

FROST & SULLIVAN

沙利文

肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）疗法 行业现状与发展趋势白皮书

二零二四年

www.frostchina.com

版权所有

©2024弗若斯特沙利文



扫码了解详情

■ 摘要

沙利文谨此发表《肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）疗法行业现状与发展趋势白皮书》，旨在对TIL疗法行业进行全面深入分析，从政策法规、产业发展、市场需求、产品管线、技术创新等多方面探究行业发展背后的驱动因素，挖掘行业发展巨大潜力，追踪行业未来发展趋势。

■ TIL疗法发展迅速，在实体瘤治疗领域具有多重优势

20世纪下半叶TIL疗法问世，并在多个癌种中取得疗效突破，2024年首款TIL疗法获批上市。同其他免疫细胞疗法相比，TIL疗法在实体瘤治疗中具有高特异性、高安全性、广谱抗癌、疗效持久等优势，并可与其他疗法协同联用，获取更大治疗收益。TIL疗法已成为当前实体瘤免疫治疗领域极具竞争力和产业化潜力的发展方向。

■ 技术创新将进一步提升TIL疗法安全性和有效性，加速临床转化及应用

截止2024年12月，全球已经有近百条正在进行的临床TIL疗法管线，近年来发展迅猛。围绕提高安全性和有效性两个方向，TIL疗法呈现出多种创新研发趋势，如降低预处理强度和IL-2使用、工程化TIL、探索联合疗法以及改善TIL的生产工艺等。未来，随着技术进一步成熟，具备优良安全性和更好治疗效果的TIL疗法将引领抗肿瘤治疗迈上新台阶。

■ TIL疗法市场方兴未艾，市场前景广阔

市场需求、技术创新、政府政策支持、投资增长等是驱动全球包括中国TIL疗法行业发展的主要因素，持续推动TIL疗法市场快速增长。随着全球资本不断加大对于TIL疗法领域的投入，行业监督管理更加完善，新一代TIL疗法的可及性和接受度不断提高，TIL疗法行业迎来蓬勃发展。中国TIL疗法行业公司已成为全球范围内资本关注的重点领域，多家企业具备技术创新优势。

■ 名词解释

释义项	释义内容
NMPA	National Medical Products Administration, 国家药品监督管理局
FDA	Food and Drug Administration, 美国食品药品监督管理局
CDE	Center for Drug Evaluation, 国家药品监督管理局药品审评中心
IND	Investigational New Drug, 新药临床研究在进行临床试验前, 需要进行的研究性新药 (IND) 申请
NDA	New Drug Application, 新药申请指药物完成临床试验后提交的新药注册申请
BLA	Biologics License Application, 生物制品许可申请
HDI	Human Development Index, 人类发展指数是联合国开发计划署制定的一项针对国家的健康、教育及收入的测量指标, 以替代对国家发展的纯经济评估, 例如GDP增长
临床研究	临床研究是医学研究和卫生研究的一部分, 其目的在于建立关于人类疾病机理、疾病防治和促进健康的基础理论。临床研究涉及对医患交互和临床资料、数据或患者群体资料的研究
临床试验	临床试验是指任何在人体 (病人或健康志愿者) 进行药物的系统性研究。以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄, 目的是确定试验药物的疗效与安全性
药物靶点	存在于组织细胞, 与疾病发生有因果关系或参与疾病发展, 与药物相互作用, 并可通过药物对其进行调节而实现治疗目的的特定生物分子。药物靶点涉及受体、酶、离子通道、免疫系统、基因等
T细胞	来源于骨髓成熟于胸腺的淋巴细胞。在人体胚胎期和初生期, 骨髓中的一部分多能干细胞或前T细胞迁移到胸腺内, 在胸腺激素的诱导下分化成熟, 成为具有免疫活性的T细胞, 主要功能是免疫调节
NK细胞	自然杀伤细胞 (Natural Killer Cell, NK) 是机体重要的免疫细胞, 不仅与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节有关, 而且在某些情况下参与超敏反应和自身免疫性疾病的发生, 能够识别靶细胞、释放杀伤介质
巨噬细胞	巨噬细胞是一种位于组织内的白血球, 主要功能是对细胞残片或病原体进行吞噬作用, 并呈递相应抗原, 以此激活其它免疫细胞以对病原体做出反应
DC细胞	树突状细胞 (Dendritic Cell, DC) 因其表面具有星状多形性或树枝状突起而得名, 是机体功能最强的专职抗原递呈细胞, 成熟的树突状细胞能有效激活初始T细胞, 处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节

■ 名词解释

释义项	释义内容
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product，前沿疗法药物是指主要运用基因（核酸）、细胞、人体组织来治疗疾病，并可批量化生产的创新性药物及医药产品
ACT	Adoptive T-cell Therapy，肿瘤过继性T细胞免疫治疗是指利用患者自身或供者的T淋巴细胞，经体外诱导筛选或基因修饰使其具有肿瘤特异性杀伤活性，再将其扩增至一定数量后回输患者体内从而发挥肿瘤杀伤效应的一种治疗方法
MOA	Mechanism of Action，作用机制亦称作用机理，在药理学和毒理学中是指一个特定分子（如药物分子、毒物分子）在分子层面上发挥特定药理或毒理作用的机理
抗原	是指能引起抗体生成或T细胞反应的物质
抗体	是指机体由于抗原的刺激而产生的可识别并结合抗原的蛋白质，由B细胞免疫反应分泌产生
细胞因子	由免疫和非免疫细胞经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质。细胞因子一般通过结合相应受体调节细胞生长、分化和效应，调控免疫应答
免疫原性	是指能引起免疫应答的性能，即抗原能刺激特定的免疫细胞，使免疫细胞活化、增殖、分化，最终产生免疫效应物质抗体和致敏淋巴细胞的特性
APC	Antigen-Presenting Cell，抗原呈递细胞是指能够摄取、加工处理抗原，并将处理过的抗原呈递给T细胞的一类免疫细胞
TME	Tumor Microenvironment，肿瘤微环境是指肿瘤细胞存在的周围微环境，包括周围的血管、免疫细胞、成纤维细胞、骨髓源性炎性细胞、各种信号分子和细胞外基质，通过细胞因子、有丝分裂原和生长因子的复杂网络相互作用以激活肿瘤生长
CD28	CD28是T淋巴细胞表面表达的共刺激分子，对T细胞的活化起到重要作用
IL-2	Interleukin 2，白细胞介素-2是细胞因子中白细胞介素的一种，负责调节白细胞（通常是淋巴细胞）的免疫活性。IL-2通过与淋巴细胞表面的IL-2受体结合来发挥作用
Treg	Regulatory T cell，调节性T细胞是具有负调节机体免疫反应的淋巴细胞，通常起着维持自身耐受和避免免疫反应过度损伤机体的重要作用，但也参与肿瘤细胞逃避机体免疫监视和慢性感染

■ 目录

第一章 抗肿瘤治疗市场概览

1.1 全球及中国肿瘤发病人数分析	09
1.1.1 肿瘤定义分类及特征	09
1.1.2 全球癌症流行病学数据分析	09
1.1.3 中国癌症流行病学数据分析	10
1.2 代表性抗肿瘤治疗方式分析	12
1.3 全球及中国抗肿瘤药物市场分析	13
1.3.1 全球抗肿瘤药物市场拆分	13
1.3.2 中国抗肿瘤药物市场拆分	14
1.4 肿瘤免疫疗法发展与分类	15
1.4.1 肿瘤免疫治疗概念定义及发展历史	15
1.4.2 肿瘤免疫疗法的作用机制及主要分析	16

第二章 TIL疗法行业介绍

2.1 TIL疗法发展历程	21
2.2 TIL疗法实体瘤领域治疗优势分析	23
2.3 TIL疗法的细胞来源与制备	26
2.3.1 TIL疗法细胞来源分析	26
2.3.2 常规TIL疗法制备流程	27
2.4 TIL疗法行业挑战	28
2.4.1 TIL疗法技术挑战	28
2.4.2 TIL疗法临床应用挑战	30
2.4.3 TIL疗法审评审批挑战	31
2.4.4 TIL疗法商业化挑战	32

■ 目录

2.5	君赛生物新型TIL疗法优势	-----	33
2.6	TIL疗法行业上下游产业链分析	-----	34
第三章 已上市TIL疗法产品及在研管线分析			
3.1	已上市TIL疗法分析	-----	36
3.1.1	Lifileucel上市历程分析	-----	36
3.1.2	Lifileucel关键临床试验分析	-----	37
3.1.3	Lifileucel主要挑战分析	-----	38
3.1.4	Lifileucel黑框警告解读	-----	39
3.1.5	Lifileucel上市意义分析	-----	40
3.2	TIL疗法在研管线分析	-----	41
3.2.1	细胞疗法及TIL疗法在研管线数据分析	-----	41
3.2.2	TIL疗法在研管线全景分析	-----	42
3.2.3	TIL疗法重点在研管线分析	-----	43
3.2.4	中国TIL疗法重点在研管线分析	-----	44
3.2.5	TIL疗法研发趋势分析	-----	45
第四章 TIL疗法市场未来发展趋势分析			
4.1	TIL疗法市场驱动因素分析	-----	48
4.1.1	全球TIL疗法市场驱动因素分析	-----	48
4.1.2	中国TIL疗法市场驱动因素分析	-----	49
4.2	TIL疗法资本市场表现分析	-----	51
4.2.1	全球TIL疗法资本市场表现分析	-----	51
4.2.2	中国TIL疗法资本市场表现分析	-----	53

■ 目录

4.3	TIL疗法市场未来发展趋势分析	-----	55
4.3.1	TIL疗法商业化策略分析	-----	55
4.3.2	TIL疗法产业未来发展趋势分析	-----	59
•	法律声明	-----	61
•	联系我们	-----	62

-
-
-
-
-
-

第一章

抗肿瘤治疗市场概览

01



1.1 全球及中国肿瘤发病人数分析

肿瘤由机体细胞异常增殖形成，可进一步区分为良性肿瘤和恶性肿瘤。恶性肿瘤造成全球22.8%的非传染性疾病死亡，机体危害大，疾病负担重

1.1.1 肿瘤定义分类及特征

肿瘤（Tumor, Neoplasm）是以细胞异常增殖为特点的一大类疾病，由机体细胞异常增殖形成，常在机体局部形成肿块（Mass）。多数肿瘤一般可以将其区分为良性肿瘤（Benign Tumor）和恶性肿瘤（Malignant Tumor）；还有一些肿瘤在组织形态和生物学行为介于两者之间，被称为交界性肿瘤（Borderline Tumor）。恶性肿瘤（癌症）可根据肿瘤发病位置、组织来源以及形态特征等进一步区分为实体肿瘤和血液肿瘤。

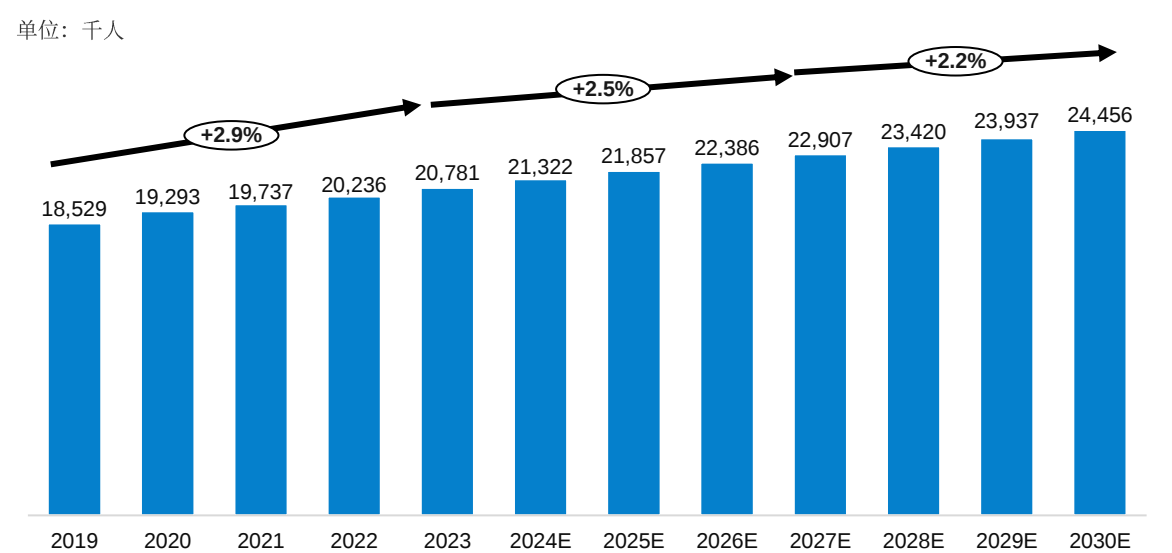
图：肿瘤分类定义及特征

	分类	定义及特征
肿瘤分类	良性肿瘤	良性肿瘤一般被称为“瘤”，无浸润和转移能力，生长速度缓慢，色泽及质地接近相应的正常组织。 对机体危害小
	恶性肿瘤（癌症）	容易向周围组织浸润，生长速度快，治疗后易复发、转移，大多数肿瘤种目前无有效治疗手段，死亡率高。 对机体危害大
	交界性肿瘤	少数肿瘤形态上属良性，但常浸润性生长，切除后易复发或出现转移，在生物学行为上介于良性与恶性之间

1.1.2 全球癌症流行病学数据分析

据世界卫生组织（World Health Organization, WHO）下属的国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer, IACR）数据显示，全球16.8%的死亡病例由癌症造成；同时癌症导致了全球近十分之三非传染性疾病患者的过早死亡（30~69岁人群中为30.3%）。

图：全球肿瘤发病人数（2019-2030E）



来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

1.1 全球及中国肿瘤发病人数分析

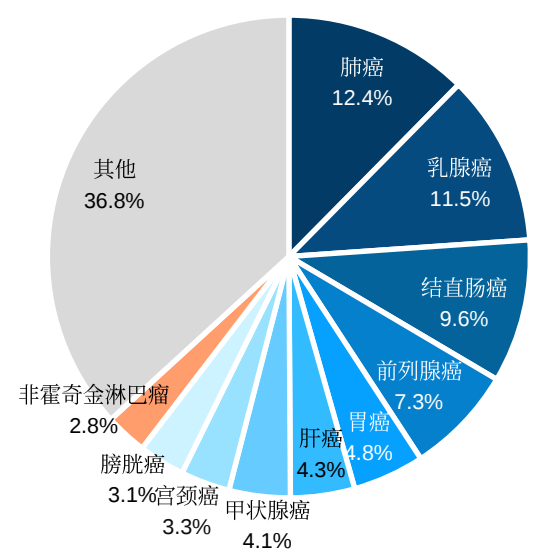
全球及中国癌症死亡及新发病例中，实体肿瘤占据大多数。多数实体肿瘤确诊时已是中晚期，预后不佳，目前仍缺乏有效的治疗手段

据IACR统计数据显示，2022年发病率最高的五种癌症均为实体瘤，占全球癌症总体发病的45%以上，相应的癌种依次为肺癌（12.4%）、乳腺癌（11.5%）、结直肠癌（9.6%）、前列腺腺癌（7.3%）和胃癌（4.8%）。

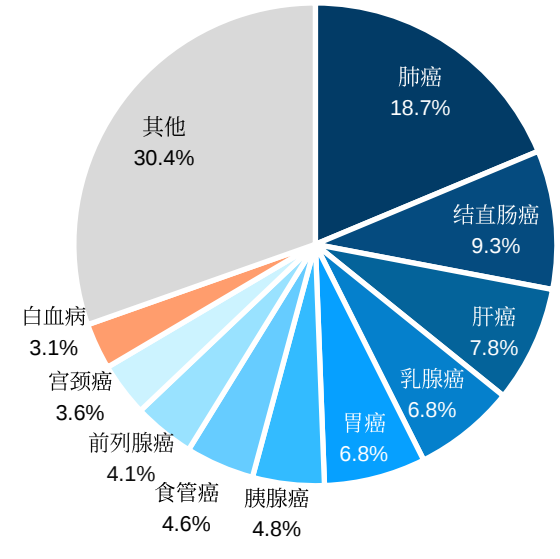
此外，实体瘤也是导致癌症相关死亡的主要原因，仅肺癌就占2022年总体癌症死亡人数的18.7%，其次为结直肠癌（9.3%）、肝癌（7.8%）、乳腺癌（6.8%）和胃癌（6.8%）。

实体瘤通常生长速度较快，并伴随侵袭局部组织及远处转移的特点。实体瘤患者多在晚期才得以确诊，预后不佳，已成为全球范围内的主要疾病负担之一。

图：2022年全球癌症新发病例占比



图：2022年全球癌症死亡病例占比



1.1.3 中国癌症流行病学数据分析

据中国国家癌症中心（National Cancer Center, NCC）发布的统计数据显示，2022年中国癌症新发病例约为482.5万例，发病前五位的癌症类型依次为肺癌（22.0%）、结直肠癌（10.7%）、甲状腺癌（9.7%）、肝癌（7.6%）和胃癌（7.4%），共占癌症新发病例的57.4%。

2022年中国癌症死亡病例约为257.4万例，肺癌（28.5%）、肝癌（12.3%）、胃癌（10.1%）、结直肠癌（9.3%）和食管癌（7.3%）是位列中国癌症死亡前五的原因，占癌症死亡病例总数67.5%。

肺癌在我国的疾病负担较重，居于中国癌症发病率和死亡率之首。除肺癌以外，癌症死因排名第二至五位癌症，均为消化系统癌症。

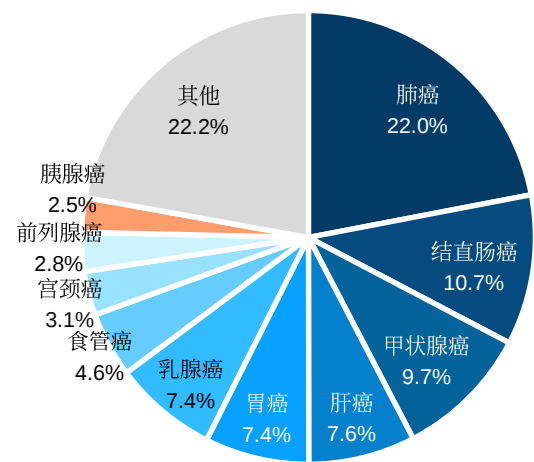
来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

1.1 全球及中国肿瘤发病人数分析

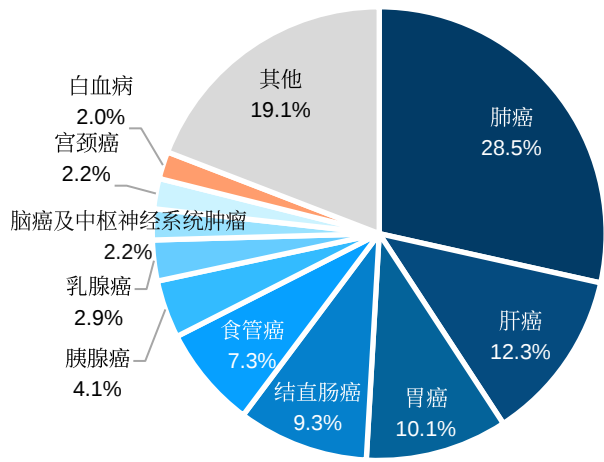
中国癌症死亡病例数最高的三大癌症为肺癌、肝癌和胃癌。全球范围内癌症发病人数上升、发病年龄提前，同时癌症发病率也和国家发展指数相关；推广癌症早诊早治有望降低全球癌症负担

中国癌症新发病例数最高的三大癌症分别为肺癌、结直肠癌和甲状腺癌，和全球新发病例数最高的三大癌症有两个相同。中国癌症死亡病例数最高的三大癌症为肺癌、肝癌和胃癌，其中肝癌死亡率较高，这可能和中国烟酒摄入以及乙肝传染等因素相关。

图：2022年中国癌症新发病例占比



图：2022年中国癌症死亡病例占比



图：癌症流行病学数据分析

➢ 每年癌症的发病人数仍呈现上升趋势，根据IARC数据预测，2050年全球将有超过3500万例癌症新增病例，比2022年增加77%

➢ 随着人类发展指数（HDI）增加，癌症发病风险升高，但癌症死亡风险受HDI水平的影响较小，而中低HDI国家的癌症发病负担增幅显著

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析



➢ 恶性肿瘤发病率随年龄增加而上升，但是近年来数据显示，癌症发病率在上升的同时总体呈现低年龄组发病构成增加的趋势，即人群癌症发病年龄前移

➢ 肺癌、肝癌、胃癌等多种癌症，可通过早期预防降低发病率；诊疗技术进步提高癌症患者生存率。以肺癌为例，国家医保局每年为农村高发地区居民提供肺癌风险评估和低剂量螺旋CT筛查，有效降低了疾病负担

1.2 代表性抗肿瘤治疗方式分析

随着人类对于肿瘤认知不断加深，治疗方式也在迅速发展，放化疗、靶向药以及免疫疗法的进展为肿瘤治疗带来了新的希望，多种治疗方式助力提高肿瘤患者生存期

人类和肿瘤抗争已有数千年历史，随着人类对于肿瘤认知的不断深入，从肿瘤组织到细胞再到基因层面，肿瘤治疗方式也在不断革新，从手术、放化疗、靶向药再到最新的免疫疗法，人们开发出越来越多的肿瘤治疗方式，同时肿瘤患者预后也在不断改善。

图：主要抗肿瘤治疗方式介绍及分析

	抗肿瘤治疗方式	治疗原理及意义
	手术	在手术过程中切除肿瘤和附近组织。最适合局限于一个区域的早期肿瘤，对于已经出现转移的肿瘤作用有限
	化学疗法（化疗）	使用一种或多种抗癌药物来阻止或减缓肿瘤细胞的生长。针对所有快速生长的细胞，会引起疲劳、脱发、容易瘀伤和出血以及感染等副作用，常配合其他治疗进行
	放射疗法（放疗）	通过高剂量的辐射可以杀死肿瘤细胞并缩小肿瘤，但会对周围的健康细胞产生影响，容易引起疲劳、脱发和皮肤变化等副作用，常配合其他治疗进行
	靶向疗法	作用于与肿瘤相关的特定靶点，对正常细胞的危害比传统疗法小，包括小分子药物和单克隆抗体等
	免疫疗法	诱导患者自身免疫系统对抗肿瘤，主要包括细胞因子、单克隆抗体、免疫检查点抑制剂、细胞免疫疗法和肿瘤疫苗等

图：抗肿瘤治疗代表类型药物分析

	小分子靶向药	大分子靶向药	TIL疗法
活性成分	化合物	蛋白质	患者自体免疫细胞
给药周期	每天~数天	数天~数周	单次给药
给药方式	口服/注射	注射	注射
是否个性化	否	否	是
靶向性	较差（易脱靶）	较好，但受限于靶点选择	好，可靶向多个靶标
耐药性	容易	一般	免疫细胞靶向多个肿瘤抗原，不易产生耐药性

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

1.3 全球及中国抗肿瘤药物市场分析

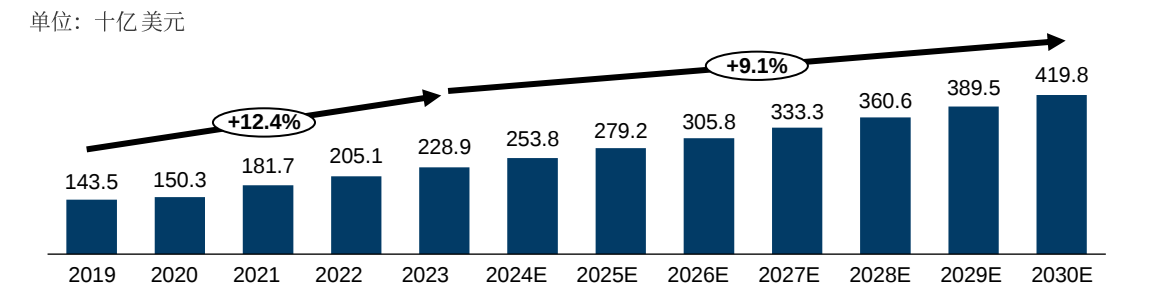
随着癌症新发人数不断增多，肿瘤临床治疗需求持续攀升，推动抗肿瘤药物市场规模不断扩大，其中肿瘤免疫疗法市场也不断增加

1.3.1 全球抗肿瘤药物市场拆分

近年来癌症发病率不断提升，全球范围内对于抗肿瘤药物的临床需求日益增加，随着癌症诊疗技术的提升，抗肿瘤药物市场规模正在逐渐扩大。

根据弗若斯特沙利文数据分析，全球抗肿瘤药物市场规模已经从2019年的1,435亿美元增长到2023年的2,289亿美元，年复合增长率为12.4%。预计到2030年，全球抗肿瘤药物市场规模将达到4,198亿美元，年复合增长率为9.1%。

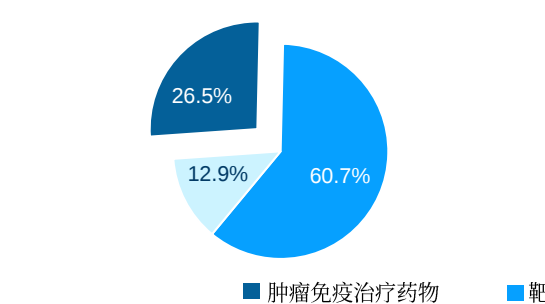
图：全球抗肿瘤药物市场规模（2019-2030E）



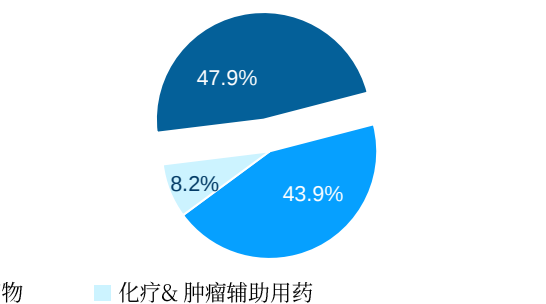
近年来，抗肿瘤药物在获批数量和疾病范围上，均取得了极大突破。2000年至2004年间，FDA平均每年批准的药物为7.4个，而在2023年，FDA的药物评估与研究中心（Center for Drug Evaluation and Research, CDER）批准了55种新药，这一变化主要是由靶向药物和生物制剂获批的增加驱动。以肿瘤免疫治疗为代表的新型治疗方法的快速发展，不仅更新了药物研发的理念，同时加速了未来将会上市的创新药物进程，推动着抗肿瘤药物市场的蓬勃发展。

据弗若斯特沙利文数据分析，2023年全球抗肿瘤药物市场以靶向药物（包括抗体和小分子靶向药物等）为主导，占整体市场规模的60.7%；不过随着免疫治疗的发展和普及，预计到2030年，免疫治疗将占据全球抗肿瘤药物市场的47.9%，肿瘤免疫治疗将会成为抗肿瘤药物市场增长的重要推动力。

图：2023年全球抗肿瘤药物市场拆分



图：2030年全球抗肿瘤药物市场拆分



来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

1.3 全球及中国抗肿瘤药物市场分析

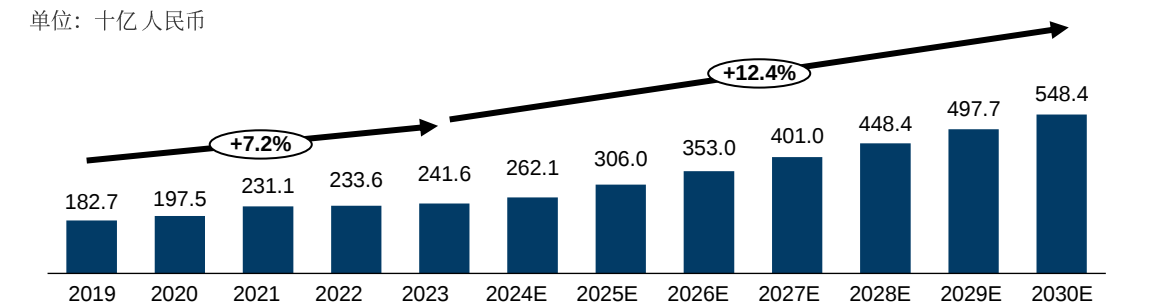
中国抗肿瘤药物市场整体规模稳步上升，未来增速超过全球增速。中国肿瘤免疫治疗技术发展迅速，市场占比显著提升

1.3.2 中国抗肿瘤药物市场拆分

据弗若斯特沙利文数据分析，中国抗肿瘤药物市场规模从2019年的1,827亿元增长至2023年的2,416亿元，期间年复合增长率为7.2%，预计中国抗肿瘤药物市场在2030年将会达到人民币5,484亿元，2023-2030年的年复合增长率为12.4%。

同全球抗肿瘤药物市场增速相比，中国2023-2030年增速更快，并有望继续保持稳步增长的态势。

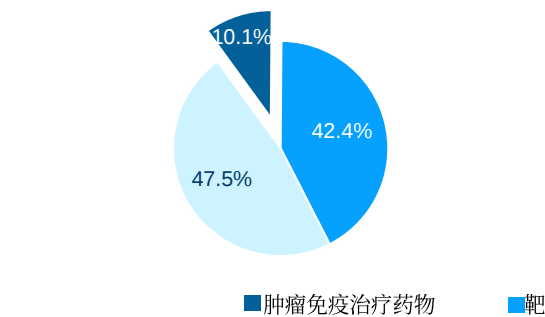
图：中国抗肿瘤药物市场规模（2019-2030E）



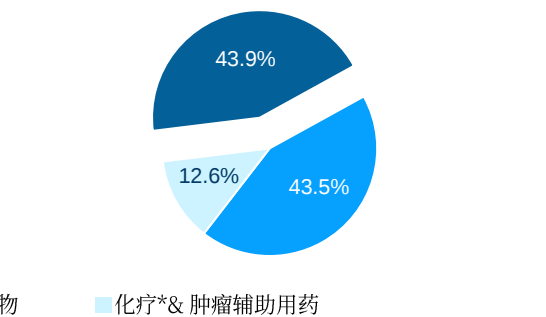
据弗若斯特沙利文数据分析，2023年中国抗肿瘤药物市场以化疗药物为主，占整体抗肿瘤药物市场的47.5%，这和全球癌症治疗以靶向药（60.7%）为主存在差别，国内靶向药的引进及自主研发和临床普及程度相对国外一些发达国家和地区仍旧存在差距。

不过随着靶向药物和免疫治疗药物的上市和普及，未来中国相关药物的市场占有率有望进一步提升。据弗若斯特沙利文数据分析，预计到2030年，中国抗肿瘤药物市场中，靶向药市场份额将有所上升，免疫疗法的市场份额将得到大幅度提升，预计到2030年达到43.9%，成为中国抗肿瘤药物市场的主力军，支撑中国抗肿瘤药物市场规模进一步扩大。

图：2023年中国抗肿瘤药物市场拆分



图：2030年中国抗肿瘤药物市场拆分



注*：化疗包括化学药，中药注射液
来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

1.4 肿瘤免疫疗法发展与分类

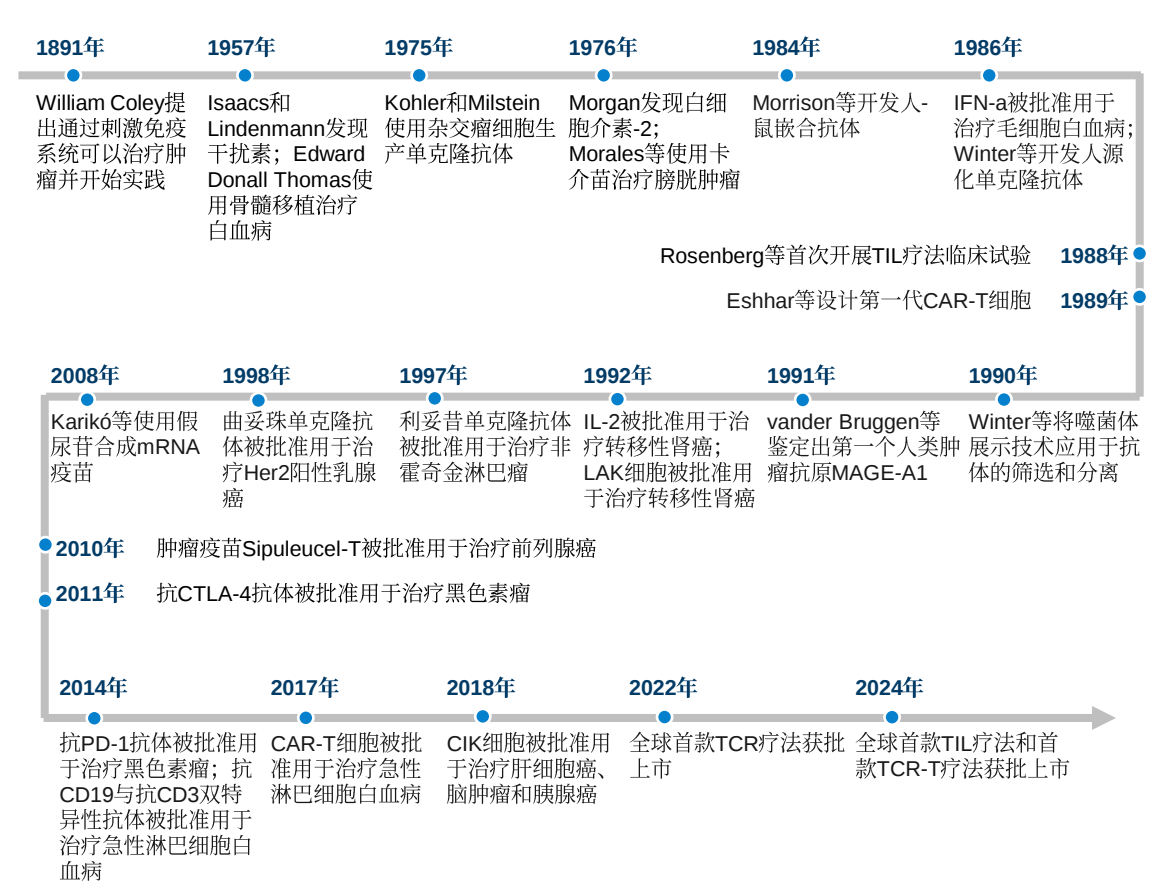
肿瘤免疫疗法发展至今已有超百年历史，目前已经发展成为继手术、放化疗、靶向药之后的第四大癌症治疗技术

1.4.1 肿瘤免疫治疗概念定义及发展历史

肿瘤免疫疗法（Cancer Immunotherapy）指的是利用人体免疫系统对抗癌症的方法，免疫肿瘤学（Immunoncology）则是研究如何通过免疫系统来对抗癌症的学科。最早将免疫疗法用于癌症治疗的是19世纪末来自美国威廉·科利（William Coley）医生，其通过为癌症患者注射科利毒素（Coley's Toxin，多种细菌的混合物）引起肿瘤的消退，但是因为当时免疫系统研究尚处早期，并未得到广泛关注。

此后百年间随着科学的发展，人们对于癌症和免疫的研究逐渐深入，并最终于21世纪初提出免疫编辑学说，即肿瘤的发生发展需要经过：免疫监视-免疫平衡-免疫逃逸阶段，确立了免疫系统在肿瘤发展中的重要作用，此后免疫治疗迅速发展，现已发展成为继手术、放化疗以及靶向药之后的新一代肿瘤治疗技术。

图：现代肿瘤免疫治疗发展主要历史



来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

1.4 肿瘤免疫疗法发展与分类

人体免疫系统庞大、复杂且精细，多种免疫细胞相互协作发挥肿瘤识别、监视及杀伤作用

1.4.2 肿瘤免疫疗法的作用机制及主要分析

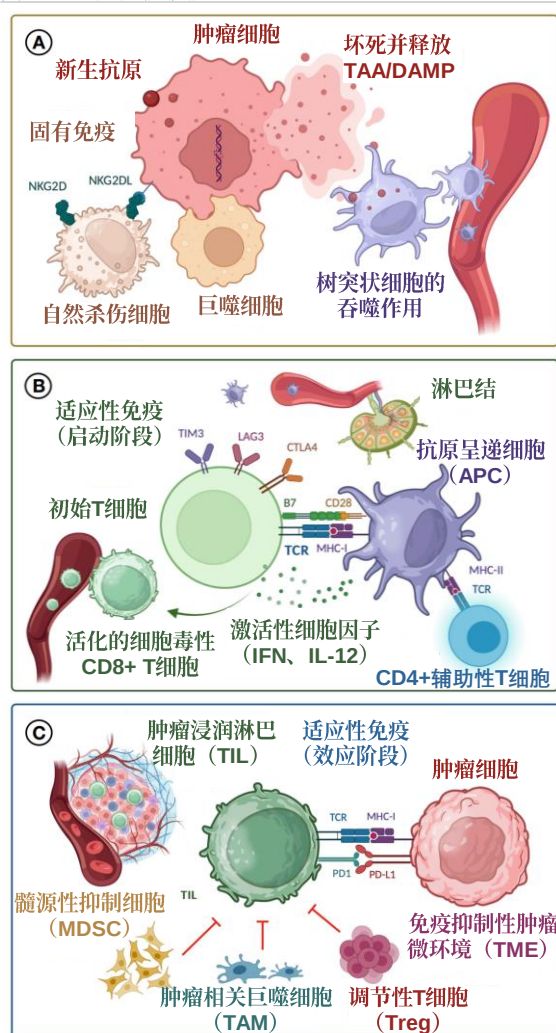
人体的免疫系统庞大、复杂而精细。根据免疫编辑理论,肿瘤细胞最终发展成为癌症需要经过免疫逃逸阶段,即肿瘤细胞躲过免疫细胞的杀伤作用。因此,人类可以从多个方向开发针对肿瘤的免疫疗法。在人体的免疫系统中,T淋巴细胞(T-lymphocyte)主导细胞免疫,此外,自然杀伤细胞(Natural Killer Cell, NK细胞)、树突状细胞(Dendritic Cell, DC细胞)均参与到肿瘤细胞的识别及杀伤过程。

抗肿瘤免疫反应涉及多种调节与负反馈机制。恶变细胞被巨噬细胞和NK细胞识别并攻击后会释放异常蛋白质，这些蛋白质被树突状细胞等抗原呈递细胞（Antigen-Presenting Cell, APC）吞噬。随后，APC通过MHC-I（Major Histocompatibility Complex-I, MHC-I）分子将肿瘤相关抗原（Tumor-Associated Antigen, TAA）肽段呈递给初始CD8+T细胞，促使其活化并分化为具有细胞毒性的效应T细胞。同时，CD4+辅助T细胞通过与MHC-II分子-抗原肽复合物结合，促进B细胞产生抗体，并通过分泌细胞因子和激活树突状细胞进一步增强CD8+T细胞的功能。活化的CD8+T细胞随后迁移至肿瘤部位，识别肿瘤抗原，启动免疫效应阶段，最终导致肿瘤细胞死亡。同血液瘤相比，实体肿瘤组织会形成独特的肿瘤微环境（Tumor Microenvironment, TME），阻碍淋巴细胞浸润，通过肿瘤微环境抑制淋巴细胞活性，

使其无法发挥肿瘤杀伤作用，因此可以浸润到肿瘤部位的淋巴细胞就显得非常重要。研究显示肿瘤浸润淋巴细胞（Tumor-Infiltrating Lymphocyte, TIL）的数量和表型在实体肿瘤的治疗及预后预测中起着关键作用。

基于抗肿瘤免疫机制，在临床前研究以及临床阶段展开了大量围绕T细胞进行的研究项目和临床试验，肿瘤免疫疗法在近几年也迅速发展，并发展成为肿瘤治疗的重要技术。

图：抗肿瘤免疫反应机制



来源：文献检索，沙利文分析

1.4 肿瘤免疫疗法发展与分类

免疫检查点抑制剂通过激活T细胞或解除T细胞免疫抑制，发挥抗肿瘤作用；肿瘤疫苗则通过肿瘤相关抗原激活T细胞，达到肿瘤治疗目标

■ 免疫检查点抑制剂治疗

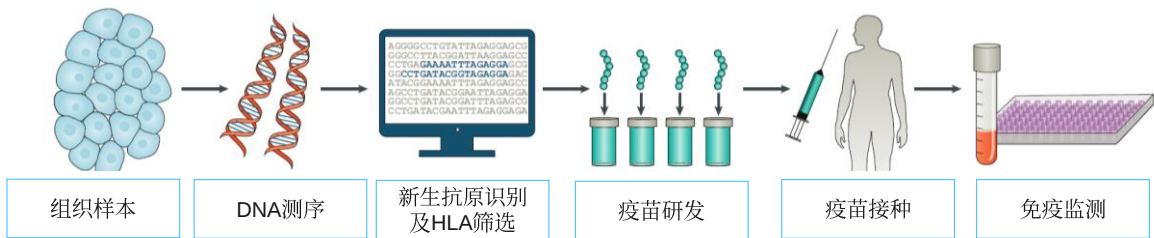
在人体的免疫系统中，免疫检查点（Immune Checkpoint）作为一类免疫调控分子，在限制机体免疫系统过度激活、维持机体免疫稳态过程中发挥重要作用。目前研究中关注度最高同时也是临床应用效果最好的两个T细胞免疫检查点分子分别为细胞毒性T淋巴细胞抗原-4（Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen-4, CTLA-4）和程序性细胞死亡受体-1（Programmed Death-1, PD-1）。

CTLA-4是一种在T细胞上表达的免疫抑制受体，其主要功能是调控T细胞的活化和增殖。正常情况下，CTLA-4在免疫应答的早期阶段发挥作用，以防止免疫反应过度活化。使用CTLA-4分子抑制剂可以解除CTLA-4对T细胞的抑制作用，增强机体免疫细胞的抗肿瘤效应。PD-1是一种在T细胞、B细胞和自然杀伤细胞上表达的免疫抑制受体。PD-1与其主要配体PD-L1和PD-L2结合后，可以传递抑制信号；肿瘤细胞通过高表达PD-L1与T细胞上的PD-1结合，抑制T细胞的杀伤作用。使用PD-1或者其配体PD-L1、PD-L2的单克隆抗体选择性阻断肿瘤细胞与T细胞之间PD-1与配体结合，可以解除肿瘤细胞对于免疫细胞的抑制，进而使得免疫细胞发挥肿瘤杀伤作用。

■ 肿瘤疫苗

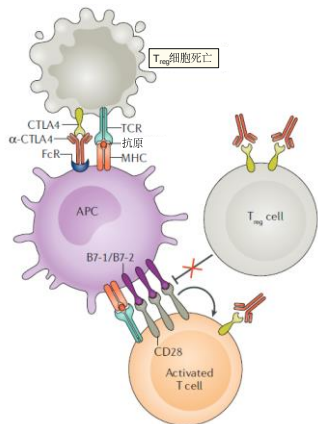
肿瘤疫苗是通过肿瘤相关抗原、肿瘤多肽或肿瘤细胞裂解产物等诱导机体产生肿瘤特异性的免疫应答反应，进而达到肿瘤预防及治疗目的的一种治疗方式。根据其作用可以分为预防性肿瘤疫苗和治疗性肿瘤疫苗两大类。目前临床上普及度较高的预防性肿瘤疫苗包括乙型肝炎疫苗和人乳头瘤病毒疫苗；治疗性肿瘤疫苗主要针对肿瘤患者，通过免疫诱导病人体内产生特异性抗体、效应细胞和特异性免疫记忆细胞，达到治疗肿瘤目的，目前上市的有DC疫苗等。

图：肿瘤疫苗生产流程图

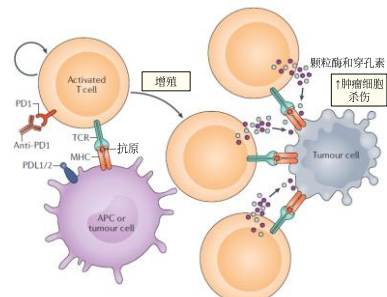


来源：文献检索，沙利文分析

图：CTLA-4单克隆抗体介导的免疫治疗



图：PD-1/PD-L1介导的免疫治疗



1.4 肿瘤免疫疗法发展与分类

T细胞是介导人体细胞免疫的核心细胞类型，基于T细胞研发的相关过继疗法主要包括TIL疗法、CAR-T疗法以及TCR-T疗法等

■ 过继性T细胞免疫治疗

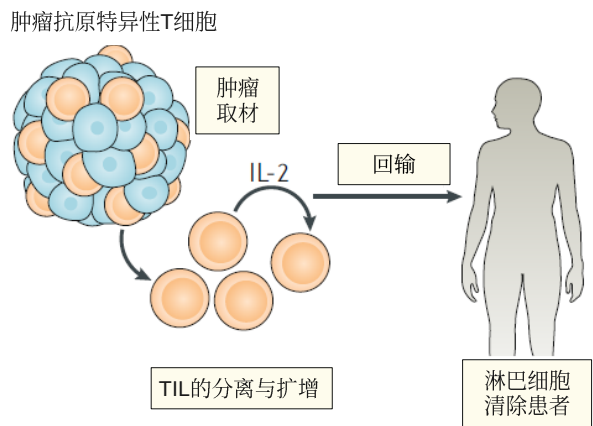
T细胞是细胞免疫最重要的组成部分，也是人体免疫应答中最重要的细胞类型，负责细胞介导的免疫应答，其效应形式有两种：第一种是与靶细胞特异性结合，破坏靶细胞膜，直接杀伤靶细胞；另一种是释放细胞因子，最终扩大和增强免疫效应。目前基于T细胞的过继性细胞免疫疗法主要有肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）疗法、T细胞受体基因修饰T细胞（T Cell Receptor T-Cell, TCR-T）疗法和嵌合抗原受体T细胞（Chimeric Antigen Receptor T-Cell, CAR-T）疗法。

TIL疗法：TIL疗法所用细胞主要来源于切除的肿瘤组织。该疗法将自体TIL细胞收集起来在体外激活后进行大量扩增，重新注入到已进行淋巴细胞清除的患者体内，识别肿瘤特异性抗原并摧毁肿瘤细胞。

TCR-T疗法：TCR-T疗法所用细胞来源于外周血。该疗法通过将包含基因工程化的糖蛋白抗原结合域的TCR α -链和 β 链导入T细胞对T细胞受体进行基因改造，基因改造后的T细胞对人类白细胞抗原（Human Leukocyte Antigen, HLA）呈递的肿瘤新抗原具有更高特异性，从而靶向杀死肿瘤细胞。

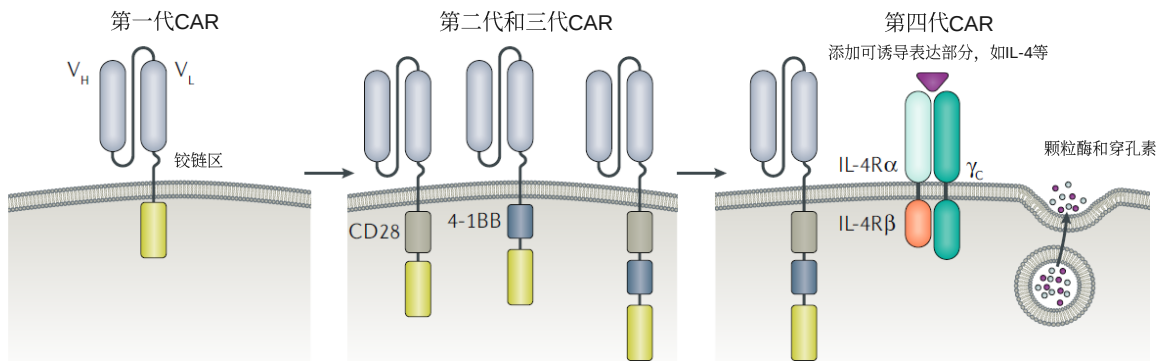
CAR-T疗法：CAR-T疗法所用细胞同样来源于外周血。该疗法将能识别TAA的CAR基因通过基因工程引入T细胞，从而绕过MHC限制并直接结合肿瘤细胞上的抗原，产生特异性细胞毒性效应，杀死肿瘤细胞。

图：TIL疗法治疗过程（多数制备过程及回输后需要IL-2促进扩增）



注：淋巴细胞清除是细胞疗法的一个重要步骤，主要作用是消耗和调节内源性淋巴细胞、调节微环境以改善回输细胞扩增和持久性

图：CAR-T疗法CAR结构发展历程



来源：文献检索，沙利文分析

1.4 肿瘤免疫疗法发展与分类

肿瘤免疫治疗尤其是细胞免疫治疗已经成为抗肿瘤治疗的重要组成部分，近年来突破不断。其中CAR-T疗法在血液瘤治疗中不断取得突破，TIL疗法则聚焦实体瘤，有望改善实体瘤患者预后

过继性T细胞免疫治疗近年来在癌症治疗中发挥出越来越重要的作用。CAR-T细胞疗法自2017年上市以来，在多种血液肿瘤中均发挥出良好的治疗效果；但是目前CAR-T疗法在实体肿瘤治疗中面临多重挑战，仍有待技术的突破。TIL疗法中的TIL细胞来源于肿瘤组织，其进入肿瘤微环境能力强，因此在实体肿瘤中往往可以发挥出更好的治疗效果。据弗若斯特沙利文数据分析，2025年~2030年，全球细胞治疗市场中CAR-T细胞疗法的年复合增长率为19.2%，以TIL疗法、TCR-T疗法为首的其他特异性免疫疗法的年复合增长率将达到66.4%。

图：主要过继性T细胞疗法分析

	TIL	CAR-T	TCR-T
细胞来源	肿瘤组织	外周血	外周血
培养周期	16~22天	21~28天	暂无标准培养周期
基因编辑	一般不需要	需要	需要
靶向性	多异质性靶点	有（膜抗原）	有
安全性	较高*	较低	较低
进入肿瘤微环境能力	强	弱	一般
存活时间	一般	较长	长
实体瘤临床有效性	多种类型实体瘤	实体瘤治疗效果欠佳	少数类型实体瘤
优点	• 肿瘤特异性强 • 几乎没有脱靶毒性 • 可杀伤实体瘤	• 膜表面抗原识别能力强 • 血液瘤疗效优异 • 体内存活时间久	• 结构简单，易进入肿瘤微环境 • 人体天然表达，免疫排斥弱 • 体内存活久
缺点	• 肿瘤微环境的抑制作用 • 操作复杂，较难培养 • 一般需大剂量IL-2输注	• 实体瘤效果差 • 易产生脱靶毒性	• 易被肿瘤细胞免疫逃逸 • 识别机制需HLA配型

*注：TIL疗法本身安全性较高，不良事件主要来自高剂量IL-2的使用和高强度淋巴细胞清除化疗

-
-
-
-
-
-
-

第二章

TIL疗法行业介绍



02

2.1 TIL疗法发展历程

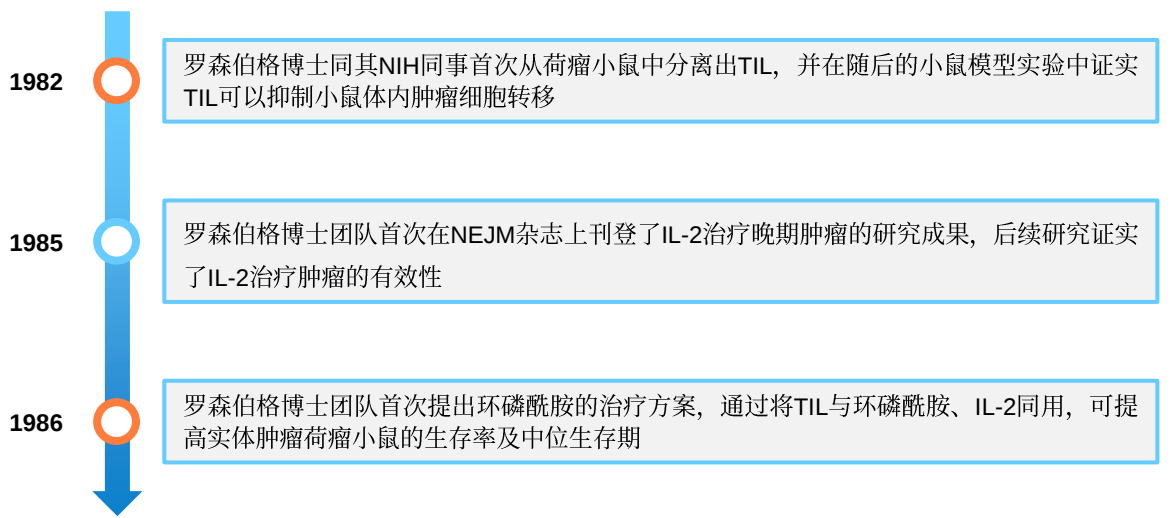
20世纪下半叶TIL疗法问世，并在多个癌种中取得疗效突破，2024年首款TIL疗法获批上市。TIL疗法已成为当前实体瘤免疫治疗领域极具竞争力和产业化潜力的发展方向

20世纪50年代，人们发现了T细胞在移植瘤抗肿瘤过程中的关键作用，这推动人们开始研究T细胞在肿瘤免疫中的作用。1982年，免疫治疗先驱史蒂文·罗森伯格（Steven Rosenberg）博士同其美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）同事率先从荷瘤小鼠肿瘤组织中分离出TIL，并在结肠癌模型中发现其可使肿瘤转移灶缩小，为TIL疗法治疗晚期恶性肿瘤奠定了基础；1985年，罗森伯格博士研究团队在《新英格兰医学杂志》（The New England Journal of Medicine, NEJM）杂志上刊登了IL-2治疗晚期肿瘤的研究成果；随后于1986年，研究发现TIL与环磷酰胺、IL-2同用，可提高晚期结肠癌的肝转移小鼠和肺转移小鼠的生存率及中位生存期。

1988年，TIL疗法开始了临床上的首次治疗尝试，同样是来自于罗森伯格博士研究团队。该项研究结果发表在NEJM杂志上，15例未接受过IL-2治疗的转移性黑色素瘤患者，经TIL治疗后达到了60%的客观缓解率，这一研究结果奠定了TIL疗法在临床实体肿瘤治疗中的重要地位。1990年，帕特里克·胡（Patrick Hwu）加入罗森伯格博士研究团队，并开始研究TIL存活时间，后续研究发现进行清髓化疗之后患者再使用IL-2可降低其毒性。2002年，罗森伯格团队的马克·达德利（Mark Dudley）等人将骨髓移植的预处理方案作为淋巴细胞清除方案应用到TIL疗法中，提高了TIL疗法的疗效，并成为后续TIL疗法的标准操作。

随着技术的成熟和发展，进入21世纪以来，TIL疗法获得广泛关注并取得了重要的进展，并在2024年迎来首款TIL疗法上市。如今TIL疗法已经成为抗癌治疗中的重要手段，有着极其广阔的市场前景。

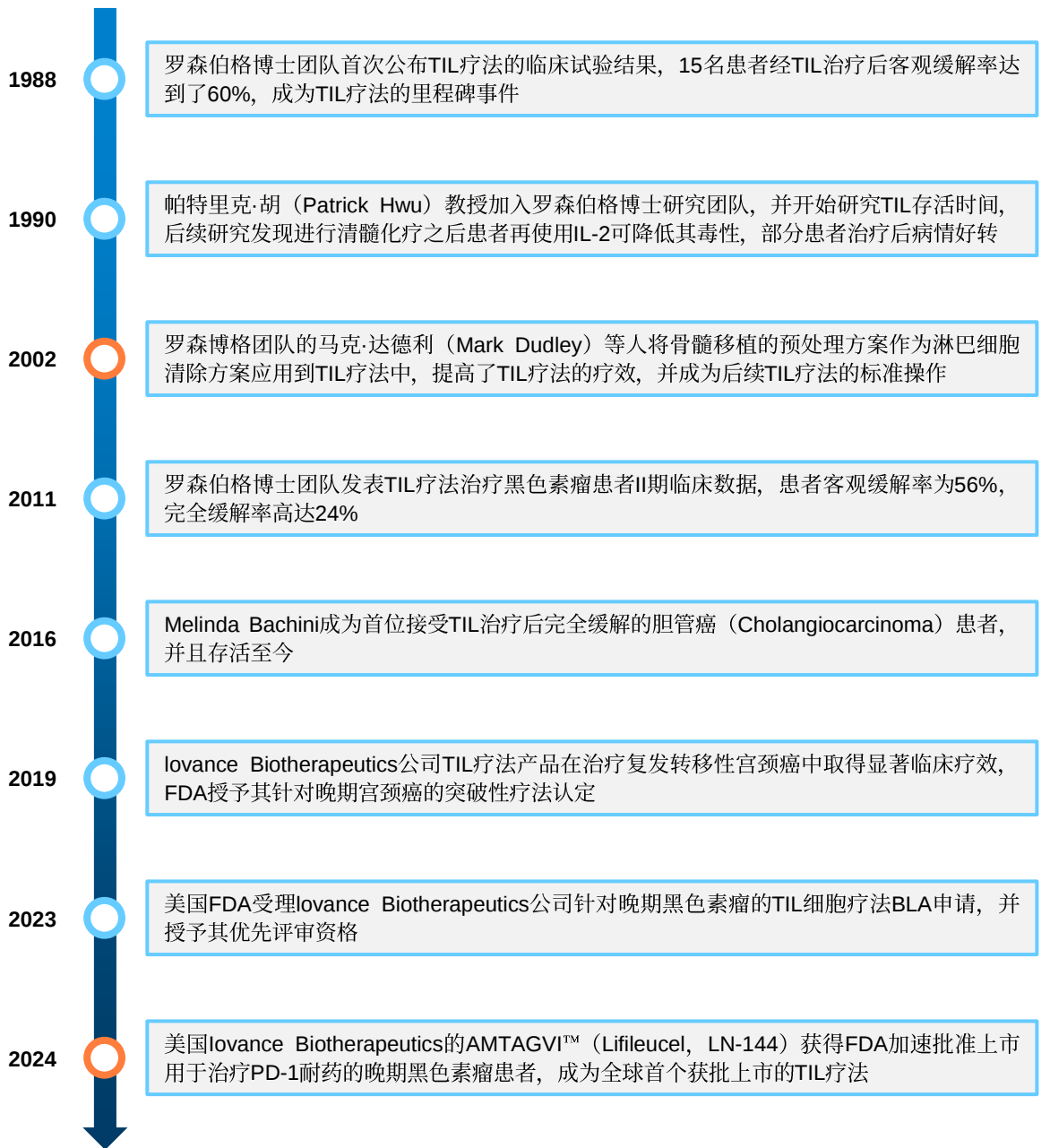
图：TIL 疗法临床发展重要历史事件（1/2）



2.1 TIL疗法发展历程

20世纪下半叶TIL疗法问世，并在多个癌种中取得疗效突破，2024年首款TIL疗法获批上市。TIL疗法已成为当前实体瘤免疫治疗领域极具竞争力和产业化潜力的发展方向

图：TIL 疗法临床发展重要历史事件（2/2）



来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

2.2 TIL疗法实体瘤领域治疗优势分析

同其他免疫细胞疗法相比，TIL疗法在实体瘤治疗中具有多重独特优势，包括高特异性、高安全性、广谱抗癌、疗效持久等，并可与多疗法协同联用，实现更大治疗获益

进入21世纪之后，尤其是近二十年，肿瘤治疗领域发展迅速，创新治疗方式不断发展，TIL疗法凭借其在实体瘤治疗的优势获得多方青睐：

1 高特异性与高安全性

肿瘤在发生发展过程中，经过多次分裂增殖，其子代细胞会呈现出分子或细胞层面的改变，进而使得肿瘤细胞生长速度、侵袭能力、响应等存在差异，这被称之为肿瘤的异质性，是恶性肿瘤的特征之一。

由于TIL疗法使用的免疫细胞是直接来自患者肿瘤中提取并由患者特异性肿瘤抗原致敏（priming），因此同其他免疫疗法相比，TIL疗法在识别和杀伤肿瘤细胞方面具有更高的特异性，有效减少了对正常细胞的损害，进而提高了治疗的安全性和有效性。

在实际的临床治疗中，TIL疗法回输的细胞量级可以达到千亿级别，安全窗口宽，患者耐受性良好，进一步证实了TIL疗法的高安全性。

2 广谱抗癌

TIL疗法凭借其独特的广谱抗癌优势，在肿瘤治疗领域展现出巨大潜力。TIL细胞天然存在于肿瘤部位，它们携带的多个TCR克隆能够识别多种肿瘤特异性抗原。因此，TIL疗法不仅能够精准地靶向特定肿瘤，还能实现广谱杀伤肿瘤细胞的作用，为治疗多种类型的肿瘤提供了新的策略。

针对TIL浸润程度较低的“冷肿瘤”，可以通过工艺优化、基因工程改造等方式，培养出足量高活性的TIL细胞。目前TIL疗法在治疗多种实体瘤，如黑色素瘤、宫颈癌、非小细胞肺癌、卵巢癌和胆管癌等疾病中均显示出显著的疗效，显示出其广谱抗肿瘤的特性。

3 优越肿瘤归巢能力

TIL来源于肿瘤组织，同外周血T细胞相比，表达和肿瘤组织更为相关的趋化因子受体。TIL回输进入人体后，因其表面表达CCR5和CCR3等趋化因子受体，使得TIL具有更强的趋化性和浸润能力，能够快速定位到肿瘤组织并有效地浸润肿瘤组织内部，接触并杀伤更多的肿瘤细胞，从而实现更好的抗肿瘤效果。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

2.2 TIL疗法实体瘤领域治疗优势分析

同其他免疫细胞疗法相比，TIL疗法在实体瘤治疗中具有多重独特优势，包括高特异性、高安全性、广谱抗癌、疗效持久等，并可与多疗法协同联用，实现更大治疗获益

4 治疗持久性

得益于TIL具有的优势，在临床试验中，TIL疗法在实体瘤治疗中展示出更持久的治疗效果。根据本杰明·克里兰（Benjamin C. Creelan）团队在2021年发表的研究成果：

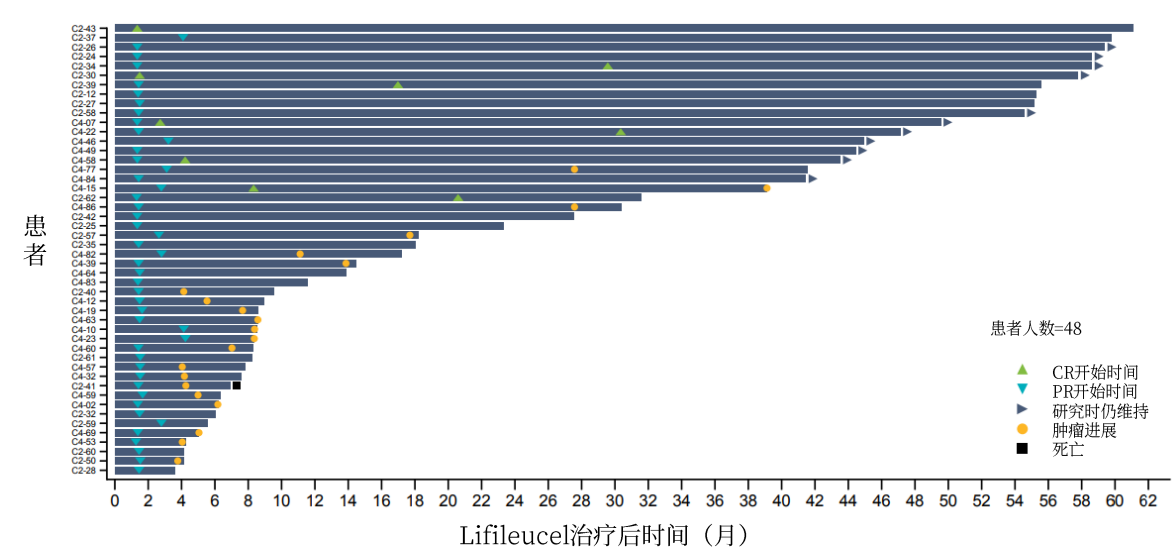
在晚期PD-1抗体耐药非小细胞肺癌患者的临床试验中，有2名患者在接受TIL治疗后，疾病完全缓解，截止到文章发表时，患者仍旧处于完全缓解状态，疗效持续已经达1.5年。

根据目前首款上市的TIL疗法Lifileucel的关键临床结果C-144-01结果显示，针对晚期（不可切除或转移性）黑色素瘤适应症：

● 截至2023年6月16日公布的数据显示，中位随访时间为48.1个月，中位持续响应时间尚未达到，4年的OS率为22.2%，最长的响应持续了59.9个月。

上述研究结果显示一次性给药的Lifileucel显示出了持久的疗效。而随着TIL疗法研究的不断深入，相信随着新技术的发展，接受治疗的患者，其生存期有望得到进一步延长。

图：晚期黑色素瘤患者接受Lifileucel治疗后的长期疗效和安全性（C-144-01 临床研究4年数据分析）



来源：文献检索，沙利文分析

2.2 TIL疗法实体瘤领域治疗优势分析

同其他免疫细胞疗法相比，TIL疗法在实体瘤治疗中具有多重独特优势，包括高特异性、高安全性、广谱抗癌、疗效持久等，并可与多疗法协同联用，实现更大治疗获益

5 可联合多种疗法提高治疗效果

得益于TIL疗法的高安全性和有效性以及免疫疗法自身的机制，目前临床上正在开发越来越多的TIL联合疗法，以期进一步提高肿瘤治疗的效果，帮助患者延长生存期。

图：部分TIL疗法联合治疗分析

 免疫检查点抑制剂	 靶向疗法	 其他联合治疗
长期接触肿瘤抗原的杀伤性T细胞可能会出现耗竭、凋亡或异常分化等，检查点抑制剂能够解除免疫抑制或进一步激活T细胞功能，进而使得TIL疗法发挥出更好的治疗效果	- 靶向胞内或细胞膜表面的靶点，抑制肿瘤生长，诱导肿瘤细胞凋亡或直接杀伤肿瘤细胞 - 通过联合或贯序使用降低免疫逃逸和抑制，进而提高治疗效果	- DC疫苗能刺激免疫系统产生反应，激活并增加TIL的数量，该疗法与TIL疗法的结合正在临床试验中进行评估 - 溶瘤病毒通过产生促进TIL抗肿瘤活性的细胞因子，帮助对抗肿瘤的免疫抑制

TIL联合PD-1抑制剂临床试验



试验方法

lovance公司于2024年ASCO会议上公布了IOV-COM-202临床试验1A队列的结果，探索TIL疗法联合帕博利珠单抗在晚期黑色素瘤一线治疗中的疗效和安全性，该研究入组标准为未接受过免疫治疗的晚期黑色素瘤患者（允许患者接受过BRAF抑制剂初始治疗）：

- 患者在接受清淋化疗前使用一剂帕博利珠单抗，之后接受标准的清淋化疗+Lifileucel+大剂量IL-2重复注射；
- TIL输注后，标准剂量帕博利珠单抗给药直到患者出现进展、不耐受等情况或治疗满两年。



主要实验结果

共入组了23例患者，中位年龄51岁，其中3例患者此前曾接受过靶向治疗。在这23例可评估患者中：

- 患者整体安全性可控，与TIL疗法或PD-1抗体的不良事件一致，不良反应主要与帕博利珠单抗、清淋和IL-2治疗相关；
- 治疗总体ORR为65.2%，其中CR为30.4%；
- 中位随访时间21.7个月，中位缓解持续时间尚未达到，整体治疗效果较为持久。

TIL联合BRAF抑制剂临床试验



试验方法

美国国家癌症研究研究所的初步可行性临床试验评估了维莫非尼（一种针对BRAF^{V600}突变的小分子抑制剂）与TIL联合应用治疗转移性黑色素瘤的效果。

- 首先切除一个转移性肿瘤以培养TIL；
- 患者接受2周维莫非尼治疗，随后切除第二个病变；
- 患者接受非清髓性预处理，输注自体TILs，并给予高剂量IL-2；
- 在TIL输注时重新开始维莫非尼治疗，持续2年或直到疾病进展。



主要实验结果

- TIL与维莫非尼联合疗法的患者耐受性良好，安全性特征与单独使用TIL或维莫非尼相似；
- 11名患者中有7名（64%）出现了客观临床响应，2名患者（18%）实现了3年的完全响应。

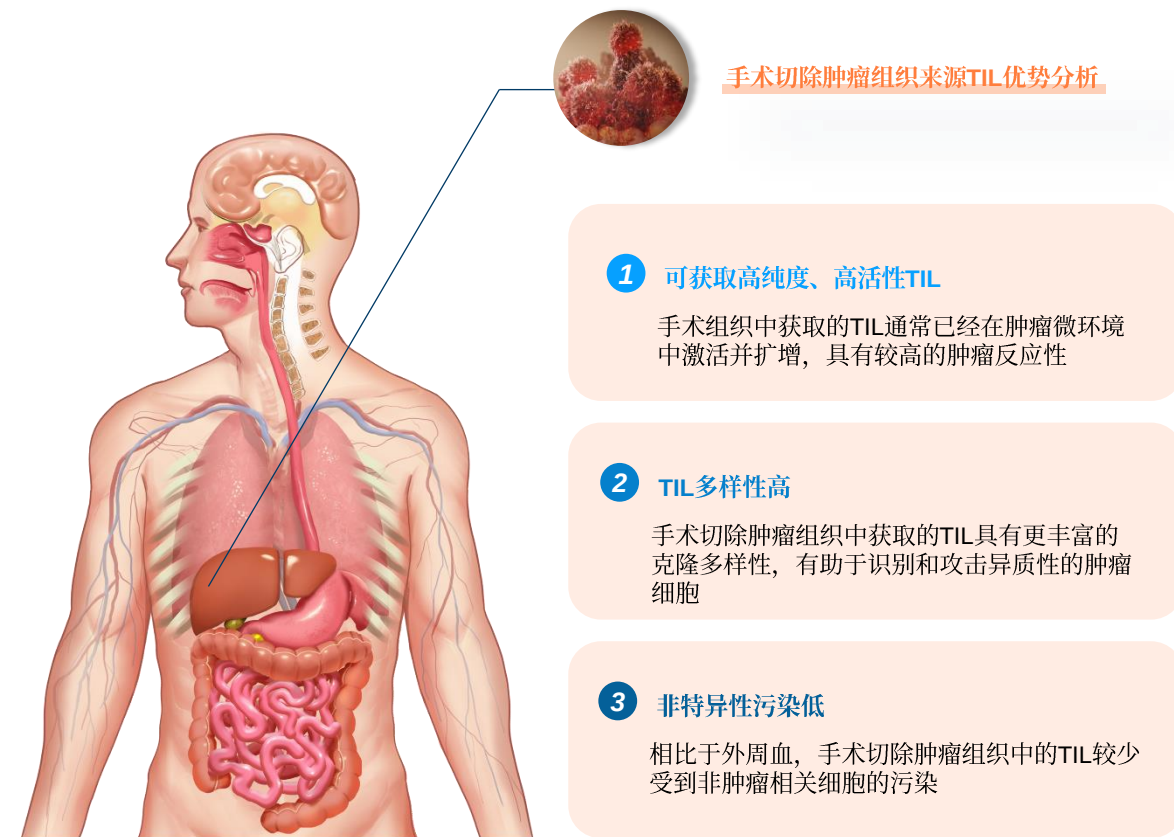
2.3 TIL疗法的细胞来源与制备

TIL细胞主要来源于手术肿瘤组织。自TIL疗法应用于临床以来，其制备工艺不断发展成熟，目前在临床治疗中的安全性和有效性已经得到验证

2.3.1 TIL疗法细胞来源分析

通过手术切除肿瘤组织并分离出TIL是目前TIL疗法中获取细胞的主要方式。目前主流的TIL疗法直接从肿瘤组织中提取已被肿瘤抗原致敏的TIL，通过体外扩增培养和回输，有着较好的特异性，从而发挥更好的肿瘤识别和杀伤作用。

图：肿瘤组织来源优势分析



肿瘤组织来源的TIL，具有高度特异性并在临床上显示出更好的治疗效果。不过该来源TIL仍旧面临一些局限性，包括通过手术获取肿瘤组织会对患者的身体造成创伤，手术获取的肿瘤组织需要尽快处理以保持其活性和功能，需要专业的实验室设备及专业人员来处理 and 培养TIL等。针对取材的挑战，早期手术切除的肿瘤组织也可作为TIL细胞的来源，预先制备TIL种子细胞并冻存，待疾病进展或复发时扩增使用。但这一路径对TIL细胞活力要求高，需耐受冻存复苏的不利影响。目前，君赛生物已完成该路径的验证，一名高级别脑胶质瘤患者经化疗、放疗、电场治疗、CAR-T疗法等失败，回输一年前制备的TIL后，仅4周肿瘤已完全消退。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

2.3 TIL疗法的细胞来源与制备

通过手术获取肿瘤组织，再进行TIL分离、扩增等步骤，最后回输到患者体内进行治疗已形成TIL疗法常规治疗流程

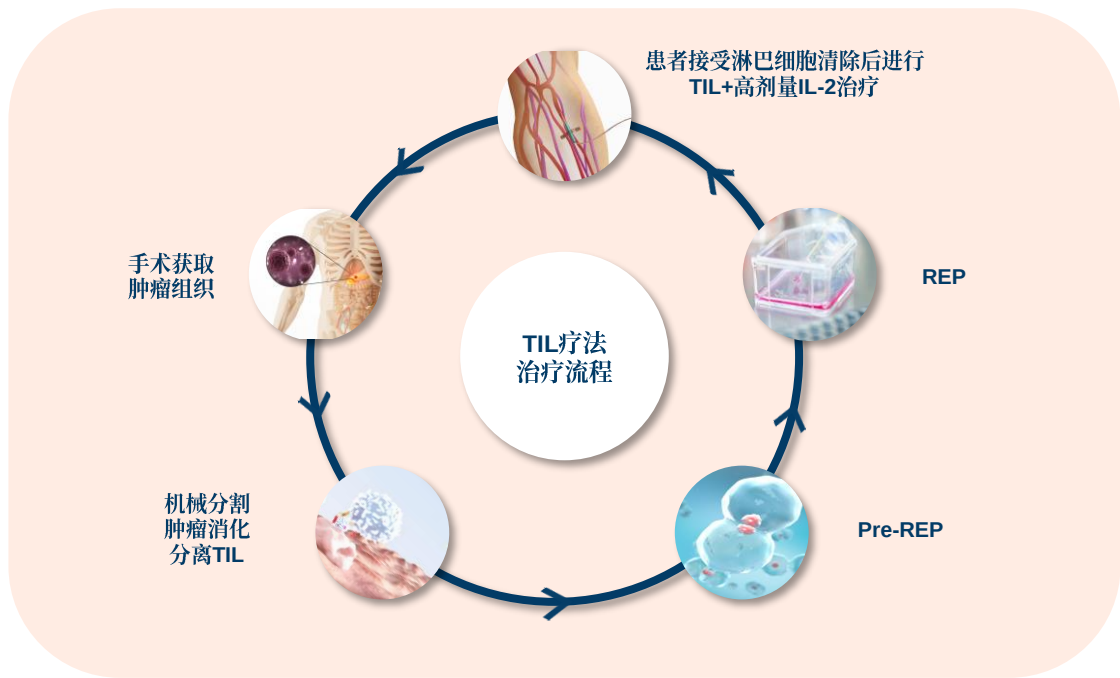
2.3.2 常规TIL疗法制备流程

随着TIL疗法的发展和商业化进程，其工业化制备流程也逐步标准化，常规TIL疗法制备流程主要包括以下步骤：

- Step 1. 获取肿瘤组织：**通过手术获取肿瘤组织；
- Step 2. 分离TIL：**通过机械法、生化法（胶原酶、DNA酶、透明质酸酶）等方式，将肿瘤组织变为小块，便于TIL分离；
- Step 3. Pre-REP：**通过高浓度IL-2激活TIL，进行初步扩增；
- Step 4. REP：**高浓度IL-2、抗CD3抗体和辐照的异体外周血单个核细胞（PBMCs）作为滋养细胞，使T细胞快速增殖并达到高度激活的状态（REP阶段结束后，需要清除滋养细胞以获得纯化的TIL细胞）；
- Step 5. TIL回输：**患者进行淋巴细胞清除后进行TIL回输，回输后给予高剂量IL-2治疗。

注：REP, rapid expansion protocol, 快速体外扩增

图：常规TIL疗法治疗流程



来源：文献检索，沙利文分析

2.4 TIL疗法行业挑战

TIL细胞产品制备各环节均面临挑战，各级标准的制定有助于TIL疗法行业长期健康发展

2.4.1 TIL疗法技术挑战

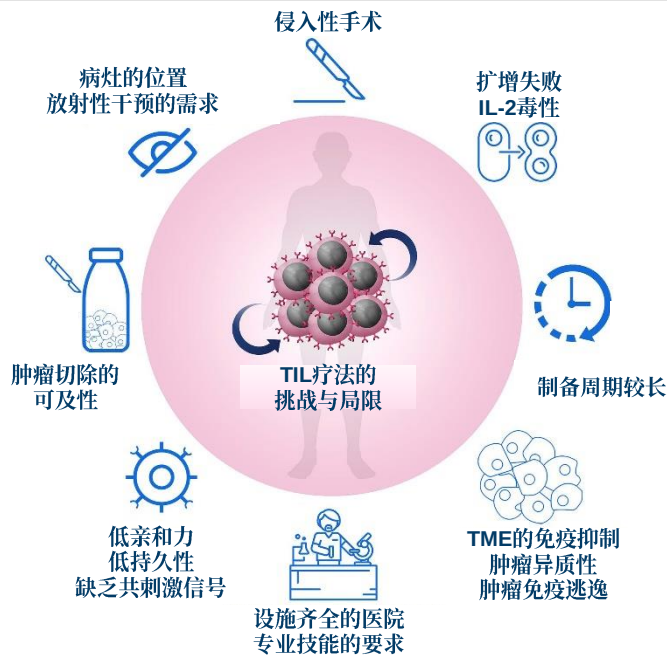
TIL疗法具有天然多克隆和高临床响应的优势，其抗肿瘤作用正在各类肿瘤治疗中得到积极探索。然而，TIL疗法在技术方面仍存在一些挑战：

首先，TIL来自于通过手术切除的实体肿瘤组织，这种侵入性的方法会给患者造成痛苦，甚至带来风险。此外，肿瘤组织并非总是易于触及和切除，例如皮下结节或肿瘤沉积。为了确定肿瘤切除的具体病灶位置，有时需依靠影像学辅助，而影像诊疗设备并非随处可得。

肿瘤切除后，只有一部分TIL能够被分离和扩增。据美国NIH的斯蒂芬妮·戈夫（Stephanie L. Goff）团队发表的数据表明，从2002年7月至2007年7月，研究共处理了402例患者的787个肿瘤组织用于制备TIL，其中只有269例患者（67%）产生具有活性的TIL。2022年10月，Instil Bio宣布因生产成功率低而暂停临床试验，12月终止ITIL-168的开发，并在2024年1月关闭生产基地。

为提升TIL疗法的有效性，Achilles通过利用每位患者的DNA测序数据以及专有的AI生物信息学平台PELEUS™来识别患者特有的肿瘤新生抗原，而在加入筛选步骤后，不仅使得工艺更加复杂，成本显著增加，其ORR不到10%。

图：TIL疗法技术方面的挑战



由于研究未达到商业可行性目标，2024年6月 Achilles 宣布停止其 TIL 疗法项目的开发，转向肿瘤疫苗、ADC 和 TCR-T 疗法的开发。

常规 TIL 细胞制备工艺所用的到滋养细胞，来自于健康人的 PMBC，经过辐照后使用。Iovance 与美国红十字会合作，通过健康人献血获取滋养细胞。

滋养细胞的使用带来了额外成本，增加了引入外源污染的风险，由于一次生产需多人份 PBMC，难以进行质量控制，而对献血的依赖性也造成了供应链的风险。

图源：Kazemi, Mohammad Hossein et al. "Tumor-infiltrating lymphocytes for treatment of solid tumors: It takes two to tango?." *Frontiers in immunology* vol. 13 1018962. 28 Oct. 2022. doi:10.3389/fimmu.2022.1018962

来源：文献检索，沙利文分析

2.4 TIL疗法行业挑战

TIL细胞产品制备各环节均面临挑战，各级标准的制定有助于TIL疗法行业长期健康发展

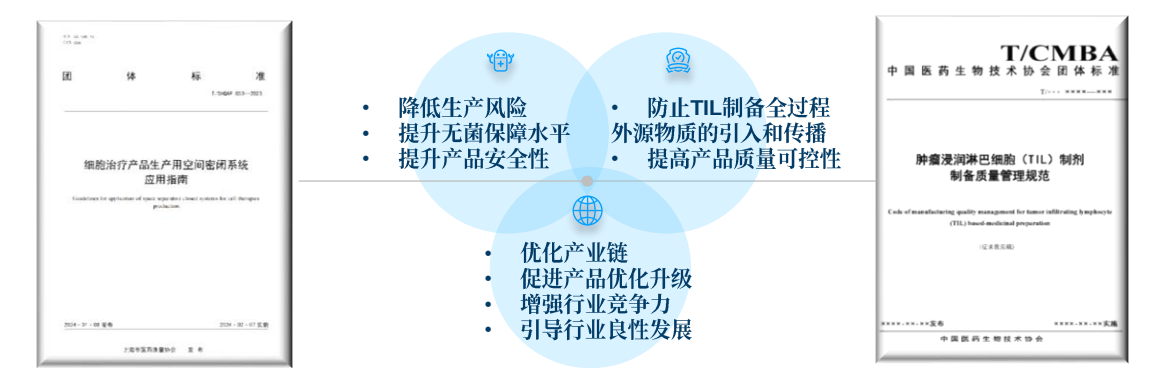
2.4.1 TIL疗法技术挑战

扩增是制备TIL疗法的关键环节，也是耗时最长的环节，扩增的周期时长、培养条件等因素都会影响临床疗效，因此各企业不断尝试优化，开发更高效的TIL细胞的培养扩增工艺，为临床转化提供坚实基础。由于不同供体的T细胞表面共刺激分子表达的差异，扩增得到的TIL在效力上可能存在差异。

回输后TIL的持久性低和功能减弱也被认为是TIL治疗失败的因素，主要是由于大多数从肿瘤患者体内分离的TCR对于肿瘤抗原的亲合力相对较低。

保罗·罗宾斯（Paul F. Robbins）团队的回顾性研究表明，T细胞持久性与患者肿瘤反应改善存在显著相关性，探索影响过继转移的肿瘤反应性T细胞持久性的相关因素，有望促进更高效的TIL疗法的开发。

图：中国TIL行业相关团体标准



TIL疗法根据患者的具体情况定制治疗方法，是更加个性化的细胞治疗产品，因此，不同批次间质量的稳定性和一致性成为了质量控制方面的挑战。

目前，我国细胞治疗领域已迈入规范化发展的阶段，2024年1月，上海市医药质量协会批准并正式发布《细胞治疗产品生产用空间密闭系统应用指南》，编号T/SHQAP003-2023。作为国内首个关于将密闭系统工艺应用于细胞治疗产品生产的技术规范，该应用指南由上海市食品药品检验研究院、上海药品审评核查中心联合发起，君赛生物作为TIL疗法企业代表，与监管部门及业内同行密切沟通合作，探索细胞治疗产品的高标准CMC体系，助力细胞治疗产业高质量发展。

2024年11月，君赛生物联合中国标准化研究院等多家单位起草的《肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）制剂制备和质量控制指南》已由中国医药生物技术协会挂网公示。该指南结合TIL细胞特点，针对TIL生产过程中的关键工艺步骤，如肿瘤组织的采集和运输、TIL的分离与纯化、TIL的激活与扩增等内容制定相应的技术和管理要求，以期提高TIL产品的安全性和质量可控性。

来源：文献检索，沙利文分析

2.4 TIL疗法行业挑战

高剂量的IL-2输注和清淋化疗具有较大副作用，一定程度上限制了TIL疗法的临床应用，通过改良临床治疗方案，能够提升TIL疗法的安全性和可及性

2.4.2 TIL疗法临床应用挑战

TIL有望消除肿瘤细胞，然而，肿瘤微环境会发出抑制信号，抑制T细胞进行免疫应答，使得TIL功能失调，出现细胞耗竭，无法发挥抗肿瘤作用。T细胞耗竭期间，其产生细胞因子的能力下降，其中最重要的细胞因子之一为IL-2。IL-2是促进T细胞存活和活化的关键细胞因子。

回顾TIL疗法的治疗方案不难发现，高浓度的IL-2是扩增培养基中的常见组分，导致培养后的TIL对IL-2产生较强的依赖性，因此迄今为止大部分TIL疗法的临床治疗需要输注高剂量IL-2。然而，高剂量IL-2的输注具有严重毒性，包括高热、低血压、导致心脏、肺、神经系统、肾等器官功能异常，以及造成毛细血管渗漏综合征等，在一定程度上限制了TIL疗法的临床应用。FDA批准首款TIL疗法Amtagvi™上市的同时对其附有黑框警告，提示治疗相关的潜在风险，并在输注前必须准备重症监护室（Intensive Care Unit, ICU）。此外，IL-2可激活Treg诱导免疫耐受，这也是应用IL-2的重要的缺陷之一，同时也是TIL输注前需要高强度清淋的原因之一。

大剂量环磷酰胺和氟达拉滨预处理及静脉输注大剂量IL-2，会引起显著的毒性。对于晚期肿瘤患者而言存在巨大的负担，治疗时需配备重症监护，仅适用于在专科诊所接受治疗的体能良好的患者。例如，Lifileucel在临床试验中，治疗相关死亡率为7.5%，ICU入住率为23.6%，45.5%的受试者严重血细胞减少症持续30天以上，75.7%的受试者接受红细胞输注，70.5%的受试者接受血小板输注。



全球第一项无需清淋、无需IL-2输注的天然TIL疗法

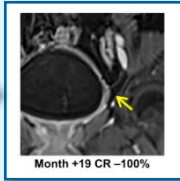
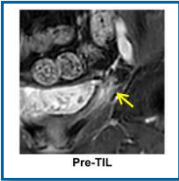
2024年5月，君赛生物与上海第十人民医院妇产科程忠平主任团队在期刊《BMC Medicine》上发表了题为“IL-2-free tumor-infiltrating lymphocyte therapy with PD-1 blockade demonstrates potent efficacy in advanced gynecologic cancer”的创新TIL疗法研究成果。研究开创性地开发了一种低剂量预处理的、未联用IL-2的天然TIL疗法，在晚期妇科肿瘤患者中评估了该创新疗法的安全性、抗肿瘤活性和药代动力学。



试验结果显示良好的临床效果

- 此项研究（NCT04766320），共入组了16例复发、难治性妇科肿瘤患者，平均前序治疗线数为3.4，ECOG PS评分为1-3，所有入组患者均接受改良TIL治疗方案的TIL输注
- 研究结果表明，14例可评估患者中，36%的患者（5/14，95%CI 16.3–61.2）达到客观缓解，3例患者达到完全缓解，且获益长期持续；5位响应患者的中位缓解持续的时间为15.6个月；安全性良好，无治疗相关严重不良反应

图：患者TIL回输前后的影像学结果对比



对于TIL疗法临床治疗方案的改良，展现出可控的安全性和令人鼓舞的临床获益，极大地提升了TIL疗法的安全性和可及性，对于晚期肿瘤患者，特别是高龄患者或无法耐受高毒性治疗的患者提供了有希望的治疗选择

来源：文献检索，沙利文分析

2.4 TIL疗法行业挑战

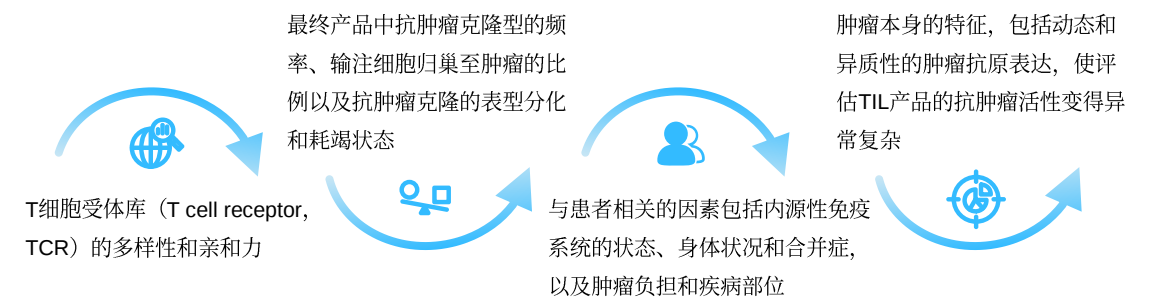
TIL疗法作用机制与传统靶向药物开发的思路不同，且成分复杂，因而在审评审批方面存在一定难度

2.4.3 TIL疗法审评审批挑战

恶性肿瘤是多病因疾病，发病机制复杂、疾病异质性大。从“bench-side”角度来看，不同于传统药物开发强调明确的靶标/抗原，TIL疗法通过患者免疫系统促进肿瘤消退和缓解，这一个个性化治疗的思路极具吸引力，突破了现有药物治疗的局限。以TIL作为药物，不仅要遵循药物产业发展的规律，如工艺和质量的一致性，同时应兼顾TIL自身的特征。TIL是浸润于肿瘤微环境的免疫细胞，含多群细胞，至少可以分为效应细胞、调节细胞和炎症细胞等多种细胞类型，分析活性成分和靶标准难度大。TIL的特点使得效力检测具有较大难度，为监管层面政策法规的制定带来了挑战。完善和拓宽监管部门与研发企业的沟通渠道，为TIL产品开发提供科学建议和指导；并结合TIL产品的特点，制定高效审评机制，均有助于促进我国TIL产品的创新成果转化和临床应用，提升国际竞争力。

商业化细胞治疗产品在生产放行前必须满足安全有效、质量可控的监管要求。在产品放行的众多检测中，效力检测是最受关注的部分。TIL疗法的临床活性可取决于以下多种因素：

图：TIL疗法临床活性的影响因素



效力检测必须在GMP质量环境控制中实现稳健、快速且可重复。2024年2月，FDA加速批准全球首款TIL疗法上市，成为全球首个治疗实体瘤的T细胞疗法。但其在获批前，由于尚未明确产品质量检测项目与客观临床疗效的相关性，被FDA一再要求提供效力检测数据，导致BLA递交延误。

Potency Assurance for Cellular and Gene Therapy Products

- 2023年12月，FDA颁布《细胞和基因治疗产品效力保证》（Potency Assurance for Cellular and Gene Therapy Products）的指南草案，以确保人用细胞与基因治疗（Cell and Gene Therapy, CGT）产品的效力
- 通过生产工艺设计、生产工艺控制、材料控制、过程检测和效力批次放行检测等多方面的效力保障策略来确保每批放行的产品都具有实现预期治疗效果的效力

来源：文献检索，沙利文分析

2.4 TIL疗法行业挑战

TIL疗法作为个性化的治疗方式，其商业化的推广和普及需要各部门之间的协调合作，以惠及更多患者

2.4.4 TIL疗法商业化挑战

TIL疗法的制备是TIL疗法开发和商业化面临的重要挑战之一，TIL疗法作为一种个性化治疗方式不只是单纯的药物，与其他前沿疗法药物（advanced therapy medicinal product, ATMP）如CAR-T疗法相似，需要一套完整的生产治疗流程。当前主要存在两种制备模式：依赖于集中制造设施的商业化模式，以及采用即时诊断制造的非盈利模式。这两种模式由于需要具备细胞治疗和IL-2给药和副作用管理的临床专业知识，均依赖区域医院（regional reference centers）进行临床管理。TIL疗法在制造方面的挑战主要来源于成本和专业知识：

- 1
- TIL疗法成本和制备周期的优化
- 制造设施的建造成本可通过规模化生产和工艺优化来覆盖。即便存在前期成本，相较于其他需要长期治疗（有些长达数年）的疗法，TIL疗法作为一次性治疗方法，仍可成为黑色素瘤治疗的一种具有成本效益的补充。荷兰癌症研究所Valesca P Retèl团队的研究表明，与伊匹单抗（ipilimumab）相比，TIL疗法在晚期黑色素瘤的二线治疗中具成本效益
 - 与此同时，优化TIL生产工艺以缩短细胞生产制备周期的工作正在不断进行。目前，传统第二代TIL疗法的制备时长为22天，制备周期相对较长，其中缩短体外扩增环节的时间是缩短整个TIL疗法制备周期所面临的核心挑战。传统TIL疗法的体外扩增环节分为两次扩增，Iovance开发的第三代工艺将第一次体外扩增和第二次体外扩增合为一个环节，在第一次扩增培养基的基础上加入滋养细胞（刺激T细胞扩增的细胞）和CD3单抗，加速培养，可将培养周期缩短到16天
 - 由于患者预约肿瘤样本取材手术通常也需2周多的时间，而此前大部分肿瘤患者都会经历手术，早期切除的肿瘤组织不仅可以用于病理诊断，还可用于TIL制备。通过早期取材、后期回输的方式，能够进一步缩短TIL制备时间，并提升治疗的时效性和成功率
- 2
- TIL疗法专业知识和治疗可及性的提升
- 专业知识至关重要，主要涵盖TIL制造，以及细胞疗法和IL-2给药和护理的高级临床技能。在美国，针对TIL疗法的培训正逐渐兴起，由公立机构所主导的高级培训计划将促进TIL疗法的推广和规范化应用。由此可见，随着经验的积累，在门诊环境提供TIL疗法部分步骤是可行的，但仍需要多学科以及多部门的协作与衔接
 - 在物流方面，医院和生产设施之间运输采集和制造的TIL细胞需要复杂的冷链，双向可追溯的监管链（Chain of Custody, COC）和身份链（Chain of Identity, COI）的管理亦至关重要。目前，已有一些细胞与基因疗法（Cell and Gene Therapy, CGT）的生产商通过与TrakCel和Vineti等软件公司展开合作，加快商业转化
 - 此外，常规TIL疗法需要高强度清淋和大剂量IL-2注射，毒副作用大，Amtagvi™上市带有的黑框警告表明回输阶段必须准备重症监护设施。降低预处理强度，去除IL-2联用将会显著改善TIL疗法的安全性，有望进一步提高TIL疗法的可及性

TIL疗法为黑色素瘤提供了有效的治疗方法，并且有希望治疗各类癌症，为了使其得到更广泛的普及，企业、研究人员、患者协会以及政策制定者之间的合作至关重要。

2.5 君赛生物新型TIL疗法优势

君赛生物凭借技术创新，有效解决了培养成功率、治疗安全性及成本控制等多方面行业挑战

2.5.1 君赛生物新型TIL疗法优势

作为行业内拥有技术创新领先优势的TIL疗法公司，君赛生物的TIL疗法具有TIL细胞培养成功率高、数量多、成分组成优异、成本控制好、患者治疗门槛低等多重优势。

图：君赛生物TIL疗法优势



君赛生物创新TIL疗法的流程示意图



2.6 TIL疗法行业上下游产业链分析

近年来伴随着市场扩大和政策推动，TIL疗法行业各环节相互支撑，逐步构建起集采集、存储、科研、临床、生产于一体的完整产业链

TIL疗法行业的完整产业链主要包括：上游的生产仪器设备、实验试剂和耗材等供应商，位于产业链中游的TIL疗法研发企业，以及下游的各级医疗机构及其服务的广大患者群体。

TIL疗法的上游涉及的设备及高端试剂多来自跨国企业，价格相对较高。我国产业基础相对薄弱，亟待提升技术实力、突破技术瓶颈，实现国产替代和规模化发展，确保全产业链的自主可控、安全可靠。目前，大多数研发企业对于进口设备和试剂的依赖程度较高，不仅实验试剂和生产仪器设备多采用外资品牌确保流程顺利推进，对于实验耗材同样倾向于选择性能更稳定的进口产品，避免因耗材质量问题导致产品质量稳定性的不确定，进而可能对临床疗效产生影响。此外，研发过程中试剂的消耗量较大，因此，TIL疗法的研发成本相对较高。

TIL疗法产业链中游与下游紧密相连，产业链中游专注于技术创新和临床转化，通过引进核心技术、自主研发和优化治疗方案，不断提升疗法的有效性和可及性。下游则是TIL疗法临床应用的关键环节，随着我国经济发展水平的提高，居民人均医疗保健支出不断增加，人民群众对于医疗健康服务的需求呈现多样化、个性化的特点。通过技术创新与市场需求的相互融通，TIL疗法从基础研究到临床应用的体系逐渐形成并完善。未来随着技术的发展进步和市场需求的增加，TIL疗法将为更多的肿瘤患者提供安全、高效、个性化的治疗方案，开创精准肿瘤治疗的新纪元。

图：TIL疗法行业产业链



来源：文献检索，沙利文分析

-
-
-
-
-
-

第三章

已上市TIL疗法产品 及在研管线分析

03



3.1 已上市TIL疗法分析

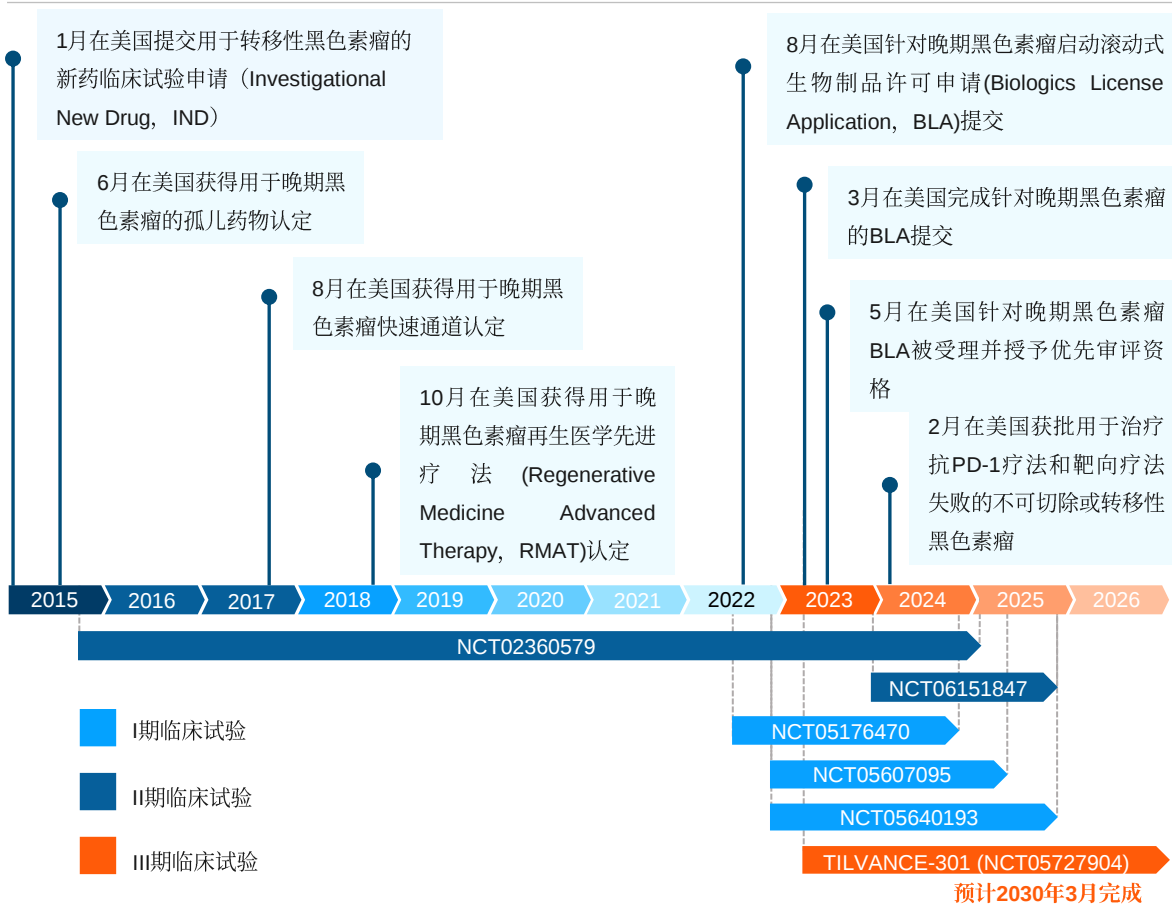
2024年2月，美国FDA批准了全球首款TIL疗法上市，实体瘤治疗迎来新的精准治疗时代

3.1.1 Lifileucel上市历程分析

2024年2月，美国食品药品监督管理局（FDA）加速批准lovance Biotherapeutics公司的TIL疗法Lifileucel（商品名：Amtagvi™）上市，用于接受过PD-1抑制剂治疗的不可切除或转移性成年黑色素瘤患者，如果存在BRAF基因V600突变，还需接受过BRAF抑制剂（联合或不联合MEK抑制剂）治疗。Amtagvi™成为全球首个获批用于实体肿瘤治疗的T细胞疗法，其研发和审批之路历经波折。

lovance原计划于2020年下半年提交Lifileucel的BLA申请，因2020年10月FDA要求提供有关Lifileucel效力检测的更多数据，推迟了当年的申请；2021年5月，FDA再次要求补充关于效力检测的更多数据，使提交时间再度推迟至2022年；2022年11月，FDA要求补充Lifileucel试验验证信息并解决参与研究的不同生产场地之间的可比性数据。最终，FDA于2023年3月受理了Lifileucel的BLA，并授予其优先评审资格。

图：Lifileucel开发上市过程中的关键里程碑

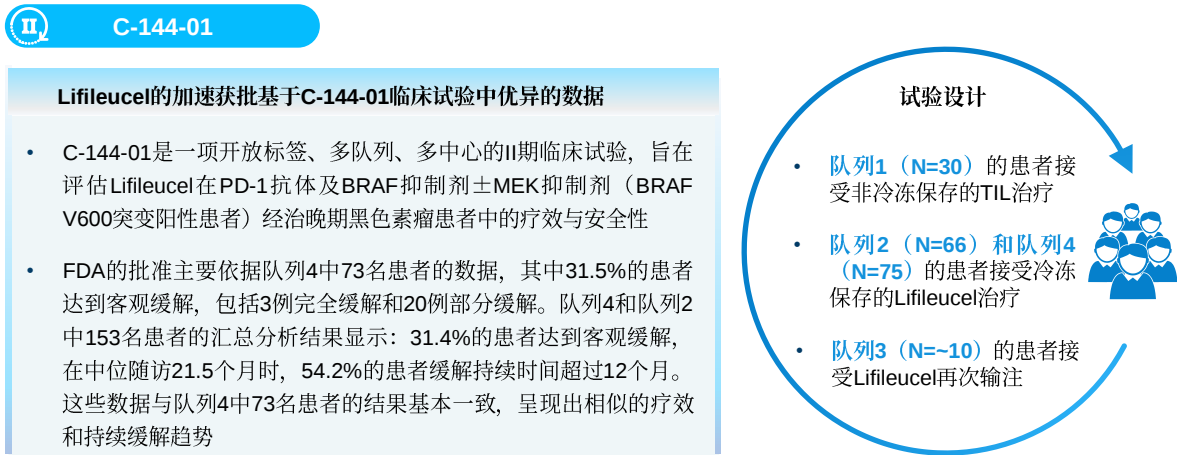


来源：文献检索，沙利文分析

3.1 已上市TIL疗法分析

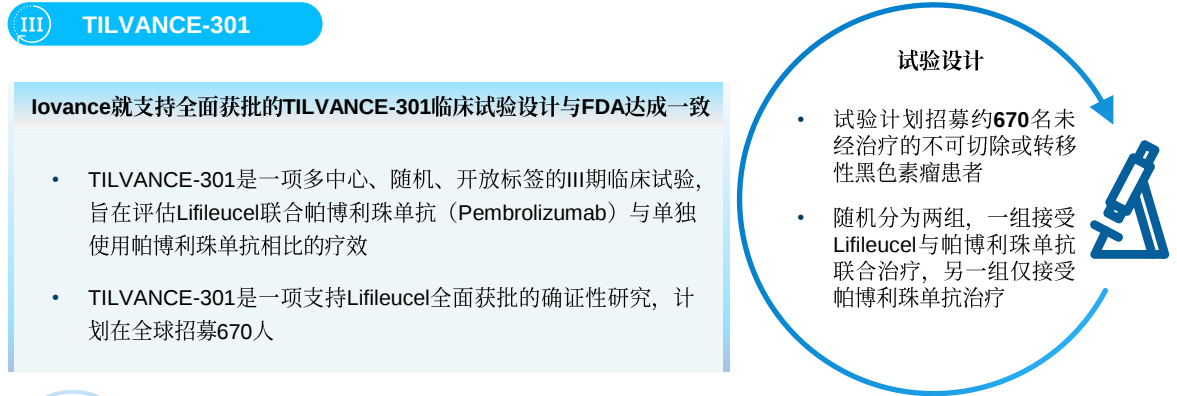
Lifileucel在完成II期临床试验后加速获批上市，填补了黑色素瘤治疗领域的空白，并启动确证性研究TILVANCE-301

3.1.2 Lifileucel关键临床试验分析



图：疗效结果评估

关键性队列4（n=73）		支持性汇总数据（n=153）	
ORR	31.5%（95% CI: 21.1, 43.4）	ORR	31.4%（95% CI: 24.1, 39.4）
mDOR	未达到（范围：1.4 至 26.3） 中位随访时间：18.6个月	mDOR	未达到（范围：1.4 至 45.0） 中位随访时间：21.5个月

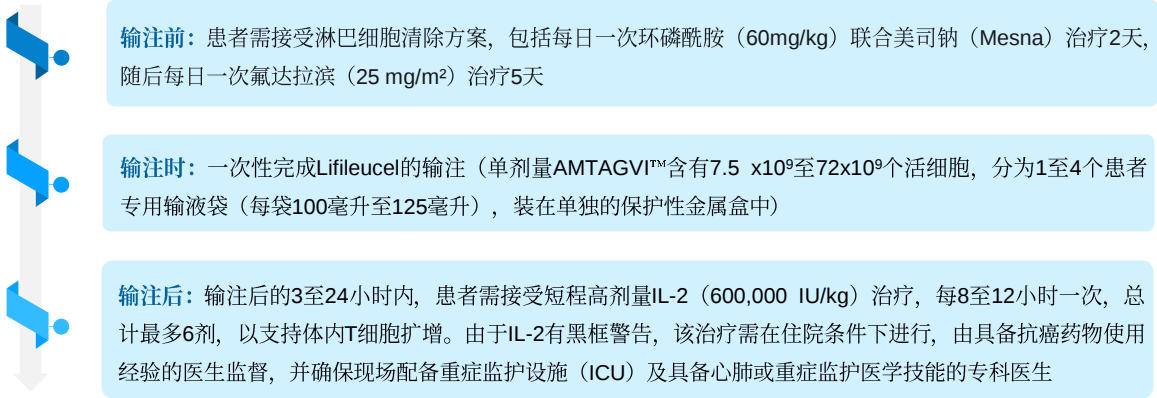


3.1 已上市TIL疗法分析

Lifileucel在临床应用的过程中存在需要高强度的预处理以及治疗相关死亡率高的挑战，IL-2的高剂量使用对于安全性产生了不良影响

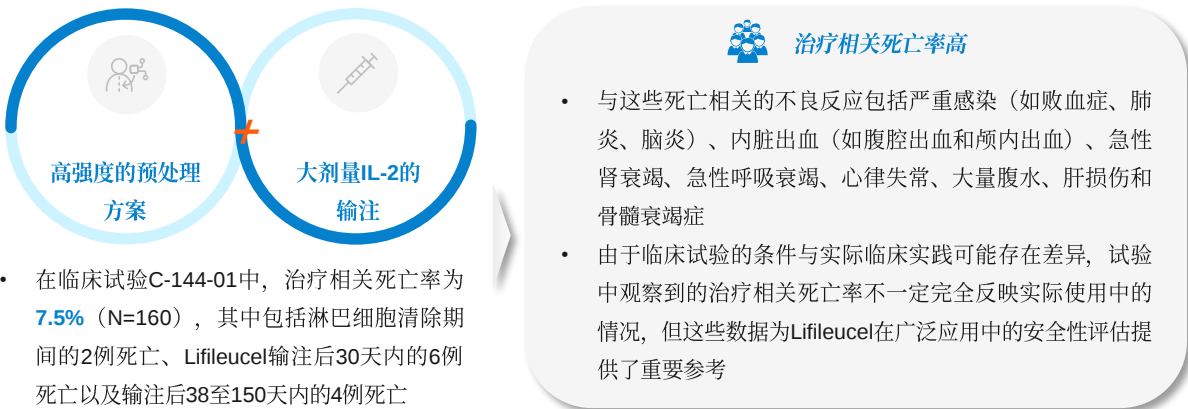
3.1.3 Lifileucel主要挑战分析

Lifileucel采用一次性治疗方案。治疗流程包括从患者体内切除肿瘤组织，处理后送至集中化GMP车间工厂进行T细胞扩增和活化，达到数十亿到数百亿级别后运送至授权治疗中心（Authorized Treatment Center，ATC）进行输注。输注分为三个主要阶段：



在上市过程中面临的挑战之一是需要进行高强度的清淋预处理。作为治疗中的关键步骤，淋巴细胞清除通过环磷酰胺和氟达拉滨等化疗药物减少患者体内的免疫抑制性细胞，从而增强TIL疗法的疗效，而这一过程也伴随着较高的风险，包括免疫抑制引发的严重感染、器官功能损伤等不良反应。在治疗非小细胞肺癌的JIOV-LUN-202试验中，由于一例与淋巴清除相关的5级（致命）严重不良事件，FDA于2023年12月暂停了该试验。

此外，由于在完成Lifileucel输注后需输注高剂量的IL-2，维持TIL增殖和活性，但与此同时高剂量的IL-2也可引起全身毒性，临床需要密切监测和护理。由此可见，Lifileucel的治疗管理过程的复杂性和治疗推广所面临的挑战巨大，同时也为未来优化治疗方案提供了启示。



来源：文献检索，沙利文分析

3.1 已上市TIL疗法分析

由于在输注前需进行高强度预处理，输注后需注射高剂量IL-2，Lifileucel存在较高的安全性风险，其处方信息包含黑框警告。这对于后续TIL疗法安全性的改善具有警示意义

3.1.4 Lifileucel黑框警告解读

FDA在加速批准Lifileucel上市的同时于商品说明书上添加了黑框警告，提示不良反应。国内外TIL研发公司致力于开发替代策略、降低预处理强度以及避免对IL-2的依赖，推进技术升级，提高临床治疗的安全性。

图：Lifileucel黑框警告

WARNING: TREATMENT-RELATED MORTALITY, PROLONGED SEVERE CYTOPENIA, SEVERE INFECTION, CARDIOPULMONARY and RENAL IMPAIRMENT
See full prescribing information for complete boxed warning.

- Monitor patients for prolonged severe cytopenia and monitor for internal organ hemorrhage (5.1, 5.2, 5.3)
- Treat severe infections (5.1, 5.4)
- Monitor cardiopulmonary and renal functions throughout the treatment course (5.1, 5.5, 5.6, 5.7)

Administer in an inpatient hospital setting. An intensive care facility and specialists skilled in cardiopulmonary or intensive care medicine must be available (2.1, 6.1)

在决定是否接受Lifileucel治疗时，患者及其医疗团队应充分了解并评估这些风险

内容详情

Lifileucel治疗副作用和潜在风险包括**治疗相关死亡率、长期严重血细胞减少、严重感染、心肺和肾功能损伤**

关键注意事项：

- 监测患者是否出现长期严重血细胞减少症并监测内脏器官出血
- 治疗严重感染
- 在整个治疗过程中监测心肺和肾功能
- 住院治疗。必须有重症监护设施和精通心肺或重症监护医学的专业医师

黑框警告主要原因

- Lifileucel的清淋化疗虽然采用的是FC预处理方案，但其源于骨髓移植，**强度较CAR-T所用FC方案大大提高**，故血细胞减少程度、持续时间及感染风险显著提升
- Proleukin®本身有黑框警告，且输注前也必须准备ICU，IL-2引起的血管渗漏综合征可引起水肿，导致心肺和肾功能损伤。同时也会引起严重感染

Lifileucel黑框警告解读

- Lifileucel的黑框警告对患者**身体条件和医院的资源要求**较高，限制了其大规模应用
- Iovance在开发表达膜结合型IL-12的TIL，以摆脱大剂量IL-2的使用。2024年Obsidian成功融资1.6亿美元，关键原因之一是其治疗方案中**无需IL-2的使用**

黑框警告潜在影响

3.1 已上市TIL疗法分析

Lifileucel作为全球首款获批的TIL疗法，革命性地改变了实体瘤的治疗方式。TIL疗法的特性使其在实体瘤治疗中有着广阔的市场前景

3.1.5 Lifileucel上市意义分析

Lifileucel是首个也是目前唯一一个获批的TIL疗法，为晚期黑色素瘤患者的带来了希望，不仅极大地鼓舞了TIL领域的发展，更开创了T细胞疗法治疗实体瘤的先河。目前，lovance公司已将Lifileucel向肺癌、宫颈癌以及子宫内膜癌等领域拓展，特别是PD-L1阴性的转移性非小细胞肺癌（metastatic non-small cell lung cancer, mNSCLC）患者和对ICI有原发性或获得性耐药的患者，仍存在迫切的未满足的临床需求。

Lifileucel针对实体瘤开展的临床试验——IOV-COM-202

IOV-COM-202（NCT03645928）是一项前瞻性、开放标签、多队列、非随机、多中心II期研究，旨在评价Lifileucel单药或与ICI联合治疗多种实体瘤的安全性和有效性。该研究包含7个队列，涵盖晚期（不可切除或转移性）黑色素瘤（队列1A、1B、1C）；晚期、复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌（队列2A）和 mNSCLC（队列3A、3B、3C）。近日，lovance公布了Lifileucel联合帕博利珠单抗在未经ICI治疗的mNSCLC患者中的疗效和安全性的最新临床试验结果。

🔍 试验结论

- 在未经ICI治疗的EGFR野生型mNSCLC患者中，Lifileucel联合帕博利珠单抗展现出显著和持久的抗肿瘤疗效，ORR高达64.3%。11名PD-L1阴性患者中，有6例（54.5%）出现缓解。5例患者在最后一次随访时，具有持续的缓解，包括3例PD-L1阴性患者
- 未观察到超出Lifileucel或帕博利珠单抗预期的安全性信号
- 这些结果，支持Lifileucel作为EGFR野生型mNSCLC患者一线治疗选择的一部分，以进行进一步研究

入组情况

- **队列3A：**招募未经ICI治疗晚期或转移性NSCLC患者，截至2024年8月12日，共有**22**例患者接受了Lifileucel输注，其中**14**名患者为EGFR突变野生型患者

试验结果

- 中位随访时间为25.6个月，EGFR突变野生型亚组患者的ORR为**64.3%**，其中PD-L1阴性患者的ORR为**54.5%**
- 最常见的≥3级非血液学TEAE为低血氧症（54.5%）、发热性中性粒细胞减少症（45.5%）和低磷血症（31.8%）



“我认为TIL疗法在提高我们治疗癌症的能力方面蕴含巨大潜力，我们现在才刚刚开始将细胞疗法应用于导致90%癌症死亡病例的实体瘤，我们有一群才华横溢的科学家团队正在改进它，我认为这只是细胞疗法辉煌未来的开端”

——NCI 外科主任，高级研究员

Steven A. Rosenberg

来源：文献检索，沙利文分析

3.2 TIL疗法在研管线分析

近年来全球及中国范围内TIL疗法在研管线数量不断增加，在实体瘤细胞免疫疗法中占比不断上升。TIL疗法正在迅速成为实体瘤细胞免疫疗法的热门研究领域

3.2.1 细胞疗法及TIL疗法在研管线数据分析

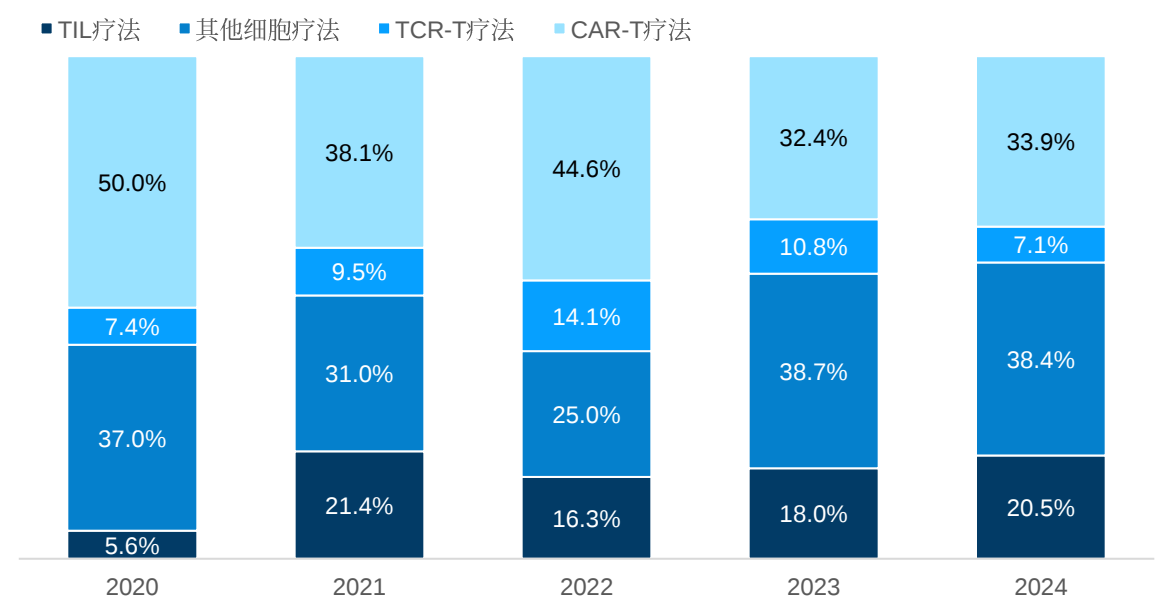
近年来，细胞疗法临床管线数量不断增加，越来越多的细胞疗法开始布局实体瘤治疗领域。截至2024年12月，全球范围内，由企业发起的处于临床试验阶段以实体瘤为适应症的细胞疗法管线数量接近800条，尤其是近2年，新增管线数量均超过100条（以首次登记/公示日期进行统计）。

2020年，布局实体瘤治疗领域的细胞疗法新增管线数量刚超过50条，而截至2024年12月，实体瘤领域细胞疗法管线新增数量已经超过了110条，增幅比例达到了107.4%。

在具体的细胞疗法类别上，2020年，CAR-T细胞疗法在实体瘤领域的布局数量占比达到了50%，一方面当时整体上布局实体瘤的细胞疗法管线较少，另一方面CAR-T细胞疗法的研究热潮仍在继续。不过随着更多细胞疗法在实体瘤领域的布局，CAR-T细胞疗法的占比不断降低，截至2024年12月，其在新增管线的占比仅为33.9%。

TIL疗法则在实体瘤治疗领域不断发力，2020年，TIL疗法年度新增管线数量仅占总体的5.6%，而截止到2024年12月，TIL疗法在实体瘤领域的新增管线数量占比已经达到20.5%，其也是实体瘤领域新增管线数量最多的细胞疗法。

图：实体瘤领域主要细胞疗法不同年份新增管线数量分析，2022-2024*



注：仅统计由企业开展、适应症为实体瘤，且处于招募状态的临床试验，统计数据截止2024年12月

来源：clinicaltrials、CDE（统计截至2024.12），沙利文分析

3.2 TIL疗法在研管线分析

全球范围内TIL疗法正在开展中的临床试验数量接近百条，覆盖多种实体瘤领域，目前多数仍处于早期临床研究阶段，未来潜力巨大

88条

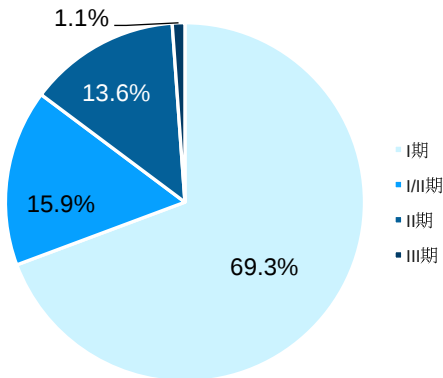
TIL疗法管线处于
临床试验阶段

3.2.2 TIL疗法在研管线全景分析

截至2024年12月，全球共有88条TIL疗法管线处于临床试验阶段，适应症针对黑色素瘤、非小细胞肺癌、宫颈癌、头颈部鳞状细胞癌和卵巢癌等布局较多。

其中用于治疗黑色素瘤的产品Lifileucel（LN144）已获得FDA加速批准，Iovance正继续积极推进研究，探索将Lifileucel与免疫抑制剂联用，前移治疗线数，并评估其在黑色素瘤以外的其他瘤种中的治疗潜力。随着在研TIL管线的进展与突破，预计未来将会有更多TIL疗法进入市场，惠及更多患者。

图：全球TIL疗法在研管线研发阶段
(截至2024年12月)

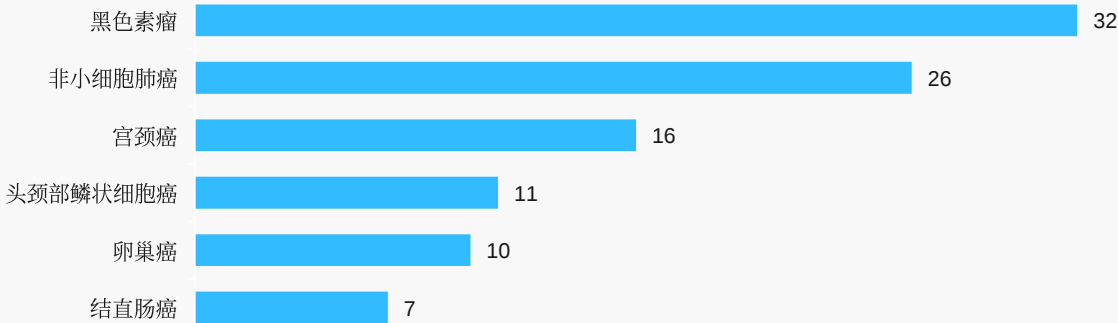


代表性在研管线

- 君赛生物的**GC101**未经基因修饰，解决了传统TIL疗法对高强度清淋化疗和IL-2注射的依赖，大幅提升了疗法的**安全性**和患者的**可及性**
- 既往临床数据显示，其在**十种晚期经治冷热肿瘤中展示优异疗效**，部分患者实现完全缓解（CR），无瘤生存时间最长超3年

图：全球TIL疗法在研管线、热门适应症布局 (未穷尽) (截至2024年12月)

注：存在一种药物针对多个适应症开展的情况



来源：clinicaltrials、CDE（统计截至2024.12），沙利文分析

3.2 TIL疗法在研管线分析

临床试验表明减少对IL-2依赖的治疗途径值得进一步探索。此外由于TIL疗法工艺难度大，企业仍需积极调整策略，以应对临床和研发阶段的不确定性

3.2.3 TIL疗法重点在研管线分析

Obsidian Therapeutics成立于2015年，致力于开发下一代细胞与基因疗法，是TIL领域的行业新秀。其在研管线OBX-115经过工程化改造，通过使用FDA批准的小分子药物乙酰唑胺（ACZ）调控膜结合IL-15的表达，为TIL的扩增和存续提供细胞因子支持，从而避免高剂量IL-2的使用。Obsidian Therapeutics在2024年ASCO上公布了OBX-115在ICI耐药的不可切除/转移性黑色素瘤患者中的 I 期临床试验（NCT05470283）结果。



**试验方法**

- OBX-115从患者的肿瘤组织（通过手术切除或核心针活检）中分离扩增，患者接受标准或低剂量的淋巴细胞清除后，接受OBX-115输注，并在第2至9天接受ACZ给药；对于未响应者可在第6周接受额外的ACZ给药（最多7天）。无需IL-2输注。收集外周血和肿瘤组织进行纵向免疫分析
- 数据截止日期为2024年4月4日，研究包括2023年12月31日前开始治疗的10名ICI耐药的转移性黑色素瘤患者（中位年龄 48.5岁），既往治疗线数中位数为3.5（范围1~6）

**试验结果**

- OBX-115与依赖IL-2输注的非工程化TIL疗法相比，安全性有显著提升，且疗效良好
- 可评估患者（n=9）的客观反应率（ORR）为44%，接受OBX-115剂量 $>30 \times 10^9$ 个细胞的患者的ORR为50%；疾病控制率（DCR）为100%，所有患者肿瘤负担均有所减少，24周无进展生存率（PFS）为75%

**试验结论**

- OBX-115疗法的耐受性良好，可产生持久的反应，表明OBX-115可能在无需IL-2治疗且患者存在ICI耐药的转移性黑色素瘤中介导完全缓解（CR），带来持久的临床益处



Turnstone Biologics作为专注于TIL疗法的生物技术公司，于2023年在纳斯达克上市，筹得8,000万美元用于一系列TIL疗法的开发。但随着公司估值暴跌至不到1,000万美元，公司已难以筹措到更多资金。Turnstone于2024年10月宣布战略重组，裁员约60%，延长现金流，缩减临床前的早期研发工作，集中资源继续推进其领先的临床 I 期TIL项目TIDAL-01。TIDAL-01与加载肽的APCs共培养后，通过FACS（流式细胞荧光分选技术）筛选，相较于未经筛选的TILs显著增强了肿瘤新生抗原反应性。

InstilBio成立于2018年，2019年从Immetacyste引进了TIL技术，随后进行了A轮融资，2020年3月收购Immetacyste公司。公司于2022年宣布停止ITIL-168管线的开发，在美国裁员60%，并调整运营模式，业务重心从注册转为研发。2024年1月，公司为降本增效，宣布关闭英国的制造和临床业务，并于2024年8月从中国引入PD-L1/VEGF双抗和CTLA-4抗体的管线。InstilBio的首个基因工程共刺激抗原受体TIL（Costar-TIL）疗法ITIL-306目前正在中国进行研究者发起的临床研究（Investigator-Initiated Trial，IIT）。



来源：文献检索，沙利文分析

3.2 TIL疗法在研管线分析

君赛生物作为中国TIL疗法的重点创新企业，已有2款产品进入临床阶段，在多种晚期实体瘤中临床疗效优异

3.2.4 中国TIL疗法重点在研管线分析

上海君赛生物科技有限公司（Juncell Therapeutics）成立于2019年，致力于TIL创新疗法与新药开发，是国内TIL细分领域的领军企业。目前，公司已建成近10,000m²的GMP级生产车间与质控实验室，自主建立符合GMP标准的质量管理体系，可满足多条管线的临床并行开发及商业化生产。



通过自主原创的DeepTIL®细胞富集扩增平台与NovaGMP®非病毒载体基因修饰平台，公司已开发一系列全球领先的天然TIL及基因修饰TIL细胞新药，其中2款创新型TIL疗法已进入临床试验阶段，并在10种不同类型晚期实体肿瘤中展现优异临床疗效（包括多线治疗失败的胰腺癌与高级别脑胶质瘤），其中7例患者肿瘤被完全清除，无瘤生存最久时间已超过3年，相关研究结果发表在JITC、BMC Medicine、ASCO、ESMO等国际知名学术期刊或学术会议上。所有患者仅需进行低强度预处理，无需任何剂量IL-2联用，普通病房即可完成治疗，且均未发生治疗相关严重不良事件。

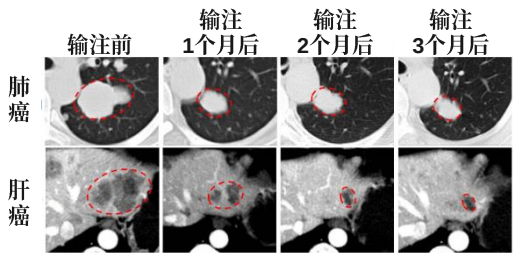
图：君赛生物产品管线布局

	管线名称	适应症	临床前	IIT	IND	I期	II期	新药申请	新药上市
天然TIL	GC101	黑色素瘤、肺癌等							
基因修饰TIL	GC203	宫颈癌、头颈癌等							
	GC303	胰腺癌、肠癌等							
	GC304	肉瘤、肝癌等							
	GC502	卵巢癌、乳腺癌等							

GC101是全球首款无需清淋、无需IL-2注射的天然TIL细胞新药，其在多种晚期末端肿瘤中展示出可控的安全性和优异的治疗效果。GC203是全球首款非病毒载体基因修饰TIL细胞新药，2024年ASCO上公布了GC203用于治疗复发性卵巢癌患者的临床 I 期试验（NCT05468307）结果。结果表明，共有18例可评估患者，中位前序治疗方案数量为5，ECOG PS评分1-2。ORR为33.3%。

图：GC203输注前后的影像对比

其中2例（11.1%）患者实现完全缓解（CR），中位无进展生存期（PFS）为5.5个月。六个月和十二个月的总生存率分别为75.6%和68.8%。安全性良好，无治疗相关严重不良反应。其中一名接受过化疗和PARP抑制剂在内的5线治疗后进展的复发性卵巢癌患者，输注GC203一个月后实现部分缓解，靶病灶缩小66%。



来源：文献检索，沙利文分析

3.2 TIL疗法在研管线分析

通过降低IL-2使用、工程化TIL、探索联合疗法以及改善TIL的生产工艺等方式，有望进一步提升TIL疗法的安全性和有效性，创新研发趋势将加速TIL疗法临床转化及应用

3.2.5 TIL疗法研发趋势分析

新药研发的主要目的是证明药物的安全性和有效性。作为一项新兴的治疗技术，在如何提高其有效性的情况下保证用药的安全性是当下TIL需要积极探索和加速研发的方向，围绕提高安全性和有效性两个方向，TIL疗法呈现出多种新的创新研发趋势；通过技术的创新突破加速TIL疗法产业化和商业化也是研发的重要方向。

1

提高TIL疗法安全性

目前针对首款上市的TIL疗法，FDA在批准时附带黑框警告的原因之一是针对其联合使用的高剂量IL-2，因此目前TIL疗法研发中提高安全性的一个主要方式就是降低IL-2的剂量，或者不使用IL-2。这一方面，君赛通过专有的细胞培养工艺实现完全不使用IL-2，Obsidian通过表达膜结合型IL-15实现完全不使用IL-2，沙砾生物通过表达膜结合型IL-15/IL-15Rα实现使用低剂量IL-2。

副作用另一面则源自高强度的清淋化疗，Lifileucel黑色素瘤临床试验中，2例患者在清淋期间死亡。2023年12月，Lifileucel肺癌临床试验中，1例患者可能因清淋引起死亡，导致试验暂停。目前君赛已开发低强度预处理方案，Obsidian也在探索低强度的预处理方案。

2

提高TIL疗法有效性

主要从两个方面提高TIL疗法治疗的有效性，一方面提升TIL本身的治疗效果，另一方面则是解决在肿瘤微环境中TIL面对的免疫抑制问题。

■

增强TIL治疗效应

改善TIL疗法效力的主要方式之一是工程化TIL。开发应用于临床的TIL疗法主要聚焦于通过基因编辑等工程化技术，消除TIL受到的免疫抑制，并改善T细胞的适应性。目前常用的方式主要包括敲除免疫抑制相关基因或表达膜结合细胞因子。

敲除免疫抑制性基因的TIL疗法如Iovance开发的IOV-4001敲除了PD-1基因和Intima敲除了CISH基因。过表达细胞因子的TIL疗法如君赛GC203表达自聚集、膜结合型IL-7，Obsidian OBX-115表达膜结合性IL-15，Iovance IOV-5001表达膜结合型IL-12和另一细胞因子，沙砾生物GT201表达膜结合型IL-15/IL-15Rα。其中GC203和OBX-115临床数据于2024年美国ASCO年会公布临床数据，分别在卵巢癌和黑色素瘤中取得优异疗效。GT201已披露过两次临床数据，2023年，在4位受试者（2位宫颈癌患者和2位黑色素瘤患者）中有1位响应者，都接受IL-2输注；2024年，GT201在7位受试者（1位宫颈癌患者，2位黑色素瘤患者，3位非小细胞肺癌患者和1位卵巢患者）中有3位响应者，最大肿瘤缩小69%，有5/7患者接受IL-2输注。

来源：文献检索，沙利文分析

3.2 TIL疗法在研管线分析

提升TIL疗法治疗的安全性和有效性是研发的发展趋势，且发展迅速，人们开发出多种思路，有望进一步提升TIL疗法的安全性和有效性，加速临床转化及应用

目前对于如何识别最有效的TIL亚群尚无明确共识，近年来，随着一系列前沿技术的进步，使得研发人员能够根据表型标记物（如：PD-1、CD39-/CD69-和CD39+/CD103+）识别和富集肿瘤反应性TIL，以提高临床疗效。

■ 重塑肿瘤微环境，联合疗法让TIL发挥更好治疗效果

肿瘤微环境会抑制TIL发挥治疗效果，同时在部分肿瘤中还会导致T细胞耗竭，进而降低治疗效果。通过对TIL进行工程化改造和修饰使其分泌免疫刺激性细胞因子，可以促使免疫细胞发挥更好的治疗作用。目前已经进行的临床试验显示通过工程化T细胞使其表达IL-7，IL-15，IL-12等细胞因子，可以介导更强的抗肿瘤反应。

另一种方式则是通过将TIL疗法和其他疗法联合使用，比如将TIL疗法和溶瘤病毒联合。溶瘤病毒本身会对肿瘤细胞产生杀伤作用进而吸引更多的免疫细胞进入到肿瘤微环境中，TIL疗法与其联合将可以发挥出更好的治疗作用。在一项小鼠模型验证中，可以导致小鼠肿瘤完全消退。

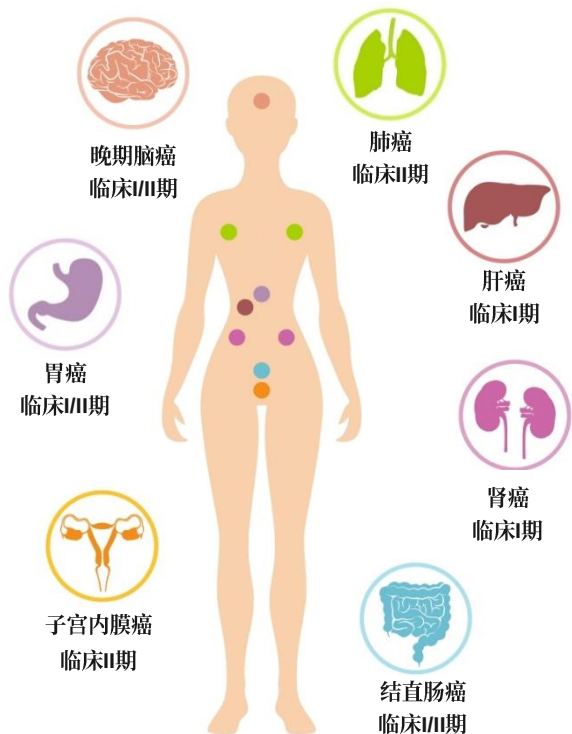
除此之外，还可以通过使用趋化因子招募更多的TIL细胞进入到肿瘤部位，这些方法本身都在于重塑肿瘤部位的免疫微环境，进而让TIL疗法发挥出更好的治疗作用。

3 改善生产工艺，缩短生产周期

罗森伯格团队一项突破性进展为“**Young TILs**”，通过消化酶的作用将肿瘤碎片消化成单细胞悬液，缩短预扩增时间，直接从肿瘤中分离TIL并进行扩增，而非等待其从肿瘤碎片中迁出，进而缩短培养时间，不仅提升了生产效率，更有效地保护了“**Young TILs**”的端粒，提升了TIL终产品中CD27和CD28蛋白的表达量，而且与从肿瘤碎片中分离扩增的TIL相比，该方法显著提高了TILs的疗效。此外，Iovance也正在对Lifileucel的生产工艺进行调整，根据其官方数据资料其第三代TIL疗法的生产制备周期将进一步缩短到16天。

目前TIL疗法已被研究用于多种实体瘤，包括黑色素瘤、宫颈癌、肺癌、子宫内膜癌以及胃癌等。TIL疗法同其他疗法的联合则有望进一步扩大适应症范围。

图：TIL疗法在不同实体瘤中开展的最高临床试验分期



来源：文献检索，沙利文分析

-
-
-
-
-
-
-

第四章

TIL疗法市场未来发展 趋势分析



4.1 TIL疗法市场驱动因素分析

市场需求、技术创新、政府政策支持、投资增长等是驱动全球包括中国TIL疗法行业发展的重要因素，近年来持续推动TIL疗法市场快速增长

4.1.1 全球TIL疗法市场驱动因素分析

近年来，TIL疗法行业迎来了快速增长，全球及中国TIL疗法市场在多维因素共同推动下进入到高速发展阶段。2024年首款TIL疗法的上市再次助推市场热情，患者需求、技术创新以及资本投入等逐步转化为市场发展驱动力，推动行业进一步发展。



癌症高发导致治疗需求增加

近年来，在多重因素影响下，全球范围内肿瘤发病人数不断增加，恶性肿瘤发病率不断提高，带来大量治疗需求。恶性肿瘤死亡率高，亟需新的治疗方式，TIL疗法在实体恶性肿瘤领域具有自身独特优势，需求增加持续推动TIL疗法市场扩大。



TIL疗法技术创新

TIL疗法作为免疫治疗的一种，自首次开发应用于临床，至今已经过数十年发展，技术不断发展创新并取得突破。一方面，包括基因工程、细胞培养等生物技术的发展提高了TIL疗法的生产效率和质量，大量临床前研究探索和临床试验结果证实了TIL疗法的有效性，并开启了多元化技术创新道路；另一方面个性化治疗、精准医疗兴起也推动了TIL疗法定制化治疗的发展，学术机构和国际交流合作也加速了研究成果转化。全球以及中国多家TIL领域创新型公司均在技术上取得了突破，如君赛生物通过技术创新研发的GC101产品，是全球首款无需清淋、无需IL-2输注的TIL疗法，是TIL疗法领域创新的前沿技术。TIL疗法领域内持续的技术创新发展是推动行业发展的原始动力。



政府政策支持

对于创新型的疗法，全球范围内多个国家和地区制定了相关的政策和法律法规，推动相关行业发展。全球多国政府通过政策层面的资金支持以及在审批层面的流程简化等，鼓励和推动TIL疗法的研究和应用，为行业更好、更快速发展提供有效支持。



TIL疗法领域内投资增长

近年来，尽管全球范围内资本市场因疫情等因素影响迎来较大波动，但是TIL疗法领域内投资活动却仍旧保持增长态势。同2022年相比，2023年全球范围内TIL疗法领域融资金额迎来大幅度增长，从不足1亿美元增长到超过3亿美元，得到市场广泛关注和青睐。中国TIL疗法领域是资本重要关注对象，截至2024年12月，中国TIL疗法领域有多家公司获得融资，包括君赛生物、沙砾生物、华赛伯曼等，其中君赛生物B轮融资金额超过4亿，显示了资本对于行业领域头部企业的关注和未来发展的信心。同时近年来中国TIL领域也有多家公司成立，行业呈现繁荣发展的态势。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

4.1 TIL疗法市场驱动因素分析

中国TIL疗法市场的快速增长离不开政策支持以及药品审批制度改革的推动，政策支持对行业的快速发展起到了关键作用，是支持中国TIL疗法持续增长的关键因素

4.1.2 中国TIL疗法市场驱动因素分析

2017年，中国细胞治疗领域迎来《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》的发布，该文件明确了细胞制品可按药品评审程序进行注册和监管，为细胞疗法上市指明了方向。2022年5月，国家发展改革委印发了《“十四五”生物经济发展规划》，规划指出：“围绕加快创新药上市审批、强化上市后监管，建设药品监管科学研究基地，建设抗体药物、融合蛋白药物、生物仿制药、干细胞和细胞免疫治疗产品、基因治疗产品、外泌体治疗产品、中药等质量及安全性评价技术平台。发展微流控芯片、细胞制备自动化等先进技术，推动抗体药物、重组蛋白、多肽、细胞和基因治疗产品等生物药发展，鼓励推进慢性病、肿瘤、神经退行性疾病等重大疾病和罕见病的原创药物研发”。

从国家政策层面来看，经过十余年的鼓励与规范化政策指导，我国细胞治疗领域已进入规范化发展阶段，TIL疗法等创新性细胞疗法在政策引领下稳步发展。

图：中国细胞免疫治疗监管及政策环境（2017年-2024年12月， 1/2）

发布政策	发布时间	发布主体	政策意义
《细胞治疗产品临床药理学研究技术指导原（试行）》	2024年11月	药监局	鼓励创新，更好地指导和规范细胞治疗产品临床药理学研究与评价
《细胞和基因治疗产品临床相关沟通交流技术指导原则》	2023年12月	药监局 药审中心	指导和规范细胞和基因治疗产品临床研发过程中沟通交流的资料准备和临床研发要素考虑等工作，提高沟通交流效率，促进细胞和基因治疗产品的临床研发
《自体CAR-T细胞治疗产品药学变更研究的问题与解答》	2023年11月	CDE	作为全球率先发布的细胞产品药学变更相关指引，对多种细胞产品的变更有指导意义
《体细胞临床研究工作指引（试行）》	2023年8月	中国医药生物 技术协会	促进医疗机构研究者发起的体细胞临床研究健康发展，加强对医疗机构开展体细胞临床研究工作的指导
《科技伦理审查办法（试行）》征求意见稿	2023年4月	科技部	加强科技伦理审查和监管，促进负责任创新
《肿瘤主动免疫治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》	2023年4月	CDE	指导和规范肿瘤主动免疫治疗产品临床试验，提供可参考的技术规范
《药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范（试行）》	2023年3月	CDE	进一步鼓励创新

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

4.1 TIL疗法市场驱动因素分析

中国TIL疗法市场的快速增长离不开政策支持以及药品审批制度改革的推动，政策支持对行业的快速发展起到了关键作用，是支持中国TIL疗法持续增长的关键因素

图：中国细胞免疫治疗监管及政策环境（2017年-2024年12月， 2/2）

发布政策	发布时间	发布主体	政策意义
《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》	2022年10月	国家药监局核查中心	全文十三章，涵盖细胞治疗产品GMP管理的基本原则、人员、厂房、设施与设备、供者筛查与供者材料、物料与产品、生产管理、质量管理、产品追溯系统等内容。指南旨在为细胞治疗产品生产企业提供指导意见，同时，也可作为监管机构开展各类现场检查的重要参考
《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》	2022年5月	CDE	由于不同免疫细胞治疗产品的细胞来源、类型、体外操作等方面差异较大，质量研究和质量控制相较传统药物更加复杂，为规范和指导免疫细胞治疗产品按照药品管理规范进行研发和评价，制定本指导原则。适用于按照药品管理相关法规进行研发和注册申报的免疫细胞治疗产品，主要适用于上市申请阶段的药学研究
《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》	2021年2月	CDE	对细胞免疫治疗产品探索性临床试验和确证性临床试验的若干技术问题提出了建议和推荐，并规范了对免疫细胞治疗产品的安全性和有效性的评价方法
《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（试行）（征求意见稿）》	2019年3月	卫健委	对体细胞临床研究进行备案管理，允许经临床证明安全有效的细胞治疗项目经过备案后在相关医疗机构进入转化应用
《生物医药新技术临床应用管理条例（征求意见稿）》	2019年2月	卫健委	生物医学新技术临床研究实行分级管理。中低风险生物医学新技术的临床研究由省级卫生主管部门管理，高风险生物医学新技术的临床研究由国务院卫生主管部门管理。生物医学新技术风险等级目录由国务院卫生主管部门制定。生物医学新技术的转化应用由国务院卫生主管部门管理
《细胞治疗产品申请临床试验药学研究和申报资料的考虑要点》	2018年3月	CFDA	进一步鼓励创新，尽快满足晚期肿瘤患者急迫的临床用药需求，为同类药品的研发和申报资料准备提供参考
《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》	2017年12月	CFDA	规范和指导按照药品研发及注册的细胞治疗产品的研究与评价工作
《治疗用生物制品注册受理审查指南（试行）》	2017年12月	CFDA	详细规定细胞治疗等治疗性生物制品注册适用范围、资料受理部门、申报资料基本要求等
《生物制品注册分类及申报资料要求（试行）》 《药品注册管理办法（修订稿）》	2017年10月	CFDA	将细胞治疗类产品规定按治疗用生物制品对应类别进行申报

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

4.2 TIL疗法资本市场表现分析

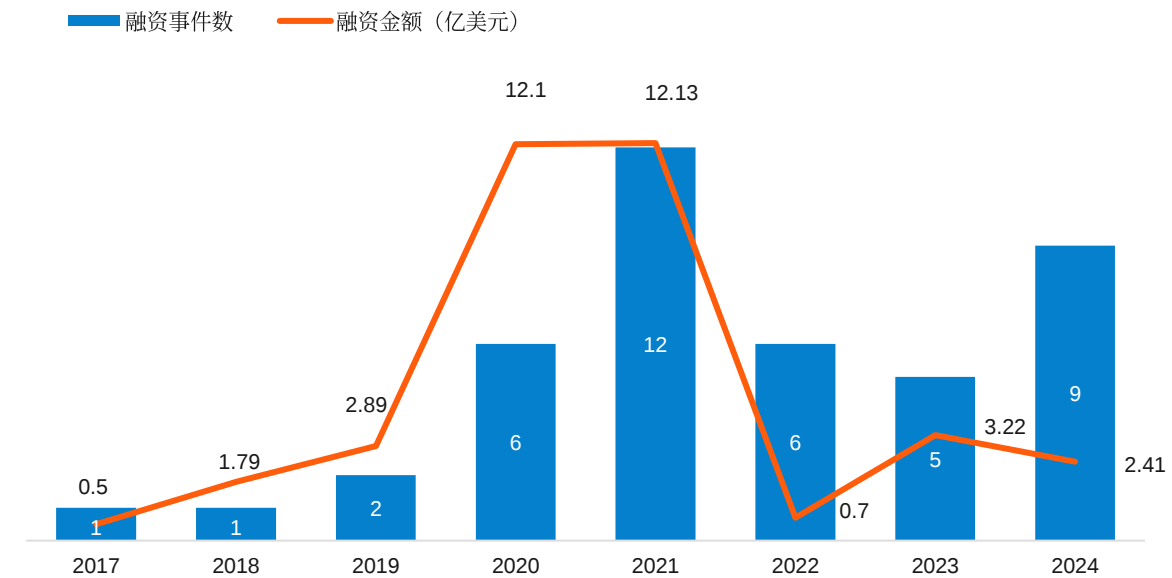
近年来，多家布局TIL疗法领域公司上市。全球资本对于TIL疗法领域关注度不断提高，同时更加倾向于创新公司的早期投资，有助于推动TIL疗法行业技术创新和临床推进，加速行业发展

4.2.1 全球TIL疗法资本市场表现分析

2017年，随着全球首款CAR-T细胞疗法Tisagenlecleucel（CTL019，商品名：Kymriah）获得美国FDA批准上市，这意味着细胞疗法的安全性、有效性以及整个商业化流程获得美国FDA的正式认可，对于细胞治疗药品的上市提供了积极的影响，增加了资本对于细胞治疗产品的关注度和积极的投资兴趣。

自2017年开始，TIL疗法赛道的融资事件数和融资金额一路攀升，在2020年和2021年达到顶峰，TIL疗法行业的整体融资金额均超过了12亿美元。此后受到外部因素影响，TIL疗法的整体融资金额有所下降，但是融资事件数量开始回升。

图：TIL 疗法赛道融资分布变化（2017年-2024年12月）



注*：根据已披露金额统计

2021年，12笔融资事件中有3笔是IPO融资，分别为美国的Lyell Immunopharma和Instil Bio以及英国的Achilles Therapeutics，从融资事件数量上来看，2024年融资数量已经追平2021年。

从融资总金额上来看，尽管2023年相较于2022年融资金额有大幅度回升，但是金额相较于此前仍旧有较大差距。从投资趋势上来看，更多投资机构开始将目光投向TIL疗法领域内早期创新型公司，这降低了TIL疗法整体市场的融资金额，但也使得更多的资金流入到创新型公司。值得注意的是，中国的创新型公司正获得更多的资本青睐，已成为细胞治疗的投资热门领域。

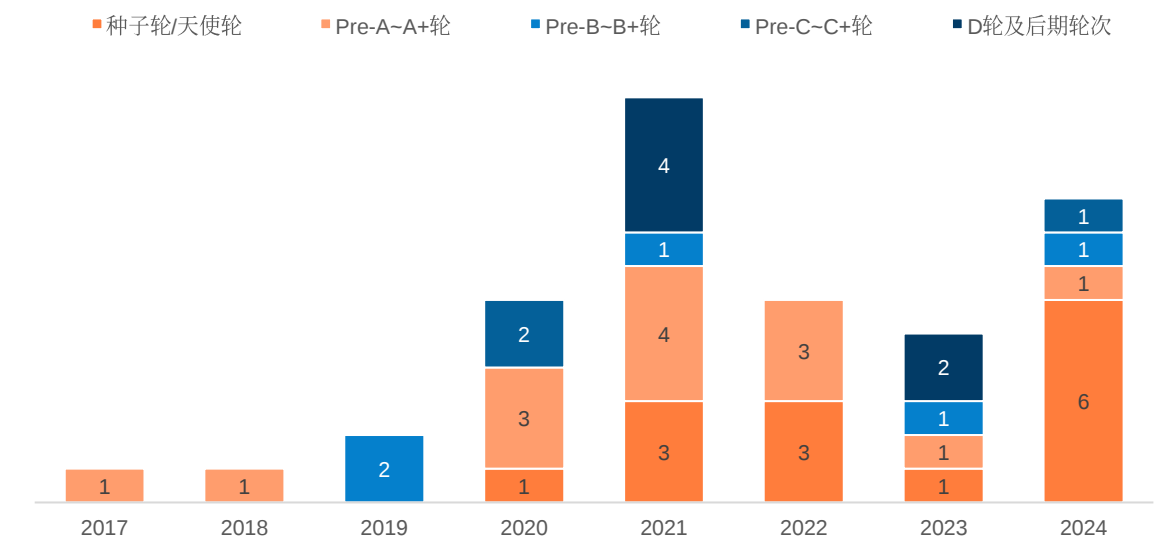
来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

4.2 TIL疗法资本市场表现分析

近年来，多家布局TIL疗法领域公司上市。全球资本对于TIL疗法领域关注度不断提高，同时更加倾向于创新公司的早期投资，有助于推动TIL疗法行业技术创新和临床推进，加速行业发展

从一级市场数据来看，资本更加倾向于创新公司的早期投资。以2024年为例，TIL疗法领域融资仅有一轮融资是C轮融资，其余均为B轮或更早期的投资。这也为创新公司的发展带来了新的机遇，资本的多样化投资助推了创新企业技术平台的升级或临床研发管线的推进，也进一步加速了TIL疗法的行业发展速度。

图：TIL 疗法赛道投融资交易轮次分布变化（2017年-2024年12月）



图：布局TIL疗法领域代表公司

公司名称		成立时间	国家地区	TIL核心产品
	Iovance Biotherapeutics	2007	美国	Lifileucel
	Obsidian Therapeutics	2015	美国	OBX-115
	君赛生物 Juncell Therapeutics	2019	中国	GC101
	沙砾生物 GRIT Biotechnology	2019	中国	GT101

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

4.2 TIL疗法资本市场表现分析

中国TIL疗法领域公司融资数量增加、融资金额增长，领域内企业获得资本市场持续投入，将推动中国TIL疗法行业持续繁荣发展

4.2.2 中国TIL疗法资本市场表现分析

随着中国政策的支持、临床需求的扩大以及中国企业自主创新水平的提高，中国TIL疗法领域公司得到来自国内外资本市场的高度关注。

相较于2023年，2024中国TIL疗法领域公司融资事件进一步增多，并伴随着投资金额的增加，资本对于行业整体发展预期持乐观态度。拥有核心技术、在TIL疗法领域有创新产品优势的公司更容易获得投资。2024年，君赛生物获得超4亿元B轮融资，成为领域内已披露最大金额的投资。

随着TIL疗法领域内优秀公司产品的持续推进，临床试验数据的进一步披露以及后续产品上市和商业化进程，将有望进一步吸引资本投入，并带来行业的持续繁荣发展。

图：中国布局TIL疗法领域主要公司融资情况（截至2024年12月，1/2）

公司名称	融资轮次	融资时间	融资金额	投资方
 君赛生物	B轮	2024年2月	超4亿元	凯泰资本，嘉定国资，杭州科度，元禾原点，元生创投，黄埔医药基金等
	A+、A++轮	2021年12月	近1.5亿元	怀格资本，凯泰资本，朗姿韩亚，黄埔医药基金，元生创投，华医资本，元禾原点
	A轮	2021年2月	近亿元	凯泰资本，幂方资本，复容投资
	pre-A轮	2020年2月	3,000余万元	元禾原点，复容投资
 沙砾生物	B轮	2023年9月	4亿元	中金资本旗下基金，前海方舟，联东投资，源禾资本，禾方田合伙企业，夏尔巴投资，德诚资本，经纬中国
	A+轮	2021年7月	未透露	高瓴创投，杏泽资本，德诚资本，君实生物，经纬创投
	A轮	2020年12月	超亿元	夏尔巴投资，德诚资本，经纬创投
	天使轮	2020年8月	未透露	横琴金投

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

4.2 TIL疗法资本市场表现分析

中国TIL疗法领域公司融资数量增加、融资金额增长，领域内企业获得资本市场持续投入，将推动中国TIL疗法行业持续繁荣发展

图：中国布局TIL疗法领域主要公司融资情况（截至2024年12月，2/2）

公司名称		融资轮次	融资时间	融资金额	投资方
 华赛伯曼	华赛伯曼	战略投资	2024年8月	未披露	澳银资本
		A轮	2023年12月	数千万人民币	乐通资本，北岸控股
		Pre-A轮	2021年11月	数千万人民币	澳银资本，马焦雷资本，丰泓投资
 蓝马医疗	蓝马医疗	战略投资	2024年8月	未透露	苏高新金控、博远资本
		战略投资	2024年6月	未透露	华盖资本
		Pre-A轮	2022年3月	数千万美元	IDG资本，苏高新创投集团，博远资本
		天使轮	2021年4月	未透露	华盖资本
 劲风生物	劲风生物	A轮	2021年10月	千万级美元	道彤投资
		Pre-A轮	2020年11月	千万级美元	弘励创投，翰颐资本
		天使轮	2020年9月	未透露	翰颐资本
 循生医学	循生医学	Pre-A轮	2022年6月	数千万人民币	多闻投资
		天使轮	2021年8月	未披露	金坛资本
 莱芒生物	莱芒生物	A轮	2024年11月	超1亿人民币	富汇创投，晶泰科技，君熠投资
		天使++轮	2024年6月	5,000万人民币	富汇创投，晶泰科技
		天使+轮	2023年10月	未透露	天图投资
		天使轮	2022年1月	近亿元人民币	天图投资，五源资本，晶泰科技

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

4.3 TIL疗法市场未来发展趋势分析

Amtagvi™作为全球首款获批上市的TIL疗法，其提前的商业化布局为产品销售奠定了基础，并成功推动产品销售额在首年取得良好成绩

4.3.1 TIL疗法商业化策略分析

Amtagvi™（Lifileucel）作为全球首款上市的TIL疗法，其上市后的销售业绩受到市场的广泛关注。2024年2月，Lifileucel获得FDA批准上市用于晚期黑色素瘤患者的治疗，其定价为51.5万美元。根据Iovance Biotherapeutics公司2024年第三季度财务报告：

- ◆ 自2024年4月首次商业化临床治疗以来，截至2024年11月7日，已有**146名**患者接受了Amtagvi™治疗；
- ◆ Amtagvi™市场需求持续强劲，第三季度总产品收入为**5,860万美元**，截至第三季度末其总产品收入累计**9,040万美元**；
- ◆ 公司预计2024财年的总收入为**1.6亿~1.65亿美元**，2025财年总收入为**4.5亿~4.75亿美元**。

同属于免疫细胞疗法，CAR-T细胞疗法的商业化过程中遇到的挑战，包括高度个性化定制的生产方式、受限的产能、严格的生产场地要求和较长的生产周期等，Iovance均进行了针对性的商业化应对策略：

Amtagvi™商业化策略分析

提前布局商业化生产，有效提高产能

TIL疗法和CAR-T疗法，现阶段仍属于高度个性化、定制化的治疗药物，生产过程复杂，有效提高产能是产品上市后商业化的关键。Iovance提前布局Amtagvi™的产业化生产，做了大量提前规划和布局，使得Amtagvi™在获批上市一周时间内其细胞治疗中心（Iovance Cell Therapy Center, iCTC）就可以开始Amtagvi™的商业化生产。

根据其官方数据显示，iCTC目前产能可满足数千名不同肿瘤患者的治疗需求，并在持续进行产能扩张，预计未来每年可以为超过5000名患者提供TIL疗法治疗。其目前产能已经完全可以满足当下的治疗需求。提前商业化生产布局，使得Amtagvi™的销售不受产能制约。

目前，Amtagvi™完整治疗周期 **图：Iovance TIL疗法的治疗流程**

为34天，生产周期22天，Iovance正在开发新工艺将生产周期缩短至16天，有望进一步提高产能。



来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

4.3 TIL疗法市场未来发展趋势分析

Amtagvi™作为全球首款获批上市的TIL疗法，其提前的商业化布局为产品销售奠定了基础，并成功推动产品销售额在首年取得良好成绩

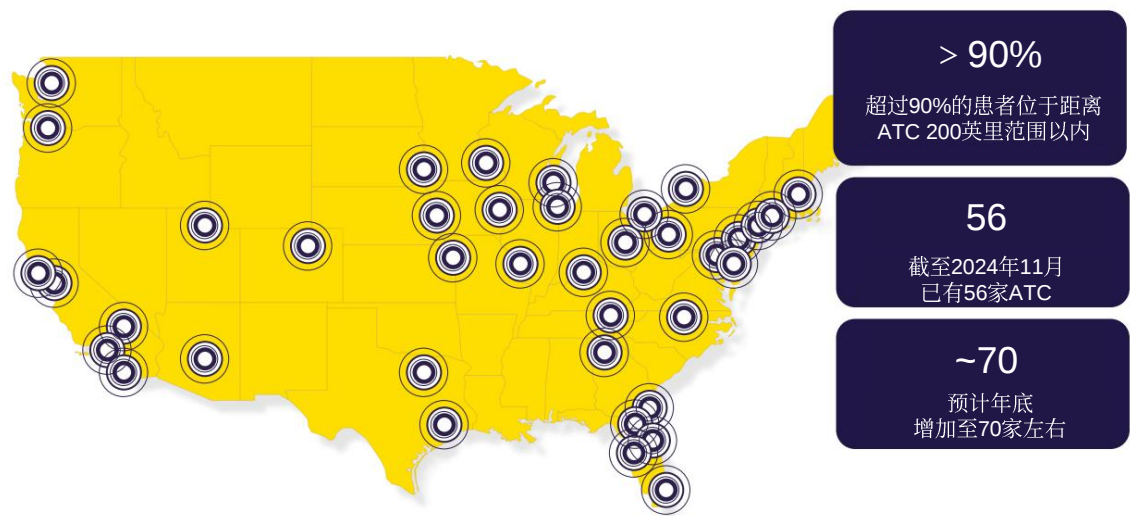


Amtagvi™商业化策略分析

布局门诊，挖掘治疗需求

CAR-T疗法制约销售额的另一关键因素是获批适应症患者的导入。基于Amtagvi™获批上市的进度，Iovance提前布局了专业授权治疗中心（Authorized Treatment Center, ATC）。根据公司披露数据显示，约30家ATC在Amtagvi™批准前已完成入院步骤。截止至2024年11月，Amtagvi™已有56家ATC，并将在2024年底达到70家左右。

图：Iovance 美国ATC布局



Amtagvi™商业化策略分析

降低患者治疗负担，布局支付端并提高服务质量

全球范围内上市的细胞治疗药物定价均十分高昂，2017年获批上市的2款CAR-T疗法治疗药物Kymriah（Tisa-cel）和Yescarta（Axic-cel）定价分别为47.5万美元和37.3万美元，患者有着极大的治疗负担。

Amtagvi™定价为51.5万美元，同时需要搭配IL-2药物（Proleukin®）治疗，患者治疗负担更重。Iovance通过提前（2023年1月）收购诺华Proleukin®的全球权益，保证TIL疗法配合使用Proleukin®时费用和临床试验成本更低。与此同时，Iovance也同保险机构进行提前合作，治疗费用多由商保、Medicare Part C等付费能力比较强的支付方承担，降低患者治疗负担。在支付报销方面也通过和ATC合作并开发“IOVANCE CARES”为符合条件的患者提供共付额支持、经济援助以及旅行和住宿援助等服务，并与支付方合作加快报销速度。这一布局十分有效地降低了患者支付负担，并进一步提高了药物的可及性。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

4.3 TIL疗法市场未来发展趋势分析

Amtagvi™作为全球首款获批上市的TIL疗法，其提前的商业化布局为产品销售奠定了基础，并成功推动产品销售额在首年取得良好成绩

 Amtagvi™商业化策略分析

扩大适应症范围，布局全球市场

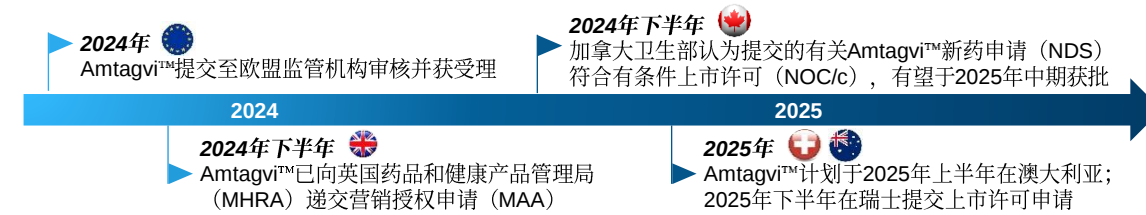
得益于TIL疗法自身的治疗特性，Iovance正在积极地推进Amtagvi™在其他适应症领域的应用，根据其官网信息，其布局的适应症领域包括宫颈癌、非小细胞肺癌、子宫内膜癌、头颈部鳞状细胞癌等；同时也在探索 Amtagvi™和其他疗法的联合治疗。适应症的扩大将有望进一步推动Amtagvi™的销售额攀升，并为公司带来更加长久的收益。

图：Iovance Lifileucel适应症探索临床布局

TIL疗法					
候选产品	适应症	IND-Enabling	I 期	II期	关键实验
Lifileucel/LN-144	黑色素瘤（抗 PD-1 治疗后）	C-144-01 队列 2 & 4	FDA RMAT认定		
Lifileucel	宫颈癌（化疗后；化疗后和抗 PD-1 治疗后）	C-145-04 队列 1 & 2	FDA BTd		
Lifileucel	非小细胞肺癌（2L 化疗后和抗 PD-1 治疗后）	IOV-LUN-202 队列 1 & 2			
Lifileucel	非小细胞肺癌（2-4L 含抗 PD-1 治疗后）	IOV-COM-202 队列 3B			
Lifileucel	子宫内膜癌（抗 PD-1 治疗后）	IOV-END-201			
Lifileucel	头颈部鳞状细胞癌（抗 PD-1 治疗后）	C-145-03 队列 2			
TIL联合疗法					
候选产品	适应症	IND-Enabling	I 期	II期	关键实验
Lifileucel + 帕博利珠单抗	黑色素瘤（一线治疗）	TILVANCE-301 3期			
Lifileucel + 帕博利珠单抗	黑色素瘤（未接受过抗 PD-1 治疗）	IOV-COM-202 队列 1A			
Lifileucel + 帕博利珠单抗	宫颈癌（1L，未接受过化疗及抗 PD-1 治疗）	C-145-04 队列 3			
Lifileucel + 帕博利珠单抗	非小细胞肺癌（未接受过抗 PD-1 治疗）	IOV-COM-202 队列 3A			
Lifileucel + 伊匹/纳武单抗	非小细胞肺癌（抗 PD-1 治疗后）	IOV-COM-202 队列 3C			
Lifileucel + 帕博利珠单抗	头颈部鳞状细胞癌（未接受过抗 PD-1 治疗）	IOV-COM-202 队列 2A			

在Amtagvi™首次上市后，Iovance迅速将药物的全球化提上日程，继续推进Amtagvi™在全球其他国家的上市，包括欧盟、英国、加拿大等国家和地区，以覆盖更多Amtagvi™可治疗的患者。随着新市场的开发，据Iovance预期，该药物有望每年惠及超过2万名已接受过其它疗法且疗效不佳的晚期黑色素瘤患者。

图：Iovance Amtagvi™全球化布局



4.3 TIL疗法市场未来发展趋势分析

对于Amtagvi™商业化过程中成功经验的借鉴和学习，将帮助中国TIL领域企业更快实现产品的商业化，对于中国的TIL疗法获得市场成功具有推动作用

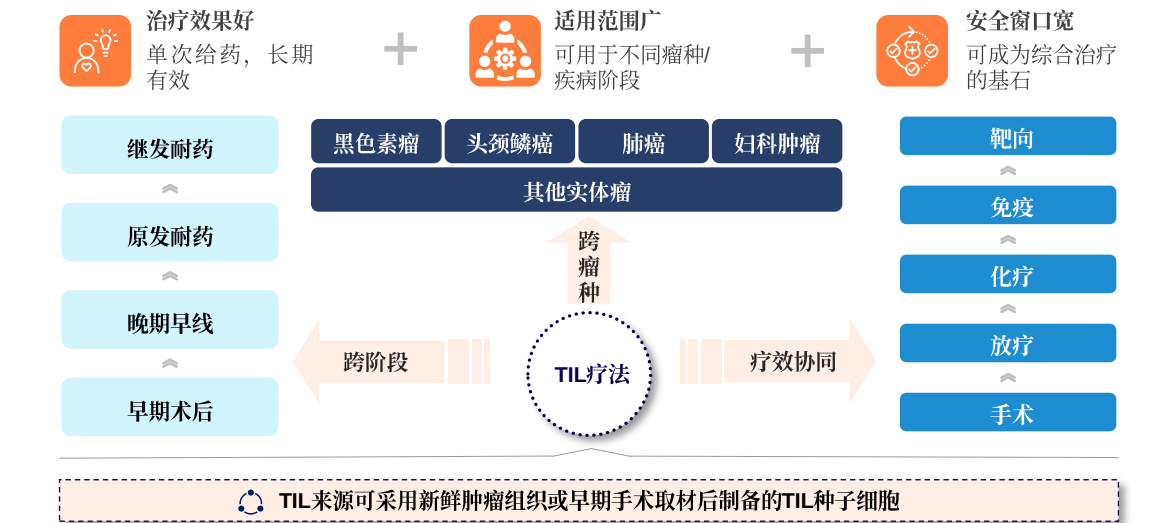
得益于Amtagvi™的提前布局，Iovance截至2024年第三季度末累计总收入已达9040万美元，并预期在第二年取得更好的销售成绩，这一成绩有望超过全球第一款、第二款CAR-T细胞疗法上市后的销售额，并为后续TIL疗法领域公司提供了可供学习和借鉴的商业化路径。

图：全球第一、二款上市CAR-T疗法前两年销售额统计

CAR-T药品	KYMRIAHA (tisagenleucel)	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)
申办药企	Novartis	Kite (Gilead)
适应症	B-ALL; DLBCL	DLBCL
获批时间	2017/8/30; 2018/5/1	2017/10/18
2018财年收入合计	7600万美元	2.64亿美元
2017财年收入合计	600万美元	700万美元

目前中国已经有多家公司开始探索适合国内TIL疗法的商业化模式。TIL疗法本身的高安全性已经得到了验证，目前Iovance的Amtagvi™产品需要联合IL-2使用，但是高剂量IL-2在临床治疗中的毒性不容忽视，因此开发出更好的TIL疗法治疗方式有望提高TIL疗法的临床安全性，并扩大适用人群。在这一点上，君赛生物在研产品GC101是全球首款无需清淋、无需IL-2注射的TIL细胞新药，有望进一步提高TIL疗法的安全性，探索并建立新的商业化路径。

图：君赛生物商业化路径展示图



来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

4.3 TIL疗法市场未来发展趋势分析

未来TIL疗法市场规模将进一步增长，行业监督监管更加完善，新一代TIL疗法有望满足更多临床需求，产品可及性和接受度提高，中国企业有望在全球竞争中展示自身实力

4.3.2 TIL疗法产业未来发展趋势分析

随着TIL疗法行业技术以及其他前沿生物科学技术的发展，TIL疗法有望实现更加精准化和个性化的治疗，并带动市场规模进一步扩大，TIL疗法行业呈现出良好的行业发展趋势。

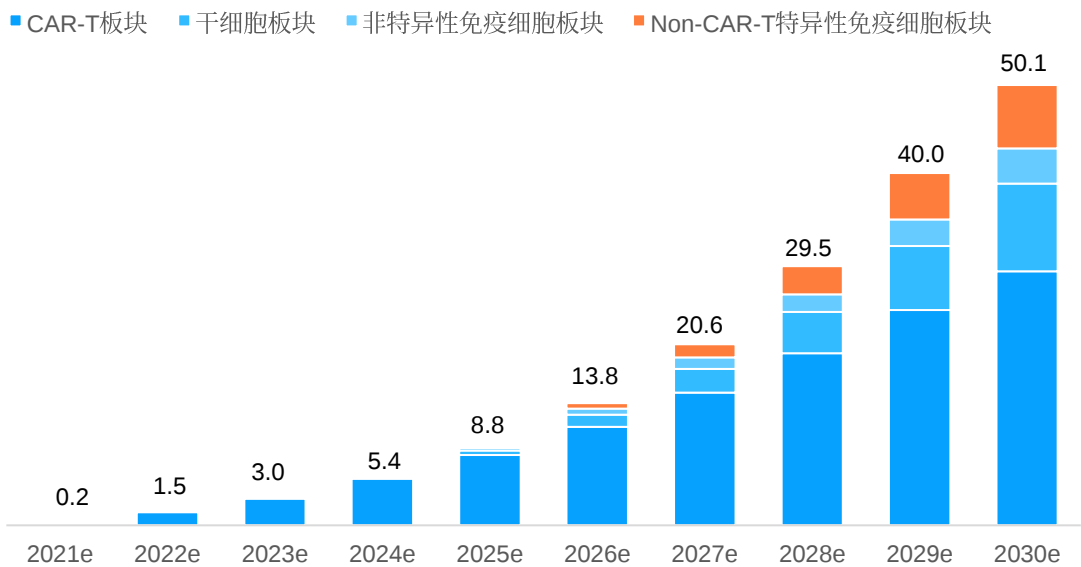
1

TIL疗法市场规模进一步扩大

据弗若斯特沙利文数据分析，未来全球细胞治疗市场将在多维因素刺激下持续扩大，预计2025年全球细胞治疗市场规模将达到104亿美元，2020年至2025年的年复合增长率将达到56.3%；预计到2030年全球细胞治疗市场规模将进一步增长至374亿美元，2025年至2030年期间将以29.1%的年复合增长率维持较高速度增长。在此期间，以TIL疗法为主的特异性免疫细胞治疗板块（不包括CAR-T疗法板块）将维持较高速度增长，2025年至2030年的年复合增长率将达到66.4%。

中国细胞疗法市场规模未来也将迎来进一步扩大。据弗若斯特沙利文数据分析，预计2025年中国细胞治疗市场规模将达到88亿元人民币，并在2025年至2030年期间以41.6%的年复合增长率快速增长，预计到2030年，中国细胞治疗市场规模将达到501亿元人民币。其中，以TIL疗法为主的特异性免疫细胞治疗板块（不包括CAR-T疗法板块）将在2025年至2030年期间维持135.3%的高年复合增长率，成为中国细胞治疗板块增长速度最快的领域。不论是全球还是中国，TIL疗法未来都有着较高的市场增速和广阔的市场空间。

图：中国细胞治疗市场预测（2021E-2030E，单位：十亿人民币）



来源：公开资料，沙利文分析

4.3 TIL疗法市场未来发展趋势分析

未来TIL疗法市场规模将进一步增长，行业监督监管更加完善，新一代TIL疗法有望满足更多临床需求，产品可及性和接受度提高，中国企业有望在全球竞争中展示自身实力

2 监管进一步完善，政策加速推动行业发展

TIL疗法长期、稳定、快速的发展，离不开政策的支持。中国近年来高度重视细胞治疗技术发展，已经将细胞科技纳入《“十四五”国家战略性新兴产业发展规划》以及《“健康中国2030”规划纲要》中，未来TIL疗法治疗领域将迎来更多的政策以及更加完善的监管，进一步形成行业规范，为行业发展提供政策支持。

3 新一代TIL疗法研发生产周期更短、安全性更高、有效性更强、适应范围更广

Iovance正在对自身的TIL疗法进行生产工艺改进，以期将生产周期从22天缩短到16天，生产周期的缩短将进一步提高产品的可及性；目前上市的TIL疗法由于需要和IL-2联合使用，安全性仍有待进一步提升，而在未来，不使用滋养细胞、降低IL-2的使用、减少预处理强度等措施将进一步提高药物的产能和安全性，目前国内如君赛生物已经在此方面进行深入研究，GC101等产品具有行业领先优势；而在有效性方面，随着基因编辑技术、非病毒载体技术、纳米工程技术等新技术的发展，将进一步提高TIL疗法的治疗效果。在此基础上，多家企业均在探索TIL疗法在更多实体瘤领域的治疗，以期进一步扩大TIL疗法的适应症范围。

4 治疗成本进一步降低，产品可及性和接受度有望得到提升

目前TIL疗法的定价高昂，不论是海外还是国内的企业均在探索降低TIL疗法治疗成本的新生产工艺流程和新技术；海外通过商保等形式来降低患者负担，国内CAR-T细胞疗法也在探索新的支付方式来降低患者用药成本。随着未来更多TIL疗法的上市，用户教育的重要性也逐步提升，提高患者的认可度和接受度将成为TIL疗法行业共同努力的方向。

5 中国TIL疗法领域将逐步与国际接轨并有望占据更多国际市场份额

随着肿瘤治疗技术的不断进步与发展，创新性治疗技术尤其是TIL疗法在临床应用中的价值不断凸显。从中国市场来看，目前国内TIL疗法发展与海外仍旧有一定差距。不过随着中国TIL疗法领域政策的推动、监管的完善、市场的扩大，TIL疗法领域产业链将不断完善。总体来看，TIL疗法是中国未来生物医药领域的重要发展方向之一，更多的创新技术也将应用于该领域并推动行业发展。目前国内已经涌现出一批创新能力与技术实力可与国际水平同台竞技的企业，包括君赛生物、沙砾生物、华赛伯曼等，将引领TIL疗法行业发展，其具有创新优势和临床优势的产品将有望在全球竞争中占据一定的市场份额。

来源：文献检索，沙利文分析

■ 法律声明

- ◆ 本报告著作权归沙利文所有，未经书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复刻、发表或引用。若征得沙利文同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“沙利文”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节或修改。
- ◆ 本报告分析师具有专业研究能力，保证报告数据均来自合法合规渠道，观点产出及数据分析基于分析师对行业的客观理解，本报告不受任何第三方授意或影响。本报告数据和信息均来源于公开信息渠道，沙利文拥有对报告的最终解释权。
- ◆ 本报告所涉及的观点或信息仅供参考，不构成任何投资建议。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。在法律许可的情况下，沙利文可能会为报告中提及的企业提供或争取提供投融资或咨询等相关服务。本报告所指的公司或投资标的的价值、价格及投资收入可升可跌。
- ◆ 本报告的部分信息来源于公开资料，沙利文对该等信息的准确性、完整性或可靠性拥有最终解释权。本文所载的资料、意见及推测仅反映沙利文于发布本报告当日的判断，过往报告中的描述不应作为日后的表现依据，沙利文不保证本报告所含信息保持在最新状态。在不同时期，沙利文可发出与本文所载资料、意见及推测不一致的报告和文章。同时，沙利文对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，读者应当自行关注相应的更新或修改。任何机构或个人应对其利用本报告的数据、分析、研究、部分或者全部内容所进行的一切活动负责并承担该等活动所导致的任何损失或伤害。

联系我们

知识中心 Knowledge Center
弗若斯特沙利文大中华区生命科学事业部知识中心



联系邮箱:

hcknowledgecenter@frostchina.com

FROST & SULLIVAN

沙利文



FROST & SULLIVAN

沙利文