



医药行业研究

买入（维持评级）
行业专题研究报告(深度)
 证券研究报告

医药组

分析师：袁维（执业 S1130518080002）
 yuan_wei@gjzq.com.cn

联系人：汪金鹏（S1130124070062）
 wangjinp@gjzq.com.cn

肿瘤创新药大梳理（一）晚期胃癌：免疫联合化疗进军 1L，新靶点

突破在即

投资逻辑：

胃癌患者数量庞大，现有靶向药可覆盖患者有限。根据流行病学数据，胃癌是世界第五常见的癌症，并且亚洲地区的胃癌负担偏重，其中中国、日本和韩国的信发病例约占全球所有新增确诊病例的约 60%。公开资料显示，我国胃癌每年的新发病例接近 50 万，并且近年来呈现逐年上涨的趋势。此外，由于早期胃癌的症状与多种相对良性的胃病接近，再加上我国胃肠镜的普及率相对较低，导致多数胃癌患者确诊时已处于局部晚期或转移阶段。此外，由于胃癌的高异质性，其创新药研发难度较大，国内外指南长期以包含氟尿嘧啶的化疗方案做为 1L 的首选方案，据统计接受单纯化疗的患者中位总生存期仅 1 年左右，近年来更新的 HER2 靶向疗法仅可覆盖大约 10-20% HER2 阳性的胃癌患者，HER2 阴性患者对创新药有着迫切的需求。

免疫疗法、VEGF/VEGFR 等泛癌种疗法接连在胃癌 1L 和后线治疗中取得突破。2021 年 BMS 旗下的纳武利尤单抗在治疗胃癌的关键 III 期临床 CheckMate-649 被证实可改善初治患者的 mPFS (7.7 vs 6.9, HR 0.77) 和 mOS (13.8 vs 11.6, HR 0.80)，这是全球首个在一线胃癌适应症上证实免疫疗法联合化疗可以提高患者生存获益的 III 期研究。截至目前，已有六款 PD-1/PD-L1 抑制剂在国内获批或递交上市申请，CSCO 诊疗指南中免疫联合化疗已被列为胃癌 1L 治疗的首选方案，从临床数据非头对头比较来看，信达生物的信迪利单抗、百济神州的替雷利珠单抗展现出同类最佳的潜力，且无论患者的 PD-L1 表达状态如何均可获益，市场潜力巨大。2L 治疗方面，礼来旗下的雷莫西尤单抗联合紫杉醇于 2022 年 3 月在国内获批上市，为 2L 胃癌患者带来了新的选择，此外，和黄医药开发的同作用机制的小分子药物呋喹替尼联合紫杉醇治疗 2L 胃癌的新适应症补充申请已于 2023 年 4 月获 NMPA 受理。

Claudin 18.2 靶向药有望改写胃癌诊疗指南。Claudin 18.2 存在于细胞膜表面，在大约 55% 的 HER2 阴性的胃癌患者中存在表达，38% 的患者存在高表达，安斯泰来研发的 Zolbetuximab 联合化疗于 2024 年 3 月在日本获批，成为全球首个且唯一获批的 CLDN18.2 靶向疗法，该药此前在中国递交的上市申请正在审评中，III 期研究显示其 1L 治疗 HER2 阴性、CLDN18.2 高表达胃癌患者的 mPFS 可达 8 个月，优于现在的标准护理方案。国内多家企业也积极布局 CLDN18.2 靶向疗法，涉及多种不同的药物类型，其中创胜集团的 CLDN18.2 单抗正处于 III 期临床，与 Zolbetuximab 非头对头对比，Osemitamab 联合化疗在入组患者 CLDN18.2 表达量更低的情况下取得的疗效数据依然占优 (mPFS 达到 14 个月)，后续研发进展值得期待。此外，针对后线胃癌患者，康诺亚研发的 CLDN18.2 ADC、科济药业研发的同类首创 CLDN18.2 CAR-T 目前均已进入关键性临床阶段，且早期数据均展现出较好的临床应用潜力。

FGFR2b 靶向疗法在胃癌领域取得重要进展。FGFR2b 属于受体酪氨酸激酶，在大约 30% 的 HER2 阴性胃癌患者中存在过表达，Bemarituzumab 是由安进研发的 FGFR2b 单抗，再鼎医药拥有其中国权益，II 期临床研究显示 Bemarituzumab 联合化疗可显著延长初治晚期 FGFR2b 高表达 G/GEJ 患者的 mPFS (14.0 vs 7.3, HR 0.43) 和 mOS (24.7 vs 11.1, HR 0.52)，目前该药正在开展联合化疗或同时联合化疗及纳武利尤单抗治疗胃癌的 III 期临床，进度全球领先。

投资建议与估值

重点关注具备差异化研发能力并拥有相应管线布局的企业：百济神州、信达生物、康方生物、和黄医药、再鼎医药。

风险提示

临床试验数据不及预期风险，在研产品注册审批结果不及预期，市场竞争加剧风险，产品上市后销售不达预期。



内容目录

胃癌患者人数众多，传统化疗疗效有限.....	4
免疫治疗在 1L 胃癌治疗中的临床地位不断提升.....	6
抗血管生成类药物是现阶段二线及三线治疗首选方案.....	9
Claudin 18.2 靶向疗法有望改写胃癌标准护理方案.....	12
FGFR 具备成为胃癌领域重磅靶点的潜力.....	17
HER2 阳性胃癌：ADC 药物填补曲妥珠单抗治疗进展未满足需求.....	19
重点标的.....	21
百济神州.....	21
信达生物.....	21
康方生物.....	22
和黄医药.....	23
再鼎医药.....	24
奥赛康.....	24
康诺亚.....	25
科济药业.....	26
创胜集团.....	27
风险提示.....	28

图表目录

图表 1： 全球每年胃癌新发人数约 120 万.....	4
图表 2： 胃癌在亚洲人群中更为常见.....	4
图表 3： 癌症基因组图谱计划对胃癌的分型.....	4
图表 4： NCCN 胃癌诊疗指南.....	5
图表 5： CSCO 胃癌诊疗指南.....	6
图表 6： 欧狄沃联合化疗可延长患者 OS.....	7
图表 7： 欧狄沃联合化疗可延长患者 PFS.....	7
图表 8： 多个 PD-1/PD-L1 抑制剂在 1L 胃癌适应症上展现出明显的疗效获益.....	8
图表 9： 胃癌领域 II 期以上免疫疗法梳理（截至 2024 年 7 月 8 日）.....	9
图表 10： 雷莫西尤单抗联合紫杉醇可延长患者 mOS.....	10
图表 11： 雷莫西尤单抗联合紫杉醇可延长患者 mPFS.....	10
图表 12： 雷莫西尤单抗联合紫杉醇可延长亚洲患者 mPFS.....	10
图表 13： RAINBOW-Asia 研究 mOS 数据未达统计学差异.....	10



图表 14: 唑喹替尼联合紫杉醇疗效肩对肩比较优于现有二线首选方案..... 11

图表 15: 阿帕替尼是现有末线 HER2 阴性胃癌患者的首选方案..... 11

图表 16: 多款抗血管生成药物胃癌适应症正处于临床阶段(截至 2024 年 7 月 8 日)..... 12

图表 17: Claudin 18.2 靶向疗法有望改写胃癌 1L 标准护理方案..... 12

图表 18: CLDN 18.2 靶向疗法进入临床验证关键阶段(截至 2024 年 7 月 8 日)..... 13

图表 19: 佐妥昔单抗联合 mFOLFOX6 可改善患者 mPFS..... 14

图表 20: 佐妥昔单抗联合 mFOLFOX6 可改善患者 mOS..... 14

图表 21: Osemitamab 与佐妥昔单抗相比具备更强的 ADCC 效应..... 15

图表 22: Osemitamab 与佐妥昔单抗相比对 Claudin 18.2 低表达肿瘤细胞活性更强..... 15

图表 23: Osemitamab 疗效肩对肩比较明显优于佐妥昔单抗..... 15

图表 24: ADC、CAR-T 疗法在 Claudin 18.2 阳性患者中展现潜力..... 16

图表 25: Claudin 18.2 双抗治疗胃癌尚处于早期探索阶段..... 17

图表 26: FGFR 参与 RAS、PI3K、MAPK 等重要激酶的活性调节..... 17

图表 27: Bemarituzumab 联合化疗可显著延长患者 mPFS..... 18

图表 28: Bemarituzumab 联合化疗在亚洲患者中疗效显著..... 18

图表 29: Infigratinib 后线治疗胃癌患者疗效出色..... 19

图表 30: Infigratinib 整体安全性尚可..... 19

图表 31: FGFR 选择性靶向药竞争格局相对温和, Bemarituzumab 进度领先(截至 2024 年 7 月 8 日)..... 19

图表 32: 胃癌领域处于 III 期临床以上的 HER2 靶向药以 ADC 为主..... 20

图表 33: 曲妥珠单抗联合化疗可改善患者 mPFS..... 20

图表 34: 曲妥珠单抗联合化疗可改善患者 mOS..... 20

图表 35: DS-8201 治疗重度经治 HER2+胃癌患者展现 BIC 潜力..... 21

图表 36: 百济神州胃癌核心产品已在国内获批..... 21

图表 37: 信达生物在胃癌领域布局广泛..... 22

图表 38: 康方生物在抗体药物领域研发经验丰富..... 23

图表 39: 和黄医药唑喹替尼治疗 2L 胃癌上市申请正在审评中..... 23

图表 40: 再鼎医药拥有 Bemarituzuma 大中华区权益..... 24

图表 41: 奥赛康胃癌核心管线已启动 III 期临床..... 25

图表 42: 康诺亚胃癌核心管线已启动 III 期临床..... 26

图表 43: 科济药业全球同类首创的 Claudin18.2 CAR-T 已进入确认性 II 期..... 27

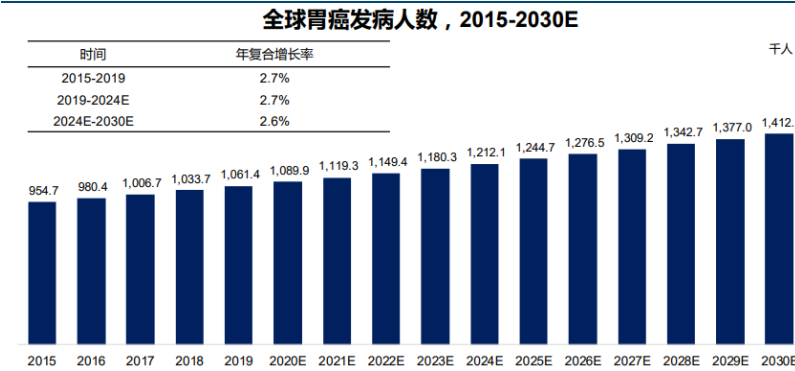
图表 44: TST001 是创胜集团在胃癌领域的核心管线..... 27



胃癌患者人数众多，传统化疗疗效有限

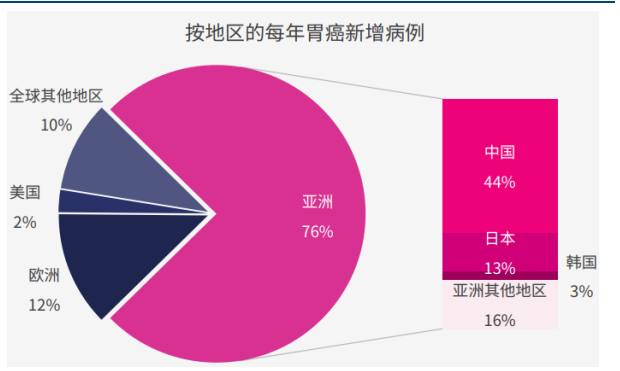
亚洲人群中胃癌负担较重。胃癌是指原发于胃的上皮源性恶性肿瘤，据弗若斯特沙利文和黄医药投资者演示，预计全球每年新增 120 万患者胃癌，为全球第五大常见癌症，受饮食习惯、环境因素的影响，胃癌在亚洲的影响尤为严重，中国、日本和韩国占有新增确诊病例的约 60%，其中我国胃癌 2020 年新增约 47 万，至 2030 预计将增长至 62 万。

图表1：全球每年胃癌新发人数约 120 万



来源：弗若斯特沙利文，国金证券研究所

图表2：胃癌在亚洲人群中更为常见



来源：和黄医药投资者演示，国金证券研究所

我国多数患者发现时已是晚期。早期胃癌可以通过手术治疗，但据文献报道，我国 70%-90% 的患者首次被确诊时就已经是进展期。这主要是因为胃癌早期症状不明显，侵袭性强，且我国早期胃癌筛查的普及率只有 35.9%。2018 年“国家消化道肿瘤筛查及早诊早治计划”项目启动，计划依托筛查在 2030 年实现我国胃肠道早癌诊断率提高到 20%。

癌症基因组图谱计划 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 收集了来自世界不同地区的 295 名胃癌患者的样本进行了分析，并将胃癌大致分成 EB 病毒阳性型 (Epstein-Barr virus)、微卫星不稳定型 (microsatellite instability)、染色体不稳定型 (chromosomal instability)、基因组稳定型 (genomically stable) 四种类型，这反映了胃癌具有较强的异质性，同时该研究也提示若能针对特定类型的患者选择特定的疗法或许能进一步提升胃癌创新药研发的成功率。但遗憾的是，目前该分型策略尚未在临床上被广泛应用。

图表3：癌症基因组图谱计划对胃癌的分型

分子亚型	频率 (%)	临床特征	影响的通路	分子特征
EB病毒阳性型 (Epstein-Barr virus)	9	胃近端；年轻患者	免疫细胞相关信号通路	P16 高甲基化；免疫细胞浸润增加；PDL1 和 PDL2 表达上升
微卫星不稳定型 (microsatellite instability)	22	未知	有丝分裂	DNA 错配修复蛋白功能受损 (MLH1 高甲基化)；淋巴细胞浸润增加；免疫检查点蛋白表达上升
染色体不稳定型 (chromosomal instability)	50	胃近端、胃食管交界处、贲门	细胞周期	TP53 基因突变；编码受体酪氨酸激酶和细胞周期调控蛋白的基因扩增
基因组稳定型 (genomically stable)	20	胃远端	细胞黏着	CDH1 和 RHOA 基因突变；CLDN18 和 ARHGAP26/6 染色体易位；ARID1A 突变

来源：Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023 Mar;20(3):155-170, 国金证券研究所

由于胃癌异质性强，靶向疗法研发难度大，此前多种 EGFR (表皮生长因子受体)、mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)、MET (间质-上皮细胞转化因子)、VEGF (血管内皮生长因子) 的靶向药都曾在治疗胃癌的 II/III 期临床中失败。目前对于无法手术的胃癌患者，可选靶向疗法主要是免疫检查点抑制剂、抗血管生成类药物两种广谱抗癌药，近年来更新的 HER2 (人表皮生长因子受体 2) 靶向治疗方案仅能覆盖少部分人群，目前 IV 期胃癌患者 5 年总生存率只有 6%：

- 约 12-22% 的患者 HER2 表达呈阳性，HER2 靶向疗法联合化疗是 HER2 过表达胃癌的标准护理方案，DS-8201 是 NCCN 指南中 HER2 过表达胃癌的 2L 标准护理方案，其 II 期研究中取得的 ORR 为 49%，mOS 为 12.1 个月。



- 对于大部分 HER2 表达呈阴性的患者，1L 常见的传统化疗方案是氟尿嘧啶类药物为基础联合顺铂/奥沙利铂、紫杉醇，数据显示接受单纯化疗的患者中位总生存期仅 1 年左右。近年来，多项大型临床实验证实免疫检查点抑制剂联合化疗可改善胃癌患者的预后，包括 BMS 的纳武利尤单抗、信达生物的信迪利单抗等。除此以外，以安斯泰来研发的佐妥昔单抗为代表的 Claudin 18.2 (CLDN 18.2) 靶向药展现出了不错的潜力，有望重新定义胃癌的诊疗方案。
- 对于 2L 患者，过去以紫杉醇或伊利替康联合化疗作为主要治疗方案，但疗效较为有限，WJOG 4007 实验数据显示紫杉醇或者伊利替康单药治疗 2L 胃癌患者的 mPFS 只有 3.6 和 2.3 个月，mOS 则在 8 个月左右。近期两款抗血管生成药物包括礼来的雷莫西尤单抗以及和黄医药的呋喹替尼相继获批为后线胃癌患者的治疗提供了一种靶向治疗方案。

图表4: NCCN 胃癌诊疗指南

	1L 首选疗法	2L 首选疗法	3L 首选疗法
HER2 过表达阳性	氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和曲妥珠单抗； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂、曲妥珠单抗和帕博利珠单抗（PD-L1 CPS ≥ 1）（1 类）； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、顺铂和曲妥珠单抗（1 类）； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、顺铂、曲妥珠单抗和帕博利珠单抗（PD-L1 CPS ≥ 1）（1 类）； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和纳武利尤单抗（PD-L1 CPS ≥ 5）（1 类）； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和帕博利珠单抗（1 类：PD-L1 CPS ≥ 10，2B 类：PD-L1 CPS 1 < 10）； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）和奥沙利铂； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、顺铂和帕博利珠单抗（1 类：PD-L1 CPS ≥ 10；2B 类：PD-L1 CPS 1 < 10）； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）和顺铂； 帕博利珠单抗； Dostarlimab-gxly； 纳武利尤单抗和伊匹木单抗； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和纳武利尤单抗； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和帕博利珠单抗；	德曲妥珠单抗	曲氟尿苷+替吡嘧啶（1 类）；
HER2 阴性	氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和纳武利尤单抗（1 类：PD-L1 CPS ≥ 10，2B 类：PD-L1 CPS 1 < 10）； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和帕博利珠单抗（1 类：PD-L1 CPS ≥ 10，2B 类：PD-L1 CPS 1 < 10）； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和帕博利珠单抗； 帕博利珠单抗； Dostarlimab-gxly； 纳武利尤单抗和伊匹木单抗； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和纳武利尤单抗； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和帕博利珠单抗；	雷莫西尤单抗联合紫杉醇； 多西他赛（1 类）； 紫杉醇（1 类）； 伊利替康（1 类）； 氟尿嘧啶和伊利替康（1 类）； 雷莫西尤单抗联合紫杉醇； 多西他赛（1 类）； 紫杉醇（1 类）； 伊利替康（1 类）； 氟尿嘧啶和伊利替康（1 类）； 雷莫西尤单抗联合紫杉醇； 多西他赛（1 类）； 紫杉醇（1 类）； 伊利替康（1 类）； 氟尿嘧啶和伊利替康（1 类）；	曲氟尿苷+替吡嘧啶（1 类）；
MSI-H/dMMR 肿瘤（独立于 PD-L1 状态）	氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和纳武利尤单抗； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和帕博利珠单抗；	雷莫西尤单抗联合紫杉醇； 多西他赛（1 类）； 紫杉醇（1 类）； 伊利替康（1 类）； 氟尿嘧啶和伊利替康（1 类）；	曲氟尿苷+替吡嘧啶（1 类）；
其他非优先推荐疗法	氟尿嘧啶、伊利替康； 紫杉醇+卡铂/顺铂； 多西他赛联用/不联用顺铂； 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）； 多西他赛、顺铂或奥沙利铂和氟尿嘧啶； HER2 表达阴性：氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和纳武利尤单抗（PD-L1 CPS < 5）（2B 类）	雷莫西尤单抗（1 类）； 伊利替康和顺铂； 氟尿嘧啶和伊利替康+雷莫西尤单抗； 伊立替康和雷莫西尤单抗； 多西他赛和伊利替康（2B 类）； NTRK 基因融合阳性肿瘤：恩曲替尼或拉罗替尼； MSI-H/dMMR 肿瘤： 帕博利珠单抗； 纳武利尤单抗和伊匹木单抗； 德曲妥珠单抗； TMB 高（≥ 10 个突变/Mbp）肿瘤： 帕博利珠单抗； BRAF V600E 突变肿瘤：达拉非尼和曲美替尼； RET 基因融合阳性肿瘤：塞普替尼	雷莫西尤单抗（1 类）； 伊立替康和顺铂； 氟尿嘧啶和伊利替康+雷莫西尤单抗； 伊立替康和雷莫西尤单抗； 多西他赛和伊利替康（2B 类）； NTRK 基因融合阳性肿瘤：恩曲替尼或拉罗替尼； MSI-H/dMMR 肿瘤： 帕博利珠单抗； 纳武利尤单抗和伊匹木单抗； 德曲妥珠单抗； TMB 高（≥ 10 个突变/Mbp）肿瘤： 帕博利珠单抗； BRAF V600E 突变肿瘤：达拉非尼和曲美替尼； RET 基因融合阳性肿瘤：塞普替尼

来源：NCCN 胃癌诊疗指南 2024.1 版，国金证券研究所



图表5: CSCO 胃癌诊疗指南

治疗线数	患者类型	I级推荐	II级推荐	III级推荐
1L	HER2 阳性 (IHC 3+或 2+且 FISH+)	曲妥珠单抗联合奥沙利帕/顺铂+5-FU/卡培他滨 (1A 类)	曲妥珠单抗联合奥沙利帕/顺铂+替吉奥 (2B 类)	帕博利珠单抗+曲妥珠单抗+XELOX/PF (1B 类); 曲妥珠单抗联合其他一线化疗方案(含蒽环类药物方案除外) (3 类);
	HER2 阴性	PD-L1 CPS≥5, FOLFOX/XELOX 联合纳武利尤单抗 (1A 类); PD-L1 CPS≥5, XELOX 联合信迪利单抗 (1A 类); PD-L1 TAP≥5%, XELOX 联合替雷利珠单抗 (1A 类); 奥沙利帕/顺铂+氟尿嘧啶类 (5-FU/卡培他滨/替吉奥) (1A 类); 紫杉醇/多西紫杉醇+氟尿嘧啶类 (5-FU/卡培他滨/替吉奥) (2A 类);	PD-L1 CPS<5 或检测不可及, FOLFOX/XELOX 联合纳武利尤单抗 (1B 类); PD-L1 CPS<5 或检测不可及, XELOX 联合信迪利单抗 (1B 类); 三药联合方案 DCF 及 mDCF (1B 类), 适用于体力状况好且肿瘤负荷较大的患者;	SOX 联合纳武利尤单抗; 单药氟尿嘧啶类 (5-FU/卡培他滨/替吉奥) 或紫杉醇/多西紫杉醇 (2B 类) 适用于体力状况弱等临床情况患者; PD-L1 CPS≥1, 帕博利珠单抗单药 (2B 类)
	dMMR/MSI-H, 无论 HER2 状态		帕博利珠单抗 (2B 类)	纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 (2B 类); 纳武利尤单抗联合 FOLFOX/XELOX (2B 类); 帕博利珠单抗联合顺铂+氟尿嘧啶 (2B 类); 其他免疫检查点抑制剂 (3 类); 单纯化疗 (3 类)
2L	HER2 阳性 (IHC 3+或 2+且 FISH+)	如既往应用过曲妥珠单抗, 单药化疗 (紫杉醇/多西他赛/伊立替康) (1A 类); 紫杉醇联合雷莫西尤单抗 (1A 类);	如既往铂类治疗失败且未接受过曲妥珠单抗, 曲妥珠单抗联合单药紫杉醇 (2A 类)	如既往未应用过曲妥珠单抗, 曲妥珠单抗联合蒽环类之外的其他二线化疗方案 (3 类); 参考HER2阴性胃癌的二线治疗化疗药物选择鼓励参加临床研究;
	HER2 阴性	紫杉醇联合雷莫西尤单抗 (1A 类); 单药化疗 (紫杉醇/多西他赛/伊立替康) (1A 类);	两药化疗, 根据既往用药情况推荐伊立替康+5-FU, 紫杉醇/多西紫杉醇+氟尿嘧啶类 (5-FU/卡培他滨/替吉奥) (2B 类); 白蛋白紫杉醇单药化疗 (1B 类);	如既往未经铂类治疗失败, 顺铂或奥沙利帕为基础的化疗 (3 类)
	dMMR/MSI-H, 无论 HER2 状态	恩沃利单抗 (2A 类); 替雷利珠单抗 (2A 类); (如既往未用过 PD-1/PD-L1 单抗)	帕博利珠单抗单药 (2B 类) (如既往未用过 PD-1/PD-L1 单抗)	如既往用过 PD-1/PD-L1 单抗, 根据 HER2 状态选择二线化疗 (3 类)
3L	HER2 阳性 (IHC 3+或 2+且 FISH+)	维迪西安单抗 (2A 类); 阿帕替尼 (1A 类); 纳武利尤单抗单药 (1A 类) (如既往未用过 PD-1/PD-L1 单抗); 阿帕替尼 (1A 类);		根据既往用药情况, 参考二线推荐方案合理选择单药化疗 (3 类)
	HER2 阴性	纳武利尤单抗单药 (1A 类) (如既往未用过 PD-1/PD-L1 单抗);	临床研究	

来源: CSCO 胃癌诊疗指南 2023 版, 国金证券研究所

免疫治疗在 1L 胃癌治疗中的临床地位不断提升

CheckMate-649 是免疫疗法治疗胃癌的里程碑事件。过去由于胃癌的异质性极强, 导致新药研发难度大, 过往一线疗法主要以化疗为主。CheckMate-649 是一项评价欧狄沃(纳武利尤单抗注射液, BMS)联合化疗, 对比单独化疗用于晚期或转移性胃癌、胃食管连接部癌、食管腺癌一线治疗的全球性的前瞻性研究, 共纳入超过 2000 名患者, 其中包括 208 名中国患者, CheckMate-649 是全球首个在一线胃癌适应症上证实免疫疗法联合化疗可以提高患者生存获益的 III 期研究, 基于此研究的结果, NMPA 于 2021 年 8 月批准欧狄沃联合化疗用于 1L 胃癌患者的治疗, 这是中国首个获批该适应症的免疫检查点抑制剂。

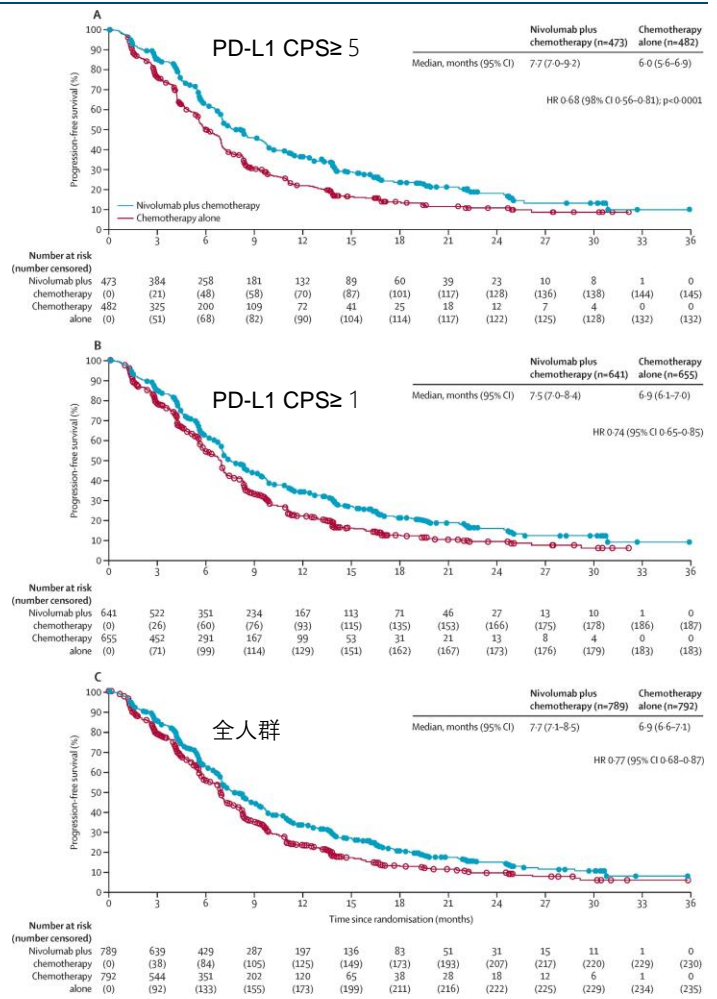
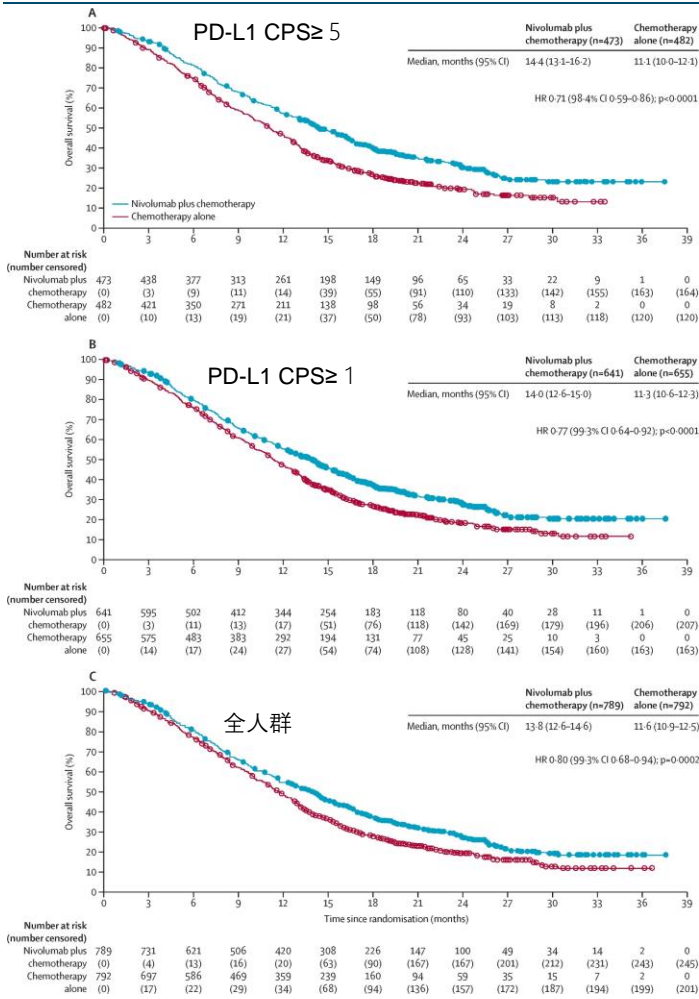
CheckMate-649 证实欧狄沃联合化疗可显著延长患者总生存期。该研究不限患者 PD-L1 的表达状态, 但排除了 HER2 阳性或者基线时就伴随中枢神经系统转移的患者。实验结果表明, 在所有患者中, 与单独化疗组相比, 欧狄沃组有着更长的中位无进展生存期 mPFS (7.7 vs 6.9, HR 0.77) 和中位总生存期 mOS (13.8 vs 11.6, HR 0.80), 同时, 欧狄沃组在容



观缓解率方面也更有优势 (58% vs 46%)。此外, 根据中国亚组 3 年的随访数据, 欧狄沃联合化疗组的 mPFS 和 mOS 分别为 8.5 个月 (HR 0.51) 和 15.5 个月 (HR 0.56), 化疗组的 mPFS 和 mOS 为 4.3 个月和 9.6 个月。

图表6: 欧狄沃联合化疗可延长患者 OS

图表7: 欧狄沃联合化疗可延长患者 PFS



来源: Lancet (London, England), 398(10294), 27-40, 国金证券研究所

来源: Lancet (London, England), 398(10294), 27-40, 国金证券研究所

国产免疫检查点抑制剂在 1L HER2 阴性胃癌适应症上表现出色。其中信达生物研发的 PD-1 抑制剂信迪利单抗、百济神州研发的 PD-1 单抗替雷利珠单抗、康方生物的卡度尼利单抗、基石药业的舒格利单抗均已在国内获批或递交上市申请, 上述几款药物在 III 期试验中观察到的 mOS 均在 15 个月左右, 肩对肩比较优于帕博利珠单抗和纳武利尤单抗, 并且信迪利单抗于 2023 年 3 月正式被纳入国家医保目录, 成为胃癌领域首个且唯一纳入国家医保目录的 PD-1 类免疫治疗药物:

- III 期临床实验 ORIENT-16 数据显示信迪利单抗联合化疗治疗 1L 胃癌的 mPFS 为 7.1 个月, mOS 为 15.2 月, 其中 PD-L1 高表达患者 (CPS ≥ 5) 的 mPFS 为 7.7 个月, mOS 为 18.4 个月。
- III 期临床实验 RATIONALE 305 数据显示替雷利珠单抗联合化疗治疗 1L 胃癌的 mPFS 为 6.9 个月, mOS 为 15.0 月, 其中 PD-L1 高表达患者 (CPS ≥ 5) 的 mPFS 为 7.2 个月, mOS 为 17.2 个月。
- III 期临床实验 KEYNOTE-859 数据显示帕博利珠单抗联合化疗治疗 1L 胃癌 (PD-L1 CPS ≥ 1) 的 mPFS 为 6.9 个月, mOS 为 13.0 月, 其中 PD-L1 高表达患者 (CPS ≥ 10) 的 mPFS 为 8.1 个月, mOS 为 15.7 个月。
- III 期临床实验 AK104-302 数据显示卡度尼利单抗联合化疗治疗 1L 胃癌的 mPFS 为 7.0 个月, mOS 为 15.0 月, 其中 PD-L1 高表达患者 (CPS ≥ 5) 的 mPFS 为 6.9 个月, mOS 数据尚未成熟。



- III 期临床实验 GEMSTONE-303 数据显示舒格利单抗联合化疗治疗 1L 胃癌 PD-L1 高表达患者 (CPS≥5) 的 mPFS 为 7.62 个月, mOS 为 15.64 个月。

图表8: 多个 PD-1/PD-L1 抑制剂在 1L 胃癌适应症上展现出明显的疗效获益

	信达利单抗		替雷利珠单抗		帕博利珠单抗	
企业	信达生物		百济神州		默沙东	
最高研发进度	上市		上市		上市	
临床实验名称/编号	ORIENT-16 (III 期)		RATIONALE 305 (III 期)		KEYNOTE-859 (III 期)	
入组人群主要特征	不能切除的局部晚期或转移性的胃/胃食管结合部腺癌成人患者, HER2 阴性且没有未经控制的脑转移		局部晚期不可切除或转移性的 G/GEJ 患者, HER2 阴性且没有未经控制的脑转移		局部晚期不可切除或转移性的 G/GEJ 患者, HER2 阴性且没有未经控制的脑转移	
人数	650		997		1579	
对照组	XELOX+安慰剂		氟尿嘧啶+顺铂+安慰剂		顺铂+5-Fu/CAPOX+安慰剂	
PD-L1 状态	CPS≥5	全人群	CPS≥5	全人群	CPS≥10	CPS≥1
ORR	63.6% vs 49.4%	58.2% vs 48.4%	50% vs 43%	47% vs 41%	61% vs 43%	52% vs 43%
mPFS, 月	7.7 vs 5.8	7.1 vs 5.7	7.2 vs 5.9	6.9 vs 6.2	8.1 vs 5.6	6.9 vs 5.6
HR	0.63	0.64	0.67	0.78	0.62	0.72
mDOR, 月	9.8 vs 7.1	9.8 vs 7.0	/	/	10.9 vs 5.8	8.0 vs 5.7
mOS, 月	18.4 vs 12.9	15.2 vs 12.3	17.2 vs 12.6	15.0 vs 12.9	15.7 vs 11.8	13.0 vs 11.4
HR	0.66	0.77	0.74	0.80	0.65	0.74
安全性	迪利单抗联合治疗组发生 3 级以上 TRAE 的概率为 59.8%, 化疗组为 52.5%		替雷利珠单抗治疗组 3 级以上 TRAE 发生率为 54%, 化疗组为 50%		帕博利珠单抗治疗组 3 级以上 TRAE 发生率为 60%, 化疗组为 51%	
	纳武利尤单抗		卡度尼利单抗		舒格利单抗	
企业	BMS		康方生物		基石药业	
最高研发进度	上市		上市		上市	
临床实验名称/编号	CheckMate-649 (III 期)		NCT05008783 (III 期)		GEMSTONE-303 (III 期)	
入组人群主要特征	晚期或转移性胃癌, HER2 阴性且没有未经控制的脑转移		晚期或转移性胃癌, HER2 阴性且没有未经控制的脑转移		晚期或转移性胃癌, HER2 阳性状态不明且没有未经控制的脑转移且 PD-L1 CPS>5	
人数	1581		610		479	
对照组	XELOX 或 FOLFOX		安慰剂联合 XELOX		CAPOX	
PD-L1 状态	CPS≥5	全人群	CPS≥5	全人群	CPS≥5	CPS≥10
ORR	60% vs 45%	58% vs 46%	65.2% vs 48.9%	65.2% vs 48.9%	68.6% vs 52.7%	68.6% vs 52.7%
mPFS, 月	7.69 vs 6.05; 8.5 vs 4.3 (中国亚组)	7.66 vs 6.93; 8.3 vs 5.6 (中国亚组)	6.9 vs 5.5	7.0 vs 5.3	7.62 vs 6.08	7.79 vs 5.52
HR	0.68	0.77	0.56	0.62	0.66	0.58
mDOR, 月	9.49 vs 6.97; 12.5 vs 6.9 (中国亚组)	8.51 vs 6.93; 12.5 vs 5.6 (中国亚组)				
mOS, 月	14.4 vs 11.1; 15.5 vs 9.6 (中国亚组)	13.8 vs 11.6; 14.3 vs 10.3 (中国亚组)	NR vs 10.6	15.0 vs 10.8	15.64 vs 12.65	17.81 vs 12.45
HR	0.68	0.8	0.51	0.53	0.75	0.64
安全性	纳武利尤单抗组 3 级以上 TRAE 发生率为 59%, 化疗组为 44%		卡度尼利单抗组 3 级以上 TRAE 发生率为 65.9%, 化疗组为 53.6%		舒格利单抗组 3 级以上 TRAE 发生率为 63.1%, 化疗组为 58.2%	

来源: 药品说明书, Xu, R-H. et al. Annals of Oncology, Volume 34, S1320 - S1321, The Lancet. Oncology, 24(11), 1181-1195, JAMA, 330(21), 2064-2074, Sig Transduct Target Ther 9, 73 (2024), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.080>, BMJ 2024; 385, insight 数据库, 国金证券研究所

相对于 PD-1/PD-L1 (程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1), 对于其余免疫检查点药物的关注较少:

- CTLA-4 (T 淋巴细胞相关抗原 4) 类靶向药预计是下一个突破胃癌适应症的免疫检查点抑制剂。进度较快的是康方生物的 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体卡度尼利单抗, AK104-302 研究是全球首个 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体联合化疗一线治疗胃癌的 III 期临床研究, 目前该药的上市申请已于 2024 年 1 月获 NMPA 受理。该研究的阳性结果也对使用 CTLA-4 靶向药治疗胃癌提供了有力的证据。
- LAG-3 (淋巴细胞活化基因 3) 靶向药尚处于早期研究阶段。根据一项 1b 期研究, 17 例 HER2 阴性未经治疗的不可手术的胃癌或胃食管交界腺癌受试者接受了由信达生物开发的 IBI110 (抗 LAG-3 单抗) 联合信达利单抗和化疗 (XELOX) 治疗后, 在中位随访时间为 15.8 个月 (95% CI, 13.4-16.6) 时 ORR 为 88.2%, 中位 DoR 为 10.6 个月 (95% CI, 2.5-14.4); 中位 PFS 为 12.9 个月 (95% CI, 3.8-15.8); 中位 OS 尚未成熟。其余药物还包括 BMS-986016、LAG525 和 MK-4280 等。
- 此外, 包括 TIGIT、TIM-3、LAG-3、OX40、ICOS、4-1BB 的靶向药用于胃癌的治疗都正在探索中, 从目前的早期临床的实验来看, 这类靶点的创新药的治疗方案多数需要与 PD-1/PDL1 或化疗联用。


图表9: 胃癌领域 11 期以上免疫疗法梳理 (截至 2024 年 7 月 8 日)

通用名	企业	靶点	作用机制	中国研发进度	海外研发进度
纳武利尤单抗	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	PD1	anti-PD1 单抗	已上市	已上市
帕博利珠单抗	Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc.	PD1	anti-PD1 单抗	已上市	已上市
舒格利单抗	辉瑞投资有限公司; 基石药业	PDL1	anti-PDL1 单抗	已上市	/
替雷利珠单抗	广州百济神州生物制药有限公司	PD1	anti-PD1 单抗	已上市	已上市
信迪利单抗	信达生物	PD1	anti-PD1 单抗	已上市	/
卡度尼利单抗	康方药业	CTLA4; PD1	anti-CTLA4/PD1 双特异性抗体	申请上市	/
卡瑞利珠单抗	盛迪亚生物	PD1	anti-PD1 单抗	III 期临床	/
斯鲁利单抗	复宏汉霖制药	PD1	anti-PD1 单抗	III 期临床	/
普特利单抗	乐普生物	PD1	anti-PD1 单抗	II/III 期临床	/
特瑞普利单抗	君实生物	PD1	anti-PD1 单抗	III 期临床	/
替西木单抗	辉瑞, 阿斯利康	CTLA4	单抗	/	II 期临床
Domvanalimab	吉利德(上海)医药科技有限公司; 药明生物	TIGIT	anti-TIGIT 单抗	III 期临床	III 期临床
SHR-1701	盛迪亚生物; 恒瑞医药; 上海恒瑞医药	TGFB2; PDL1	PDL1/TGFB2 抗体融合蛋白	III 期临床	/
赛帕利单抗	誉衡生物	PD1	anti-PD1 单抗	III 期临床	III 期临床
派安普利单抗	正大天晴, 康方生物	PD1	单抗	III 期临床	/
度伐利尤单抗	AstraZeneca UK Ltd.	PDL1	anti-PDL1 单抗	/	III 期临床
伊匹木单抗	BMS	CTLA4	anti-CTLA4 单抗	/	III 期临床
巴替利单抗	贝达, Agenus	PD1	anti-PD1 单抗	/	III 期临床
阿替利珠单抗	罗氏	PDL1	anti-PDL1 单抗	批准临床	III 期临床
沃芬米单抗	阿斯利康	CTLA4; PD1	双抗	II 期临床	II 期临床
斯鲁利单抗	复宏汉霖	PD1	单抗	III 期临床	/
贝莫苏拜单抗	冠科美博; 中国生物制药; 正大天晴	PD-L1	单抗	II 期临床	/
阿得贝利单抗	恒瑞医药	PD-L1	单抗	II 期临床	/
恩沃利单抗	思路迪, 康宁杰瑞, 格兰马克, 先声药业, 歌礼制药, Tracon	PDL1	anti-PDL1 单抗抗体	II 期临床	/
Tiragolumab	罗氏	TIGIT	anti-TIGIT 单抗	II 期临床	I/II 期临床
BAT1308	百奥泰	PD1	anti-PD1 单抗	I/II 期临床	/
BAT6005	百奥泰	TIGIT	anti-TIGIT 单抗	I/II 期临床	/
MAX-1	再极医药	PDL1	anti-PDL1 单抗	II 期临床	/
Danvilostomig	百利天恒	CTLA4; PD1	anti-PD1/CTLA4 双特异性抗体	II 期临床	/
Erfonriliab	苏州康宁杰瑞; 康宁杰瑞	CTLA4; PDL1	anti-PDL1/CTLA4 双特异性抗体; anti-PDL1/CTLA4 单抗抗体	II/III 期	/
重组人IL12/15-PDL1B单纯疱疹1型溶瘤病毒	中生复诺健	IL-15; IL-15Ra; PDL1; IL-12	溶瘤病毒	I/II 期临床	/
HLX301	复宏汉霖制药; 复宏汉霖	PDL1; TIGIT	anti-TIGIT/PDL1 双特异性抗体	I/II 期临床	I/II 期临床
瑞拉利单抗	BMS	LAG3	单抗	/	II 期临床
LBL-015	南京维立志博生物科技	PD-1/TGFB	双抗	I/II 期临床	/

来源: insight 数据库, 国金证券研究所

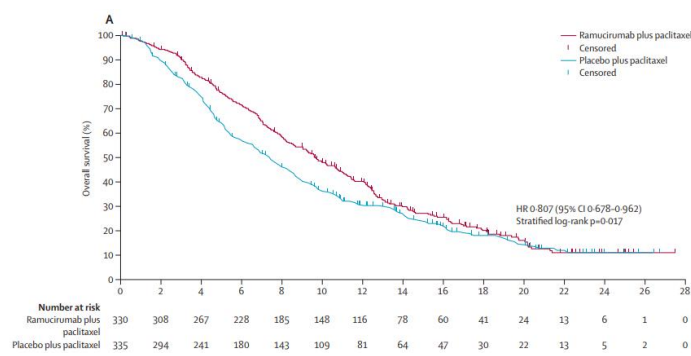
抗血管生成类药物是现阶段二线及三线治疗首选方案

雷莫西尤单抗稳居指南二线首选 I 级推荐。雷莫西尤单抗是礼来研发的 VEGFR-2 单抗, 可高效阻断 VEGF-A 与 VEGFR-2 的结合, 亦能够抑制 VEGF-C 及 VEGF-D 与 VEGFR-2 的结合。信达生物拥有雷莫西尤单抗在中国的独家商业化权利。2022 年 3 月雷莫西尤单抗联合紫杉醇治疗 2L 胃癌获 NMPA 批准, 并在《2023 版 CSCO 胃癌诊疗指南》被列为首选推荐方案 (I 级推荐, 1A 类证据), 雷莫西尤单抗也是中国唯一获批的胃癌二线抗血管生成药物。

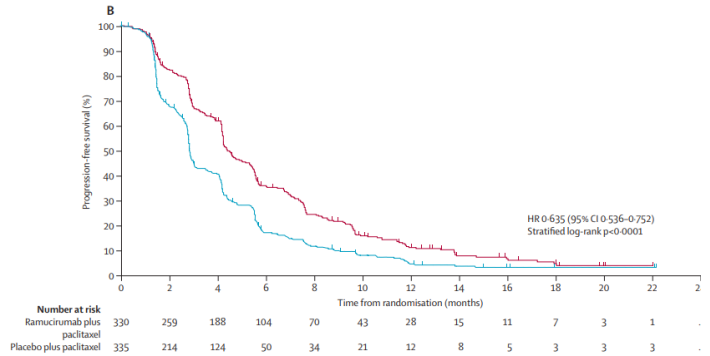
临床试验证实雷莫西尤单抗联合紫杉醇二线治疗晚期胃癌可显著延长患者的总生存期。一项全球范围的大型 III 期研究 (RAINBOW) 显示, 接受雷莫西尤单抗联合紫杉醇相比安慰剂联合紫杉醇的 2L 胃癌患者有更长的 mPFS (4.4 vs 2.9, HR=0.64) 以及更长的 mOS (9.6 vs 7.4, HR=0.81), 并且雷莫西尤单抗联合紫杉醇整体安全性可控。



图表10: 雷莫西尤单抗联合紫杉醇可延长患者 mOS



图表11: 雷莫西尤单抗联合紫杉醇可延长患者 mPFS



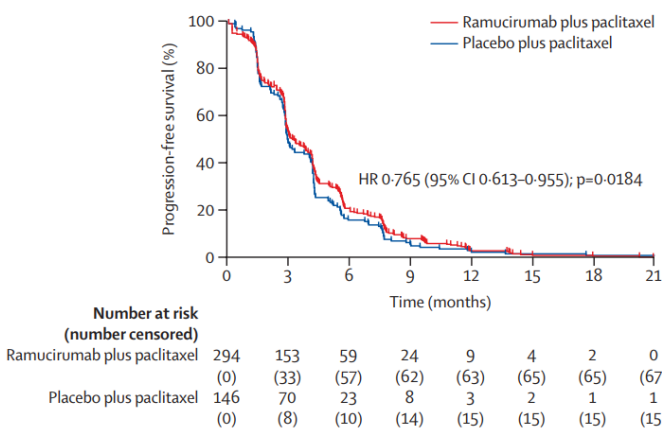
来源: The Lancet. Oncology, 15(11), 1224-1235, 国金证券研究所

来源: The Lancet. Oncology, 15(11), 1224-1235, 国金证券研究所

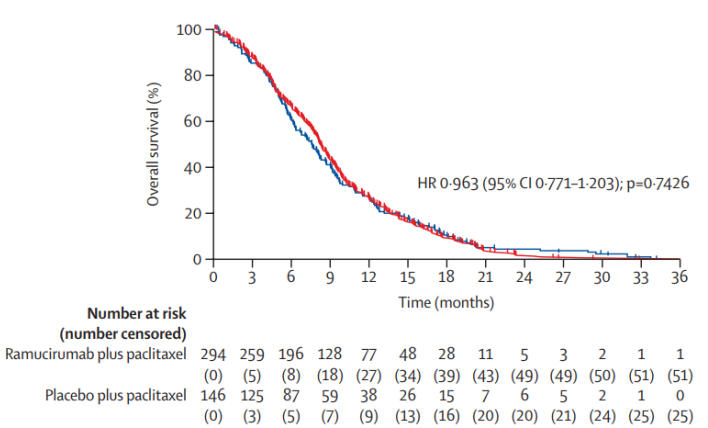
患者积极接受后续治疗可能是导致 RAINBOW-Asia 研究 mOS 未达统计学显著差异的主要原因。RAINBOW-Asia 研究是一项在东亚地区开展的桥接临床研究,也是支持其在中国上市的重要实验。结果显示,相比安慰剂组,雷莫西尤单抗联合紫杉醇组患者中位 PFS 显著延长(4.14 vs. 3.15, HR=0.77),同时两组中位 OS 分别为 8.71 个月和 7.92 个月(HR=0.96)。对于实验组 mOS 没能与 RAINBOW 研究一样达到统计学差异,可能的解释是:

- ✦ RAINBOW 研究数据成熟时是 2014 年,而 RAINBOW-Asia 研究则是 2021 年,两个研究开展的时间间隔较长,在此期间医学界对胃癌的诊疗流程更加明确;
- ✦ 亚洲患者更倾向于在实验结束后接受后续治疗。RAINBOW 研究中的亚洲亚组、非亚洲亚组、RAINBOW-Asia 研究的患者在停药后接受系统治疗的比例分别是 66% vs 36% vs 55%,与之相对应的是三类患者的 mOS 分别为 10.5 个月、5.9 个月和 7.92 个月,多样的后续治疗的选择一定程度上稀释了 RAINBOW Asia 试验中雷莫西尤单抗带给患者带来的长期生存受益。

图表12: 雷莫西尤单抗联合紫杉醇可延长亚洲患者 mPFS



图表13: RAINBOW-Asia 研究 mOS 数据未达统计学差异



来源: The lancet. Gastroenterology & hepatology, 6(12), 1015-1024, 国金证券研究所

来源: The lancet. Gastroenterology & hepatology, 6(12), 1015-1024, 国金证券研究所

和黄医药呋喹替尼联合紫杉醇二线胃癌新适应症补充申请于 2023 年 4 月获受理。呋喹替尼是一款可口服的 VEGFR-1、VEGFR-2、以及 VEGFR-3 小分子抑制剂,按作用机制分类其与雷莫西尤单抗同属抗血管生成药物。中国 III 期 FRUTIGA 研究证实呋喹替尼联合紫杉醇可延长二线胃癌患者的 mPFS (5.6 vs 2.7, HR 0.57) 和 mOS (9.6 vs 8.4, HR 0.61),其中 mOS 观察到的改善按照预设的统计计划未取得统计学显著性,考虑到现在二线胃癌疗法较少,以及其在药物依从性方面以及疗效肩对肩相比现有首选方案雷莫西尤单抗存在优势,预计其获批概率较高。



图表14: 唑嗪替尼联合紫杉醇疗效肩对肩比较优于现有二线首选方案

治疗方案	临床实验名称	入组标准	样本数	给药方案	mPFS(月)	mOS (月)	ORR
雷莫西尤单抗+紫杉醇	RAINBOW-Asia	经铂类联合氟尿嘧啶类药物治疗后进展、晚期、不可切除	440	其中294例患者第1、15天分别接受8mg/kg雷莫西尤单抗静脉注射,并在第1、8、15天接受80mg/m2紫杉醇,4周为1个循环	4.1 (HR 0.7)	8.7 (HR 0.96)	26.50%
伊立替康	WJOG 4007	经铂类联合氟尿嘧啶类药物治疗后进展、晚期、不可切除	108	第1、8、15天给与150mg/m2伊立替康,4周为1个循环	2.3	8.4	20.90%
紫杉醇	WJOG 4007	经铂类联合氟尿嘧啶类药物治疗后进展、晚期、不可切除	111	第1、8、15天给与80mg/m2紫杉醇,4周为1个循环	3.6	9.5	13.60%
唑嗪替尼+紫杉醇	FRUTIGA	经铂类联合氟尿嘧啶类药物治疗后进展、晚期、不可切除	703	PR2D为唑嗪替尼4mg,每天一次+紫杉醇 80mg/m2,每周一次,3周或4周为一个循环	5.6 (HR 0.57)	9.6 (HR 0.96)	42.50%

来源: 和黄医药官网, J Clin Oncol. 2013 Dec 10;31(35):4438-44, 国金证券研究所

阿帕替尼在末线 HER2 阴性胃癌患者中疗效占优。根据最新版 CSCO 诊疗指南, 针对 3L HER2 阴性患者的 I 级推荐方案仅包含阿帕替尼和纳武利尤单抗。阿帕替尼是恒瑞医药研发的可口服的 VEGFR 小分子抑制剂, 此前已获批用于既往至少接受过 2 种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者。关键 III 期临床研究试验组患者平均接受治疗周期数为 2.9, 72% 的受试者接受了 2 个周期或以上的治疗。数据显示与安慰剂相比, 阿帕替尼可延长患者的 mPFS (2.6 vs 1.8) 和 mOS (6.5 vs 4.7)。

图表15: 阿帕替尼是现有末线 HER2 阴性胃癌患者的首选方案

	阿帕替尼	纳武利尤单抗
企业	恒瑞医药	BMS
作用机制	EGFR小分子抑制剂	PD-1单抗
HER2状态	无论HER2状态	无论HER2状态
是否可以口服	是	否
临床实验名称/编号	/	ATTRACTION-2
对照组	安慰剂	安慰剂
样本数	267	493
ORR	2.8% vs 0	11.2% vs 0
mPFS, 月	2.6 vs 1.8	1.6 vs 1.5
HR	0.44	0.6
mOS, 月	6.5 vs 4.7	5.3 vs 4.1
HR	0.71	0.63
安全性	与对照组相比, 阿帕替尼组发生3-4级手足皮肤反应(8.5%比0%)、高血压(4.5% vs 0)、蛋白尿(2.3% vs 0)、中性粒细胞减少症增加(5.7% vs 1.1%)更常见。	纳武利尤单抗在胃癌中的安全性亦与既往的实体瘤研究类似, 治疗相关不良事件 (TRAE) 所致的停药率与安慰剂组相似。

来源: 药品说明书, 国金证券研究所

多款抗血管生成药物胃癌适应症正处于临床阶段。目前除阿帕替尼、雷莫西尤单抗、唑嗪替尼外, 多款不同类型的抗血管生成药物针对胃癌适应症已进入 III 期, 包括康方生物的 AK109, 步长制药的 BC001, 金赛药业的金安昔单抗等。



图表16: 多款抗血管生成药物胃癌适应症正处于临床阶段 (截至 2024 年 7 月 8 日)

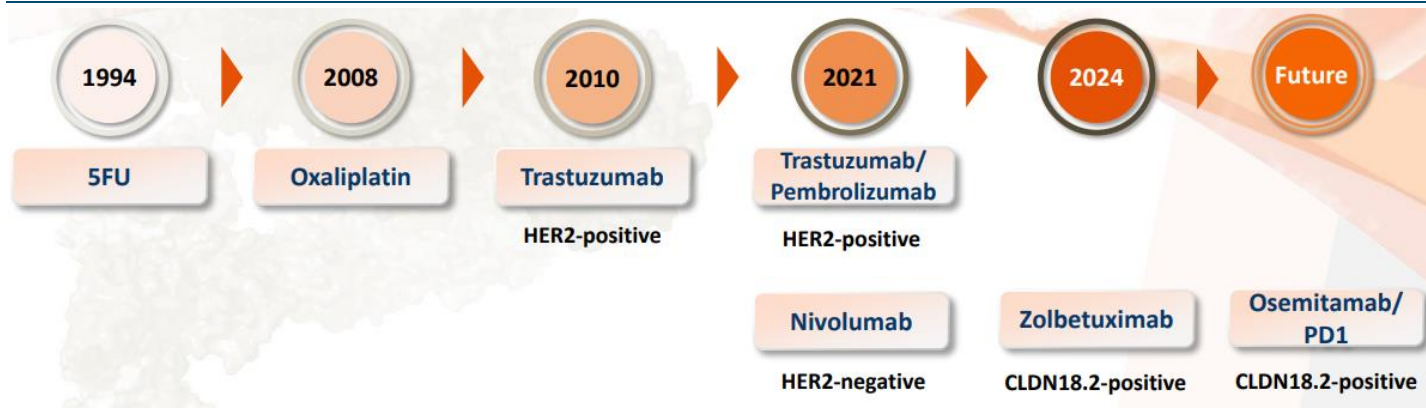
通用名	剂型	企业	本企业进度 (CN)
甲磺酸阿帕替尼	片剂	恒瑞医药	已上市
雷莫西尤单抗	注射剂	礼来	已上市
呋喹替尼	胶囊剂	和记黄埔医药(上海)有限公司	申请上市
AK109	注射剂	康融东方; 康方生物	III期
BC001	注射剂(冻干)	泸州步长生物; 步长神州制药; 步长制药	III期
金妥昔单抗	注射剂	金赛药业	III期
EOC315	片剂	亿腾医药; 亿腾景昂	II期
康柏西普	注射剂	康弘生物	II期
伏罗尼布	片剂	贝达药业	I期
甲苯磺酸多纳非尼	片剂	泽璟制药	I/II期
EOC317	片剂	亿腾医药; 亿腾景昂	I期
JDB153	片剂	上海嘉葆药银医药科技有限公司	I期
SYHA1813	口服溶液剂	上海润石医药科技有限公司; 上海药物研究所	I期
对甲苯磺酸宁格替尼	胶囊剂	广东东阳光药业; 东阳光药	I期
麦他替尼氨丁三醇	片剂	先声药物研究; 江苏先声药业; 海南先声药业; 先声药业有限公司	I期
甲磺酸仑伐替尼	胶囊剂	Eisai Europe Ltd.	批准临床
希美替尼	片剂	上海润石医药科技有限公司; 上海药物研究所	批准临床
CGT-6321	片剂	盛世泰科	批准临床
NP-01	片剂	纳丁菲医药; 石家庄四药	批准临床
TAV0412	注射剂	拓创生物	批准临床
YP01001	胶囊剂	药友制药; 重庆医工院	批准临床

来源: 医药魔方, 国金证券研究所

Claudin 18.2 靶向疗法有望改写胃癌标准护理方案

Claudin 18.2 在大约 55%的胃癌患者中表达呈阳性。密连蛋白是一个蛋白质家族, 是紧密细胞连接的重要组成部分。紧密细胞连接能够建立细胞旁屏障, 控制细胞间分子的流动。Claudin 18.2 是 Claudin 18 的一个亚族, 正常状态下 Claudin 18.2 的表达严格限于分化胃黏膜上皮细胞。但在病理状态下, Claudin 18.2 会在胃癌、食管癌、胰腺癌等肿瘤中出现过表达, 并与肿瘤后续的进展有关。

图表17: Claudin 18.2 靶向疗法有望改写胃癌 1L 标准护理方案



来源: 创胜集团投资者演示, 国金证券研究所

Claudin 18.2 在研疗法种类丰富, 单抗率先完成概念验证。2024 年 3 月 26 日, 安斯泰来研发的靶向 Claudin 18.2 的佐妥昔单抗 (Zolbetuximab) 在日本获批治疗 HER2 阴性、CLDN18.2 阳性、不可切除、晚期或复发性胃癌患者, 率先完成靶点验证。



图表18: CLDN 18.2 靶向疗法进入临床验证关键阶段(截至 2024 年 7 月 8 日)

药物类型	药物名称	企业	中国研发进度	海外研发进度
单抗	Zolbetuximab	安斯泰来	申请上市	获批(日本); 申请上市(欧洲、美国)
	osemitamab	创胜集团	III期	III期(其他) I/II期(美国)
	ASKB589	奥赛康	III期	临床前
	M108	明济生物	III期	临床前
	FL-301	石药集团	I期	批准临床
	LM-102	礼新医药科技	I/II期	I/II期
	BIO-008	以岭药业	I期	临床前
	DR30303	华东医药、浙江道尔	I期	临床前
	BA1105	绿叶制药	I期	临床前
	IBI360	信达生物	I期	临床前
	MIL93	天广实	I/II期	临床前
	AB011	科济药业	I期	临床前
双抗	HBM1029	和铂医药、华兰生物	批准临床	临床前
	IBI389	信达生物	临床II期	/
	LB4330	健信生物	I/II期	批准临床
	HBM7022	阿斯利康, 和铂医药	I/II期	I/II 期临床
	Q-1802	启愈生物	I/II 期	临床前
	SG1906	尚健生物	I期临床	批准临床
	BC007	宝船生物	I期临床	批准临床
	PT886	凡恩世制药	批准临床	I/II期
	ASP2138	安斯泰来	I期	I期
	givastomig	天境生物	I期	I期
QLS31905	齐鲁制药	II 期临床	临床前	
ADC	TPX-4589	礼新医药	III期	I/II期
	CMG901	康诺亚, 阿斯利康, 乐普生物	III期	III期
	IBI343	信达生物; Synaffix(Lonza)	III期	III期
	ATG-022	德琪医药	II期	II期
	SKB315	科伦博泰, 默沙东	I/II期	I/II期
	BL-M05D1	百利天恒	I期	/
	SYSA1801	石药集团	I期	I期
	AHT-102	广西鹭港生物医药科技有限公司	批准临床	
	RC118	荣昌生物	I/II期	I期
	SO-N102	Sotio	临床前	I/II期
CAR-T	CT041	科济药业	I/II期	I/II期
	GC506	明济生物, 亘喜生物	I期	/
	Dual-targeting CLDN18.2 and PD-L1 CAR-T cells	四川大学	I期	/
	IMC002	易慕峰	I/II期	批准临床
	KD-496	凯地生物	I期	/
	CTB001	北恒生物	I/II期	临床前
	KJ-C1807	科济药业	I期	/
	CLDN18.2靶向CAR-T(长 海医院)	上海长海医院	I期	/
	HEC-016	深圳市龙岗区第五人民医院	I期	/
	IM92	艺妙神州	I期	/
	IBI345	信达生物	I期	/
	LY011	隆耀生物	I期	/
	CLDN18.2 UCAR-T	茂行生物	I期	/
	CTD101	北恒生物	I期	/
	LB1908	传奇生物	I期	I期
其他	RG-CLDN18.2	荣古生物	I期	/

来源: insight 数据库, 国金证券研究所

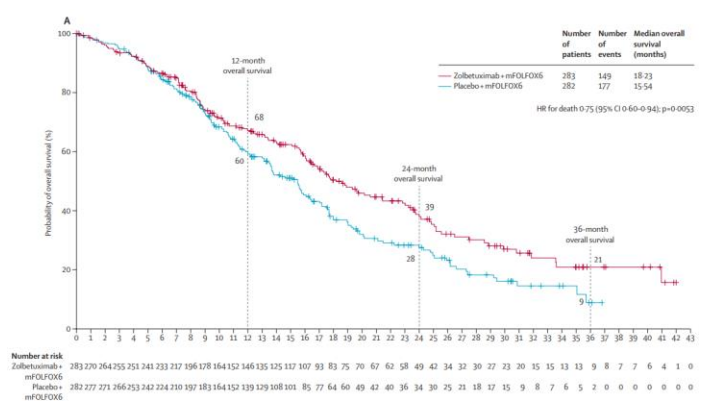
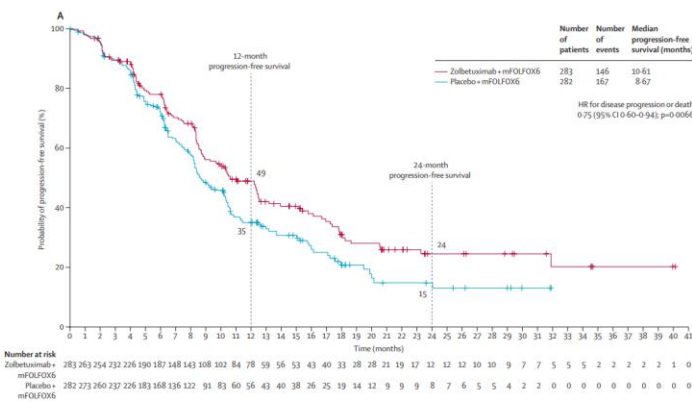


佐妥昔单抗 (Zolbetuximab) 目前已在日本获批, 同时其在中国, 欧洲, 美国递交的上市申请也已获得受理, 佐妥昔单抗递交上市申请主要是基于 SPOTLIGHT 和 GLOW 两项 III 期临床的数据:

- SPOTLIGHT 是一项全球多中心、随机、双盲的 III 期临床, 入选患者均为未接受系统治疗的 HER2 阴性且 Claudin 18.2 阳性 (定义为在 $\geq 75\%$ 的肿瘤细胞中观察到中度到强烈的 Claudin 18.2 染色) 的胃癌或胃食管交界处 (mG/GEJ) 腺癌, 大约 38% 的胃癌患者符合实验对于 Claudin 18.2 阳性的定义。565 名患者按 1:1 分组, 分别接受佐妥昔单抗联合 mFOLFOX6 化疗或安慰剂联合 mFOLFOX6 化疗, 数据显示, 与对照组相比, 佐妥昔单抗联合 mFOLFOX6 延长了患者的 mPFS (10.61 月 vs 8.67 月, HR 0.75) 和 mOS (18.23 月 vs 15.54 月, HR 0.75)。安全性方面, 两组所有级别治疗相关不良事件发生率均为 99%, 3 级以上治疗相关不良事件发生率分别为 87% 和 78%, 佐妥昔单抗组最常见的 TEAE 是恶心、呕吐和食欲下降。
- GLOW 是一项全球性多中心 III 期随机对照研究, 入选标准同样是 HER2 阴性、Claudin 18.2 阳性且未经系统治疗。507 名患者按 1:1 分组, 分别接受佐妥昔单抗联合 CAPOX 化疗或安慰剂联合 CAPOX 化疗, 数据显示, 与对照组相比, 佐妥昔单抗联合 CAPOX 延长了患者的 mPFS (8.21 月 vs 6.80 月, HR 0.69) 和 mOS (14.39 月 vs 12.16 月, HR 0.77)。安全性方面, 两组所有级别治疗相关不良事件发生率分别为 98.8% 和 98.0%, 3 级以上治疗相关不良事件发生率分别为 72.8% 和 69.9%, 佐妥昔单抗组最常见的 3 级以上 TEAE 是呕吐 (12.2%)、贫血 (10.6%)、中性粒细胞下降 (10.2%) 和恶心 (8.7%)。

图表19: 佐妥昔单抗联合 mFOLFOX6 可改善患者 mPFS

图表20: 佐妥昔单抗联合 mFOLFOX6 可改善患者 mOS



来源: Lancet (London, England), 401(10389), 1655-1668, 国金证券研究所

来源: Lancet (London, England), 401(10389), 1655-1668, 国金证券研究所

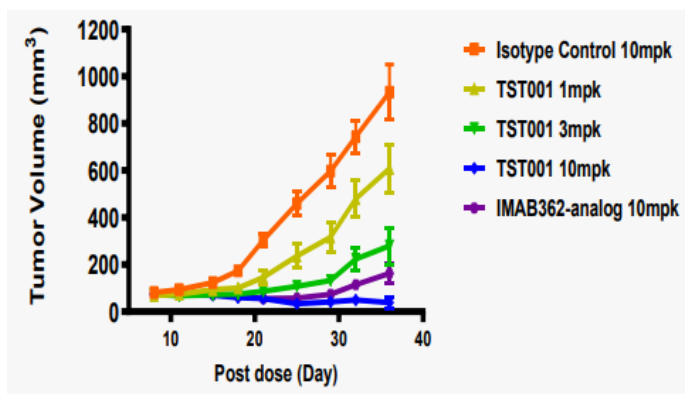
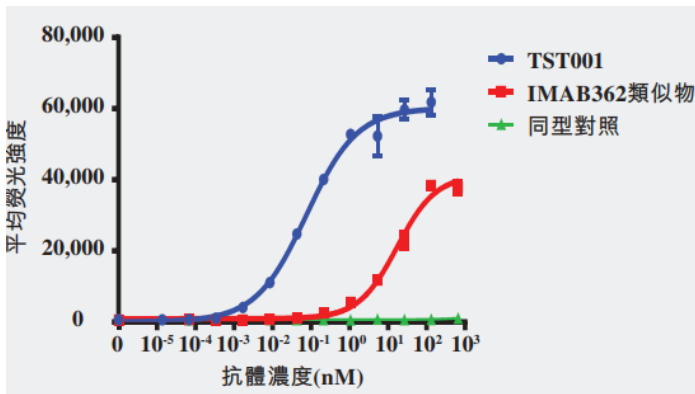
FDA 因佐妥昔单抗第三方生产工厂存在未解决的缺陷拒绝在原定的 PDUFA 日期 (2024 年 1 月 12 日) 前批准佐妥昔单抗的上市申请, 新 PDUFA 日期为 2024 年 11 月 9 日。但是 FDA 并未对佐妥昔单抗的临床数据 (包括疗效或安全性) 表示担忧, 也没有要求公司开展额外的临床试验。公司方面表示, 第三方工厂的生产缺陷不会造成任何安全性和有效性数据的隐患, 公司正在与 FDA 和第三方制造商密切合作, 以尽快解决该生产缺陷。目前佐妥昔单抗在欧洲和中国的上市申请仍在审查中。

Osemitamab 临床前数据展现出优于佐妥昔单抗的潜力。Osemitamab 是创胜集团研发的全球范围内第二个 Claudin 18.2 靶向抗体候选药物, 联合 CAPOX 或 mFOLFOX6 以及纳武单抗的 III 期临床已获 CDE 批准。与佐妥昔单抗相比, Osemitamab 具有更高的亲和力, 此外, 先进的生物加工技术使得 Osemitamab Fc 区的岩藻糖水平更低, 这进一步增强了 Osemitamab 的由抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 介导的肿瘤杀伤活性, 细胞实验证实 Osemitamab 对 Claudin 18.2 低表达的肿瘤细胞仍然有效, 这意味着 Osemitamab 的潜在受益人群更广泛。



图表21: Osemitamab 与佐妥昔单抗相比具备更强的 ADCC 效应

图表22: Osemitamab 与佐妥昔单抗相对 Claudin 18.2 低表达肿瘤细胞活性更强



来源: 创胜集团招股书, 国金证券研究所

来源: 创胜集团招股书, 国金证券研究所

Osemitamab 疗效肩对肩比较明显优于佐妥昔单抗。Osemitamab 在 I/II 期临床的入组条件为 Claudin 18.2 表达水平 $\geq 10\%$ (占比 55%), 而佐妥昔单抗仅纳入 Claudin 18.2 表达水平 $\geq 75\%$ 的患者 (占比 38%), 但 Osemitamab 联合 CAPOX 所取得的 mDOR (9.9 月 vs 6.3 月)、mPFS (9.5 月 vs 8.21 月) 肩对肩比较均优于佐妥昔单抗联合 CAPOX。除此以外, 另外两款在中国获批开展 III 期关键性临床的单抗 ASKB589 (奥赛康) 和 M108 (明济生物) 在早期临床中取得了优秀的客观缓解率数据 (79.2%), 后续 mPFS 和 mOS 数据的读出值得期待。

图表23: Osemitamab 疗效肩对肩比较明显优于佐妥昔单抗

	Osemitamab	Osemitamab	佐妥昔单抗 (IMAB362)	ASKB589	FG-M108
企业	创胜集团	创胜集团	安斯泰来	奥赛康	明济生物
临床实验名称/编号	TransStar102 Cohort C	TransStar102 Cohort G	GLOW	NCT04632108	NCT04894825
入组人群主要特征	HER2阴性、CLDN18.2 阳性、1L	HER2阴性、CLDN18.2 阳性、1L	HER2阴性、CLDN18.2 阳性、1L	CLDN18.2 阳性、1L	未定义CLDN18.2 阳性状态、1L
CLDN18.2 阳性标准	$\geq 10\%$, $\geq 1+$	$\geq 10\%$, $\geq 1+$	$\geq 75\%$, $\geq 2+$	中高表达	中高表达指 $\geq 40\%$, $\geq 2+$; 低表达指 $\geq 10\%$, $\geq 1+$
潜在获益胃癌患者比例		55%	38%	/	/
给药方案	Osemitamab+CAPOX	Osemitamab+CAPOX+纳武利尤单抗	佐妥昔单抗+CAPOX	ASKB589+CAPOX+信迪利单抗	FG-M108+CAPOX
人数	49	82	254	62	52
ORR	54.80%	57.00%	53.80%	80% (n=53)	77.8% (中高表达); 46.7% (低表达)
mPFS, 月	14	NR	8.21	/	9.6 (中高表达); 5.0 (低表达)
mDOR, 月	12.7	NR	6.3	/	9.9 (中高表达); 3.9 (低表达)
mOS, 月	NA	NR	14.93	/	/
安全性	最常见的不良反应是恶心 (65.4%)、呕吐 (46.2%) 和低蛋白血症 (65.4%), 多数为 1-2 级, 仅 1 例出现 3 级恶心呕吐, 1 例出现 3 级低蛋白血症	最常见的 3 级以上的 TRAE 是中性粒细胞减少 (n=10)、血小板计数减少 (n=8)	最常见的 TEAE 是恶心 (68.5%)、呕吐 (66.1%)、食欲下降 (41.3%), 3 级以上 TEAE 发生率为 72.8%	11.5% 患者发生 3 级以上不良事件	39.6% 的患者出现与 FG-M108 相关的 3 级以上 TEAE

来源: 各公司官网, Nature medicine, 29 (8), 2133-2141, JCO 41, 397-397 (2023), insight 数据库, 国金证券研究所

Claudin 18.2 ADC、CAR-T 在胃癌后线治疗中的疗效取得初步验证。ADC 药物 (antibody-drug conjugate, ADC) 将大分子的特异性和小分子的高毒性结合在一起, 可拓展药物治疗窗, 其中携带可切割连接子的 ADC 药物可通过旁观者效应 (bystander effect) 对肿瘤组织中抗原低表达的癌细胞造成杀伤, 有望进一步扩大可获益患者群体。双抗分子可同时靶向不同的抗原, 在靶向 Claudin 18.2 的同时靶向 PD-L1 或 T 细胞表面蛋白有望增强抗肿瘤免疫, 进而提升药物的肿瘤抑制活性。CAR-T (Chimeric antigen receptor T cell therapy) 技术通过对 T 细胞改造使其可以识别并消灭表达相应抗原的肿瘤细胞, 此前已在多种血液瘤中展现出优异的疗效。

目前已有多项早期临床研究证实 Claudin 18.2 ADC、CAR-T、双抗类产品单药在后线胃癌患者中具备良好的应用潜力。非头对头临床数据比较来看, CMG901 的 I 期临床所定义的 Claudin18.2 阳性标准更低, 未来潜在获益的患者人群更广。

CMG901 是首个在中国及美国均取得临床研究申请批准的 Claudin 18.2 ADC, 采用可



裂解的连接子和微管蛋白抑制剂 MMAE，在 I 期临床中展现出良好的安全性和疗效，治疗晚期胃癌及胃食管结合部腺癌获得美国 FDA 孤儿药资格认定。

- KYM901 研究 (NCT04805307) 共纳入 113 例胃癌/胃食管结合部腺癌患者，所有受试者均接受了至少一线的标准治疗 (既往中位治疗线数为 2 线)，74% 的受试者既往接受过抗 PD-1/PD-L1 治疗，针对其中 93 例 Claudin 18.2 阳性的患者，2.2mg/kg 剂量组确认的 ORR 为 48%，中位无进展生存期 (mPFS) 为 4.8 个月，中位总生存期 (mOS) 11.8 个月。安全性方面，与药物有关的 ≥3 级治疗期间出现的不良事件发生率为 65%，与药物有关的严重不良事件发生率为 32%，8% 的受试者因药物相关的不良事件停止用药。
- CMG901 由康诺亚和乐普生物合资成立的 KYM Biosciences Inc 研发，阿斯利康以 6300 万美元的预付款和最高超过 11 亿美元里程碑付款以及高达低双位数的分层特许权使用费获得其在全球的研发、制造和商业化权利。
- ✚ CT041 (Satri-cel) 是由科济药业研发的一种潜在全球同类首创的、靶向 Claudin18.2 蛋白的自体 CAR-T 细胞候选产品，获美国 FDA 授予“孤儿药”资格，用于治疗胃癌/食管胃结合部腺癌。
- 根据正在开展的一项针对 Claudin 18.2 阳性、晚期 GC/GEJ 患者 (至少二线治疗后疾病进展或不耐受) 的 I 期研究 (NCT03874897)，截至 2024 年 1 月 26 日，共 51 名存在靶病灶的经治的胃癌/食管胃结合部腺癌患者接受单药治疗，ORR 达到 55% (28/51)，mDOR 为 6.4 个月，亚组分析显示 Claudin18.2 高表达且无肝转移或骨转移的患者 (n=35) 获益更加明显，mOS 达到 13.1 个月。CT041 总体安全性良好，未观察到 3 级或以上的细胞因子释放综合征 (CRS)。

图表24: ADC、CAR-T 疗法在 Claudin 18.2 阳性患者中展现潜力

	CT041	IBI343	CMG901	SYSA1801	LM-302
企业	科济药业	信达生物	康诺亚, 阿斯利康, 乐普生物	石药集团	BMS/礼新
产品类型	CAR-T	ADC	ADC	ADC	ADC
实验名称/编号	NCT03874897	NCT05458219	NCT04805307	NCT05009966	NCT05161390
实验阶段	I 期	I 期	I 期	I 期	I 期
入组人数	59	47	113 (93 例 CLDN18.2 高表达)	26	36
基线特征	CLDN18.2 阳性, 至少接受过一线治疗	CLDN18.2 高表达, 73.7% 接受过 2L+ 治疗	所有受试者均接受了至少一线的标准治疗, 中位治疗线数为 2, Claudin18.2 阳性	CLDN18.2 阳性	中位治疗线数为 2, Claudin18.2 阳性
CLDN18.2 阳性标准	中等表达定义为 ≥40%, ≥2+	≥75%, ≥2+	≥20%, ≥2+	剂量递增阶段为 ≥1+; 剂量扩展阶段为 ≥40%, ≥2+	TC ≥50%, IHC ≥2+
给药方案	2.5 × 10 ⁸	6mg/kg; 8mg/kg	2.2mg/kg、2.6mg/kg、3.0mg/kg	0.5mg/kg, 1mg/kg, 2mg/kg, 2.5mg/kg, 3mg/kg	2.4mg/kg Q3W, 1.8mg/kg Q2W
ORR	55%	37% (6mg/kg); 47% (8mg/kg)	48% (2.2mg/kg); 24% (2.6mg/kg); 38% (3.0mg/kg)	47%	31%
mPFS, 月	4.2 (CLDN18.2 低表达); 7.1 (CLDN18.2 高表达)	6.8 (6mg/kg)	4.8 (2.2mg/kg); 3.3 (2.6mg/kg); 9.9 (3.0mg/kg)	/	7.2
mDOR, 月	6.4	/	/	/	/
mOS, 月	13.1 (CLDN18.2 高表达、无肝脏和骨转移)	/	11.8 (2.2mg/kg); 11.5 (2.6mg/kg); 11.1 (3.0mg/kg)	/	NR
安全性	所有患者出现 3 级以上不良事件, 但未观察到 3 级或以上的细胞因子释放综合征 (CRS)	大部分治疗期间不良事件 (TEAE) 为 1-2 级, 6mg/kg 剂量组受试者仅有 31.6% 比例发生 3 级及以上治疗相关不良事件 (TRAE)。3 级以上消化道反应极低 (<5%), 未有间质性肺炎 (ILD) 发生	安全性方面, 在三个剂量组的 113 例胃癌/胃食管结合部腺癌受试者中, 与药物相关的 ≥3 级治疗期不良事件的发生率为 65%, 与药物相关的严重不良事件发生率为 32%, 8% 的受试者因与药物相关的不良事件停止用药	在包括胰腺癌队列的总共 33 例受试者中, 25 例 (75.8%) 受试者发生与研究药物相关的不良事件 (TRAE), 其中 8 例 (24.2%) 发生 3 级及以上 TRAE	最常见的 3 级及以上 TRAE 是中粒细胞计数减少 (22.2%) 和白细胞减少 (17.8%)

来源: Nat Med. 2024 Jun 3, 2024 ASCO, 美通社新闻稿, 2023 ASCO, 国金证券研究所

Claudin 18.2 双抗治疗胃癌尚处于早期探索阶段，最佳联用靶点尚待进一步发掘：

✚ Givastomig 由天境生物与韩国 ABL Bio 合作开发的同时靶向 Claudin 18.2 和 4-1BB 的双抗，正在美国和中国开展 I 期临床研究，已获美国食品药品监督管理局 (FDA) 授予的针对治疗胃癌 (包括胃食管交界处癌) 的孤儿药资格认定。

- I 期临床 (NCT04900818) 共纳入 50 名患者 (其中 32 例为剂量递增阶段, 18 例为平行扩展阶段), 其中剂量递增阶段未对患者的 CLDN18.2 表达情况设限, 而平行扩展阶段则全是 Claudin 18.2 阳性患者 (≥1% 的肿瘤细胞中 IHC 染色 ≥1+), Givastomig 治疗胃食管癌 (GEC) 患者在所有剂量组中取得的 ORR 为 22.2% (4/18)。14% 的患者出现 3 级 TRAE, 没有观察到 4 级 TRAE。



图表25: Claudin 18.2 双抗治疗胃癌尚处于早期探索阶段

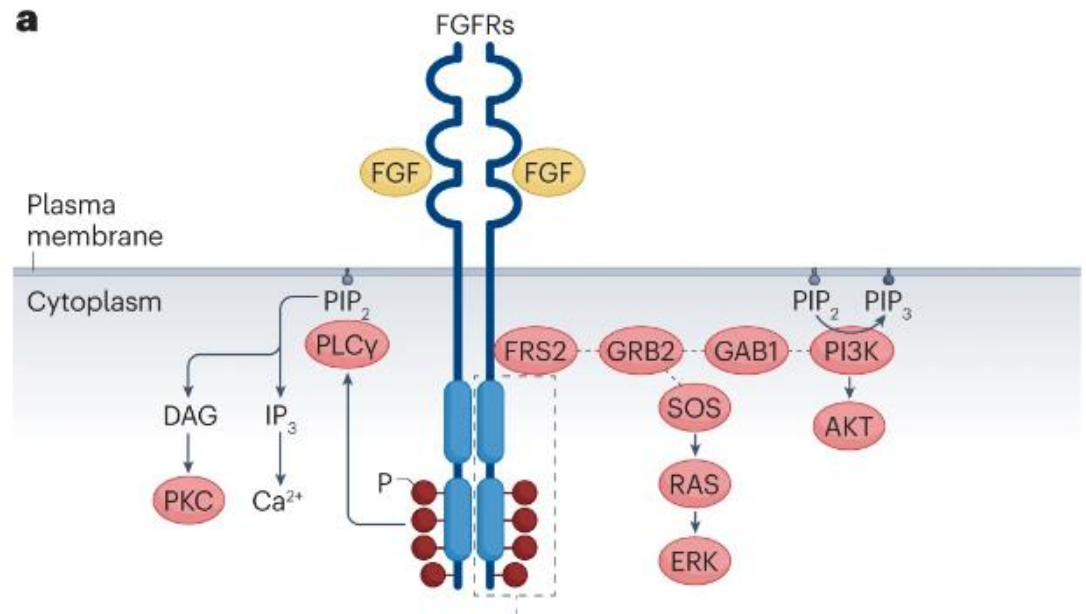
	Givastomig	Q-1802	PM1032
企业	天境生物	启愈生物、苏州药明生物	普米斯/吉凯基因
产品类型	Claudin 18.2/4-1BB双抗	Claudin 18.2/PD-L1双抗	Claudin 18.2/4-1BB双抗
实验名称/编号	NCT04900818	NCT04856150	NCT05839106
实验阶段	I期	I期	I期
入组人数	50	9	14
基线特征	进展或转移实体瘤	标准治疗失败; 大多数患者接受≥3种既往治疗方案	/
CLDN18.2 阳性标准	剂量扩增阶段未对患者的CLDN18.2表达情况设限, 平行扩增阶段为≥1%, ≥1+	/	≥1%, ≥1+
给药方案	0.1-15mg/kg	0.1 mg/kg 至 20 mg/kg	0.3 mg/kg 至 12 mg/kg
ORR	22.2% (4/18)	22.2% (2/9)	20% (n=10)
mPFS,月	/	/	/
mDOR, 月	/	/	/
mOS, 月	/	/	/
安全性	14%的患者出现3级TRAE, 没有观察到4级TRAE	3级以上TRAE 发生率为 28%	10%患者出现3级以上TRAE

来源: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2178>, J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 4; abstr 382), 2024 ASCO (2662), 国金证券研究所

FGFR 具备成为胃癌领域重磅靶点的潜力

FGFR2b 是潜在的胃癌治疗靶点。成纤维细胞生长因子受体 2b(Fibroblast growth factor receptor 2b, FGFR2b) 属于受体酪氨酸激酶, 是 FGFR2 的同源异构体。在正常组织细胞中, FGFR 家族成员可参与如 MAPK, PI3K/AKT 等下游激酶的活性的调节, 进而影响细胞增殖、存活和血管生成等。现代医学研究证明 FGFR 相关信号的失调与乳腺癌、胃癌和肺癌的发生有关, 其中 FGFR2b 在大约 30% 的 HER2 阴性胃癌中存在表达。

图表26: FGFR 参与 RAS、PI3K、MAPK 等重要激酶的活性调节



来源: Nat Rev Clin Oncol 21, 312-329 (2024), 国金证券研究所

安进/再鼎医药 Bemarituzumab (贝马利珠单抗) 用于胃癌一线治疗已启动全球 III 期, 数据读出值得期待。

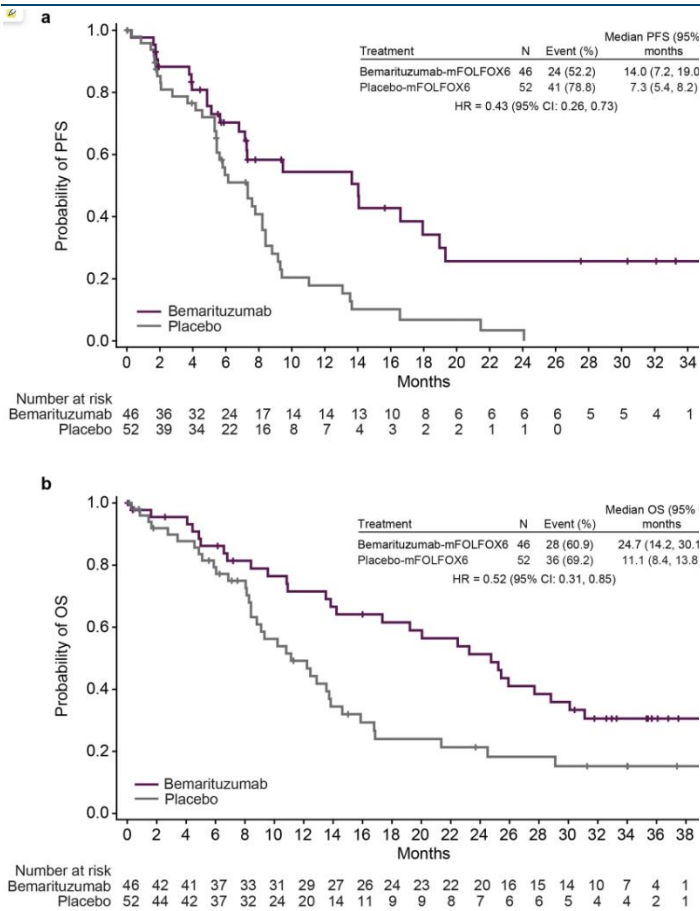
✦ Bemarituzumab 是一款 FIC 类的靶向 FGFR2b 单抗, 该药由 Five Prime Therapeutics 公司 (被安进收购) 研发, 再鼎医药拥有在大中华区 (中国内地、香港、澳门和台湾地区) 独家开发和商业化 Bemarituzumab 的权利。此前该药已获得美国 FDA 和中国



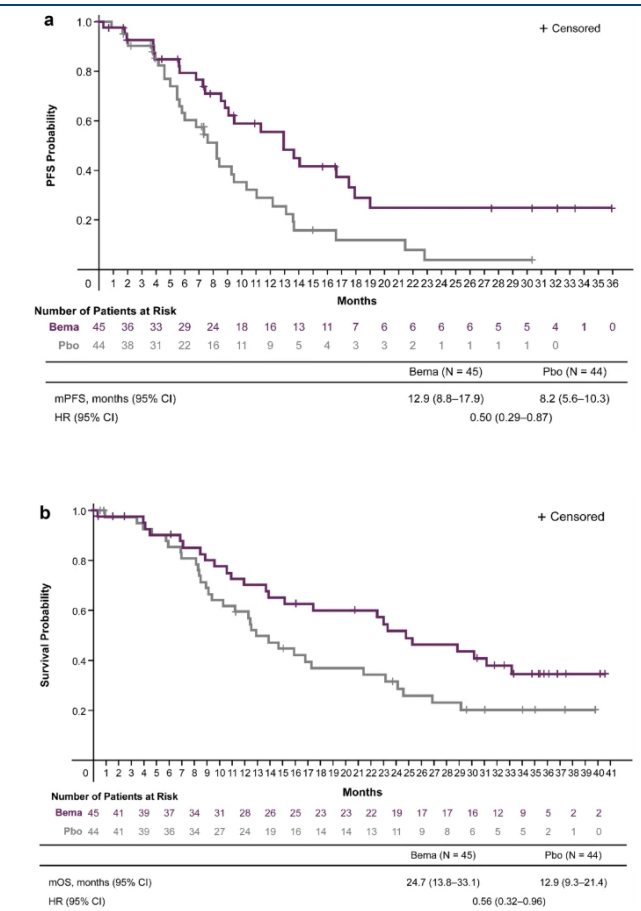
NNMPA 突破性治疗认定。

- II 期临床 FIGHT 研究结果显示，与安慰剂+mFOLFOX6 相比，Bemarituzumab 联合 mFOLFOX6 可显著延长 FGFR2b 高表达 (IHC 2+或 3+≥10%) 的 HER2 阴性初治晚期 G/GEJ 患者的 mPFS (14.0 vs 7.3, HR 0.43) 和 mOS (24.7 vs 11.1, HR 0.52)，亚组分析显示 Bemarituzumab 联合化疗对亚洲患者的疗效与全球患者的疗效基本一致。安全性方面，治疗期间所有患者均出现过任意级别的不良事件，其中 75.3% 的患者出现 3 级以上不良事件，最常见的 3 级以上不良事件是中性粒细胞减少症 (36.4%)、贫血 (14.3%)。
- 目前该药正在开展两项全球性的 III 期临床研究，分别是 FORTITUDE-101 和 FORTITUDE-102，其中 101 的给药方案与 II 期研究保持一致，102 则采用 Bemarituzumab+mFOLFOX6+纳武利尤单抗，FORTITUDE-102 随访 13 个月的早期数据显示未观察到新的安全信号，Bemarituzumab 与纳武利尤单抗没有药物相互作用。

图表27: Bemarituzumab 联合化疗可显著延长患者 mPFS



图表28: Bemarituzumab 联合化疗在亚洲患者中疗效显著



来源: Gastric Cancer. 2024 May;27(3):558-570, 国金证券研究所

来源: Gastric Cancer. 2024 Jun 11, 国金证券研究所

Infigratinib 单药治疗后线 FGFR2 基因扩增的胃癌患者疗效初获验证。FGFR2 基因扩增在中国胃癌患者中的发生率为 4.6%，在欧洲患者中的发生率更高，可达 9%。

- Infigratinib 是 BridgeBio 研发的 FGFR1-3 抑制剂，联拓生物拥有该药在中国大陆地区的权益。
- 一项评估 infigratinib 治疗既往接受过至少三线治疗的 FGFR2 基因扩增的局部晚期或转移性胃癌或胃食管结合部腺癌患者的 IIa 期试验的顶线数据结果显示，其 ORR 为 23.8% (n=21)、mPFS 为 3.3 个月、mOS 为 8.0 个月。基于此，NMPA 授予 infigratinib 用于胃癌治疗的突破性疗法认定。目前该药正在中国开展治疗 3L 胃癌患者的单臂注册临床 (LB1001-203)。



图表29: Infigratinib 后线治疗胃癌患者疗效出色

图表30: Infigratinib 整体安全性尚可

	Total (N=21)
BOR, n (%)	
CR	0
PR	5 (23.8)
SD	11 (52.4)
PD	4 (19.0)
Not evaluable	1 (4.8)
cORR, % (95% CI)	23.8 (8.2-47.2)*
Unconfirmed ORR, % (95% CI)	42.9 (21.8-66.0)
DCR, % (95% CI)	76.2 (52.8-91.8)
DOR, months, median (95% CI)	3.8 (3.6-NE)
PFS, months, median (95% CI)	3.3 (2.3-4.5)
OS, months, median (95% CI)	8.0 (4.1-NE)

	Total (N=21)
Patients with ≥1 grade ≥3 TRAE, n (%)	9 (42.9)
Aspartate aminotransferase increased	3 (14.3)
Neutrophil count decreased	2 (9.5)
White blood cell count decreased	2 (9.5)
Alanine aminotransferase increased	1 (4.8)
Lipase increased	1 (4.8)
Hyponatremia	1 (4.8)
Hyperkalemia	1 (4.8)
Urticaria	1 (4.8)
Keratitis	1 (4.8)
Vomiting	1 (4.8)
Anemia	1 (4.8)

来源: 2023 ESMO 1527P, 国金证券研究所

来源: 2023 ESMO 1527P, 国金证券研究所

FGFR 靶向药竞争格局相对温和。根据 insight 数据库, 目前除 Infigratinib、Bemarituzumab 外, 其余处于后期临床阶段的 FGFR 抑制剂多属于多靶点、泛 FGFR 抑制剂, 例如盐酸安罗替尼等, 从机理上来说, FGFR 选择性抑制剂在 FGFR 高表达/扩增患者中循证医学更加明确, 疗效上可能更具优势。此外, 从现有的临床设计来看, 与免疫检查点抑制剂的联用可能是未来 FGFR 靶向药更常见的应用方式。

图表31: FGFR 选择性靶向药竞争格局相对温和, Bemarituzumab 进度领先 (截至 2024 年 7 月 8 日)

药物名称	靶点	企业	中国研发进度	海外研发进度
贝马利珠单抗	FGFR2b	安进制药, 再鼎	III期	III期
Infigratinib	FGFR1,2,3	诺华, BridgeBio, 联拓, 协和麒麟, 赫尔辛医药集团	II期	/
Futibatinib	FGFR1,2,3,4	大鹏药品工业株式会社	/	II期
Fexagratinib	FGFR1,2,3	阿斯利康, 上海和誉生物医药, 燃石医学	批准临床	II期
Gunagratinib	FGFR	诺诚健华	批准临床	/
RG002	FGFR	凌达生物	I期	/
ABSK121-NX	FGFR2,3	上海和誉	I期	I期
TT-00434	FGFR1,2,3	药捷安康	I期	I期
SC0011	FGFR	无锡瓴方生物, 石家庄智康弘仁	I期	/
CPL-304110	FGFR1,2,3	Celon Pharma	/	I期
Alofanib	FGFR2	Russian Pharmaceutical Technolog	/	I期

来源: insight 数据库, 国金证券研究所

HER2 阳性胃癌: ADC 药物填补曲妥珠单抗治疗进展未满足需求

HER2 阳性患者占有胃癌病例的 10-20%。HER2 全称人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor 2), 属于酪氨酸激酶受体, HER2 的过度表达会导致血管内皮生长因子 (VEGF) 的增加进而促进血管生成, 并最终导致肿瘤的生长和转移。

ADC 药物为目前胃癌领域在研 HER2 靶向药的主要形式。据 insight 数据库, 随着诺华和 GSK 研发的小分子 TKI 拉帕替尼治疗胃癌的 III 期临床失败, 目前胃癌领域处于 III 期以上的 6 款靶向药全部为生物药, 其中有 3 款属于 ADC 药物。



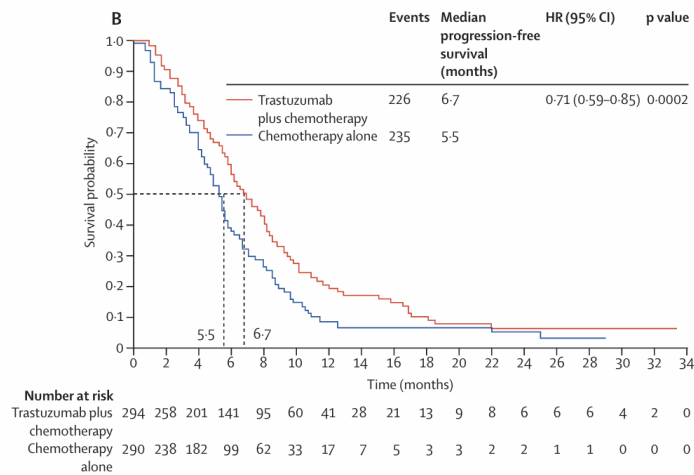
图表32: 胃癌领域处于 III 期临床以上的 HER2 靶向药以 ADC 为主

通用名	企业	靶点	作用机制	中国研发进度	海外研发进度
曲妥珠单抗	罗氏; BMS	HER2	单抗	批准上市	批准上市
维迪西妥单抗	荣昌生物	HER2	ADC	批准上市	I/II期
德曲妥珠单抗 (DS-8201)	第一三共; 阿斯利康	HER2	ADC	申请上市	批准上市
泽尼达妥单抗	Zymeworks; 百济神州; 贾兹制药	HER2	双抗	III期	III期
瑞康曲妥珠单抗 (SHRA1811)	恒瑞医药	HER2	ADC	III期	I期
帕妥珠单抗	罗氏	HER2	单抗	III期	III期

来源: insight 数据库, 国金证券研究所

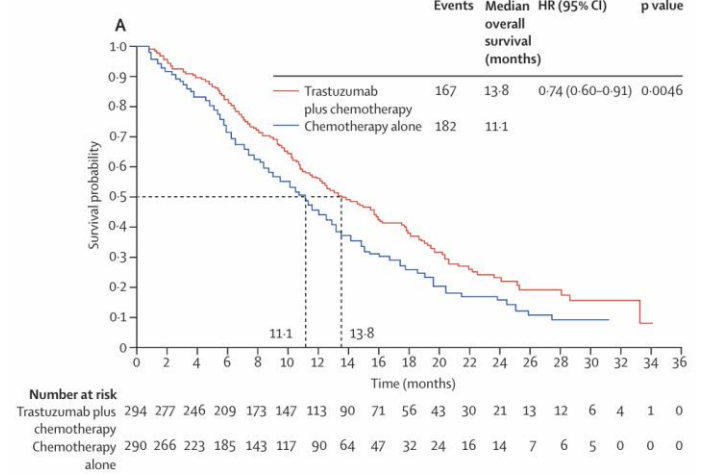
曲妥珠单抗完成了HER2靶向药治疗HER2+胃癌的临床验证。曲妥珠单抗是罗氏旗下的HER2单抗, ToGA 试验(III期)显示与单纯化疗相比, 曲妥珠单抗联合化疗可大幅延长 1L HER2 阳性晚期胃癌患者的 mPFS (6.7 vs 5.5) 和 mOS (13.8 vs 11.1), 由此拉开了HER2 靶向药治疗胃癌的序幕。

图表33: 曲妥珠单抗联合化疗可改善患者 mPFS



来源: Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):687-97, 国金证券研究所

图表34: 曲妥珠单抗联合化疗可改善患者 mOS



来源: Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):687-97, 国金证券研究所

DS-8201 治疗重度经治 HER2+胃癌患者展现 BIC 潜力。DESTINY-Gastric01 研究共纳入 188 名经治 HER2+ (IHC 2/3) 日本、韩国的胃癌患者, 其中 45%患者接受过 3 种及以上的系统治疗, DS-8201 单药治疗的 ORR 达到 40.5%, 与化疗相比, DS-8201 治疗在 mPFS (5.6 vs 3.5) 和 mOS (12.5 vs 8.4) 方面改善明显, 肩对肩比较展现 BIC 潜力, 基于此数据, 该药于 2021 年 1 月获 FDA 批准上市用于治疗 HER2 阳性晚期胃癌患者, 中国桥接注册性试验 (DESTINY-Gastric06) 证实该药对于中国胃癌患者同样具有不错的疗效, 第一三共于 2023 年 11 月在中国递交关于该适应症上市申请, 并被 CDE 纳入优先审评。



图表35: DS-8201 治疗重度经治 HER2+胃癌患者展现 BIC 潜力

药物	DS-8201		RC48	SHR A1811
企业	第一三共; 阿斯利康		荣昌生物	恒瑞医药
临床实验名称/编号	DESTINY-Gastric01	DESTINY-Gastric06(中国桥接)	C008	NCT04513223
入组人群主要特征	100%为亚洲患者; 76%患者为 IHC 3+, 23%为 IHC 2+/ISH+; 45%患者接受过3种及以上的系 统治疗	72.6%患者为 IHC 3+, 27.4%为 IHC 2+/ISH+; 92%患者接受过曲 妥珠单抗; 中位治疗线数为2	50.4%患者为 IHC 3+, 48%为 IHC 2+; 47.2%患者既往接受过 3线及以上治疗;	29.1%患者既往接受过2线及以上 治疗
治疗方案	单药	单药	单药	单药
对照组	伊立替康或紫杉醇	无	单臂	无
人数	188	73	127	32
ORR	40.5% vs 11.3%	28.80%	24.40%	43.80%
mPFS,月	5.6 vs 3.5	5.7	4.1	6个月PFS率73.9%
HR	0.47	/	/	/
mDOR, 月	11.3 vs 3.9	7.9	4.7	/
mOS, 月	12.5 vs 8.4	10.2	7.9	/
HR	0.59	/	/	/
3级以上不良事件发生率	85.60%	73.70%	/	68.40%

来源: 药品说明书, 2023 ESMO (684P), insight 数据库, 国金证券研究所

重点标的

百济神州

百济神州布局全球市场, 替雷利珠单抗治疗 1L 胃癌大有可为。百济神州拥有极强的研发能力, 在研管线中包含多款 BIC/FIC 类产品。并且公司坚持全球化布局, 在中国、欧洲、美国都拥有相应的销售团队, 替雷利珠单抗是公司研发的 PD-1 单抗。2023 年 2 月, 替雷利珠单抗就已获批用于治疗 PD-L1 高表达的 1L 晚期胃癌患者, 之后基于 RATIONALE-305 试验的阳性结果, 2024 年 4 月 NMPA 又批准替雷利珠单抗联合化疗 1L 治疗无论 PD-L1 表达状态的 G/GEJ 患者, 并且公司已经于 2024 年 2 月向 FDA 递交相关适应症 BLA 申请。

图表36: 百济神州胃癌核心产品已在国内获批

临床1期	临床2期	临床3期	已递交上市申请	已获批上市*
Sonrotoclax BCL2抑制剂 ● B细胞恶性肿瘤 ● 急性髓系白血病/骨髓异常增生综合征 ● 携带1(11;14)多发性骨髓瘤 BGB-16673 靶向BTK的CDAC ● B细胞恶性肿瘤 BGB-21447 新一代BCL2抑制剂 ● B细胞恶性肿瘤 替雷利珠单抗 抗PD1 ● 皮下注射型 BGB-15025 / 26808 HPK1抑制剂 ● 15025及26808-实体瘤 BGB-30813 DGKζ抑制剂 ● 实体瘤 BGB-A3055 抗CCR8 ● 实体瘤 BGB-24714 SMAC模拟物 ● 实体瘤 BGB-10188 PI3Kδ抑制剂 ● 实体瘤 BGB-43395 CDK4抑制剂 ● 乳腺癌和实体瘤 BGB-68501¹ CDK2抑制剂 ● 实体瘤 BG-C9074² B7H4 ADC ● 实体瘤 泽尼达妥单抗³ 抗HER2双抗 ● 1L 转移性乳腺癌/胃癌 Xaluritamig⁴ 抗STEAP1 x CD3 ● 转移性去势抵抗性前列腺癌	泽布替尼 BTK抑制剂 ● B细胞恶性肿瘤 ● CD79B复发/难治性 DLBCL ● 淋巴瘤复发 BGB-16673 靶向BTK的CDAC ● 复发/难治性 MCL、复发/难治性 CLL Sonrotoclax BCL2抑制剂 ● 复发/难治性 MCL ● 复发/难治性 CLL ● 复发/难治性 WM 贝利妥⁴ 抗CD3 x CD19 ● 儿童复发/难治性 前体B细胞急性淋巴细胞白血病(启动活动) Surzebiclimab 抗TIM3 ● 1L HNSCC LBL-007⁵ 抗LAG3 ● 弥漫性大B细胞淋巴瘤 ● 1L ESCC BGB-A445 抗OX40 ● 黑色素瘤、肾细胞癌、尿路上皮癌 伞状试验 肿瘤免疫联合用药 ● 1L NSCLC ● 2L+ NSCLC ● 新辅助治疗 NSCLC ● 1L 头颈癌 泽尼达妥单抗³ 抗HER2双抗 ● HER2阳性 2L 乳腺癌 Tarlatamab⁴ 抗DLL3 x CD3 ● 3L SCLC (启动活动)	泽布替尼 BTK抑制剂 ● 初治 MCL ● 复发/难治性 MZL、复发/难治性 FL ● 原发性恶性淋巴瘤 Sonrotoclax BCL2抑制剂 ● 初治 CLL 替雷利珠单抗 抗PD1 ● 新辅助/辅助治疗 NSCLC* ● 1L 膀胱尿路上皮癌 ● 局部晚期 ESCC ● 复发/难治性 cHL 帕米帕利 PARP抑制剂 ● 2L MTx 胚系BRCA突变卵巢癌 欧司珀利单抗 抗TIGIT ● 1L PD-L1高表达 NSCLC 泽尼达妥单抗³ 抗HER2双抗 ● 1L HER2阳性食管癌 Tarlatamab⁴ 抗DLL3 x CD3 ● 2L SCLC ● 1L 广泛期 SCLC (启动活动) ● 局部晚期 SCLC (启动活动)	泽布替尼 BTK抑制剂 ● 初治 CLL/SLL (日本) ● 复发/难治性 CLL/SLL (日本) ● 复发/难治性 FL (中国) ● 初治复发/难治性 WM (日本) 替雷利珠单抗 抗PD1 ● 1L 广泛期 SCLC (中国) ● 1L 胃或食管结合部腺癌 (美国、欧盟) ● 1L ESCC (美国、欧盟、日本) ● 2L ESCC (日本)	泽布替尼 BTK抑制剂 ● 初治 CLL/SLL (美国、欧盟、中国和其他) ● 复发/难治性 CLL/SLL (美国、欧盟和其他) ● 复发/难治性 CLL (中国) ● 复发/难治性 MCL (美国、中国和其他) ● 复发/难治性 FL (美国、欧盟和其他) ● 复发/难治性 MZL (美国、欧盟和其他) ● 初治复发/难治性 WM (美国、欧盟、中国和其他) 替雷利珠单抗 抗PD1 ● 1L 非鳞状NSCLC (欧盟、中国) ● 1L 鳞状 NSCLC (欧盟、中国) ● 2/3L NSCLC (欧盟、中国) ● 1L 胃或食管结合部腺癌 (中国) ● 1L 肝细胞癌 (中国) ● 2/3L 肝细胞癌 (中国) ● 1L ESCC (中国) ● 2L ESCC (美国、欧盟、中国) ● 2L 膀胱尿路上皮癌 (中国) ● 1L 鼻咽癌 (中国) ● 2L 微卫星高度不稳定型/错配修复基因缺陷型 (中国) ● 复发/难治性 cHL (中国) 帕米帕利 PARP抑制剂 ● 2L 胚系BRCA突变卵巢癌 (中国) 艾舍瑞林微球⁶ GnRH ● 前列腺癌 (中国) ● 乳腺癌 (中国)

● 血液肿瘤 ● 实体瘤 ● 非肿瘤

已递交上市申请包括部分已被受理的上市申请递交
*达到主要终点
GnRH: 促性腺激素释放激素
1. 与诺雅医药合作, 百济神州拥有全球权利
2. 与欧思生物合作, 百济神州拥有全球权利
3. 与Zymeworks/Jazz合作, 百济神州拥有日本、东亚地区、澳大利亚、新西兰商业化权利
4. 与安进合作, 百济神州拥有中国商业化权利, 并有权利从中国以外的净销售额中获得中位数的分级特许权使用费。“启动活动”指在中国已获批启动的临床研究。
5. 与南京维立志博合作, 百济神州拥有中国以外商业化权利
6. 与绿叶制药合作, 百济神州拥有在中国大陆研究、开发、生产和商业化LY01005的独家权利
*有关我们商业产品的完整列表, 包括授权产品, 请参阅我们最近的年度报告10-K表格



来源: 公司官网, 国金证券研究所

信达生物

信达生物是国内领先的生物制药企业。信达生物是国内领先的生物制药企业, 已拥有 10 款商业化产品, 2023 年营收达到 62 亿元。公司拥有出色的研发及销售推广能力, 截至



2023 年底有 3 个品种正处于 NDA 评审阶段, 5 个创新药进入 III 期或关键性临床研究, 另外还有 18 个处于临床阶段的创新药分子, 并且公司已与礼来、罗氏、赛诺菲、Adimab、Incyte 和 MD Anderson 癌症中心等国际合作方达成 30 多项战略合作。

信达生物在胃癌领域布局广泛。其中信达生物自主研发的 PD-1 单抗信迪利单抗 1L 治疗晚期胃癌于 2022 年 6 月获 NMPA 批准上市, 成为首个获批该适应症的国产同类药物, 并且在该适应症获批首年即被纳入国家医保目录, 该疗法被最新版 CSCO 胃癌诊疗指南列为 1L HER2 阴性患者的首选方案。除此以外, 公司于 2022 年 3 月与礼来达成协议, 获得雷莫西尤单抗在中国的独家商业化权利, 雷莫西尤单抗于 2022 年 3 月在中国获批用于治疗 2L 胃癌患者, 在最新版 CSCO 诊疗指南中被列为 2L 胃癌的首选方案。除此以外, 信达生物还拥有一款处于 III 期临床的 Claudin 18.2 ADC IBI343, 该药用于至少接受过二种系统性治疗的 Claudin(CLDN)18.2 表达阳性的晚期胃/胃食管交界处腺癌获 CDE 突破性疗法认定, 公司还有多款处于早期临床阶段的靶向 Claudin 18.2 的抗体或 CAR-T 类药物。

图表37: 信达生物在胃癌领域布局广泛

药品名称	靶点	类型	治疗线数	研发阶段
信迪利单抗	PD-1	单抗	1L	上市
雷莫西尤单抗	VEGFR-2	单抗	2L	上市
IBI343	CLDN18.2	ADC	3L	III期
IBI389	CLDN18.2/CD3	双抗	/	I期
IBI345	CLDN18.2	CAR-T	/	I期

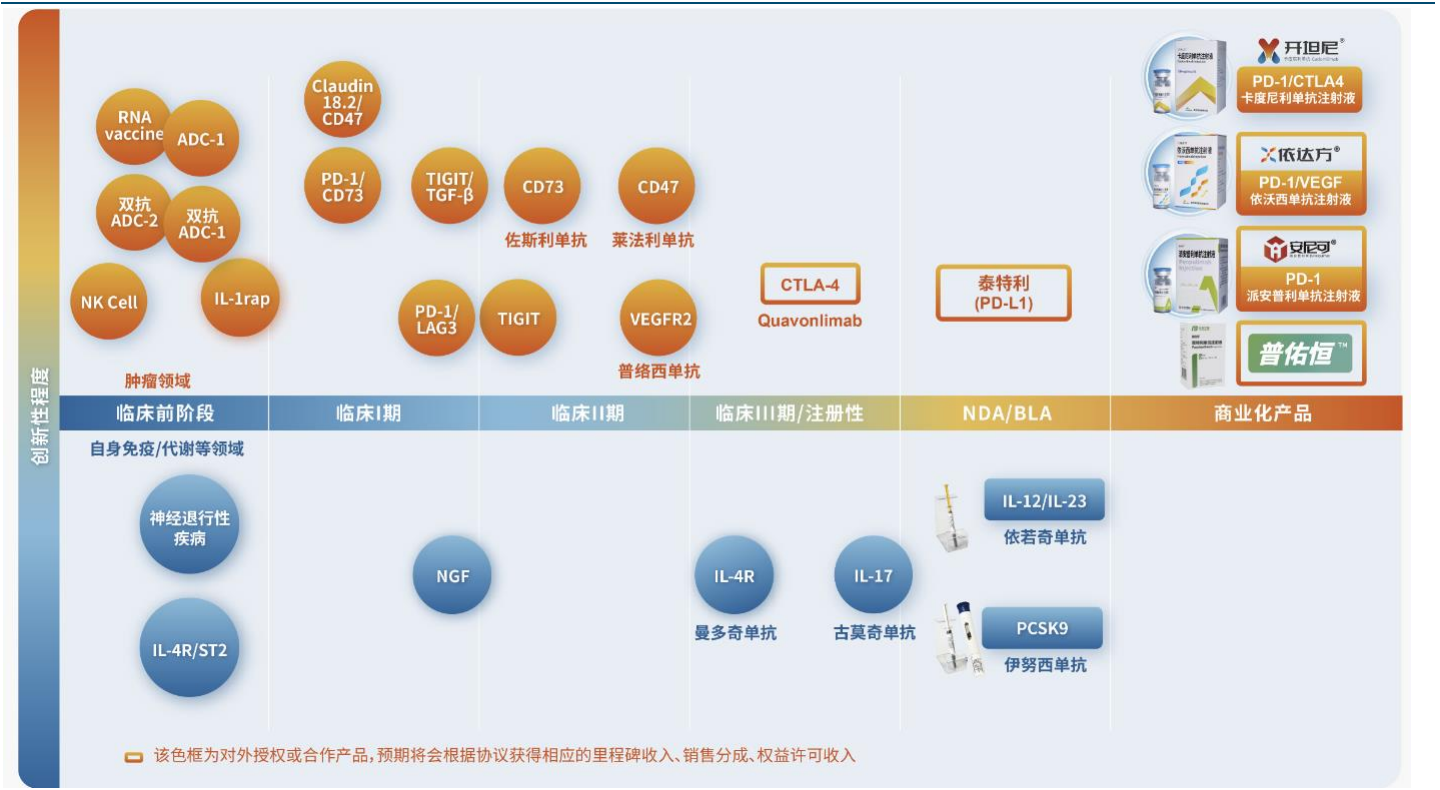
来源: 公司 2023 年年报, 国金证券研究所

康方生物

康方生物商业化产品逐步进入快速放量期, 卡度尼利单抗获批在即。康方生物聚焦肿瘤、自免、代谢三大领域, 针对抗体药物进行深入布局, 拥有专属的双抗 Tetrabody 核心技术平台, 公司目前拥有 4 款已上市的创新药, 以及 16 款处于临床阶段的创新药, 后续增长动力充足。卡度尼利单抗是公司现阶段的核心资产, 这是一款基于 Tetrabody 平台设计的全球首款 PD-1/CTLA-4 双抗, 最早于 2022 年 6 月获批用于治疗宫颈癌, 2023 年销售额达 13.58 亿元, 2024 年 AACR 上康方生物公布卡度尼利单抗联合化疗一线治疗 G/GEJ 腺癌的注册性 III 期临床研结果, 数据证明无论何种 PD-1/PD-L1 表达状态的患者均可从卡度尼利联合化疗中获益, 相关适应症的 NDA 申请已于 2024 年 1 月获 NMPA 受理。除卡度尼利单抗以外, 公司还在胃癌领域布局有多款不同靶点的药物, 包括 PD-1/VEGF 双抗、CD47 单抗以及 VEGFR-2 单抗。



图表38: 康方生物在抗体药物领域研发经验丰富



来源: 公司官网, 国金证券研究所

和黄医药

和黄医药是一家立足中国、面向全球处于商业化阶段的创新型生物医药公司, 唑喹替尼联合紫杉醇治疗 2L 胃癌是否能顺利在国内获批是下半年重要看点之一。和黄医药具备出色的自主研发能力, 与跨国 MNC 阿斯利康、武田达成 license-out 协议也证明了海外市场对公司研发能力的认可。公司旗下的高选择性 VEGFR 抑制剂唑喹替尼治疗 3L 结直肠癌于 2023 年 11 月获 FDA 批准上市, 成为了公司出海的第一个里程碑事件。该药物最早于 2018 年 9 月在国内获批用于治疗结直肠癌, 2023 年 4 月, 该药向国家药监局递交的关于 2L 胃癌的新适应症补充申请获得受理, 综合该药的临床数据以及现有 2L 胃癌疗法的临床数据, 我们预计其最终获批的概率较大。

图表39: 和黄医药唑喹替尼治疗 2L 胃癌上市申请正在审评中

药物	研究	适应症	地区	研究设计 (患者数量、试验臂、主要终点)	状态	拟新药上市申请/补充申请提交 (若成功)
唑喹替尼**	FRESCO-2	三线及以上结直肠癌	全球	~690, 治疗 vs. 最佳支持治疗, OS	已获美国FDA批准 欧洲申请已获CHMP积极意见, 日本新药上市申请已递交	FDA获批 欧洲及日本审评中
唑喹替尼^^	FRUTIGA	二线胃癌, 化疗联合疗法	中国	~700, 联合疗法 vs. 化疗, OS 和 PFS	中国新适应症补充申请已于2023年4月获受理	监管审评中
索乐匹尼布	ESLIM-01	二线免疫性血小板减少症	中国	~180, 双臂(安慰剂), DRR	中国新药上市申请已于2024年1月获受理, 并获优先审评	监管审评中
赛沃替尼	确证性研究	NSCLC, MET外显子14跳跃突变	中国	~160, 单臂, ORR	中国新适应症补充申请已于2024年3月获受理	监管审评中
唑喹替尼^^	FRUSICA-1	二线子宫内膜癌, PD-1 联合疗法	中国	~140, 单臂, ORR	中国新药上市申请已于2024年4月获受理 中国突破性治疗品种, 并获优先审评	监管审评中
他泽司他^	衔接研究	三线滤泡性淋巴瘤	中国	~40, 双臂 (EZH2+ 或野生型), ORR	完成患者入组 2023年9月	2024年中
赛沃替尼*	SAVANNAH	二/三线 泰瑞沙®难治性 NSCLC, MET+	全球	新队列用于潜在加速批准	完成患者入组 2024年2月	2024年底
唑喹替尼^^	FRUSICA-2	二线肾细胞癌, PD-1 联合疗法	中国	~260, 双臂, PFS	完成患者入组 2023年12月	2025
索凡替尼	SURTORI-01	二线神经内分泌癌, PD-1 联合疗法	中国	~190, 联合疗法 vs. 化疗, OS	入组中	2025
赛沃替尼*	SACHI	二线 EGFR TKI 难治性 NSCLC, MET+	中国	~250, 联合疗法 vs. 化疗, PFS	入组中	2025
赛沃替尼*	胃癌	三线 MET 扩增胃癌	中国	~60, 单臂, ORR	入组中	注册队列于2023年3月启动 2025
索乐匹尼布	ESLIM-02	二线温抗体型自身免疫性溶血性贫血	中国	~110, 双臂(安慰剂), 血红蛋白应答	首患者入组 2024年3月	2026
赛沃替尼*	SANOVO	一线 EGFRm+ NSCLC, MET+	中国	~320, 联合疗法 vs. 泰瑞沙®, PFS	入组中	2026
赛沃替尼*	SAMETA	MET 驱动的 PRCC, PD-L1 联合疗法	全球	~200, 三臂 联合疗法 vs. 单药, PFS	入组中	2026
赛沃替尼*	SAFFRON	二/三线 泰瑞沙®难治性 NSCLC, MET+	全球	~320, 联合疗法 vs. 化疗, PFS	入组中	2026
HMPL-453	IHCC, FGFR2	伴有FGFR2融合的肝内胆管癌	中国	~90, 单臂, ORR	入组中	注册队列于2023年3月启动 2026
HMPL-306	RAPHAEL	IDH1/2+ 急性髓系白血病	中国	~320, 双臂, OS	入组中	2027



来源：公司官网，国金证券研究所

再鼎医药

再鼎医药前期 BD、研发投入即将迎来收获期，Bemarituzumab 是公司的核心品种之一。再鼎医药已分别在纳斯达克、港交所上市，公司长期坚持自研+license in 双轮驱动的战略，目前在国内共有 5 款创新药在国内获批，还有 7 款产品处于临床后期，未来几年催化事件密集。公司自 Five Prime Therapeutics (被安进收购) 处获得 FGFR2b 单抗 Five Prime Therapeutics 公司 (被安进收购) 的大中华区独家权益，据统计，大约 30% 的 HER2 阴性胃癌患者存在 FGFR2b 过表达，在此前开展的 II 期临床中，Bemarituzumab 联合化疗治疗 1L 晚期胃癌或胃食管交界部癌患者对比单纯化疗在 mPFS 和 mOS 上都取得具有统计学意义的改善，目前该药正在开展联合化疗或同时联合化疗+纳武利尤单抗 1L 治疗胃癌患者的两项全球 III 期临床，同靶点药物中进度领先，再鼎医药预计该药在国内的销售峰值可达 10 亿美元。

图表40：再鼎医药拥有 Bemarituzumab 大中华区权益

Program	Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III / Pivotal	Registration	Approved		Commercial Territories
						US	Mainland China	
ZeJula (PARPi)	Ovarian Cancer (1 st line maintenance) ¹					★	★	Mainland China, Hong Kong and Macau
	Ovarian Cancer (Platinum sensitive relapsed maintenance) ¹					★	★	
OPTUNE Tumor Treating Fields	Glioblastoma (GBM) ²				★ US	★	★	Greater China
	Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)							
	Brain Metastases from NSCLC							
	Pancreatic Cancer							
QINLOCK (KIT, PDGFRA)	Gastric Cancer ³							Greater China
	Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) (4 th line) ⁴					★	★	
tivdak (TF ADC)	Cervical Cancer (2 nd line+ r/m)					★		Greater China
	Cervical Cancer (1 st line r/m, combo) ^{5*}							
	Other tumors (mono/combo) ^{6*}							
AUGTYRO (ROS1, TRK)	ROS1+ NSCLC, NTRK+ solid tumors				★ Mainland China	★		Greater China
Bemarituzumab (FGFR2b)	FGFR2b+ Gastric/GEJ Cancer							Greater China
Zipalertinib (EGFR ex20ins)	EGFR ex20ins NSCLC							Greater China
ZL-1218 (CCR8)	Solid Tumors							Global
ZL-1310 (DLL3)	SCLC							Global

来源：公司官网，国金证券研究所

奥赛康

奥赛康 Claudin 18.2 单抗已启动 III 期临床。奥赛康是一家由仿制药向创新药转型的企业，业务包括业务涵盖原料药及制剂的研发、生产、销售，2023 年公司营业收入达到 14 亿元。ASKB589 是奥赛康自主研发的 Claudin18.2 单抗，目前其治疗胃癌已进入三期临床，前期临床数据显示 ASKB589 治疗 Claudin18.2 中高表达的胃癌患者的 ORR 接近 80%，肩对肩比较优于佐妥昔单抗，后续数据读出值得期待。



图表41：奥赛康胃癌核心管线已启动 III 期临床

产品	适应症	临床前	IND	Phase1	Phase2	Phase3	NDA
ASK120067片	局部晚期或转移性非小细胞肺癌						
ASKC109 (麦芽酚铁胶囊)	成人铁缺乏症 (有无贫血症状均可)						
注射用ASK0912	G-耐药菌感染						
ASKC202片	肺癌等多个肿瘤适应症						
ASKC200	骨关节炎疼痛						
ASKB589注射液	胃癌、胰腺癌						
ASKG712注射液	新生血管性年龄相关性黄斑病变 (nAMD) 等						
注射用ASKG315	多个肿瘤适应症						
注射用ASKG915	多个肿瘤适应症						

来源：公司官网，国金证券研究所

康诺亚

肿瘤+自免双驱动，康诺亚管线即将进入收获期。康诺亚成立于2016年，专注于肿瘤和自免领域的创新药研发，核心产品为自免领域的 IL4R α 单抗已递交 NDA 申请，有望于 2024 年在国内获批，其同类产品度普利尤单抗 2023 年销售额达到 107.15 亿欧元。肿瘤领域，公司拥有单抗、双抗、ADC 等多种技术平台，其中进度最快的是 Claudin 18.2 ADC (CMG901)，其治疗二线及以上胃癌的全球 III 期注册临床已于 2024 年 4 月完成首例给药。

CMG901 授权阿斯利康，交易总金额超 11 亿美元。2023 年 2 月，阿斯利康与康诺亚 (70% 的所有权) 和乐普生物 (30% 的所有权) 成立的合资企业 KYM Biosciences Inc. (KYM) 达成合作协议，获得 CMG901 的全球独家授权协议，为此阿斯利康将向 KYM Biosciences 支付 6300 万美元的预付款和超过 11 亿美元的潜在额外研发和销售相关的里程碑付款，以及高达低双位数的分层特许权使用费。



图表42: 康诺亚胃癌核心管线已启动 III 期临床

研究领域	候选药物	靶点(形态)	重点适应症	先导化合物确定	临床前	临床试验申请	I期	II期	III期	NDA申报	合作伙伴	商业权利	
自身免疫	司普奇拜单抗 Stapokibart CM310 ★	IL-4Rα (mAb)	特应性皮炎—成年人	药审中心突破性治疗药物认定 / CDE优先审评审批程序 / 已提交NDA									全球
			特应性皮炎—儿童及青少年										
			慢性鼻窦炎伴鼻息肉										
			过敏性鼻炎										
			哮喘										
			慢性阻塞性肺病								石药集团	全球(中国大陆除外)	
	CM326 +	TSLP (mAb)	特应性皮炎										全球
			慢性鼻窦炎伴鼻息肉										
			哮喘										
			慢性阻塞性肺病										
			系统性红斑狼疮										
			免疫性血小板减少症										
肿瘤	CM313 +	CD38 (mAb)	复发/难治性多发性骨髓瘤									全球	
	CM338 +	MASP-2 (mAb)	IgA肾病										
	CM383	Aβ (mAb)	阿尔兹海默症										
	CMG901 +	Claudin 18.2 (乳腺膜受体)	胃癌及其他实体瘤	FDA快速通道及孤儿药资格认定 / 药审中心突破性治疗药物认定 / 全球III期临床200例							AstraZeneca		
	CM313 +	CD38 (mAb)	复发/难治性多发性骨髓瘤 淋巴瘤及其他血液系统恶性肿瘤									全球	
	CM355 +	CD20×CD3 (双特异性)	淋巴瘤								INNOCARE		
CM336 +	BCMA×CD3 (双特异性)	复发/难治性多发性骨髓瘤											
CM350 +	GPC3×CD3 (双特异性)	实体瘤											
CM369	CCR8 (mAb)	肿瘤									INNOCARE		

来源: 公司官网, 国金证券研究所

科济药业

科济药业 CT041 引领 CAR-T 在实体瘤领域的研发。科济药业是国内领先的 CAR-T 企业, 其自主研发的 BCMA CAR-T 赛恺泽®已于 2024 年 2 月获批上市, 完成了对公司常规 CAR-T 技术平台的可行性验证。此外公司旗下的 CT041 治疗 Claudin18.2 阳性 3L+胃癌患者已分别在中国和美国启动确证性 II 期临床, 并且已分别于 2020 和 2021 年被 FDA 和 EMA 授予孤儿药认定用于治疗晚期胃癌, 该药有望成为全球首款获批的 Claudin18.2 CAR-T, I 期结果显示 CT041 治疗晚期胃癌患者的 mPFS 可达 8.4 个月, 并且没有出现噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (HLH)、剂量限制性毒性 (DLT) 或治疗相关死亡。考虑到其出色的疗效和领先的研发进度, 预计其达成海外授权的可能性较高。



图表43: 科济药业全球同类首创的 Claudin18.2 CAR-T 已进入确认性 II 期

CAR-T细胞疗法							
候选产品 ¹	技术	靶点	适应症	临床前	I期	II期/III期 ²	BLA/NDA
赛恺泽® (CT053)	常规技术	BCMA	多发性骨髓瘤	LUMMICAR 1 (中国)			已上市
				LUMMICAR 2 (美国, 加拿大)			
				IIT (中国)			
CT041	常规技术	Claudin18.2	胃癌、胰腺癌、胰腺癌(辅助)、胃癌、胰腺癌等	ST-01 (中国)			
				ST-02 (美国, 加拿大)			
				ST-05 (中国)			
				IIT (中国)			
CT011	常规技术	GPC3	肝细胞癌(辅助)	(中国)			
CT071	CARcelerate®	GPC3	多发性骨髓瘤、原发性浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞白血病、新诊断的多发性骨髓瘤	(美国)			
				IIT (中国)			
				IIT (中国)			
CT0180	sFv-ε	GPC3	肝细胞癌	IIT (中国)			
CT0181	sFv-ε	GPC3	肝细胞癌	IIT (中国)			
CT0590	THANK-uCAR®	BCMA	多发性骨髓瘤	IIT (中国)			
CT048	CycloCAR®	Claudin18.2	胃癌、胰腺癌	IIT (中国)			
KJ-C2113	CycloCAR®	间皮素	实体瘤				
KJ-C2114	THANK-uCAR®	未披露	实体瘤				
KJ-C2320	未披露	未披露	急性髓系白血病				

来源: 公司官网, 国金证券研究所

创胜集团

创胜集团 Claudin 18.2 进度靠前且展现出 BIC 潜力。公司自主研发的 Osemitamab (TST001) 正开展用于 1L 治疗 HER2 阴性、Claudin 18.2 阳性胃癌患者的 III 期临床, 有望成为国内第二款该适应症的 Claudin 18.2 靶向药, 同时从已有的临床数据来看, TST001 在 Claudin18.2 中、低表达患者中依然有效, 这意味着大约 55% 的胃癌患者可从 TST001 治疗中获益, 同时 TST001 与佐妥昔单抗肩对肩比较疗效占优, 具有更广阔的商业潜力。

图表44: TST001 是创胜集团在胃癌领域的核心管线

Drug candidate	Target	Indications	IND	Phase 1	Phase 2	Phase3	Rights	Partner
Osemitamab (TST001)	Claudin 18.2	1L G/GEJC	Combo with Nivolumab/Chemo				Global	In-house
		1L PDAC	Combo with Chemo				Global	In-house
Blosozumab (TST002)	Sclerostin	Osteoporosis	Mono		US Ph II Completed		Greater China	Lee
MSB0254	VEGFR2	Solid tumors	Mono				Global	In-house
TST003	Gremlin1 (FIC)	Solid tumors	Mono				Global	In-house
TST004	MASP2	IgAN, TMA	Mono				Global	ALEBUND
TST008	MASP2/BAFF Bi-Specific (FIC)	SLE/LN/IgAN	Mono				Global	In-house
TST801	Bi-specific (FIC)	SLE/LN/IgAN	Mono				Global	In-house
TST012	Undisclosed ADC	Solid tumors	Mono				Global	In-house
TST013	Undisclosed ADC	Solid tumors	Mono				Global	In-house

来源: 创胜集团官网, 国金证券研究所



风险提示

临床试验数据不及预期风险。本报告中涉及多个在研产品的临床数据对比，需注意的是理论上非头对头实验的数据难以直接进行对比，其次，新药临床研发失败率较高，存在后续公布的临床数据不达预期的可能性。

在研产品注册审批结果不及预期。在研药品需要经各国监管部门审查之后才能上市，若监管部分给出的评审意见不及预期，可能会对相应公司的业绩预期带来负面影响。

市场竞争加剧风险。目前国内药企在胃癌适应症上的布局多集中于 Claudin 18.2 或是 PD-1/PD-L1 上，存在后续竞争格局迅速恶化的可能性。

产品上市后销售不达预期。本报告中涉及的部分产品并未正式开始商业化或是出于商业化早期阶段，药品的销售受到药品疗效、公司推广能力、患者入院情况等多种因素的影响，相关产品的商业化能力需要时间来进一步验证。



行业投资评级的说明:

- 买入: 预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 15%以上;
- 增持: 预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 5%—15%;
- 中性: 预期未来 3—6 个月内该行业变动幅度相对大盘在 -5%—5%;
- 减持: 预期未来 3—6 个月内该行业下跌幅度超过大盘在 5%以上。



特别声明:

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

形式的复制、转发、转载、引用、修改、仿制、刊发，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。本报告反映撰写研究人员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，国金证券不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他任何损失承担任何责任。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与国金证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。

本报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可能会受汇率影响而波动。过往的业绩并不能代表未来的表现。

客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。国金证券并不因收件人收到本报告而视其为国金证券的客户。本报告对于收件人而言属高度机密，只有符合条件的收件人才能使用。根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于C3级(含C3级)的投资者使用；本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断。使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

若国金证券以外的任何机构或个人发送本报告，则由该机构或个人为此发送行为承担全部责任。本报告不构成国金证券向发送本报告机构或个人的收件人提供投资建议，国金证券不为此承担任何责任。

此报告仅限于中国境内使用。国金证券版权所有，保留一切权利。

上海	北京	深圳
电话: 021-80234211	电话: 010-85950438	电话: 0755-86695353
邮箱: researchsh@gjzq.com.cn	邮箱: researchbj@gjzq.com.cn	邮箱: researchsz@gjzq.com.cn
邮编: 201204	邮编: 100005	邮编: 518000
地址: 上海浦东新区芳甸路 1088 号 紫竹国际大厦 5 楼	地址: 北京市东城区建内大街 26 号 新闻大厦 8 层南侧	地址: 深圳市福田区金田路 2028 号皇岗商务中心 18 楼 1806



【小程序】
国金证券研究服务



【公众号】
国金证券研究