公司代码:688428 公司简称:诺诚健华

诺诚健华医药有限公司

2022 年度报告摘要

第一节 重要提示

1 本年度报告摘要来自年度报告全文,为全面了解本公司的经营成果、财务状况及未来发展规划,投资者应当到http://www.sse.com.cn网站仔细阅读年度报告全文。

2 重大风险提示

公司已在本年度报告详细阐述在生产经营过程中可能面临的各种风险因素,请参阅"第三节 管理层讨论与分析"之"四、风险因素"相关内容。

3 本公司董事会、及董事、高级管理人员保证年度报告内容的真实性、准确性、完整性,不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏,并承担个别和连带的法律责任。

4 公司全体董事出席董事会会议。

5 安永华明会计师事务所(特殊普通合伙)为本公司出具了标准无保留意见的审计报告。

6 公司上市时未盈利且尚未实现盈利

√是 □否

公司是一家以卓越的自主研发能力为核心驱动力的高科技创新生物医药企业,拥有全面的研发、生产和商业化能力,专注于肿瘤和自身免疫性疾病等存在巨大未满足临床需求的领域,在全球市场内开发具有突破性潜力的同类首创或同类最佳药物。2022年度,公司实现净利润-8.94亿元,剔除非现金部分(未实现汇兑损益及股权激励费用)后为-4.74亿元。这主要由于新药研发、生产、商业化是一个周期长、投资大、风险高的过程,公司在药物早期发现、临床前研究、临床开发、注册、生产、商业化推广等多个环节持续投入。报告期内,公司持续加大在新技术平台建设,临床前研究及临床试验方面的投入,研发费用为6.49亿元,扣除一次性授权引入费用后,与上年同期相比增长28.05%。

随着临床项目地持续增多及不断推进,公司未来仍需持续较大规模的投入以完成临床前研究、临床试验、新药上市准备、产能扩增等工作,公司存在未来继续亏损的风险,且该等亏损可能会在近期内进一步扩大。如果公司在研新药产品未能完成临床试验或未能获得监管部门批准,或未能获得市场认可及商业化,公司可能将无法盈利,如公司未来无法保证持续盈利,则可能进而影响研发、生产及商业化等各项工作,从而可能使得公司业务规模扩张及持续运营能力受到影响。

报告期内,公司始终秉承"科学驱动创新,患者所需为本"的理念,专注于肿瘤和自身免疫性疾病领域,推进管线内候选药物的研发、生产及商业化,生产经营活动正常推进,现金流情况良好。公司已在血液瘤、自身免疫性疾病及实体瘤领域建立丰富产品管线,核心产品奥布替尼已实现商业化,Tafasitamab已在中国香港获批,并获批在博鳌超级医院作为临床急需进口药品使用。研发、临床等方面的建立的竞争优势及商业化造血能力,使得公司能够顺利推进各项业务,不断发展壮大。

7 董事会决议通过的本报告期利润分配预案或公积金转增股本预案

公司2022年度不进行利润分配,该议案尚需提交股东周年大会审议。

8 是否存在公司治理特殊安排等重要事项

√适用 □不适用

公司治理特殊安排情况:

√本公司为红筹企业

公司为一家设立于开曼群岛并在香港联交所和上海证券交易所科创板上市的红筹企业,公司治理模式与适用中国法律法规的一般境内A股上市公司存在一定差异,具体参见本年度报告"第四节 公司治理"之"一、公司治理相关情况说明"。

第二节 公司基本情况

1 公司简介

公司股票简况

√适用 □不适用

公司股票简况				
股票种类	股票上市交易所及板块	股票简称	股票代码	变更前股票简称
A股	上交所科创板	诺诚健华	688428	不适用
港股	香港联交所	诺诚健华-B	09969	不适用

公司存托凭证简况

□适用 √不适用

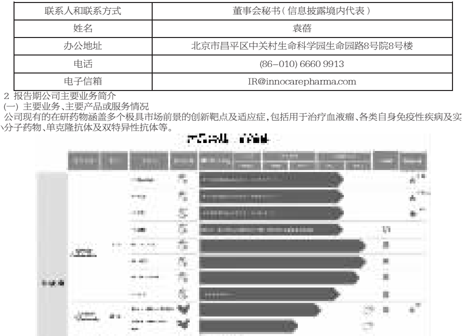
联系人和联系方式

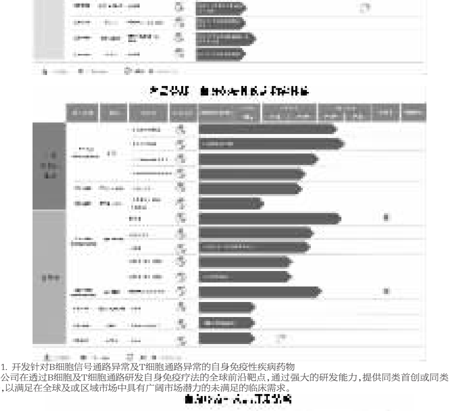
联系人和联系方式	董事会秘书(信息披露境内代表)
姓名	袁蓓
办公地址	北京市昌平区中关村生命科学园生命园路8号院8号楼
电话	(86-010) 6660 9913
电子信箱	IR@innocarepharma.com

2 报告期公司主要业务简介

(一) 主要业务、主要产品或服务情况

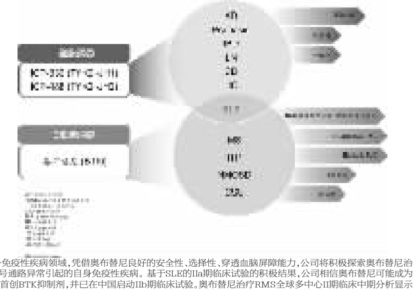
公司现有的在研药物涵盖多个极具市场前景的创新靶点及适应症,包括用于治疗血液瘤、各类自身免疫性疾病及实体瘤的小分子药物、单克隆抗体及双特异性抗体等。





1. 开发针对B细胞信号通路异常及T细胞通路异常的自身免疫性疾病药物

公司在透过B细胞及T细胞通路研发自身免疫疗法的全球前沿靶点,通过强大的研发能力,提供同类首创或同类最佳的疗法,以满足在全球及或区域市场中具有广阔市场潜力的未满足的临床需求。



在自身免疫性疾病领域,凭借奥布替尼良好的安全性、选择性、穿透血脑屏障能力,公司将积极探索奥布替尼治疗多种由于B细胞信号通路异常引起的自身免疫性疾病。基于SLE的IIa期临床试验的积极结果,公司相信奥布替尼可能成为潜在治疗SLE的同类首创BTK抑制剂,并已在中国启动IIb期临床试验。奥布替尼治疗RMS全球多中心II期临床中期分析显示所有治疗组均达到主要重点,奥布替尼治疗RMS取得PoC。此外,公司正在推进其他自身免疫性疾病适应症(包括ITP、NMOSD)的II期临床试验,并进一步探讨对CSU的潜在疗效。

针对T细胞信号通路异常引起的自身免疫性疾病,公司正在开发两款TYK2抑制剂ICP-332及ICP-488,根据两款化合物选择性不同,公司将差异化布局AD、银屑病、SLE、IBD等适应症。

通过奥布替尼覆盖B细胞信号通路异常引起的自身免疫性疾病,通过ICP-332,ICP-488覆盖T细胞信号通路异常引起的自身免疫性疾病,以及通过联合用药应对诸如SLE等复杂成因的适应症,公司有信心将为多种自身免疫性疾病提供有效的解决方案。

(1)B细胞通路-奥布替尼用于治疗自身免疫性疾病

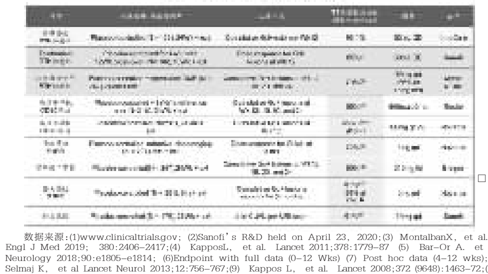
BTK是TEC家族成员,在B淋巴细胞、肥大细胞、巨噬细胞、单核细胞及中性粒细胞中表达,是BCR信号通路中的关键激酶,可调节B细胞增殖、存活、分化及细胞因子表达。BTK相关信号通路的异常激活可介导自身免疫性疾病。BTK已成为自身免疫性疾病新的热门治疗靶点。由于奥布替尼的高靶点选择性及良好的安全性,公司正评估将奥布替尼用作治疗多种自身免疫性疾病的新型疗法。

奥布替尼用于治疗MS

开发进展

奥布替尼治疗RMS的全球II期临床试验,是一项随机、双盲、安慰剂对照的II期临床研究,旨在评估奥布替尼对RMS患者的疗效、安全性、耐受性、药代动力学和生物活性。该研究包含两个部分,包括核心研究部分和开放性扩展(OLE)部分。核心研究部分的RMS患者将以1:1:1:1的比例随机分配到4组(安慰剂、奥布替尼50毫克QD、奥布替尼50毫克BID和奥布替尼80毫克QD)中。OLE部分是开放性的单治疗组研究,已完成核心部分第24周访视的患者继续接受奥布替尼治疗,并收集长期安全性和有效性数据。主要终点是评估12周奥布替尼治疗组Gd+ T1累计新发病灶对比安慰剂组的降低百分比。

在中期分析中,共对136名患者的数据进行分析。与安慰剂相比,12周Gd+ T1累计新发病灶,在奥布替尼50毫克QD组中相对减少了71.1%(p=0.0238),在奥布替尼50毫克BID组中减少80.8%(p=0.0032),而在奥布替尼80毫克QD组减少92.1%(p=0.0006),显示存在剂量依赖性(cmax driven)的改善趋势。



□

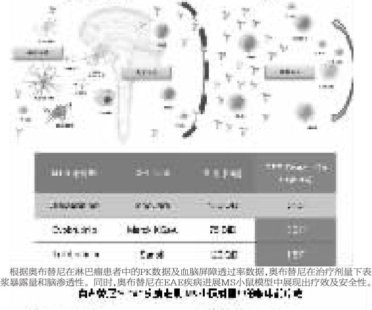
数据来源:(1)www.clinicaltrials.gov; (2)Sanofi's R&D held on April 23, 2020;(3) MontalbanX, et al. N Engl J Med 2019; 380:2406-2417;(4) KapposL, et al. Lancet 2011;378:1779-87 (5) Bar-Or A. et al, Neurology 2018;90:e1805-e1814; (6)Endpoint with full data (0-12 Wks) (7) Post hoc data (4-12 wks);(8) Selmaj K, et al Lancet Neurol 2013;12:756-767;(9) Kappos L, et al. Lancet 2008;372 (9648):1463-72;(10) Kappos L, et al. N Engl J Med 2006; 355:1124-40;(11) O'Connor P, et al. Neurology 2006;66(6)

机制

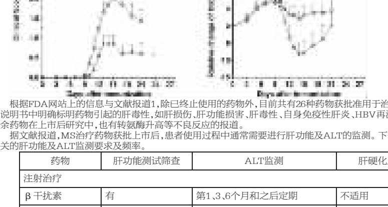
多发性硬化症是人类神经系统最常见的炎性脱髓鞘性疾病,主要损害脑、脊髓和视神经,包括轴突损伤,在最严重的情况下,中枢神经系统的神经元丢失。该疾病是年轻人神经功能障碍的主要原因,大多数病例在20-50岁之间确诊。

MS的病因和发病机制复杂,大量的临床和实验研究表明,MS的发生是遗传因素与环境因素互相作用的结果。遗传因素包括人种和个体易感性两个方面,环境因素则包括病毒感染、环境污染、频繁的免疫接种、转基因食品和各种手术创伤等诸多方面。病毒学和免疫学实验研究发现,导致MS发病的病毒主要是小RNA病毒,如麻疹病毒、风疹病毒、流行性腮腺炎病毒、单纯疱疹病毒、Epstein-Barn病毒、人类嗜T淋巴细胞病毒Ⅰ型(HTLV-Ⅰ)、人类疱疹病毒-6(HHV-6,MS复发活动有关)、Theiler病毒(鼠细小RNA病毒)等。当病毒侵入人体后,体内的单核巨噬细胞吞噬、消化病毒,并将与髓鞘碱性蛋白(MBP)有共同抗原性的病毒抗原信号传递给辅助T细胞,辅助T细胞活化后进入中枢神经系统,激活效应T细胞,释放大量的细胞因子,并激活补体和B细胞,导致少突胶质细胞变性和髓鞘损害,最终导致MS发病。这一假说已被大量的实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)动物模型研究所证实。

奥布替尼具有潜力同时作用于CNS及外周系统治疗脱髓鞘疾病。其高靶点选择性、良好的PK特性和血脑屏障渗透能力为治疗MS提供了一个潜在最佳选择。



根据奥布替尼在淋巴瘤患者中的PK数据及血脑屏障透过率数据,奥布替尼在治疗剂量下表现出优于其他BTK抑制剂的血浆暴露量和脑渗透性。同时,奥布替尼在EAE疾病进展MS小鼠模型中展现出疗效及安全性。



根据FDA网站上的信息与文献报道1,除已终止使用的药物外,目前共有26种药物获批准用于治疗MS。其中24种的标签或说明书中明确标明药物引起的肝毒性,如肝损伤、肝功能损害、肝毒性、自身免疫性肝炎、HBV再激活及药物性肝损伤等,其余药物在上市后研究中,也有转氨酶升高等不良反应的报道。

据文献报道,MS治疗药物获批上市后,患者使用过程中通常需要进行肝功能及ALT的监测。下表列示一些MS治疗药物相关的肝功能及ALT监测要求及频率。

药物	肝功能测试筛查	ALT监测	肝硬化患者的数据
注射治疗			
β干扰素	有	第1、3、6个月和之后定期	不适用
醋酸格拉默	无(但建议)	无	不适用
口服治疗			
芬戈莫德	有	第1、3、6、9、12个月和之后每两个月	禁用于C类儿童患者
特立氟胺	有	6个月内每2星期,其后每两个月	禁用于C类儿童患者
富马酸二甲酯	有	有(建议每6个月)	不适用
克拉屈滨	有	无	禁用于B类及C类儿童患者
输液治疗			
那他珠单抗	有	首3个月内每月,其后每季度	不适用
阿仑单抗	有	自上次输液后每个月直至48个月	不适用
奥瑞珠单抗	有	无(但建议每半年)	仅用于A类儿童患者

2022年12月FDA发出书面通知要求奥布替尼二期临床部分搁置,公司正在积极与FDA沟通并提供相关数据,目前已提交修订后的临床试验方案。同时公司正在与iDMC及iHAC密切沟通,进一步收集专家意见,并进行风险及效益分析。公司将进一步提供FDA所要求之信息及数据,争取尽早解决部分临床搁置的问题。

有关上述FDA相关资料的详细概览,详细情况请参见公司于2022年12月24日在上海证券交易所网站(www.sse.com.cn)披露的公告。

业务合作

2021年7月,公司与渤健就奥布替尼达成合作和许可协议,约定公司将奥布替尼在MS领域的全球独家权利以及除中国(包括香港、澳门和台湾)以外区域内的某些自身免疫性疾病领域的独家权利授予渤健。根据协议约定,渤健已向公司一次性支付不可退还和不予抵扣的首付款1.25 亿美元。

2023年2月15日,渤健通知公司,决定为便利而终止(Terminate for Convenience)双方达成的上述合作和许可协议。在终止后,公司将重获许可协议项下授予渤健的所有全球权利,包括相关知识产权、研发决策权、生产和商业化权益,以及源自奥布替尼的商业收益。公司与渤健将在90日内完成权益过渡。公司欢迎奥布替尼重回公司的自身免疫性疾病管线。

有关上述就奥布替尼与渤健的业务合作的详细概览,详细情况请参见公司于2023年2月16日在上海证券交易所网站(www.sse.com.cn)披露的公告。

总结而言,奥布替尼具有良好的选择性,安全性,PK/PD特性及穿过血脑屏障的能力,能够在外周系统作用于B细胞信号通路,在中枢神经系统作用于小胶质细胞。且基于奥布替尼在多种自身免疫性疾病中取得的积极结果,公司对奥布替尼在MS领域的潜力,依然充满信心,并致力加快奥布替尼作为MS及其他自身免疫性疾病的潜在同类最佳BTK抑制剂的全球开发。

奥布替尼用于治疗SLE

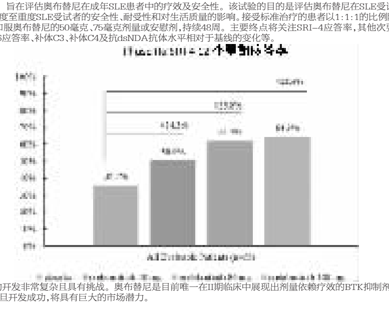
奥布替尼通过与BTK结合来抑制BCR信号级联反应,从而阻止自身免疫性疾病中B细胞的增殖和活化。临床前数据表明,奥布替尼在SLE小鼠模型中对改善肾功能、抑制关节炎和减轻炎症具有剂量依赖性作用。

开发进展

在中国,奥布替尼对SLE的IIa期临床试验已于2021年年底完成,取得积极结果。详细资料于2022欧洲风湿病学协会联盟(EULAR)的口头报告中展示。这是一项随机、双盲、安慰剂对照、剂量探索临床研究,旨在评估奥布替尼在轻度至中度SLE患者中的安全性和耐受性。接受标准治疗的患者随机按1:1:1:1的比例,连续12周每天一次接受口服奥布替尼50毫克、80毫克、100毫克剂量或安慰剂。

II期结果表明,奥布替尼在所有剂量下均具有良好的安全性与耐受性。在接受奥布替尼治疗的可评估患者中均观察到剂量依赖性疗效。以安慰剂治疗、每天服用50毫克、80毫克及100毫克奥布替尼的患者,第12周的SRI-4应答率分别为35.7%、50.0%、61.5%及64.3%。使用奥布替尼治疗可使免疫标志物指标改善,降低蛋白尿水平,令免疫球蛋白G减少及补体C3和C4增加。

基于IIa期结果,公司于2022年底进入奥布替尼治疗SLE的临床开发的下一阶段。这是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的IIb期研究,旨在评估奥布替尼在成年SLE患者中的疗效及安全性。该试验的目的是评估奥布替尼在SLE受试者中的疗效,并评估对中度至重度SLE受试者的安全性、耐受性和对生活质量的影响。接受标准治疗的患者以1:1:1的比例随机分配于每天一次接受口服奥布替尼的50毫克、75毫克剂量或安慰剂,持续48周。主要终点将关注SRI-4应答率,其他次要终点包括但不限于SRI-6应答率、补体C3、补体C4及抗dsNDA抗体水平相对于基线的变化等。



SLE的药物开发非常复杂且具有挑战。奥布替尼是目前唯一在II期临床中展现出剂量依赖疗效的BTK抑制剂,加之口服用药的优势,一旦开发成功,将具有巨大的市场潜力。

奥布替尼用于治疗ITP

原发免疫性血小板减少症(ITP)是最常见的自身免疫性出血性疾病,其特征是无明确诱因的孤立性外周血小板计数减少。患者出血风险增加,生活质量下降。只有约70%的患者对一线治疗有反应,仍有部分患者治疗无效或复发,因此有必要探索新的治疗靶点。通过抑制BTK可抑制B细胞活化和自身抗体产生,从而减少血小板破坏。全球还没有BTK抑制剂被批准用于治疗ITP患者。奥布替尼在体外显著抑制ITP患者外周血B细胞上的BCR信号通路活化标志物CD69和CD86的表达,也显著减少了CD138+浆细胞数量。在活动性ITP小鼠模型中,在脾细胞输注后第14、21、28天,奥布替尼治疗组小鼠的血小板计数显著高于对照组小鼠。奥布替尼治疗组小鼠外周血白细胞中的B细胞总数、脾细胞中GL-7+生发中心B细胞和浆细胞的比例均低于对照组。奥布替尼具有良好的靶点选择性及安全性,具备潜力成为ITP患者的新型治疗选择。

开发进展

公司于2022年在中国进入奥布替尼治疗ITP的II期临床试验。这是一项随机、多中心的II期研究,旨在评估奥布替尼在持续性或慢性原发ITP成人患者中的疗效和安全性,并提供依据用于III期研究设计,包括剂量选择等。主要终点为血小板计数为50×109/L的受试者的占比(血小板计数应至少连续检测2次,间隔至少7天)。

截至2023年2月6日,二期数据读出如下:所有患者36.4%(33名患者中的12名)达到主要终点,50mg组患者40%达到主要终点(15名患者中的6名);22名对糖皮质激素("GC")或静脉注射免疫球蛋白("IVIG")敏感的患者中:50mg组,75.0%达到主要终点(8名患者中的6名)。II期数据证明了奥布替尼在ITP中的PoC,公司将与CDE沟通以确定下一步临床推进方案。

奥布替尼用于治疗NMOSD

NMOSD是一种主要累及视神经和脊髓的中枢神经系统慢性炎症性及脱髓鞘性自身免疫性疾病,由与体液免疫相关的抗原抗体介导。临床上以视神经炎和纵向广泛的横贯性脊髓炎为主。中国最新一项基于住院患者的流行病学研究表明,该疾病的发病高峰年龄为45-65岁,发病率为每年0.445/100,000人,女性对比男性为4.71:1。

NMOSD的病因和发病机制被认为与成熟B细胞产生的特异性水通道蛋白4抗体(AQP4 IgG)有关,高达80%的患者血清学AQP4 IgG呈阳性。BTK是B细胞受体信号转导通路中的关键激酶,负责调节B细胞增殖、分化、成熟及细胞因子表达。BTK相关信号通路的异常激活可引致产生自身抗体及自身免疫性疾病。因此,BTK抑制剂,尤其像奥布替尼这样的具有血脑屏障穿透能力的BTK抑制剂拥有很大的潜力成为治疗NMOSD的新疗法。

开发进展

截至2023年4月26日,一项由研究者发起(IIT)的II期临床正进行中,而公司计划在取得IIT研究的初步结果时启动公司主导试验。

(2)T细胞通路-TYK2用于治疗自身免疫性疾病

ICP-332

ICP-332是诺诚健华具有全球自主知识产权的1类创新药,属于新型口服TYK2抑制剂。TYK2是一种非受体酪氨酸激酶,属于Janus激酶(JAK)家族,是JAK-STAT信号通路上一个重要激酶,在T细胞炎症发病机制上起到重要作用。作为高选择性的新型TYK2抑制剂,ICP-332对TYK2具有强效抑制活性,对JAK2的选择性高达约400倍,可减低因JAK2抑制所致贫血不良反应。ICP-332将用于治疗银屑病、特应性皮炎等T细胞相关免疫性疾病。

根据Pharma Intelligence相关数据,特应性皮炎已成为一种主要自身免疫性疾病,在儿童中的12个月患病率为0.96-22.6%,在成人中为1.2-17.1%,显示到2030年全球市场潜力将达到100亿美元。针对上述有数以百万名患者的适应症的大量未满足需求的巨大潜力,公司预计ICP-332将成为公司自身免疫性疾病业务的基石产品。

开发进展

于2021年5月18日,CDE批准了ICP-332的I期临床试验。公司于2021年8月16日完成首名受试者给药,并已于2022年3月完成I期临床试验。I期试验评估了ICP-332在单剂量(5至320毫克)和多剂量(40至160毫克QD)爬坡中的安全性、耐受性、PK及PD状况。在每个剂量组中,8名受试者被随机分配ICP-332(6名受试者)或安慰剂(2名受试者)。在80毫克的剂量组中测试了食物对ICP-322药代动力学的影响。ICP-332展现了良好的PK特性,重复给药后血浆中并无药物蓄积。在与标准的高脂肪、高热量膳食共同给药后,并无观察到显著的食物影响。对于14天内接受单次剂量达到320毫克或多次剂量达到160毫克QD的健康受试者,ICP-332具有良好的安全性与耐受性,未观察到DLT。

根据I期研究中的良好的安全性(血小板和血红蛋白(JAK-2相关AE)并无显著降低)、PK/PD特性等数据,公司已在中国启动AD的II期研究。这是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的临床试验,以评估对AD患者的安全性、有效性、药代动力学和药效学特性。

ICP-488

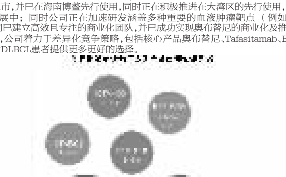
ICP-488是一种强效的高选择性TYK2(酪氨酸激酶2)变构抑制剂,将开发用于治疗银屑病和炎症性肠病(IBD)等免疫炎症性疾病。ICP-488通过高度特异结合TYK2 JH2结构域,阻断IL-23、IL-12和I型干扰素等炎性细胞因子的信号转导,从而抑制自身免疫性疾病和炎症性疾病的病理过程。

ICP-488目前处于I期临床,首位受试者已于2022年8月给药,截至2023年4月26日,单增剂量爬坡已完成,多剂量爬坡处于第三个递增剂量组,同时将纳入银屑病患者组已初步评估ICP-488在银屑病患者中的疗效。

2. 建立在血液瘤领域的领导地位

以奥布替尼为核心疗法,加上血液瘤领域丰富的在研药物(如ICP-248、ICP-490、ICP-B02、Tafasitamab)布局,以及未来潜在的内外部药物研发,公司的目标是通过单药或联合疗法覆盖NHL、MM及白血病全领域,成为中国乃至全球血液瘤领域的领导者。针对DLBCL,公司积极探索多种联合疗法。

为逐步建立在血液肿瘤领域的领导地位,全面覆盖NHL、MM及白血病板块,公司以奥布替尼作为核心,开展多种NHL适应症的开发;第二款基石产品Tafasitamab联合来那度胺,已在美国及欧洲获批上市用于复发或难治性DLBCL,公司引入该产品后,已在香港获批上市,并已在海南博鳌先行使用,同时正在积极推进在大湾区的先行使用,在中国大陆地区的二期桥接注册性临床正在顺利开展中;同时公司正在加速覆盖多种重要的血液肿瘤靶点(例如CD20xCD3、BCL-2及E3 Ligase)的多种药物。公司已建立高效且专注的商业化团队,并已成功实现奥布替尼的商业化及推进纳入医保后的放量。针对市场建立巨大的DLBCL,公司着力于差异化竞争策略,包括核心产品奥布替尼、Tafasitamab、BCL-2及 E3 Ligase及各种联合用药的探索,以期为DLBCL患者提供更多更好的选择。



(1)NHL-惰性淋巴瘤

奥布替尼用作治疗血液瘤

奥布替尼已获得国家药监局附条件批准上市用于治疗复发或难治性CLL/SLL、复发或难治性MCL以及复发或难治性MZL,复发或难治性MCL的疗法已在新加坡获批。此外,仍有4项注册性临床及多项探索性临床在中国及海外同时进行中。截至2023年4月26日,已有超过850名患者在临床试验中接受奥布替尼的治疗。临床数据显示,奥布替尼的高选择性及卓越的靶点占有率,使其拥有更好的安全性和有效性,尤其是至今无报告房颤病例的严重不良事件(AE)(3级或以上)。

奥布替尼用于CLL/SLL一线治疗

这是一项随机、多中心、开放性的III期研究,旨在对未经治疗的CLL/SLL受试者,评估奥布替尼单药对比苯丁酸氮芥加利妥昔单抗的疗效及安全性。本次研究的主要终点是IRC评估的PFS。该研究目前正在中国51个临床试验中心进行患者招募,患者招募已接近尾声。

奥布替尼用于治疗复发或难治性CLL/SLL

这是一项开放性、多中心的II期研究,旨在评估复发或难治性CLL/SLL患者每天口服150毫克奥布替尼后的安全性及有效性。试验共招募了80名复发或难治性CLL/SLL患者。根据2022年12月30日的数据,中位随访时间为47个月,56.2%的患者仍在研究治疗中。研究者评估的ORR为93.8%,CR为30%。达到首次应答的中位时间为1.84个月。DOR及PFS的中位时间尚未到达。根据研究者评估,预计48个月的DOR及PFS分别为56.2%及52.7%。相似的中位随访时间,奥布替尼对于治疗复发或难治性CLL/SLL显示出远高于其他BTK抑制剂的CR。长期随访并未发现其他安全问题,与先前报导的安全性结果相似,大多数AE为轻度至中度。

在美国,公司正在评估奥布替尼治疗NHL的篮式试验,四名接受过其他BTK抑制剂治疗的复发或难治性CLL/SLL患者中,曾分别接受过(包括但不限于)伊布替尼、Gazyva、FCR(利妥昔单抗、氟达拉滨、环磷酰胺)和来那度胺等治疗,由于药物副作用或疾病进展停止原本治疗,接受奥布替尼治疗后,DOR为7.16至11.07个月。在3个周期治疗后,其中三人达到PR/PR-L,而另一人达到SD,ORR为75%,而DCR为100%,表明奥布替尼对过往BTK抑制剂不耐受或复发的CLL/SLL患者有很好的疗效。

奥布替尼用于MCL一线治疗

这是一项随机、开放性、多中心的III期研究,对未经治疗的MCL患者,以奥布替尼联合R-CHOP的疗法对比R-CHOP疗法。主要终点是IRC根据2014年非霍奇金淋巴瘤国际工作组标准(iwNHL)所评估的PFS。截至2023年4月26日,此项研究正在中国22个临床试验中心招募患者。

奥布替尼用作治疗复发或难治性MCL

这是一项开放性、多中心的II期临床研究,以评估奥布替尼作为治疗复发或难治性MCL的单药疗法的长期安全性及疗效。主要终点为以Lugano标准评估的ORR。次要终点为安全性及其他疗效(DOR、PFS及OS)数据。合计共有106名患者入组,中位随访时间为39.43个月。在106名患者中,ORR及DCR分别达到83%及87.8%。当以传统的计算机断层扫描(CT)方法测量时,CR为36.8%。

最常报告的TRAE为血液毒性反应,包括血小板减少、中性粒细胞减少、白血球减少及高血压。最常报告因任何原因引起的不良事件(3级或以上)则为血小板减少。安全性结果表示,不良反应事件主要于治疗早期发生,而持续以奥布替尼治疗则发生的机会较少。

在美国,针对复发或难治性MCL的全球注册性II期临床试验的患者招募经已完成。奥布替尼已获FDA授予突破性疗法认定(BTD)。公司在美国、中国及其他国家和地区复发或难治性MCL患者中已证明奥布替尼具有类似的疗效和安全性。

奥布替尼用作治疗复发或难治性MZL

这是一项多中心、开放性的II期临床研究,旨在评估奥布替尼每天150毫克在复发或难治性MZL患者中的安全性及有效性。截至2022年10月8日,已有111名受试者接受了奥布替尼治疗,其中90名受试者经中央病理审查证实患有MZL。在90名复发或难治性MZL受试者中,53名患者获得缓解(PR:43;CR:10),IRC评估的ORR为58.9%(95% CI:48.0,69.2)。所有受试者均达到主要终点。DOR为34.3个月(95% CI:NA,NA),PFS及OS未到达。根据IRC评估,估计12个月PFS及OS分别为82.8%和91%。在相似的中位随访时间,与ibrutinib相比,奥布替尼在复发或难治性MZL中显示出较高的ORR、CR以及估计的PFS及OS。

2023年4月20日,奥布替尼获得NMPA批准用于治疗复发或难治性MZL,成为截至目前中国首个且唯一获批针对MZL适应症的BTK抑制剂。

奥布替尼用作治疗复发或难治性WM

WM是一种罕见的惰性B细胞淋巴瘤,主要特征是骨髓渗入淋巴浆细胞,并发免疫球蛋白M(IgM)单克隆丙种球蛋白病。BTK在WM克隆存活的信号通路中起关键作用,特别是在患有MYD88L265P突变的患者中。然而,由于靶点选择性问题,已上市的BTK抑制剂的临床应用受到对除BTK之外的许多其他激酶的脱靶效应的影响。评估奥布替尼治疗复发或难治性WM患者的疗效及安全性的二期单臂注册性临床已完成。主要终点是IRC评估的MRR。关键次要终点是研究者评估的MRR,以及ORR、DOMR、PFS、OS等。此次试验取得了优异的安全性及有效性结果。

DOR中位数为24.90个月,MRR为80.9%,ORR为91.5%,预估12个月DOMR为84.9%。预估12个月PFS为81.2%。尚未到达PFS的中位数。最常报告的AE是血小板减少症、中性粒细胞减少症、白细胞减少症和上呼吸道感染。并无报告3级或以上的房颤及/或心房扑动,或3级的腹泻。研究结果已于2022年在Lancet eClinicalmedicine发表。

(2)NHL-侵袭性淋巴瘤/DLBCL

奥布替尼用于DLBCL-MCD亚型一线治疗

公司已明确了DLBCL(全球最大的NHL亚型,在全球有超过100万名患者)的差异化竞争策略,并通过选定MCD亚型,启动公司对DLBCL一线治疗的研究。这是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期研究,评估奥布替尼联合R-CHOP对比安慰剂联合R-CHOP用以治疗MCD亚型的初治DLBCL患者的疗效及安全性。主要终点是IRC所评估的PFS。该项研究目前正在中国45个临床实验中心招募患者。

约有40%的DLBCL患者最终会发展到难治/复发。对此,异质遗传畸变背景被认为是根本原因之一。近期研究更加支持具有遗传原理的R-CHOP+X可能会在多种新型药物之间提供协同作用。在已分类的亚型中,MCD亚型主要依赖B细胞受体NF-KB活化路径,这表明该患者亚组可能对BTK抑制剂更为敏感。临床前模型还证实,由于诱导性T细胞激酶(ITK)抑制作用较小,奥布替尼保留了由CD20抗体所诱导并由NK细胞及抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)。由于高激酶选择性而提高的安全性也使奥布替尼成为联合治疗中更好的候选药物。这些特性为公司探索奥布替尼联合R-CHOP以改善MCD亚型DLBCL的治疗效果提供了合理依据。

于2022年6月,公司在美国临床肿瘤学会(ASCO)上发布了有关奥布替尼与R-CHOP联合治疗MCD DLBCL患者的真实世界数据。研究招募了14名MCD DLBCL患者。所有患者每天一次接受150 毫克的奥布替尼治疗。其中,8名患者以R-CHOP或R-EPOCH作为一线治疗,6名患者以RICE、R-CHOP或R2作为二线治疗。一线和二线患者的CR分别为75%及66.67%。报告的不良事件通常可控,并在支持性治疗后很快得到缓解。初步结论为,包含奥布替尼的方案在MCD亚型DLBCL患者中展示令人鼓舞的疗效,具备良好的耐受性及安全性。一项注册性III期临床试验正在进行中,可能为MCD亚型DLBCL患者提供新的潜在治疗选择。

此外,针对DLBCL,公司布局了包括奥布替尼、Tafasitamab(CD19)、ICP-B02(CD3xCD20)及ICP-490(E3 Ligase)等,通过单药或联合用药,将为不同DLBCL患者提供多种选择。相关临床试验的更多细节将在下文药物进展中叙述。

奥布替尼治疗复发或难治性原发性中枢神经系统淋巴瘤(复发或难治性pCNSL)

复发或难治性pCNSL患者的生存机会仍然渺茫,并无已批准的疗法或广泛接受的标准疗法。由研究者发起的奥布替尼治疗复发或难治性pCNSL的研究于2022年公布了结果,显示基于奥布替尼的治疗方案对初治pCNSL(ND pCNSL)及复发或难治性CNSL具有很好的疗效。奥布替尼联合免疫化疗在初治pCNSL患者中的ORR及CR分别为88.9%至100%及53.9%至61.8%。绝大多数初治pCNSL患者对奥布替尼加传统免疫化疗的联合治疗反应良好,超过一半患者达到CR。上述研究中尚未到达mPFS,6个月PFS为63.6%至100%。在复发或难治性pCNSL患者中,大约60%的复发或难治性CNSL患者达到缓解,ORR为60%至86.7%,其中大多数缓解者达到CR。mPFS为9.8个月,与过往取得的约3个月的mPFS相比有了显著改善。

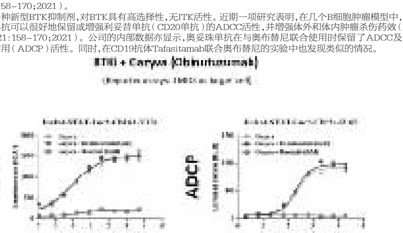
BCR信号增强的患者,尤其是MYD88突变的患者展示出更好的疗效,这与奥布替尼的MOA一致。奥布替尼具有优良的血脑屏障渗透性,每天口服150毫克使得中位脑脊液浓度为21.6纳克/毫升,中位血脑屏障渗透率为58.6%。

奥布替尼联合免疫化疗具有耐受性和可控性。这些研究中观察到的安全性与之前临床试验的结果一致。至今,尚未在pCNSL患者中观察到新的安全问题。

奥布替尼的联合疗法

BTK抑制剂与CD20单抗联合用药的成功关键,不仅需要每种药物通过其独特的作用机制发挥作用和提升肿瘤抑制效果,即由BTK抑制剂抑制B细胞信号通路,以及需要CD20抗体通过补体依赖性细胞毒性(CDC)、ADCC/ADCP及直接诱导细胞凋亡来杀死肿瘤细胞;同时还要避免组合药物之间的显著排斥。然而,其他BTK抑制剂对白细胞介素2(IL-2)-ITK的脱靶抑制可能导致NK细胞效应活性受损,以致利妥昔单抗的ADCC功能降低,联合疗法的药效大大减弱(Mol Ther Oncolytics 21: 158-170;2021)。

奥布替尼是一种新型BTK抑制剂,对BTK具有高选择性,无ITK活性。近期一项研究表明,在几个B细胞肿瘤模型中,奥布替尼联合利妥昔单抗可以很好地保留或增强利妥昔单抗(CD20单抗)的ADCC活性,并增强体外和体内肿瘤杀伤药效(Mol TherOncolytics 21:158-170;2021)。公司的内部数据亦显示,奥妥珠单抗在与奥布替尼联合使用时保留了ADCC及抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)活性。同时,在CD19抗体Tafasitamab联合奥布替尼的实验中也发现类似的情况。



上图显示抗CD20抗体奥妥珠单抗(obinutuzumab)的ADCC及ADCP活性被奥布替尼很好地保留,但被伊布替尼显著抑制。

总结而言,奥布替尼独特的选择性而带来的安全性优势,使之成为联合用药的最佳选择。公司相信奥布替尼联合CD20/CD19抗体的组合将使B细胞淋巴瘤患者,尤其是复发或难治的患者获益。

公司正在探索奥布替尼联合CD20单抗用于治疗B细胞淋巴瘤的联合疗法。公司亦在探索奥布替尼联合Tafasitamab/来那度胺在NHL中的疗效。

ICP-B04(Tafasitamab)

于2021年下半年,公司与Incyte就Tafasitamab(一款靶向CD19的Fc结构域优化的人源化单克隆抗体)在大中华区的开发及商业化订立合作及许可协议。Tafasitamab(通过细胞凋亡和免疫效应机制(包括ADCC及ADCP)介导B细胞裂解)是一种创新和独特的CD19靶向免疫疗法,对于发展血液瘤领导地位的长期战略至关重要。

Tafasitamab获美国FDA及欧洲药品管理局EMA批准与来那度胺联合用于治疗(未明确指定)复发或难治DLBCL成人患者,包括由低度恶性淋巴瘤引起的DLBCL并且不适合ASCT的患者。在美国的快速审评获批乃基于II期L-MIND研究,57.5%ORR(40%CR)及33.5个月的mOS,43.9个月的mDoR显示该药物有更好且可能更持久的疗效。Tafasitamab是美国第一个获批用于DLBCL的二线疗法。Tafasitamab有潜力成为B-NHL的另一种基础疗法。在RE-MIND2试验(一项回顾性的患者分析)中,与R2方案相比,Tafasitamab加来那度胺显示OR及ORR均有显著改善。

公司已向Incyte支付3,500万美元的首付费用,而Incyte有资格就潜在开发、注册及商业里程碑收取额外最多8,250万美元以及分梯度计算的特许权使用费。根据上述合作和权限协议,公司获授权在中国大陆、香港、澳门及台湾进行Tafasitamab在血液瘤和肿瘤领域的开发和独家商业化权利。

2022年7月22日,根据博鳌乐城的先行项目,Tafasitamab联合来那度胺正式处方,该处方意味着Tafasitamab首次在中国用于患者治疗。此外,Tafasitamab联合来那度胺已于2022年12月获香港卫生署批准,公司正基于该批准申请在大湾区先行使用。Tafasitamab II期桥接注册性临床试验正在进行中,以支持在中国大陆地区获批。这是一项单组、开放性、多中心的II期临床研究,旨在评估Tafasitamab联合来那度胺治疗复发或难治性DLBCL患者的安全性及有效性。主要终点为ORR。次要终点为DCR、DoR、PFS、TTP、反应时间(TTR)、OS及安全性等。截至2023年4月26日,正在中国24个临床试验中心招募患者。同时公司也在探索奥布替尼联合Tafasitamab及来那度胺在非霍奇金淋巴瘤中的疗效。

患者可及性方面,截至2023年4月26日,Tafasitamab已获上海、河北、海南、苏州等18个省市纳入境外特殊药品商保目录。Tafasitamab联合来那度胺的疗法获正式纳入2022年CSCO指南,列为治疗不适合作ASCT的复发或难治性DLBCL成年患者的二级推荐方案。

ICP-B02(CM355)

ICP-B02是公司与康诺亚共同开发的,作为单一疗法或与其他疗法联合使用以治疗多种淋巴瘤的CD20xCD3双特异性抗体。在临床前研究中,展现出更强的TDCC(T细胞依赖性细胞毒性)活性,细胞因子释放更少。2017年10月,公司与康诺亚联合成立的各占50%股权的合资企业,以进行生物制剂的发现、开发及商业化。2020年6月,双方签订合作开发协议,据此,康诺亚授予公司ICP-B02的50%独家许可所有权。

公司正在进行ICP-B02的I/II期临床试验,以评估ICP-B02在复发或难治性NHL中的安全性、耐受性、PK和初步抗肿瘤活性。在I期剂量递增研究中,ICP-B02以递增剂量静脉给药。公司已经完成4个剂量组的评估,并应用了加速滴定设计。目前,第5剂量组的招募工作正在进行中。到目前为止,未观察到DLT,在较低剂量下已在受试者中观察到接近完全的B细胞清除。ICP-B02皮下(SC)制剂的IND申请于2023年3月获CDE批准。

(3)MM

ICP-490

ICP-490是诺诚健华自主研发的创新药,源自公司的分子胶平台,旨在治疗多发性骨髓瘤(MM)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)等血液肿瘤。与前几代免疫调节剂相比,ICP-490显著增强,可以克服前几代免疫调节剂的耐药性,能够通过调节免疫增强多种单抗药物疗效,为临床联用提供了强有力的理论支持,在血液肿瘤领域展现了强劲的潜力。

ICP-490预计在各种多发性骨髓瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)展示抗肿瘤作用。此外,ICP-490通过增强ADCC活性,可与不同机理的诺诚健华创新药管线(比如tafasitamab)产生协同作用,从而为临床联合治疗提供科学依据。

在体内疗效研究中,ICP-490在各种MM及DLBCL异种移植模型中展示显著的抗肿瘤作用。ICP-490在体外和体内临床前研究中克服了对前几代CRNB调节剂的耐药性。

ICP-490的I期剂量递增试验正进行中。

(4)白血病

ICP-248

ICP-248是一款新型口服高选择性BCL2抑制剂,旨在单药或与BTK抑制剂等其他药物联合治疗非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)等恶性血液系统肿瘤。

BCL2是细胞凋亡通路的重要调控蛋白,其表达异常与多种恶性血液肿瘤的发生发展相关。ICP-248通过选择性地抑制BCL2,恢复肿瘤细胞程序性死亡机制,从而发挥抗肿瘤疗效。

鉴于奥布替尼卓越的安全性及疗效,公司相信ICP-248与奥布替尼联用,将可能克服现有BCL-2抑制剂的耐药性。由于BCL-2抑制剂的市场于2022年增长10%至超过20亿美元,公司预期ICP-248会有巨大的市场潜力。

ICP-248的IND申请已于2022年9月获CDE批准,并已于2022年底进入I期临床试验。这是一项开放性、多中心I期剂量递增及剂量扩展研究,旨在评估ICP-248在中国复发或难治性B细胞恶性肿瘤(主要包括复发或难治性CLL/SLL及复发或难治性MCL)中的安全性及初步疗效。该研究结果将支持ICP-248与奥布替尼联合用于CLL/SLL的一线开发。

3. 打造中国乃至全球用于实体瘤治疗的具有竞争力的药物组合

公司通过精准医疗,及时为合适的患者提供合适的药物,以期使患者获得更大的受益。同时,为了使更多患者获益,公司开发多款具有与基础疗法或标准疗法具有联合用药潜力的候选化合物,扩大实体瘤领域的覆盖范围。公司相信,潜在同类最佳的ICP-192,ICP-723及具有多种联合用药潜力的ICP-189,ICP-B05等将使公司能够在实体瘤领域中建立稳固基础。

精准医疗,也称为"个性化医疗",是一种创新的疾病预防和治疗方法,考虑到人们的基因、环境和生活方式的差异。公司以精准医疗实现"使患者受益更多"的理念,相信在实体瘤领域,公司的潜在同类最佳分子,靶向FGFR的ICP-192及靶向泛TRK的ICP-723,将使公司能够建立稳固基础。

ICP-192(Gunagratinib)

Gunagratinib是诺诚健华旗下具有全球自主知识产权的1类创新药,是可用于治疗多种实体瘤且具高选择性的小分子泛FGFR抑制剂,目前正在中国和美国开展临床研究。

研究显示,FGFR的突变和异常活化与多种癌症的进展有关,包括胆管癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、胃癌和尿道上皮癌,占实体瘤约7.1%。有关泛FGFR抑制剂作用机制,请参见公司于2022年9月16日在上海证券交易所网站(www.sse.com.cn)披露的《诺诚健华医药有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书》。

开发进展

Gunagratinib是一种新型泛FGFR抑制剂,可高效及选择性的透过共价链结合不可逆抑制FGFR活动。临床前数据显示,Gunagratinib可克服第一代可逆FGFR抑制剂的获得性耐药。

于2023年一月中旬,公司展示了Gunagratinib在胆管癌(CCA)患者中正在进行的IIa期剂量扩展研究的数据。共招募了18名胆管癌患者,其中17名患者已进行至少一项肿瘤评估。中位随访时间为5.57个月。ORR为52.9%(17名患者中有9名),DCR为94.1%(17名患者中有16名),mPFS为6.93个月(95% CI,5.42-未达到)。无患者因TRAE而停止治疗,亦无出现与治疗相关的死亡。因此,与其他已批准的FGFR抑制剂相比,Gunagratinib在曾接受过治疗的局部晚期或转移性胆管癌(其中包含FGR2基因融合或重排)的患者中的安全和耐受性良好,反应率高。

Gunagratinib目前正在中国、美国及澳洲进行数项I/II期临床试验。公司已于2022年底在中国进行胆管癌的注册性临床试验,而在中国的尿路上皮癌II期临床试验仍在进行中。初步分析显示,在治疗尿路上皮癌II期临床试验中,ORR为44.4%(9名患者中有4名),DCR为88.9%(9名患者中有8名)。此外,公司亦正在中国、澳洲及美国进行包括胃癌和头颈癌在内的篮式试验。

ICP-723(Zurletrectinib)

ICP-723是诺诚健华在全球拥有自主知识产权的1类创新药,用于治疗携带NTRK融合基因的晚期或转移性实体瘤,包括乳腺癌、结直肠癌、肺癌、甲状腺癌等,以及对第一代TRK抑制剂产生耐药的患者。

第一代泛TRK抑制剂已对患有TRK基因融合的患者有迅速和持久的缓解反应,但会逐渐形成耐药性。临床前数据显示,ICP-723能够显著抑制野生型TRKA/B/C,以及突变TRKA连同耐药突变G595R或G667C的活性。临床前实验证明ICP-723可克服第一代TRK抑制剂产生的耐药性。经过体外细胞试验和体内动物模型研究证实,ICP-723可以有效抑制ROS1融合及ROS1融合驱动的肿瘤生长。临床前研究显示ICP-723具有抗多种实体肿瘤的高活性和良好的安全性,有潜力为NTRK基因融合的实体瘤患者提供广谱抗癌疗法。

开发进展

公司正在中国开展I/II期临床试验,以评估ICP-723对治疗患有NTRK/ROS1基因融合的晚期实体肿瘤的成年和青少年患者的安全性、耐受性、PK特性及初步抗肿瘤活性。公司于2022年6月在美国临床肿瘤学会(ASCO)上汇报了本次试验的详细结果。这是一项多中心、开放性的I/II期临床试验,包括I期剂量递增部分及II期剂量扩展部分。在I期剂量递增部分中,已招募临床标准疗法失败或目前并无有效疗法的晚期实体瘤患者。II期扩展在NTRK融合阳性或ROS1融合阳性的患者中进行,包括对第一代TRK或ROS1抑制剂产生获得性耐药的患者。

在I期剂量递增研究中,剂量已递增至24毫克,并未观察到DLT。II期剂量扩展研究正在进行中,初步确定RP2D为8毫克。截至2022年12月30日,以不同剂量治疗携带NTRK融合的成年患者中观察到ORR为75%(12名患者中为9 PR),其中在8毫克时观察到ORR为77.8%(9名患者中为7 PR)。在6名患有ROS1融合的可评估患者中,ORR为50%。大多数受试者在第一次肿瘤评估时产生缓解。在青少年组中,有一名受试者以4毫克的剂量入组,已达到PR,没有观察到DLT。目前,公司正在中国进行ICP-723注册性临床试验。

针对其他儿科人群(12岁以下)新剂型的IND申请已于2023年1月获CDE受理。

ICP-189

ICP-189是诺诚健华具有全球自主知识产权的1类新药,是新型口服SHP2变构抑制剂。SHP2是一种非受体蛋白酪氨酸磷酸酶,在MAPK信号通路和免疫检查点通路中发挥作用,可调节细胞增殖和存活。

作为一种新型口服SHP2变构抑制剂,ICP-189对其他磷酸酶具有很好的选择性。ICP-189主要用于治疗多种实体瘤,可用作单药疗法及/或和其他抗肿瘤药的联合疗法,旨在为肺癌、头颈癌及消化道肿瘤患者提供新的临床治疗方法。

在临床前体内药效研究中,ICP-189在多种单药治疗的异种移植模型中表现出显著的抗肿瘤作用,ICP-189与一系列靶向疗法和免疫疗法(包括EGFR、KRAS、MEK及PD-1抑制剂)联合治疗时,亦显示出初步活性。

公司正在进行Ia期剂量递增研究,以评估ICP-189在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性和药代动力学特征及初步抗肿瘤活性。截至2023年4月26日,剂量已增加至40毫克,未观察到DLT,并无3级或以上的TRAE及SAE。在ICP-189单药治疗中观察到初步疗效。20毫克剂量组中的1名宫颈癌患者达到已确认的PR。ICP-189展现出良好的PK特性和较长的半衰期。公司将在Ib期临床试验中探索多个ICP-189联合用药组合,包括与第三代EGFR抑制剂联合治疗肺癌和与PD-1抗体联合治疗多种类型的癌症等,并正在与潜在合作伙伴讨论有关联合疗法的合作。

截至2023年4月26日,ICP-189的IND已获FDA批准在美国开展临床试验。

ICP-B05(CM369)

ICP-B05是一种抗趋化因子受体8(CCR8)单克隆抗体,是诺诚健华和康诺亚共同开发的潜在first-in-class药物,将开发作为单一疗法或与其他疗法联合治疗高发的晚期实体瘤,包括肺癌、消化道癌等。

CCR8特异性的作用机制使其成为极具潜力的肿瘤免疫靶点。ICP-B05与Treg上的CCR8特异性结合,并通过ADCC作用清除免疫抑制性Treg,以解除TME中的肿瘤抑制,而不对外周组织产生影响。

公司正在进行一项非随机、开放性、多中心的I期临床试验,以评估ICP-B05在晚期血液瘤及实体瘤受试者中的安全性、耐受性、药代动力学特征及疗效。剂量递增研究的首位患者已于2023年2月给药。公司将在收集单药治疗的安全性数据后,探索ICP-B05与包括免疫检查点抑制剂在内的其他免疫疗法在各种癌症适应症中的联合应用。

ICP-033

ICP-033是一款公司自主研发的主要针对DDR1及VEGFR的多激酶抑制剂,通过作用于盘状结构域受体1/2(DDR1/2)、血管内皮生长因子受体2/3(VEGFR 2/3)以及血小板衍生生长因子受体(PDGFR α/β)等受体酪氨酸激酶,ICP-033可抑制肿瘤血管形成,改善肿瘤微环境,抑制肿瘤生长、侵袭和转移,从而发挥靶点特异性抗肿瘤作用。

临床前研究显示,ICP-033在体内和体外均表现出很强的抗肿瘤作用,计划单用或/和免疫疗法及其他靶向药联合治疗肝癌、肾细胞癌、大肠癌及其他实体肿瘤。

截至2023年4月26日,ICP-033的I期临床试验正在中国进行。

除上述三个重点治疗领域外,凭借在小分子研发方面的卓越往绩,公司正在通过内部和外部的努力建立内部生物药物研发能力。公司也在积极考虑其他新的技术平台,如PROTAC、XDC、分子胶等。

(二) 主要经营模式

自2015年成立以来,公司建立了完善的组织架构,拥有独立完整的药物发现、临床开发、药品生产、商业化的体系。公司主要经营模式具体如下:

1. 研发模式

公司是一家以卓越的自主研发能力为核心驱动力的创新生物医药企业,构建一体化的生物医药平台,专注于肿瘤及自身免疫性疾病创新药的研发。在新药发现与开发方面,公司已构建起化合物优化平台、药物晶型研究平台和难溶性药物增溶制剂技术研发及产业化平台:(1)化合物优化平台能够基于蛋白-药物分子的三维晶体结构加速高成药性化合物的发现;(2)药物晶型研究平台能够用于确定具有优势晶型的原料药并支持稳定性研究;(3)难溶性药物增溶制剂技术研发及产业化平台能够解决当前创新药普遍存在的制剂瓶颈问题,有效增加候选药物的生物利用度。同时,公司的转化医学研究平台利用公司完备的临床前及临床研发能力,围绕生物标志物并跨学科地整合生物、药理、药代、毒理、临床开发等多部门发挥一体化优势,迅速将新的项目推进至概念验证,提高药物研发效率,从而架起从实验台到病床旁的桥梁。

公司创新药物的研发流程包括药物发现、临床前研究阶段、临床试验阶段、上市申请阶段、产品上市及上市后持续研究阶段。具体如下:

(1)药物发现

公司经过药物作用靶点的选择与确认、苗头化合物的筛选、先导化合物的确定、构效关系的研究与活性化合物的筛选、候选药物的选定等几个阶段,确定进入临床前研究的候选药物。

(2)临床前研究

临床前研究会对药物发现阶段研究筛选出的候选药物进行综合评价,包括:临床前药效学研究、临床前药代动力学研究、临床前安全药理研究、临床前毒理研究,以及CMC(化学、生产和控制)研究等。

(3)IND申请

公司按照所在国家和地区药监部门的要求完成IND申请资料的准备,并提交新药进入临床试验研究阶段的申请。

(4)临床研究

取得临床试验批件后,新药研发进入临床研究阶段,一般分为I期临床试验、II期临床试验、III期临床试验。I期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验,主要目的是观察人体对药物的耐受程度和药代动力学,为制定给药方案提供依据;II期临床试验是临床药物的药效和安全性探索研究,主要目的是初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性,并为III期临床试验研究设计和确定给药剂量方案提供依据;III期临床试验为临床药物药效和安全性确证研究,主要目的是进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性,评价利益与风险关系,最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。

企业也可以根据每个药物的特点,制定临床开发策略,与监管部门沟通根据II期临床试验数据有条件批准上市。

(5)新药上市申请

在完成了上述工作之后,药物的安全性、有效性得到证实。同时,药物的GMP生产条件已经满足,即可向监管部门提交新药上市申请。

(6)上市后研究

新药上市后研究的目的是考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应,评价在普通或者特殊人群中使用的获益与风险关系以及改进给药剂量等,上市后研究主要为自发的研究行为,研究内容广泛,可以涵盖药品IV期临床研究、上市后监测、上市后再评价等工作,也可根据药品监管部门的要求酌情开展。

2. 采购模式

公司已制定完善的《采购管理制度》,以规范采购流程和政策、优化采购成本、管控采购风险并确保采购流程合规性。公司将按照上述制度组织实施采购项目,包括但不限于询比价或招投标、价格谈判、签发订单或合同等。公司已构建完善的供应商管理体系,设立《合格供应商名录》,新供应商的引入须通过供应商准入流程及必要的供应商资质认证,同时公司将对同一品类的供应商进行集中管理和定期评估,并根据评估结果持续更新《合格供应商名单》。

主要采购流程如下:(1)各个需求部门指定申请人发起采购申请,明确产品需求、服务需求或标准;(2)采购部和需求部门优先从《合格供应商名录》中挑选具有相关资质和能力的供应商;(3)采购部根据项目需求情况安排询比价或招投标;(4)公司与被选定的供应商签订采购合同或采购订单;(5)采购的执行与验收。

3. 生产模式

截至报告期末,公司采用自主生产与委托生产并行的生产模式,使得公司在安全生产方面得到有效保障。

在自主生产能力方面,公司已在广州完成制剂生产基地的建设及投产工作,该基地按照中国、美国、欧盟等国家的GMP标准建设,可用于生产固体分散体和多种制剂产品,年生产能力预计可达10亿片量级。目前该生产基地已通过欧盟QP及国内相关药品监管部门的检查并投入生产,将有效保证公司产品的高品质供应。

委托生产方面,公司产品奥布替尼片的原料药授权由上海合全药业有限公司生产,并委托合全药业下属公司进行制剂的生产。依据《中华人民共和国药典》《药品管理法》《药品生产质量管理规范》等有关规定,公司对委托生产企业的生产资质、生产技术水平和质量管理状况进行了审核,确认其具有受托生产药品的能力并在日常生产中持续监督管理。同时公司本身也建立了一整套MAH管理体系,并与委托生产企业签署了质量协议。其中明确了委托生产企业应按照协议从公司批准的物料供应商处进行相关物料的采购并按照法规及双方书面认可的标准进行物料检测和放行,公司负责审核并最终放行委托生产的每批产品。日常监管方面,公司派驻驻场监督人员,对每批产品的生产、检验进行审核并对委托生产企业的药品生产管理质量体系进行定期的现场审计。

自主生产与委托生产相结合的模式,使得公司在安全生产方面得到有效保障。

4. 销售模式

2020年12月,公司核心产品之一奥布替尼获国家药监局附条件批准上市。产品开始陆续实现商业化销售。基于自身长期发展战略考量,公司主要采用自营团队进行商业化推广,并采用行业通行的"经销商负责物流配送、商业化团队负责专业化学术推广"的销售模式。

公司与多家具有GSP资质的经销商签订《产品购销协议》,将产品销售给经销商,再由经销商将药品在授权区域内配送至医院或者零售药房,并最终经临床医生处方用于适合的患者。

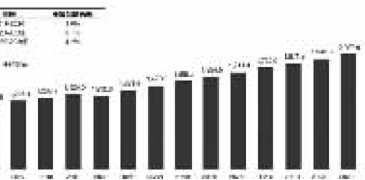
(三) 所处行业情况

1. 行业的发展阶段、基本特点、主要技术门槛

公司是一家以卓越的自主研发能力为核心驱动力的创新生物医药企业,专注于创新药的研发、生产及商业化。根据国家统计局发布的《国民经济行业分类(GB/T 4754-2017)》,公司所属行业为医药制造业(C27)中的化学药品制剂制造(C272)和生物药品制品制造(C276)。

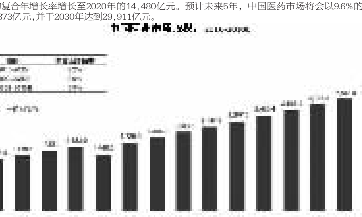
(1)医药行业发展概况

随着人口老龄化趋势加剧、社会医疗卫生支出持续增加以及医药研发投入的不断增长,全球医药产业的市场规模稳定增长。根据弗若斯特沙利文分析,2020年全球医药市场规模已达到12,988亿美元,预计到2025年,全球医药市场规模将达到17,114亿美元,2020年至2025年的复合年增长率为5.7%。预计到2030年,全球医药市场规模将达到21,059亿美元,2025年至2030年的复合年增长率为4.2%。



数据来源:上市公司年报,弗若斯特沙利文分析

随着经济和医疗需求的增长,中国医药市场保持着稳定增长,2016年,中国医药市场规模达到约13,294亿人民币,并在接下来以2.2%的复合年增长率增长至2020年的14,480亿元。预计未来5年,中国医药市场将会以9.6%的复合年增长率于2025年达到22,873亿元,并于2030年达到29,911亿元。



数据来源:上市公司年报,弗若斯特沙利文分析

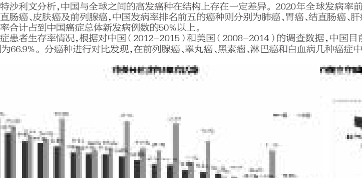
(2)抗肿瘤药物市场发展概况

肿瘤是指机体在各种致癌因子作用下,局部组织细胞增生所形成的新生物。肿瘤分为良性肿瘤和恶性肿瘤两大类,其中恶性肿瘤统称为癌症。癌症作为最恶性的人类疾病之一,拥有死亡率高、预后差、治疗费用昂贵的特点,是目前最急需解决的人类医疗卫生问题之一。

近年来,全球癌症新发病例数持续增长。根据弗若斯特沙利文分析,全球癌症新发病例数从2016年的1,721万人增加至2020年的1,929万人。其中,中国新发患者数量复合年增长率高于全球平均水平,预计到2030年新发患者人数将超581万人,占全球新发患者人数的24.2%。

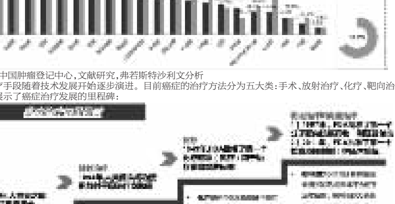
根据弗若斯特沙利文分析,中国与全球之间的高发癌种在结构上存在一定差异。2020年全球发病率前五的癌症分别为乳腺癌、肺癌、结直肠癌、皮肤癌及前列腺癌,中国发病率排名前五的癌种则分别为肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌及甲状腺癌,这五类癌症的发病率合计占到中国癌症总体新发病例数的50%以上。

对比中美癌症患者生存率情况,根据对中国(2012-2015)和美国(2008-2014)的调查数据,中国目前的5年生存率为40.5%,而美国则为66.9%。分癌种进行对比发现,在前列腺癌、睾丸癌、黑素瘤、淋巴癌和白血病几种癌症中,中国的5年存活率远低于美国。



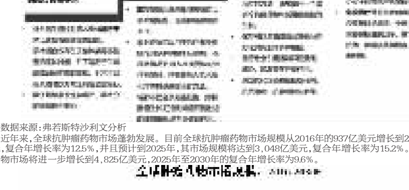
数据来源:中国肿瘤登记中心,文献研究,弗若斯特沙利文分析

癌症的治疗手段随着技术发展开始逐步演进。目前癌症的治疗方法分为五大类:手术、放射治疗、化疗、靶向治疗以及免疫疗法。下图展示了癌症治疗发展的里程碑:



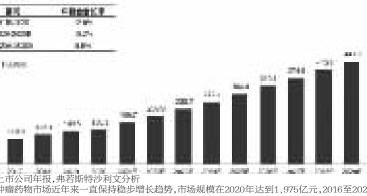
数据来源:弗若斯特沙利文分析

近年来,全球抗肿瘤药物市场蓬勃发展。目前全球抗肿瘤药物市场规模从2016年的937亿美元增长到2020年的1,503亿美元,复合年增长率为12.5%,并且预计到2025年,其市场规模将达到3,048亿美元,复合年增长率为15.2%。至2030年,抗肿瘤药物市场将进一步增长到4,825亿美元,2025年至2030年的复合年增长率为9.6%。



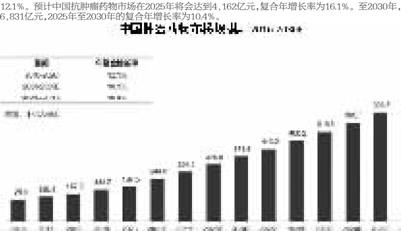
数据来源:上市公司年报,弗若斯特沙利文分析

在中国,抗肿瘤药物市场近年来一直保持稳步增长趋势,市场规模在2020年达到1,975亿元,2016至2020年间的复合年增长率为12.1%。预计中国抗肿瘤药物市场在2025年将会达到4,162亿元,复合年增长率为16.1%。至2030年,抗肿瘤药物市场将达到6,831亿元,2025年至2030年的复合年增长率为10.4%。



数据来源:上市公司年报,弗若斯特沙利文分析

目前,中国的抗肿瘤药物市场以化疗药物为主导,占整体市场的63%以上。创新药不断研发及上市、患者支付能力提高等多种因素驱动下,预计2030年靶向治疗将成为市场主导,占整体市场45%以上的份额。



数据来源:弗若斯特沙利文分析

中国抗肿瘤药物的临床需求巨大且日益增长,主要归因于以下因素:

①患者数量增加。2020年,中国癌症新发病人数达到456.9万,约占全球癌症发病人数的四分之一。受人口老龄化、环境污染,以及亚健康生活方式的普遍影响,预计到2025年中国癌症新发病人数将进一步增长到519.6万。

②临床需求增加。新治疗方法的上市将解决临床未满足需求,从而实现市场规模的增长,世界各国都对治疗癌症或罕见病的新药或新型疗法寄予厚望,对新药和新型疗法开发的研发投入也不断增加。特别是一些中小型生物技术制药公司致力于开发新药,这将促进抗肿瘤药物市场的增长。

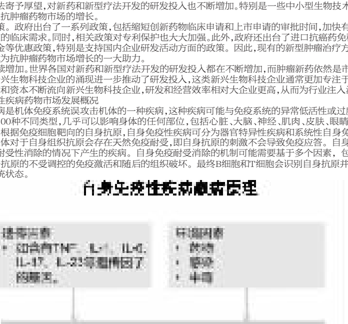
③相关有利政策。政府出台了一系列政策,包括缩短创新药物临床申请和上市申请的审批时间,加快有潜力的新药进入市场,满足迫切存在的临床需求。同时,相关政策对专利保护也大大加强。此外,政府还出台了进口抗癌药免税、人才激励计划和专项公共研发基金等优惠政策,特别是支持国内企业研发活动方面的政策。因此,现有的新型肿瘤治疗方法将变得越来越多样化,在未来会成为抗肿瘤药物市场增长的一大助力。

④研发投入持续增加。世界各国对新药和新型疗法开发的研发投入都在不断增加,而肿瘤新药依然是市场重点投入的领域。同时,中小型新兴生物科技企业的涌现进一步推动了研发投入,这类新兴生物科技企业通常更加专注于某一治疗领域的药物开发,随着人才和资本不断流向新兴生物科技企业,研发和经营效率相对大企业更高,从而为行业注入活力。

(3)自身免疫性疾病药物市场发展概况

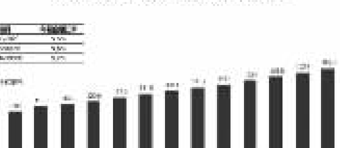
自身免疫性疾病是机体免疫系统误攻击机体的一种疾病,这种疾病可能与免疫系统的异常低活性或过度活性有关。自身免疫性疾病大约有100种不同类型,几乎可以影响身体的任何部位,包括心脏、大脑、神经、肌肉、皮肤、眼睛、关节、肺、肾、腺体、消化道和血管。根据免疫细胞靶向的自身抗原,自身免疫性疾病可分为器官特异性疾病和系统性自身免疫性疾病。

正常情况下,人体对于自身组织抗原会存在天然免疫耐受,即自身抗原的刺激不会导致免疫应答。自身免疫性疾病是在对自身抗原的免疫耐受性消除的情况下产生的疾病。自身免疫耐受消除的机制可能需要基于多个因素,包括遗传和环境因素,这些将导致自身抗原的不受调控的免疫激活和随后的组织破坏。最终B细胞和T细胞会识别自身抗原并控制自身免疫性疾病患者的免疫系统状态。



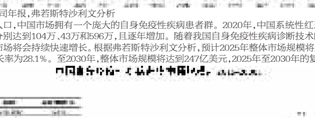
目前,全球和中国的自身免疫性疾病医疗存在巨大未满足需求,已上市的药物普遍存在作用疾病不具备针对性、患者响应率低下、副作用大等问题。

全球自身免疫性疾病治疗市场预计将从2020年的1,206亿美元增长到2025年的1,461亿美元,复合年增长率为3.9%,市场规模预计保持稳定增长。在整体市场增长同时,治疗手段也出现了产品迭代。目前,BTK抑制剂、JAK抑制剂等新一代小分子靶向药因为较传统治疗手段更优的临床疗效将逐步替代传统药物的市场地位。



数据来源:上市公司年报,弗若斯特沙利文分析

基于中国庞大的人口,中国市场拥有一个庞大的自身免疫性疾病患者群。2020年,中国系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎和类风湿关节炎患者分别达到104万、43万和596万,且逐年增加。随着我国自身免疫性疾病诊断技术的发展和完善,未来几年自身免疫性疾病的市场将会持续快速增长。根据弗若斯特沙利文分析,预计2025年整体市场规模将达到87亿美元,2020年至2025年的复合年增长率为28.1%。至2030年,整体市场规模将达到247亿美元,2025年至2030年的复合年增长率为23.2%。



数据来源:上市公司年报,弗若斯特沙利文分析

自身免疫性疾病药物市场增长主要归因于以下因素:

①在研的靶向药上市后将更好地解决临床未满足需求。现阶段商业化的自身免疫性疾病药物的共同点是作用广泛、不针对特定疾病,也因此具有较大的副作用。随着医学领域对自身免疫性疾病的复杂性及个体患者表现的认识不断提升,不同的患者将得到更具体且个性化的治疗。目前批准的自身免疫性疾病的药物大多为生物制剂,例如治疗系统性红斑狼疮的贝利木单抗,治疗多发性硬化的单克隆抗体(那他珠单抗、奥美珠单抗、阿仑单抗)等,未来会有更多小分子靶向药给自身免疫性疾病的患者带来更多的治疗选择,例如BTK抑制剂、JAK抑制剂等均以在针对自身免疫性疾病进行临床试验,且已获得有相对优势的临床结果。

②公众对自身免疫性疾病的认知持续提高,治疗意愿提升。随着经济条件的改善和诊断检测技术的进步,公众对健康水平的要求不断提升,对疾病检测和管理的意识逐渐提高,特别是对自身免疫性疾病的认识提升,例如对类风湿性关节炎与风湿性关节炎的区分。由此,患者将更少延误病情治疗、影响生活。

③利好政策的颁布和报销体系的建立。国家药监局出台了一系列鼓励政策,以促进中国新药的研究和开发。同时,自身免疫性疾病往往需要长期治疗,开销巨大,国家和省级报销制度改革旨在为更多患者提供能够负担的药品,现已有部分自身免疫性疾病药物纳入国家医保目录。

(4)行业主要技术门槛

①新药研发及临床转化的难度较大

新药研发技术含量高,具有研发周期长、投入大、产出不确定等特点。环境和生活方式的变化使得流行疾病种类越发丰富,发病机理越发复杂。不同疾病涉及的研究领域和技术手段有所差异,且药物开发涉及分子生物学、细胞生物学、CMC、药物代谢动力学、药效学、统计学等多学科整合,对制药公司的研发能力和人才专业度提出了更高的要求。

此外,如何将基础研究转化为患者的临床获益、做好药物研发和临床应用的有效衔接,也成为了制药公司面临的重大挑战。

②临床试验患者招募及管理存在一定困难

临床试验患者招募是药品研发的重要环节之一,药品临床试验离不开患者招募。如何发现、招募、入组和保留受试者,并保证受试者顺利完成试验是临床试验过程中最大的难题。受试者的入组效率将在一定程度上直接影响临床试验的进度。患者招募延迟将导致临床试验开展成本增加或临床试验计划的进度或结果受影响,继而阻碍该等试验的完成,对推动在研产品的开发产生不利影响。

③规模化生产对质量管控和供应链管理要求较高

在医药生产方面,建立符合GMP标准的生产设施所需投资大、建设周期长,实现规模化生产的工艺技术要求较高。随着市场需求的增加,在规模化生产基础上确保药品及时供应是新药研发企业成功商业化的首要条件。

2. 公司所处的行业地位分析及其变化情况

公司是一家以卓越的自主研发能力为核心驱动力的创新生物医药企业,拥有全面的研发和商业化能力,专注于肿瘤和自身免疫性疾病等存在巨大未满足临床需求的领域,在全球市场内开发具有突破性潜力的同类最佳或同类首创药物。

公司核心产品奥布替尼是一款潜在同类最佳的高选择性、共价不可逆的口服BTK抑制剂,与其他主要已上市BTK抑制剂相比,奥布替尼拥有更精准的BTK激酶选择性,更佳的PK/PD特性,良好的安全性与有效性。公司以奥布替尼为核心的产品组合持续巩固公司在血液瘤领域内的优势地位,探索覆盖B细胞与T细胞信号通路的自身免疫性疾病治疗产品,储备丰富且具备巨大临床应用价值的实体瘤产品管线,努力成为为全世界患者开发及提供创新疗法的全球生物医药行业领导者。

3. 报告期内新技术、新产业、新业态、新模式的发展情况和未来发展趋势

全球医药行业未来发展趋势主要包括:

(1)新兴市场的重要性日益提升。城市化的快速推进和收入水平的提升促进了新兴医药市场的增长。在庞大的人口基数以及大量未满足的临床需求等因素的驱动下,新兴市场具有巨大的发展潜力,新兴市场中的医疗卫生支出也有不断增长的趋势。新兴市场将在医药市场的增长中扮演越来越重要的角色,有望重塑医药市场格局。

(2)生物医药公司增多。大型跨国医药公司在医药行业历史上具有重要地位,但在近几十年间,小型的生物医药公司重要性日益提升。生物医药公司通常是由科学家创立的,同时获得风险投资机构的资本支持,致力于研发生物药物。在强大的研发能力和充足资本的支持下,生物医药公司致力于创新药物的研发,从而得以满足临床需求,为患者提供更多治疗药物的选择。

(3)创新药物涌现。多种疾病由于产生耐药导致疾病进一步发展,从而出现新的治疗需求。并且,自身免疫性疾病等仍然缺乏有效的治疗方法。以上两点均产生了巨大的未被满足的临床需求。对于疾病深入研究以及对于药物研发持续的投入有助于开发更多的创新药物以应对实际临床需求。

(4)多样化的研发模式。对于创新药物,研发过程具有绝对重要性,但是研发的成本非常高昂。大型制药公司的研发模式逐渐由内部研发转变为多样化的研发模式。多样化的研发模式包括:内部研发、合作研发、专利转让和外部研发服务等。多样化的研发模式提升了研发资源的利用效率。

中国医药市场未来发展趋势主要包括:

(1)创新药市场持续增长。随着仿制药集中采购试点和创新药物纳入新医保,中国医药市场正在向创新驱动的市场转变。同时,政府还出台了一系列鼓励研发的政策,如加快药品审批、专利保护、减税等。在政策支持下,创新药物的开发将持续升温,并将促进未来创新药物市场的增长。

(2)创新药企业增加。由于政府的大力支持、资金投入和人才储备,创新药企业发展潜力巨大。以PD-1/PD-L1药物为例,自2018年第一款PD-1药物上市以来,2020年PD-1药物市场已经超过100亿元,显示出创新药在中国医药市场的巨大潜力,并将吸引更多的生物技术公司进入市场。

(3)接轨国际标准。中国于2017年正式加入ICH,标志着中国医药行业的实践标准开始与国际标准接轨,也标志着国内药品申请注册过程正向更高、更统一的标准转变,药品审批制度也将逐步完善。

(4)创新药物加速审批。以往,由于审批流程效率低下,创新药物在中国和其它市场间的审批时间通常会有几年的时间差。通过优化审批流程并与ICH标准保持一致,这一时间差将逐步缩小。审批流程将通过落实优先审批制度、将临床急需药品列入审批名单等措施进一步加快速度,能够促进更多的创新药物及时地进入中国市场,从而使患者获益。

3 公司主要会计数据和财务指标

3.1 近3年的主要会计数据和财务指标

单位:元 币种:人民币

	2022年	2021年	本年比上年增减(%)	2020年
总资产	10,328,783,979.11	7,414,969,891.00	39.30	4,541,056,581.11
归属于上市公司股东的净资产	7,597,101,016.92	5,604,559,524.19	35.55	3,104,013,299.20
营业收入	625,404,169.95	1,043,032,783.04	-40.04	1,363,618.03
扣除与主营业务无关的业务收入和不具备商业实质的收入后的营业收入	625,404,169.95	1,043,032,783.04	-40.04	1,363,618.03
归属于上市公司股东的净利润	-886,593,114.73	-64,546,012.27	不适用	-391,395,134.52
归属于上市公司股东的扣除非经常性损益的净利润	-959,660,897.29	-53,660,201.26	不适用	-274,673,235.30
经营活动产生的现金流量净额	-490,583,554.63	167,058,314.75	-393.66	-297,618,464.36
加权平均净资产收益率(%)	-15.01	-1.24	不适用	-23.35
基本每股收益(元/股)	-0.60	-0.05	不适用	-0.40
稀释每股收益(元/股)	-0.60	-0.05	不适用	-0.40
研发投入占营业收入的比例(%)	103.73	70.25	增加33.48个百分点	31,042.86

3.2 报告期分季度的主要会计数据

单位:元 币种:人民币

	第一季度(1-3月份)	第二季度(4-6月份)	第三季度(7-9月份)	第四季度(10-12月份)
营业收入	119,120,479.12	126,837,204.62	195,654,500.62	183,791,985.59
归属于上市公司股东的净利润	-118,242,516.18	-323,100,528.61	-392,807,517.39	-52,442,552.55
归属于上市公司股东的扣除非经常性损益后的净利润	-134,054,690.70	-333,218,406.25	-394,767,137.80	-97,620,662.54
经营活动产生的现金流量净额	-137,986,042.27	-55,597,001.45	-201,734,099.31	-95,266,411.60

季度数据与已披露定期报告数据差异说明

□适用 √不适用

4 股东情况

4.1 普通股股东总数、表决权恢复的优先股股东总数和持有特别表决权股份的股东总数及前 10 名股东情况

单位: 股

截至报告期末普通股股东总数(户)	26,272
年度报告披露日前上一月末的普通股股东总数(户)	23,135
截至报告期末表决权恢复的优先股股东总数(户)	-
年度报告披露日前上一月末表决权恢复的优先股股东总数(户)	-
截至报告期末持有特别表决权股份的股东总数(户)	-
年度报告披露日前上一月末持有特别表决权股份的股东总数(户)	-

前十名股东持股情况								
股东名称(全称)	报告期内增减	期末持股数量	比例(%)	持有有限售条件股份数量	包含转融通借出股份的限售股份数量	质押、标记或冻结情况		股东性质
HKSCC NOMINEES LIMITED	-6,689,000	719,646,837	40.79	-	-	未知	-	未知
HHLR Fund,L.P.及其一致行动人	1,000,000	208,671,222	11.83	-	-	未知	-	境外法人
King Bridge Investments Limited及其一致行动人	2,000,000	163,444,332	9.26	-	-	未知	-	境外法人
Sunny View Holdings Limited与Renbin Zhao(赵仁滨)家族	0	147,617,893	8.37	-	-	无	0	境外法人
Sunland BioMed Ltd与Jisong Cui(崔霁松)家族	-2,950,000	130,606,782	7.40	-	-	无	0	境外法人
Vivo Capital Fund VIII, L.P.及其一致行动人	6,640,000	129,668,118	7.35	-	-	未知	-	境外法人
中国农业银行股份有限公司-鹏华医药科技股票型证券投资基金	11,262,642	11,262,642	0.64	-	-	无	0	其他
广州高新区科技控股集团有限公司	8,975,521	8,975,521	0.51	8,975,521	8,975,521	无	-0	国有法人
中国建设银行股份有限公司-工银瑞信前沿医疗股票型证券投资基金	7,000,000	7,000,000	0.40	70,700	70,700	无	0	其他
中国银行股份有限公司-易方达医疗保健行业混合型证券投资基金	6,963,529	6,963,529	0.39	-	-	无	0	其他

上述股东关联关系或一致行动的说明	公司未知上述其他股东是否存在其他关联关系或一致行动关系
表决权恢复的优先股股东及持股数量的说明	无

存托凭证持有人情况

□适用 √不适用

截至报告期末表决权数量前十名股东情况表

□适用 √不适用

4.2 公司与控股股东之间的产权及控制关系的方框图

□适用 √不适用

4.3 公司与实际控制人之间的产权及控制关系的方框图

□适用 √不适用

4.4 报告期末公司优先股股东总数及前10 名股东情况

□适用 √不适用

5 公司债券情况

□适用 √不适用

第三节 重要事项

1 公司应当根据重要性原则,披露报告期内公司经营情况的重大变化,以及报告期内发生的对公司经营情况有重大影响和预计未来会有重大影响的事项。

报告期内,公司奥布替尼收入为5.66亿元,较上年同比上升163.63%;公司营业总收入为6.25亿元,较上年同比下降40.04%;净亏损较上年同期增加8.27亿元,主要由于合作收入下降7.76亿元,以及美元升值导致汇兑损失2.91亿元所致。报告期内,公司研发投入为6.49亿元。报告期内,公司的经营活动产生的现金流量净额为-4.91亿元。

2 公司年度报告披露后存在退市风险警示或终止上市情形的,应当披露导致退市风险警示或终止上市情形的原因。

□适用 √不适用

A股代码:688428 A股简称:诺诚健华 公告编号:2023-009

港股代码:09969 港股简称:诺诚健华-B

诺诚健华医药有限公司
董事会决议公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏,并对其内容的真实性、准确性和完整性依法承担法律责任。

一、董事会会议召开情况

诺诚健华医药有限公司(以下简称"诺诚健华"或"公司")于2023年4月26日在公司会议室以现场会议结合通讯方式召开董事会。会议应出席董事8人,实际出席董事8人,董事会主席Jisong Cui(崔霁松)博士担任会议主席。会议的召集、召开、表决程序符合有关法律、行政法规、部门规章、规范性文件和公司章程的规定。

二、董事会会议审议情况

(一) 审议通过《审阅本集团2022年年度报告》的议案

公司2022年年度报告包括A股年报和港股年报。其中,A股年报包括2022年年度报告全文和2022年年度报告摘要,系根据《上海证券交易所科创板股票上市规则》要求编制;港股年报包括2022年报,系根据《香港联合交易所有限公司证券上市规则》等要求编制。

表决结果:8票赞成,0票弃权,0票反对。

具体内容详见公司于2023年4月27日在上海证券交易所网站(www.sse.com.cn)披露的《诺诚健华医药有限公司2022年年度报告》及《诺诚健华医药有限公司2022年年度报告摘要》,于2023年4月26日在联交所网站(http://www.hkexnews.hk)披露的2022年度报告。

本议案尚需提交股东周年大会审议。

(二) 审议通过《关于审议审核委员会年度履职报告的议案》

表决结果:8票赞成,0票弃权,0票反对。

具体内容详见公司于2023年4月27日在上海证券交易所网站(www.sse.com.cn)披露的《诺诚健华医药有限公司董事会审核委员会2022年度履职报告》。

(三) 审议通过《关于续聘公司2023年度审计机构的议案》

表决结果:8票赞成,0票弃权,0票反对。

本议案在呈交董事会审议前已获独立非执行董事发表同意的事前认可意见,独立非执行董事亦就本议案发表了明确同意的独立意见。

具体内容详见公司于2023年4月27日在上海证券交易所网站(www.sse.com.cn)披露的《诺诚健华医药有限公司关于续聘会计师事务所的公告》(公告编号:2023-010)。

本议案尚需提交股东周年大会审议。

(四) 审议通过《关于审议2022年度董事会工作报告的议案》

表决结果:8票赞成,0票弃权,0票反对。

本议案尚需提交股东周年大会审议。

(五) 审议通过《关于审议2022年度利润分配预案的议案》

公司是一家尚未盈利且存在累计未弥补亏损的生物科技公司,本会议决议2022年度不进行利润分配。

独立非执行董事就本议案发表了明确同意的独立意见。

表决结果:8票赞成,0票弃权,0票反对。

本议案尚需提交股东周年大会审议。

(六) 审议通过《关于审议公司2022年度募集资金存放与实际使用情况的专项报告的议案》

表决结果:8票赞成,0票弃权,0票反对。

独立非执行董事已就本议案发表明确同意的独立意见。

保荐机构已对本议案事项发表了无异议核查意见,审计机构亦对本议案事项出具了鉴证报告。

具体内容详见公司于2023年4月27日在上海证券交易所网站(www.sse.com.cn)披露的《诺诚健华医药有限公司2022年度募集资金存放与实际使用情况的专项报告》(公告编号:2023-011)。

(七) 审议通过《关于审议董事会议事规则修订的议案》

根据《上海证券交易所科创板股票上市规则》,公司拟对董事会议事规则进行修订。

表决结果:8票赞成,0票弃权,0票反对。

具体内容详见公司于2023年4月27日在上海证券交易所网站(www.sse.com.cn)披露的《诺诚健华医药有限公司董事会议事规则》。

本议案尚需提交股东周年大会审议。

(八) 审议通过《关于2023年科创板限制性股票激励计划(草案)及其摘要的议案》

为了进一步健全公司长效激励机制,吸引和留住优秀人才,充分调动公司员工的积极性,有效地将股东利益、公司利益和核心团队个人利益结合在一起,使各方共同关注公司的长远发展,在充分保障股东利益的前提下,按照收益与贡献匹配的原则,根据《中华人民共和国证券法》(以下简称"《证券法》")、《上市公司股权激励管理办法》《上海证券交易所科创板股票上市规则》《科创板上市公司自律监管指南第4号——股权激励信息披露》《香港联合交易所有限公司证券上市规则》等有关法律、法规和规范性文件以及公司章程的规定,公司拟定了《2023年科创板限制性股票激励计划(草案)》(以下简称"《激励计划(草案)》")及其摘要,拟实施限制性股票激励计划。

表决结果:5票赞成,0票弃权,0票反对。

Jisong Cui(崔霁松)博士、Renbin Zhao(赵仁滨)博士及施一公博士作为关联董事,在董事会审议本议案时,已回避表决。

独立非执行董事就本议案发表了明确同意的独立意见。

具体内容详见公司于2023年4月27日在上海证券交易所网站(www.sse.com.cn)披露的《诺诚健华医药有限公司2023年科创板限制性股票激励计划(草案)》及《诺诚健华医药有限公司2023年科创板限制性股票激励计划(草案)摘要公告》
(公告编号:2023-012)。

本议案尚需提交股东周年大会审议。

(九) 审议通过《关于2023年科创板限制性股票激励计划实施考核管理办法的议案》

为保证公司2023年科创板限制性股票激励计划(以下简称"本激励计划")的顺利进行,确保公司发展战略和经营目标的实现,根据有关法律法规以及公司《激励计划(草案)》的规定和公司实际情况,特制定公司《2023年科创板限制性股票激励计划实施考核管理办法》。

表决结果:5票赞成,0票弃权,0票反对。

Jisong Cui(崔霁松)博士、Renbin Zhao(赵仁滨)博士及施一公博士作为关联董事,在董事会审议本议案时,已回避表决。

独立非执行董事就本议案发表了明确同意的独立意见。

具体内容详见公司于2023年4月27日在上海证券交易所网站(www.sse.com.cn)披露的《诺诚健华医药有限公司2023年科创板限制性股票激励计划实施考核管理办法》。

本议案尚需提交股东周年大会审议。

(十) 审议通过《关于根据计划授权限额发行及授出2023年人民币股股票激励计划项下的新人民币股份的议案》

为实施公司2023年科创板限制性股票激励计划,公司决议根据本激励计划授予不超过8,948,750股限制性股票(包括首次授予和预留授予),约占公司于最终可行日期(即2023年4月20日)已发行股份总数的0.51%,该等限制性股票将根据经公司股东大会批准的计划授权限额进行发行。

表决结果:5票赞成,0票弃权,0票反对。

Jisong Cui(崔霁松)博士、Renbin Zhao(赵仁滨)博士及施一公博士作为关联董事,在董事会审议本议案时,已回避表决。

本议案尚需提交股东周年大会审议。

(十一) 审议通过《关于授权本公司董事会办理本公司2023年科创板限制性股票激励计划相关事宜的议案》

为了具体实施本激励计划,公司董事会提请股东大会授权董事会办理本激励计划相关事宜,包括但不限于:

1、授权董事会确定激励对象参与本激励计划的资格和条件,确定本激励计划的授予日;

2、授权董事会在公司出现资本公积转增股本、派送股票红利、股份拆细或缩股、配股、派息等事宜时,按照本激励计划规定的方法对限制性股票授予/归属数量和/或价格进行相应的调整;

3、授权董事会在向激励对象授予限制性股票前,可在本激励计划规定的限制性股票数量上限内,根据授予时情况调整实际授予数量;

4、授权董事会在激励对象符合条件时向激励对象授予限制性股票并办理相关全部事宜,包括与激励对象签署《限制性股票授予协议书》;

5、授权董事会对激励对象的归属资格、归属数量等进行审查确认,并同意董事会将该项权利授予薪酬委员会行使;

6、授权董事会决定激励对象获授的限制性股票是否可以归属;

7、授权董事会办理激励对象限制性股票归属时所必需的全部事宜,包括但不限于向证券交易所提出归属申请、向登记结算公司申请办理有关登记结算业务等;

8、授权董事会根据公司《激励计划(草案)》的规定办理本激励计划的变更与终止等所涉及相关事宜,包括但不限于取消激励对象的归属资格,对激励对象尚未归属的限制性股票进行取消处理,办理已身故的激励对象尚未归属的限制性股票继承事宜,终止本激励计划等;但如法律、法规或相关监管机构要求该等变更与终止需得到股东大会或/和相关监管机构的批准,则董事会的该等决议必须得到相应的批准;

9、授权董事会对本激励计划进行管理和调整,在与公司《激励计划(草案)》的条款一致的前提下不定期制定或修改该计划的管理和实施规定。但如果法律、法规或相关监管机构要求该等修改需得到股东大会或/和相关监管机构的批准,则董事会的该等修改必须得到相应的批准;

10、授权董事会实施本激励计划所需的其他必要事宜,但有关文件明确规定需由股东大会行使的权利除外。

11、提请公司股东大会授权董事会,就本激励计划向有关政府、机构办理审批、登记、备案、核准、同意等手续;签署、执行、修改、完成向有关政府、机构、组织、个人提交的文件;以及做出其认为与本激励计划有关的必须、恰当或合适的所有行为。

12、提请股东大会为本激励计划的实施,授权董事会委任财务顾问、收款银行、会计师事务所、律师事务所、证券公司等中介机构。

13、提请公司股东大会同意,向董事会授权的期限与本激励计划有效期一致。

上述授权事项中,除法律、行政法规、规章、规范性文件、本激励计划或公司章程有明确规定需由董事会决议通过的事项外,其他事项可由董事会主席或其授权的适当人士代表董事会直接行使。

表决结果:5票赞成,0票弃权,0票反对。

Jisong Cui(崔霁松)博士、Renbin Zhao(赵仁滨)博士及施一公博士作为关联董事,在董事会审议本议案时,已回避表决。

本议案尚需提交股东周年大会审议。

(十二) 本议案尚需提交股东大周年会审议。审议通过《关于召开公司股东周年大会的议案》

表决结果:8票赞成,0票弃权,0票反对。

董事会已审议通过于2023年6月2日(星期五)召开股东周年大会,股东周年大会会议通知将另行发出。

特此公告。

诺诚健华医药有限公司董事会

2023年4月27日

A股代码:688428 A股简称:诺诚健华 公告编号:2023-010

港股代码:09969 港股简称:诺诚健华-B

诺诚健华医药有限公司
关于续聘会计师事务所的公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏,并对其内容的真实性、准确性和完整性依法承担法律责任。

一、重要内容提示:

●拟聘任的会计师事务所名称:安永会计师事务所(以下简称"安永香港")为诺诚健华医药有限公司(以下简称"公司"或"诺诚健华")港股核数师;安永华明会计师事务所(特殊普通合伙)(以下简称"安永华明")为公司A股会计师事务所。

一、拟聘任会计师事务所的基本情况

(一) 机构信息

1. 安永华明

(1)基本信息

安永华明于1992年9月成立,2012年8月完成本土化转制,从一家中外合作的有限责任制事务所转制为特殊普通合伙制事务所。安永华明总部设在北京,注册地址为北京市东城区东长安街1号东方广场安永大楼17层01-12室。截至2022年末拥有合伙人229人,首席合伙人为毛鞍宁先生。安永华明一直以来注重人才培养,截至2022年末拥有执业注册会计师1,818人,其中拥有证券相关业务服务经验的执业注册会计师超过1,500人,注册会计师中签署过证券服务业务审计报告的注册会计师超过400人。安永华明2021年度业务总收入人民币54.9亿元,其中,审计业务收入人民币52.82亿元(含证券业务收入人民币22.7亿元)。2021年度A股上市公司年报审计客户共计116家,收费总额人民币7.63亿元。这些上市公司主要行业涉及制造业、金融业、批发和零售业、信息传输、软件和信息技术服务业、房地产业等。本公司同行业上市公司审计客户14家。

(2)投资者保护能力

安永华明具有良好的投资者保护能力,已按照相关法律法规要求计提职业风险基金和购买职业保险,保险涵盖北京总所和全部分所。已计提的职业风险基金和已购买的职业保险累计赔偿限额之和超过2亿元。安永华明近三年不存在任何因与执业行为相关的民事诉讼而需承担民事责任的情况。

(3)诚信记录

安永华明及从业人员近三年没有因执业行为受到任何刑事处罚、行政处罚,以及行业协会等自律组织的自律监管措施和纪律处分。曾两次收到证券监督管理机构出具警示函措施的决定,涉及从业人员十三人。前述出具警示函的决定属监督管理措施,并非行政处罚。曾一次收到深圳证券交易所对本所的两名从业人员出具书面警示的自律监管措施,亦不涉及处罚。根据相关法律法规的规定,前述监督管理措施和自律监管措施不影响安永华明继续承接或执行证券服务业务和其他业务。

2. 安永香港

安永香港为一家根据香港法律设立的合伙制事务所,由其合伙人全资拥有。安永香港自1976年起在香港提供审计、税务和咨询等专业服务,为众多香港上市公司提供审计服务,包括银行、保险、证券等金融机构。安永香港自成立之日起即为安永全球网络的成员,与安永华明一样是独立的法律实体。

自2019年10月1日起,安永香港根据香港《财务汇报局条例》注册为公众利益实体核数师。此外,安永香港经中华人民共和国财政部批准取得在中国内地临时执行审计业务许可证,并是在美国公众公司会计监督委员会(US PCAOB)和日本金融厅(Japanese Financial Services Authority)注册从事相关审计业务的会计师事务所。安永香港按照相关法律法规要求每年购买职业保险。

自2020年起,香港财务汇报局对作为公众利益实体核数师的安永香港每年进行检查,而在此之前则由香港会计师公会每年对安永香港进行同类的独立检查。最近三年的执业质量检查并未发现任何对安永香港的审计业务有重大影响的事项。

(二) 项目信息

1.基本信息

项目合伙人/签字注册会计师周颖女士,于1994年成为注册会计师、1998年开始从事上市公司审计、2015年开始在安永华明执业、拟从2023年开始为本公司提供审计服务;近三年签署/复核4家上市公司年报/内控审计,涉及的行业包括建筑业、批发和零售业、制造业、租赁和商务服务业。

签字注册会计师王丹女士,于2012年成为注册会计师、2012年开始从事上市公司审计、2010年开始在安永华明执业、拟从2023年开始为本公司提供审计服务;近三年签署1家上市公司年报审计,涉及的行业包括医药制造业和建筑业。

项目质量控制复核人李莉女士,于2008年成为注册会计师、2020年开始在安永华明执业、拟从2023年开始为本公司提供审计服务;近三年签署1家上市公司年报审计,涉及的行业包括研究和试验发展业等。

2.诚信记录

项目合伙人、签字注册会计师、项目质量控制复核人近三年无因执业行为受到刑事处罚,受到证监会及其派出机构、行业主管部门等的行政处罚、监督管理措施,受到证券交易所、行业协会等自律组织的自律监管措施、纪律处分的情况。

3.独立性

安永华明、安永香港及上述项目合伙人、签字注册会计师、项目质量控制复核人等不存在违反《中国注册会计师职业道德守则》对独立性要求的情形。

4.审计收费

2022年度公司审计费用为568.30万元(其中港股审计费人民币397.10万元,A股审计费人民币171.20万元)。2023年度,公司董事会将提请股东大会授权公司管理层根据公司的所处行业、业务规模和会计处理复杂程度等多方面因素,协商确定审计费用。

二、拟续聘会计事务所履行的程序

(一) 审核委员会的履职情况

2023年4月26日,公司召开审核委员会,审阅了安永会计师事务所与安永华明会计师事务所(特殊普通合伙)的基本情况。

审核委员会认为:安永会计师事务所与安永华明会计师事务所(特殊普通合伙)具备证券、期货相关业务从业资格,具备为上市公司提供审计服务的经验、专业胜任能力。在2022年度财务报表审计工作过程中,安永会计师事务所与安永华明会计师事务所(特殊普通合伙)能够严格按照执业准则,独立、勤勉尽责地履行审计职责。我们同意公司续聘安永会计师事务所与安永华明会计师事务所(特殊普通合伙)作为公司2023年度港股核数师及A股审计机构。

(二) 独立非执行董事的事前认可情况和独立意见

关于续聘公司2023年度审计机构的议案在呈交董事会审议前已获独立非执行董事发表同意的事前认可意见,独立非执行董事亦就本议案发表了明确同意的独立意见。

独立非执行董事认为:安永会计师事务所与安永华明会计师事务所(特殊普通合伙)在审计过程中,能够做到恪尽职守,遵循独立、客观、公正的执业准则。为保持审计业务的连续性,综合考虑审计质量和服务水平,我们一致同意续聘安永会计师事务所与安永华明会计师事务所(特殊普通合伙)为公司2023年度审计机构,并在董事会讨论通过后提交公司股东周年大会审议。董事会相关审议程序充分、恰当,符合有关法律、法规和公司章程的规定。

(三) 董事会的审议和表决情况

2023年4月26日,公司召开董事会,审议通过了《关于续聘公司2023年度审计机构的议案》,同意公司续聘安永香港与安永华明作为公司2023年度审计机构。

(一)(四)生效日期

本次续聘公司2023年度审计机构事项尚需提交公司股东周年大会审议,并自公司股东周年大会审议通过之日起生效。

特此公告。

诺诚健华医药有限公司董事会

2023年4月27日

A股代码:688428 A股简称:诺诚健华 公告编号:2023-011

港股代码:09969 港股简称:诺诚健华-B

诺诚健华医药有限公司
2022年度募集资金存放与实际使用情况的专项报告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏,并对其内容的真实性、准确性和完整性依法承担法律责任。

一、募集资金基本情况

(一)实际募集资金金额、资金到位时间

诺诚健华医药有限公司(以下简称"诺诚健华"或"公司")首次公开发行股票并在科创板上市的注册申请于2022年7月15日经中国证券监督管理委员会同意注册(证监许可[2022]1524号《关于同意诺诚健华医药有限公司首次公开发行股票注册的批复》),公司据此采用向战略投资者定向配售、网下向符合条件的投资者询价配售和网上向持有上海市场非限售A股股份和非限售存托凭证市值的社会公众投资者定价发行相结合的方式公开发行了264,648,217股股票,每股发行价格为人民币11.03元,募集资金总额为人民币291,906.98万元。扣除新股发行费用(不含增值税)后,募集资金净额为人民币277,881.56万元。安永华明会计师事务所(特殊普通合伙)对公司本次公开发行新股的资金到位情况进行了审验,并于2022年9月16日出具了安永华明(2022)验字第61576403_B01号《验资报告》。

(二)2022年度募集资金使用及结余情况

截至2022年12月31日,公司募集资金的使用及结余情况如下:

项目	金额(人民币万元)
募集资金总额	291,906.98
减:券商含税承销佣金及保荐费(注)	11,783.75
收到募集资金总额	280,123.23
加:2022年利息收入	760.79
2022年12月31日募集资余额	280,884.03

注:保荐及承销费(含增值税)为人民币11,889.75万元,其中人民币106.00万元已提前支付。上述比例合计与各分项数值之和尾数不符的情况,系四舍五入的原因造成。

二、募集资金管理情况

(一)募集资金管理情况

为规范募集资金的管理和使用,提高资金使用效率和效益,保护投资者利益,公司根据《中华人民共和国证券法》《上市公司监管指引第2号——上市公司募集资金管理和使用的监管要求》《上海证券交易所科创板上市公司自律监管指引第1号——规范运作》等有关法律法规和规范性文件的规定,结合公司实际情况,制定了《A股募集资金管理办法》。根据《A股募集资金管理办法》,公司设立了相关募集资金专项账户,并与保荐机构中国国际金融股份有限公司及专户存储募集资金的商业银行,于2022年9月、2023年1月、2023年2月分别签订了《募集资金专户存储三方监管协议》,明确了各方的权利和义务。上述三方监管协议与上海证券交易所三方监管协议范本不存在重大差异,公司均严格按照监管协议的规定,存放和使用募集资金。

(二)募集资金专户存储情况

截至2022年12月31日,公司募集资金专项账户的存储情况如下:

公司名称	开户银行(注)	银行账号	募集资金余额(人民币万元)
InnoCare Pharma Limited	招商银行股份有限公司北京分行	NRA971901057910302	280,884.03
北京诺诚健华医药科技有限公司	招商银行股份有限公司北京分行	110909825010904	-
北京诺诚健华医药科技有限公司	招商银行股份有限公司北京分行	110909825010705	-
北京诺诚健华医药科技有限公司	兴业银行北京东城支行	321020100100383638	-
北京诺诚健华医药科技有限公司	宁波银行股份有限公司北京中关村支行	77032028000003355	-
北京诺诚健华医药科技有限公司	广发银行黄寺支行	9550880208776001414	-

注:开户银行为募集资金监管协议约定银行。

三、本年度募集资金的实际使用情况

(一)募投项目资金使用情况

截至2022年12月31日,公司募集资金实际使用情况详见"附件1:募集资金使用情况对照表"。

(二)募集资金投资项目先期投入及置换情况

截至2022年12月31日,公司不存在使用募集资金置换先期投入募投项目自筹资金的情况。

(三)用闲置募集资金暂时补充流动资金情况

截至2022年12月31日,公司不存在以闲置募集资金暂时补充流动资金的情况。

(四)对闲置募集资金进行现金管理,投资相关产品情况

2022年10月12日,公司召开董事会,审议通过《关于使用部分暂时闲置募集资金进行现金管理及以通知存款、协定存款等方式存放募集资金的议案》,同意公司在确保不影响募集资金投资项目建设及募集资金使用安排,并有效控制风险的前提下,将最高不超过8亿元人民币的暂时闲置募集资金进行现金管理,购买安全性高、流动性好的低风险投资产品(包括但不限于结构性存款、定期存款、大额存单等),在董事会审议通过之日起12个月内可进行该现金管理,且该8亿元人民币额度可循环滚动使用;并同意公司以通知存款、协定存款等方式存放募集资金,存款期限自公司董事会审议通过之日起不超过12个月。

保荐机构已就公司使用闲置募集资金进行现金管理及以通知存款、协定存款等方式存放事项出具了核查意见。

截至2022年12月31日,公司将全部暂时闲置募集资金在招商银行以通知存款产品形式进行存放,存放期限尚未超过董事会审议通过之日起12个月。2022年度,公司使用暂时闲置募集资金进行现金管理及以通知存款、协定存款取得的投资收益总额为760.79万元。

(五)用超募资金永久补充流动资金或归还银行贷款情况

截至2022年12月31日,公司不存在用超募资金永久补充流动资金或归还银行贷款的情况。

(六)超募资金用于在建项目及新项目(包括收购资产等)的情况

截至2022年12月31日,公司不存在以超募资金用于在建项目及新项目的情况。

(七)节余募集资金使用情况

截至2022年12月31日,公司不存在将募投项目节余资金用于其他募投项目或非募投项目的情况。

四、变更募投项目的资金使用情况

截至2022年12月31日,公司不存在变更募投项目的资金使用情况。

五、募集资金使用及披露中存在的问题

2022年度,公司已按《上市公司监管指引第2号——上市公司募集资金管理和使用的监管要求》《上海证券交易所科创板上市公司自律监管指引第1号——规范运作》及公司制定的《A股募集资金管理办法》的相关规定及时、真实、准确、完整披露募集资金的存放与使用情况。公司募集资金存放、使用及披露不存在违规情形。

六、会计师事务所对公司年度募集资金存放与使用情况出具的鉴证报告的结论性意见

经核查,会计师事务所认为:诺诚健华医药有限公司的募集资金专项报告在所有重大方面按照《上市公司监管指引第2号——上市公司募集资金管理和使用的监管要求》《上海证券交易所科创板上市公司自律监管指引第1号——规范运作》及相关格式指南编制,如实反映了2022年度诺诚健华医药有限公司募集资金存放与实际使用情况。

七、保荐人或独立财务顾问对公司年度募集资金存放与使用情况所出具的专项核查报告的结论性意见

经核查,保荐机构认为:公司2022年度募集资金存放与使用情况符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上海证券交易所科创板上市公司自律监管指引第1号——规范运作》及《A股募集资金管理办法》等法律法规和制度文件的规定,公司对募集资金进行了专户存储和专项使用,募集资金具体使用情况与披露情况一致,不存在违规使用募集资金的情形。

八、上网公告附件

1、诺诚健华医药有限公司独立非执行董事关于公司董事会相关议案的独立意见;

2、安永华明会计师事务所(特殊普通合伙)出具的《诺诚健华医药有限公司募集资金存放与实际使用情况鉴证报告》;

3、中国国际金融股份有限公司关于诺诚健华医药有限公司2022年度募集资金存放与使用情况的核查意见。

特此公告。

诺诚健华医药有限公司董事会

2023年4月27日

附件1:

募集资金使用情况对照表

编制单位:诺诚健华医药有限公司 单位:人民币万元

募集资金净额	277,881.56	本年度投入募集资金总额	-
变更用途的募集资金总额	-	已累计投入募集资金总额	-
变更用途的募集资金总额比例	-		

承诺投资项目	已变更项目,含部分变更(如有)	募集资金承诺投资总额	调整后投资总额(万元)	截至期末承诺投入金额(1)	本年度投入金额	截至期末累计投入金额(2)	截至期末累计投入金额与承诺投入金额的差额(3)=(1)-(2)	截至期末投入进度(%)(4)=(2)/(1)	项目达到预定可使用状态日期	本年度实现的效益	是否达到预计效益	项目可行性是否发生重大变化
新药研发项目	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
药物研发平台升级项目	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
营销网络建设项目	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
信息化建设项目	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
补充流动资金	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
合计	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

附件1:(续)

未达到计划进度原因(分具体募投项目)	[illegible]
项目可行性发生重大变化的情况说明	[illegible]
募集资金投资项目先期投入及置换情况	[illegible]
用闲置募集资金暂时补充流动资金情况	[illegible]
对闲置募集资金进行现金管理,投资相关产品情况	[illegible]
用超募资金永久补充流动资金或归还银行贷款情况	[illegible]
募集资金结余的金额及形成原因	[illegible]
募集资金其他使用情况	[illegible]