公司代码：688428　　　　公司简称：诺诚健华

诺诚健华医药有限公司

2023 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。2023年度，公司实现净利润-6.46亿元，剔除非现金部分（未实现汇兑损益及股权激励费用）后为-4.91亿元。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7.57亿元，与上年同期相比增长16.73%。

随着临床项目的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，并获批在大湾区及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2023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	09969	诺诚健华-B

公司存托凭证简况

□适用 √不适用

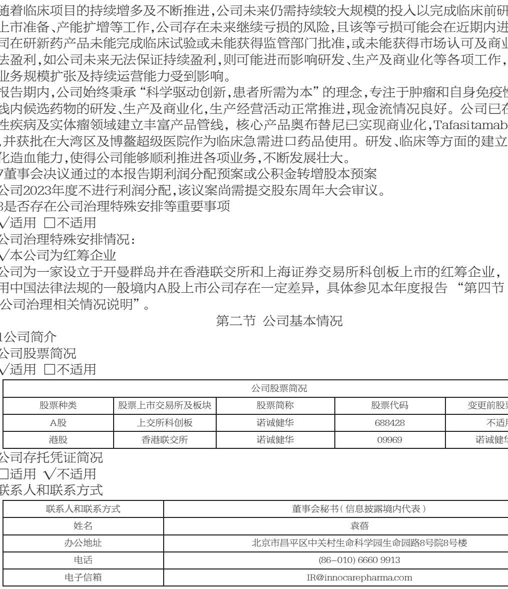
联系人和联系方式

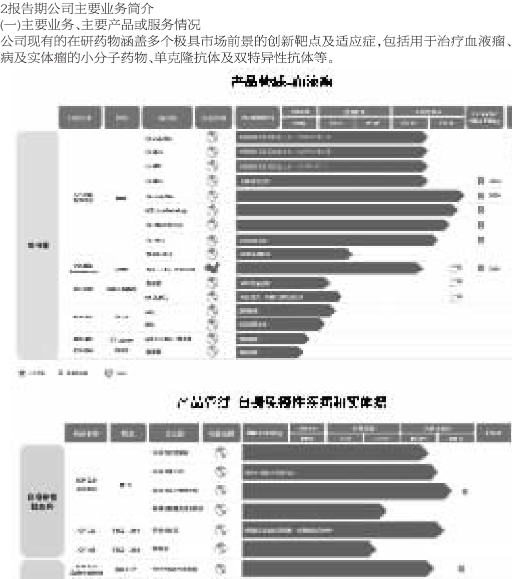
联系人和联系方式	董事会秘书（信息披露境内代表）
姓名	袁蓓
办公地址	北京市昌平区中关村生命科学园生命园路8号院8号楼
电话	(86-010) 6660 9913
电子信箱	IR@innocarepharma.com

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.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Tafasitamab、ICP-248、ICP-B02、ICP-490、ICP-B05）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。

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；第二款基石产品Tafasitamab联合来那度胺疗法，已在美国及欧洲获批上市用于复发或难治性DLBCL；加速研发涵盖多种重要的血液肿瘤靶点（例如BCL-2、CD20xCD3、E3 Ligase及CCR8）的多种药物；已在中国建立高效且专注的商业化团队。

血液瘤领域的全面覆盖及作用机制

奥布替尼用于治疗血液瘤

截至2024年3月28日，已有超过1,100名患者在临床试验中接受奥布替尼的治疗。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，同时奥布替尼获得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。此外，仍有多项一线及二线适应症的注册性临床在中国及美国同时进行中。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。

奥布替尼用作治疗复发或难治性MZL

MZL是一种惰性B细胞非霍奇金淋巴瘤，是中国第二高发的淋巴瘤，占所有淋巴瘤的8.3%，主要影响中老年人。MZL的年发病率在全球范围内逐年增加。一线治疗后，复发或难治性MZL患者缺乏有效的治疗选择。

2023年4月，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。2023年6月16日，公司在第17届国际恶性淋巴瘤会议（ICML）口头报告中展示了奥布替尼的最新临床数据。奥布替尼在中国复发或难治性MZL患者中展现出持续缓解的高应答率和良好的耐受性。主要终点是IRC根据Lugano 2014标准评估的ORR。

入组患者中，大部分患者处于疾病晚期，IV期患者占比75.9%。中位随访时间24.3个月，IRC评估的ORR为58.9%，中位DOR为34.3个月，中位PFS尚未达到，12个月的PFS率和OS率分别为82.8%和91%。治疗耐受性良好，大多数TRAE为1-2级。

此外，公司正在进行一项随机、对照、双盲的III期临床试验，以评估奥布替尼联合来那度胺和利妥昔单抗(R2)对照安慰剂联合R2在复发或难治性MZL患者中的有效性和安全性。

根据2023年美国血液学协会（ASH）年会公布的数据（数据来源：Jiadai Xu, Lu-Ya Cheng, Yang Ke, et al. Blood 2023; 142 (Suplement 1): 6146.），奥布替尼联合利妥昔单抗在MZL中具有令人鼓舞的抗肿瘤活性及良好的安全性。在10名患者中，3名(30%)获得CR，6名(60%)获得PR，ORR达90%。中位随访13.0个月（范围7.8-24.7个月）后，未达到中位PFS，6个月PFS率为100%。由于没有发生死亡，因此无法评估OS。截至2023年5月6日，8名患者接受奥布替尼维持治疗，维持治疗的中位持续时间为9.6个月（范围3.0-17.8个月）。维持治疗期间的ORR为75%(6/8)，其中1名患者病情稳定(SD)，1名患者病情进展(PD)。没有观察到严重的不良事件，未报告与脱靶相关的AE，如心房颤动、腹泻和大出血。

奥布替尼用作治疗复发或难治性MCL

MCL是B细胞非霍奇金淋巴瘤的一种亚型，由淋巴结滤泡套区B淋巴细胞恶性转化引起。MCL最常见于中位年龄为60岁的男性，大多数患者在确诊时处于晚期。尽管一线血免疫疗法的反应率较高，多数患者仍会复发并需要后续治疗。截至目前，复发或难治性MCL尚无标准疗法，FDA批准的疗法仍然有限，CR率低，缓解时间短，老年患者的安全性和耐受性较差。

2023年5月2日，血液学顶级刊物《Blood》子刊《Blood Advances》（美国血液学会杂志）发表了奥布替尼在复发或难治性MCL患者中的临床研究结果。奥布替尼在长期随访后针对复发或难治性MCL患者显示出显著疗效和良好的耐受性。

研究合计共有106名患者入组，截至2023年6月9日，中位随访时间46.98个月。当以传统的计算机断层扫描（CT）方法测量时，经研究者评估，ORR为83%，CR为35.8%，CRu为3.8%，PR为43.4%。患者实现快速应答。中位DOR与PFS分为别25.79个月和24.94个月，中位OS为56.21个月。奥布替尼表现出良好的耐受性与安全性数据。

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于2023年上半年完成，预计于2024年下半年提交NDA。此前奥布替尼已获FDA授予突破性疗法认定（BTD）。在美国、中国及其他国家和地区复发或难治性MCL患者中，奥布替尼展现出一致的疗效和安全性。

一项评估奥布替尼、来那度胺、利妥昔单抗（OLR）用于未经治疗的MCL患者的前瞻性的、多中心、单臂II期研究（数据来源：Huilai Zhang, Liping Su, Lihong Liu, et al. Blood 2023; 142 (Supplement 1): 736.）数据显示，完成6个治疗周期诱导治疗可评估的21名患者（75%）中，16名（76.2%）达到CR，5名（23.8%）达到PR，ORR达到100%。此外，21名患者中的18名患者可进行MRD评估，该18名患者的PB-MRD与BM-MRD均为阴性。中位DOR与中位PFS尚未达到，12个月的PFS率和OS率分别为90.9%和92.3%。

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，本次研究的主要终点是IRC评估的PFS。III期注册型临床试验正在中国53个临床试验中心进行，2023年上半年公司已完成患者一线CLL患者的招募，预计2024年下半年提交NDA。

奥布替尼用于MCL一线治疗

公司将启动奥布替尼针对一线MCL患者，一项随机、双盲、多中心的全球III期临床试验，以奥布替尼联合利妥昔单抗及苯达莫司汀对比苯达莫司汀。

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个临床试验中心招募患者。

约有40%的DLBCL患者最终会发展到复发或难治。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。

2022年，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名患者联合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。

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2023年6月26日的数据，中位随访时间为52.4个月，42.5%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的中位时间分别为52个月和50个月。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。

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）

公司在EHA2023年年会期间，公布了无化疗联合治疗方案（奥布替尼、泊马度胺、利妥昔单抗序贯高剂量甲氨蝶呤）治疗新诊断的pCNSL患者的II期研究初步结果。

这是首个在化疗前采用靶向药联合疗法治疗新诊断的pCNSL的研究。奥布替尼、泊马度胺和利妥昔单抗联合治疗方案展现了较高的ORR和良好的耐受性，展现了无细胞毒性一线治疗pCNSL的潜力。

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%。

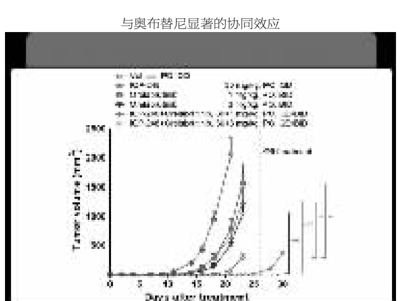
奥布替尼联合免疫化疗具有耐受性和可控性。这些研究中观察到的安全性与之前临床试验的结果一致。至今，尚未在pCNSL患者中观察到新的安全问题。

奥布替尼联合ICP-248（BCL-2抑制剂）

BTK抑制剂的出现彻底改变了B细胞恶性肿瘤特别是CLL/SLL和MCL的治疗方式。BTK抑制剂的研发改变了CLL的治疗模式，从重复固定疗程的化学免疫疗法变为连续每日口服治疗。在一线CLL治疗中，相比化学免疫疗法BTK抑制剂改善了患者的PFS，相比氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗的化学免疫疗法BTK抑制剂改善了患者的OS。然而，BTK抑制剂并不能完全消除肿瘤细胞，微小残留病灶阴性(uMRD)较为罕见，而长时间给药增加了患者出现耐药及药物毒性的风险。

BCL-2是一种抗凋亡蛋白，使细胞抵抗程序性死亡。BCL2表达异常与B细胞恶性血液肿瘤的发生发展密切相关。

与奥布替尼显著的协同效应



BCL-2抑制剂和BTK抑制剂的联用可能加深CLL和MCL患者的应答程度并诱导更长的缓解持续时间。对于CLL/SLL患者，上述联用策略还提供了固定疗程选择。公司正在探索奥布替尼联用ICP-248治疗CLL/SLL和MCL的潜力，双口服药物联用相比静脉注射提供了更好的可及性。

ICP-B04(Tafasitamab)

Tafasitamab联合来那度胺的疗法获正式纳入当前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。

患者可及性方面，截至2024年3月28日，Tafasitamab已获北京、上海、河北、海南、苏州、无锡、佛山、成都等27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已在中国香港获批，并获批在大湾区及博鳌超级医院作为临床急需进口药品使用。

公司已成功完成Tafasitamab II期桥接注册性临床试验的患者入组，预计在2024年第二季度向CDE递交NDA，并预计于2025年上半年获批。这是一项单臂、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，主要终点为研究者及IRC评估的ORR，次要终点为DCR、DoR、PFS、TTP、反应时间（TTR）、OS及安全性等。

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不适合ASCT的复发或难治DLBCL成人患者。Tafasitamab是美国第一个获批用于DLBCL的二线疗法。Tafasitamab相比其他CD19靶向免疫疗法具有相似的疗效和B-NHL中更稳定的表达，有潜力成为B-NHL的另一种基础疗法。

Tafasitamab联合来那度胺疗法已获中国香港卫生署批准用于不符合ASCT条件的复发或难治性DLBCL成年患者。在海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区及大湾区，Tafasitamab联合来那度胺疗法已作为临床急需药品获批在瑞金海南医院及广东祈福医院为符合条件的DLBCL患者使用。

ICP-248

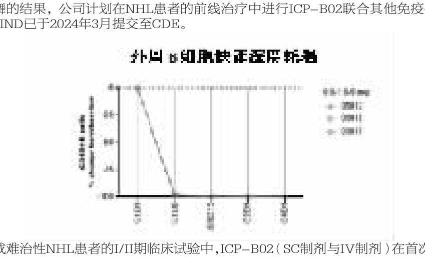
ICP-248是一款新型口服高选择性BCL2抑制剂，BCL2是细胞凋亡通路的重要调控蛋白，其表达异常与多种恶性血液肿瘤的发生发展相关。BCL-2抑制剂通过激活导致癌细胞快速凋亡的内源性线粒体凋亡途径而显示出抗肿瘤作用。公司开发的ICP-248具有更高的代谢稳定性和更少的药物与药物相互作用（DDI）。鉴于奥布替尼卓越的安全性及疗效，公司相信ICP-248与奥布替尼联用，将可能克服现有BCL-2抑制剂的耐药性，并计划将其用于治疗CLL/SLL和其他NHL。公司计划ICP-248与奥布替尼联合用药用于治疗CLL/SLL和其他恶性血液肿瘤。

截至目前，中国大陆地区I期临床试验正在进行，这是一项开发性、多中心的I期剂量爬坡和剂量拓展临床试验旨在评估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与其他NHL）中的安全性及初步有效性。初步结果显示了ICP-248优于其他BCL-2抑制剂的良好安全性，以及相对低剂量高暴露量下良好的PK数据。截至目前，17例患者已给药，6例100毫克QD RP2D剂量下给药的可评估患者中，3例达到CR且其中2例实现微小残留病灶阴性（uMRD），ORR达到100%。与奥布替尼联用针对CLL/SLL一线治疗的IND申请已于2024年3月获批。作为公司全球化战略的重要组成，ICP-248的IND申请已于2024年1月获得FDA获批。

ICP-B02(CM355)

ICP-B02是公司与康诺亚共同开发的一款用于治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤的CD20xCD3双特异性抗体。在临床前研究中，与主要竞品相比，其展现出了更强的TDCC活性，细胞因子释放更少。

截至2024年3月28日，静脉输注（IV）制剂爬坡已经完成，皮下（SC）制剂正在进行患者评估。IV制剂与SC制剂的初步数据均显示ICP-B02对于FL患者与DLBCL患者具有良好的疗效。所有接受6毫克及以上剂量治疗的13例患者均实现应答，ORR达到100%。SC制剂组中的9例可评估患者中，ORR达到100%（9/9），CRR达到77.8%（7/9），其中2例DLBCL患者达到CR。多数应答患者仍在持续接受治疗并持续应答。基于ICP-B02单药治疗令人鼓舞的结果，公司计划在NHL患者的前线治疗中进行ICP-B02联合其他免疫化疗的剂量扩展研究，联合疗法的IND已于2024年3月提交至CDE。



在针对复发或难治性NHL患者的I/II期临床试验中，ICP-B02（SC制剂与IV制剂）在首次注射后，诱导了外周B细胞的深度和持续耗竭。鉴于B细胞在多种严重自身免疫性疾病中的关键作用，ICP-B02可能在严重自身免疫性疾病中取得更广泛的应用，并具有更好的可及性和耐受性。

ICP-490

ICP-490是创新口服下一代CRBN E3连接酶调节剂，靶向免疫调节药物（IMiD），通过靶向蛋白质降解（TPD）调节免疫系统和其他生物靶标。

通过特异性结合CRL4CRBN-E3连接酶复合物，ICP-490诱导转录因子的泛素化降解，包括IKZF1（Ikaros）和IKZF3（Aiolos）。在体内药效研究中，ICP-490在MM和DLBCL异种移植模型中体现出良好的抗肿瘤作用。ICP-490在体外和体内药效研究中克服了对前几代CRBN调节剂的获得性耐药。此外，ICP-490通过增强ADCC活性，在临床前研究中与CD38抗体daratumumab展现出协同作用，为临床联合治疗提供了科学依据。

2023年4月18日，公司在2023年美国癌症研究协会（AACR）年会上口头展示了ICP-490的初步数据。细胞活性检测显示，ICP-490对MM和NHL（包括DLBCL）细胞系显示了良好的体外药效，在来那度胺耐药细胞系中也表现出优异的抗增殖活性，对正常人体细胞未显示出细胞毒性。体内疗效研究进一步证实了ICP-490对MM和DLBCL小鼠模型的有效性。

ICP-490的免疫调节活性已在单克隆抗体的组合治疗中得到证实，低剂量的ICP-490稳步诱导IL-2和粒酶B，并极大提高CD38单抗Daratumumab在MM中的疗效。对于NHL，ICP-490与BTK抑制剂奥布替尼联合使用时显示出协同杀伤肿瘤的作用，为临床联合治疗提供了科学依据。

截至2024年3月28日，公司正在中国进行针对MM患者的I期剂量递增试验。ICP-490具有良好的耐受性，安全性数据支持更高的剂量爬坡，并在一名MR患者中观察到初步有效性。PD分析显示了生物标志物Aiolos (IKZF3) 与Ikaro (IKZF1) 的深度降解。2023年9月，ICP-490联合地塞米松的临床试验IND获得CDE批准。ICP-490显示出彻底改变MM治疗方法以及通过单药或联合疗法用于其他肿瘤的巨大潜力。

ICP-B05(CM369)

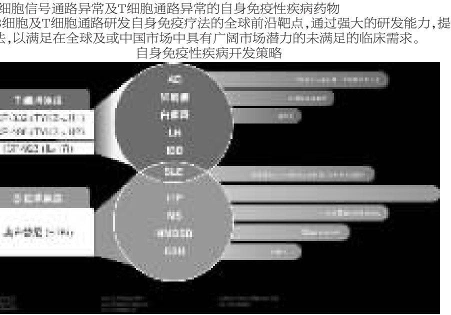
ICP-B05是一种抗C-C基序趋化因子受体8(CCR8)单克隆抗体，是由公司与康诺亚共同开发的一种潜在同类首创药物，可作为单一疗法或联合其他疗法用于治疗各种癌症。研究发现作为一种在肿瘤浸润的调节性T细胞(Treg)上特异性高表达的趋化因子受体，ICP-B05与Treg上的CCR8特异结合，并通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)作用清除免疫抑制性Treg，以解除TME中的肿瘤抑制，而不对外周组织产生影响。ICP-B05有潜力选择性清除肿瘤微环境中的Treg，比其他免疫疗法更具特异性，并有望通过协同现有管线增强公司实体瘤领域实力。

公司正在进行I期临床试验，以评估ICP-B05在晚期实体瘤与复发或难治性NHL受试者中的安全性、耐受性、药代动力学特征及疗效。实体瘤方面，剂量已递增至150毫克，150毫克同时也是NHL的初始设计剂量。ICP-B05耐受性良好，未观察3级或以上的AE。初步数据显示了高靶点占有下良好的药代动力学特性，并观察到调节性T细胞的耗竭。NHL方面，NHL患者在首次肿瘤评估时达到PR，展现了初步有效性。剂量爬坡仍在进行，公司将在收集单药治疗的安全性数据后，探索ICP-B05与其他免疫疗法联合用于各类肿瘤适应症。

2.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，以满足在全球及或中国市场中具有广阔市场潜力的未满足的临床需求。

自身免疫性疾病开发策略



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。

2023年上半年，公司已公布奥布替尼治疗ITP的PoC数据，特别是对糖皮质激素(GC)或静脉注射免疫球蛋白(IVIG)敏感的ITP患者，中国注册性III期临床试验正在进行中。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。此外，公司正在推进其他自身免疫性疾病适应症（包括NMOSD）的II期临床试验，并评估潜在适应症如CSU与化脓性汗腺炎（HS）等。

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、LN、CD、UC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

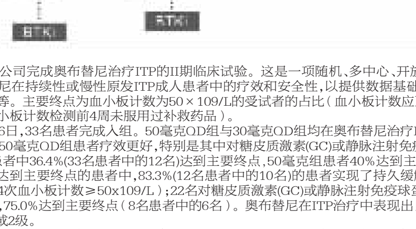
BTK是TEC家族成员，在B淋巴细胞、肥大细胞、巨噬细胞、单核细胞及中性粒细胞中表达，是BCR信号通路中的关键激酶，可调节B细胞增殖、存活、分化及细胞因子表达。BTK相关信号通路的异常激活可介导自身免疫性疾病。BTK已成为自身免疫性疾病新的热门治疗靶点。由于奥布替尼的高靶点选择性及良好的安全性，公司正评估将奥布替尼用作治疗多种自身免疫性疾病的新型疗法。

奥布替尼用于治疗ITP

ITP也被称为免疫性血小板减少性紫癜，是一种获得性免疫介导的疾病，其特征是外周血血小板计数减少，导致瘀伤和出血的风险增加。ITP主要发病机制是血小板自身抗原免疫耐受性丢失。这种因自身抗体和细胞毒性T淋巴细胞导致的免疫不耐受将使血小板破坏加速及巨核细胞产生血小板不足。

全球ITP患者达数十万人，其中美国发病率为每10万人23.6例，中国发病率为每10万人9.5例。现有疗法，包括皮质类固醇、血小板生成素受体激动剂、CD20单抗和脾酪氨酸激酶抑制剂缺乏长期耐受性或持续缓解。对一线疗法应答不足的患者迫切需要创新、安全、有效的疗法。

BTK是B细胞受体信号通路中的关键激酶，对活化B淋巴细胞、巨噬细胞和其他免疫细胞以及在ITP病理过程中产生抗体至关重要。全球还没有BTK抑制剂被批准用于治疗ITP患者。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

2023年上半年，公司完成奥布替尼治疗ITP的II期临床试验。这是一项随机、多中心、开放标签的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，以提供数据基础用于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，血小板计数检测前4周未服用过补救药品）。

截至2023年2月6日，33名患者完成入组。50毫克QD组与30毫克QD组均在奥布替尼治疗ITP的过程中表现出良好的安全性。50毫克QD组患者疗效更好，特别是其中对糖皮质激素(GC)或静脉注射免疫球蛋白(IVIG)敏感的患者。所有患者中36.4%(33名患者中的12名)达到主要终点，50毫克组患者40%达到主要终点(15名患者中的6名)；在12名达到主要终点的患者中，83.3%(12名患者中的10名)的患者实现了持久缓解（14-24周期间6次就诊中至少有4次血小板计数≥50x109/L）；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：50毫克组，75.0%达到主要终点（8名患者中的6名）。奥布替尼在ITP治疗中表现出良好的安全性，所有TRAE均为1级或2级。

2023年6月12日，奥布替尼治疗ITP的II期临床试验PoC数据口头发表于欧洲血液学协会（EHA）2023年年会。

奥布替尼治疗ITP已取得PoC，中国注册性III期临床试验正在进行中，首例患者于2023年10月入组。公司预计2024年末或2025年初完成患者招募。

鉴于BTK抑制剂在ITP中展现出的优势，如巨噬细胞介导的血小板破坏减少和致病性自身抗体减少，公司将奥布替尼定位为治疗特发性疾病的优选疗法。

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。

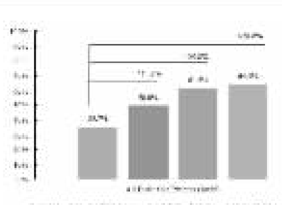
SLE的产生原因包括家族史、激素、不健康的生活方式、环境因素、药物和感染。预计到2025年，中国SLE患者人数将达到106万人，2020年至2025年复合年增长率为0.7%，到2030年将达到约109万人，2025年至2030年复合年增长率为0.5%。

开发进展

在中国，奥布替尼对SLE的IIa期临床试验取得积极结果。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。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。

Phase IIa SRI-4 12个星期应答率



基于IIa期结果，公司正在中国40个临床试验中心为IIb期临床试验招募患者，患者招募工作已于2023年第二季度开始。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，其他次要终点包括首次发作时间、类固醇剂量减少、蛋白尿、关节肿痛变化、补体C3、补体C4及抗dsNDA抗体水平相对于基线的变化等。公司计划进行中期数据分析并与CDE沟通下一步临床计划。

基于IIa期结果，奥布替尼有潜力成为首个有效治疗SLE患者的BTK抑制剂，其口服给药相比常用的注射SLE药物具有明显的优势。

奥布替尼用于治疗MS

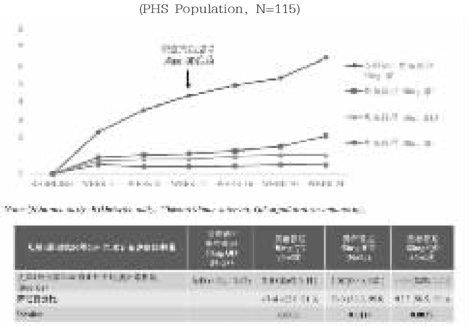
开发进展

公司已完成旨在评估奥布替尼治疗复发缓解型多发性硬化症（RRMS）患者的全球II期临床研究。

公司MS全球II期临床试验的24周数据与此前公布的12周数据保持了相同的疗效性与安全性，三个治疗组均以剂量依赖的方式（Cmax driven）达到主要终点。在4周的治疗后，三个治疗组均显示出Gd+ T1累计新发病灶数量受控，疗效持续到24周。与安慰剂组（在第12周改变为奥布替尼50毫克 QD）相比，80毫克QD组Gd+ T1累计新发病灶数量在第24周降幅达92.3%。相较于其他已获批或研发中的MS疗法，这一数据处于领先地位。

24周Gd+ T1累计新发病灶修正后平均累计数量

(PHS Population, N=115)



80毫克QD组Gd+ T1累计新发病灶数量减少率最高，24周内病变控制效果最好，肝脏相关TEAEs发生率最低，展现出其作为MS领先疗法的潜力。共计报告两例ALT/AST〉8xULN，其中一例位于50毫克BID组，另一例位于50毫克QD组。80毫克QD组的安全性与安慰剂组相似。公司目前正在与FDA紧密沟通，以解除部分临床搁置。

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。2023年5月，公司与渤健已完成权益过渡。

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，可能使所有类型的MS患者，特别是SPMS患者和PPMS患者临床获益。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2024年3月28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

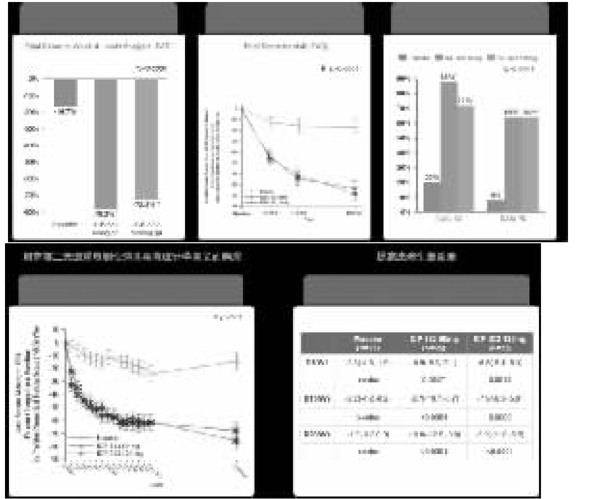
ICP-332是诺诚健华具有全球自主知识产权的1类创新药，属于新型口服TYK2抑制剂。TYK2是一种非受体酪氨酸激酶，属于Janus激酶（JAK）家族，是JAK-STAT信号通道上一个重要激酶，在T细胞炎症发病机制上起到重要作用。作为高选择性的新型TYK2抑制剂，ICP-332对TYK2具有强效抑制活性，对JAK2的选择性高达约400倍，可减低因JAK2抑制所致不良反应。因此，通过选择性抑制TYK2，ICP-332可能成为多种自身免疫性疾病的潜在疗法，例如AD、银屑病、银屑病关节炎、SLE、IBD、皮肌炎和葡萄膜炎，且具有更好的安全性。

AD是最常见的皮肤湿疹之一，会引起瘙痒、红肿和炎症。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。在中国，根据弗若斯特沙利文分析，2019年AD患者已达6,570万人，预计2030年中国AD患者将达到8,170万人，年复合增长率为1.7%。对于中度和重度患者来说，AD可能会因反复瘙痒而严重影响生活质量，根据相关数据（数据来源：J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Apr; 9(4): 1488－1500），33%至90%的成年患者会出现睡眠障碍。因此，减轻瘙痒是大多数中重度AD患者的迫切需要。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

2023年12月，公司公布了ICP-332随机、双盲、安慰剂对照的II期临床试验的积极PoC数据，该试验旨在评估治疗中重度AD患者的安全性、有效性、PK及PD特性。75名患有中重度AD成年受试者，随机入组80mg QD治疗组、120mg QD治疗组和安慰剂组（各25名），患者接受了4周的治疗和28天的安全性随访。

ICP-332在接受治疗4周的患者中表现出卓越的疗效和安全性，ICP-332在80毫克和/或120毫克剂量组达到了多个有效性终点，包括EASI 50、EASI 75、EASI 90（EASI评分较基线改善≥50%，75%，90%）及研究者整体评估（IGA）0/1（即皮损完全清除或基本清除）等。



每日一次80毫克和120毫克两个剂量组中，湿疹面积和严重程度指数（EASI）评分较基线的平均百分比变化分别达到78.2%和72.5%，与安慰剂组的16.7%相比，具备显著的统计学差异（p〈0.0001）。在每日一次80毫克和120毫克两个剂量组中，EASI 75分别达到64%和64%，与安慰剂组的8%相比，具备显著的统计学差异（p〈0.0001）。在每日一次80毫克剂量组，与安慰剂组相比，EASI 75改善56%，EASI 90改善40%，（IGA）0/1改善32%，瘙痒严重程度数字评分量表（NRS）≥4改善56%，具备显著的统计学差异（p〈0.01）。

同时，受试者的瘙痒指数得到明显改善。根据NRS测量，在80毫克和120毫克剂量组中，接受ICP-332治疗的患者从第2天起，瘙痒严重程度和频率均得到快速改善，具备显著的统计学差异（p〈0.01）。

ICP-332在AD患者中安全性及耐受性良好，所有TRAE均为轻度或中度，两个治疗组的总体不良事件发生率均与安慰剂组相当。

2024年3月，ICP-332 II期临床的最新数据在2024年美国皮肤病学会年会（AAD）以重磅口头报告形式发布。

ICP-332 II期研究的积极结果在AD及其他自身免疫性疾病展现了巨大的潜力，并为AD提供了潜在的最佳疗法。公司将继续探索ICP-332在AD III期临床试验和多种免疫介导疾病中的潜力。公司预计于2024年在中国启动AD III期临床试验的患者入组，并启动中国第二个适应症的临床试验和美国临床试验。

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，ICP-488通过高度特异性结合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。公司拟开发ICP-488用于治疗自身免疫性疾病，如银屑病、银屑病关节炎、SLE、LN和IBD等。与ICP-332一起，ICP-488将进一步丰富公司的TYK2产品组合。

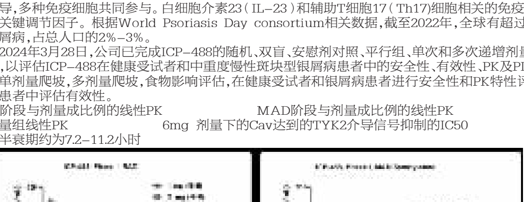
银屑病是一种免疫介导疾病，全身炎症导致皮肤上出现凸起的鳞状斑块。典型的临床表现为鳞状斑块，在身体局部或广泛分布，治疗较为困难。银屑病的病因涉及遗传、免疫、环境等多种因素。免疫反应主要由T淋巴细胞介导，多种免疫细胞共同参与。白细胞介素23（IL-23）和辅助T细胞17（Th17）细胞相关的免疫通路是银屑病的关键调节因子。根据World Psoriasis Day consortium相关数据，截至2022年，全球有超过1.25亿人患有银屑病，占总人口的2%-3%。

截至2024年3月28日，公司已完成ICP-488的随机、双盲、安慰剂对照、平行组、单次和多次递增剂量的I期临床试验，以评估ICP-488在健康受试者和中重度慢性斑块型银屑病患者中的安全性、有效性、PK及PD特性。研究包括单剂量爬坡，多剂量爬坡，食物影响评估，在健康受试者和银屑病患者进行安全性和PK特性评估，并在银屑病患者中评估有效性。

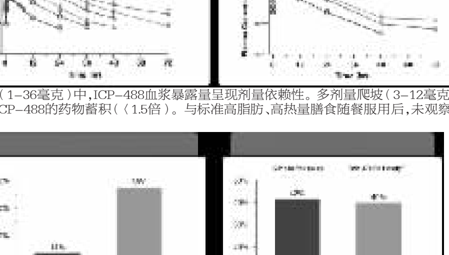
SAD阶段与剂量成比例的线性PK　　MAD阶段与剂量成比例的线性PK

单剂量组线性PK　　6mg 剂量下的Cav达到的TYK2介导信号抑制的IC50

平均半衰期约为7.2-11.2小时



单剂量爬坡（1-36毫克）中，ICP-488血浆暴露量呈现剂量依赖性。多剂量爬坡（3-12毫克，每日一次给药）中未观察到ICP-488的药物蓄积（〈1.5倍）。与标准高脂肪、高热量膳食随餐服用后，未观察到明显的PK数据变化。



在接受治疗4周的患者中，ICP-488展示了有效性。在每日一次6毫克剂量组中，银屑病面积和严重程度指数（PASI）评分较基线变化百分比的最小二乘均值较安慰剂组（13.8%）相比改善了23.7%，具有统计学意义。6毫克组PASI 50的应答率较安慰剂组（0%）改善42%。所有的TEAE和TRAE均为轻度或中度，ICP-488治疗组和安慰剂组的发生率相当。

ICP-488的PK数据、安全性和有效性数据支持推进其进入银屑病的II期临床试验。

ICP-488针对银屑病的II期临床试验正在进行中，公司预计2024年底完成患者入组并获得顶线数据。

3.打造用于实体瘤治疗的具有竞争力的药物组合

公司通过结合精准治疗和肿瘤免疫，覆盖实体瘤治疗领域。缺乏药物说明、缺乏适龄剂型、剂量及药物匮乏是儿科用药经常面临的问题，公司坚信潜在同类最佳药物ICP-723将使公司能够在实体瘤治疗领域建立坚实的基础。

为了造福更多患者，公司加快全球临床研究，通过临床合作评估ICP-189联合伏美替尼治疗晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的抗肿瘤活性和安全性。公司快速成熟的早期管线，包括基石疗法ICP-B05以及ICP-033针对致癌基因的肿瘤免疫疗法，将为中国和全球患者提供具有竞争力的实体瘤治疗方案。

ICP-723(Zurletrectinib)

ICP-723是第二代泛TRK抑制剂，用于治疗未接受过TRK抑制剂治疗，以及对第一代TRK抑制剂产生耐药的携带NTRK融合基因的晚期或转移性实体瘤患者。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。

作用机理

TRK家族由分别称为TRKA、TRKB和TRKC的三种蛋白质组成，它们分别由神经营养受体酪氨酸激酶基因NTRK1、NTRK2和NTRK3编码。TRK在维持正常神经系统功能中发挥着重要作用。分离NTRK基因或NTRK基因融合体的异常连接会导致多种不同肿瘤的发生，其中婴儿纤维肉瘤、唾液腺癌和甲状腺癌的发病率较高。NTRK融合同样在软组织肉瘤、唾液腺乳腺类似分泌癌、肺癌、结直肠癌、黑色素瘤、乳腺癌等中以较低概率检测到。

开发进展

ICP-723已在中国大陆地区启动针对NTRK基因融合阳性的晚期实体瘤的成人和青少年（12岁+）患者的II期注册性临床试验。针对儿童患者（2周岁到12周岁）新剂型的IND申请已于2023年7月获CDE批准。截至2024年3月28日，公司预计将在近期完成患者入组，并预计2024年末或2025年初在中国大陆递交NDA。截至目前已观察到80%-90%的ORR。Zurletrectinib被证明可以克服对第一代TRK抑制剂的获得性耐药，为TRKi治疗失败的患者带来希望。此外，针对儿科人群（2≤年龄≤12）的IND申请也于2023年7月获CDE批准，儿科患者正在入组中，1名达到PR。

ICP-189

ICP-189是一种强效口服SHP2变构抑制剂，对其他磷酸酶具有很好的选择性。ICP-189可作为联用其他抗肿瘤药的基石疗法，旨在为实体瘤提供新的临床治疗方法。SHP2是RAS-MAPK信号通路上游的关键调节因子，在多种致癌激酶的信号传导中发挥重要作用，SHP2同时也是PD-1信号传导的关键信号分子，使SHP2抑制剂可以与多种靶向疗法和免疫肿瘤疗法联用。

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，同样显示出初步活性。ICP-189的体内有效性通过PD调节得到验证，ICP-189暴露水平与肿瘤中p-ERK和DUSP6 mRNA水平降低相关。

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PK特征及初步抗肿瘤活性。截至2024年3月28日，120毫克QD剂量递增已完成，未观察到DLT与3级或以上的AE。160毫克剂量组的患者招募正在进行。ICP-189显示出剂量依赖的PK特性与较长的半衰期。120毫克剂量下，ICP-189针对MAPK信号通路下游生物标志物DUSP6的90%抑制浓度（IC90）下实现足够暴露。在ICP-189单药治疗中观察到初步疗效，20毫克剂量组别中的1名宫颈癌患者达到PR并持续了14个治疗周期。

ICP-189 Ib期临床试验将探索多种联用疗法，包括与第三代EGFR抑制剂联用治疗非小细胞肺癌，与抗PD-1抗体联用治疗多种癌症。2023年7月14日，公司与致力于加速创新生物制药疗法全球开发的ArriVent共同宣布开展临床合作，以评估公司新型SHP2变构抑制剂ICP-189与ArriVent高脑渗透性、广泛活性突变选择性EGFR抑制剂伏美替尼的联合用药。临床前研究表明，ICP-189与伏美替尼联用可以克服对第三代EGFR抑制剂的耐药突变。

截至2024年3月28日，ICP-189联合伏美替尼的Ib期临床试验正在进行中，并于2024年3月完成首例患者给药，为改善晚期或转移性非小细胞肺癌患者的生活质量提供了另外一种潜在治疗选择。

2023年第一季度末，ICP-189获得FDA的IND批准。

ICP-192(Gunagratinib)

Gunagratinib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。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%。

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。

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，尚未达到）。没有患者因TRAE而停止治疗或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（52.9%）。公司已于2023年上半年在中国大陆地区启动注册性II期临床试验。

ICP-033

ICP-033是一款公司自主研发的多激酶抑制剂，通过作用于盘状结构域受体1（DDR1）、血管内皮生长因子受体（VEGFR）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2024年3月28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量供应。

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《中华人民共和国民法典》《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

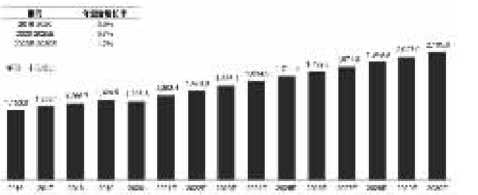
1.行业的发展阶段、基本特点、主要技术门槛

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%。

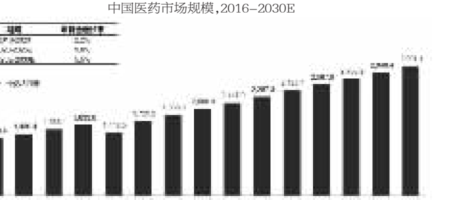
全球医药市场规模，2016-2030E



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。

中国医药市场规模，2016-2030E



数据来源：上市公司年报，弗若斯特沙利文分析

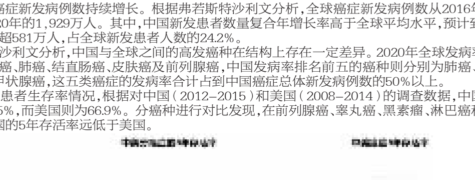
（2）抗肿瘤药物市场发展概况

肿瘤是指机体在各种致瘤因子作用下，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%。

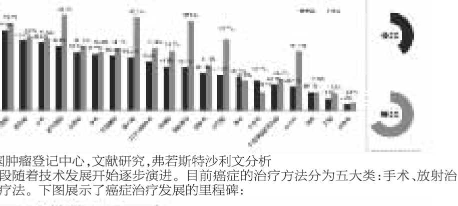
根据弗若斯特沙利文分析，中国与全球之间的高发癌种在结构上存在一定差异。2020年全球发病率前五的癌症分别为乳腺癌、肺癌、结直肠癌、皮肤癌及前列腺癌，中国发病率排名前五的癌种则分别为肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌及甲状腺癌，这五类癌症的发病率合计占到中国癌症总体新发病例数的50%以上。

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

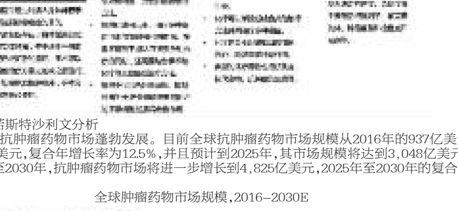
癌症的治疗手段随着技术发展开始逐步演进。目前癌症的治疗方法分为五大类：手术、放射治疗、化疗、靶向治疗以及免疫疗法。下图展示了癌症治疗发展的里程碑：



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%。

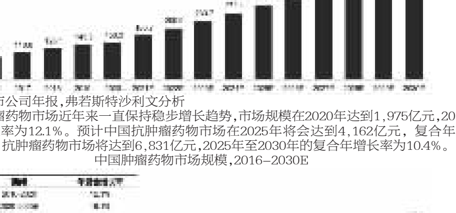
全球肿瘤药物市场规模，2016-2030E



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%。

中国肿瘤药物市场规模，2016-2030E



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。

（下转B149版）