

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。

## 产品管线-血液瘤

药品名称	靶点	适应症	权益范围	IND Enabling	剂量扩展			关键性临床		Expected NDA Filing	市场
					PH1a	PH1b	PH II*	PH II**	PH III		
ICP-022/ 奥布替尼	BTK	r/r CLL/SLL	全球	中国国家药监局批准上市：2020年12月25日							★ CHN
		r/r MCL	全球	中国国家药监局批准上市：2020年12月25日							★ CHN,SG
		r/r MZL	全球	中国国家药监局批准上市：2023年4月21日							★ CHN
		r/r MCL	全球	全球研发状态						📅 2024	US
		1L: CLL/SLL	全球							📅 2024	
		MZL confirmatory	全球								
		1L: MCD DLBCL	全球								
		1L: MCL	全球		全球研发状态						
ICP-B04/ Tafasitamab	CD19	Tafa + LEN, r/r DLBCL	中国						📅 2024	📄	★ HK
		血液瘤	全球								
ICP-B02	CD3 x CD20	r/r DLBCL	全球	IV680剂量递增							
		r/r DLBCL	全球	IND已提交：剂量扩展联合疗法							
ICP-248	BCL2	NHL	全球	剂量递增							
		NHL	全球	美国剂量递增							
ICP-490	E3 Ligase	MM / DLBCL / 血液瘤	全球	剂量递增							
ICP-B05	CCR8	血液瘤	全球	剂量递增							

★ 上市药物    📄 注册性临床    📅 NDA

## 产品管线-自身免疫性疾病和实体瘤

药品名称	靶点	适应症	权益范围	IND Enabling	剂量扩展			关键性临床		Filed	市场
					PH1a	PH1b	PH II*	PH II**	PH III		
ICP-022/ 奥布替尼	BTK	系统性红斑狼疮	全球								
		多发性硬化症	全球	全球I期临床试验完成							
		原发性血小板减少症	全球							📄	
		视神经脊髓炎谱系疾病	全球								
ICP-332	TYK2 - JH1	特应性皮炎	全球	II期临床试验结果积极，III期临床启动中							
ICP-488	TYK2 - JH2	银屑病	全球								
ICP-723/ Zurletrectinib	pan-TRK	NTRK融合阳性肿瘤	全球						📄		
		胆管癌	全球						📄		
ICP-192/ Gunagratinib	pan-FGFR	胆管癌	全球								
		实体瘤	全球	剂量递增							
ICP-189	SHP2	+EGFR非小细胞肺癌	全球								
		实体瘤	全球	剂量递增							
ICP-B05	CCR8	实体瘤	全球	剂量递增							
ICP-033	VEGFR, DDR1	实体瘤	全球								

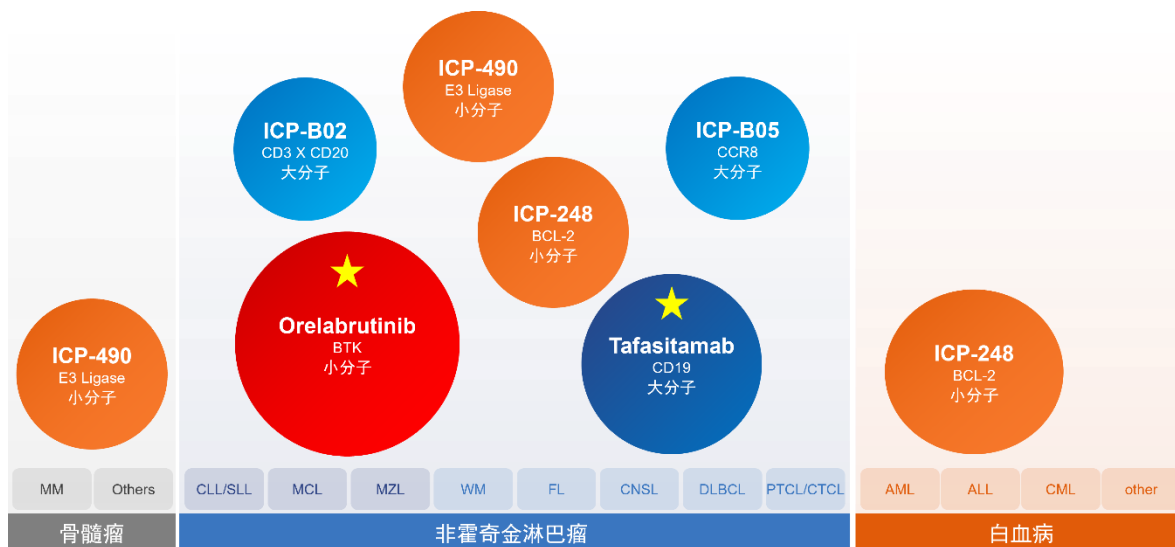
★ 上市药物    📄 注册性临床    📅 NDA

### 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，占有所有淋巴瘤的 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 (Supplement 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 分别为 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、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。

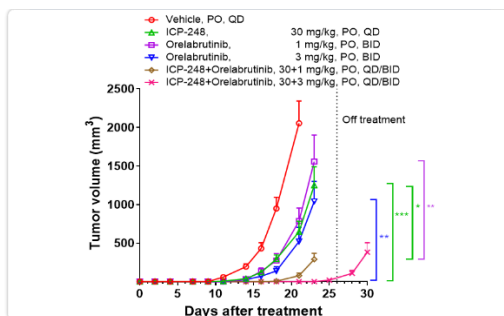
### **奥布替尼联合 ICP-248 (BCL-2 抑制剂)**

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 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。

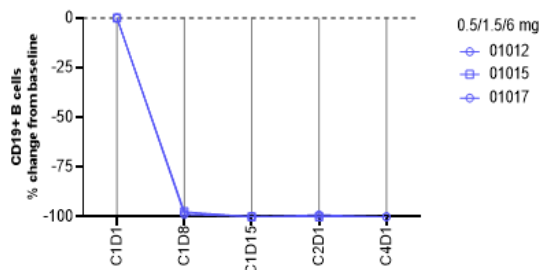
截至目前，中国大陆地区 I 期临床试验正在进行，这是一项开发性、多中心的 I 期剂量爬坡和剂量拓展临床试验旨在评估 ICP-248 在中国复发或难治性 B 细胞恶性肿瘤（主要包括复发或难治性 CLL/SLL 及复发或难治性 MCL 与其他 NHL）中的安全性及初步有效性。初步结果显示了 ICP-248 优于其他 BCL-2 抑制剂的良好安全性，以及相对低剂量高暴露量下良好的 PK 数据。截至目前，17 例患者已给药，6 例 100 毫克 QD RP2D 剂量下给药的可评估患者中，3 例达到 CR 且其中 2 例实现微小残留病灶阴性 (uMRD)，ORR 达到 100%。与奥布替尼联用针对 CLL/SLL 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。

外周 B 细胞快速深度耗竭



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 (Ikaro) 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)

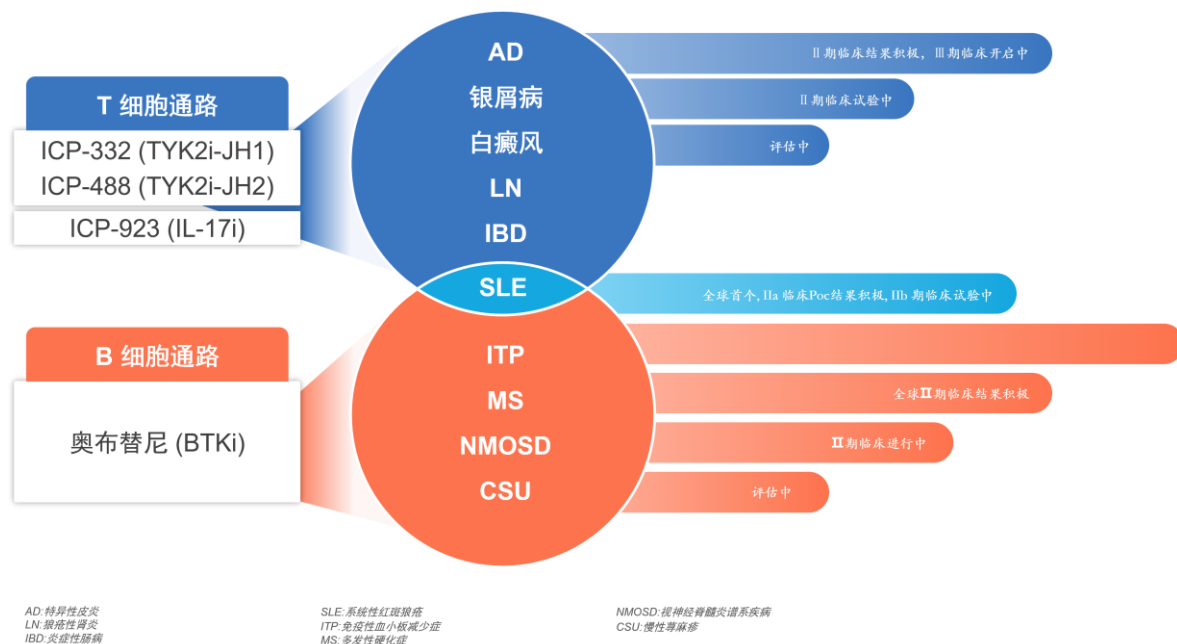
ICP-B05 是一种抗 C-C 基序趋化因子受体 8(CCR8)单克隆抗体，是由公司与康诺亚共同开发的一种潜在同类首创药物，可作为单一疗法或联合其他疗法用于治疗各种癌症。研究发现作为一种在肿瘤浸润的调节性 T 细胞(Treg)上特异性高表达的趋化因子受体，ICP-B05 与 Treg 上的 CCR8 特异结合，并通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)作用清除免疫抑制性 Treg，以解除 TME 中的肿瘤抑制，而不对外周组织产生影响。ICP-B05 有潜力选择性清除肿瘤微环境中的 Treg，比其他免疫疗法更具特异性，并有望通过协同现有管线增强公司实体瘤领域实力。

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。初步数据展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

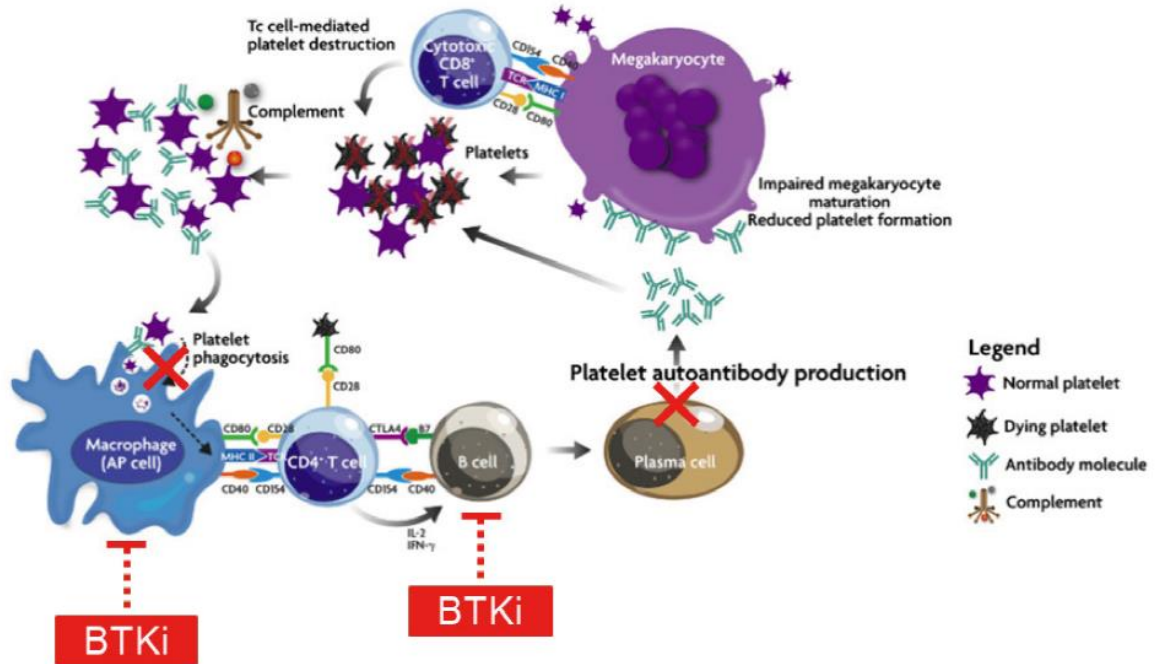
BTK 是 TEC 家族成员，在 B 淋巴细胞、肥大细胞、巨噬细胞、单核细胞及中性粒细胞中表达，是 BCR 信号通路中的关键激酶，可调节 B 细胞增殖、存活、分化及细胞因子表达。BTK 相关信号通路的异常激活可介导自身免疫性疾病。BTK 已成为自身免疫性疾病新的热门治疗靶点。由于奥布替尼的高靶点选择性及良好的安全性，公司正评估将奥布替尼用作治疗多种自身免疫性疾病的新疗法。

#### 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  $50 \times 10^9/L$  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 周末服用过补救药品）。

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  $\geq 50 \times 10^9/L$ ）；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。

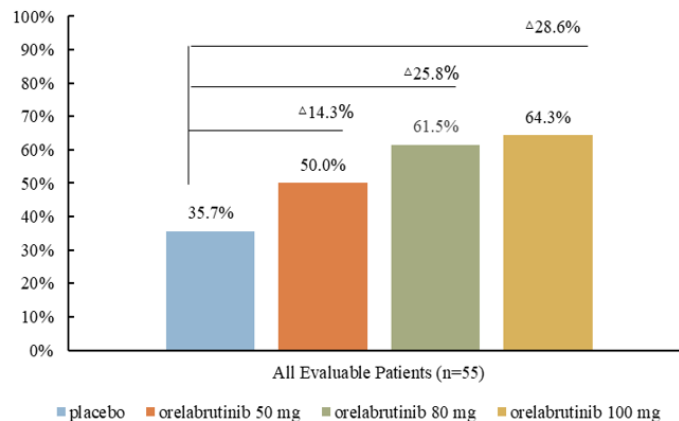
SLE 的产生原因包括家族史、激素、不健康的生活方式、环境因素、药物和感染。预计到 2025 年，中国 SLE 患者人数将达到 106 万人，2020 年至 2025 年复合年增长率为 0.7%，到 2030 年将达到约 109 万人，2025 年至 2030 年复合年增长率为 0.5%。

### 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響。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 dsDNA 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

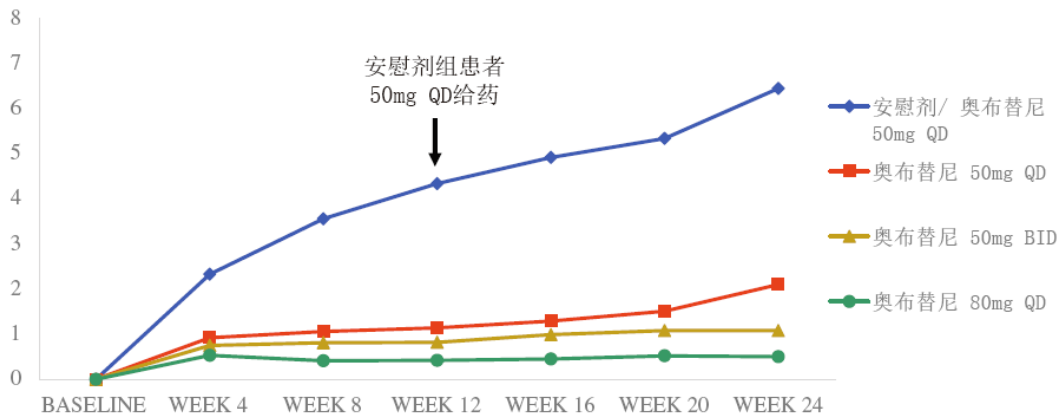
### 开发进展

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（C<sub>max</sub> 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)



Note: QD=once daily, BID=twice daily, CI=confidence interval, Gd+=gadolinium-enhancing.

从第4周到第24周Gd+ T1累计新发病灶数量	安慰剂 / 奥布替尼 50mg QD (N=27)	奥布替尼 50mg QD (N=30)	奥布替尼 50mg BID (N=29)	奥布替尼 80mg QD (N=29)
从第4周到第24周修正后平均病灶累积数 (95% CI)	6.45 (3.62, 11.52)	2.10 (0.62, 7.11)	1.08 (0.30, 3.81)	0.50 (0.09, 2.74)
降低百分比		67.4 (-22.0, 91.3)	83.3 (33.2, 95.8)	92.3 (56.5, 98.6)
P-value		0.0958	0.0114	0.0037

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 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。

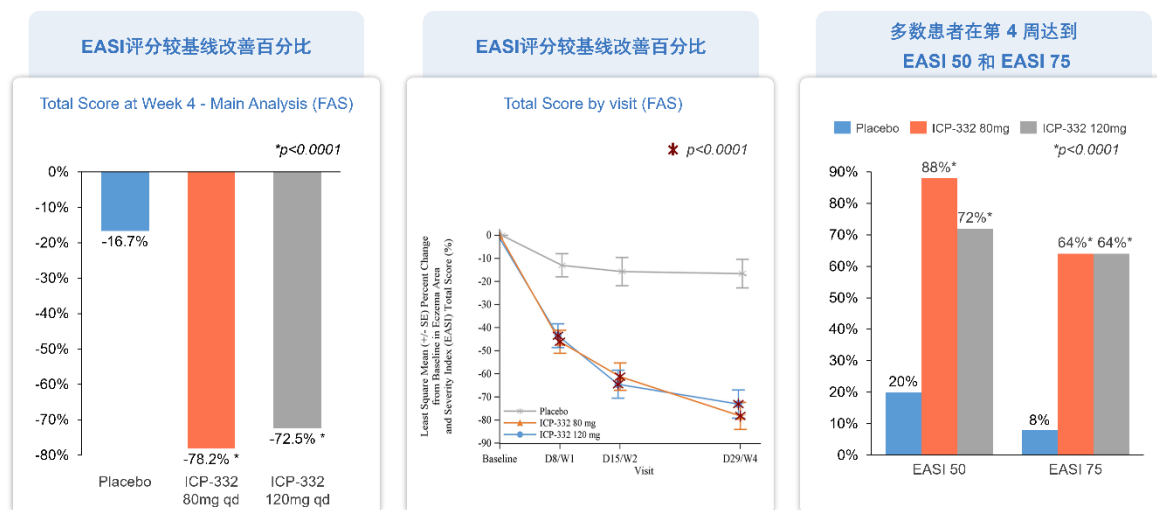
AD 是最常见的皮肤湿疹之一,会引起瘙痒、红肿和炎症。根据 Pharma Intelligence 相关数据,特应性皮炎已成为一种主要自身免疫性疾病,在儿童中的 12 个月患病率为 0.96-22.6%,在成人中为 1.2-17.1%,显示到 2030 年全球市场潜力将达到 100 亿美元。在中国,根据弗弗若斯特沙利文分析,2019 年 AD 患者已达 6,570 万人,预计 2030 年中国 AD 患者将达到 8,170 万人,年复合增长率为 1.7%。对于中度和重度患者来说,AD 可能会因反复瘙痒而严重影响生活质量,根据相关数据 (数据来源: *J Allergy Clin Immunol 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。

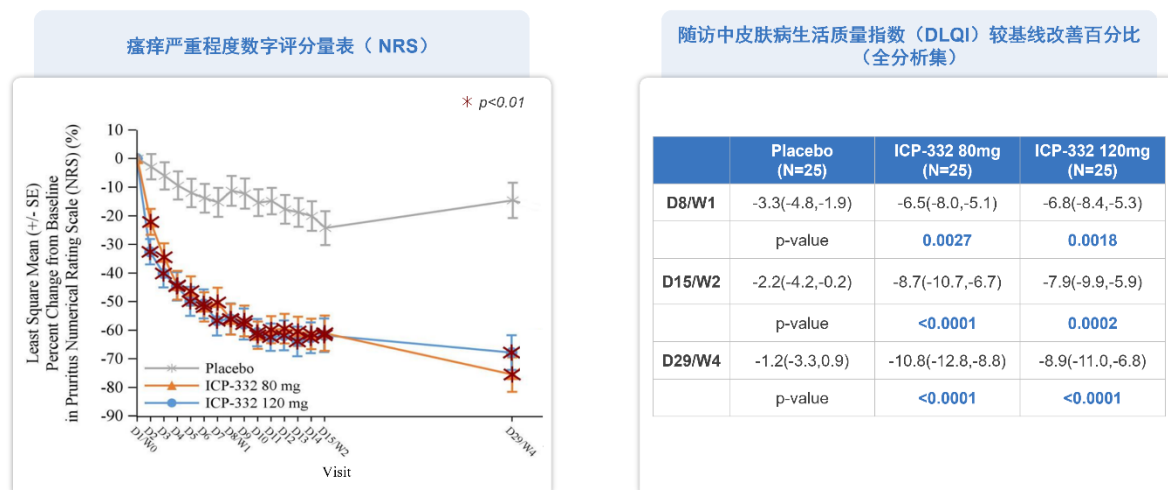
ICP-332 在接受治疗 4 周的患者中表现出卓越的疗效和安全性,ICP-332 在 80 毫克和/或 120

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 $\geq 50\%$ ，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。



用药第二天即观察到快速且具有统计学意义的响应

提高患者生活质量



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） $\geq 4$  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 型干扰素等炎症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。

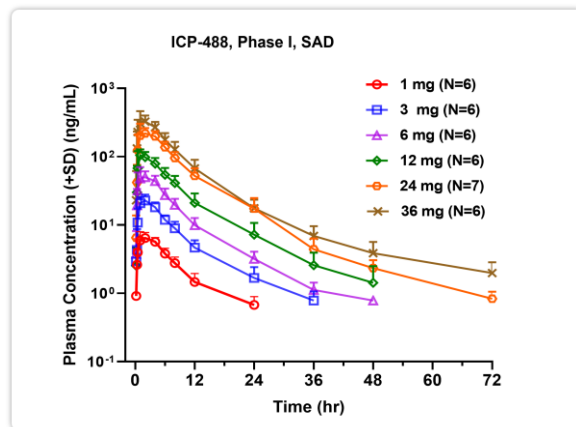
银屑病是一种免疫介导疾病，全身炎症导致皮肤上出现凸起的鳞状斑块。典型的临床表现为鳞状斑块，在身体局部或广泛分布，治疗较为困难。银屑病的病因涉及遗传、免疫、环境等多种因素。免疫反应主要由 T 淋巴细胞介导，多种免疫细胞共同参与。白细胞介素 23（IL-23）和辅助 T 细胞 17（Th17）细胞相关的免疫通路是银屑病的关键调节因子。根据 World Psoriasis Day consortium 相关数据，截至 2022 年，全球有超过 1.25 亿人患有银屑病，占总人口的 2%-3%。

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

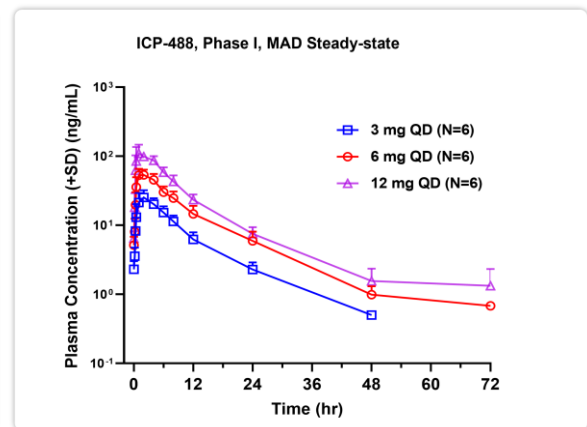
单剂量组线性 PK

平均半衰期约为 7.2-11.2 小时

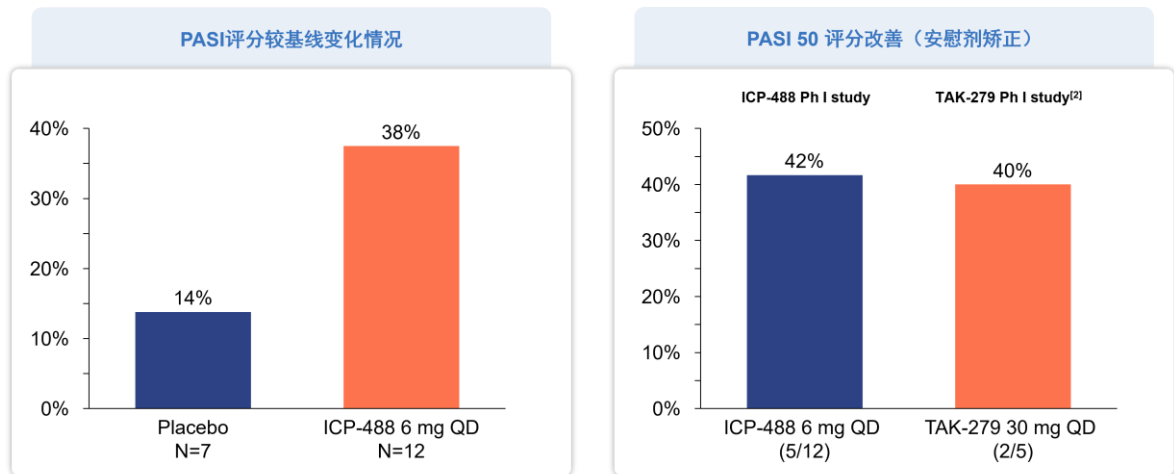


#### MAD 阶段与剂量成比例的线性 PK

6mg 剂量下的  $C_{av}$  达到的 TYK2 介导信号抑制的  $IC_{50}$



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。



p=0.0870 小于 双侧检验alpha值0.1  
 PASI: 银屑病面积和严重程度指数  
 [1] Joshua J McEwee, PhD, Sandra Garcet, PhD et al. Analysis of histologic, molecular and clinical improvement in moderate-to-severe psoriasis: Results from a Phase 1b trial of the novel allosteric TYK2 inhibitor NDI-034858  
 [2] Nimbus 2022-05-19 SDI NDI-034858 Phase 1b Results Poster.pdf

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管线数据。

### 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，它们分别由神经生长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（IC<sub>90</sub>）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

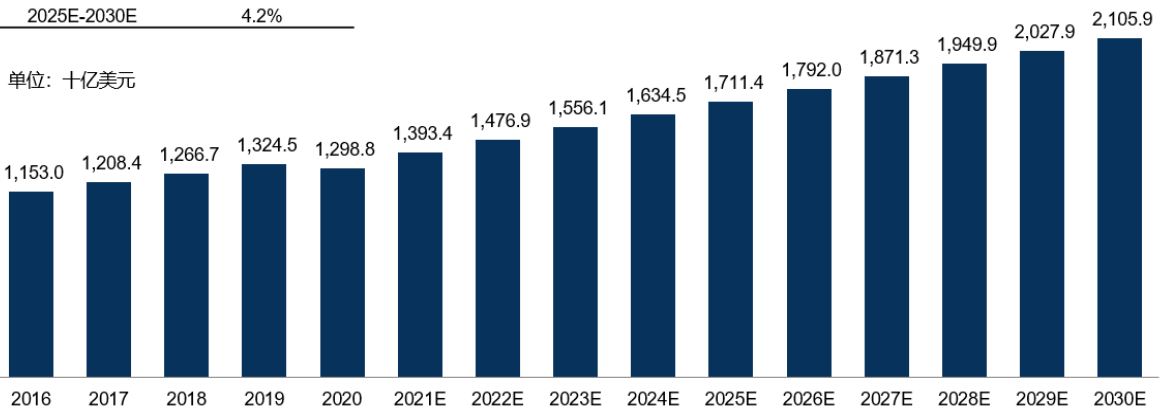
公司是一家以卓越的自主研发能力为核心驱动力的创新生物医药企业，专注于创新药的研发、生产及商业化。根据国家统计局发布的《国民经济行业分类（GB/T 4754-2017）》，公司所属行业为医药制造业（C27）中的化学药品制剂制造（C272）和生物药品制品制造（C276）。

##### (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

期间	年复合增长率
2016-2020	3.0%
2020-2025E	5.7%
2025E-2030E	4.2%



数据来源：上市公司年报，弗若斯特沙利文分析

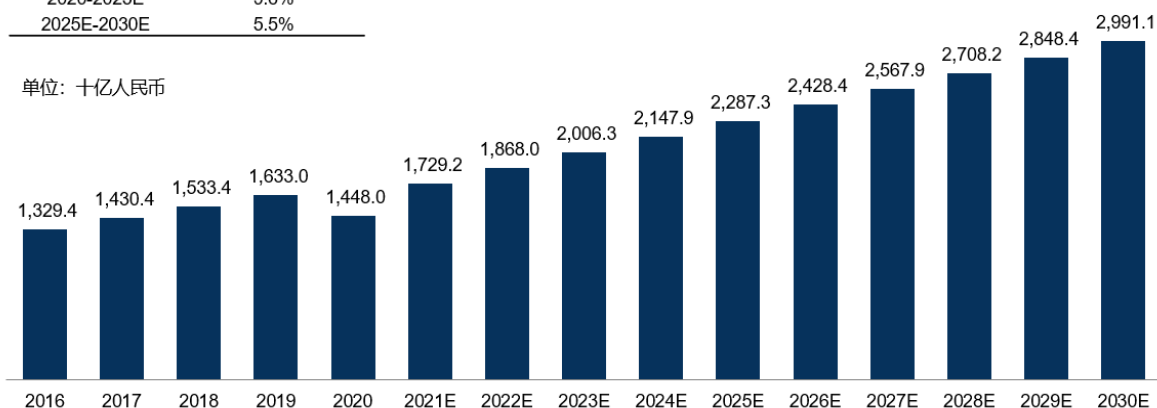
随着经济和医疗需求的增长，中国医药市场保持着稳定增长，2016年，中国医药市场规模达到约13,294亿人民币，并在接下来以2.2%的复合年增长率增长至2020年的14,480亿元。预计未来5年，中国医药市场将会以9.6%的复合年增长率于2025年达到22,873亿元，并于2030年达到

29,911 亿元。

### 中国医药市场规模，2016-2030E

期间	年复合增长率
2016-2020	2.2%
2020-2025E	9.6%
2025E-2030E	5.5%

单位：十亿人民币



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。

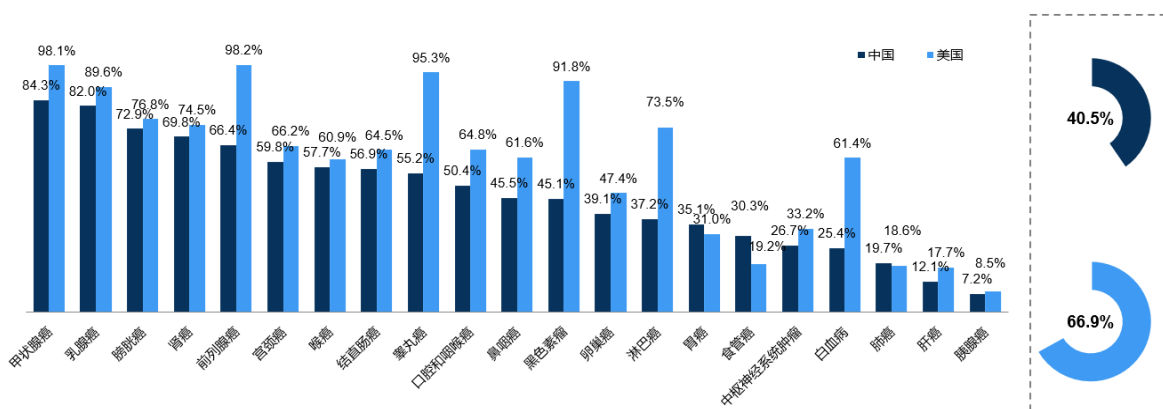
近年来，全球癌症新发病例数持续增长。根据弗若斯特沙利文分析，全球癌症新发病例数从2016年的1,721万人增加至2020年的1,929万人。其中，中国新发患者数量复合年增长率高于全球平均水平，预计到2030年新发患者人数将超581万人，占全球新发患者人数的24.2%。

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、黑色素瘤、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。

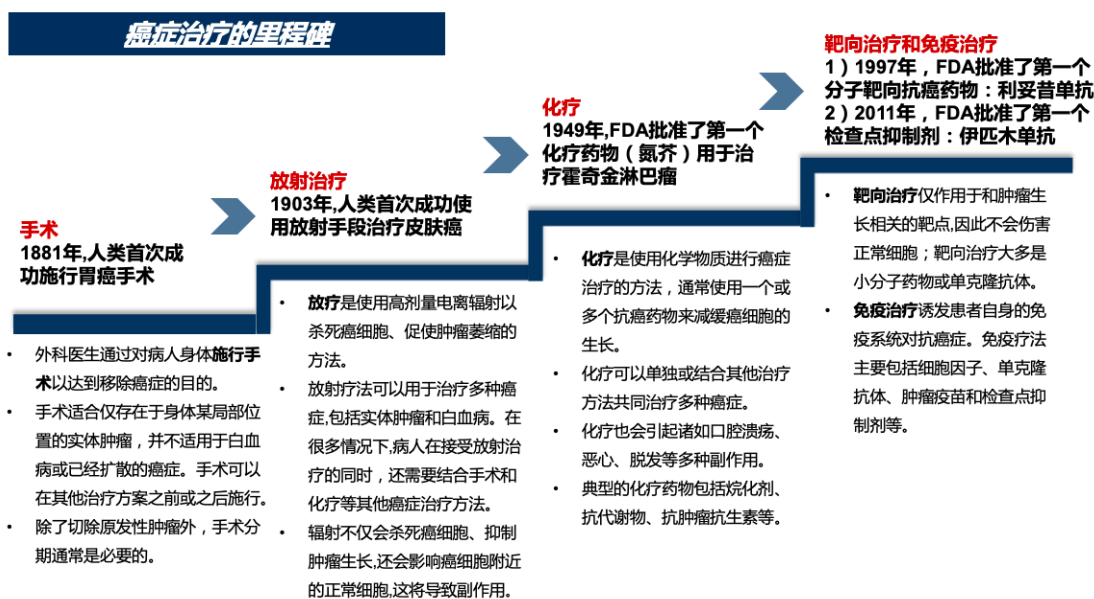
中美分癌症的5年存活率

中美癌症5年存活率



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：

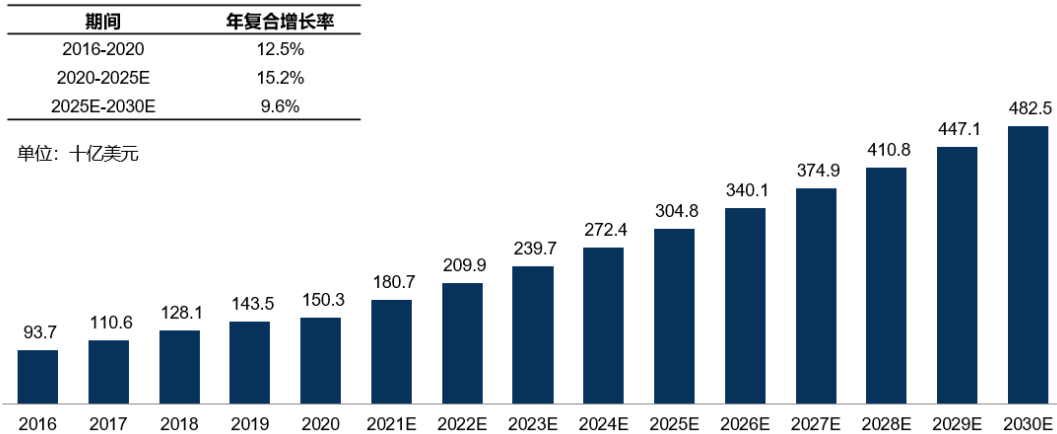


数据来源：弗若斯特沙利文分析

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%。



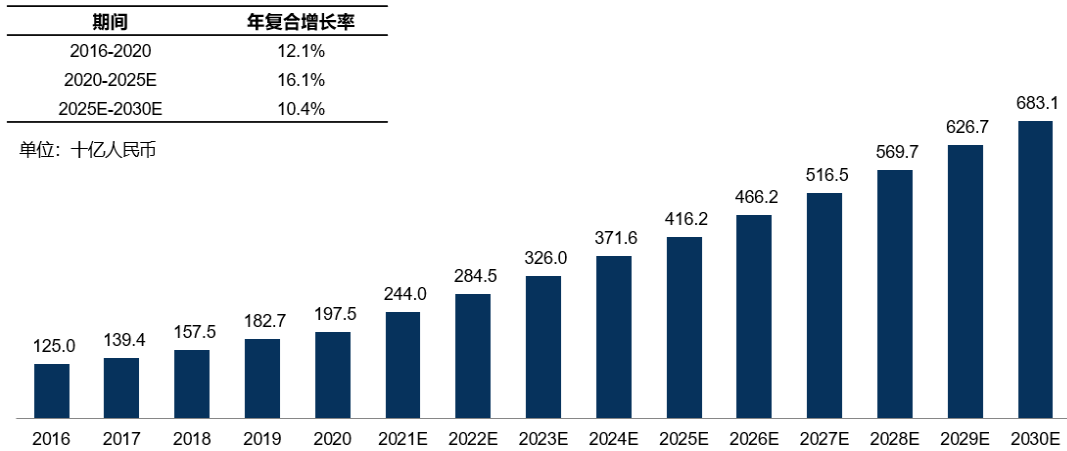
## 全球肿瘤药物市场规模，2016-2030E



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%。

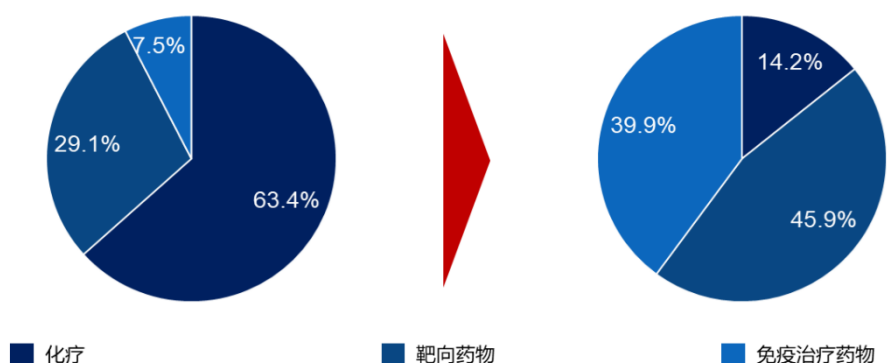
## 中国肿瘤药物市场规模，2016-2030E



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。

## 中国抗肿瘤药物市场按照治疗方式拆分（2020 与 2030 年）



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。

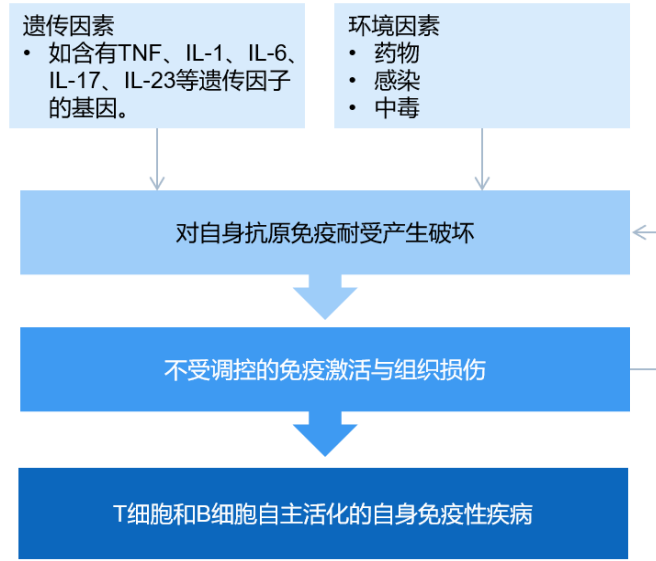
④研发投入持续增加。世界各国对新药和新型疗法开发的研发投入都在不断增加，而肿瘤新药依然是市场重点投入的领域。同时，中小型新兴生物科技企业的涌现进一步推动了研发投入，这类新兴生物科技企业通常更加专注于某一治疗领域的药物开发，随着人才和资本不断流向新兴生物科技企业，研发和经营效率相对大企业更高，从而为行业注入活力。

### （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。

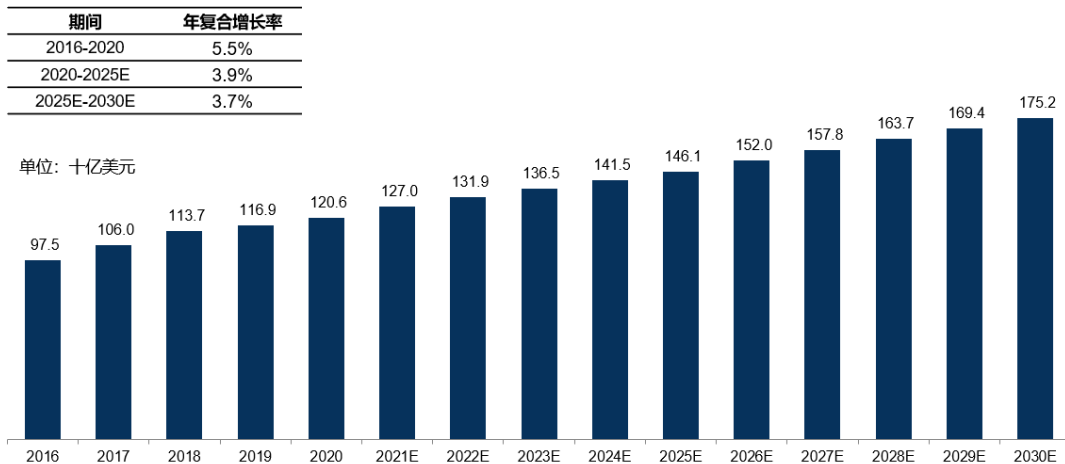
## 自身免疫性疾病患病原理



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。

### 全球自身免疫性疾病药物市场规模，2016-2030E

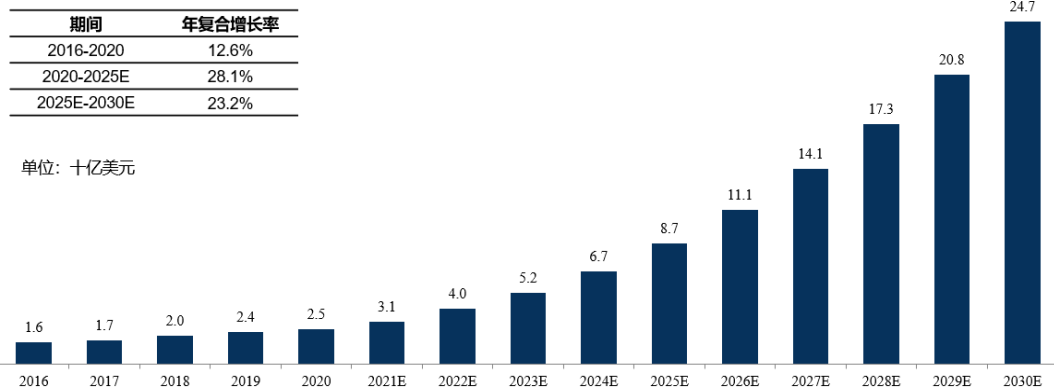


数据来源：上市公司年报，弗若斯特沙利文分析

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%。

### 中国自身免疫性疾病药物市场规模，2016-2030E



数据来源：上市公司年报，弗若斯特沙利文分析

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 抑制剂等均已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

	2023年	2022年	本年比上年 增减(%)	2021年
总资产	9,919,995,852.46	10,328,783,979.11	-3.96	7,414,969,891.00
归属于上市公司股东的净资产	7,147,848,684.92	7,597,101,016.92	-5.91	5,604,559,524.19
营业收入	738,537,047.65	625,404,169.95	18.09	1,043,032,783.04
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	738,537,047.65	625,404,169.95	18.09	1,043,032,783.04
归属于上市公司股东的净利润	-631,262,907.71	-886,593,114.73	不适用	-64,546,012.27
归属于上市公司股东的扣除非经常性损益的净利润	-625,844,640.95	-959,660,897.29	不适用	-53,660,201.26
经营活动产生的现金流量净额	-665,489,513.23	-490,583,554.63	不适用	167,058,314.75
加权平均净资产收益率(%)	-8.56	-15.01	不适用	-1.24
基本每股收益(元/股)	-0.37	-0.60	不适用	-0.05
稀释每股收益(元/股)	-0.37	-0.60	不适用	-0.05
研发投入占营业收入的比例			减少1.20个百分点	

(%)				
-----	--	--	--	--

### 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	189,387,628.40	188,161,391.12	159,812,629.88	201,175,398.25
归属于上市公司股东的净利润	-12,406,466.71	-409,803,081.78	-108,955,960.08	-100,097,399.14
归属于上市公司股东的扣除非经常性损益后的净利润	-17,474,443.66	-422,626,969.23	-107,995,668.78	-77,747,559.28
经营活动产生的现金流量净额	-153,933,775.03	-155,649,442.68	-136,560,132.77	-219,346,162.75

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)	18,701							
年度报告披露日前上一月末的普通股股东总数(户)	17,857							
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 借 出 股 份 的 限 售 股 份 数 量	质押、标记或 冻结情况		股东 性质
						股份 状态	数量	
HKSCC NOMINEES LIMITED	11,683,320	731,330,157	41.4791			未知		未知

HHLR Fund,L.P.及其一致行动人	0	208,671,222	11.8353			未知		境外法人
King Bridge Investments Limited及其一致行动人	-4,604,320	158,840,012	9.0090			未知		境外法人
Sunny View Holdings Limited 与 Renbin Zhao (赵仁滨) 家族	-3,000,000	144,617,893	8.2023			无	0	境外法人
						无	0	境外自然人
Sunland BioMed Ltd 与 Jisong Cui (崔霁松) 家族	-4,735,000	125,871,782	7.1391			无	0	境外自然人
Vivo Capital Fund VIII, L.P.及其一致行动人	-532,000	129,136,118	7.3243			未知		境外法人
Sunland BioMed Ltd 与 Jisong Cui (崔霁松) 家族	-4,735,000	125,871,782	7.1391			无	0	境外法人
交通银行股份有限公司一万行业优选混合型证券投资基金 (LOF)	20,000,000	20,000,000	1.1343			无	0	其他
中国农业银行股份有限公司一鹏华医药科技股票型证券投资基金	7,887,952	19,150,594	1.0862			无	0	其他
广州高新区科技控股集团有限公司	0	8,975,521	0.5091			无	0	国有法人
渤海银行股份有限公司一中信建投医改灵活配置混合型证券投资基金	8,900,000	8,900,000	0.5048			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 6.71 亿元，较上年同比上升 18.52%；公司营业总收入为 7.39 亿元，较上年同比上涨 18.09%；净亏损较上年同期减少 2.48 亿元，主要由于营业收入和利息收入上涨、销售费用减少、汇兑损失减少并抵消了研发费用的增长所致。报告期内，公司研发投入为 7.57 亿元，较上年同期增加 1.09 亿元。报告期内，公司的经营活动产生的现金流量净额为-6.65 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