证券日报
2023 年 4 月 27 日 星期四
制作 王敬涛
电话:010-83251716 E-mail:zqrb9@zqrb.sina.net
信息披露 DISCLOSURE
D197

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。

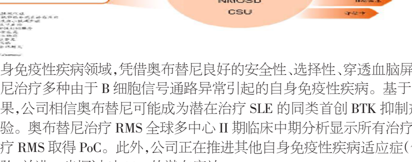
产品管线-血液瘤

产品管线-自身免疫性疾病和实体瘤

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。

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。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。

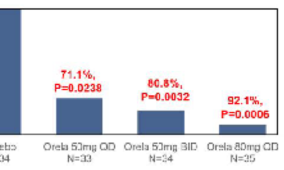
奥布替尼用于治疗 MS

开发进展

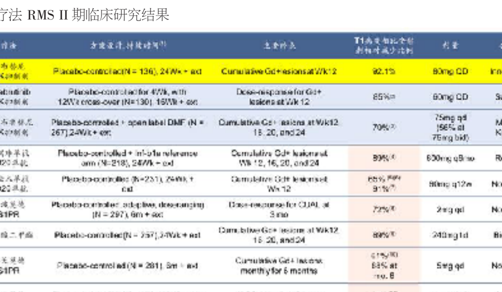
奥布替尼治疗 RMS 的全球 II 期临床试验,是一项随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究,旨在评估奥布替尼对 RMS 患者的疗效、安全性、耐受性、药代动力学和生物活性。该研究包含两个部分,包括核心研究部分和开放性扩展(OLE)部分。核心研究部分的 RMS 患者将以 1:1:1:1 的比例随机分配到 4 组(安慰剂、奥布替尼 50 毫克 QD、奥布替尼 50 毫克 BID 和奥布替尼 80 毫克 QD)中。OLE 部分是开放性的单治疗组研究,已完成核心部分第 24 周访视的患者继续接受奥布替尼治疗,并收集长期安全性和有效性数据。主要终点是评估 12 周奥布替尼治疗组 Gd+ T1 累计新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

奥布替尼相较安慰剂 Gd+ T1 累计新发病灶减少百分比



不同疗法 RMS II 期临床研究结果



机制

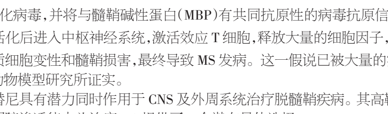
多发性硬化症是人类神经系统最常见的炎性脱髓鞘性疾病,主要损害脑、脊髓和视神经,包括轴突损伤,在最严重的情况下,中枢神经系统的神经元丢失。该疾病是年轻人神经功能障碍的主要原因,大多数病例在 20-50 岁之间确诊。

数据来源:1.doi: 10.1016/j.msard.2021.103000

2. Multiple Sclerosis and Related Disorders 51 (2021) 103001 Topic: Advances in therapy in MS; doi: 10.1016/j.msard.2021.103001

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。

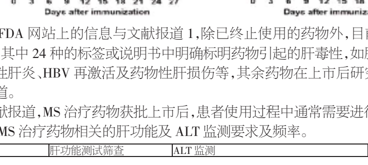
奥布替尼有潜力同时作用于 CNS 及外周系统治疗脱髓鞘疾病。其高靶点选择性、良好的 PK 特性和血脑屏障渗透能力为治疗 MS 提供了一个潜在最佳选择。



BTK抑制剂	公司名称	剂量 (mg)	CSF Conc. ~2h (ng/mL)
Orelabrutinib	InnoCare	150 QD	31.3
Evobrutinib	Merck KGaA	75 BID	3.2[1]
Tolebrutinib	Sanofi	120 QD	1.5[2]

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。

奥布替尼在 EAE 疾病进展 MS 小鼠模型中的临床前疗效



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。

数据来源:1.doi: 10.1016/j.msard.2021.103000

2. Multiple Sclerosis and Related Disorders 51 (2021) 103001 Topic: Advances in therapy in MS; doi: 10.1016/j.msard.2021.103001

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。

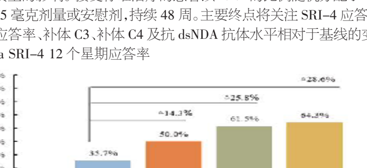
开发进展

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。

Phase IIa SRI-4 12 个星期应答率



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。

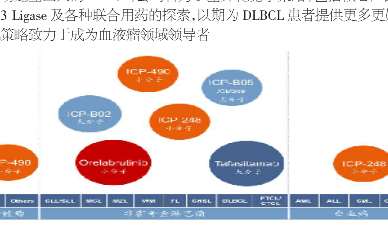
ICP-488 目前处于 I 期临床,首位受试者已于 2022 年 8 月给药,截至 2023 年 4 月 26 日,单增剂量爬坡已完成,多剂量爬坡处于第三个递增剂量组,同时将纳入银屑病患者组已初步评估 ICP-488 在银屑病患者中的疗效。

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,以及未来潜在的内部外部药物研发,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;同时公司正在加速研发涵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。

差异化策略致力于成为血液瘤领域领导者



(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。

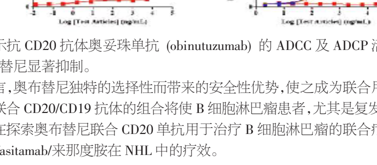
BCR 信号增强的患者,尤其是 MYD88 突变的患者展示出更好的疗效,这与奥布替尼的 MOA 一致。奥布替尼具有优良的血脑屏障渗透性,每天口服 150 毫克使得中位脑脊液浓度为 21.6 纳克/毫升,中位血脑屏障渗透率为 58.6%。

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 及直接诱导肿瘤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。根据上述合作和许可协议,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 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 活性显著增强,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。

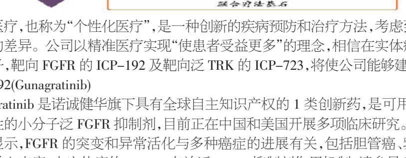
鉴于奥布替尼卓越的安全性及疗效,公司相信 ICP-248 与奥布替尼联用,将可能克服现有 BCL-2 抑制剂的耐药性。由于 BCL-2 抑制剂的市场于 2022 年增长 10%至超过 20 亿美元,公司预期 ICP-248 会有巨大的市场潜力。

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。

实体瘤策略



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多项临床研究。

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 期临床研究。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 活性及 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等实体瘤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%。

(下转 D198 版)