公司代码：688197　　公司简称：首药控股

首药控股（北京）股份有限公司 2023 年年度报告摘要

2024 年 4 月

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，投资者应当到上海证券交易所：http://www.sse.com.cn/ 网站仔细阅读年度报告全文。

2 重大风险提示

公司已在本报告详细阐述在经营过程中可能面临的各种风险因素，敬请投资者仔细阅读“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、监事会及董事、监事、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 天健会计师事务所（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

新药研发具有难度大、周期长、风险高的基本特点，在药物探索、药物发现、临床前研究、临床试验注册申报、临床研究、新药上市申请和上市销售等各个环节中，创新药企业均需投入大量的人力、物力和资金成本。公司是适用科创板第五套上市标准的创新药研发型企业，截至本报告期末，核心自研产品均处于研发阶段，暂无产品上市贡献销售收入。由于年内合作研发项目的里程碑收款无法覆盖本报告期公司的研发及运营投入，公司尚未盈利且存在以前年度未弥补亏损。根据公司战略，预计未来仍需持续较大规模的研发投入用于在研项目完成临床前研究、药学研究、临床试验及新药上市前准备等研发业务。此外，还将在新药上市申请、药品注册、上市后的市场推广等方面增加投入。虽然公司已经形成了高质量、高效率做研发的文化氛围并拥有卓越的成本控制能力，但是在候选药物获批上市、形成规模化收入前，上述因素均可能导致公司发生亏损，从而对公司财务状况、现金流量产生不利影响。

十余年来，我们以提高肿瘤患者生存预期和生存质量，让肿瘤患者能够长期带瘤生存，最终实现慢性疾病管理为宗旨，致力于发现具有迫切临床需求的创新药物，在研产品靶点丰富、梯次分明。截至本报告披露日，我们已开发出具有自主知识产权的在研管线 24 个，其中 12 个自主研发管线，12 个合作研发管线；自主研发管线中，1 款已处于 pre-NDA 沟通交流阶段，2 款处于关键性注册Ⅱ/Ⅲ期临床，1 款处于Ⅱ期临床，3 款处于Ⅰ期临床阶段，以及多款具有前瞻性的优质临床前候选化合物。我们作为国内首个同时拥有二代、三代 ALK 抑制剂候选药物的创新药企，是全球第二、国内唯一的覆盖 ALK 阳性非小细胞肺癌全流程管理的企业，未来有望实现 ALK 阳性非小细胞肺癌患者全流程用药管理；在非小细胞肺癌这一大病种治疗领域，我们重点布局了多款候选药物，包括二代 ALK 抑制剂 SY-707、三代 ALK/LTK 抑制剂 SY-3505、高选择性 RET 抑制剂 SY-5007、KRAS（G12C）抑制剂 SY-5933 等，靶点覆盖面广泛；部分候选药物之间协同效应明显，有望通过联合用药，在当前竞品单药疗效尚存在明显提升空间的适应症上有所突破，以期提高我国肿瘤患者用药可及性与生存获益，降低国外药物依赖，践行党和国家健康中国战略的决策部署。

围绕创新药的整合研发平台，我们已经建成了从临床前研究到临床研究的完整研发链条。临床前研究平台建立了包含靶点生物学验证平台、计算机辅助药物设计平台、先导化合物快速优化及合成平台、综合药物筛选平台等创新药物研发核心技术平台及配套的药物代谢与毒理评价、合成工艺开发、制剂工艺开发、以及质量分析控制等平台。临床研究平台也基本搭建完成，包含临床医学、运营、数据管理与统计分析、药物警戒、注册等关键核心模块，同时搭配转化医学研究等平台，可以涵盖药物临床研究到注册上市的完整过程；公司密切跟踪国际前沿的基础研究和行业进展，持续与临床专家进行深度沟通，进行创新靶点药物的研究发现，并不断拓展现有在研产品的适应症，探索多种治疗方式的联合用药研究，不断发掘现有在研产品潜力，增强一批临床价值明显、竞争格局良好的在研项目储备。公司通过不断加强临床研究团队建设，临床项目对外部 CRO 公司的依赖性逐渐降低，关键临床试验已基本实现完全自主推进，速度明显提升。

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 年度利润分配预案为：不派发现金红利，不送红股，不以资本公积金转增股本。以上预案已经公司第二届董事会第三次会议及第二届监事会第三次会议审议通过，尚需 2023 年年度股东大会批准。

8 是否存在公司治理特殊安排等重要事项

□适用　√不适用

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	上海证券交易所科创板	首药控股	688197	不适用

公司存托凭证简况

□适用　√不适用

联系人和联系方式

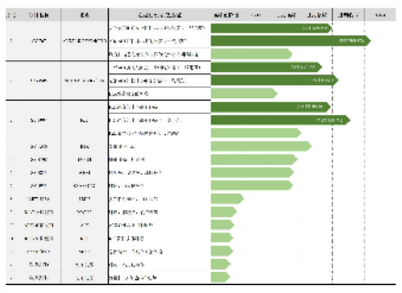
联系人和联系方式	董事会秘书（信息披露境内代表）
姓名	张英利
办公地址	北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷科技园 15 号楼
电话	010-88857906
电子信箱	shouyaoholding@163.com

2 报告期公司主要业务简介

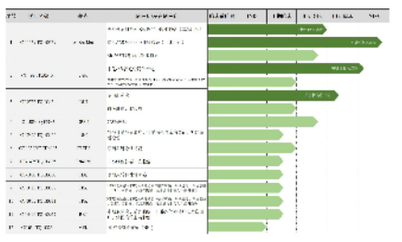
（一）主要业务、主要产品或服务情况

据国家统计局发布的《国民经济行业分类标准（GB/T4754-2017）》，公司所处行业为医药制造业中的化学药品制剂制造（C272）。根据中国证监会发布的《上市公司行业分类指引（2012 年修订）》的行业目录及分类原则，公司所属行业为医药制造业（C27）。截至本报告披露日，公司已开发出具有自主知识产权的在研管线 24 个，其中 12 个自主研发管线，12 个合作研发管线；自主研发管线中，1 款已处于 pre-NDA 沟通交流阶段，2 款处于关键性注册Ⅱ/Ⅲ期临床，1 款处于Ⅱ期临床，3 款处于Ⅰ期临床阶段，以及多款具有前瞻性的优质临床前候选化合物；

图：自主研发管线



图：合作研发管线



处于临床试验阶段的公司核心自研管线情况如下：

1.SY-707

SY-707 是一款 ALK/FAK/PYK2/IGF1R 多靶点激酶抑制剂。目前，公司围绕 ALK/FAK 靶点进行重点开发。

（1）作为一款完全自主研发的第二代 ALK 激酶抑制剂，适应症为晚期 ALK 阳性的非小细胞肺癌（NSCLC）

本报告期内，比较 SY-707 与克唑替尼治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者有效性和安全性的多中心、随机、开放性临床研究（关键性Ⅲ期临床试验）已达到方案中预设的中期分析节点。本试验共纳入 414 例既往最多接受过 1 线化疗方案的治疗、且未接受过任何 ALK-TKI 的治疗的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者，未例受试者于 2021 年 12 月入组。相关中期分析数据显示，SY-707 在 ALK 阳性 NSCLC 患者中，主要疗效指标（IRC 评估的 PFS）显著优于对照药物克唑替尼且安全性良好。报告期内，公司已与 CDE 展开了 pre-NDA 沟通交流。

从已有的临床研究结果来看，SY-707 在晚期 ALK 阳性 NSCLC 治疗中体现出具有相当竞争力的疗效水平，安全性和耐受性表现同样优异。相比同类药物，SY-707 未出现新发的严重不良反应，在眼部疾病、神经系统疾病、皮肤及皮下组织疾病、代谢及营养疾病、心脏疾病等方面相关不良反应发生率整体低于同类药物。

ALK 与众多受体酪氨酸激酶（RTKs）共享信号传导途径，异常激活后引起细胞向恶性转化并无序增殖。ALK 中存在许多不同的基因组变异，包括 ALK 基因融合、扩增和点突变等，点突变主要发生在 ALK 酪氨酸激酶区。研究药物绝大部分都是针对 ALK 的基因融合，最常见的融合是 EML4-ALK。ALK 融合与数十种肿瘤的发生、发展密切相关，目前研究进展较快的是非小细胞肺癌（NSCLC）领域。ALK 融合是 NSCLC 的重要治疗靶点，相比于 EGFR 经典突变，ALK 阳性（多表现为 ALK 重排）在晚期 NSCLC 中的发生率相对较低，研究显示，约 5%-7%的非小细胞肺癌患者体内肿瘤染色体 EML4 基因外显子与 ALK 基因外显子融合，形成 EML4-ALK 融合酪氨酸激酶，EML4-ALK 融合变异体具有高度的致癌性。ALK 融合基因突变常见于年轻、不吸烟或轻度吸烟、其他致癌基因驱动突变阴性的肺腺癌。由于 ALK 融合基因突变发生率相对较低，且传统化疗方案对 ALK 阳性 NSCLC 患者的疗效并不理想，使用相应的靶向药可以获得更好的疗效和更长的生存期，因此 ALK 融合基因突变又被称为“钻石突变”。随着 ALK 抑制剂的研发越来越成熟，ALK 阳性晚期 NSCLC 正在逐步实现“慢病化”。第一、二、三代针对 ALK 的 TKI 上市，极大地延长了 ALK 融合晚期 NSCLC 患者的总生存期。目前，ALK 小分子靶向抑制剂已作为一线治疗方案写入中国临床肿瘤学会（CSCO）以及美国国立综合癌症网络（NCCN）制定的治疗指南。

中国 ALK 抑制剂市场具有较大的市场需求和发展潜力。由于 2021 年之前进入医保的 ALK 抑制剂均为进口产品，医保降价前相对价格较高，且进入医保时间相对较晚，因此 ALK 抑制剂整体市场销售放量较晚，近两年来增长迅速。据米内网统计，2019 年 ALK 抑制剂在中国公立医院及城市实体药店销售约 13.5 亿元，2022 年这一数据来到了 37.7 亿元，复合增长率超过 40%；随着相关靶向药物的陆续推出及普及，预计到 2030 年 ALK 抑制剂市场规模将超过百亿水平，市场空间广阔。此外，由于 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者耐药原因及对药物的敏感性、耐受性不同，以及不同 ALK 抑制剂的作用效果及产生的不良反应存在差异，不同二代 ALK 抑制剂之间均存在各自的市场机会。

（2）SY-707 联合特瑞普利单抗和吉西他滨，适应症为晚期胰腺癌

临床前研究显示，SY-707 在胰腺癌等多种肿瘤细胞中能够有效抑制 FAK 蛋白的激酶活性，阻断肿瘤细胞中 FAK 相关信号通路的传导。在动物肿瘤模型中，SY-707 联合 PD-1 抗体和吉西他滨能够有效地抑制胰腺癌肿瘤的生长，改善荷瘤小鼠的生存状态，显示了治疗晚期胰腺癌的潜力。2021 年 10 月，国家药监局下发药物临床试验批准通知书，同意公司进行评价 SY-707 联合特瑞普利单抗注射液和吉西他滨在转移性胰腺癌及其他晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学和有效性的 Ib/II 期研究。截至本报告披露日，该试验已完成 I 期剂量递增研究，目前处于剂量拓展阶段，受试者持续入组中。

2.SY-3505

SY-3505 是首个进入临床阶段、也是目前临床进展最快的完全国产第三代 ALK 抑制剂，具有完全知识产权和全新结构，主要用于治疗晚期 ALK 阳性 NSCLC。

本报告期内，SY-3505 的临床研究取得关键性进展：

①关键性注册Ⅱ期临床试验。2023 年 3 月，公司收到 CDE 关于第三代 ALK 激酶抑制剂 SY-3505 沟通交流的反馈意见，基于 SY-3505 现阶段的安全性、有效性数据和拟定的目标人群，CDE 同意 SY-3505 开展拟定单臂设计研究。据此，公司迅速启动了 SY-3505 针对二代 ALK 抑制剂治疗失败的非小细胞肺癌患者的关键性注册Ⅱ期临床试验，4 月，取得组长单位中国医学科学院肿瘤医院伦理批件；6 月，首例受试者顺利入组。

②关键性注册Ⅲ期临床试验。2023 年 12 月，公司收到中国医学科学院肿瘤医院伦理批件，经表决，该院伦理委员会同意了“一项评估 CT-3505 胶囊对比克唑替尼胶囊在 ALK 阳性非小细胞肺癌患者中的有效性和安全性的随机、对照、多中心 III 期临床试验”的审批申请，SY-3505 的关键性Ⅲ期临床试验正式启动，2024 年 3 月，首例受试者顺利入组。

截至本报告披露日，公司已在全国范围内启动几十家研究中心，全力加速推动 SY-3505 在二代 ALK-TKI 耐药的 ALK 阳性 NSCLC 患者中的关键Ⅱ期临床研究和在初治 ALK 阳性 NSCLC 患者中对比克唑替尼的关键Ⅲ期临床研究。

作为三代药物，SY-3505 有望为我国 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者在一线和多线治疗领域提供新的用药选择。①二线及二线以上治疗领域，随着二代 ALK 抑制剂渗透率提高，ALK 阳性 NSCLC 存量患者人数持续增加，耐药后的治疗需求也在不断增加。据查询，目前全球仅有一款三代 ALK 抑制剂获批上市，我国 ALK 抑制剂耐药的 ALK 阳性非小细胞肺癌患者（尤其是二代 ALK 抑制剂耐药患者）存在巨大的未被满足的临床需求。SY-3505 对于野生型 ALK 激酶和一代 / 二代 ALK 抑制剂关键耐药突变体（如 F1174L、L1196M、G1202R、G1269S、R1275Q 等）均具有较强抑制作用，能够阻断其信号传导通路，最终实现有效抑制 ALK 阳性肿瘤生长的效果。2024 年 1 月，SY-3505 的临床 I/II 期研究结果在国际知名肿瘤学期刊《胸部肿瘤学杂志》（Journal of Thoracic Oncology，影响因子 20.4）发表：接受 II 期推荐剂量（600mg，QD）治疗的患者共计 88 例，在 80 例疗效可评估的患者中，经研究者评估的 ORR 为 47.5%，中位 PFS 为 7.95 个月。安全性方面，14.8%的患者发生了≥3 级治疗相关不良反应（TRAE），常见的≥3 级 TRAE 为腹泻、γ-谷氨酰转移酶升高、高血糖症、贫血和天冬氨酸转移酶升高。从该研究结果可以看出，作为国内首个进入临床研究，且目前进度最快的国产第三代 ALK-TKI，SY-3505 的在经过二代 ALK-TKI 治疗的 ALK 阳性非小细胞肺癌（NSCLC）患者中表现出了显著而持久的治疗效果，安全性优势明显，与同类竞品相比具有独特的竞争力。②一线治疗领域，目前初治的 ALK 阳性 NSCLC 患者的的一线用药选择多样，包括一代药物、二代药物和三代药物。二代药物和三代药物疗效明显优于一代药物，未来一线用药的主要竞争将会集中在二代和三代药物之间。作为三代药物，SY-3505 在疗效、安全性方面均具有独特的竞争力，作为一线用药的注册临床试验也于报告期内启动，目前进度也是国内领先，未来有望为初治患者带来更新更好的治疗选择。

其他适应症的探索。由于 LTK 与 ALK 在激酶域氨基酸序列上具有高达 80%的同源性，在蛋白结合预测上，SY-3505 与二者结合的氨基酸残基同源性接近 100%，提示利用 SY-3505 临床治疗 LTK 融合肿瘤病人的潜在可能性。临床前研究发现，SY-3505 对 LTK 蛋白激酶具有非常强的抑制活性（IC50 为纳摩尔级别），对 CLIP1-LTK 融合阳性的肿瘤细胞具有显著的生长抑制作用，在动物体内也显示了对 LTK 阳性肿瘤的强效抑制活性。目前，全球尚无特异性靶向 LTK 融合蛋白的药物上市或处于临床试验阶段。公司于 2023 年 1 月提交了 SY-3505 用于治疗 LTK 融合突变的肿瘤的新药临床试验申请，并获于 2023 年 4 月收到国家药品监督管理局核准签发的《药物临床试验批准通知书》，7 月获得组长单位伦理批件，临床研究工作正式启动。

3.SY-5007

SY-5007 为一款公司自主研发的高选择性小分子 RET 酪氨酸激酶抑制剂，是首个进入临床研究，也是目前临床进展最快的完全国产的选择性 RET 抑制剂之一。本报告期内，SY-5007 的临床研究取得关键性进展如下：

①关键性注册Ⅱ期临床试验。2023 年 1 月，CDE 基于已有的临床Ⅰ期安全性和有效性数据，同意 SY-5007 针对 RET 阳性非小细胞肺癌患者未来采用Ⅱ期单臂临床试验申请附条件上市。获得 CDE 批复之后，公司快速启动了关键性的临床Ⅱ期试验（NCT05278364），2023 年 2 月即获得组长单位上海市肺科医院伦理批件，当月完成首例受试者入组，10 月完成全部受试者的入组。2024 年 2 月关键 II 期的初步数据投稿至 2024 年 ASCO 会议并获壁报展示机会。

②关键性注册Ⅲ期临床试验。2023 年 7 月，公司 SY-5007 确证性Ⅲ期临床试验（CTR20232014）取得组长单位上海市肺科医院伦理批件，本试验正式启动。目前，受试者在全国几十家研究中心快速入组，试验进度符合公司预期。

RET 基因位于 10 号染色体的长臂上，编码 RET 蛋白，属于受体酪氨酸激酶，在正常神经元、交感神经和副交感神经节、甲状腺 C 细胞、肾上腺髓细胞、睾丸生殖细胞都有表达。RET 蛋白活化后会激活下游的信号通路（包含 RAS、ERK、PI3K、AKT 等），导致细胞增殖、迁移和分化。RET 基因异常可表现为融合和突变两种重要方式，在多种肿瘤中都有发生，但在不同的肿瘤中，RET 突变或融合的发生率不同。1%-2%的非小细胞肺癌患者发生 RET 基因融合，50%的散发的 MTC（甲状腺髓样癌）和几乎全部的家族性 MTC 患者发生 RET 基因点突变，10%-20%的 PTC（甲状腺乳头状癌）患者发生 RET 基因融合。此外，在结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌和其他癌症中也观察到 RET 基因突变，在发生耐药的 EGFR 突变非小细胞肺癌患者中也观察到 RET 融合。

在我国，RET 融合阳性非小细胞肺癌患者每年新增 1-2 万人，确诊时大多已处于疾病晚期，且基础化疗方案对此类患者疗效有限，而且疗效持续时间短，免疫疗法对该类患者也不敏感。同时接近 50%的 RET 阳性非小细胞肺癌患者最终会发生脑部转移，而脑部转移患者 1 年的生存率不足 20%。已有数据显示，相比于非选择性抑制剂，选择性 RET 抑制剂能够更加有效抑制 RET 的激酶活性，阻断其下游的信号传导，破坏肿瘤细胞的多种生理功能，抑制一系列 RET 阳性肿瘤细胞（不同的 RET 融合形式、不同的突变形式）的生长，从而更能使 RET 基因异常的 NSCLC 等实体瘤患者显著获益，同时降低毒副作用的发生，提高患者的耐受性，其诊疗价值和商业潜力较为可观。经查询，截至本报告披露日，除两款进口同类药物获附条件批准上市外，尚无国产的高选择性 RET 抑制剂获批上市，国内 RET 阳性非小细胞肺癌等实体肿瘤患者存在较大的未被满足的临床需求。

2023 年美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上，SY-5007 在中国晚期 RET 阳性实体瘤患者中的首次人体 I 期、剂量递增和剂量扩展性研究结果以壁报形式展示：截至 2023 年 2 月，RP2D（160mg，BID）下共入组了 29 名患者，疗效可评估患者有 28 名，其中 27 名（96.4%）患者肿瘤缩小，ORR 和 DCR 分别达 72.4%和 89.7%，针对非小细胞肺癌患者，ORR 和 DCR 分别高达 75.0%和 91.7%，富有竞争力的精准靶向治疗水平初步展现；作为拥有完全自主知识产权的国产 RET 抑制剂，SY-5007 有望为国内 RET 阳性肿瘤患者提供精准治疗选择，并显著提高患者用药的可及性。后续，随着关键性Ⅱ/Ⅲ注册临床试验快速推进，阶段性数据也将在在学术会议或者学术期刊上陆续披露发表。

其他适应症的探索。SY-5007 在 RET 阳性甲状腺癌（TC）患者中同样体现出良好的临床活性与耐受性，目前公司已经启动了与 CDE 进行关键临床试验设计的沟通交流工作，在甲状腺癌上开展 SY-5007 的注册临床试验，进一步扩大 SY-5007 的适应症范围。公司后续也将在积累一定的数据后，与 CDE 沟通申请开展针对甲状腺癌的关键临床试验设计，不断扩大 SY-5007 的适应症人群。

4.SY-1530

SY-1530 是一款由公司完全自主研发的第二代高选择性、不可逆的 BTK 激酶抑制剂，主要用于治疗多种 B 细胞来源的血液肿瘤（包括多种类型的非霍奇金淋巴瘤）。

非霍奇金淋巴瘤（NHL）是 B 细胞或 T 细胞发生的一组常见的、高度异质性的淋巴系统恶性肿瘤，属于淋巴瘤分型中的主要类别，占比达 90%。其中，B 细胞非霍奇金淋巴瘤占比在 70%以上，主要亚型包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）、慢性淋巴细胞白血病（CLL）、小细胞淋巴瘤（SLL）、套细胞淋巴瘤（MCL）等。已有的临床Ⅰ期试验数据显示，SY-1530 具备优良的安全性以及对多种非霍奇金淋巴瘤的显著临床治疗效果，报告期内，公司正在开展针对复发或难治套细胞淋巴瘤适应症的Ⅱ期临床试验。另外，考虑到 SY-1530 与公司其它产品具有较强联用价值，公司未来也会积极探索其多种联合用药方式在多个适应症上的潜力。

5.SY-4835

SY-4835 是由公司完全自主研发的高活性的 WEE1 抑制剂，具有新颖的化学分子结构，目前处于Ⅰ期临床试验阶段。临床前研究结果表明，SY-4835 对多种肿瘤均有显著抑制活性，抗癌谱广泛，其潜在适应症包括胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌等多种实体瘤和 AML 等血液肿瘤。截至目前，全球范围内尚未有同类抑制剂药物获批上市，SY-4835 是目前临床试验进度处于第一梯队的国产 WEE1 抑制剂药物。后续，公司也会积极探索多种联合用药和适应症的研究，采取差异化的注册路径。

6.SY-4798

SY-4798 是公司自主研发的高选择性、高活性、不可逆的小分子 FGFR4 抑制剂，拟用于治疗肝细胞癌（HCC）、胆管癌等消化道肿瘤。

在全球范围内，约 48.5%的肝癌新发病例发生在中国。原发性肝癌是我国发病率排名第 4 位、致死率排名第 2 位的恶性肿瘤，其中 85%-90%为肝细胞癌（HCC），是严重威胁国民生命健康的癌种。根据国家癌症中心最新发布的《2024 年全国癌症报告》，2022 年我国每年新增肝癌患者约 36.77 万人，且很多患者在初诊时就已是中晚期。近年来，晚期肝细胞癌的治疗药物发展迅速，生存期显著延长。与泛 FGFR 抑制剂相比，高选择性 FGFR4 抑制剂可以更显著减少由于脱靶效应而导致的不良事件，但国内尚无高选择性 FGFR4 获批上市，精准靶向治疗方面尚需突破。已有的临床数据显示，SY-4798 的耐受性优良，单药在受试者体内也体现出一定的疗效。未来，公司会积极探索多种联合用药的潜力，采取差异化的注册路径。

7.SY-5933

SY-5933 是公司自主研发的一款高活性、高选择性 KRAS（G12C）小分子抑制剂，具有完全知识产权和全新化合物结构。2023 年 4 月，公司收到 NMPA 核准签发的《药物临床试验批准通知书》，SY-5933 片针对 KRAS（G12C）阳性突变的晚期实体瘤临床试验申请获得批准；6 月，取得上海市肺科医院伦理批件，评价 SY-5933 在携带 KRAS（G12C）突变晚期实体瘤受试者中的安全性、耐受性、药代动力学特征和初步疗效的Ⅰ期临床试验正式启动，8 月，首例受试者入组。目前剂量爬坡试验基本完成，正在同步开展剂量拓展试验。

RAS（rat sarcoma）基因是最早被发现的一种重要的致癌基因，其突变存在于约 30%的人类肿瘤中，是人类肿瘤最常见的致癌基因突变。在 RAS 家族中，KRAS 是 RAS 的 3 个亚型之一，且相比于其他 2 种 RAS 亚型更易出现突变，在实体瘤中尤为常见，数十年来 KRAS 一直是精准治疗努力攻克的靶点，包括靶向 KRAS 蛋白本身、或其翻译后修饰、膜定位、蛋白质-蛋白质相互作用及 RAS 下游信号通路。但既往靶向 KRAS 突变的化合物研发均以失败告终，直至 2019 年 KRAS G12C 抑制剂问世。近年来，研究的不断深入为肿瘤靶向 KRAS 治疗提供了新的可能性，KRAS 抑制剂的研发也因此取得了显著的进展。研究发现，KRAS 蛋白作为分子开关发挥作用：它响应上游 EGFR 激活并调下游 MAPK 和 PI3K/mTOR 通路，最终控制细胞增殖、分化和存活。SOS1 是 KRAS 的关键鸟嘌呤交换因子（GEF），它在其催化结合位点结合并激活 GDP 结合的 RAS 家族蛋白，从而促进 GDP 与 GTP 交换。除催化位点外，SOS1 还可以在变构位点与 GTP 结合的 KRAS 结合，从而增强其 GEF 功能，构成正反馈调节机制。SOS1 的消耗或其 GEF 功能的特定遗传失活已被证明会降低携带 KRAS 突变的肿瘤细胞的存活率。KRAS（G12C）突变指 KRAS 蛋白序列的第 12 个氨基酸，从正常的甘氨酸（代号为 G）突变为半胱氨酸（代号为 C），导致其基因功能完全失控，细胞癌变。据研究统计，在中国人群中，KRAS（G12C）突变发生在约 4.3%的肺癌，约 2.5%的结直肠癌患者以及约 2.3%的胆管癌患者中。根据弗若斯特沙利文分析，自 2016 至 2020 年，中国主要 KRAS（G12C）突变癌种的发病人数从 3.8 万人增长至 4.3 万人，并预计于 2025 年达到 5.1 万人。靶向 KRAS G12C 抑制剂可以通过抑制核苷酸交换的重新激活，将癌蛋白捕获在非活性状态，达到显著抑制肿瘤的效果。

目前尚无国产 KRAS（G12C）抑制剂药物获批上市。由于化疗及免疫治疗对 KRAS（G12C）突变肿瘤患者治疗效果相对有限，因此该患者人群对 KRAS（G12C）抑制剂存在显著的未满足的临床需求。临床前研究显示：酶学和细胞水平，SY-5933 能够特异性的与 KRAS（G12C）结合，抑制酶活性，SY-5933 能有效的抑制 KRAS（G12C）突变阳性肿瘤细胞增殖，而且对野生型和其它突变体具有极高的选择性；在小鼠异种移植瘤模型中，SY-5933 对多种 KRAS（G12C）突变阳性的肿瘤生长均有显著的抑制作用，且这种抑制作用具有明显的剂量依赖性。平行对比发现，其抗肿瘤明显活性优于 AMG510；在 GLP 毒理研究中发现，SY-5933 的安全性优异，具有非常高的疗效 / 毒性安全窗口。临床 I 期研究显示，SY-5933 在 KRAS（G12C）突变的肿瘤患者体内表现出了显著的抗肿瘤活性，而且患者耐受性良好。未来公司会开展多个临床试验去拓展 SY-5933 作为单药或者是联合其它靶向药物的临床潜力，不断扩大药物的应用范围。

（二）主要经营模式

1.研发模式

（1）自主研发

公司主要从事 1 类创新药的研发，可分为以下研究阶段：药物发现、规范化的临床前研究、临床试验申请（IND）、临床试验、新药上市申请（NDA）及上市后研究：

新药研发阶段	公司研发模式
药物发现阶段	在药物发现阶段，公司研发团队通过基于基因编辑技术与蛋白质表达调控技术的靶点生物学研究平台，对潜在靶点进行蛋白质、细胞和动物层面的功能验证，在充分证明靶点有效性之后运用计算机辅助药物设计及先导化合物优化技术开展药物分子设计及结构优化，得到候选药物分子。获得候选药物分子后，运用药物综合筛选与评价技术从不同层面综合评价化合物分子性能，最终得到潜在性能优异的候选药物分子，进入规范化的临床前研究。
规范化的临床前研究阶段	规范化的临床前研究阶段的研究内容主要包括：系统的药理学 / 药效学、药代动力学、毒理学研究及规范化的药学研究，利用各种模式动物进行候选药物分子的体内药理、毒理学及药代动力学研究，明确候选药物分子在动物体内的安全性及有效性，并进行合成工艺开发、制剂处方工艺开发、质量研究及中试放大研究。当候选药物经过充分的临床前综合评价，成药性得到充分验证后，公司将就候选药物提交临床试验申请，待批准后进入临床研究阶段。
临床试验申请（IND）阶段	按照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。
临床试验阶段	Ⅰ期临床试验主要目的是研究药物的安全性、耐受性、药代动力学特征和初步的疗效，为后期研究给药方案的设计提供数据支持；Ⅱ期临床试验主要是探索性的研究，如给药剂量探索、给药方案探索、瘤种有效性探索等，同时也在扩大的人群中观察安全性；Ⅲ期临床试验则在Ⅱ期基础上进一步确证患者临床获益情况（包括疗效和安全性），为获得上市许可提供足够证据。 公司作为申办者，负责发起临床试验并对临床试验进行管理和监查，同时为整个临床试验提供财务支持。具体工作包括设计临床试验方案、选择合适的研究者和研究中心、提供药物的详细研究资料并进行定期更新、提供并管理临床试验用药品、提供营运资金、将部分临床试验工作委托给合同研究组织、与药物监督管理部门进行沟通等，同时按照法规严格保护受试者权益，建立完善的临床试验质量管理体系，保证临床试验结果真实、可靠。
新药上市申请（NDA）阶段	在完成临床试验后，如果试验结果符合预期，药物的安全性、有效性得到确证，同时药物的 GMP 生产条件已经满足，医药企业可以向药品监管部门提交药物上市申请。新药上市申请获得药监部门批准后，新药即可上市销售。
上市后研究阶段	即Ⅳ期临床试验，主要目的是确定长期的安全性和有效性。可以在更长的时间和更大患者群体中对药物安全性进行进一步的监测和评估；药监部门根据该阶段的监测结果，相应要求公司修订药品使用说明书。

公司已实现全链条自主研发，并在报告期内持续强化：

临床前团队规模超过 100 人，并建成含有靶点生物学验证平台、计算机辅助药物设计平台、先导化合物快速优化及合成平台、综合药物筛选平台等核心技术平台在内的全链条的新药研发产业链，基本涵盖新药研发临床前研究的所有关键模块。过往与正大天晴、石药集团合作研发的数十个研发项目，也是公司早研能力和效率的认可和证明。未来还会进一步提升临床前研发团队的实力，并与临床医学研究团队、营销团队共同做好协作，提高公司整体研发和产业化效率。

临床团队方面，公司目前已经建成了包括医学、运营、数据管理与统计分析、药物警戒、质量稽查、注册等核心板块在内的相对完整的临床研究队伍，规模 62 人。随着公司临床团队规模的不断扩大，目前临床项目对外部 CRO 公司的依赖性逐渐降低，关键临床试验能实现完全自主推进；后续公司还会进一步增加招聘力度，持续扩建、强化临床研究团队，加快临床人组速度并进一步提高临床试验质量。

（2）合作研发

凭借优秀的临床前研发实力，公司与正大天晴、石药集团等签订了多个创新药研发项目的合作协议，基于已搭建的技术研发平台，公司开展了多个抗肿瘤一类新药、治疗Ⅱ型糖尿病一类新药和治疗 NASH 一类新药的研发项目。其中涉及的靶点涵盖蛋白激酶、表观遗传学调控因子、肿瘤代谢调控蛋白、GPCR、免疫调控因子等多种类型。公司在与正大天晴、石药集团的业务合作中承担了靶点验证与确认、药物分子设计与优化、生物学筛选及药效学和药理学研究、药代动力学研究、初步的毒理研究、合成工艺研究等关键研发环节，覆盖流程包括从立项调研到最终确定候选化合物，而由合作方承担 GLP 毒理及临床试验等研发环节。截至本报告期末，已有超过十个合作项目的产品获得了临床批件，其中 CT-1139/TQ-B3139 已于 2022 年 5 月申报 NDA，CT-1995（TQ05105）用于治疗中高危骨髓纤维化（MF）的关键注册临床研究已达到主要终点，并获得 CDE 同意提交上市申请的意见。

合作研发模式下，公司与对方共同拥有合同项下的专利权、著作权等知识产权，未经一致同意，各方均不得向外部他方许可、转让项目相关的知识产权。在各方一致同意进行外部授权或转让情况下，双方需按一定比例分配取得收益。

2.采购模式

公司目前采购项目主要为临床前试验服务、临床试验服务及研究所需原材料等。公司建立并执行了完整规范的采购内控管理制度，与供应商签订规范协议，严格货物配售渠道，全流程监控，通过供应商交付货物或提供服务的验收管理等手段确保提供合格优质产品。公司对确认合格并开始供货的供应商进行供货能力等情况的动态监测评价，激励现有供应商提高供货品质、服务态度等方面的积极性，确保供应商的供应效果，推进与优秀供应商的合作力度。同时，定期对现有供应商从质量、价格、供货情况、资质安环、服务行为等维度开展绩效评估，对存在供应安全、质量缺陷或不诚信等问题的供应商进行淘汰处理，保证持续稳定地为公司提供满意的产品和服务。

3.生产模式

当前公司不涉及已上市产品生产。公司已完成自主研发产品原料药及制剂的生产工艺验证，目前临床阶段所用药品以委托生产的形式、在公司研发人员的监督指导下进行生产。本报告期内，公司已取得北京市药品监督管理局颁发的《药品生产许可证》（分类码：Bh），为未来产品获得上市许可、进行商业化生产提供了资质保障。

合作开发模式下，相关产品待上市后均由合作企业负责药品的生产。

4.销售模式

报告期内公司收入主要为合作研发项目收取的里程碑款项，尚无药品销售收入。在发展前期，公司考虑到资金实力及研发成本等，结合在研产品特点及与行业企业研发方向、现有产品布局、合作意向，将部分自主研发项目对外转让或合作研发，公司享受首付款里程碑付款及收益分成。2017 年后，公司未再将在研管线对外转让，致力于开展全流程创新药的研发工作。

公司目前处于注册临床研究阶段候选药物 SY-707、SY-3505 和 SY-5007，这三款药物靶点不同，但均在非小细胞肺癌这一适应症上重点布局，后续在商业化阶段具有协同优势。公司计划自建一支高效、精干的销售团队，立足北京，重点覆盖国内核心城市和市场；同时，为快速实现新药市场渗透，将针对广阔市场与拥有成熟专业推广能力的制药企业或合同销售企业（CSO）进行合作，委托其负责或协助特定产品或区域的市场推广工作，实现“多条腿走路”。此外，公司已在全国范围内启动上百家临床研究中心，与各大肿瘤医院和专科医生建立了专业的合作关系，为后续的商业化推广打下了坚实的基础。

销售策略方面，产品上市前公司会做好充分的市场调研，充分了解市场上竞争对手的情况，同时根据核心产品的临床优势，制定差异化市场竞争策略。公司拥有卓越的成本控制能力和研发效率，届时将会根据中国市场的特点及竞争产品的价格，结合患者可及性、支付手段、医保合作等生态领域合作，制定出具有竞争力的价格策略。公司将明确清晰的目标医院与目标科室，制定与之匹配的学术推广活动，提高推广活动的有效性，并严守合规底线。此外，在药品获批上市销售后，公司将争取尽快将产品纳入医保体系，以满足更多患者的临床需求并减轻患者经济负担。

团队组建方面，公司将对拟定人员的教育背景、从业领域、行业经验、既往业绩、人品口碑等把握较高要求，进行严格筛选；核心运营管理人员须具备丰富的药品商业化及推广经验。根据产品上市的时间表，公司将确保在产品上市销售前，完成销售团队的组织架构建立，所有人员到位并完成相关培训，同时推进相关团队管理系统和考核系统的搭建运行，为产品销售做好充分准备。为更好地激励团队，公司将明确目标，制定评估机制、激励方案及人员发展计划。

（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

1.肿瘤疾病概览

癌症是全球范围内的重大健康挑战，对人类健康和生活造成了严重影响。根据世界卫生组织（WHO）的最新数据，癌症是导致全球死亡的主要原因之一：

1.1 癌症新发病例

2022 年全球恶性肿瘤新增 1,997.65 万人，较 2020 年增加近 70 万人。其中肺癌（248.07 万人，12.4%），再次反超乳腺癌，成为发病率最高的恶性肿瘤。发病率 2-5 位分别为乳腺癌（231.01 万人，11.6%）、结直肠癌（192.64 万人，9.6%）、前列