



关于苏州韬略生物科技股份有限公司
首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的
审核问询函之回复

保荐机构（主承销商）



北京市朝阳区建国门外大街1号国贸大厦2座27层及28层

上海证券交易所：

贵所于 2022 年 7 月 9 日出具的《关于苏州韬略生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（上证科审（审核）〔2022〕277 号）（以下简称“审核问询函”）已收悉。苏州韬略生物科技股份有限公司（以下简称“发行人”、“公司”）与中国国际金融股份有限公司（以下简称“保荐机构”）、北京市君合律师事务所（以下简称“君合”、“发行人律师”）、天健会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“天健”、“申报会计师”）等相关方对审核问询函所列问题进行了逐项核查，现答复如下，请予审核。

如无特别说明，本问询函回复使用的简称与《苏州韬略生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（申报稿）》中的释义相同。

审核问询函所列问题	黑体
审核问询函所列问题的回复	宋体
对招股说明书的引用	宋体
对招股说明书的修订、补充	楷体（加粗）

在本问询函回复中，若合计数与各分项数值相加之和在尾数上存在差异，均为四舍五入所致。

目 录

问题 1.关于苏特替尼	4
问题 2.关于 TL118	39
问题 3.关于克耐替尼	45
问题 4.关于业务定位及市场空间	51
问题 5.关于核心技术	107
问题 6.关于其他在研管线	141
问题 7.关于供应商	152
问题 8.关于研发费用	167
问题 9.关于生产场地	181
问题 10.关于股份支付	188
问题 11.关于财务内控	201
问题 12.关于历史沿革	207
问题 13.关于信息披露质量	217
保荐机构关于发行人回复的总体意见	219

问题 1.关于苏特替尼

问题 1.1

根据招股说明书和保荐工作报告,1)苏特替尼拟主要用于治疗携带非耐药性 EGFR 非经典突变 (L861Q、G719X、S768I) (以下简称“适应症 1”)或其他非耐药性 EGFR 非经典突变 (E709A、E709K、R776H、G724S、G779F 等) (以下简称“适应症 2”)或经第三代 EGFR 抑制剂一线治疗后产生的耐药性 EGFR 非经典突变 (Ex19del-C797S、Ex19del-G796S、Ex19del-L792H、Ex19del-T854I、Ex19del-G724S、L858R-C797S、L858R-L792H、L858R-T854S 等) (以下简称“适应症 3”)的局部晚期或转移性非小细胞肺癌,上述三个适应症均获得 FDA 批准开展单臂二期关键性临床试验;2)针对适应症 1,美国国家综合癌症网络非小细胞肺癌诊疗指南于 2021 年 12 月将阿法替尼、奥希替尼列为优先治疗推荐,但仅阿法替尼获批用于治疗该类患者,截至目前,阿美替尼、奥希替尼分别在中国开展 III 期 (与含铂化疗对照)、II 期 (与化疗联用) 临床试验,苏特替尼 IIa 期临床试验数据显示 ORR 为 92.9%,优于阿法替尼、奥希替尼;3)针对适应症 2 和适应症 3,全球及中国尚无 EGFR 抑制剂获批用于治疗上述患者,治疗手段以化疗为主,存在显著的未满足临床需求;4)根据《中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2022 版)》,在 IV 期 NSCLC 患者的全身治疗中,对于非鳞状细胞癌驱动基因阳性且不伴有耐药基因突变患者中存在 L861Q、G719X、S768I 等非经典基因突变的,推荐临床使用阿法替尼,指南中未提及适应症 2 和 3。

请发行人说明:(1)截止目前,苏特替尼在上述三个适应症的临床试验进展及与药品主管部门沟通情况,患者招募的地区分布,后续关键节点及时间安排,预期获批上市时间的具体依据;(2)针对三个适应症,公司获准开展 II 期单臂关键性临床试验的原因,药品主管部门对后续试验开展的相关要求;(3)针对适应症 1,苏特替尼 IIa 期临床试验的次要疗效指标试验数据;(4)适应症 2 和 3 未在中国开展临床研究的原因及考虑,相关适应症人群是否有限,全球范围内尚无药物获批且诊疗指南未提及相关情形的原因,相关适应症后续获批是否存在较大不确定性;(5)苏特替尼主要和次要疗效指标数据与奥希替尼在中国和境外、阿美替尼在中国和阿法替尼在境外所取得临床数据的比较情况,结合上述比较情况、未开展头对头试验以及获批上市进程等因素分析对后期商业化的影响。

请发行人将苏特替尼三个适应症与主管部门的沟通纪要作为本问询回复附件一并提交。

答复：

一、请发行人说明

（一）截止目前，苏特替尼在上述三个适应症的临床试验进展及与药品主管部门沟通情况，患者招募的地区分布，后续关键节点及时间安排，预期获批上市时间的具体依据

1、截止目前，苏特替尼针对适应症 1 的临床试验进展及与药品主管部门沟通情况，患者招募的地区分布，后续关键节点及时间安排，预期获批上市时间的具体依据

（1）与药品主管部门沟通情况

苏特替尼针对适应症 1 的关键性临床试验与 CDE 沟通情况如下：

时间	主要内容
2021 年 2 月	就苏特替尼针对适应症 1 的临床试验方案与设计和 CDE 进行了初步沟通
2021 年 5 月	向 CDE 提交了 IIa 试验的有效性和安全性结果，征求 CDE 对临床 IIb 期的推荐剂量和试验方案设计的审评意见
2021 年 7 月	与 CDE 召开沟通交流会，CDE 同意开展苏特替尼针对适应症 1 的一线治疗单臂试验，并可根据单臂试验结果获得有条件上市
2021 年 8 月	获得 CDE 批准苏特替尼开展一线治疗适应症 1 的 IIb 期单臂关键性临床试验

苏特替尼针对适应症 1 的关键性临床试验与 FDA 沟通情况如下：

时间	主要内容
2021 年 5 月	向 FDA 提交了关键性临床的申请，并和 FDA 召开了沟通交流会，就临床方案的设计和适应人群的选择、临床药理定量药理模型分析、剂量选择依据等进行了充分的讨论
2021 年 6 月	获得 FDA 批准苏特替尼开展一线治疗适应症 1 的 IIb 期单臂关键性临床试验

（2）临床试验进展，患者招募的地区分布，后续关键节点及时间安排

苏特替尼针对适应症 1 临床试验为一项多中心、非随机、开放性的 IIb 期单臂临床试验，预计入组 99 名患者，其中 90%在中国，10%在美国。截至 2022 年 6 月 30 日，该临床试验已在中国启动 20 家临床中心，已入组 20 名患者；美国的临床中心 MD Anderson Cancer Center 已经通过伦理委员会批准即将开展入组，该试验中心已得到 MD

Anderson Cancer Center 机构批准在 clinicaltrials.gov 登记公开。发行人预计 2023 年下半年完成关键性临床试验并分别在中国和美国提交 NDA 申请，2024 年在中美上市。

（3）预期获批上市时间的具体依据

苏特替尼针对适应症 1 的关键性临床试验于 2022 年首家临床中心启动，目前已经陆续在中美获得了 21 家临床中心的伦理批准启动了临床试验，截至 2022 年 6 月 30 日，共入组患者 20 名，整个试验计划共入组 99 名患者，发行人预计 2023 年上半年完成全部受试者入组工作。在最后一组入组的受试者完成约 6 个月的随访后，在 2023 年下半年完成关键性临床试验并分别在中国和美国提交 NDA 申请。根据 FDA 的相关规定，优先审评的周期为 6 个月，常规程序审评周期为 10 个月。根据《药品上市许可优先审评审批工作程序（试行）》，符合附条件批准的药品可以申请适用优先审评审批程序，同时根据 2020 年颁布的新版《药品注册管理办法》规定，药品上市许可申请审评时限为 200 日，其中优先审评审批程序的审评时限为 130 日。根据上述测算，预计 2024 年将分别在中国和美国获批上市。

2、截止目前，苏特替尼针对适应症 2 和 3 的临床试验进展及与药品主管部门沟通情况，患者招募的地区分布，后续关键节点及时间安排，预期获批上市时间的具体依据

（1）与药品主管部门沟通情况

随着基因组学和分子生物学技术的持续进步，对肿瘤的治疗逐渐从针对组织部位和病理学特点的治疗模式转向针对特异性遗传变异的靶向治疗模式。尤其随着二代测序技术（NGS）的迅速推广，越来越多新的肿瘤驱动基因和新的靶点不断地被发现，对适合靶向药物开发的新的临床试验设计也显现出越来越迫切的需求，主方案设计（Master Protocols）等更合理且科学的新型临床试验设计理念随之产生。在单一方案下同时检测多个肿瘤适应症或/和多种试验药物，且无需为每次试验制定新方案的试验设计，称为主方案设计，其主要包括篮式试验、伞式试验和平台试验¹。目前在中美两地均已针对主方案设计的相关指导原则。2017 年发表在新英格兰医学杂志的权威文献对主方案设计进行了系统性阐述²。2022 年 3 月，FDA 发布了《Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics

¹ 《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则（试行）》

² Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. The New England Journal of Medicine

(Guidance for Industry)》的指导原则，鼓励采用主方案设计开展临床试验，加速药品研发，提高研究效率。2020 年 12 月，CDE 发布了《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则（试行）》，也在试验设计中提到了主方案设计。

篮式试验设计作为主方案设计中的一种，在 2014 年被美国癌症研究协会正式提出，其在一个临床试验框架下，包括了多种人群，可以达到多个独立临床试验的目的。篮式试验主要用于衡量单一研究药物或研究药物组合在不同人群的结果，这里的“不同人群”可定义为不同的肿瘤类型、某一特定肿瘤的疾病阶段、组织学、先前治疗、遗传或其他生物标志物或人口统计学特征³。篮式试验的本质是精准医学的理念和临床实践。对于药物研发企业，篮式试验用较少的样本量同时研究一种药物对多种人群的治疗效果，可以显著缩短药物研发及上市的时间，减少研发成本⁴。近年来越来越多的肿瘤靶向药在临床试验设计中采用篮式试验的设计，部分代表性临床试验如下表所示：

³ 《Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics (Guidance for Industry)》

⁴篮子试验在抗肿瘤靶向药物研发中的应用现状,中国卫生统计

公司简称	药品	临床试验编号	批准机构	临床试验题目	临床试验主要设计	首次公示时间
Jazz Pharmaceuticals	Lurbinectedin	NCT05126433	FDA	Lurbinectedin 在晚期或转移性实体瘤患者中疗效和安全性的开放、多中心 II 期研究	主要包括 3 个队列，即晚期尿路上皮癌队列、肺神经内分泌肿瘤队列、以及同源重组缺陷阳性实体瘤恶性肿瘤队列	2021 年 11 月 19 日
Aadi Bioscience	Nab-sirolimus	NCT05103358	FDA	Nab-sirolimus 用于 TSC1 或 TSC2 基因致病性改变的恶性实体瘤患者的 II 期篮式试验	主要包括 2 个队列，即致病性 TSC1 变异队列和致病性 TSC2 变异队列	2021 年 11 月 2 日
Turning Point Therapeutics	Repotrectinib	NCT03093116	FDA	Repotrectinib 在携带 ALK、ROS1 或 NTRK1/2/3 重排的晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性的开放、多中心 I/II 期试验	I 期试验主要是剂量递增、药代动力学和安全性研究，II 期试验则根据靶点和实体瘤类型分成了 6 个队列	2017 年 3 月 28 日
拜耳	拉罗替尼	NCT02576431	FDA	口服 TRK 抑制剂拉罗替尼在 NTRK 融合阳性肿瘤受试者中的 II 期篮式试验	根据肿瘤类型设置了 10 余个研究队列，每个研究队列针对一种适应症，分别包括 NTRK 融合阳性的非小细胞肺癌、甲状腺癌、结直肠癌、胆道实体瘤等	2015 年 10 月 15 日
云顶新耀	戈沙妥珠单抗	CTR20210912	CDE	戈沙妥珠单抗治疗实体瘤受试者的单臂、多队列、II 期研究	主要包括 3 个队列，包括对氟尿嘧啶、铂类、紫杉类为基础的化疗耐药或不可耐受的食管鳞癌、胃腺癌和宫颈癌	2021 年 5 月 13 日
葆元生物	AB-106	CTR20202099	CDE	AB-106 治疗携带 NTRK 融合基因的局部进展或全身转移的实体瘤受试者的一项 II 期、多中心、开放、篮式试验	评估对携带 NTRK1、NTRK2、NTRK3 融合基因的不分瘤种的实体瘤的有效性和安全性	2020 年 10 月 26 日
罗氏	恩曲替尼 ¹	CTR20191623	CDE	Entrectinib 治疗携带 NTRK1/2/3、ROS1 或 ALK 基因重排突变的局部晚期或转移性实体瘤患者的一项开放性、多中心、全球性 II 期篮式试验	评估每类实体瘤/适应症患者人群接受恩曲替尼治疗后的效果，研究队列如 NTRK1/2/3 重排转移性结直肠癌、ROS1 重排转移性结直肠癌、ALK 重排转移性结直肠癌、NTRK1/2/3 重排非小细胞肺癌、ROS1 重排非小细胞肺癌等	2019 年 10 月 16 日

注：¹2022 年 7 月恩曲替尼在中国获批治疗 NTRK 融合阳性局部晚期或转移性实体瘤

数据来源：ClinicalTrials.gov 和药物临床试验登记与信息公示平台

苏特替尼的适应症 2 和 3 的临床试验设计亦属于篮式试验设计，适应症 2 和 3 同属 EGFR 非经典突变，但分属不同适应症（具有不同的先前治疗），适应症 2 针对初治的携带非耐药性 EGFR 非经典突变的非小细胞肺癌患者，适应症 3 针对经第三代 EGFR 抑制剂如奥希替尼等治疗后产生的耐药性 EGFR 非经典突变的非小细胞肺癌患者。综合考虑 FDA 指导原则、研发效率、研发成本等因素，发行人基于主方案设计的理念，用同一套数据和试验方案向 FDA 提交了针对适应症 2 和 3 的 II 期单臂关键性临床试验申请，在该临床试验方案中，适应症 2 和 3 分属 2 个不同研究队列。2022 年 3 月，FDA 已批准苏特替尼开展该 II 期单臂关键性临床试验，未来发行人将结合各自研究队列的临床数据针对 2 个适应症分别进行注册申报。

苏特替尼针对适应症 2 和 3 的关键性临床试验与 FDA 沟通情况如下：

时间	主要内容
2022 年 2 月	向 FDA 提交了新的适应症的关键性临床申请，并和 FDA 就临床方案的设计、临床药理的量选择选择量和伴随诊断计划等进行了充分的讨论
2022 年 3 月	获得 FDA 批准苏特替尼开展治疗适应症 2 和 3 的 II 期单臂关键性临床试验

（2）临床试验进展，患者招募的地区分布，后续关键节点及时间安排

苏特替尼针对适应症 2 和 3 的临床试验目前正在启动中，2 个研究队列计划同步进行。该试验计划 10-20%左右的受试者将来自美国，剩余来自其他国家和地区。发行人预计 2023 年第四季度完成全部受试者入组工作，2024 年第三季度完成关键性临床试验在美国提交 NDA 申请，2025 年上半年在美国获批上市。

（3）预期获批上市时间的具体依据

苏特替尼针对适应症 2 和 3 的关键性临床试验计划各入组 33 名受试者，计划陆续启动全球 10-20 家临床中心，发行人预计 2023 年第四季度完成全部受试者入组工作，完成约 6 个月的随访后，预计均将在 2024 年第三季度完成关键性临床试验并在美国提交 NDA 申请。根据 FDA 的相关规定，优先审评的周期为 6 个月，常规程序审评周期为 10 个月。根据上述测算，预计均将于 2025 年上半年在美国获批上市。

（二）针对三个适应症，公司获准开展 II 期单臂关键性临床试验的原因，药品主管部门对后续试验开展的相关要求

1、针对三个适应症，公司获准开展 II 期单臂关键性临床试验的原因

（1）公司在中国获准开展 II 期单臂关键性临床试验的原因

根据《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》，附条件批准上市是指用于严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病、公共卫生方面急需的药品，现有临床研究资料尚未满足常规上市注册的全部要求，但已有临床试验数据显示疗效并能预测其临床价值，在规定申请人必须履行特定条件的情况下基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而批准上市。对于符合附条件批准情形的药物，申请人可以在临床试验期间提出附条件批准的申请。申请人应针对支持附条件批准的临床试验设计以及临床试验结果与 CDE 进行沟通交流。

根据《单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则》，原则上，单臂试验适用于在严重危及生命且缺乏标准治疗手段的难治疾病背景下，疗效突出的单药治疗；将重点评估疗效是否具备显著优于现有治疗的潜力，值得采用单臂试验加速研发。

苏特替尼针对适应症 1，在中国符合上述指导原则要求，具体分析如下：

相关要求	苏特替尼情况
严重危及生命	对于携带 EGFR 非经典突变的非小细胞肺癌患者，多数 EGFR 抑制剂由于在探索性临床中治疗效果相对较差，未曾开展针对适应症 1 的关键性临床研究，因此携带这些 EGFR 非经典突变的非小细胞肺癌患者急需疗效确定的并且经关键性临床验证的药物来获得帮助，延长其持续缓解时间和提高生存率
缺乏标准治疗手段/尚无有效治疗手段	截至 2022 年 6 月 30 日，针对适应症 1，中国尚无药物获批上市
疗效突出的单药治疗/已有临床试验数据显示疗效并能预测其临床价值	在苏特替尼的 IIa 期临床试验中，适应症 1 的非小细胞肺癌患者每天一次口服 80 毫克苏特替尼进行治疗后，实现 ORR 约 92.9%，初步展现出良好的有效性

基于上述指导原则，对于苏特替尼用于治疗适应症 1，2021 年 8 月 CDE 同意苏特替尼开展 IIb 期单臂关键性临床试验。

（2）公司在美国获准开展 II 期单臂关键性临床试验的原因

美国 FDA 于 1992 年正式设立了加速审批程序（Accelerated approval），在 2012 年国会又通过《食品和药品管理局安全创新法案》（FDASIA）中的第 901 节进行修订，同意 FDA 采用替代终点或中间终点来加速重大疾病药物的批准。加速审批是适用于治疗严重疾病并且解决未满足的医疗需求的药品通过评价替代终点或中间终点来提前获

批上市，不必完成 III 期临床试验，可以基于 II 期临床试验结果申请上市。加速审批上市之后还需要做 III 期确证性试验，以进一步明确替代终点与临床终点之间的相关性。符合 FDA 加速审批的药物一般需要满足：治疗严重、危及生命的疾病；批准所依据的临床试验数据基于替代终点，且该替代终点可能带来临床益处；所治疗的疾病目前缺少有效的治疗方法，或者在研药物比现有标准治疗方法能够显著性提高临床疗效。

苏特替尼针对适应症 1、2 和 3，在美国符合上述指导原则要求，具体分析如下：

相关要求	苏特替尼情况
治疗严重、危及生命的疾病	近年来，EGFR 非经典突变的检出率不断提升，其中适应症 1 的患者约占 EGFR 突变患者的 10.4%。随着高通量测序技术的下沉普及，适应症 2 和 3 的突变患者也越来越多被检出，根据弗若斯特沙利文分析，适应症 2 和 3 的患者合计约占 EGFR 突变患者的 11.3% ⁵ 。然而，对于携带 EGFR 非经典突变的非小细胞肺癌患者，多数 EGFR 抑制剂由于治疗效果相对较差，可能对临床研究结果带来负面影响，故在相关临床试验中不包含该类患者，因此携带 EGFR 非经典突变的非小细胞肺癌患者急需疗效确定的并且经关键性临床验证的药物来获得帮助，延长其持续缓解时间和生存率
批准所依据的临床试验数据基于替代终点，且该替代终点可能带来临床益处	在苏特替尼的 IIa 期临床试验中，适应症 1 的非小细胞肺癌患者每天一次口服 80 毫克苏特替尼进行治疗后，实现 ORR 约 92.9%，展现出良好的有效性。ORR 作为可以使患者显著临床获益的主要的替代终点
所治疗的疾病目前缺少有效的治疗方法，或者在研药物比现有标准治疗方法能够显著性提高临床疗效	针对适应症 1，截至 2022 年 6 月 30 日 ，在全球范围内已上市的 EGFR 抑制剂中，仅阿法替尼于 2018 年 1 月获得 FDA 批准用于治疗该类患者，ORR 约 65.6% ⁶ ，但该批准基于 LUX-Lung 2、LUX-Lung 3、LUX-Lung 6 等 3 项临床试验的事后分析，属于在临床试验完成后开展的无预先计划的亚组分析。针对适应症 2 和 3，截至 2022 年 6 月 30 日 ，全球及中国尚无 EGFR 抑制剂获批用于治疗该类患者，尚无标准治疗，治疗手段仍以化疗为主，存在迫切的未满足临床需求，亟需为其开发具备更佳疗效、安全性并可成为标准疗法的药品

基于上述指导原则，2021 年 6 月，对于苏特替尼用于治疗适应症 1，FDA 同意苏特替尼开展 IIb 期单臂关键性临床试验；2022 年 3 月，对于苏特替尼用于治疗适应症 2 和 3，FDA 也同意苏特替尼开展 II 期单臂关键性临床试验。

2、药品主管部门对后续试验开展的相关要求

（1）中国药品主管部门对后续试验开展的相关要求

根据《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》，鉴于附条件批准上市药品尚未满足常规上市注册的全部要求，因此申请人应与 CDE 就上市后承诺完成的研究等内

⁵ Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC. Nature

⁶ Afatinib Prescribing Information

容共同讨论并达成共识。应至少包括如下内容：上市后临床研究计划、研究完成日期、最终临床研究报告提交日期以及上市后风险管理计划等，申请人应承诺按时完成所有的临床试验。

根据《单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则》，关于确证性试验初步计划，在沟通时，至少应具备初步的试验设计及实施计划。确证性试验一般采用随机对照研究设计；对于不适合开展随机对照研究作为确证性试验的情况，可考虑开展多个单臂试验作为确证性试验。

2021 年 7 月，发行人及其合作方苏中药业就苏特替尼开展关键性临床试验设计与 CDE 召开沟通交流会，CDE 同意开展苏特替尼针对适应症 1 的一线治疗单臂试验，并可根据完成的单臂试验结果获得有条件上市。后续确证性临床试验可以通过与含铂化疗进行对照的一线治疗随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）来确证完成。

（2）美国药品主管部门对后续试验开展的相关要求

根据美国《处方药用户付费法案》，通过 FDA 加速审批的药物仍需要使用常规的证明临床益处的终点（如 OS 等）在批准后继续进行临床试验，这些试验被称为确证性临床试验，需要在和 FDA 商议确定的一段时间内完成；如果该药物在后续试验中无法证明其显著的临床益处，则 FDA 可能会撤回此前的加速批准。根据弗若斯特沙利文分析，与中国加速审批政策不同的是，FDA 加速审评中，开发者无须在申请加速审批时额外提供后续详尽的确证试验设计等相关资料，仅需和 FDA 拟定确证性临床试验结果的提交日期。

在苏特替尼通过加速审批路径提交 NDA 时，发行人后续将会按照 FDA 要求沟通开展确证性临床试验。

（三）针对适应症 1，苏特替尼 IIa 期临床试验的次要疗效指标试验数据

在苏特替尼的 IIa 期临床试验中，针对适应症 1，患者每天一次口服 80 毫克苏特替尼进行治疗后，实现 ORR 约 92.9%，初步展现出良好的有效性。次要疗效指标试验数据方面，截至 2021 年 12 月 31 日，疾病控制率（DCR）为 100%，中位缓解持续时间（mDOR）为 12.0 个月，中位无进展生存期（mPFS）为 12.8 个月⁷。

（四）适应症 2 和 3 未在中国开展临床研究的原因及考虑，相关适应症人群是否

⁷ mDOR 和 mPFS 分别表示 median DOR 和 median PFS

有限，全球范围内尚无药物获批且诊疗指南未提及相关情形的原因，相关适应症后续获批是否存在较大不确定性

1、适应症 2 和 3 未在中国开展临床研究的原因及考虑

和适应症 1 有所不同，适应症 2 和 3 包括了很多新的或者耐药后获得的 EGFR 突变，需要二代测序（NGS）大的 Panel⁸来作为伴随诊断工具，经典的 PCR 检测技术通常不能满足适应症 2 和 3 的技术上的要求。随着 NGS 技术的不断进步，近年来大 Panel 基因检测项目陆续涌现，由于其能够全面覆盖罕见突变靶点、系统揭示肿瘤伴随突变，因此对于非小细胞肺癌非经典突变可以形成全面的认知。通过 NGS 大 Panel 基因检测作为药物伴随诊断上市，在美国已经成为成熟的注册申报途径。同时，利用计算化学来选择与 EGFR 蛋白结构相匹配的生物靶点类型属于全新的临床开发策略，发行人针对适应症 2 和 3 积极开展临床研究，优先向 FDA 申请开展临床研究，并于 2022 年 3 月获得批准。

2022 年 6 月 28 日，国家药监局医疗器械技术审评中心首次颁布了《与抗肿瘤药物同步研发的原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则》，在此背景下，发行人目前也在积极与国内拥有大 Panel 基因检测技术的公司接洽合作，正在有序推进申报和开展适应症 2 和 3 在中国的关键性临床试验。

2、相关适应症人群是否有限

EGFR 突变是非小细胞肺癌最常见的驱动基因变异类型，约 35.4% 的全球非小细胞肺癌患者和 40% 的中国非小细胞肺癌患者携带 EGFR 突变。在携带 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者中，67.1% 的患者有经典突变，30.8% 的患者有非经典突变，2.2% 的患者两者都有⁹。根据弗若斯特沙利文分析，适应症 2 和 3 的患者合计约占 EGFR 突变患者的 11.3%。据此测算，适应症 2 和 3 的患者 2030 年在美国新发患者合计约为 3,620 人。根据弗若斯特沙利文分析，中国 2021 年携带 EGFR 突变的非小细胞肺癌新发患者约为美国的 9 倍，据此推算中国适应症 2 和 3 的患者将比美国更多。

3、全球范围内尚无药物获批且诊疗指南未提及相关情形的原因

近年来随着大 Panel 基因检测项目陆续涌现，虽然越来越多的非经典 EGFR 突变被

⁸ 大 Panel 通常包含几十、几百甚至上千基因的检测组合，覆盖癌种类型广泛，基因信息更为丰富，需要通过高通量基因检测方能实现

⁹ Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC. Nature

发现，然而携带非经典突变的患者对 EGFR 抑制剂的治疗显示异质或降低的反应，药物监管机构（包括 FDA）目前对这类患者缺乏明确的标准治疗指导，患者通常只能接受化疗治疗。一直以来在临床上，EGFR 突变的非小细胞肺癌患者治疗药物的选择往往是基于突变外显子位点来选择，由于单个非经典 EGFR 突变的发生率较低，因此针对单个非经典 EGFR 突变的药物开发往往不具备成本效益。直到 2021 年 9 月，来自 MD Anderson Cancer Center 的 John V. Heymach 团队在《Nature》发表了题为“Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC”的研究性论文，该团队通过对 16,715 名 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者进行生信集群分析，建立了 EGFR 突变对药物敏感性的结构功能关系，即探究了各种 EGFR 抑制剂对四大结构分类的 EGFR 突变患者的敏感性情况。这种基于结构功能性分类而非传统上基于外显子分类的崭新概念/方法可以更有效地指导 EGFR 突变非小细胞肺癌患者的精准治疗和临床试验选择，也为对 EGFR 非经典突变的研究提供了一个新的框架。根据上述论文研究，针对非经典 EGFR 突变的药物开发可以不再局限于单个或几个突变外显子位点，而可针对某一类具有同样结构功能性的突变，同一药物可能会对同一结构分类的 EGFR 突变均有效，从而大大提高了相关药物开发的临床精准性、有效性和积极性。基于上述论文理论，苏特替尼应对适应症 2 和 3 对应的靶点有效，公司也进行了体外细胞增殖抑制实验来验证论文中的结论，实验结果表明苏特替尼对于携带非耐药性或耐药性 EGFR 非经典突变的细胞系，对比奥希替尼具有显著提高的增殖抑制活性，验证了苏特替尼对适应症 2 和 3 对应的部分靶点的有效性。

在此背景下，发行人立足前沿基础科学进展，与来自 MD Anderson Cancer Center 的上述论文作者、FDA 进行密切沟通，针对适应症 2 和 3 开展临床研究。目前相关研发工作均处于早期阶段，因此全球范围内尚无针对该类适应症的 EGFR 抑制剂获批。另外，鉴于目前尚未有药物针对适应症 2 和 3 的临床试验或事后分析数据，因此诊疗指南未提及相关情形。

4、相关适应症后续获批是否存在较大不确定性

（1）临床前数据优异

如下表所示，体外细胞增殖抑制实验表明，苏特替尼对于携带非耐药性或耐药性 EGFR 非经典突变的细胞系具有良好的增殖抑制活性，验证了苏特替尼对适应症 2 和 3 对应的部分靶点的有效性。经过与 FDA 进行充分沟通，FDA 已经认可苏特替尼针对适

应症 2 和 3 的临床价值，并于 2022 年 3 月批准苏特替尼针对适应症 2 和 3 的 II 期单臂关键性临床试验。

苏特替尼 Ba/F3 体外细胞增殖抑制活性实验

细胞系	苏特替尼 IC ₅₀ (nM)	奥希替尼 IC ₅₀ (nM)
Ba/F3-EGFR-E709-710del insD	2.00	393.95
Ba/F3-EGFR-L747S-G719A	1.53	92.33
Ba/F3-EGFR- L585R-L747S	<1.52	7.56
Ba/F3-EGFR-L858R-C797S	17.88	2206.10
Ba/F3-EGFR-DEL19-C797S	13.39	1,363.27
Ba/F3-EGFR-L718Q	15.61	1,586.02
Ba/F3-EGFR-L747S	1.71	69.84
Ba/F3-EGFR-E709K-G719A	2.78	185.05
Ba/F3-EGFR-E709K-L858R	<1.52	16.46
Ba/F3-EGFR-DEL19-G724S	<1.52	14.27
Ba/F3-EGFR-G724S	<1.52	97.94
Ba/F3-EGFR-E709V	<1.52	74.49

注：IC₅₀ 为半抑制浓度，IC₅₀ 数值越低，代表抑制能力越强

数据来源：苏特替尼体外药效学实验报告

（2）苏特替尼的安全性已得到临床试验验证

在苏特替尼针对适应症 1 的 IIa 期临床试验中，共计入组 30 名患者，最常见的与苏特替尼相关的 TEAE (≥10%) 包括腹泻、皮疹、呕吐、ALT 升高、肝功能异常、食欲减退等，最常见的 3 级 TEAE (≥10%) 为腹泻和肝功能异常，未出现 3 级或以上的间质性肺病、心率异常、肾功能检查异常、白细胞计数降低等不良反应，所有受试者均未发生 QTc 间期超过 500 毫秒或 QTc 间期变化超过 30 毫秒的情况。苏特替尼的安全性已得到临床试验验证，总体安全性较好。

（3）临床需求迫切，监管审批对临床试验结果包容性较强

截至 2022 年 6 月 30 日，针对适应症 2 和 3，全球及中国尚无 EGFR 抑制剂获批用于治疗该类患者，治疗手段仍以化疗为主，存在显著的未满足临床需求，亟需为其开发具备更佳疗效、安全性并可成为标准疗法的 EGFR 抑制剂。

由于临床需求迫切，针对适应症 2 和适应症 3 的 II 期临床试验，FDA 已同意苏特替尼临床试验方案中预设的 ORR 只需高于传统化疗方案，监管审批对临床试验结果包容性更强。

综上所述，临床前数据已验证了苏特替尼对适应症 2 和 3 对应的部分靶点的有效性，且苏特替尼具有良好的安全性。针对适应症 2 和 3 的药物需求十分迫切，现有关键性临床试验计划与 FDA 进行了充分沟通，相关适应症后续获批主要取决于 II 期关键性临床的结果，不存在较大不确定性。

（五）苏特替尼主要和次要疗效指标数据与奥希替尼在中国和境外、阿美替尼在中国和阿法替尼在境外所取得临床数据的比较情况，结合上述比较情况、未开展头对头试验以及获批上市进程等因素分析对后期商业化的影响

1、苏特替尼主要和次要疗效指标数据与奥希替尼在中国和境外、阿美替尼在中国和阿法替尼在境外所取得临床数据的比较情况

苏特替尼针对适应症 1 的主要和次要疗效指标数据与阿法替尼、奥希替尼的具体情况如下：

指标	苏特替尼 ¹	阿法替尼 ²	奥希替尼 ³	
临床试验阶段	IIa	II&III	II	II
临床试验地点	中国	中国、美国等	韩国 ⁴	欧洲 ⁵
样本量（例）	30	32	36	21
ORR	92.9%	65.6%	50.0%	47.6%
DCR	100.0%	84.2%	88.9%	85.7%
mDOR（月）	12.0	11.1	11.2	7.9
mPFS（月）	12.8	10.7	8.2	5.5
mOS（月）	未达到	19.4	未达到	11.9

注：上述数据非头对头对比研究；mOS 即 median Overall Survival，中位总生存期

数据来源：¹IIa 期临床试验报告，苏特替尼 IIa 期临床试验数据（每天一次口服 80 毫克）；²样本量和 ORR 数据来自 Afatinib Prescribing Information，限于数据的可获得性，其余指标以“Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6”中的 Group 1（32/38 为 L861Q、G719X 或 S768I 突变）的数据近似代替；³截至本问询回复出具之日，奥希替尼针对适应症 1 尚无公开的中国临床试验数据；⁴Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: a multicenter, open-label, phase II trial (KCSG-LU15-09)；⁵Osimertinib in non-small cell lung cancer with uncommon EGFR-mutations: a post-hoc subgroup analysis with pooled data from two phase II clinical trials

针对适应症 1，阿法替尼和奥希替尼相关临床数据主要基于事后分析或由研究者发起的小样本临床试验，更为严谨的前瞻性临床试验数据仍十分匮乏。

（1）苏特替尼

在苏特替尼的 IIa 期临床试验中，适应症 1 的患者每天一次口服 80 毫克苏特替尼进行治疗后，实现约 92.9%的 ORR、100%的 DCR、12.0 月的 mDOR 和 12.8 月的 mPFS，初步展现出良好的有效性。

（2）阿法替尼

在对 LUX-Lung 2、LUX-Lung 3、LUX-Lung 6 等 3 项临床试验的事后分析（在临床试验完成后开展的无预先计划的亚组分析）中，适应症 1 的患者接受阿法替尼治疗后的 ORR 约 65.6%，同亚组结果显示 DCR 约 84.2%，mDOR 为 11.1 月，mPFS 为 10.7 月，mOS 为 19.4 月。

（3）奥希替尼

在一项由研究者发起的针对适应症 1 的小样本临床试验中，患者接受奥希替尼治疗后的 ORR 约 50%，DCR 为 88.9%，mDOR 为 11.2 月，mPFS 为 8.2 月。根据一项最新的针对适应症 1 的两项 II 期临床试验汇总数据的事后亚组分析，奥希替尼的 ORR 为 47.6%，其中一线治疗的 ORR 为 63.6%，二线治疗的 ORR 为 30.0%，DCR 为 85.7%，mDOR 为 7.9 月，mPFS 为 5.5 月，mOS 为 11.9 月。截至 **2022 年 6 月 30 日**，AstraZeneca 正在中国开展奥希替尼联合化疗针对这一适应症的 II 期临床试验。

（4）阿美替尼

2021 年 6 月，豪森药业在中国获批开展阿美替尼与含铂化疗对照针对这一适应症的 III 期临床试验。截至本问询回复出具之日，相关临床试验尚在进行中，尚无相关临床试验数据公布。

综上所述，基于非头对头数据比较，苏特替尼在主要和次要疗效指标数据上均优于阿法替尼和奥希替尼。并且，苏特替尼已于 2021 年 6 月和 8 月分别获得 FDA 和 CDE 批准开展针对适应症 1 的 IIb 期单臂关键性临床试验，研发进度位于行业前列。

2、结合上述比较情况、未开展头对头试验以及获批上市进程等因素分析对后期商业化的影响

（1）未开展头对头试验符合相关法规要求且有利于加速产品上市

针对适应症 1，截至 2022 年 6 月 30 日，仅阿法替尼基于临床试验的事后分析获得 FDA 批准用于治疗该类患者。2021 年 6 月和 8 月，基于苏特替尼在 IIa 期中观察到的明确的显著疗效和良好的安全性数据，并依据附条件上市/加速审批的指导原则，苏特替尼分别获得 FDA 和 CDE 批准开展针对适应症 1 的 IIb 期单臂关键性临床试验，未被要求开展与其他 EGFR 抑制剂的头对头试验，因此未开展头对头试验不会对后续产品附条件获批上市造成负面影响。根据 2021 年 7 月就苏特替尼开展关键性临床试验设计与 CDE 的沟通，CDE 同意确证性试验为与含铂化疗进行对照的一线治疗 RCT 试验，而非与阿法替尼、奥希替尼或阿美替尼等的头对头试验。因此，苏特替尼未开展头对头试验符合相关法规和监管要求。另外，不同于被药品监管部门要求以平行对照试验数据申请上市的情形，通过单臂实验数据申请附条件上市可极大缩短药物研发时间，满足迫切的临床需求。

（2）苏特替尼有望凭借优异的疗效指标和更高级别的循证医学证据推动后期商业化进程

综合上述苏特替尼与阿法替尼和奥希替尼等的比较情况，苏特替尼针对适应症 1 的主要和次要疗效指标数据优于奥希替尼和阿法替尼。截至 2022 年 6 月 30 日，仅有阿法替尼基于事后分析的相关数据获得 FDA 批准用于一线治疗适应症 1。在没有阿法替尼或奥希替尼针对适应症 1 的前瞻性临床试验数据的情形下，美国国家综合癌症网络（NCCN）非小细胞肺癌诊疗指南已于 2021 年 12 月将阿法替尼、奥希替尼列为适应症 1 患者的优先治疗推荐。未开展头对头试验并不影响药物纳入诊疗指南以及获得医生的认可，苏特替尼有望凭借优异的疗效指标和更高级别的循证医学证据推动后期商业化进程。

（3）苏特替尼有望成为中国和美国前两个获批上市的同类产品

苏特替尼针对适应症 1，预计 2023 年完成关键性临床试验并分别在中国和美国提交 NDA 申请，有望成为中国和美国两地前两个获批上市的同类产品，从而在后期商业化中占得先机。

二、请发行人将苏特替尼三个适应症与主管部门的沟通纪要作为本问询回复附件一并提交。

发行人已提交核心在研产品苏特替尼三个适应症与主管部门的沟通纪要等文件。

问题 1.2

根据招股说明书和保荐工作报告，1）发行人子公司江苏迈度与苏中药业分别于 2010 年 1 月、2020 年 8 月签署合作协议，对苏特替尼相关技术成果归属及实施作出约定，主要包括：苏中药业和江苏迈度分别负责中国市场和中国以外市场的临床、生产和注册申报的投资；苏中药业向江苏迈度支付专利使用费以及双方按该品种各自市场销售额的一定比例向对方支付销售分成；DAWEI ZHANG 担任组长并全面负责苏特替尼的开发工作，带领课题组完成在中国的注册申报等；2）2017 年苏中药业以其持有的江苏迈度的股权对韬略有限进行增资时，单价为 1 元/股，低于当期外部股东入股价格。

请发行人披露：（1）公司与苏中药业就苏特替尼权利义务约定具体情况，并完善招股说明书相关内容，充分揭示苏特替尼国内市场权益已授权给苏中药业；（2）截止目前苏中药业向发行人支付专利费及其他费用的金额，双方按各自市场销售额一定比例向对方支付销售分成的具体条款等协议的主要内容。

请发行人说明：（1）江苏迈度与苏中药业合作的背景，2010 年和 2020 年所签署合作协议的具体内容及联系；（2）苏特替尼在中国的临床试验开展方式及主体，公司和苏中药业各自所起的作用，DAWEI ZHANG 带领课题组完成苏特替尼在中国注册申报的具体形式和性质，课题组成员是否包括公司员工，苏中药业未向公司支付相关研发费用或者服务费用的原因；（3）双方按各自市场销售额一定比例向对方支付销售分成的原因，公司是否单独拥有苏特替尼化合物专利权；（4）结合 2017 年苏中药业增资入股价格及合作研发协议的相关条款，说明入股价格差异的原因及合理性。

请保荐机构、发行人律师对上述事项核查并发表明确意见，并就下列事项发表明确核查意见，说明核查方法、过程、结论及相应依据：（1）发行人与苏中药业对苏特替尼的权属划分是否明确、相关合作权利义务是否清晰，是否存在纠纷或潜在纠纷；（2）发行人与苏中药业的合作研发是否具有商业合理性、交易是否公允，是否存在利益输送或其他安排。

答复：

一、请发行人披露

（一）公司与苏中药业就苏特替尼权利义务约定具体情况，并完善招股说明书相

关内容，充分揭示苏特替尼国内市场权益已授权给苏中药业

公司已在招股说明书“重大事项提示”之“四、核心在研产品商业化相关的风险”补充披露如下：

“（三）主要产品之一苏特替尼的主要国内市场权益已授权给苏中药业

苏特替尼是公司自主研发并在国内市场对外合作的一款 EGFR 小分子抑制剂，在完成苏特替尼分子结构设计并在美国申请相关化合物的临时专利后，结合彼时的战略定位与后续开发的资金需求，江苏迈度与苏中药业于 2010 年 1 月签订了《技术开发（合作）合同书》并于 2020 年 8 月签订《技术开发（合作）补充合同书》，公司全资子公司江苏迈度将其申请的靶向抗肿瘤药-新 EGFR-TKI（即苏特替尼）专利的国内独占使用权转让给苏中药业，公司享有苏特替尼化合物专利所有权、苏中药业享有苏特替尼化合物专利在国内的独占使用权。

公司与苏中药业就苏特替尼项目合作进行中外双报，苏中药业负责苏特替尼在中国市场的临床、生产和注册申报的投资，公司负责在中国以外市场的临床、生产和注册申报的投资，双方成立项目课题组，由 DAWEI ZHANG（张大为）指导课题组完成在中国的注册申报、试验设计、临床开发等工作。苏特替尼的主要国内市场权益已授权给苏中药业，取得药品生产批准文号后公司与苏中药业按该品种各自市场销售额的单位数比例支付给对方，公司与苏中药业对苏特替尼的权属划分、相关合作权利义务安排详见本招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人的核心技术与研究开发情况”之“（五）合作研发情况”。

同时，公司已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人的核心技术与研究开发情况”之“（五）合作研发情况”补充披露如下：

“公司全资子公司江苏迈度与苏中药业于 2010 年 1 月签订了《技术开发（合作）合同书》并于 2020 年 8 月签订了《技术开发（合作）补充合同书》，约定公司与苏中药业就苏特替尼进行合作研发。2022 年 1 月 17 日、2022 年 2 月 18 日，苏中药业就苏特替尼合作研发的相关情况出具了补充说明。公司与苏中药业就苏特替尼合作研发的主要内容、权利义务约定、销售分成具体如下：

事项	具体内容
授权	发行人的全资子公司江苏迈度将其申请的靶向抗肿瘤药-新 EGFR-TKI 专利（美国申请号：US 61/269, 525）的国内独占使用权转让给苏中药业，苏中药业享有本项目化合物专利在国内的独占使用权。
权属划分	1、双方就苏特替尼项目合作进行中外双报，苏中药业负责在中国市场的临床、生产和注册申报的投资，江苏迈度负责在中国以外市场的临床、生产和注册申报的投资。 2、苏特替尼化合物专利所有权归江苏迈度，江苏迈度及其指定关联方享有美国后续专利的专利权。 3、双方各自申请的后续专利不应限制双方相互的免费使用。 4、苏中药业利用本项目试验数据发表的研究论文、申请的各项资金资助或奖励、国家临床批件、新药证书、注册批件及后续专利等，所有权归苏中药业所有。但苏中药业后续专利权不应限制江苏迈度对本项目化合物专利在国外的实施。 5、苏中药业为国内注册申请人，批准后成为上市许可持有人。江苏迈度及其指定关联方为美国注册申请人，批准后成为上市许可持有人。
专利使用费	合同生效日起至本项目取得药品生产批文号后 60 日内，苏中药业分六次以银行转账方式向江苏迈度支付专利使用费 800 万元：（1）在江苏迈度交付完整专利文件及相关文献资料后 10 日内支付人民币 10 万元；（2）2010 年 6 月支付人民币 40 万元；（3）第二次付款后 22 个月内支付人民币 50 万元；（4）第三次付款后 10 个月内支付人民币 100 万元；（5）第四次付款后 20 个月内支付人民币 100 万元；（6）取得国家新药证书及生产批准文号后 60 日内支付 500 万元。
销售分成	取得药品生产批准文号后，双方按该品种各自市场销售额的单位数比例转账支付给对方；自上市销售之日起至本项目化合物专利期满日止；每年 1 月中旬结算一次。
双方权利义务	1、苏中药业应：（1）按照合同约定支付专利使用费；（2）负责项目全部研究经费及中国专利维持费、年费；（3）与江苏迈度共同设计相关试验方案，应保证试验数据的真实，每项阶段性试验数据应在获得后 10 日内如实告知江苏迈度。 2、江苏迈度应：（1）提供本项目的美国专利文本，从中选择三个候选化合物；（2）向国家知识产权局提出专利申请，确保本项目能够获得化合物及用途的发明专利；（3）设计合成路线，指导苏中药业进行化合物合成及生物目标靶点活性检测、选择性测试等。 3、双方成立项目课题组，由 DAWEI ZHANG（张大为）指导课题组完成在中国的注册申报、试验设计、临床开发等工作。双方合作完成苏特替尼的临床前药理学研究、药理毒理研究以及在中国的临床试验等工作。 4、苏特替尼在美国等中国以外的其他地区的注册申报、试验设计、临床开发等工作完全由公司独立完成。
保密约定	双方在相关专利公开前不得将有关专利内容泄露给任何人，与第三方合作进行相关研究时应签署保密协议。

截至报告期末，苏中药业已向公司支付专利使用费 300 万元。”

（二）截止目前苏中药业向发行人支付专利费及其他费用的金额，双方按各自市场销售额一定比例向对方支付销售分成的具体条款等协议的主要内容

公司已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人的核心技术与研究开

发情况”之“（五）合作研发情况”补充披露截止目前苏中药业向发行人支付专利费、双方按各自市场销售额一定比例向对方支付销售分成的具体条款等协议的主要内容，详见本问询回复之“问题 1.2”之“一、请发行人披露”之“（一）公司与苏中药业就苏特替尼权利义务约定具体情况，并完善招股说明书相关内容，充分揭示苏特替尼国内市场权益已授权给苏中药业”。

二、请发行人说明

（一）江苏迈度与苏中药业合作的背景，2010 年和 2020 年所签署合作协议的具体内容及联系

苏中药业是一家集医药制造、医药商销、健康产业于一体的新型健康产业集团，连续 15 年被评为中国医药工业百强行业。苏中药业在药物营销、市场准入、商业化推广等方面拥有较为深厚的积淀，近年来正在逐步加强在抗肿瘤药物领域的战略布局。

2010 年，公司处于创业初期，因资金实力有限，在完成苏特替尼的分子结构设计并在美国申请相关化合物的临时专利后，结合彼时的公司专注于早期创新药物发现（特别是创新药物分子的定向设计）的战略定位以及创新药后续开发的高额资金需求，公司与苏中药业就苏特替尼在中国的合作研发达成合作协议，以充分结合苏中药业在资金、临床资源、商业化推广等方面优势以及公司在抗肿瘤小分子靶向药开发方面的技术专长。

2020 年，在 2010 年合作协议的基础上，公司与苏中药业对双方就苏特替尼项目合作进行中外双报，苏中药业负责苏特替尼在中国市场的临床、生产和注册申报的投资，江苏迈度负责苏特替尼在中国以外市场的临床、生产、注册申报的投资等事宜进行了明确约定，并进一步明确了双方在中、美市场销售分成的相关内容。另外，苏中药业分别于 2022 年 1 月、2022 年 2 月出具相关说明，进一步确认合作研发的开展情况及苏特替尼化合物专利的权属划分。

江苏迈度与苏中药业于 2010 年、2020 年所签署的合作协议及苏中药业于 2022 年 1 月 17 日、2022 年 2 月 18 日出具的补充说明的具体内容如下：

协议	主要约定	具体内容
2010 年 1 月，江苏迈度与苏中药业签订《技术开	合作内容	江苏迈度将其申请的靶向抗肿瘤药-新 EGFR-TKI 专利（美国申请号：US 61/269, 525）的国内独占权转让给苏中药业，苏中药业享有本项目专利在国内的独占权。双方：（1）完成本项目化合物合成、活性测定及毒性初步评价；（2）选择其中 1-2 个化合物进行系统的药学研究、药理毒理研究；（3）在国内进行临床试验；（4）在国内申报新药证书与药品生产

协议	主要约定	具体内容
发（合作） 合同书》		批准文号。
	权属	苏中药业利用本项目试验数据发表的研究论文、申请的各项资金资助或奖励、国家临床批件、新药证书、注册批件及后续专利等，所有权归苏中药业所有。苏中药业不限制江苏迈度对项目化合物专利在国外的实施。
	专利使用 费及付款 安排	合同生效日起至本项目取得药品生产批文号后 60 日内，苏中药业分六次以银行转账方式向江苏迈度支付专利使用费 800 万元：（1）在江苏迈度交付完整专利文件及相关文献资料后 10 日内支付人民币 10 万元；（2）2010 年 6 月支付人民币 40 万元；（3）第二次付款后 22 个月内支付人民币 50 万元；（4）第三次付款后 10 个月内支付人民币 100 万元；（5）第四次付款后 20 个月内支付人民币 100 万元；（6）取得国家新药证书及生产批准文号后 60 日内支付 500 万元。
	收益分成	取得药品生产批准文号后，自上市销售之日起至本项目在中国的专利期满之日止，苏中药业按销售额（以实际回款计）的单位数比例转账支付给江苏迈度。
	国外转让 收益分配 约定	江苏迈度主导项目化合物专利在国外的转让、合作融资等，关于国外转让的收益，苏中药业按照上述关于专利使用费的约定在第二次付款后享有 5%，第三次付款后享有 10%，第四次付款后享有 15%，第五次付款后享有 18%，第六次付款后享有 20%，其余收益归江苏迈度。
	合作分工	苏中药业：（1）按照合同约定支付专利使用费；（2）负责项目全部研究经费及中国专利维持费、年费；（3）负责本项目临床前研究；（4）负责临床试验；（5）负责国内药品注册；（6）与江苏迈度共同设计相关试验方案，应保证试验数据的真实，每项阶段性试验数据应在获得后 10 日内如实告知江苏迈度。 江苏迈度：（1）提供本项目的美国专利文本，从中选择三个候选化合物；（2）向国家知识产权局提出专利申请，确保本项目能够获得化合物及用途的发明专利；（3）设计合成路线，指导苏中药业进行化合物合成及生物目标靶点活性检测、选择性测试等。
2020 年 8 月，江苏迈度与苏中药业签订《技术开发（合作）补充合同书》	市场权益 划分	双方就苏特替尼项目合作进行中外双报，苏中药业负责苏特替尼在中国市场的临床、生产和注册申报的投资，江苏迈度负责苏特替尼在中国以外市场的临床、生产、注册申报的投资。 双方成立项目课题组，加快临床试验的实施和新药上市的注册申报。双方项目课题组产生的数据免费及时共享给另一方。
	收益分成	取得药品生产批准文号后，自上市销售之日起至本项目化合物专利期满日止，双方按该品种各自市场销售额的单位数比例转账支付给对方。
	专利实施	双方各自申请的后续专利不应限制双方相互的免费使用。
苏中药业于 2022 年 1 月 17 日出具说明	确认合作研发的履行情况	1、苏中药业与江苏迈度于 2010 年 1 月签署《技术开发（合作）合同书》，在江苏迈度完成化合物分子设计并在美国申请化合物临时专利的基础上，双方合作完成苏特替尼的临床前药学研究、药理毒理研究以及在中国的临床试验和注册申报等工作，苏中药业向江苏迈度分次支付总计 800 万元人民币的专利使用费，苏特替尼获批上市后须向江苏迈度支付中国销售额的单位数比例作为销售分成；2020 年 8 月，苏中药业与江苏迈度签署《技术开发（合作）补充合同书》，合同主要约定由苏中药业负责苏特替尼在中国市场的临床、生产和注册申报的投资，由江苏迈度负责苏特替尼在中国以外市场的临床、生产、注册申报的投资，未来苏特替尼在中国或中国以外市场获批上市后，苏中药业须向江苏迈度支付中国销售额的单位数比例作为销售分成，江苏迈度须向苏中药业支付中国以外市场销售额的单位数比例作为销售分成。 2、在苏中药业与江苏迈度于 2010 年 1 月达成合作关系之前，江苏迈度已完成苏特替尼化合物分子设计，并在美国申请了化合物临时专利，经过与

协议	主要约定	具体内容
		DAWEI ZHANG（张大为）沟通，苏中药业认为苏特替尼在中国具有较高的开发潜力，对苏中药业的业务发展具有较高的战略意义，苏中药业遂决定与江苏迈度就苏特替尼在中国市场进行合作。为发挥双方的资源优势和江苏迈度的技术专长，双方成立项目课题组，其中 DAWEI ZHANG（张大为）担任组长并全面负责苏特替尼的开发工作，双方以定期会议等形式就各项工作保持密切沟通，由 DAWEI ZHANG（张大为）制定各项研发工作的执行方案并统筹管理项目进度，带领课题组共同完成苏特替尼的临床前研究，以及在中国的注册申报、试验设计、临床开发等工作。苏特替尼在美国及其他中国以外地区的注册申报、试验设计、临床开发等工作完全由苏州韬略及其关联方独立完成。
苏中药业于 2022 年 2 月 18 日出具说明	确认权属划分	1、苏特替尼化合物专利所有权归江苏迈度，苏中药业拥有该化合物专利在中国的独占使用权。江苏迈度及其指定关联方享有美国后续专利的专利权。 2、苏中药业为国内注册申请人，批准后成为上市许可持有人。江苏迈度及其指定关联方为美国注册申请人，批准后成为上市许可持有人。

（二）苏特替尼在中国的临床试验开展方式及主体，公司和苏中药业各自所起的作用，DAWEI ZHANG 带领课题组完成苏特替尼在中国注册申报的具体形式和性质，课题组成员是否包括公司员工，苏中药业未向公司支付相关研发费用或者服务费用的原因

1、 苏特替尼在中国的临床试验开展方式及主体，公司和苏中药业各自所起的作用

发行人全资子公司江苏迈度在与苏中药业合作前，已完成苏特替尼化合物分子设计并已在美国申请了相关化合物的临时专利。就苏特替尼的中国临床试验，发行人全资子公司江苏迈度与苏中药业为临床试验联合申办方。

为保证苏特替尼的后续研发质量，凭借在小分子靶向药研发领域的技术专长，发行人牵头主导并深度参与到苏特替尼的后续研发活动，在临床前实验方案制定、适应症选择、临床试验方案制定、临床开发项目管理、临床试验数据分析、临床试验用药生产、临床试验研究者沟通、临床试验中心启动等关键环节发挥重要作用，并对研发过程中遇到的问题提供专业意见或技术指导，尤其是在适应症选择方面，发行人通过对国外非经典突变创新药研发态势的追踪分析，敏锐捕捉到苏特替尼在 EGFR 非经典突变的开发机会，双方由此确定苏特替尼的后续研发方向。针对苏特替尼 IIb 期临床试验，发行人牵头主导完成中美两地临床试验方案的设计，并就后续中国方面的临床方案执行及运营持续对苏中药业进行指导。

发行人与苏中药业在苏特替尼研发过程中的研发贡献、承担角色及地位关系等如下

表所示：

研发工作类型	时间线	具体研发活动	发行人主要承担的工作	苏中药业主要承担的工作	是否由苏中药业主导或独立完成
临床前研究	于 2009 年完成化合物设计并在美国申请临时专利，2010 年在中国、美国申请化合物专利，2015 年完成包括体内、外药效学、药代动力学、毒理试验、药学研究在内的所有临床前实验	化合物设计	设计了三个前导化合物并申请了临时专利	合成专利中的前导化合物	发行人完成了临床前研究方案的初始设计，合作双方共同完善了试验方案；执行过程中，发行人主导与 CRO 的沟通，指导试验过程，对最终试验结果提出分析建议，苏中药业主要负责相关实验的外包、临床前 CRO 的协调和沟通以及方案执行
		体外药效学	挑选酶学和细胞实验的靶点来验证化合物的活性和选择性	外包酶学和细胞学试验，协调 CRO 完成相关工作	
		体内药效学	选择动物模型作为体内药效模型进行进一步生物学的靶点验证工作、并设计实验模型中的低、中和高三组剂量来验证量效关系；CRO 沟通，协助解决关键问题，实验结果分析指导	外包体内药效学实验，协调 CRO 完成相关工作	
		药代动力学	根据代谢产物的内体外对应关系选择种属，指导开展药代动力学实验；CRO 沟通，协助解决关键问题，实验结果分析指导	外包进行 PKDM 试验，协调 CRO 完成相关工作	
		毒理实验/安全性评价	选择动物种属并设计了毒理实验预实验的三个剂量；CRO 沟通，协助解决关键问题，GLP 实验结果分析指导	外包 GLP 毒理到 CRO，协调 CRO 完成相关工作	
		药学研究	建议合成工艺和制剂处方，审阅实验报告	试验方案的完善及执行，准备试验样品，开展稳定性试验	
临床试验	于 2016 年 2 月获批开展临床试验；2017 年 1 月完成首例患者入组	Ia 期临床试验	指导、审阅并确定最终试验方案，牵头完成与主要研究者及 CRO 的沟通；试验过程中指导临床运营，督促试验进度，指导试验数据及结果分析	协调并协助 CRO 公司临床运营	发行人主导试验方案的初步设计，包括试验剂量与适应症的选择，牵头完成与监管部门、主要研究者及 CRO 的沟通，协助解决试验中遇到的问题；苏中药业参与临床试验方案的执行和运营
	于 2019 年 4 月获批开展临床试验；2019 年 7 月完成首例患者入组	IIa 期临床试验	建议针对非经典突变的适应症 1 进行临床开发，协调与监管部门沟通，设计、审阅并确定临床试验方案，牵头完成与主要研究者及 CRO 的沟通，试验过程中指导临床运营，协助解决试验中遇到的问题，对方案进行调整与决策	试验方案的完善及执行，负责试验药物的制备，CRO 及临床试验中心沟通，临床监察，受试者入组管理	
	于 2021 年 8 月获批开展临床试	中国 IIb 期临床试验（携带非耐药性 EGFR 非经典突变(L861Q、	牵头完成与主要研究者及 CRO 的沟通，设计、审阅并确定临床试验方案，审阅受试	试验方案的完善及执行，CRO 及临床试验中心沟	

研发工作类型	时间线	具体研发活动	发行人主要承担的工作	苏中药业主要承担的工作	是否由苏中药业主导或独立完成
	验, 2021 年 12 月完成首例患者入组	G719X 和/或 S768I) 的局部晚期或转移性非小细胞肺癌)	者筛选资料和方案, 试验过程中指导临床运营, 审阅中期试验数据并发现关键问题, 协助解决试验中遇到的问题, 对方案进行调整与决策	通, 临床监察, 受试者入组管理	
	于 2021 年 6 月获批开展试验, 临床试验中心陆续启动中	美国 IIb 期临床试验 (携带非耐药性 EGFR 非经典突变(L861Q、G719X 和/或 S768I) 的局部晚期或转移性非小细胞肺癌)	独立开展全部临床试验工作	未参与	苏中药业未参与
	于 2022 年 3 月获批开展临床试验	美国 II 期临床试验 (携带非耐药性 EGFR 非经典突变 (E709A、E709K、R776H、G724S、G779F 等) 的局部晚期或转移性非小细胞肺癌)	独立开展全部临床试验工作	未参与	苏中药业未参与
	于 2022 年 3 月获批开展临床试验	美国 II 期临床试验 (携带经第三代 EGFR 抑制剂一线治疗后产生的耐药性 EGFR 非经典突变 (Ex19del-C797S、Ex19del-G796S、Ex19del-L792H、Ex19del-T854I、Ex19del-G724S、L858R-C797S、L858R-L792H、L858R-T854S 等) 的局部晚期或转移性非小细胞肺癌)	独立开展全部临床试验工作	未参与	苏中药业未参与
监管沟通	分别于 2021 年 1 月、5 月、7 月及 8 月完成多轮沟通	CDE 沟通	审阅并修改 CDE 沟通递交材料, 主导 CDE 沟通会议的沟通重点, 回答审核员会议中提出的关键问题, 并对会后问题的审阅和修改	整理会议纪要, 准备会后问题的答复初稿	发行人牵头 CDE 监管沟通, 苏中药业协助资料准备
	分别于 2021 年 5 月、6 月及 2022 年 2 月、3 月完成	FDA 沟通	独立完成 FDA 沟通工作	未参与	苏中药业未参与

研发工作 类型	时间线	具体研发 活动	发行人主要承担的工作	苏中药业主要承担的工作	是否由苏中药业主 导或独立完成
	多轮沟通				

2、DAWEI ZHANG 带领课题组完成苏特替尼在中国注册申报的具体形式和性质，课题组成员是否包括公司员工，苏中药业未向公司支付相关研发费用或者服务费用的原因

为发挥双方的资源优势和江苏迈度的技术专长，双方成立了由 DAWEI ZHANG（张大为）博士带领的项目课题组，就苏特替尼的临床开发与注册申报进行密切沟通，以加快苏特替尼的研发进程，其中 DAWEI ZHANG（张大为）博士担任组长并全面负责苏特替尼的开发工作，双方以定期会议等形式就各项工作保持密切沟通，DAWEI ZHANG（张大为）博士凭借丰富的创新药研发经验制定各项研发工作的执行方案并统筹管理项目进度，带领苏中药业、江苏迈度共同完成了苏特替尼的临床前研究，以及在中国的注册申报、试验设计、临床开发等工作。

该课题组由 DAWEI ZHANG（张大为）博士担任组长，并无公司其他员工作为课题组成员。根据《技术开发（合作）合同书》《技术开发（合作）补充合同书》，苏中药业将负责苏特替尼在中国市场的临床、生产和注册申报的投资，承担苏特替尼中国项目的全部研发经费。合同仅对里程碑支付进行明确约定，未对苏中药业是否需要向公司支付相关费用做出约定。公司考虑到未来亦将根据合同约定获得一定比例的中国销售额作为销售分成，因此决定投入人力确保项目顺利推进，从而通过享受未来收益分成获取回报，故未在研发过程中向苏中药业要求收取其他费用。

（三）双方按各自市场销售额一定比例向对方支付销售分成的原因，公司是否单独拥有苏特替尼化合物专利权

1、双方按各自市场销售额一定比例向对方支付销售分成的原因

对外授权（license-out）的合作研发模式属于医药行业的常见模式，此种模式为研发型企业提供了快速收回研发前期成本、降低周期风险的选择，有助于产品快速占领市场，抢夺份额取得优势。同行业上市公司披露的存在对外授权（license-out）且按各自市场销售额向对方支付销售分成的合作研发情形如下：

公司名称	合作方	授权时间	授权药物	销售额分成
复宏汉霖 (02696.HK)	Palleon	2022年6月	(1) 双功能HER2-唾液酸酶融合蛋白；(2) 待双方合作开发的另一个肿瘤相	复宏汉霖根据中国境内及港澳台地区的年度净销售额达成情况，按约定比例区间（8%-12%）支付给 Palleon 特许权使用费。 Palleon 根据除中国内地及港澳

公司名称	合作方	授权时间	授权药物	销售额分成
			关靶点-唾液酸酶 双功能融合蛋白	台地区以外的全球范围的年度净 销售额达成情况，按约定比例区 间（1.75%-3%）支付给复宏汉霖 特许权使用费。
舒 泰 神 (300204.SZ)	InflaRx	2015 年 12 月	BDB-001	InflaRx 授权舒泰神的全资子公 司德丰瑞在中国境内独占性使用 InflaRx 的 IFX-1 细胞株及相关专 利进行 BDB-001 产品开发、市场 营销和商业化的权益。 德丰瑞约定将其在中国境内销售 的 BDB-001 净销售额的 5%作为 特许权使用费支付给 InflaRx； 如果 InflaRx 决定在中国境外 代理销售 BDB-001 并且不进行 IFX-1 的推广销售，则 BDB-001 在中国境外净销售额的 1%将作 为特许权使用费由 InflaRx 支付 给德丰瑞。

江苏迈度与苏中药业就苏特替尼的合作研发协议签署于 2010 年，彼时中国的创新药研发行业尚处于早期发展阶段，公司的战略定位为创新药的早期药物发现，加之考虑到创新药后续研发所需要的高额资金需求，公司遂决定与苏中药业开展合作，以发挥公司的技术专长和苏中药业在资金、渠道等方面的资源优势。江苏迈度将其申请的苏特替尼相关专利的国内独占使用权转让给苏中药业并收取专利使用费、药品上市销售后的销售分成符合医药行业惯例。

公司与苏中药业就苏特替尼产品开展合作研发过程中，双方合作进行苏特替尼的临床前药学研究、药理毒理研究以及在中国的临床试验等工作，同时公司拟在美国开展临床试验、药品注册及药品商业化，基于双方的长久合作，公司与苏中药业经妥善协商一致，于 2020 年 8 月达成《技术开发（合作）补充合同书》，进一步约定苏中药业负责苏特替尼在中国市场的投资，江苏迈度负责苏特替尼在中国以外市场的投资；取得药品生产批准文号后，自上市销售之日起至本项目化合物专利期满日止，双方按该产品于各自所负责并享有益权益市场的销售额的一定比例支付给对方。

综上所述，公司与苏中药业按各自负责并享有益权益市场的销售额的一定比例向对方支付产品销售分成具有合理性。

2、关于公司是否单独拥有苏特替尼化合物专利权

根据苏特替尼化合物专利(即“作为激酶抑制剂的取代杂环化合物及其使用方法”(专利号: ZL201080027836.0)及“Substituted heterocyclic compounds as kinases inhibitors and methods of use thereof”(专利号: US8748453))的权利证书、专利查询证明、境外专利证明,并经检索中国及多国专利审查信息查询网站(<http://cpquery.cnipa.gov.cn/>)、美国专利与商标局(<http://www.uspto.gov/>)等公开网站,江苏迈度系苏特替尼化合物的中国专利的唯一权利人、发行人系苏特替尼化合物的美国专利的唯一权利人,发行人及其子公司单独享有苏特替尼化合物专利的所有权。

根据苏中药业与江苏迈度签订的《技术开发(合作)合同书》《技术开发(合作)补充合同书》及苏中药业出具的说明,江苏迈度单独拥有苏特替尼化合物专利的所有权,但苏中药业拥有苏特替尼化合物专利在中国的独占使用权。

(四) 结合 2017 年苏中药业增资入股价格及合作研发协议的相关条款,说明入股价格差异的原因及合理性

1、苏中药业投资入股发行人的历史沿革

(1) 2009 年,苏中药业参与出资设立江苏迈度

根据江苏迈度的营业执照、公司章程、工商档案等资料,江苏迈度由 MEDOLUTION¹⁰、泰州华健创业投资有限公司、苏中药业于 2009 年 12 月共同出资设立,系实际控制人控制的于中国开展新药研发业务的早期主体。江苏迈度设立时注册资本为 3,000 万元,其中苏中药业持有江苏迈度 250 万元注册资本、持股比例为 8.33%。

苏中药业因看好江苏迈度业务前景决定参与出资设立江苏迈度,苏中药业入股江苏迈度的价格为 1 元/每 1 元江苏迈度注册资本,定价依据为相关方协商确定的原始投资成本,具备合理性。

此后,出于苏州交通便利及有利于引入研发人才的考虑,实际控制人通过其控制的主体苏州方略于 2011 年 3 月 18 日在苏州设立了韜略有限以开展新药研发业务。

2016 年 8 月 24 日,深创投、山东红土、昆山红土、烟台建信、上海檀贝歌与韜略有限及韜略有限当时股东、DAWEI ZHANG、XIAOYANG XIA 共同签署了《投资合同书》(以下合称“A 轮投资协议”)。考虑到截至 A 轮投资协议签署时,包括江苏迈度在内,实

¹⁰ MEDOLUTION 设立至今一直为实际控制人的持股平台,未开展任何实质性业务

际控制人于中国境内还设立韬略有限、德润玉成作为新药研发业务的实施主体；为了消除同业竞争、满足上市需要，同时理顺境内外股权控制关系，A轮投资协议规定了与韬略有限及江苏迈度等主体相关的一系列重组方案。

经过相关股权重组，江苏迈度于2017年5月变更为发行人的全资子公司，至今未发生其他股权变动。

目前，江苏迈度在发行人的集团体系中仍承担新药开发职能，并于2019年1月承租泰州医药高新技术产业园第五期标准厂房G118栋作为药品研发、生产用地后，开始承担制剂生产职能。因此，江苏迈度自设立时起至今，均由实际控制人控制，且相关业务方向及职能未发生实质变化。

（2）2017年，苏中药业因股权重组投资入股韬略有限

如前文所述，2016年8月，韬略有限、实际控制人DAWEI ZHANG及XIAOYANG XIA、韬略有限彼时股东与A轮投资人（包括深创投、山东红土、昆山红土、烟台建信、上海檀贝歌）签署了A轮投资协议。根据A轮投资协议的相关约定，为了消除同业竞争、满足上市需要，同时理顺境内外股权控制关系，实际控制人控制的各企业应当在A轮投资前完成境内外股权重组（以下简称“股权重组”），股权重组中包括江苏迈度的股东分别以其持有的江苏迈度的股权对韬略有限进行增资。

根据江苏迈度及韬略有限的章程、工商档案等资料，股权重组前，江苏迈度的股权结构如下：

序号	股东名称	认缴出资额 (万元)	实缴出资额 (万元)	持股比例 (%)
1	MEDOLUTION	2,300	2,300	76.67
2	韬略有限	300	300	10.00
3	苏中药业	250	250	8.33
4	江苏康思尔 ¹¹	150	150	5.00
合计		3,000	3,000	100.00

股权重组前，韬略有限的股权结构如下：

序号	股东名称	认缴出资额 (万元)	实缴出资额 (万元)	持股比例 (%)
1	苏州方略	1,800	1,800	74.08

¹¹ 江苏康思尔系苏中药业的全资子公司，于2017年2月受让取得江苏迈度5%的股权（对应出资额150万元）。

2	苏州镭博	200	200	8.23
3	蒋群一	200	200	8.23
4	雷元芳	100	100	4.12
5	孙博	100	100	4.12
6	欧阳强	30	30	1.23
合计		2,430	2,430	100.00

2017 年 4 月至 2017 年 6 月，作为股权重组的重要环节，相关方履行了如下重组步骤：

1) 2017 年 3 月 29 日，泰州中兴房地产估价资产评估有限公司出具“中兴评报字[2017]D002 号”《资产评估报告》，以 2017 年 2 月 28 日为评估基准日，对江苏迈度的净资产进行了评估，评估值为人民币 2,747.94 万元。为进一步验证江苏迈度的净资产价值，2021 年 2 月 26 日，坤元评估出具《关于<江苏迈度药物研发有限公司净资产评估报告书>（中兴评报字[2017]D002 号）的复核报告》（坤元评咨[2021]1-7 号），确认江苏迈度在基准日（2017 年 2 月 28 日）的净资产复核测算结果为人民币 8,718.09 万元，不存在低于原评估值的情形。

2) 2017 年 4 月，MEDOLUTION、苏中药业、江苏康思尔与韬略有限及韬略有限彼时其他股东签署增资协议。根据该协议：（i）MEDOLUTION 以其持有的江苏迈度 76.67%的股权对韬略有限进行增资，江苏迈度 76.67%的股权评估作价人民币 2,106.75 万元，全部计入注册资本；（ii）苏中药业以其持有的江苏迈度 8.33%的股权对韬略有限进行增资，江苏迈度 8.33%的股权评估作价人民币 228.99 万元，全部计入注册资本；（iii）江苏康思尔以其持有的江苏迈度 5%的股权对韬略有限进行增资，江苏迈度 5%的股权评估作价人民币 137.40 万元，全部计入注册资本。上述股权出资完成相关工商变更登记程序后，江苏迈度变更为韬略有限的全资子公司，苏中药业、江苏康思尔不再持有江苏迈度的股权，转而持有韬略有限的股权。

（3）2017 年，苏中药业入股价格低于当期外部股东入股价格具有合理性

2017 年 8 月，根据 A 轮投资协议，深创投、山东红土、昆山红土、烟台建信及上海檀贝歌（即 A 轮投资人）向韬略有限共同投资人民币 7,000 万元，其中人民币 1,400 万元计入韬略有限的注册资本，剩余人民币 5,600 万元计入资本公积。因此，当期外部股东的入股价格为 5 元/每 1 元韬略有限注册资本。根据该等外部股东填写的调查表等

书面确认文件，外部股东因看好发行人业务前景而投资入股，定价依据为各方参考市场融资情况协商确定。

如上所述，同期，苏中药业及江苏康思尔入股韬略有限的价格为 1 元/每 1 元韬略有限注册资本，与同时入股韬略有限的 MEDOLUTION 的入股单价一致，但与后续 A 轮投资人入股韬略有限的价格存在差异。主要原因为：苏中药业及江苏康思尔为江苏迈度的原股东，其入股韬略有限的背景为实施属于同一控制下的股权重组，发生于 A 轮投资之前；股权重组妥善完成后，A 轮投资人作为新股东对韬略有限实施市场化投资，入股价格系由各方参考市场融资情况协商确定。因此，相比于 A 轮投资人，苏中药业及江苏康思尔的入股背景、交易相关方、定价依据均存在差异，苏中药业及江苏康思尔入股价格低于 A 轮投资人入股价格具有特定背景及合理性。

2、苏中药业与江苏迈度合作研发的历史沿革

江苏迈度与苏中药业分别于 2010 年 1 月、2020 年 8 月签署了《技术开发（合作）合同书》与《技术开发（合作）补充合同书》，就苏特替尼的合作研发进行了约定，合作研发的主要内容详见本问询回复之“问题 1.2”之“一、请发行人披露”。江苏迈度与苏中药业签署的《技术开发（合作）合同书》与《技术开发（合作）补充合同书》的主要商业条款系双方基于苏特替尼项目的未来预期及判断进行独立商业谈判的结果，相关安排符合行业惯例，具有合理性。此外，根据包括 A 轮投资协议在内的公司历次融资文件及《技术开发（合作）合同书》《技术开发（合作）补充合同书》，该等书面协议均未约定苏中药业及江苏康思尔投资入股韬略有限的相关交易与苏中药业和江苏迈度间的合作研发事项间存在任何互为条件、前提、承诺、关联或其他特殊安排的情形。

综上所述，苏中药业及江苏康思尔 2017 年增资入股韬略有限的价格与 A 轮投资人入股韬略有限的价格存在差异系因股权重组及 A 轮投资的一揽子安排导致，具备合理性；苏中药业与江苏迈度之间的合作研发协议的主要商业条款系双方基于苏特替尼项目的未来预期及判断进行独立商业谈判的结果，合作研发安排符合行业惯例，具有合理性。两者为互相独立的商业交易，不存在相关协议及其合同条款以外的特殊安排，因此苏中药业及江苏康思尔 2017 年增资入股韬略有限与苏中药业和江苏迈度之间始于 2010 年的合作研发事项不存在直接关联。

三、请保荐机构、发行人律师对上述事项核查并发表明确意见，并就下列事项发表明确核查意见，说明核查方法、过程、结论及相应依据

（一）发行人与苏中药业对苏特替尼的权属划分是否明确、相关合作权利义务是否清晰，是否存在纠纷或潜在纠纷

发行人与苏中药业对苏特替尼的权属划分、相关合作权利义务具体约定详见本问询回复之“问题 1.2”之“一、请发行人披露”。

根据江苏迈度与苏中药业签订的《技术开发（合作）合同书》与《技术开发（合作）补充合同书》及苏中药业出具的《关于与江苏迈度药物研发有限公司就苏特替尼进行合作研发的相关情况的说明》《关于苏特替尼进行合作研发的相关情况说明》，发行人与苏中药业对苏特替尼的权属划分明确、相关合作权利义务清晰。根据发行人的确认及苏中药业出具的《关于苏特替尼进行合作研发的相关情况说明》，双方按照现有合同的约定推进各项工作，未发现任何一方有违约行为，未发生因履行合同产生争议和诉讼的情形，未发生基于现有合同向另一方及其关联方于任何时间以任何形式主张权利或追究任何责任或提出任何赔偿诉求的情形。

经检索互联网公开信息，截至本问询回复出具之日，公司与苏中药业之间不存在进行中或潜在的诉讼、仲裁或其他争议、纠纷。

（二）发行人与苏中药业的合作研发是否具有商业合理性、交易是否公允，是否存在利益输送或其他安排

对外授权合作是全球创新药领域内常见的合作模式，产品引进方通过向产品授权方支付一定的首付款、与产品未来研发或商业化事件挂钩的里程碑费用、上市后的销售分成等，以换取该产品在特定区域内的研发或商业化权利。对外授权合作通常发生在专注于创新药研发的生物科技企业和大型药企之间，通过向大型药企授权在研产品的商业化权利，生物科技企业能够提前实现现金流入，且能够利用大型药企的丰富的渠道资源和商业化经验实现更大的商业化价值。苏中药业是一家集医药制造、医药商销、健康产业于一体的新型健康产业集团，在药物营销、市场准入、商业化推广等方面拥有较为深厚的积淀，近年来正在逐步加强在抗肿瘤药物领域的战略布局，双方的合作将有助于增强苏特替尼获批上市后在中国市场的商业化能力。综上所述，发行人与苏中药业的合作研发具备商业合理性。

2010 年 1 月，发行人和苏中药业签署《技术开发（合作）合同书》，在发行人子公司江苏迈度完成化合物分子设计并在美国申请化合物专利的基础上，双方约定将合作完成苏特替尼的临床前药学研究、药理毒理研究，并在国内开展临床试验和注册申报工作。根据合同约定，苏中药业向江苏迈度分次支付总计 800 万元人民币的专利使用费。由于彼时项目处于临床前研究早期的化合物分子结构设计阶段，化合物暂未合成，且化合物分子结构式价值较难评估，双方基于对产品研发预期及未来判断综合评估确定中国专利使用费，发行人与苏中药业的交易具备商业合理性和公允性，不存在利益输送或其他安排

（三）核查程序与核查意见

1、核查程序

（1）查阅江苏迈度与苏中药业签署的《技术开发（合作）合同书》与《技术开发（合作）补充合同书》，以及苏中药业出具的《关于与江苏迈度药物研发有限公司就苏特替尼进行合作研发的相关情况的说明》《关于苏特替尼进行合作研发的相关情况说明》，并访谈苏中药业；

（2）查阅发行人及江苏迈度的营业执照、公司章程、工商档案等相关资料；

（3）查阅发行人及相关方签署的 A 轮投资协议；

（4）查阅江苏迈度的评估报告及评估复核报告；

（5）查阅苏中药业、江苏康思尔、A 轮投资人填写的调查表等书面确认文件；

（6）访谈苏中药业，核查相关交易发生的背景、定价依据及公允性；

（7）查阅药物对外授权及合作研发公开披露案例；

（8）查阅公司的专利证书、专利查询证明、境外专利证明；

（9）检索中国及多国专利审查信息查询网站（<http://cpquery.cnipa.gov.cn/>）、美国专利与商标局（<http://www.uspto.gov/>）、裁判文书网等公开网站。

2、核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

（1）2010 年和 2020 年所签署合作协议的联系为：2020 年，在 2010 年合作协议的基础上，公司与苏中药业对双方就苏特替尼项目合作进行中外双报，苏中药业负责苏特替尼在中国市场的临床、生产和注册申报的投资，江苏迈度负责苏特替尼在中国以外市场的临床、生产、注册申报的投资等事宜进行了明确约定，并进一步明确了双方在中、美市场销售分成的相关内容；

（2）公司与苏中药业按各自负责并享有权益市场的销售额的一定比例向对方支付产品销售分成具有合理性；发行人及其子公司单独拥有苏特替尼化合物专利的所有权；

（3）2017 年苏中药业增资入股发行人的背景为实施公司、实际控制人与 A 轮投资人及相关方约定的股权重组安排，入股价格低于当期外部股东的入股价格具有合理性；

（4）发行人与苏中药业对苏特替尼的权属划分已由相关合作研发协议及苏中药业出具的书面说明予以明确，相关合作权利义务清晰，截至本问询回复出具之日不存在纠纷或潜在纠纷；

（5）发行人与苏中药业的合作研发具有商业合理性，交易公允，不存在利益输送或其他安排。

问题 2.关于 TL118

根据招股说明书，1) TL118 一款新型 TRK 小分子抑制剂，拟用于治疗 NTRK 基因融合阳性的成人或儿童实体瘤患者，目前用于治疗 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤的适应症正分别在中国开展 I 期临床试验和在美国开展 II 期单臂关键性临床试验；2) 公司计划于 2022 年第三季度向 CDE 提交 TL118 用于治疗儿童实体瘤患者的临床试验申请，也正在评估 TL118 用于镇痛领域的临床应用潜力；3) 发行人认为 TL118 的竞争优势体现在较高的针对耐药性突变的抑制活性、针对耐药性突变的抑制活性、良好的安全性及良好的有效性；4) 全球范围内共有拉罗替尼和恩曲替尼两款 TRK 抑制剂获得 FDA 批准，目前在中国亦处于 NDA 阶段，另有较多管线处于临床试验。

请发行人说明：（1）中美双报情形下，I 期临床试验的具体开展情况，美国获准开展 II 期对在中国所开展临床试验的影响，在中国的临床试验进展慢于美国的原因，目前中美临床试验进展及与药品主管部门沟通情况，后续关键节点及时间安排，预期获批上市时间的具体依据；（2）用于治疗儿童实体瘤患者的临床试验准备情况，预计今年三季度可提交临床试验申请的依据，TL118 用于镇痛领域的研究进展，相关研究推进至临床试验的可能性及时间安排；（3）拉罗替尼、恩曲替尼在中国 NDA 进展情况，拉罗替尼、恩曲替尼在境外市场销售情况，TL118 获批上市后的商业化策略及预计市场空间。

请发行人将 TL118 与主管部门的沟通纪要作为本问询回复附件一并提交。

答复：

一、请发行人说明

（一）中美双报情形下，I 期临床试验的具体开展情况，美国获准开展 II 期对在中国所开展临床试验的影响，在中国的临床试验进展慢于美国的原因，目前中美临床试验进展及与药品主管部门沟通情况，后续关键节点及时间安排，预期获批上市时间的具体依据

1、中美双报情形下，I 期临床试验的具体开展情况

TL118 的 I 期临床试验是一项在 NTRK 基因融合阳性的晚期恶性实体瘤患者中开展的剂量递增、开放的临床试验，该临床试验的主要目的为评价 TL118 在 NTRK 基因融

合阳性的晚期恶性实体瘤患者中的安全性和耐受性，探索最大耐受剂量（MTD），并确定II期临床试验推荐剂量（RP2D）；次要目的为评价 TL118 的药代动力学特征以及初步评价 TL118 的抗肿瘤疗效，设计入组 50 名受试者。

截至 2022 年 6 月 30 日，共入组 30 名患者接受 TL118 治疗，已完成方案中设定的全部 8 个剂量组的爬坡试验，未观察到最高剂量限制性毒性，安全性良好。

2、美国获准开展 II 期对在中国所开展临床试验的影响，在中国的临床试验进展慢于美国的原因

美国 FDA 和中国 CDE 属于不同监管体系，互不制约，两者独立进行评审，美国获准开展 II 期对中国所开展临床试验没有直接影响。

2022 年 1 月和 2 月，发行人分别向 FDA 和 CDE 递交了 TL118 针对 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤的 II 期单臂关键性临床申请。2022 年 2 月，基于在 I 期临床试验中所展现出的良好的安全性和有效性，TL118 获得 FDA 批准在美国开展 II 期单臂关键性临床试验。根据 2022 年 7 月与 CDE 沟通，TL118 也已获批在中国开展针对 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤的 II 期单臂关键性临床。截至本问询回复出具之日，TL118 在中国与美国均处于 II 期关键性临床试验的同步阶段。

3、目前中美临床试验进展及与药品主管部门沟通情况，后续关键节点及时间安排，预期获批上市时间的具体依据

（1）与药品主管部门沟通情况

TL118 针对用于治疗 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤的关键性临床试验与 CDE 沟通情况如下：

时间	主要内容
2022 年 2 月	就 TL118 针对治疗 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤的临床试验方案与设计和 CDE 进行了初步沟通
2022 年 5 月	收到 CDE 的反馈意见并进行答复
2022 年 7 月	获得 CDE 批准 TL118 开展治疗 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤的 II 期单臂关键性临床试验

TL118 针对用于治疗 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤的关键性临床试验与 FDA 沟通情况如下：

时间	主要内容
2022 年 1 月	就 TL118 针对治疗 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤的临床试验方案与设计，以及能否以单臂试验设计支持注册性临床研究和 FDA 进行了初步沟通
2022 年 2 月	获得 FDA 批准 TL118 开展治疗 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤的 II 期单臂关键性临床试验

（2）目前中美临床试验进展，后续关键节点及时间安排

TL118 针对 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤的临床试验为一项多中心、非随机、开放性的 II 期单臂临床试验，预计入组 60 名患者，其中 60-70% 为中国患者，30-40% 为美国及其他地区的患者。截至本问询回复出具之日，发行人已和临床 CRO、SMO、药物警戒、第三方独立影像等众多服务商签署了合同并开始临床机构立项申请等工作，临床试验组长单位北京大学肿瘤医院已经召开临床启动会正式启动，其他临床中心也将陆续启动。发行人预计 2024 年上半年完成全部受试者入组工作，2024 年下半年完成关键性临床试验并分别在中国和美国提交 NDA 申请，2025 年将分别在中国和美国获批上市。

（3）预期获批上市时间的具体依据

TL118 针对 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤的 II 期单臂关键性临床试验预计入组 60 名患者，目前项目已经正式启动，全部受试者完成入组约需要 12-15 个月，计划在 2024 年上半年完成全部受试者入组工作。经 6-8 个月左右的随访后，预计 2024 年下半年完成关键性临床试验并分别在中国和美国提交 NDA 申请。根据 FDA 的相关规定，优先审评的周期为 6 个月，常规程序审评周期为 10 个月。根据《药品上市许可优先审评审批工作程序（试行）》，符合附条件批准的药品可以申请适用优先审评审批程序，同时根据 2020 年颁布的新版《药品注册管理办法》规定，药品上市许可申请审评时限为 200 日，其中优先审评审批程序的审评时限为 130 日。根据上述测算，预计 2025 年将分别在中国和美国获批上市。

（二）用于治疗儿童实体瘤患者的临床试验准备情况，预计今年三季度可提交临床试验申请的依据，TL118 用于镇痛领域的研究进展，相关研究推进至临床试验的可能性及时间安排

1、用于治疗儿童实体瘤患者的临床试验准备情况，预计今年三季度可提交临床试验申请的依据

对于儿童用药，不同于成人通常选择固定给药剂量，需要按照体重、体表面积或年龄折算用药剂量。另外，过量、呛咳、误服等都影响儿童用药安全性，因此一般应选择适合儿童用的剂型，如滴剂、糖浆剂等。针对儿童患者的人群特点和临床需求，在开展 TL118 针对儿童实体瘤患者的临床试验前公司进行了单独制剂的开发。截至**本问询回复出具之日**，公司已完成适用于儿童实体瘤患者的 TL118 特殊制剂的开发和临床试验方案撰写等工作，并于 2022 年**第三季度向 CDE 提交了**临床试验申请。

为解决儿童用药沟通交流质量与效率的可行策略，2022 年 6 月 21 日 CDE 发布了《儿童用药沟通交流申请及管理工作程序（征求意见稿）》，加强儿童用创新药沟通交流管理，提高沟通交流效率，切实推动我国儿童用药创新研发进程，也为 TL118 针对儿童实体瘤患者的临床试验申请提供了政策支持。

2、TL118 用于镇痛领域的研究进展，相关研究推进至临床试验的可能性及时间安排

神经生长因子（NGF）对交感神经元的存活至关重要，也在组织损伤后的伤害感受器敏化中起重要作用。NGF 与 TRKA 蛋白结合，随后 NGF-TRKA 复合物激活控制下游基因表达的转录因子。受到外界刺激后，NGF 可被神经元胞吞后调控疼痛相关离子通道或表面受体表达，导致周围神经敏感及疼痛，周围神经刺激脊神经，导致外周敏化和激烈的疼痛反应。TRK 抑制剂能够通过竞争性抑制结合 TRKA，减少 NGF-TRKA 复合物的数量，拮抗 NGF-TRKA 信号传导，缓解急性或慢性疼痛。

截至 2022 年 6 月 30 日，全球尚无 NTRK 抑制剂获批镇痛适应症。2022 年 1 月，FDA 首次批准了动物制药公司 Zoetis 的 NGF 抗体 Frunevetmab 用于治疗猫骨关节炎疼痛，从动物上验证了 NGF-TRKA 通路的可行性。截至 2022 年 6 月 30 日，国内外也有 NGF 抗体及 NTKR 抑制剂在进行疼痛相关的临床试验。目前 TL118 在实体瘤领域的临床试验正在积极开展，TL118 已在 I 期临床试验中展现出良好的安全性，截至 2021 年 10 月 28 日，所有剂量组的不良反应均为 1-2 级，未报告 3 级或以上的不良反应，且未发生因不良反应导致的剂量下调、剂量中断或停药。在获取更多的临床试验数据以支持 TL118 的安全性后，发行人将考虑拓展 TL118 的非肿瘤适应症——镇痛领域。结合目前 TL118 在实体瘤领域的临床试验进展，正在临床前开展对疼痛的药理模型的筛选和评估，发行人预计 2023 年下半年在中国和美国提交 TL118 在镇痛领域的 IND 申请。

（三）拉罗替尼、恩曲替尼在中国 NDA 进展情况，拉罗替尼、恩曲替尼在境外市场销售情况，TL118 获批上市后的商业化策略及预计市场空间

1、拉罗替尼、恩曲替尼在中国 NDA 进展情况，拉罗替尼、恩曲替尼在境外市场销售情况

通用名	获批适应症	获批时间		全球净销售额（百万美元）			
		FDA	CDE	2019 年	2020 年	2021 年	2022 年 1-6 月
Larotrectinib/拉罗替尼	无已知耐药突变的、转移性或手术治疗效果欠佳的、无满意替代治疗方案或现有治疗进展的 NTRK 基因融合的成人和儿童实体瘤患者	2018 年 11 月	2022 年 4 月	N/A	N/A	N/A	N/A
Entrectinib/恩曲替尼	无已知耐药突变的、转移性或手术治疗效果欠佳的、无满意替代治疗方案或现有治疗进展的 NTRK 基因融合的成人和 12 岁及以上的儿童实体瘤患者；ROS1 阳性的转移性非小细胞肺癌患者	2019 年 8 月	2022 年 7 月	7	24	50	34

注：拉罗替尼销售数据未公开披露
数据来源：上市公司半年报/年报

3、TL118 获批上市后的商业化策略及预计市场空间

（1）商业化策略

TL118 目前在中国与美国均处于 II 期关键性临床试验阶段。基于独特的分子结构设计，TL118 能够强力抑制野生型 TRK 以及 TRK 耐药型突变，有望延迟获得性耐药的发生，同时由于其具有较强的穿透血脑屏障的能力，有望用于治疗原发性颅内肿瘤或肿瘤中枢神经系统转移。此外，目前已上市的两款 TRK 抑制剂拉罗替尼和恩曲替尼因不良反应导致剂量下调或剂量中断的比例较高，而 TL118 在 I 期临床试验中已展现出良好的安全性。随着临床试验进展的不断推进，TL118 有望成为中国第一款本土自主创新研发并获批上市的 TRK 抑制剂，将大大提高患者产品可及性，成为中国患者真正用得起的药物。

TL118 获批上市前，公司将充分借助已开展的临床试验项目，与业内知名专家及意见领袖保持积极沟通，深入交流作用机制、产品特性、临床价值、研究成果、安全性数据等，持续提高公司在相关领域内的影响力和渗透率。公司将深入分析市场竞争环境，

根据产品临床优势，提前制定差异化的商业化策略，组建一支专而精的销售团队，深耕于该治疗领域市场营销和推广。产品获批上市后，公司将定期举办线上及线下学术推广活动，并通过患者教育、医生教育等诸多渠道，提升患者对疾病的认知，传递品牌价值，扩大市场占有率。针对非核心市场区域，公司亦将考虑与国内在相关领域具有丰富销售经验及推广能力的合同销售企业，依托其专业化市场营销服务和优势渠道资源，推动产品销售，覆盖目标患者群体范围。关于公司具体商业化规划详见本问询回复之“问题 4.1”之“一、请发行人披露”之“（四）公司产品获批上市之后在中美两地的商业化安排，重点说明针对美国市场的相关安排及可行性，贸易政策的变化对相关商业化的影响”。

（2）预计市场空间

关于“TL118 获批上市后预计市场空间”的说明请参见“问题 4.2”之“一、请发行人说明：结合主要在研管线临床应用场景、适应症目标人群数量、市场竞争、渗透率、药品定价、医保支付、销售分成约定等因素区分中国、美国两地市场分别分析是否符合市场空间大的要求”之“2、TL118 市场空间的具体测算”。

二、请发行人将 TL118 与主管部门的沟通纪要作为本问询回复附件一并提交

发行人已提交 TL118 与主管部门的沟通纪要等文件。

问题 3.关于克耐替尼

根据招股说明书，1) 克耐替尼是公司自主研发的一款新型 EGFR/BTK 双靶点抑制剂，拟主要用于治疗经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌患者以及复发或难治性 B 细胞淋巴瘤，已获得国家“重大新药创制”科技重大专项支持；2) 针对脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌患者的 Ia 期临床试验共计入组 26 名，其中 10 名存在中枢神经系统转移的非小细胞肺癌患者在服用克耐替尼后，颅内 ORR 达 40%，疾病控制率为 100%。目前，正在中国开展 IIa 期临床试验，竞品中奥希替尼已获批上市，同时有其他临床研发管线较为靠前；3) 公司同时在开展针对 B 细胞淋巴瘤的 Ib 期临床试验。

请发行人说明：（1）克耐替尼的临床试验进展及与药品主管部门沟通情况，后续关键节点及时间安排，预期获批上市时间的具体依据；（2）EGFR/BTK 双靶点抑制剂与 EGFR、BTK 等单靶点抑制剂在有效性、安全性及血脑屏障穿透能力等方面的比较情况；（3）克耐替尼与已上市、在研管线进度靠前的竞品在安全性、有效性等数据方面的对比情况、竞争优势的具体体现；（4）克耐替尼重大科技专项的结项、成果、专利、是否达到预期目标、国家主管机关的认证（可）、所获荣誉等情况。

请发行人将克耐替尼与主管部门的沟通纪要作为本问询回复附件一并提交。

答复：

一、请发行人说明

（一）克耐替尼的临床试验进展及与药品主管部门沟通情况，后续关键节点及时间安排，预期获批上市时间的具体依据

针对经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌，2017 年 12 月，克耐替尼在中国获批开展 I/II 期临床试验，CDE 建议在开展 III 期临床试验之前进行进一步沟通交流。2018 年 10 月，克耐替尼在中国开展 Ia 期临床试验。2020 年 5 月，克耐替尼在中国开展 IIa 期临床试验。2019 年 12 月，发行人向 CDE 提交了克耐替尼针对复发或难治性 B 细胞淋巴瘤新适应症的申请，并于 2020 年获准在淋巴瘤适应症上开展探索性临床研究。

克耐替尼正在中国开展针对经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌的 IIa 期临床试验，预计入组 30 名患者，截至 2022 年 6 月 30 日，已经入

组 16 名患者，预计 2023 年启动关键性临床试验，2024 年完成关键性临床试验并在中国递交 NDA 申请。根据 2020 年颁布的新版《药品注册管理办法》规定，药品上市许可申请审评时限为 200 日，其中优先审评审批程序的审评时限为 130 日，预计 2025 年获批上市。

克耐替尼正在中国开展针对复发或难治性 B 细胞淋巴瘤的 Ib 期临床试验，预计入组 50 名患者，截至 2022 年 6 月 30 日，已经入组 10 名患者，预计 2023 年启动关键性临床试验，2025 年完成关键性临床试验并在中国递交 NDA 申请。根据 2020 年颁布的新版《药品注册管理办法》规定，药品上市许可申请审评时限为 200 日，其中优先审评审批程序的审评时限为 130 日，预计 2026 年获批上市。

（二）EGFR/BTK 双靶点抑制剂与 EGFR、BTK 等单靶点抑制剂在有效性、安全性及血脑屏障穿透能力等方面的比较情况

根据相关文献¹²，BTK 靶点参与了上皮-间充质转化以及肿瘤细胞干性的获得，抑制 BTK 靶点能增强吉非替尼、奥希替尼等 EGFR 抑制剂对非小细胞肺癌细胞的杀伤作用，尤其是对已产生耐药性的肿瘤细胞。鉴于 BTK 和 EGFR 在机理上的协同作用，EGFR/BTK 双靶点抑制剂相比于 EGFR、BTK 等靶点抑制剂在有效性等方面具有不同的潜力。另一方面，创新药开发具有较强的异质性，即使是针对同靶点的药物，其在有效性、安全性及血脑屏障穿透能力等方面也可能差异巨大，因此以下将主要针对具体药物在有效性、安全性及血脑屏障穿透能力等方面进行比较。

1、EGFR/BTK 双靶点抑制剂与 EGFR 单靶点抑制剂针对脑转移进展的晚期非小细胞肺癌适应症在有效性、安全性及血脑屏障穿透能力等方面的比较情况

截至本问询回复出具之日，针对脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌并无产品正式获批。针对经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌，克耐替尼（EGFR/BTK 双靶点抑制剂）与进度靠前的 EGFR 单靶点抑制剂（主要包括 AstraZeneca/Alpha Biopharma 的 AZD3759 和 Kadmon 的 Tesevatinib，同源康医药的 TY-9591 目前正在进行 II 期临床试验，因未有临床数据披露而未纳入）在有效性和安全性等数据方面的对比情况如下：

¹² Bruton's tyrosine kinase (BTK) mediates resistance to EGFR inhibition in non-small-cell lung carcinoma. Oncogenesis

治疗脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌患者的有效性及安全性数据

指标	克耐替尼 ¹	AZD3759 ²	Tesevatinib ³
公司	韬略生物	AstraZeneca/Alpha Biopharma	Kadmon
临床试验阶段	Ia	I	II
样本量（例）	26	67	36
颅内 ORR	40%	65%	31.3%
颅内 DCR	100%	90%	/
不良事件发生率	100%	>92%	100%
严重不良事件发生率	53.8%	/	58.3%

注：上述数据非头对头对比研究

数据来源：¹Ia 期临床试验报告；²Activity and safety of AZD3759 in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with CNS metastases (BLOOM): a phase 1, open-label, dose-escalation and dose-expansion study 和 AZD3759, a BBB-penetrating EGFR inhibitor for the treatment of EGFR mutant NSCLC with CNS metastases; ³NCT02616393

有效性方面，克耐替尼的 Ia 期临床试验共计入组 26 名晚期非小细胞肺癌患者，其中 10 名存在脑转移进展的患者颅内 ORR 达 40%，颅内疾病控制率为 100%。由于其他进度靠前的 EGFR 单靶点抑制剂尚在早期临床试验阶段，样本量较小且存在数据缺失的情况，克耐替尼难以与其他竞品直接比较，但克耐替尼在已有临床试验中展现出了显著的疗效。

安全性方面，根据已公开的单靶点 EGFR 抑制剂的数据，克耐替尼用于治疗脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌患者的不良事件发生率与竞品类似，且克耐替尼的不良事件包含了爬坡阶段剂量递增从 20mg 到 160mg 的整体汇总，II 期推荐剂量 40mg 组以下未见与药物相关的严重不良反应的发生。

血脑屏障穿透能力方面，临床前动物数据显示，克耐替尼的临床前组织分布实验数据显示在脑组织中的暴露量平均为血浆暴露量的 71.5%，提示克耐替尼能够有效穿透血脑屏障。AZD3759 的 $K_{puu, Brain}$ （未结合脑浓度与未结合血浆浓度的比值）和 $K_{puu, CFS}$ （未结合脑脊液浓度与未结合血浆浓度的比值）分别为 0.65 和 0.42。克耐替尼和 AZD3759 均表现出良好的血脑屏障穿透能力。基于上述克耐替尼试验数据，截至 2022 年 6 月 30 日，克耐替尼正在中国开展针对经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌患者的 IIa 期临床试验。

2、EGFR/BTK 双靶点抑制剂与 BTK 单靶点抑制剂针对复发或难治性套细胞淋巴瘤适应症在有效性、安全性及血脑屏障穿透能力等方面的比较情况

针对复发或难治性套细胞淋巴瘤（MCL），克耐替尼（EGFR/BTK 双靶点抑制剂）与在中国已获批上市的 BTK 单靶点抑制剂在有效性、安全性等数据方面的对比情况如下：

治疗复发或难治性 MCL 患者的有效性及安全性数据

指标	克耐替尼 ¹	伊布替尼 ²	泽布替尼 ³	奥布替尼 ⁴
公司	韬略生物	Janssen	百济神州	诺诚健华
临床试验阶段	Ib	II	II	II
样本量（例）	7	111	86	86
剂量	一日两次，20mg	一日一次，560mg	一日两次，160mg	一日一次，150mg
ORR	85.7%	65.8%	83.7%	77.9%
DCR	100%	/	/	/
mDOR（月）	未达到	17.5	19.5	未达到
不良事件发生率	71.4%	100%	88.4%	/
严重不良事件发生率	28.6%	55.9%	29.1%	26.4%

注：伊布替尼对 EGFR 靶点同样有选择性，但选择性远差于 BTK（IC₅₀ 分别为 5.6nM，0.5nM）；上述数据非头对头对比研究；泽布替尼的安全性数据基于两项单药关键性临床试验的汇总数据；由于缺乏不良事件数据，奥布替尼的安全性数据为治疗复发/难治 MCL（ICP-CL-00102）的不良事件汇总数据

数据来源：¹Ib 期临床试验报告，截至 2022 年 7 月，共入组 7 例 MCL 患者；²伊布替尼说明书，NCT01236391；³泽布替尼说明书，Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study，NCT03206970；⁴奥布替尼说明书

有效性方面，克耐替尼的 Ib 期临床试验显示，在一日两次，20mg 的剂量下，7 名复发或难治性 MCL 患者的 ORR 达到 85.7%，疾病控制率为 100%。截至 2022 年 6 月 30 日，克耐替尼的 Ib 期临床试验的患者尚未入组完成，样本量较小，但基于已有数据及文献报道的已获批上市的 BTK 单靶点抑制剂相关数据，与其他主要 BTK 单靶点抑制剂相比，克耐替尼在复发或难治性 MCL 患者展现出了优良的 ORR 及 DCR，能够帮助患者实现缓解及疾病控制，实现临床获益。

安全性方面，7 名服用克耐替尼治疗的 MCL 患者中，不良事件发生率为 71.4%，严重不良事件发生率为 28.6%。截至 2022 年 6 月 30 日，克耐替尼的 Ib 期临床试验尚

未完成，样本量较小，但基于现有数据及文献报道的相关数据，与其他主要 BTK 单靶点抑制剂相比，克耐替尼在复发或难治性 MCL 患者中的安全性与竞品相当。

在血脑屏障穿透性方面，由于套细胞淋巴瘤最常累及部位为浅表淋巴结（如颈部，锁骨上，锁骨下，腋窝，以及腹股沟）、骨髓、消化道、脾脏等外周部位，BTK 抑制剂针对外周 MCL 受累的部位即可发挥作用，因此无需穿透血脑屏障。

（三）克耐替尼与已上市、在研管线进度靠前的竞品在安全性、有效性等数据方面的对比情况、竞争优势的具体体现

针对经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌以及复发或难治性 B 细胞淋巴瘤，克耐替尼与已上市、在研管线进度靠前的竞品在安全性、有效性等数据方面的对比情况详见本题之“一、请发行人说明”之“（二）EGFR/BTK 双靶点抑制剂与 EGFR、BTK 等单靶点抑制剂在有效性、安全性及血脑屏障穿透能力等方面的比较情况”之回复。

克耐替尼竞争优势的具体体现主要包括：临床前动物实验数据显示，对大鼠灌胃给予克耐替尼后，克耐替尼在脑组织中的暴露量平均为血浆暴露量的 71.5%，提示克耐替尼能够有效穿透血脑屏障。在人体中，Ia 期剂量爬坡试验中的 10 名存在脑转移的非小细胞肺癌患者，接受克耐替尼治疗后实现 40%的颅内缓解率，疾病控制率为 100%，其中 1 名患者接受奥希替尼治疗耐药后入组，接受克耐替尼每天一次给药治疗后，颅内病灶缩小 43.2%，初步展现出良好的临床颅内活性。

（四）克耐替尼重大科技专项的结项、成果、专利、是否达到预期目标、国家主管机关的认证（可）、所获荣誉等情况

2019 年 12 月 10 日，国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心出具《关于重大新药创制科技重大专项 2019 年度实施计划立项课题的通知》（卫科专项函[2019]764 号），并于 2019 年 12 月与江苏迈度签订了《国家科技重大专项（民口）课题任务合同书》。克耐替尼重大科技专项的考核指标、取得的专利、成果及预期目标完成情况具体如下：

预期成果及考核指标	完成情况及取得成果、专利
获得一类新药临床批件	已完成 获得克耐替尼的一类化药临床试验批件
完成克耐替尼临床供试品的生产，质量分析	已完成
完成课题相关发明专利的申请，并获得授权	已完成 获得 1 件中国发明专利和 3 件国际发明专利

预期成果及考核指标	完成情况及取得成果、专利
开展并完成临床 I 期试验	已完成 I 期临床试验已完成
启动临床 II 期试验	已完成 II 期临床试验正在顺利开展

国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心已出具《关于印发重大新药创制科技重大专项 2021 年结题课题综合绩效评价结论的通知》，克耐替尼重大科技专项的结项及国家主管机关认证（可）情况如下：

专项名称	重大新药创制科技重大专项
课题编号	2019ZX09301130
课题名称	针对脑转移 EGFR 驱动基因突变的非小细胞肺癌药物克耐替尼的开发
课题起止时间	2019 年 1 月至 2021 年 6 月
课题责任单位	江苏迈度
课题负责人	DAWEI ZHANG（张大为）
综合绩效评价结论	通过

二、请发行人将克耐替尼与主管部门的沟通纪要作为本问询回复附件一并提交

发行人已提交克耐替尼与主管部门的沟通记录等文件。

问题 4.关于业务定位及市场空间

问题 4.1

根据招股说明书，1) 发行人目前进度靠前的三条研发管线主要均为中美双报，其中苏特替尼国内市场权益已授予苏中药业，TL118 在美国的临床试验进展快于中国，克耐替尼刚完成 Ia 期临床试验；2) 发行人计划自建销售、市场及医学团队，持续扩大产品市场占有率；3) 发行人已按照 GMP 标准建立起小分子制剂生产车间及相关配套设施，并已获得药品生产许可证。

请发行人披露：（1）中美两国在发行人管线领域的临床试验和注册审评的主要情况及差异对比，包括但不限于临床试验设计、技术要求和临床试验终点评价等；（2）近年中国药企所研发的创新小分子药物在美国 FDA 申报及审批情况，部分创新药企业 FDA 审评近期未获通过对公司在研管线审评的影响；（3）中美对药品生产设施标准以及验收流程的具体情况及差异，公司目前在生产能力方面的准备情况；（4）公司产品获批上市之后在中美两地的商业化安排，重点说明针对美国市场的相关安排及可行性，贸易政策的变化对相关商业化的影响。

请发行人说明：（1）公司实际控制人及核心技术人员日常主要办公和居住地，公司在管理上对中美两地的研发、生产、销售等的人员分配和规划；（2）结合公司目前研发管线进展，公司对中美两国市场的具体规划及发展重点；（3）主要研发管线研发预算在中美两国临床试验的分配情况，相关资金境外支付的方式，使用本次发行募集资金情况；（4）新冠疫情对公司研发管线临床试验进展和评审的影响。

答复：

一、请发行人披露

（一）中美两国在发行人管线领域的临床试验和注册审评的主要情况及差异对比，包括但不限于临床试验设计、技术要求和临床试验终点评价等

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业及其监管政策”之“（二）行业主管部门、行业监管体制和主要法律法规、政策”之“3、行业主要法律法规对发行人经营发展的影响”补充披露以下内容：

“另外，中美两国在法律、法规及行业政策等方面的差异也对公司现阶段的研发活动等有一定影响。中美两国在临床试验和注册审评的主要情况及差异对比如下：

	中国	美国	中美差异
加速审评条件	根据《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》，附条件批准上市是指： （1）用于严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病、公共卫生方面急需的药品； （2）现有临床研究资料尚未满足常规上市注册的全部要求，但已有临床试验数据显示疗效并能预测其临床价值。 以上两种情况中，申请人在履行特定条件的情况下基于替代终点或早期临床试验数据而批准上市。	（1）用于治疗严重疾病； （2）目标适应症缺乏有效疗法，或相比当前疗法具有更显著的益处； （3）使用替代临床终点可以合理地预测临床最终获益，或者相比死亡率等临床终点可以更早预测临床获益。 满足以上三种情况，对于那些临床未被满足需要的疾病，FDA 为了尽快给患者带来新的疗法，愿意通过加速批准有条件地接受申报方基于替代终点的临床试验数据。	无实质差异。
单臂试验适用条件	根据《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则（征求意见稿）》，单臂试验适用条件： （1）研究人群无有效的治疗选择； （2）试验药物作用机制明确； （3）适应症外部对照疗效数据清晰； （4）试验药物有效性突出； （5）安全性风险可控； （6）罕见肿瘤。	单臂试验适用条件： （1）尚未有可行的治疗方式的适应症； （2）主要的抗肿瘤作用可以归因于受试药物； （3）可以提供单臂临床实验中确切的 ORR 和 DOR 等终点指标作为加速注册审批的支持性证据。且有清晰的外部对照数据。	中国的加速注册审评单臂适用条件更复杂，对于受试药品的疾病机制和药物作用机制有明确要求，对单臂临床试验的外部对照来源有明确要求。
海外试验数据应用条件	境外临床试验用于中国药品注册申请的，应提供境外所有临床试验数据，不得选择性提供临床试验数据。保证临床试验数据的完整性是接受注册申请的基本要求。对于已有境外早期临床试验，后续在境内进行临床研发的，注册申请人确定具备完整临床试验数据后，经与药审中心沟通交流，可用于支持后续试验；对于所有临床试验已在境外完成尚未上市的，应提供完整的境外临床试验数据包。	提交 FDA 审评的药品上市所基于的注册临床试验分为： （1）在美国开设独立的临床试验：稳妥的方式，但临床试验成本高，适合平台型大药企； （2）包含美国的国际多中心临床试验 MRCT：是 FDA 相对推荐的申报方式，但 MRCT 方案要求高，对各国各人种入组比例要求很高； （3）非美国临床+美国桥接试验：获批时间会慢于 MRCT，但确定性较高，降低了直接设计实施 MRCT 的风险。但 FDA 接受度成疑，适合患者人数较少的药物（孤儿药等）； （4）单一非美国国家数据：难度较高，需要包含“适用美国人群”和“使用美国临床实践准则”两项。不仅临床试验设计和数据适用性的内在要求较高，还需通过 FDA 现场核查。	美国肿瘤药物临床试验数据要求较高，偏好美国临床试验或者包含美国的国际多中心试验。中国临床试验数据要求相比美国持更加包容的态度，只要保证临床数据完整性，则可以接受海外试验数据。
临床试验	根据《晚期非小细胞肺癌临床试	根据 Clinical Trial Endpoints	中美 NSCLC 小分子

	中国	美国	中美差异
终点评价	验终点技术指导原则》，现阶段下，延长生存时间和提高生活质量仍是晚期肺癌治疗的核心目标，监管部门通常基于直接的临床获益批准新药，如 OS 的延长和肿瘤相关症状的改善。近年来，晚期 NSCLC 的治疗模式已从基于组织病理学的放化疗，转变为基于驱动基因突变等疗效预测生物标志物的靶向治疗。因此，可接受可预测临床获益的替代终点批准新药，如较高的 ORR 和足够的 DOR，但监管机构需要权衡替代终点和创新研究设计对临床获益评价的影响。	for the Approval of NSCLC Drugs and Biologics Guidance for Industry，在 NSCLC 临床试验中，OS 是评估疗效的金标准，大多数药物最终批准都是基于 OS 的显著改善。随着癌症治疗理念的转变，肿瘤临床试验终点应显示患者生存有临床改善，由于 ORR 可以直接归因于药效，而在当前没有疗法的肿瘤中进行的单臂研究可以准确评价 ORR，因此 ORR 替代终点逐渐被 FDA 接受。自 1992 年加速审评政策颁布以来，共有超过 10 个 NSCLC 为适应症的药物经由 ORR 替代终点加速获批。	靶向药物加速审评所要求的临床终点无明显差异：两者均接受 ORR 等指标作为预测临床获益的替代终点，但仍需在后续的确证性临床试验中提供完整的 OS 数据作为最终取得完全批准的条件。
确证性临床试验	通常，附条件获批上市后，需继续完成确证性试验。在获批前，至少应提供确证性试验方案概要，至少包含试验设计、治疗方案、入排标准、统计分析计划或摘要等信息。根据《药品注册管理办法》，逾期未按照要求完成研究或者不能证明其获益大于风险的，NMPA 将依法处理，直至注销药品注册证书。	通过 FDA 加速审批的药物仍需要使用常规的证明临床益处的终点（如 OS 等）在批准后继续进行临床试验，被称为确证性临床试验，需要在和 FDA 商议确定的时期内完成。如果没有证明其临床效果或申办方并没有按照要求进行上市后确证性临床试验的，FDA 将要求申办方撤销上市。	FDA 加速审评中，申请人无须在申请加速审批时额外提供后续详尽的确证性试验设计等相关资料，仅需和 FDA 拟定确证性临床试验结果的提交日期；但在 CDE 附条件审评中，申请人需要在申请时提供后续确证性临床相关资料。

截至本招股说明书签署日，苏特替尼针对携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 和/或 S768I）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌正同时在中美开展 IIb 期单臂关键性临床试验，中美 IIb 期单臂关键性临床试验在临床试验设计、技术要求和临床试验终点评价等各方面上总体一致。截至本招股说明书签署日，TL118 针对 NTRK 基因融合阳性的成人局部晚期或转移性肿瘤正在美国开展 II 期单臂关键性临床，也已获批在中国开展 II 期单臂关键性临床，中美 II 期单臂关键性临床在临床试验设计、技术要求和临床试验终点评价等各方面上总体一致。”

（二）近年中国药企所研发的创新小分子药物在美国 FDA 申报及审批情况，部分创新药企业 FDA 审评近期末获通过对公司在研管线审评的影响

1、近年中国药企所研发的创新小分子药物在美国 FDA 申报及审批情况

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业及其监管政策”之“（三）医药行业发展情况及发展趋势”补充披露以下内容：

“

近年来，创新药出海日益增加，中国医药企业正在走向全球，多款中国药企所研发的创新小分子药物在美国申请获批上市。中国药企所研发的主要创新小分子药物在美国 FDA 已申报 NDA 或上市情况如下表所示：

公司简称	药品	靶点	申报适应症	申报临床试验	临床试验地点	对照组药物	临床试验终点	目前状态 (截至 6 月 30 日)	FDA 结论日期
百济神州	泽布替尼	BTK	既往接受过至少一项疗法的成年套细胞淋巴瘤患者	BGB-3111-206	中国	单臂临床	ORR, PFS	已获批	2019 年 11 月
			用于既往至少接受过一种治疗的成人华氏巨球蛋白血症患者	ASPEN	MRCT (国际多中心, 欧美澳)	伊布替尼	VGPR ¹	已获批	2021 年 8 月
			用于治疗既往至少接受过一次抗 CD20 方案治疗的复发或难治性边缘区淋巴瘤成人患者	MAGNOLIA	MRCT (国际多中心, 欧美澳中)	单臂临床	ORR	已获批	2021 年 9 月
				BGB-3111-AU-003	MRCT (国际多中心, 欧美亚太)	单臂临床	ORR		
万春医药	普那布林	GEF-H1	联合长效 G-CSF 用于预防化疗引起的中性粒细胞减少症	PROTECTIVE-2	中国, 乌克兰	培非格司亭	中性粒细胞减少时间	未获批, 需要第二个对照注册临床研究	2020 年 12 月
和黄医药	索凡替尼	多靶点 TKI	用于治疗胰腺和胰腺外 (非胰腺) 神经内分泌瘤	SANET-p	中国	安慰剂	PFS	未获批, 需要纳入更多代表美国患者人群的国际多中心临床试验	2022 年 5 月
				SANET-ep	中国	安慰剂	PFS		
				NCT02549937	美国	桥接试验	NA		

注¹：VGPR：非常好的部分缓解（Very Good Partial Response）

数据来源：公司官网，上市公司公告，ClinicalTrials.gov，弗若斯特沙利文分析

中国医药企业提交 FDA 审批上市所基于的注册临床试验多采用“包含美国的国际多中心临床试验（以下简称“MRCT”）”、“非美国临床+美国桥接试验”或“单一非美国国家数据”。根据过往 FDA 审批结果，总体采用 MRCT 所产生的数据向 FDA 申请上市，而采取“非美国临床+美国桥接试验”或“单一非美国国家数据”申请上市往往可能面临 FDA 对于美国人群和美国临床实践的适用性的质疑。此外，注册临床试验同时也需要满足临床试验终点设计如与美国该领域批准新药的终点设计相一致，或对对照组的设计符合美国临床实际等要求。

公司实行中美双报策略推动在研产品在中美两地的同步开发，在临床试验设计之初即同时考虑中美两地监管审核要求，均为 MRCT 临床设计，且注册临床试验开展前均与 FDA 沟通，均已获得 FDA 对试验方案、知情同意书的认同。因此，公司未来将基于已获得监管批准的中美多中心临床试验方案产生的数据向 FDA 申报上市。

”

2、部分创新药企业 FDA 审评近期未获通过对公司在研管线审评的影响

近期，部分创新药企业的 FDA 审评未获通过，主要因其临床试验终点未获认可、未开展“包含美国的国际多中心临床试验（以下简称“MRCT”）”、试验人群未包含美国人群、临床试验结果未充分证明其在美国人群和美国医疗实践中的适用性等因素，其余部分未与 FDA 就临床试验方案进行事先沟通以获得认可。该类临床试验的主要缺陷在于绝大部分以非 MRCT 而是单一国家的数据事后进行注册申报，或仅以中美药代动力学桥接的方式，而未纳入美国患者，从而被要求补充临床试验并后续重新提交上市申请。

但以君实生物的案例为例，虽然君实生物的特瑞普利单抗临床试验同样未纳入美国人群，且因新冠疫情相关的旅行限制阻碍了 FDA 前来完成必要的现场核查工作，但其临床试验本身未因未采用 MRCT 受到 FDA 的质疑。FDA 在完全回应信函（CRL）中表示“这一适应症给予了在单一国家临床数据充分性方面的监管灵活性”，如获批准，该产品将成为美国首个且唯一用于鼻咽癌治疗的肿瘤免疫药物。综上所述，如药物针对的

适应症在美国地区治疗手段较为稀缺，FDA 同样可以给予相应监管灵活性。

公司实行中美双报策略推动在研产品在中美两地的同步开发，在临床试验设计之初即同时考虑中美两地监管审核要求，均为 MRCT 临床设计，纳入一定比例的美国患者，且注册临床试验开展前均与 FDA 沟通，均已获得 FDA 对试验方案、知情同意书的同意。因此，公司未来将基于已获得监管批准的中美多中心关键性临床试验方案产生的数据向 FDA 申报上市，注册申报合规性风险较低，药物获批的可能性受上述临床试验设计事后沟通缺陷的影响较小。

临床试验方案	苏特替尼		TL118
	适应症 1	适应症 2 及适应症 3	NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤 II 期试验
是否为国际多中心临床试验	是	是	是
是否包含美国人群	是	是	是
方案和设计是否与 FDA 沟通并获得同意	是	是	是

此外，苏特替尼针对的携带非耐药性 EGFR 非经典突变（E709A、E709K、R776H、G724S、G779F 等）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌以及携带经第三代 EGFR 抑制剂一线治疗后产生的耐药性 EGFR 非经典突变（Ex19del-C797S、Ex19del-G796S、Ex19del-L792H、Ex19del-T854I、Ex19del-G724S、L858R-C797S、L858R-L792H、L858R-T854S 等）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌，目前尚无标准治疗，往往以化疗为主，适应症具备较为迫切的临床需求，符合 FDA 的监管灵活性方针。

发行人已于招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（一）新药研发相关风险”之 3、在研产品的注册审批进度或结果不及预期的风险”补充披露以下内容：

“

3、在研产品的注册审批进度或结果不及预期的风险

创新药研发周期较长且注册流程复杂，在此过程中药品注册审评制度可能出现变化或监管机构提高相关标准，可能导致创新药注册审批的进度或结果不及预期。公司的在研产品可能由于多种原因导致其无法取得监管批准或者审批过程出现延迟等不可控情形，包括但不限于：（1）未取得监管机构批准而未能开始或完成临床试验；（2）未能

证明在研产品具备良好的安全性和有效性，或者临床试验结果未达到批准所要求的统计显著性水平；（3）监管机构不认同公司对临床前实验数据或临床试验数据的解读；（4）注册审评政策的变动导致公司的临床前实验数据或临床试验数据不足或要求公司修订临床试验方案以获得批准；（5）公司未能按照监管规定或既定的临床试验方案进行临床试验；（6）临床试验场所、研究人员或公司的临床试验中的其他参与者偏离试验方案，未能按照规定进行试验或退出试验等。上述原因均可能影响在研产品的研发和注册审批的进度或导致审批结果不及预期，从而对公司业务造成不利影响。

新药在美国地区需要获得 FDA 监管批准方可上市进行销售。若未来美国地区上市申请环节花费时间较长、成本较高或上市申请进展不顺利，可能会对公司未来的持续经营能力产生不利影响。

”

（三）中美对药品生产设施标准以及验收流程的具体情况及差异，公司目前在生产能力方面的准备情况

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（三）发行人主营业务模式”之“3、生产模式”中补充披露如下内容：

“

GMP 是各国普遍采用的对药品生产质量管理工作及操作管理法定的工作技术标准，GMP 检查是法规部门对企业药品生产质量管理体系进行监督检查的一种手段，目的在于确保药品质量、保障人民用药安全。中国 GMP 规范和美国 FDA 法规涉及的内容基本一致，对药品生产的硬件系统、软件系统、人员组织系统和现场管理系统提出了规范的要求。

药品生产设施标准方面，中美 GMP 准则主要针对厂房设施及设备两部分，均要求设计、建筑材料、配置和维护需要与相应用途相符合。对于厂房设施的要求，美国 GMP 以防止药品生产污染为中心，对厂房的设置、照明、通风、管件、污水和废料的处理、厂房设施的维护等都作出了具体要求。中国 GMP 本质要求与美国相同，但并未对废弃物排放和厂房维修提出特别要求。对于设备的要求上，中美 GMP 近似，都需要生产设备根据规范，按照预期的目的合理安装、确认和维护，按照已批准的 SOP 使用和清洁，但美国 GMP 对于设备清洁保养程序规定了更为详细的最低要求。

中国国家药品监督管理局（NMPA）和美国 FDA 在药品上市批准前均需要进行生产现场检查，检查依据均包含了药品 GMP 的相关要求，检查内容均涵盖了物料、培训、生产、质量控制和设施设备。NMPA 的注册生产现场检查以药品 GMP 作为检查的依据，但目前执行的判定标准来自于《药品注册现场核查管理规定》中《药品注册现场核查要点及判定原则》。美国 FDA 的药品批准前检查（PAI）把药品 GMP 作为重要依据，如发现 GMP 严重缺陷，就会影响产品的合规性，直接作为判定结果的依据。中美生产现场检查程序和要求略有差异，具体可见下表所示：

	中国	美国
监管机构	国家药品监督管理局（NMPA）和地方各级药品监督管理部门	食品药品监督管理局（FDA）
检查程序	生产许可检查 上市前检查 常规监督检查 有因检查	上市前检查 常规监督检查 有因检查
GMP 检查程序内容	由企业提出申请，提交材料后，监管人员实行现场检查，是在企业做好准备的前提下实行的一种检查行为；要求一致性的动态核查。	GMP 检查是主动行为，药监机构有权在任何时间对药品生产企业进行现场检查，不须通知被检查对象
检查内容	五大方面：机构和人员、厂房与设施，设备、原辅料和包装材料、样品批量生产过程及质量控制实验室	六大系统：质量系统、设施与设备系统，物料系统、生产系统、包装与标签系统和实验室控制系统
检查重点	申报资料的真实性；生产和质量控制活动与申报资料（处方、工艺和质量标准、关键设施设备）的一致性；商业化生产条件	药品申报提交数据的真实性和准确性；生产设施设备是否符合 cGMP 要求；具备商业批产品的生产能力
检查结论	①符合要求：视情形采取告诫、约谈、限期整改等方式提示风险； ②不通过：需要采取包括暂停生产、暂停销售、暂停使用、暂停进口、责令召回等措施； ③严重违反：可能面临罚款、吊销相关证件、没收违法所得、禁止从事药品生产经营等处罚	FDA 以 483 表的形式向企业明确现场检查缺陷；检查组撰写现场检查报告（EIR），包含结果： ①无须采取行动（NAI）； ②自愿采取行动（VAI）； ③官方采取行动（OAI），包括：发放警告信、停止药品批准注册、发出进口禁令 / FDA 进口警报、禁令清单、法院判令等措施

截至本招股说明书签署日，公司的在研产品均处于临床试验阶段或临床前实验阶段，尚未开展商业化生产。公司已按照 GMP 标准建立起具有商业化生产能力的小分子制剂生产车间及相关配套设施，并已获得药品生产许可证，为临床试验用药生产和未来的商业化生产建立良好基础。为进一步推进苏特替尼产品和 TL118 产品的商业化，公司在药品生产方面开展了多项筹备工作，包括：1）建成一条口服固体制剂的生产线用于临床试供品的生产，具备商业化规模的产能；2）根据各品种生产需求和质量保证需求设

立了生产部、质量部、工程部等部门，明确各部门及岗位职责，完成了相应人员的培训和资质认定，建立了专业的生产团队。

公司已按照中美 GMP 规范的要求，完成了苏特替尼和 TL118 工艺验证前的关键临床批次的生产，满足产品质量标准要求，无生产检验偏差。公司拟用于苏特替尼和 TL118 上市生产的生产线预期可持续稳定的生产出符合中美两地质量要求的产品。

此外，为满足现阶段临床试验用药需求，公司委托第三方 CMO/CDMO 公司进行原料药生产，并根据临床试验计划安排生产计划，在取得原料药并采购辅料包材后自行完成制剂的生产。

公司已与第三方 CMO/CDMO 公司签署委托生产合同和质量协议，约定双方在生产、检验、放行和运输过程中需履行的职责，确保原料药的生产符合 GMP 要求和质量标准。

”

（四）公司产品获批上市之后在中美两地的商业化安排，重点说明针对美国市场的相关安排及可行性，贸易政策的变化对相关商业化的影响

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（三）发行人主营业务模式”之“4、销售模式”中补充披露如下内容：

“

4、销售模式

截至本招股说明书签署日，公司的在研产品均处于临床试验阶段或临床前实验阶段，尚未商业化销售。公司将结合产品管线的研发进度，科学评估并制定在研产品在国内外市场的商业化方案，在产品上市前做好充分的商业化准备工作。

（1）中国市场

在中国市场，公司计划自主建设商业化团队，包括市场与学术推广、渠道管理、准入、运营等关键单元，其中市场与学术推广单元主要负责开展营销策略制定、学术推广等，渠道管理单元主要负责开拓、维护销售渠道等，准入单元主要负责全国各地医院准入、医保准入等工作，运营单元主要负责数据分析、数据支持等。在销售模式方面，公司计划主要采取行业通行的经销模式，与具有 GSP 资质的优质经销商签署产品分销协议，由经销商将药品在其授权区域内调拨、配送，并最终销售给患者。

针对国内一、二线城市的三级综合性医院，公司将主要通过内部专业团队开展营销策略制定及学术推广工作，围绕相关适应症采取创新的营销方式，定期举办线上或线下的全国性、区域性或院内的多层次的学术推广活动，与临床医生深入交流作用机制、产品特性、临床价值、研究成果、安全性数据等，对医生的临床用药和患者管理进行专业指导，并收集临床用药实践中的反馈情况，加强公司产品的品牌形象建设，加快相关产品尽快纳入权威的临床指南。公司也将积极推动相关产品纳入国家医保目录，使更广泛的患者群体尽快实现临床获益，迅速提高公司产品的市场占有率。在纳入国家医保目录之前，公司也将积极探索多元化的创新支付手段，全面提升患者可及性。针对国内的非核心市场区域，公司计划与优质的合同销售组织进行合作，利用其在市场推广和销售渠道等方面的优势，推动公司产品普及下沉至基层市场，覆盖更大范围的目标患者群体。

公司将聚焦一二线城市的三级综合性医院，目标获得意见领袖的品牌认可，快速准入医院，建设品牌形象。同时，公司将建设一支具备足够多肿瘤领域药物推广经验，专而精的商业化销售团队，进行核心产品的推广。公司亦将考虑与头部二代测序公司建立合作，扩大患者范围，加快市场准入。在核心产品纳入医保且更多在研产品上市后，公司将考虑内部专业团队结合优质合同销售组织，在品牌获得一定知名度后提高产品可及性，加速市场覆盖。

（2）美国市场

美国市场通常对创新药施行自由定价制度，联邦政府不直接对药品价格进行管制，同时通过完善的数据保护、专利保护制度给予创新药更长的专利保护期和市场垄断权，具有竞争优势的创新药在美国市场通常能够获得比其他国家或地区更高的定价，根据相关统计数据，美国原研药价格是英国、法国、加拿大、日本等国家和地区平均价格的3.44倍，使创新药研发企业能够在美国市场获得更丰厚的回报。同时，美国市场以商业保险为主体，医保制度完善，对创新药具有更强的支付能力。在美国市场，公司将综合评估自建商业化团队以及对外授权合作等方式，积极开拓美国市场的业务机会。

1) 对外授权合作

随着苏特替尼、TL118等在研产品的美国临床试验的深入推进以及更丰富的临床试验数据不断产出，公司未来有望凭借在研产品的差异化竞争优势和良好的临床表现，与知名跨国药企建立战略合作或对外授权合作，依托大型药企雄厚的商业化推广经验及渠

道优势，快速实现新药的市场渗透，最大化释放药品的商业价值，尽快满足临床需求，惠及广大全球患者。通过对外授权合作，公司销售收入将通过首付款、里程碑收款和销售分成等方式实现。

对外授权合作是全球创新药领域内常见的合作模式，产品引进方通过向产品授权方支付一定的首付款、与产品未来研发或商业化事件挂钩的里程碑费用、上市后的销售分成等，以换取该产品在特定区域内的研发或商业化权利。对外授权合作通常发生在专注于创新药研发的生物科技企业和大型药企之间，通过向大型药企授权在研产品的商业化权利，生物科技企业能够提前实现现金流入，且能够利用大型药企的丰富的渠道资源和商业化经验实现更大的商业化价值。近年来，随着中国创新药企业研发实力和国际影响力的快速提升，本土创新药产品逐步受到大型跨国药企的关注，越来越多的中国创新药企业选择将在研产品的海外商业化权益授权予大型药企以加速进入海外市场，例如，诺诚健华以 1.25 亿美元的首付款、至多 8.125 亿美元的里程碑付款及未来销售分成将小分子 BTK 抑制剂奥布替尼多发性硬化症的全球权利及除中国（含香港、澳门、台湾）以外区域的某些自身免疫性疾病领域独家权益授予 Biogen，百济神州以 6.5 亿美元的首付款、至多 15.5 亿美元的里程碑付款及未来销售分成将 PD-1 抗体替雷利珠单抗的美国等多个国家和地区的开发和商业化权利授予 Novartis。

公司将借助各类研发、商业、大型会展、学术会议提高公司知名度和影响力。同时，公司将在中美市场招募具有商业拓展能力的负责人，借助其丰富的 BD 经验，在海外市场寻找合适的商业化伙伴。

2) 自建商业化团队

随着中国创新药企业国际化进程的深入，部分中国创新药企业开始在美国市场自建商业化团队，为更深层次的开拓海外市场建立基础。百济神州的小分子 BTK 抑制剂泽布替尼已在中国、美国、加拿大等多个国家和地区获批上市，截至 2021 年 12 月 8 日，百济神州已在美国建立超过 150 人的商业化团队，2021 年泽布替尼的美国销售额达 1.157 亿美元。

随着苏特替尼、TL118 的美国关键性临床试验的进一步推进，公司亦将评估在美国自建商业化团队，为一系列后续在研产品进入美国市场建立商业化竞争力，同时辐射带动其他主要海外市场的商业化工作。公司也将考虑通过合作推广的方式自建小规模团队，

由具有美国市场相关治疗领域经验的企业协同本公司共同推广在研产品。此方案的优势在于合作企业可以在本公司缺乏美国市场商业化经验的阶段弥补准入、推广的欠缺，同时为公司未来产品自有商业化团队的建设奠定基础。

”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“（二）产品商业化不达预期风险”补充披露如下内容：

“

（二）产品商业化不达预期风险

公司尚无产品商业化推广的经验，相比于其他已具有丰富经验的药企而言，公司在进行产品商业化推广的过程中需要做更多的摸索工作，时间花费更长且成本更高。若公司选择与第三方合作伙伴进行商业化合作，则公司获得的收入在一定程度上将取决于合作方的资源与精力投入。同时，公司可能对合作方的营销及市场推广工作拥有较少或几乎无控制权，且通过合作方实现的收入可能低于自主销售的收入。

此外，若公司上市销售的药品在定价、定位、临床使用时机或病人选择等市场策略上与临床医生或患者的实际需求存在偏离，策略制定不当或实施效果未达预期，则将对公司产品的商业化前景造成较大不利影响。

同时，公司实行中美双报策略推动在研产品在中美两地的同步开发，以充分挖掘在研产品在国内外市场的临床应用潜力，公司核心产品苏特替尼、TL118 已在美国地区开展临床试验。中国与美国之间的贸易政策的变化，包括加征关税、实体清单等制裁措施，以及未来潜在技术转移、跨境投资、贸易等方面施加的额外限制，可能在未来对公司海外业务拓展、产品商业化及销售造成不利影响。

”

二、请发行人说明

（一）公司实际控制人及核心技术人员日常主要办公和居住地，公司在管理上对中美两地的研发、生产、销售等的人员分配和规划

公司实际控制人及核心技术人员 DAWEI ZHANG（张大为）常驻中国境内，全面领导公司在研产品研发工作。公司实际控制人及核心技术人员 XIAOYANG XIA（夏晓

阳)长期在美国工作和生活,负责美国地区的临床研发工作。核心技术人员 YONG DAI (戴勇),将往返于中美两地办公和居住,主要负责制剂研发和生产,确保药品符合中美两地 GMP 标准。核心技术人员芦耀及丁利灵均为中国公民,在中国办公和居住,分别负责国内的临床前研发和注册申报工作。

研发方面,截至本问询回复出具之日,公司在中美两地合计拥有约 60 人的研发及临床团队。未来随着业务和在研管线的不断发展,公司将持续扩充中美两地的研发专业人员储备,未来五年内,计划在中国和美国分别建立 100-150 人和 10-20 人的研发及临床团队从而确保新药研发进程顺利推进。

生产方面,公司目前已按照 GMP 标准建成生产车间及配套设施,并获得了药品生产许可证,符合中美两地生产标准。随着药品陆续上市,公司计划在中国配备约 15 人的生产团队,在美国配备 5-6 人具备丰富经验的注册申报和质量人员,为未来商业化生产做好筹备工作。

截至本问询回复出具之日,公司的在研产品均处于临床试验阶段或临床前实验阶段,尚未开展商业化生产。销售方面,公司将结合产品管线的研发进度,科学评估并制定在研产品在国内外市场的商业化方案,在产品上市前做好充分的商业化准备工作。公司计划在中国自建销售团队进行商业化推广,在美国市场综合评估自建商业化团队以及对外授权合作等方式,积极开拓美国市场的业务机会。

(二) 结合公司目前研发管线进展,公司对中美两国市场的具体规划及发展重点

截至本问询回复出具之日,苏特替尼已获批针对 3 项适应症开展关键性临床试验,首先于 2021 年 8 月和 2021 年 6 月分别在中美两地获批开展针对适应症 1 的 IIb 期单臂关键性临床试验(苏特替尼在中国的研发系与苏中药业合作开展),并于 2022 年 3 月获得 FDA 批准开展针对适应症 2 和 3 的 II 期单臂关键性临床试验;TL118 已在中国启动针对 NTRK 基因融合阳性晚期实体瘤的 I 期临床试验,并于 2022 年 2 月获得 FDA 批准在美国开展 II 期单臂关键性临床试验,于 2022 年 7 月获得 CDE 批准在中国开展 II 期单臂关键性临床试验;克耐替尼已开展针对经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌的 IIa 期临床试验,以及针对 B 细胞淋巴瘤的 Ib 期临床试验,并获得国家“重大新药创制”科技重大专项支持。此外,公司还拥有 5 款处于 I 期临床试验阶段的在研产品和 2 款处于临床前阶段的在研产品。公司将在中美两地充分挖掘在

研产品的临床应用潜力，并根据产品特色制定最优的注册申报策略加速获批上市，以早日造福广大患者群体。

公司将持续关注肿瘤治疗领域内的未满足临床需求，充分发挥研发团队在分子结构设计、计算机化学辅助药物筛选、肿瘤生物学、转化医学研究和临床试验运营等方面的深度耕耘和长期实践，继续研发具有临床差异化有显著竞争优势的肿瘤精准治疗产品，尤其是具有优异的血脑屏障穿透能力的肿瘤小分子靶向药。同时，公司将持续加大研发投入，积极布局肿瘤精准治疗前沿技术，不断提升公司在国内外创新药行业的市场地位及国际竞争力。

公司对中美两国的具体规划及发展重点如下：

1、持续秉承中美双报的临床开发策略

公司将持续秉承中美同步双报的临床开发策略，积极开拓国际市场，充分挖掘在研产品的临床应用价值，持续关注中美两地临床发展趋势及审评法规，加强与监管机构的沟通，策划符合两地监管要求的试验方案，为更广泛的肿瘤患者群体带来临床获益。

针对中美双报项目，公司计划均采用国际多中心临床试验，确保临床试验设计和临床试验终点等方面中美两地总体保持一致，并就方案与监管机构提前沟通并获得认可，实现临床数据共享，从而加快研发进展的推进。

2、根据研发项目进展持续丰富研发人员结构

未来随着业务和在研管线的不断发展，公司将持续扩充中美两地的研发专业人员储备，未来五年内，计划在中国和美国分别建立 100-150 人和 10-20 人的研发及临床团队，从而确保新药研发进程顺利推进。公司将持续引进具有中美两地研发、临床、注册申报经验的人才，丰富研发人员结构，进一步壮大研发团队，为企业注入持续发展动能。

3、针对中美市场采取差异化的商业化策略

随着在研产品的推进，公司将提前制定商业化策略，为未来产品推广奠定基础。公司将结合产品管线的研发进度，科学评估并制定在研产品在国内外市场的商业化方案，在产品上市前做好充分的商业化准备工作。

在中国市场，公司计划自主建设商业化团队，组建一支小而专的销售团队，深耕于相关疾病领域的市场营销和推广，聚焦一二线城市的三级综合性医院，目标获得意见领

袖的品牌认可，快速准入医院，建设品牌形象。公司亦将考虑与头部二代测序公司建立合作，扩大患者范围，加快市场准入。在核心产品纳入医保，更多在研产品上市后，公司将考虑内部专业团队结合优质合同销售组织，在品牌获得一定知名度后提高产品可及性，加速市场覆盖。

在美国市场，公司将综合评估自建商业化团队以及对外授权合作等方式，寻找具有相关治疗领域经验的合作伙伴共同推广在研产品，积极开拓美国市场的业务机会。公司将借助各类研发、商业、大型会展、学术会议提高公司知名度和影响力，招募具有商业拓展能力的负责人，借助其丰富的 BD 经验，在海外市场寻找合适的商业化伙伴，同时考虑通过合作推广的方式自建小规模团队，由具有美国市场相关治疗领域经验的企业协同本公司共同推广产品。

（三）主要研发管线研发预算在中美两国临床试验的分配情况，相关资金境外支付的方式，使用本次发行募集资金情况

1、主要研发管线研发预算在中美两国临床试验的分配情况

公司结合研发产品临床计划、方案及预期进展对预计研发投入进行了测算。截至本问询回复出具之日，苏特替尼、TL118、克耐替尼及 TL938 项目计划将在中美两地同步临床试验，部分项目为国际多中心试验，故未对中美两地的预算进行拆分。报告期内的公司主要研发管线未来研发预算合计约 108,482.80 万元，研发预算分产品、适应症及市场分配情况如下：

单位：万元

项目	适应症/项目	市场	合计
苏特替尼	携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 和/或 S768I）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 ¹	美国	5,902.48
	携带非耐药性或耐药性 EGFR 非经典突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	美国	8,530.42
TL118	NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤	中国	4,634.68
		美国	8,303.28
	NTRK 基因融合阳性的儿童晚期实体瘤	中美	7,904.90
克耐替尼	经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌	中国	5,830.54
	B 细胞淋巴瘤	中美	10,468.69
	联合阿法替尼治疗 EGFR 基因敏感突变的一线晚期非小细胞肺癌	中国	9,807.44

TL938	HER2 阳性乳腺癌	中美	16,306.64
TL117	复发或转移性头颈部鳞癌	中国	9,396.80
TL139	携带 NTRK、ROS1 或 ALK 融合基因阳性的实体瘤	中国	11,247.16
普维替尼	HER2 阳性乳腺癌	中国	10,149.77
合计			108,482.80

注：¹ 苏中药业负责在中国市场的临床、生产和注册申报的投资，公司负责在中国以外市场的临床、生产和注册申报的投资。

2、相关资金境外支付的方式

公司境外资金支出主要包括美国韬略支出以及境外供应商费用两部分，其中美国韬略支出通过其自有资金支付，资金来源于发行人向美国韬略的出资款；境外供应商费用通过人民币跨境结算方式支付。此外，如境外供应商下设中国主体，公司将会优先考虑与其中国主体签订协议并向其支付后续产生的费用。

（1）美国韬略以自有资金支付，资金来源于发行人向美国韬略的出资款

公司已就投资设立美国韬略并向美国韬略增资办理了境外投资备案及相应的外汇登记，获得苏州工业园区行政审批局出具的《境外投资项目备案通知书》（苏园行审境外投备[2021]第 24 号）及《苏州工业园区行政审批局关于同意苏州韬略生物科技有限公司申请在美国新设成立 Teligene US LLC 用以开展医药研发项目变更有关事项的通知》（苏园行审境外投备[2022]第 7 号），江苏省商务厅颁发的《企业境外投资证书》（境外投资证第 N3200202100137 号）及《企业境外投资证书》（境外投资证第 N3200202200023 号），以及银行出具的《业务登记凭证》。

（2）以人民币跨境结算方式支付

公司通过银行以人民币跨境结算方式向境外供应商支付服务贸易费用，并已按照《关于服务贸易等项目对外支付税务备案有关问题的公告》（国家税务总局、国家外汇管理局公告 2013 年第 40 号）及《国家税务总局、国家外汇管理局关于服务贸易等项目对外支付税务备案有关问题的补充公告》（国家税务总局、国家外汇管理局公告 2021 年第 19 号）等相关规定在主管税务局办理了税务备案。

3、使用本次发行募集资金情况

报告期内的主要研发管线未来研发预算中，拟使用本次发行募集资金 92,324.79 万元投入各临床管线的研发，募集资金投入分产品、适应症及市场分配情况如下：

单位：万元

项目	适应症/项目	市场	合计
苏特替尼	携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 和/或 S768I）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	美国	4,272.32
	携带非耐药性或耐药性 EGFR 非经典突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	美国	6,890.71
TL118	NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤	中国	3,538.03
		美国	6,893.47
	NTRK 基因融合阳性的儿童晚期实体瘤	中美	6,682.62
克耐替尼	经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌	中国	4,477.29
	B 细胞淋巴瘤	中美	9,222.83
	联合阿法替尼治疗 EGFR 基因敏感突变的一线晚期非小细胞肺癌	中国	8,741.25
TL938	HER2 阳性乳腺癌	中美	15,484.12
TL117	复发或转移性头颈部鳞癌	中国	8,438.95
TL139	携带 NTRK、ROS1 或 ALK 融合基因阳性的实体瘤	中国	8,584.07
普维替尼	HER2 阳性乳腺癌	中国	9,099.13
合计			92,324.79

报告期内主要研发项目使用募集资金主要用于公司肿瘤治疗领域在研项目在不同适应症的临床研究和开发。通过创新药研发项目的实施，公司将持续推进公司在研产品的研发进度并进一步扩充公司产品管线，以持续满足创新药市场的需求多样化和产品多元化的要求，从而扩展公司面向的市场领域，扩大公司的发展空间和市场竞争力。

（四）新冠疫情对公司研发管线临床试验进展和评审的影响

2020 年 1 月以来，新冠疫情在国内外陆续爆发，中国及部分国家采取了相应的疫情管控措施，包括疫情封控、延迟复工、减少人员聚集、交通管制等措施。

发行人主要在研产品在中美两地的同步开发，中国研发方面，主要产品在全国各地开展多中心临床试验，从而扩大受试者来源。受疫情影响，部分地区临床试验中心的受试者入组和随访发生了一定时间的延迟，但由于国内大部分城市形势较为稳定，新冠疫

情整体未对公司研发管线临床试验进展产生重大影响。美国研发方面，核心产品苏特替尼的临床试验中心正在陆续启动中，预计将于近期开始受试者入组，目前临床试验中心的启动暂未因疫情受到实质性影响。此外，发行人积极部署研发策略，保持与临床研究中心、主要研究者及监管员的密切沟通，为患者入组和随访持续提供建议和协助，保证临床实验进展的顺利推进。

近年来，FDA 和 CDE 已出台多项政策加速药品审评进展，原则上需要在规定时限内对申请进行备案审评，正常情况下，新冠疫情对监管机构的评审产生实质性影响的风险较低，但如未来几年内新冠疫情仍较为严重，可能存在 FDA 因新冠疫情相关的旅行限制无法及时开展现场核查工作，从而导致药品上市进程延缓的情况发生。根据国家药品监督管理局药品审评中心 2020 年发布的《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》，申请人可通过“面对面会议、视频会议、电话会议或书面回复”的形式与审核中心进行沟通，对关键阶段的重大问题进行探讨和交流，公司在临床试验的关键节点因新冠疫情导致无法及时与监管机构进行沟通的情况概率较低。

问题 4.2

根据招股说明书，1) 苏特替尼三个适应症管线均是 EGFR 非经典突变叠加非耐药性或一线治疗耐药后的局部晚期治疗，其中携带 L861Q、G719X 或 S768I 的患者约占 EGFR 突变患者的 10.4%；2) TL118 对应的 NTRK 基因融合；在成人实体瘤发生率约为 0.28%、在儿童实体瘤发生率为 1.34%；3) 目前非小细胞肺癌的分子分型借助 NGS 技术实现更加精准的检测，能够检测出各种已知和罕见的突变类型。

请发行人说明：结合主要在研管线临床应用场景、适应症目标人群数量、市场竞争、渗透率、药品定价、医保支付、销售分成约定等因素区分中国、美国两地市场分别分析是否符合市场空间大的要求。

请保荐机构核查并就发行人是否满足“市场空间大”发表明确意见。

答复：

一、请发行人说明：结合主要在研管线临床应用场景、适应症目标人群数量、市场竞争、渗透率、药品定价、医保支付、销售分成约定等因素区分中国、美国两地市场分别分析是否符合市场空间大的要求

公司的主要在研产品包括苏特替尼、TL118 及克耐替尼，旨在解决众多肿瘤领域内迫切存在的尚未满足的临床需求。

参考近期 EGFR 和 NTRK 抑制剂类似产品管线的授权转让案例，单个产品管线价值上亿美元。从过往交易看，公司在研产品管线具有显著的商业价值。

时间	标的	交易时所处临床阶段	适应症	购买方	出售方	对价
2017 年 11 月	拉罗替尼美国以外地区的监管注册及全球商业化权利	即将提交美国 NDA 申请	无已知耐药突变的、转移性或手术治疗效果欠佳的、无满意替代治疗方案或现有治疗进展的 NTRK 基因融合的成人和儿童实体瘤患者	Bayer	Loxo Oncology	4 亿美元的首付款 ¹ 和 4.5 亿美元的里程碑付款
2020 年 7 月	阿美替尼后续研发及海外地区商业化权利	2020 年 3 月已在中国获批上市，尚未开展全球多中心临床试验	经 EGFR 抑制剂治疗 T790M 突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌	EQRx, INC.	翰森制药	约 1 亿美元的首付款、注册和发展里程碑付款

时间	标的	交易时所处临床阶段	适应症	购买方	出售方	对价
2020年7月	洛普替尼后续研发及中国地区商业化权利	中国已提交IND，在全球范围内正在进行II期临床	ROS1 阳性非小细胞肺癌及NTRK 基因融合阳性实体瘤	再鼎医药	Turning Point Therapeutics ²	2,500 万美元首付款及 1.5 亿美元里程碑付款

注：¹ 包括经 TRK 抑制剂治疗后获得性耐药的二线治疗 LOXO-195 管线的授权首付款在内；² 根据公开信息，2022 年 6 月百时美施贵宝公司宣布与 Turning Point Therapeutics 达成最终并购协议，收购后者所有公开流通股份，交易总金额达 41 亿美元。Turning Point Therapeutics 的核心资产即包括洛普替尼、Elzovantinib（MET 抑制剂）、TPX-0046（RET 抑制剂）和 TPX-0131（ALK 抑制剂）等

数据来源：公司公告

结合临床应用场景、适应症目标人群数量、市场竞争、渗透率、药品定价、医保支付、销售分成约定等因素，公司主要在研产品市场空间的测算如下：

1、苏特替尼市场空间的具体测算

（1）针对携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 和/或 S768I）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌中美市场空间的具体测算

A. 中国市场

苏特替尼针对携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 和/或 S768I）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌已在中国开展 IIb 期关键性临床试验，预计 2023 年完成关键性临床试验并在中国提交 NDA 申请，并预计于 2024 年获批上市并开始商业化。

① 目标人群数量

中国携带 L861Q、G719X 和/或 S768I 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 人数可由中国肺癌发病人数、非小细胞肺癌发病比例、局部晚期或转移性非小细胞肺癌人数、EGFR 阳性比例及 L861Q、G719X 和/或 S768I 突变比例测算，数据源自中国肿瘤登记平台（NCCR）数据等主流数据库及相关专业文献。根据弗若斯特沙利文行业报告，该患者群体人数将由 2021 年的 2.5 万人增长至 2030 年的 3.2 万人。

② 市场竞争

截至 2022 年 6 月 30 日，中国尚无 EGFR 抑制剂获批用于治疗携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）的非小细胞肺癌患者。截至 2022 年 6 月 30 日，

在中国针对携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）的非小细胞肺癌开展临床试验的 EGFR 抑制剂如下表所示：

产品名称 ¹	试验设计	申办公司	首次公示时间	临床试验阶段
苏特替尼	单药单臂	韬略生物/苏中药业	2021 年 2 月	IIb 期关键性临床试验
阿美替尼	与含铂化疗对照	豪森药业	2021 年 6 月	III 期
奥希替尼	与化疗联用	AstraZeneca	2021 年 9 月	II 期

注：¹根据 CDE 临床试验登记平台，华东医药开展迈华替尼针对携带 EGFR 非经典突变（G719X、L861Q、S768I）的非小细胞肺癌的 II 期临床试验，贝达药业的 BPI-15086 的 I 期临床试验的入组标准包括携带 G719X 等非经典突变的非小细胞肺癌患者，但根据公开信息，迈华替尼针对 EGFR 非经典突变的临床试验已终止患者入组，BPI-15086 已暂停进一步研发

数据来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

③ 渗透率

对于 L861Q、G719X、S768I 等非经典突变，由于缺乏大型临床试验研究作为依据，因此对靶向药物的选择尚未达成广泛共识。由于中国尚无 EGFR 抑制剂获批用于治疗携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）的非小细胞肺癌患者，且苏特替尼已获批开展针对上述适应症一线治疗 IIb 期单臂关键性临床试验，在国内同类在研产品中进展较快，竞争格局较好，估计上市后首年渗透率可达 2.5%。

在苏特替尼针对携带非耐药性 EGFR 非经典突变 L861Q、G719X 和/或 S768I 的非小细胞肺癌的前瞻性设计的 IIa 期临床试验中，每天一次给药 80 毫克剂量组的患者实现约 92.9%的 ORR，初步表明疗效优于其他竞品：阿法替尼在美国的临床试验事后分析数据（在临床试验完成后开展的无预先计划的亚组分析）表明，阿法替尼针对该类非经典突变患者群体 ORR 约 65.6%¹³；吉非替尼/厄洛替尼的 ORR 约 20.4%¹⁴；奥希替尼的 ORR 约 50%¹⁵。携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）的非小细胞肺癌患者在中国存在迫切的未满足临床需求。凭借严谨的前瞻性临床试验设计、初步展现的针对该类非经典突变患者群体良好的疗效和安全性等优势，以及未来纳入医保后销售放量进一步提升，预计 2030 年苏特替尼在国内就非耐药性 EGFR 非经典突变 L861Q、G719X 和/或 S768I 的非小细胞肺癌治疗的渗透率近 30%。

¹³Afatinib Prescribing Information

¹⁴Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer except both exon 19 deletion and exon 21 L858R: a retrospective analysis in Korea. Lung Cancer

¹⁵Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). Journal of Clinical Oncology

根据弗若斯特沙利文分析，奥希替尼于 2017 年 3 月获 CDE 批准用于二线治疗 T790M 突变阳性的非小细胞肺癌患者，其上市首年渗透率约 2.7%，2020 年渗透率即达到约 20.5%，其渗透率预计将进一步增长；国产 EGFR 抑制剂阿美替尼 2020 年 3 月获 CDE 批准用于二线治疗 T790M 突变阳性的非小细胞肺癌患者，上市当年渗透率即达到了 3.2%。参考相关研究¹⁶，新药上市平均 6 年达到峰值销售。考虑到苏特替尼针对非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）在国内良好的竞争格局，参考同类药物奥希替尼和阿美替尼销售放量情况，预测其 2024 年首年上市渗透率达 2.5%，2030 年渗透率接近 30%。

④ 药品定价

苏特替尼未来于中国上市后，主要定价依据为：国内携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）的非小细胞肺癌患者存在迫切的未满足临床需求，暂无药物获批；苏特替尼的疗效、安全性优势；患者的支付水平以及未来医保覆盖情况。

公司将综合考虑上述因素，并参考国内 EGFR 经典突变非小细胞肺癌用药奥希替尼纳入医保前的定价水平，确定苏特替尼在中国上市后首年定价（纳入医保前）。

项目	奥希替尼
商品名	泰瑞沙®甲磺酸奥希替尼片
厂商	瑞典阿斯利康制药有限公司（AstraZeneca AB）
上市后价格	1,760 元/80mg
2021 年医保后价格	186 元/80mg
推荐使用量	80mg，每日一次
mPFS	8.2 个月 ¹
年治疗费用 ²	43.3 万元人民币

注：¹基于一项奥希替尼在韩国进行的 II 期临床试验，以非经典突变 L861Q、G719X 或 S768I 患者群体的数据经事后分析得出（Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09)）；²年治疗费用=按用量计算的月平均价格×mPFS，若 mPFS 超 12 个月则按 12 个月计

数据来源：奥希替尼药品说明书，药智网

⑤ 医保支付

现阶段中国尚无非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）非小细胞肺癌用药获批，故医保尚未覆盖。公司在预测苏特替尼年治疗费用时，考虑了于 2024

¹⁶ Drug launch curves in the modern era. Nature Reviews Drug Discovery

年获批上市后即参与医保谈判。根据弗若斯特沙利文分析，在目前医保谈判趋势下，一般首次谈判降价幅度在 50%-70%。公司预估苏特替尼 2025 年首次纳入医保后，2026 年起年治疗费用下降 70%。考虑到单次医保谈判协议延续两年，于 2027 年公司再次就苏特替尼参与医保谈判，2028 年起年治疗费用再次下降 50%。根据国内创新药年治疗费用下降趋势，除单次医保谈判后价格下降外，公司预计苏特替尼价格按每年 2%的幅度持续下降。

⑥ 销售分成

根据公司与苏中药业的《合作协议》，取得药品批准文号后，双方按该品种各自市场销售额的一定比例向对方支付销售分成。根据该合作协议，苏特替尼在中国的销售收入单位数比例归公司所有。

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
1、目标患者人数测算												
(1) 中国肺癌发病人数	万人	95.4	98.5	101.6	104.9	108.3	111.3	114.4	117.7	121.0	124.4	根据中国肿瘤登记平台（NCCR）数据
(2) NSCLC 发病比例		85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	根据弗若斯特沙利文提供的数据，NSCLC 约占肺癌患者的 85%，是最主要的肺癌类型
(3) NSCLC 发病人数=(1) x (2)	万人	81.1	83.7	86.4	89.1	92.0	94.6	97.3	100.0	102.8	105.7	
(4) 局部晚期或转移性 NSCLC 发病人数	万人	59.7	61.7	63.7	65.7	67.8	69.7	71.7	73.7	75.8	77.9	根据弗若斯特沙利文分析，局部晚期或转移性 NSCLC 发病人数可由 III、IV 期 NSCLC 比例、早期复发比例计算得出，参考了中国肺癌筛查与早诊早治指南（2021 版）及相关文献 ¹⁷
(5) EGFR 阳性比例		39.8%	39.8%	39.8%	39.8%	39.8%	39.8%	39.8%	39.8%	39.8%	39.8%	根据弗若斯特沙利文提供的数据
(6) EGFR 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 发病人数=(4) x (5)	万人	23.8	24.5	25.3	26.1	27.0	27.8	28.5	29.3	30.2	31.0	
(7) L861Q、G719X 和/或 S768I 突变比例		10.4%	10.4%	10.4%	10.4%	10.4%	10.4%	10.4%	10.4%	10.4%	10.4%	根据弗若斯特沙利文分析，L861Q、G719X 和/或 S768I 突变比例约 10.4%。该结果可由较多发表于权威期刊论文的数据统计结果验证。根据 Ou, Sai-Hong Ignatius 发表于期刊 Journal of Clinical Oncology 上对 1,233 例 NSCLC 病例的统计数据 ¹⁸ ，EGFR 突变中，L861Q 突变占比 2.8%，G719X 突变占比约 5.2%，S768I 突变占比约 2.4%。Jinpeng Shi 发表于期刊 Chinese Journal of Cancer Research 对于 504 名 EGFR 突变 NSCLC 患者的数据分析 ¹⁹ ，

¹⁷ Time-varying pattern of postoperative recurrence risk of early-stage (T1a-T2bN0M0) non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a single-center study of 994 Chinese patients. PLoS One

¹⁸ Characterization of 1,233 NSCLCs with non-del19/L858R EGFR mutations (EGFR m) using comprehensive genomic profiling (CGP). Journal of Clinical Oncology

¹⁹ Uncommon EGFR mutations in a cohort of Chinese NSCLC patients and outcomes of first-line EGFR-TKIs and platinum-based chemotherapy. Chinese Journal of Cancer Research

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
												L861Q 突变约 3.3%，G719X 突变约 5.2%，S768I 突变约 1.7%
(8) 携带 L861Q、G719X 和/或 S768I 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 人数= (6) x (7)	万人	2.5	2.6	2.6	2.7	2.8	2.9	3.0	3.1	3.1	3.2	
2、市场空间测算												
(9) 苏特替尼一线治疗非耐药性 EGFR 非经典突变 (L861Q、G719X 和/或 S768I) 渗透率		-	-	-	2.5%	5.0%	11.0%	18.0%	25.0%	28.5%	30.0%	由于中国尚无 EGFR 抑制剂获批用于治疗携带非耐药性 EGFR 非经典突变 (L861Q、G719X 或 S768I) 的非小细胞肺癌患者，且苏特替尼已获批开展针对上述适应症一线治疗 IIb 期单臂关键性临床试验，在国内同类在研产品中进展较快，竞争格局较好，估计上市后首年渗透率可达 2.5%。凭借严谨的前瞻性临床试验设计、初步展现的针对该类非经典突变患者群体良好的疗效和安全性等优势，以及未来纳入医保后销售放量进一步提升，预计 2030 年苏特替尼在国内就非耐药性 EGFR 非经典突变 (L861Q、G719X 和/或 S768I) 的非小细胞肺癌治疗的渗透率近 30%。 根据弗若斯特沙利文分析，奥希替尼于 2017 年 3 月获 CDE 批准用于二线治疗 T790M 突变阳性的非小细胞肺癌患者，其上市首年渗透率约 2.7%，2020 年渗透率即达到约 20.5%，其渗透率预计将进一步增长；国产 EGFR 抑制剂阿美替尼 2020 年 3 月获 CDE 批准用于二线治疗 T790M 突变阳性的非小细胞肺癌患者，上市当年渗透率即达到了 3.2%。考虑到苏特替尼针对非耐药性 EGFR 非经典突变 (L861Q、G719X 或 S768I) 在国内良好的竞争

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
												格局，参考同类药物奥希替尼和阿美替尼销售放量情况，预测其 2024 年首年上市渗透率达 2.5%，2030 年渗透率接近 30%
(10) 苏特替尼年治疗费用	人民币 万元	-	-	-	42.0	41.2	12.3	12.1	6.1	5.9	5.8	苏特替尼定价依据为国内非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）非小细胞肺癌患者存在迫切的未满足临床需求，暂无药物获批、苏特替尼的疗效、安全性优势以及患者的支付水平。公司将综合考虑上述因素，并参考国内 EGFR 经典突变非小细胞肺癌用药奥希替尼的年治疗费用，确定苏特替尼在中国的最终定价。 在预测苏特替尼年治疗费用时，考虑了于 2024 年获批上市后即参与医保谈判。根据弗若斯特沙利文分析，在目前医保谈判趋势下，一般首次谈判降价幅度在 50%-70%。公司预估苏特替尼 2025 年首次纳入医保后，2026 年起年治疗费用下降 70%。考虑到单次医保谈判协议延续两年，于 2027 年公司再次就苏特替尼参与医保谈判，2028 年起年治疗费用再次下降 50%。根据国内创新药年治疗费用下降趋势，除单次医保谈判后价格下降外，公司预计苏特替尼价格按每年 2% 的幅度持续下降
(11) 苏特替尼预计收入 = (8) x (9) x (10) ¹	人民币 亿元	-	-	-	2.9	5.8	3.9	6.5	4.6	5.3	5.6	

注：¹ 根据公司与苏中药业的《合作协议》，取得药品批准文号后，双方按该品种各自市场销售额的一定比例向对方支付销售分成。根据该合作协议，苏特替尼在中国的销售收入单位数比例归公司所有

B.美国市场

苏特替尼针对携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 和/或 S768I）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌已在美国开展 IIb 期关键性临床试验，预计 2023 年完成关键性临床试验并在美国提交 NDA 申请，并预计于 2024 年获批上市并开始商业化。

① 目标人群数量

美国携带 L861Q、G719X 和/或 S768I 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 人数可由美国肺癌发病人数、非小细胞肺癌发病比例、局部晚期或转移性非小细胞肺癌人数、EGFR 阳性比例及 L861Q、G719X 和/或 S768I 突变比例测算，数据源自国际癌症研究所全球恶性肿瘤疾病负担（GLOBOCAN 2020）数据、美国肺脏学会（American Lung Association）肺癌统计数据等主流数据库。根据弗若斯特沙利文分析，该患者群体人数将由 2021 年约 2,900 人增长至 2030 年约 3,300 人。

② 市场竞争

截至 2022 年 6 月 30 日，在全球范围内已上市的 EGFR 抑制剂中，仅阿法替尼获批用于一线治疗携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）的非小细胞肺癌患者，但该批准基于 LUX-Lung 2、LUX-Lung 3、LUX-Lung 6 等 3 项临床试验的事后分析。

截至 2022 年 6 月 30 日，全球范围内（除中国以外）针对携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）的非小细胞肺癌开展临床试验的 EGFR 抑制剂如下表所示：

产品名称	申办公司	临床试验阶段
苏特替尼	韬略生物	IIb 期关键性临床试验
Lazertinib	Janssen	II 期

注：不包括仅在中国开展临床试验的在研产品

数据来源：ClinicalTrials.gov，弗若斯特沙利文分析

③ 渗透率

对于 L861Q、G719X、S768I 等非经典突变，由于缺乏大型临床试验研究作为依据，因此对靶向药物的选择尚未达成广泛共识。截至 2022 年 6 月 30 日，仅阿法替尼获 FDA 批准用于该类适应症患者群体的治疗。公司产品在全球同类在研产品中进展较快，于美

国获批后竞争格局良好，且美国的商业医疗保险制度有利于新药上市后的渗透率快速提升，估计上市后首年渗透率可达 5%。

在苏特替尼针对携带非耐药性 EGFR 非经典突变 L861Q、G719X 和/或 S768I 的非小细胞肺癌的 IIa 期临床试验中，每天一次给药 80 毫克剂量组的患者实现约 92.9%的 ORR，初步展现出良好的有效性。

针对携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）的非小细胞肺癌的有效性数据

产品名称	苏特替尼	阿法替尼	奥希替尼	
ORR	92.9% ¹	65.6% ²	50% ³	47.6% ⁴

注：上述数据非头对头对比研究

数据来源：¹IIa 期临床试验报告，苏特替尼 IIa 期临床试验数据（每天一次口服 80 毫克）；²Afatinib Prescribing Information；³Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09)；⁴Osimertinib in non-small cell lung cancer with uncommon EGFR-mutations: a post-hoc subgroup analysis with pooled data from two phase II clinical trials

凭借严谨的前瞻性临床试验设计、初步展现的针对该类非经典突变患者群体良好的疗效和安全性等优势，预计 2030 年苏特替尼在美国就非耐药性 EGFR 非经典突变 L861Q、G719X 和/或 S768I 的非小细胞肺癌治疗的渗透率约 20%。

根据弗若斯特沙利文分析，奥希替尼于 2015 年底获 FDA 批准上市，2016 年渗透率即达到约 6.1%，于 2020 年渗透率达到约 34.0%，其渗透率预计将进一步增长。考虑到苏特替尼针对非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）在美国良好的竞争格局，参考同类药物奥希替尼销售放量情况，预测其 2024 年首年上市渗透率达 5.0%，2030 年渗透率约 20%。由于美国已有一款药物获批，因此苏特替尼 2030 年在美国的渗透率低于在中国的渗透率。

④ 药品定价

苏特替尼未来于美国上市后，主要定价依据为：美国非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）非小细胞肺癌患者存在迫切的未满足临床需求；苏特替尼的疗效、安全性优势；患者的支付水平。

公司将综合考虑上述因素，并参考阿法替尼的年治疗费用，确定苏特替尼在美国的最终定价。

项目	阿法替尼（Afatinib）
商品名	Gilotrif [®]

项目	阿法替尼（Afatinib）
厂商	勃林格殷格翰（Boehringer-Ingelheim）
平均价格	USD \$ 736.8/40mg
推荐使用量	40mg 每日一次
mPFS	11.1 个月
年治疗费用 ¹	24.5 万美元

注：¹年治疗费用=按用量计算的月平均价格×mPFS，若 mPFS 超 12 个月则按 12 个月计

数据来源：阿法替尼药品说明书；Drugs.com

⑤ 销售分成

根据公司与苏中药业的《合作协议》，取得药品批准文号后，双方按该品种各自市场销售额的一定比例向对方支付销售分成。根据该合作协议，苏特替尼在美国的销售收入单位数比例归苏中药业，其余销售收入归公司所有。

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
1、目标患者人数测算												
(1) 美国肺癌发病人数	万人	23.6	23.7	24.2	24.7	25.2	25.7	26.1	26.6	27.1	27.5	根据 GLOBOCAN 2020 数据统计
(2) NSCLC 发病比例		85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	根据弗若斯特沙利文提供的数据
(3) NSCLC 发病人数 = (1) x (2)	万人	20.0	20.1	20.6	21.0	21.4	21.8	22.2	22.6	23.0	23.4	
(4) 局部晚期或转移性 NSCLC 发病人数	万人	13.7	13.8	14.1	14.4	14.7	14.9	15.2	15.5	15.7	16.0	根据弗若斯特沙利文分析，局部晚期或转移性 NSCLC 发病人数可由 III、IV 期 NSCLC 比例、早期复发比例计算得出，参考了相关文献 ²⁰
(5) EGFR 阳性比例		20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	根据弗若斯特沙利文提供的数据，EGFR 突变在亚洲人群中比例较高，在北美及欧洲患者中突变比例约 20%
(6) EGFR 阳性的局部晚期或 转移性 NSCLC 发病人数= (4) x (5)	万人	2.7	2.8	2.8	2.9	2.9	3.0	3.0	3.1	3.1	3.2	
(7) L861Q、G719X 和/或 S768I 突变比例		10.4%	10.4%	10.4%	10.4%	10.4%	10.4%	10.4%	10.4%	10.4%	10.4%	根据弗若斯特沙利文分析，L861Q、G719X 和/或 S768I 突变比例约 10.4%。该结果可由较多发表于权威期刊论文的数据统计结果验证。根据 Ou, Sai-Hong Ignatius 发表于期刊 Journal of Clinical Oncology 上对 1,233 例 NSCLC 病例的统计数据 ²¹ ，EGFR 突变中，L861Q 突变占比 2.8%，G719X 突变占比约 5.2%，S768I 突变占比约 2.4%
(8) 携带 L861Q、G719X 和/ 或 S768I 突变的局部晚期或转 移性 NSCLC 人数= (6) x (7)	千人	2.9	2.9	2.9	3.0	3.1	3.1	3.2	3.2	3.3	3.3	
2、市场空间测算												

²⁰ Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians

²¹ Characterization of 1,233 NSCLCs with non-del19/L858R EGFR mutations (EGFR m) using comprehensive genomic profiling (CGP). Journal of Clinical Oncology

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
(9) 苏特替尼 EGFR 非经典突变 L861Q、G719X 和/或 S768I 局部晚期或转移性 NSCLC 一线治疗渗透率		-	-	-	5.0%	8.0%	11.5%	14.5%	17.5%	19.5%	20.5%	苏特替尼于 2024 年获批于美国上市，预计于 2024 年下半年开始产生收入；由于美国较好的支付能力，在罕见突变此类用药选择有限的疾病中，渗透率爬升较快，并由于缺乏药物，先发优势有望获取约 20% 份额。 根据弗若斯特沙利文分析，奥希替尼于 2015 年底获 FDA 批准上市，2016 年渗透率即达到约 6.1%，于 2020 年渗透率达到约 34.0%，其渗透率预计将进一步增长。考虑到苏特替尼针对非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）在美国良好的竞争格局，参考同类药物奥希替尼销售放量情况，预测其 2024 年首年上市渗透率达 5.0%，2030 年渗透率约 20%。由于针对此适应症美国已有一款药物获批，因此苏特替尼 2030 年在美国的渗透率低于在中国的渗透率
(10) 苏特替尼年治疗费用	人民币 万元	-	-	-	105.0	107.1	109.2	111.4	113.7	115.9	118.2	苏特替尼未来于美国上市后，主要定价依据为：美国非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）NSCLC 患者存在迫切的未满足临床需求；苏特替尼的疗效、安全性优势；患者的支付水平。综合考虑上述因素，并参考阿法替尼的年治疗费用，确定苏特替尼在美国的年治疗费用约 16 万美元。根据美国市场价格趋势，未来每年价格增长 2%
(11) 苏特替尼预计收入 = (8) x (9) x (10) ¹	人民币 亿元	-	-	-	1.6	2.6	3.9	5.1	6.4	7.4	8.1	

注：¹根据公司与苏中药业的《合作协议》，取得药品批准文号后，双方按该品种各自市场销售额的一定比例向对方支付销售分成。根据该合作协议，苏特替尼在美国的销售收入单位数比例归苏中药业，其余销售收入归公司所有

(2) 针对携带非耐药性 EGFR 非经典突变 (E709A、E709K、R776H、G724S、G779F 等) (以下简称“适应症 2”) 或携带经第三代 EGFR 抑制剂一线治疗后产生的耐药性 EGFR 非经典突变 (Ex19del-C797S、Ex19del-G796S、Ex19del-L792H、Ex19del-T854I、Ex19del-G724S、L858R-C797S、L858R-L792H、L858R-T854S 等) (以下简称“适应症 3”) 的局部晚期或转移性非小细胞肺癌美国市场空间的具体测算

① 目标人群数量

美国适应症 2 和适应症 3 患者人数可由美国肺癌发病人数、NSCLC 发病比例、局部晚期或转移性 NSCLC 人数、EGFR 阳性比例及适应症 2 和适应症 3 对应的突变比例测算, 数据源自国际癌症研究所全球恶性肿瘤疾病负担 (GLOBOCAN 2020) 数据、美国肺脏学会 (American Lung Association) 肺癌统计数据以及发表于权威期刊 Nature 等的论文。根据弗若斯特沙利文分析, 适应症 2 和适应症 3 目标患者合计人群将由 2021 年的约 3,100 人增至 2030 年约 3,620 人。

② 市场竞争

对于适应症 2 或适应症 3, 截至 **2022 年 6 月 30 日**, 全球尚无 EGFR 抑制剂获批用于治疗携带上述突变的非小细胞肺癌患者; 除 Ex19del-C797S、L858R-C797S 外, 全球尚无 EGFR 抑制剂针对携带其他上述突变的非小细胞肺癌开展临床试验, 而针对携带 Ex19del-C797S 或 L858R-C797S 的非小细胞肺癌, 截至 **2022 年 6 月 30 日** 全球开展临床试验的 EGFR 抑制剂如下表所示:

产品名称	申办公司	临床试验阶段	临床试验区域
苏特替尼	韬略生物	II 期关键性临床试验	美国等
BLU-945	Blueprint	I/II 期	美国、日本等
BPI-361175	贝达药业	I/II 期	中国
BLU-701	Blueprint	I/II 期	美国

③ 渗透率

考虑到全球尚无 EGFR 抑制剂获批用于治疗携带上述突变的非小细胞肺癌患者, 且公司已于 2022 年 3 月获得 FDA 批准开展苏特替尼用于适应症 2、适应症 3 的 II 期单臂关键性临床试验, 在同类在研产品中进度较快, 于美国获批后竞争格局良好, 估计上市后首年渗透率可达 5%。

凭借严谨的前瞻性临床试验设计、初步展现的针对该类非经典突变患者群体良好的疗效和安全性等优势，且由于美国患者较好的支付能力，在此类突变用药选择有限的疾病中，苏特替尼渗透率提升较快。由于较好的竞争格局，预计苏特替尼用于适应症 2 非经典突变及适应症 3 耐药性非经典突变的渗透率于 2030 年约 25%。

根据弗若斯特沙利文分析，奥希替尼于 2015 年底获 FDA 批准上市，2016 年渗透率即达到约 6.1%，于 2020 年渗透率达到约 34.0%，其渗透率预计将进一步增长。考虑到苏特替尼针对适应症 2 和 3 在美国良好的竞争格局，参考同类药物奥希替尼销售放量情况，预测其 2025 年首年上市渗透率达 5.0%，2030 年渗透率约 25%。由于适应症 2 和 3 的检出难度相对更高，一般需借助大 Panel 基因检测项目，因此也会限制其峰值渗透率及达峰时间，综合考量上述各种因素，预计 2030 年渗透率约 25%。

④ 药品定价

苏特替尼未来于美国上市后，主要定价依据为：美国适应症 2、适应症 3 的患者存在迫切的未满足临床需求；苏特替尼的疗效、安全性优势；患者的支付水平。公司将综合考虑上述因素，并参考阿法替尼的年治疗费用，确定苏特替尼在美国的最终定价。阿法替尼的年治疗费用请见本问题答复之“一、请发行人说明：结合主要在研管线临床应用场景、适应症目标人群数量、市场竞争、渗透率、药品定价、医保支付、销售分成约定等因素区分中国、美国两地市场分别分析是否符合市场空间大的要求”之“1、苏特替尼市场空间的具体测算”之“（1）针对携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 和/或 S768I）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌中美市场空间的具体测算”之“B. 美国市场”之“④ 药品定价”。

⑤ 销售分成

根据公司与苏中药业的《合作协议》，取得药品批准文号后，双方按该品种各自市场销售额的一定比例向对方支付销售分成。根据该合作协议，苏特替尼在美国的销售收入单位数比例归苏中药业，其余销售收入归公司所有。

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
1、目标患者人数测算												
(1) 美国肺癌发病人数	万人	23.6	23.7	24.2	24.7	25.2	25.7	26.1	26.6	27.1	27.5	根据 GLOBOCAN 数据统计
(2) NSCLC 发病比例		85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	根据弗若斯特沙利文提供的数据
(3) NSCLC 发病人数 = (1) x (2)	万人	20.0	20.1	20.6	21.0	21.4	21.8	22.2	22.6	23.0	23.4	
(4) 局部晚期或转移性 NSCLC 发病人数	万人	13.7	13.8	14.1	14.4	14.7	14.9	15.2	15.5	15.7	16.0	根据弗若斯特沙利文分析，晚期 NSCLC 发病人数可由 III、IV 期 NSCLC 比例、早期复发比例计算得出，参考了相关文献 ²²
(5) EGFR 阳性比例		20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	根据弗若斯特沙利文提供的数据，EGFR 突变在亚洲人群中比例较高，在北美及欧洲患者中突变比例约 20%
(6) EGFR 阳性的局部晚期或 转移性 NSCLC 发病人数=(4) x (5)	万人	2.7	2.8	2.8	2.9	2.9	3.0	3.0	3.1	3.1	3.2	
(7) 适应症 2 非经典突变及适 应症 3 耐药非经典突变比例		11.3%	11.3%	11.3%	11.3%	11.3%	11.3%	11.3%	11.3%	11.3%	11.3%	根据弗若斯特沙利文分析，适应症 2 和适应症 3 对应突变占 EGFR 突变比例约 11.3%。该结果可由发表于权威期刊 Nature ²³ 的统计数据验证
(8) 携带适应症 2 非经典突变 或适应症 3 耐药非经典突变局 部晚期或转移性 NSCLC 人数 = (6) x (7)	人	3,100	3,110	3,180	3,250	3,320	3,375	3,440	3,500	3,560	3,620	
2、市场空间测算												
(9) 苏特替尼用于适应症 2 及适应症 3 患者治疗渗透率		-	-	-	-	5.0%	10.5%	15.5%	19.5%	23.5%	25.5%	由于美国患者较好的支付能力，在突变此类用药选择有限的疾病中，苏特替尼渗透率提升较快，并由于缺乏药物，先发优势有望获取约 25% 份额。

²² Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians

²³ Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC. Nature

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
												根据弗若斯特沙利文分析，奥希替尼于 2015 年底获 FDA 批准上市，2016 年渗透率即达到约 6.1%，于 2020 年渗透率达到约 34.0%，其渗透率预计将进一步增长。考虑到苏特替尼针对适应症 2 和 3 在美国良好的竞争格局，参考同类药物奥希替尼销售放量情况，预测其 2025 年首年上市渗透率达 5.0%，2030 年渗透率约 25%。由于适应症 2 和 3 的检出难度相对更高，一般需借助大 Panel 基因检测项目，因此也会限制其峰值渗透率及达峰时间，综合考量上述各种因素，预计 2030 年渗透率约 25%
（10）苏特替尼年治疗费用	人民币 万元	-	-	-	-	107.1	109.2	111.4	113.7	115.9	118.2	苏特替尼未来于美国上市后，主要定价依据为：美国非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 或 S768I）NSCLC 患者存在迫切的未满足临床需求；苏特替尼的疗效、安全性优势；患者的支付水平。综合考虑上述因素，并参考阿法替尼的年治疗费用，确定苏特替尼在美国的年治疗费用约 16 万美元。根据美国市场价格趋势，未来每年价格增长 2%
（11）苏特替尼预计收入 =（8）x（9）x（10） ¹	人民币 亿元	-	-	-	-	1.8	3.9	5.9	7.8	9.7	10.9	

注：¹根据公司与苏中药业的《合作协议》，取得药品批准文号后，双方按该品种各自市场销售额的一定比例向对方支付销售分成。根据该合作协议，苏特替尼在美国的销售收入单位数比例归苏中药业，其余销售收入归公司所有

2、TL118 市场空间的具体测算

（1）针对 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤中国市场空间的具体测算

公司在中国开展了 TL118 用于治疗 NTRK 基因融合阳性的成人实体瘤患者的 I 期临床试验，预计于 2023 年启动关键性临床试验。测算市场空间时假设于 2025 年中国获批上市并进行商业化。

① 目标人群数量

NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤患者人群可由中国实体瘤发病人数、晚期比例、治疗率以及成人 NTRK 突变比例测算得出，数据源自中国肿瘤登记平台（NCCR）及弗若斯特沙利文分析。根据弗若斯特沙利文分析，NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤患者群体将由 2021 年的 8,500 人增长至 2030 年的 10,500 人。

② 市场竞争

截至 2022 年 6 月 30 日，Bayer 的拉罗替尼(Larotrectinib)已获 CDE 批准上市²⁴，在中国针对 NTRK 基因融合阳性的实体瘤开展临床试验的 TRK 抑制剂如下表所示：

产品名称	公司	患者年龄范围	临床试验阶段*
TL118	韬略生物	患者年龄≥18 岁	I 期
Larotrectinib	Bayer	儿童患者（年龄<21 岁）	I/II 期
Entrectinib	Roche	患者年龄≥18 岁	NDA
		儿童患者（年龄<18 岁）	I/II 期
AB-106 ¹	葆元生物	患者年龄≥18 岁	II 期
Repotrectinib ²	再鼎医药	患者年龄≥12 岁	II 期
VC004	江苏威凯尔	患者年龄≥18 岁	I/II 期
ICP-723	诺诚健华	患者年龄≥18 岁	I/II 期
FCN-011	复创医药	患者年龄≥16 岁	I/II 期
XZP-5955	轩竹生物	患者年龄≥18 岁	I/II 期
HS301	瀚晖制药	患者年龄≥18 岁	I/II 期
TQB3558	正大天晴	患者年龄≥18 岁	I 期
SIM1803-1A	先声东元	患者年龄≥18 岁	I 期
BPI-28592	贝达药业	患者年龄≥18 岁	I 期
HG030	成都先导	患者年龄≥18 岁	I 期

²⁴ Roche 的恩曲替尼（Entrectinib）已于 2022 年 7 月获 CDE 批准上市

产品名称	公司	患者年龄范围	临床试验阶段*
FCN-098	复创医药	患者年龄≥16岁	I期

注：*临床开展适应症中的最高临床试验阶段；¹2018年12月，Daiichi Sankyo 将 AB-106 的全球开发、生产和商业化权利独家授权予葆元生物；²2020年7月，再鼎医药和 Turning Point 达成独家授权协议，再鼎医药获得 Repotrectinib 在大中华区的开发和商业化独家授权

数据来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

③ 渗透率

Bayer 的拉罗替尼（Larotrectinib）和 Roche 的恩曲替尼（Entrectinib）分别于 2022 年 4 月和 7 月获 CDE 批准上市。2022 年 7 月，TL118 获得 CDE 批准在中国开展 II 期单臂关键性临床试验，结合在国内针对 NTRK 基因融合阳性实体瘤的 TRK 抑制剂临床试验进度，估计 TL118 首年上市后渗透率可达 3.5%。

TL118 已在 I 期临床试验中展现出良好的安全性，截至 2021 年 10 月 28 日，所有剂量组的不良反应均为 1-2 级，未报告 3 级或以上的不良反应，且未发生因不良反应导致的剂量下调、剂量中断或停药。同时，基于独特的分子结构设计，TL118 能够高效抑制野生型 TRK 以及 TRK 耐药型突变，有望延迟获得性耐药的发生，同时具有较强的穿透血脑屏障的能力，有望用于治疗原发性颅内肿瘤或肿瘤中枢神经系统转移。TL118 也具有良好有效性，截至 2021 年 10 月 28 日，在 14 名至少接受过一次基线后肿瘤评估的 NTRK 基因融合阳性的患者中，8 名患者实现确认的部分缓解，客观缓解率达 57.1%。接受 II 期临床试验推荐剂量治疗的 2 名患者均实现深度缓解，肿瘤分别缩小 79.5% 和 58.6%。凭借良好的有效性和安全性，结合国内竞争格局，预计于 2030 年 TL118 的渗透率约 15%。

根据弗若斯特沙利文分析，恩曲替尼于 2019 年 8 月获 FDA 批准用于治疗 NTRK 基因融合阳性的局部晚期或转移性实体瘤患者，其首年上市渗透率为 3.1%，上市后第二年（2020 年）渗透率为 10.0%，其渗透率预计将进一步增长。目前国内已有拉罗替尼和恩曲替尼分别于 2022 年 4 月和 7 月获 CDE 批准上市，TL118 属于临床进度最快的产品之一，预测其 2025 年首年上市渗透率达 3.5%，2030 年渗透率约 15%。

④ 药品定价

TL118 未来于中国上市后，主要定价依据为：NTRK 基因融合是多种成人肿瘤的驱动因素之一、TL118 独特分子设计及较强的穿透血脑屏障的能力等竞争优势、患者的支付水平以及未来医保覆盖情况。

拉罗替尼和恩曲替尼分别于 2022 年 4 月和 7 月获 CDE 批准上市，目前尚未完成定价。公司将综合考虑上述因素，并参考未来拉罗替尼和恩曲替尼在中国的定价确定 TL118 于中国首年上市后定价（纳入医保前）。目前全球获批用于治疗 NTRK 基因融合阳性的局部晚期或转移性实体瘤患者的两款抑制剂拉罗替尼及恩曲替尼在美国的定价如下表所示：

项目	拉罗替尼（Larotrectinib）	恩曲替尼（Entrectinib）
商品名	Vitakvi [®]	Rozlytrek [®]
厂商	拜耳（Bayer）/Loxo Oncology	罗氏（Roche）
平均价格	USD \$761.6/100mg	USD \$213.0/100mg
推荐使用量	100mg，每日 2 次	600mg，每日 1 次
年治疗时间	12 个月	12 个月
年治疗费用 ¹	54.8 万美元	46.0 万美元

注：¹年治疗费用=按用量计算的月平均价格×mPFS，若 mPFS 超 12 个月则按 12 个月计

数据来源：拉罗替尼药品说明书，恩曲替尼药品说明书，Drugs.com

⑤ 医保支付

现阶段中国获批的 TRK 抑制剂尚未被医保覆盖。在预测 TL118 年治疗费用时，考虑了于 2025 年获批上市后即参与医保谈判。根据弗若斯特沙利文分析，在目前医保谈判趋势下，一般首次谈判降价幅度在 50%-70%。公司预估 TL118 于 2026 年首次纳入医保后，2027 年起年治疗费用下降 50%。根据国内创新药年治疗费用下降趋势，除医保谈判后价格下降外，公司预计 TL118 价格按每年 2%的幅度持续下降。

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
1、目标患者人数测算												
(1)中国实体瘤成人发病人数	万人	447.7	459.5	471.6	484.0	496.6	508.0	519.6	531.5	543.6	556.0	根据中国肿瘤登记平台（NCCR）数据
(2) 晚期比例		67.7%	67.7%	67.7%	67.7%	67.7%	67.7%	67.7%	67.7%	67.7%	67.7%	根据弗若斯特沙利文分析，发病率前十的实体瘤占整体实体肿瘤的80%，将其晚期比例加权平均得到代表整体实体瘤的晚期比例，约 67.7%
(3)中国晚期实体瘤成人发病人数=（1）x（2）	万人	303.3	311.2	319.4	327.8	336.4	344.1	351.9	360.0	368.2	376.6	
(4) 成人 NTRK 突变比例		0.28%	0.28%	0.28%	0.28%	0.28%	0.28%	0.28%	0.28%	0.28%	0.28%	根据弗若斯特沙利文提供的数据，成人 NTRK 突变比例约 0.28%，该结果与 Westphalen 发表于期刊 NPJ Precision Oncology 的对 295,676 例实体瘤患者 NTRK 突变比例统计（0.30%）相吻合 ²⁵
(5) 晚期实体瘤携带 NTRK 突变发病成人人数=（3）x（4）	千人	8.5	8.7	8.9	9.2	9.4	9.6	9.9	10.1	10.3	10.5	
2、市场空间测算												
(6) TRK 抑制剂在治疗晚期实体瘤携带 NTRK 突变成人患者的渗透率		-	0.5%	1.0%	6.0%	16.0%	31.0%	41.0%	50.0%	58.0%	65.0%	根据弗若斯特沙利文提供的数据， Bayer 的拉罗替尼和 Roche 的恩曲替尼分别于 2022 年 4 月和 7 月获 CDE 批准上市 。随着各药企 TRK 抑制剂于中国获批上市，预计 2022 年起中国市场 TRK 抑制剂渗透率将快速提升
(7) 中国使用 NTRK 药物成人患者=（5）x（6）	人	-	44	89	551	1,507	2,987	4,040	5,040	5,979	6,854	
(8) TL118 渗透率		-	-	-	-	3.5%	5.0%	7.5%	10.0%	12.5%	15.0%	Bayer 的拉罗替尼和 Roche 的恩曲替尼分别于 2022 年 4 月和 7 月获 CDE 批准上市 。结合在国内针对 NTRK 基因融合阳性实体瘤的 TRK 抑制剂临床试验进度，估计 TL118

²⁵ Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. NPJ Precision Oncology

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
												首年上市后渗透率可达 3.5%。凭借 TL118 已在 I 期临床试验中展现出良好的安全性，以及其独特的分子结构设计、有效穿透血脑屏障的能力，预计 2030 年渗透率约 15%。根据弗若斯特沙利文分析，恩曲替尼于 2019 年 8 月获 FDA 批准用于治疗 NTRK 基因融合阳性的局部晚期或转移性实体瘤患者，其首年上市渗透率为 3.1%，上市后第二年渗透率为 10.0%，其渗透率预计将进一步增长。目前国内已有拉罗替尼和恩曲替尼分别于 2022 年 4 月和 7 月获 CDE 批准上市，TL118 属于临床进度最快的产品之一，预测其 2025 年首年上市渗透率达 3.5%，2030 年渗透率约 15%
(9) TL118 年治疗费用	人民币 万元	-	-	-	-	70.0	68.6	34.3	33.6	32.9	32.3	TL118 未来于中国上市后，主要定价依据为：NTRK 基因融合是多种成人肿瘤的驱动因素之一；TL118 独特分子设计及较强的穿透血脑屏障的能力等竞争优势；患者的支付水平以及未来医保覆盖情况。公司在预测 TL118 年治疗费用时，考虑了于 2025 年获批上市后即参与医保谈判。根据弗若斯特沙利文分析，在目前医保谈判趋势下，一般首次谈判降价幅度在 50%-70%。公司预估苏特替尼 2026 年首次纳入医保后，年治疗费用下降 50%。根据国内创新药年治疗费用下降趋势，除医保谈判后价格下降外，公司预计 TL118 价格按每年 2% 的幅度持续下降
(10) TL118 中国销售收入= (7) x (8) x (9)	人民币 亿元	-	-	-	-	0.4	1.0	1.0	1.7	2.5	3.3	

(2) 针对 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤美国市场空间的具体测算

2022 年 2 月，基于在 I 期临床试验中所展现出的良好的安全性和有效性，TL118 获得 FDA 批准在美国开展 II 期单臂关键性临床试验，预计 2024 年完成关键性临床试验并在美国提交 NDA 申请，假设于 2025 年美国获批上市并进行商业化。

① 目标人群数量

NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤患者人群可由美国实体瘤发病人数、晚期比例、治疗率以及成人 NTRK 突变比例测算得出，数据源自国际癌症研究所全球恶性肿瘤疾病负担（GLOBOCAN 2020）数据及弗若斯特沙利文分析。根据弗若斯特沙利文分析，NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤患者群体将由 2021 年的 2,100 人增长至 2030 年的 2,400 人。

② 市场竞争

截至 2022 年 6 月 30 日，全球范围内共有 2 款 TRK 抑制剂获批用于治疗 NTRK 基因融合阳性的局部晚期或转移性实体瘤患者，包括拉罗替尼和恩曲替尼：

商品名	通用名	企业	获批适应症	FDA 获批时间
VITRAKVI®	Larotrectinib/ 拉罗替尼	Bayer/ Loxo Oncology	无已知耐药突变的、转移性或手术治疗效果欠佳的、无满意替代治疗方案或现有治疗进展的 NTRK 基因融合的成人 and 儿童实体瘤患者	2018.11
ROZLYTREK®	Entrectinib/ 恩曲替尼	Roche	无已知耐药突变的、转移性或手术治疗效果欠佳的、无满意替代治疗方案或现有治疗进展的 NTRK 基因融合的成人 and 12 岁及以上的儿童实体瘤患者；ROS1 阳性的转移性非小细胞肺癌患者	2019.08

数据来源：药品说明书，弗若斯特沙利文分析

截至 2022 年 6 月 30 日，全球范围内（除中国以外）处于临床试验阶段的 TRK 小分子抑制剂如下表所示：

适应症类型	产品名称	公司	临床适应症	临床试验阶段*
肿瘤	TL118	韬略生物	NTRK 基因融合阳性的肿瘤	II 期关键性临床
	Repotrectinib	Turning Point	NTRK 基因融合阳性的肿瘤	I/II 期
	LOXO-195	Bayer	NTRK 基因融合阳性的肿瘤	I/II 期

适应症类型	产品名称	公司	临床适应症	临床试验阶段*
	PBI-200	Pyramid Biosciences	NTRK 基因融合阳性的肿瘤	I/II 期
	ICP-723	InnoCare	NTRK 基因融合阳性的肿瘤	I/II 期
	VMD-928	VM Oncology	NTRK 基因融合阳性的肿瘤	I 期
	HL-5101	National OncoVenture/ CMG Pharmaceutical	实体瘤	I 期
非肿瘤	Pegcantratinib	Sienna Biopharmaceuticals	特应性皮炎、银屑病等	II 期
	PBI-100	Pyramid Biosciences	特应性皮炎等	I 期

注：不包括仅在中国开展临床试验的在研产品；不包括已上市药品的临床阶段适应症；*临床开展适应症中的最高临床试验阶段；**Sienna Biopharmaceuticals 收购 Creabilis SA 获得了 Pegcantratinib 的权益**

数据来源：ClinicalTrials.gov，弗若斯特沙利文分析

③ 渗透率

在全球范围内(除中国以外)NTRK 基因融合阳性的肿瘤 TRK 抑制剂在研管线中，TL118 临床试验进度靠前，估计于美国上市后首年渗透率可达 2%。

由于 TL118 已在 I 期临床试验中展现出良好的安全性，截至 2021 年 10 月 28 日，所有剂量组的不良反应均为 1-2 级，未报告 3 级或以上的不良反应，且未发生因不良反应导致的剂量下调、剂量中断或停药。同时，基于独特的分子结构设计，TL118 能够高效抑制野生型 TRK 以及 TRK 耐药型突变，有望延迟获得性耐药的发生，同时具有较强的穿透血脑屏障的能力，有望用于治疗原发性颅内肿瘤或肿瘤中枢神经系统转移。TL118 也具有良好有效性，截至 2021 年 10 月 28 日，在 14 名至少接受过一次基线后肿瘤评估的 NTRK 基因融合阳性的患者中，8 名患者实现确认的部分缓解，客观缓解率达 57.1%。接受 II 期临床试验推荐剂量治疗的 2 名患者均实现深度缓解，肿瘤分别缩小 79.5% 和 58.6%。凭借良好的有效性和安全性，结合国外竞争格局，预计于 2030 年 TL118 的渗透率约 12%。

根据弗若斯特沙利文分析，恩曲替尼于 2019 年 8 月获 FDA 批准用于治疗 NTRK 基因融合阳性的局部晚期或转移性实体瘤患者，其首年上市渗透率为 3.1%，上市后第二年（2020 年）渗透率为 10.0%，其渗透率预计将进一步增长。目前美国已有拉罗替尼和恩曲替尼分别于 2018 年和 2019 年获 FDA 批准上市，TL118 属于临床进度最快的产

品之一，综合考量美国医保及商业保险的覆盖特点，以及竞争产品拉罗替尼和恩曲替尼的先发优势，预测其 2025 年首年上市渗透率达 2%，2030 年渗透率约 12%。

④ 药品定价

TL118 未来于美国上市后，主要定价依据为：NTRK 基因融合是多种成人肿瘤的驱动因素之一、TL118 独特分子设计及较强的穿透血脑屏障的能力等竞争优势、美国患者的支付水平。

公司将综合考虑上述因素，初步定价可参考获批用于治疗 NTRK 基因融合阳性的局部晚期或转移性实体瘤患者的两款抑制剂拉罗替尼及恩曲替尼，具体参见本问题答复之“2、TL118 市场空间的具体测算”之“（1）针对 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤中国市场空间的具体测算”之“④ 药品定价”。

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
1、目标患者人数测算												
(1)美国实体瘤成人发病人数	万人	171.2	173.4	176.7	180.0	183.5	186.6	189.8	193.1	196.4	199.7	根据 GLOBOCAN 2020 数据、弗若斯特沙利文分析
(2) 晚期比例		43.1%	43.1%	43.1%	43.1%	43.1%	43.1%	43.1%	43.1%	43.1%	43.1%	根据弗若斯特沙利文分析，选取美国发病率占 86%的实体瘤类型，将其晚期比例加权平均得到代表整体实体瘤的晚期比例，约 43.1%
(3)美国晚期实体瘤成人发病人数=(1) x (2)	万人	73.8	74.8	76.2	77.6	79.1	80.5	81.8	83.2	84.7	86.1	
(4) 成人 NTRK 突变比例		0.28%	0.28%	0.28%	0.28%	0.28%	0.28%	0.28%	0.28%	0.28%	0.28%	根据弗若斯特沙利文提供的数据，成人 NTRK 突变比例约 0.28%，该结果与 Westphalen 发表于期刊 Precision Oncology 的对 295,676 例实体瘤患者 NTRK 突变比例统计（0.30%）相吻合 ²⁶
(5) 晚期实体瘤携带 NTRK 突变发病成人人数=(3) x (4)	千人	2.1	2.1	2.1	2.2	2.2	2.3	2.3	2.3	2.4	2.4	
2、市场空间测算												
(6) NTRK 药物渗透率		19.8%	26.3%	32.8%	38.8%	44.8%	50.3%	55.7%	60.7%	65.7%	69.7%	拉罗替尼及恩曲替尼已分别于 2018 年 11 月和 2019 年 5 月在美国获批。预计在专利过期前夕 NTRK 抑制剂峰值渗透率近 70%，2030 年仿制药上市，推动渗透率到进一步上升
(7) 美国使用 NTRK 药物成人患者=(5) x (6)	人	410	551	700	844	993	1,134	1,277	1,416	1,558	1,681	
(8) TL118 渗透率		-	-	-	-	2.0%	4.0%	6.0%	8.0%	10.0%	12.0%	在全球范围内（除中国以外）NTRK 基因融合阳性的肿瘤 TRK 抑制剂在研管线中，TL118 临床试验进度靠前，估计于美国上市后首年渗透率可达 2%。由于 TL118 已在 I 期临床试验中展现出良好的安全性，截至 2021 年 10 月 28 日，所有剂量组的

²⁶ Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. NPJ Precision Oncology

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
												不良反应均为 1-2 级,未报告 3 级或以上的不良反应,且未发生因不良反应导致的剂量下调、剂量中断或停药。同时,基于独特的分子结构设计,TL118 能够高效抑制野生型 TRK 以及 TRK 耐药型突变,有望延迟获得性耐药的发生,同时具有较强的穿透血脑屏障的能力,有望用于治疗原发性颅内肿瘤或肿瘤中枢神经系统转移,预计于 2030 年渗透率约 12%。 根据弗若斯特沙利文分析,恩曲替尼于 2019 年 8 月获 FDA 批准用于治疗 NTRK 基因融合阳性的局部晚期或转移性实体瘤患者,其首年上市渗透率为 3.1%,上市后第二年渗透率为 10.0%,其渗透率预计将进一步增长。目前美国已有拉罗替尼和恩曲替尼分别于 2018 年和 2019 年获 FDA 批准上市,TL118 属于临床进度最快的产品之一,综合考量美国商业保险的覆盖特点,以及竞争产品拉罗替尼和恩曲替尼的先发优势,预测其 2025 年首年上市渗透率达 2%,2030 年渗透率约 12%
(9) TL118 年治疗费用	人民币 万元	-	-	-	-	130.0	132.6	135.3	138.0	140.7	143.5	TL118 未来于美国上市后,主要定价依据为: NTRK 基因融合是多种成人肿瘤的驱动因素之一、TL118 独特分子设计及较强的穿透血脑屏障的能力等竞争优势、美国患者的支付水平、竞品拉罗替尼和恩曲替尼的定价。根据美国市场价格趋势,未来每年价格增长 2%
(10) TL118 美国销售收入= (7) x (8) x (9)	人民币 亿元	-	-	-	-	0.3	0.6	1.0	1.6	2.2	2.9	

3、克耐替尼市场空间的具体测算

(1) 针对经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌中国市场空间的具体测算

截至 2022 年 6 月 30 日，克耐替尼正在中国开展针对经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌患者的 IIa 期临床试验，预计 2023 年启动关键性临床试验，测算市场空间时假设于 2025 年获批上市并进行商业化。

① 目标人群数量

近年来随着肺癌发病率上升，诊疗技术不断发展，使患者生存期延长，肺癌远端转移的发生率和诊断率也逐年升高。肺癌晚期患者会发生远端转移的器官主要包括骨、胸膜、双肺、脑、肝、肾上腺、心包等。根据弗若斯特沙利文行业报告，约 10-15% 的非小细胞肺癌患者在初诊时已发生中枢神经系统转移，在整个疾病病程中约 50% 的患者会发生中枢神经系统转移。驱动基因阳性的肺癌患者中枢神经系统转移发生率更高，以 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌为例，约 25% 的患者在初诊时已发生中枢神经系统转移，约 30-60% 的患者会在接受 EGFR 抑制剂治疗后出现中枢神经系统转移。

克耐替尼的目标患者人群由两部分构成：

1) 经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移的晚期 NSCLC 患者

该部分患者群体主要由未经药物治疗即脑转移患者数、一线奥希替尼治疗比例和二线治疗渗透率测算得出，具体测算逻辑及假设依据如下表所示。根据弗若斯特沙利文分析，中国经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移的晚期 NSCLC 患者群体人数将由 2021 年的 2.0 万人增长至 2030 年的 3.3 万人。

测算项目	相关假设及依据
(1) 中国肺癌发病人数	根据中国肿瘤登记平台（NCCR）数据
(2) NSCLC 发病比例	根据弗若斯特沙利文提供的数据，NSCLC 约占肺癌患者的 85%，是最主要的肺癌类型
(3) NSCLC 发病人数= (1) x (2)	
(4) IV 期 NSCLC 发病人数	根据弗若斯特沙利文提供的数据，主要根据首诊 IV 期比例和早期复发比例测算，并参考了相关文献 ²⁷
(5) EGFR 阳性比例	根据弗若斯特沙利文提供的数据

²⁷ Surgical outcomes of stage IV non-small cell lung cancer: a single-center experience. Journal of Thoracic Disease

(6) EGFR 阳性的 IV 期 NSCLC 发病人数 = (4) x (5)	
(7) 未经药物治疗即出现脑转移的患者比例	根据弗若斯特沙利文分析，并可经发表于 International Journal of Clinical Oncology 期刊论文的数据统计验证 ²⁸
(8) 未经药物治疗即脑转移患者数= (6) x (7)	
(9) 一线奥希替尼治疗比例	根据弗若斯特沙利文组织的专家访谈
(10) 二线治疗渗透率	根据弗若斯特沙利文组织的专家访谈
(11) 经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移晚期 NSCLC 患者人数= (8) x (9) x (10)	

2) 经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移进展的晚期 NSCLC 患者

该部分患者群体主要由初诊无脑转移但经治后产生脑转移进展患者人数、一线 EGFR-TKI 治疗比例和二线 EGFR-TKI 治疗比例测算得出，具体测算逻辑及假设依据如下表所示。根据弗若斯特沙利文分析，中国经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移进展的晚期 NSCLC 患者群体人数将由 2021 年的 2.8 万人增长至 2030 年的 4.8 万人。

测算项目	相关假设及依据
(1) 中国肺癌发病人数	根据中国肿瘤登记平台（NCCR）数据
(2) NSCLC 发病比例	根据弗若斯特沙利文提供的数据，NSCLC 约占肺癌患者的 85%，是最主要的肺癌类型
(3) NSCLC 发病人数= (1) x (2)	
(4) IV 期 NSCLC 发病人数	根据弗若斯特沙利文提供的数据，主要根据首诊 IV 期比例和早期复发比例测算，并参考了相关文献 ²⁹
(5) EGFR 阳性比例	根据弗若斯特沙利文提供的数据
(6) EGFR 阳性的 IV 期 NSCLC 发病人数 = (4) x (5)	
(7) 初诊无脑转移患者比例	根据弗若斯特沙利文提供的数据，并可经发表于 International Journal of Clinical Oncology 期刊论文数据统计验证 ³⁰
(8) 经治后脑转移比例	根据弗若斯特沙利文组织的专家访谈
(9) 初诊无脑转移，经治后产生脑转移患者人数= (6) x (7) x (8)	
(10) 一线 EGFR-TKI 治疗比例	根据弗若斯特沙利文提供的数据，结合专家访谈

²⁸ Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. International journal of clinical oncology

²⁹ Surgical outcomes of stage IV non-small cell lung cancer: a single-center experience. Journal of Thoracic Disease

³⁰ Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. International journal of clinical oncology

	谈，并可经发表于 Lung Cancer 期刊论文的数据统计验证 ³¹
(11) 二线 EGFR-TKI 治疗比例	数据来源同上
(12) 经 EGFR 抑制剂治疗后晚期脑转移进展 NSCLC 患者人数= (9) x (10) x (11)	

② 市场竞争

奥希替尼等已上市第三代 EGFR 抑制剂在临床试验中展现出一定的治疗非小细胞肺癌脑转移患者的疗效。截至 **2022 年 6 月 30 日**，在中国专门针对非小细胞肺癌脑转移开展临床试验的 EGFR 抑制剂如下表所示：

产品名称	公司	临床试验阶段*
克耐替尼	韬略生物	IIa 期
AZD3759	AstraZeneca/Alpha Biopharma	II/III 期
TY-9591	同源康医药	II 期

数据来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

③ 渗透率

肺癌脑转移患者的治疗一般在全身治疗的基础上，采取包括手术、全脑放疗、立体定位放疗、化疗和靶向治疗等在内的多学科综合治疗。尽管目前尚未批准专门用于非小细胞肺癌脑转移的分子靶向治疗药物，但是近年来大量临床研究结果显示，分子靶向药物为非小细胞肺癌脑转移提供了新的治疗选择，潜在临床需求大。在中国专门针对非小细胞肺癌脑转移开展临床试验的 EGFR 抑制剂中，公司的克耐替尼进度相对靠前。针对晚期脑转移 NSCLC 患者经 EGFR-TKI 抑制剂治疗后二线治疗，估计首年上市渗透率可达 1.5%；针对晚期脑转移进展 NSCLC 患者经 EGFR-TKI 抑制剂治疗后二线治疗，估计首年上市渗透率可达 1.5%。

临床前动物模型实验数据显示，对大鼠灌胃给予克耐替尼后，克耐替尼在脑组织中的暴露量平均为血浆暴露量的 71.5%，提示克耐替尼能够有效穿透血脑屏障。在临床试验方面，Ia 期剂量爬坡试验中的 10 名存在脑转移的非小细胞肺癌患者，接受克耐替尼治疗后实现 40% 的颅内缓解率，疾病控制率为 100%，其中 1 名患者接受奥希替尼治疗耐药后入组，接受克耐替尼每天一次给药治疗后，颅内病灶缩小 43.2%，初步展现出良

³¹ Real world treatment and outcomes in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: long-term follow-up of a large patient cohort. Lung Cancer

好的临床颅内活性。凭借克耐替尼初步展现的疗效及有效穿透血脑屏障的能力，预计到2030年，该产品在晚期脑转移 NSCLC 患者经 EGFR-TKI 抑制剂治疗后二线治疗渗透率可达 22.3%，在晚期脑转移进展 NSCLC 患者经 EGFR-TKI 抑制剂治疗后二线治疗渗透率可达 26%。

在临床上，阿来替尼和奥希替尼一般会被用于治疗肺癌脑转移患者，与克耐替尼具有一定可比性。根据弗若斯特沙利文分析，奥希替尼于 2017 年 3 月获 CDE 批准用于二线治疗 T790M 突变阳性的非小细胞肺癌患者，其上市首年渗透率约 2.7%，2020 年渗透率即达到约 20.5%，其渗透率预计将进一步增长；阿来替尼获 FDA 批准上市后，其在美国首年上市渗透率为 3%，上市后仅第三年渗透率即达到 30.2%。综合考量克耐替尼针对目标适应症在国内良好的竞争格局，预测其 2025 年首年上市渗透率达 1.5%，2030 年渗透率 22%-26%。

④ 药品定价

克耐替尼未来于中国上市后，主要定价依据为：中枢神经系统疾病（包括中枢神经系统转移性肿瘤）的治疗亟需能够有效穿透血脑屏障，并能够在颅内达到较高暴露量和较长暴露时间的创新药物；克耐替尼对野生型和突变型 EGFR 具有较强的抑制活性，同时能够有效地穿透血脑屏障；患者的支付水平以及未来医保覆盖情况。公司将综合考虑上述因素，首年上市定价可参考奥希替尼于中国纳入医保前的定价水平。

项目	奥希替尼
商品名	泰瑞沙®甲磺酸奥希替尼片
厂商	瑞典阿斯利康制药有限公司（AstraZeneca AB）
上市后价格	1,760 元/80mg
2021 年医保后价格	186 元/80mg
推荐使用量	每天 80mg
mPFS	8.6 个月 ¹
年治疗费用 ²	45.4 万元

注：¹参考肺癌脑转移临床试验的 mPFS (Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study)；² 年治疗费用=按用量计算的月平均价格×mPFS，若 mPFS 超 12 个月则按 12 个月计

数据来源：奥希替尼药品说明书，药智网

⑤ 医保支付

公司在预测克耐替尼年治疗费用时，考虑了于 2025 年获批上市后即参与医保谈判。根据弗若斯特沙利文分析，在目前医保谈判趋势下，一般首次谈判降价幅度在 50%-70%。公司预估克耐替尼 2026 年首次纳入医保后，2027 年起年治疗费用下降 70%。根据国内创新药年治疗费用下降趋势，除医保谈判后价格下降外，公司预计克耐替尼价格按每年 2%的幅度持续下降。

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
1、目标患者人数测算												
(1) 中国肺癌发病人数	万人	95.4	98.5	101.6	104.9	108.3	111.3	114.4	117.7	121.0	124.4	根据中国肿瘤登记平台（NCCR）数据
(2) NSCLC 发病人数=(1) x 85%	万人	81.1	83.7	86.4	89.1	92.0	94.6	97.3	100.0	102.8	105.7	根据弗若斯特沙利文提供的数据，NSCLC 约占肺癌患者的 85%，是最主要的肺癌类型
(3) IV 期 NSCLC 发病人数	万人	53.4	55.1	56.8	58.7	60.6	62.3	64.0	65.8	67.7	69.6	根据弗若斯特沙利文提供的数据，主要根据首诊 IV 期比例和早期复发比例测算，并参考了相关文献 ³²
(4) EGFR 阳性的 IV 期 NSCLC 发病人数=(3) x 39.8%	万人	21.2	21.9	22.6	23.4	24.1	24.8	25.5	26.2	26.9	27.7	根据弗若斯特沙利文提供的数据，中国 EGFR 阳性比例约为 39.8%
适应症 1：经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移晚期 NSCLC												
(5) 未经药物治疗即出现脑转移的患者比例		31.5%	31.5%	31.5%	31.5%	31.5%	31.5%	31.5%	31.5%	31.5%	31.5%	根据弗若斯特沙利文分析，并可参考发表于 International Journal of Clinical Oncology 期刊论文数据统计 ³³ ，研究人员观察 1,127 例 NSCLC 患者首诊时的远处转移部位发现，31.45% 的 EGFR 突变型患者出现脑转移
(6) 一线奥希替尼治疗比例		86.0%	86.5%	87.0%	87.5%	88.0%	88.4%	88.8%	89.2%	89.6%	90.0%	根据弗若斯特沙利文组织的专家访谈，由于脑转移患者如果不加干预，则预期生存期仅为 1-2 月，故治疗率较高。由于脑转移预后较差，患者接受二线治疗的人数相对较少，故二线渗透率较低
(7) 二线治疗渗透率		34.0%	35.5%	37.0%	38.0%	39.0%	40.0%	40.8%	41.3%	41.8%	42.0%	
(8) 经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移晚期 NSCLC 患者人数=(4) x (5) x (6) x (7)	万人	2.0	2.1	2.3	2.4	2.6	2.8	2.9	3.0	3.2	3.3	
适应症 2：经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移进展晚期 NSCLC												

³² Surgical outcomes of stage IV non-small cell lung cancer: a single-center experience. Journal of Thoracic Disease

³³ Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. International journal of clinical oncology

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
（9）初诊无脑转移患者比例		68.6%	68.6%	68.6%	68.6%	68.6%	68.6%	68.6%	68.6%	68.6%	68.6%	根据弗若斯特沙利文提供的数据，并可经发表于 International Journal of Clinical Oncology 期刊论文数据统计验证 ³⁴ 。研究人员观察 1,127 例 NSCLC 患者首诊时的远处转移部位发现，31.45%的 EGFR 突变型患者出现脑转移（即 68.55%患者初诊无脑转移）
（10）经治后脑转移比例		40.0%	40.0%	40.0%	40.0%	40.0%	40.0%	40.0%	40.0%	40.0%	40.0%	根据弗若斯特沙利文组织的专家访谈，初诊无脑转移，经治后出现 CNS 进展的 NSCLC 患者约占初诊无脑转移患者数的 40%-60%
（11）一线 EGFR-TKI 治疗比例		87.9%	88.4%	88.9%	89.4%	89.9%	90.3%	90.7%	91.1%	91.5%	91.9%	根据弗若斯特沙利文提供的数据，结合专家访谈，并可经发表于 Lung Cancer 期刊论文的数据统计验证 ³⁵
（12）二线 EGFR-TKI 治疗比例		55.0%	56.5%	58.0%	59.5%	61.0%	62.5%	64.0%	65.5%	67.0%	68.5%	
（13）经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移进展晚期 NSCLC 患者人数=（4）x（9）x（10）x（11）x（12）	万人	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	3.8	4.1	4.3	4.5	4.8	
2、市场空间测算												
适应症 1：经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移晚期 NSCLC												
（14）克耐替尼在经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移 NSCLC 晚期治疗渗透率		-	-	-	-	1.5%	3.0%	9.0%	13.5%	18.3%	22.3%	对于初诊脑转移患者，目前首选奥希替尼治疗，克耐替尼用于经奥希替尼治疗后的脑转移患者，目前尚无其他竞争药物，故其在二线渗透率较高，渗透率有望于 2030 年超 20%。 在临床上，阿来替尼和奥希替尼一般会被用于治疗肺癌脑转移患者，与克耐替尼具有一定可比性。根据弗若斯特沙利文分析，奥希替尼于

³⁴ Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. International journal of clinical oncology

³⁵ Real world treatment and outcomes in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: long-term follow-up of a large patient cohort. Lung Cancer

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
												2017年3月获CDE批准用于二线治疗T790M突变阳性的非小细胞肺癌患者，其上市首年渗透率约2.7%，2020年渗透率即达到约20.5%，其渗透率预计将进一步增长；阿来替尼获FDA批准上市后，其在美国首年上市渗透率为3%，上市后仅第三年渗透率即达到30.2%。综合考量克耐替尼针对目标适应症在国内良好的竞争格局，预测其2025年首年上市渗透率达1.5%，2030年渗透率22%-26%
（15）经EGFR抑制剂治疗后脑转移NSCLC晚期患者接受克耐替尼治疗患者数=（8）x（14）	人	-	-	-	-	390	827	2,613	4,098	5,807	7,343	
适应症2：经EGFR抑制剂治疗后脑转移进展晚期NSCLC												
（16）克耐替尼在经EGFR抑制剂治疗后脑转移进展NSCLC晚期治疗渗透率		-	-	-	-	1.5%	5.0%	12.0%	17.0%	21.5%	26.0%	克耐替尼于2025年产生销售，假设临床试验结果支持其脑转移患者中的优异疗效，在目前二线治疗用药的竞争格局下，渗透率有望超25%。在临床上，阿来替尼和奥希替尼一般会被用于治疗肺癌脑转移患者，与克耐替尼具有一定可比性。根据弗若斯特沙利文分析，奥希替尼于2017年3月获CDE批准用于二线治疗T790M突变阳性的非小细胞肺癌患者，其上市首年渗透率约2.7%，2020年渗透率即达到约20.5%，其渗透率预计将进一步增长；阿来替尼获FDA批准上市后，其在美国首年上市渗透率为3%，上市后仅第三年渗透率即达到30.2%。综合考量克耐替尼针对目标适应症在国内良好的竞争格局，预测其2025年首年上市渗透率达1.5%，2030年渗透率

测算项目	单位	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	相关假设及依据
												22%-26%
(17) 经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移 NSCLC 晚期患者接受克耐替尼治疗患者数= (13) x (16)	人	-	-	-	-	544	1,917	4,866	7,285	9,733	12,427	
合计												
(18) 接受克耐替尼治疗患者总人数= (15) + (17)	人	-	-	-	-	934	2,744	7,479	11,383	15,540	19,770	
(19) 克耐替尼治疗费用	万元	-	-	-	-	31.7	31.0	9.3	9.1	8.9	8.8	定价依据为：中枢神经系统疾病（包括中枢神经系统转移性肿瘤）的治疗亟需能够有效穿透血脑屏障，并能够在颅内达到较高暴露量和较长暴露时间的创新药物；克耐替尼对野生型和突变型 EGFR 具有较强的抑制活性，同时能够有效地穿透血脑屏障；患者的支付水平以及未来医保覆盖情况。公司将综合考虑上述因素，首年上市定价亦可参考奥希替尼于中国纳入医保前的定价水平。根据弗若斯特沙利文分析，在目前医保谈判趋势下，一般首次谈判降价幅度在 50%-70%。预估克耐替尼 2025 年参与医保谈判，2026 年首次纳入医保后，2027 年起年治疗费用下降 70%。根据国内创新药年治疗费用下降趋势，除医保谈判后价格下降外，公司预计克耐替尼价格按每年 2% 的幅度持续下降
(20) 克耐替尼销售收入= (18) x (19)	亿元	-	-	-	-	3.0	8.5	7.0	10.4	13.9	17.3	

4、公司产品市场空间

基于以上市场空间测算的依据和方法，相关假设和估计，发行人主要产品所处市场空间测算结果如下：

产品	适应症	地区	预计销售收入 ¹ （人民币亿元）	
			2025E	2030E
苏特替尼	针对携带非耐药性 EGFR 非经典突变(L861Q、G719X 和/或 S768I) 的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	中国	5.8	5.6
		美国	2.6	8.1
	针对适应症 2 和适应症 3	美国	1.8	10.9
TL118	针对 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤	中国	0.4	3.3
		美国	0.3	2.9
克耐替尼	经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌	中国	3.0	17.3

注：¹销售分成前的销售收入

综上所述，苏特替尼、TL118 和克耐替尼在中国和美国具有较大的市场规模，且当前缺乏有效的治疗药物，与已获批或在研竞品相比有差异化竞争优势，临床试验结果亦初步展现安全性和有效性优势，满足“市场空间大”的要求。

二、请保荐机构核查并就发行人是否满足“市场空间大”发表明确意见

（一）核查程序

- 1、查阅了行业研究机构弗若斯特沙利文提供的研究报告并复核引用文献数据；
- 2、通过公开资料及专业数据库查询适应症及相关治疗方式的情况；
- 3、查阅了部分适应症国内外现有治疗方式的价格及年均治疗金额；
- 4、查阅了国内外已上市竞品及在研竞品的进展及销售情况；
- 5、就相关适应症对公司内部研发技术人员进行了访谈确认；

6、对发行人核心产品市场空间进行测算，参考同类靶点药物上市后渗透率变化、医保谈判情况和产品销售价格变化等，对发行人市场空间测算参数选择的依据及合理性进行验证。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：苏特替尼、TL118 和克耐替尼具备市场竞争优势，其对应适应症具有较大市场空间，发行人满足“市场空间大”的要求。

问题 5.关于核心技术

根据招股说明书，1) 发行人形成了包括肿瘤生物学靶点分析及验证技术、计算机辅助药物筛选技术、有效穿透血脑屏障的药物分子设计技术和生物标志物驱动的临床转化医学技术等四个核心技术平台；2) 公司已经在中国、美国等国家与地区获得共 28 项发明专利授权，包括中国专利授权 13 项以及境外专利授权 15 项；3) 发行人认为其技术优势之一为开发能够有效穿透血脑屏障的小分子靶向创新药，除苏特替尼和倍他替尼外，另有 6 款在研产品均能有效穿透血脑屏障；4) 发行人前身韬略有限及子公司江苏迈度设立时均存在专有技术出资的情形，根据保荐工作报告，DAWEI ZHANG（张大为）拥有上述专有技术，且权属清晰，不涉及职务发明；5) 公司的核心技术人员 YONG DAI（戴勇）2020 年 7 月至 2021 年 12 月担任美国葛兰素史克（GSK）资深首席科学家（Senior Principal Scientist），2022 年 1 月至今担任公司产品开发副总裁。

请发行人说明：（1）核心技术平台在公司产品研发中的具体应用情况，靶点分析、辅助药物筛选、生物标志物等技术是否为小分子药物研发中的基础技术，相关技术平台技术先进性的具体表征；（2）公司境内外专利重合的情形，在研产品与境内外专利的对应关系，相关专利的获取方式和来源情况；（3）开发有效穿透血脑屏障的小分子靶向创新药的技术门槛，衡量技术先进性的主要指标，技术上需要有效穿透血脑屏障的药物品种及近年成功获批及研发失败的情况，研发上相较于其他技术是否存在较大风险，公司穿透血脑屏障的分子设计技术是否能普遍应用于公司其他管线；（4）DAWEI ZHANG（张大为）用于出资专有技术具体情况及形成过程，与当前核心技术、产品管线、在研技术或管线的关系，相关技术与 DAWEI ZHANG（张大为）配偶 XIAOYANG XIA（夏晓阳）及其前任职单位存在关系，相关技术是否存在纠纷或潜在纠纷；（5）YONG DAI（戴勇）入职公司时间较短即认定为核心技术人员的原因及考虑，是否存在携带原单位职务发明成果或相关技术入职公司的情形，是否与原任职单位签署竞业禁止、保密协议等文件，在公司任职是否导致违反相关协议（或规定）的情形，是否存在纠纷或潜在纠纷；

请保荐机构、发行人律师就问题（4）（5）进行核查并发表明确意见。

答复：

一、请发行人说明

（一）核心技术平台在公司产品研发中的具体应用情况，靶点分析、辅助药物筛选、生物标志物等技术是否为小分子药物研发中的基础技术，相关技术平台技术先进性的具体表征

1、核心技术平台在公司产品研发中的具体应用情况

发行人始终坚持以自主研发作为可持续发展的核心驱动力，自主构建起肿瘤生物学靶点分析及验证技术、计算机辅助药物筛选技术、有效穿透血脑屏障的药物分子设计技术和生物标志物驱动的临床转化医学技术等核心技术平台。公司的核心技术平台在主要产品中的应用及贡献情况如下：

主要产品	对应核心技术平台	研发过程中主要发挥的作用
苏特替尼	肿瘤生物学靶点分析及验证技术平台	在酶学、细胞学和多种体内药效学模型中充分验证苏特替尼针对非小细胞肺癌的抗肿瘤疗效，通过 PK/PD 数据合理性来选择动物种属以及完成安全性药理毒理的 GLP 综合评价
	生物标志物驱动的临床转化医学技术	进一步拓展了苏特替尼适应症，用于治疗携带非耐药性 EGFR 非经典突变（如 E709A、E709K、R776H、G724S、G779F 等）、经第三代 EGFR 抑制剂一线治疗后产生的耐药性 EGFR 非经典突变（Ex19del-C797S、Ex19del-G796S、Ex19del-L792H、Ex19del-T854I、Ex19del-G724S、L858R-C797S、L858R-L792H、L858R-T854S 等）
TL118	计算机辅助药物筛选技术	快速筛选具有高选择性且针对 NTRK 耐药性突变具有较高活性的 TL118 化合物分子，TL118 已在临床前实验中展现出较高的针对耐药性突变的抑制活性，且得益于高选择性，TL118 已在临床试验中展现出良好的安全性
	有效穿透血脑屏障的药物分子设计技术	保证药物高成药性的前提下同时优化分子的物理化学特性，使 TL118 分子具有较强的穿透血脑屏障的能力。临床前组织分布实验数据显示，按照 20mg/kg 对大鼠灌胃给予 TL118 后，雄、雌大鼠的脑组织和血浆中 TL118 暴露量比值分别为 0.547 和 2.12
	生物标志物驱动的临床转	采取以 NTRK 基因融合阳性的泛癌种为入排标准的篮式临床试验设计，精准筛选目标患者群体，

主要产品	对应核心技术平台	研发过程中主要发挥的作用
	化医学技术	公司在中国开展了 TL118 用于治疗 NTRK 基因融合阳性的成人实体瘤患者的 I 期临床试验。2022 年 2 月，基于在 I 期临床试验中所展现出的良好的安全性和有效性，TL118 获得 FDA 批准在美国开展 II 期单臂关键性临床试验。2022 年 7 月，TL118 获得 CDE 批准在中国开展 II 期单臂关键性临床试验
克耐替尼	计算机辅助药物筛选技术	开发针对突变型和耐药型的 EGFR 具有较高活性的化合物分子，已获得国家“重大新药创制”科技重大专项支持
	有效穿透血脑屏障的药物分子设计技术	保证药物高成药性的前提下同时优化分子的物理化学特性，使克耐替尼分子具有较强的穿透血脑屏障的能力。克耐替尼已在临床试验中初步展现出良好的颅内活性，Ia 期剂量爬坡试验中的 10 名非小细胞肺癌患者存在脑转移，接受克耐替尼治疗后实现 40%的颅内缓解率，疾病控制率为 100%

2、靶点分析、辅助药物筛选、生物标志物等技术是否为小分子药物研发中的基础技术，相关技术平台技术先进性的具体表征

虽然新药研发及临床研究涉及的主要方法、策略等被广泛使用，但发行人核心技术是基于核心研发团队在分子结构设计与优化、计算化学辅助药物筛选、肿瘤生物学、转化医学研究、临床试验运营、制剂开发和生产等方面的多年深度耕耘和实践，在新药研发基础数据及基础技术上叠加大量专有技术及自有专利逐步建立起来的，具有机密性、私有性等特点，这些核心技术有机的结合以获得高成药性和临床开发的成功性，不同于孤立的小分子药物研发中的基础技术。

上述技术平台在各个关键环节赋能肿瘤精准治疗产品的自主研发工作，尤其是有效穿透血脑屏障的药物分子设计技术。基于已有试验数据，除苏替替尼和倍替替尼外，公司其他主要在研产品能够有效通过血脑屏障，有望解决肿瘤中枢神经系统转移的临床痛点。

发行人核心技术平台先进性及具体表征如下：

序号	技术平台	核心技术先进性	具体表征
1	肿瘤生物学靶点分析及验证技术	公司结合临床病理学和肿瘤生物学的最新进展，对药物的靶点及生理途径与肿瘤的发生、进展尤其是耐药机制进行全面的相关性分析，以临床价值和患者需求为导向来选择生物学靶点，并通过建立酶学、细胞学和多种体内药效学模型来验证药物的抗肿瘤疗效。同时，公司基于不同种属动物的体内药代动力学数据来分析药物原型和代谢产物的生物利用度、体内暴露量和浓度对靶点的覆盖以及作用时间，进而建立和预测临床定量药理的相关性（PK/PD），进一步确认药物的临床用药剂量的正确选择和抗肿瘤疗效，科学性地提高药物研发的成功率	借助该技术平台，研发团队在酶学、细胞学和多种体内药效学模型中充分验证苏特替尼针对非小细胞肺癌的抗肿瘤疗效，通过 PK/PD 数据合理性来选择动物种属以及完成安全性药理毒理的 GLP 综合评价
2	计算机辅助药物筛选技术	利用创始人多年从事计算机辅助药物设计的专业背景，公司通过筛选成药性高的化合物分子骨架和功能团，并模拟对接蛋白质晶体结构的激酶催化活化中心，依据对 ATP 结合域中溶剂暴露部分、守门域以及 DFG in/out 等区域的不同蛋白质的结构差异，快速设计出具有高活性和选择性的先导化合物，再通过计算先导化合物的物理化学属性、结构指纹等分子特性，结合机器学习、统计建模，进一步优化分子的生物活性、药物代谢和毒性（ADMET），以提高化合物成药性及临床前研发效率	借助公司计算机辅助药物筛选技术设计的苏特替尼先导化合物具有高成药性；在 TL118 研发中实现快速筛选具有高选择性且针对 NTRK 耐药性突变具有较高活性的 TL118 化合物分子，且得益于高选择性，TL118 已在临床试验中展现出良好的安全性
3	有效穿透血脑屏障的药物分子设计技术	公司利用创始人及核心技术团队在药物分子设计领域的丰富知识和经验，结合计算机辅助药物设计方法，在平衡药物疗效和安全性的同时，兼顾分子的溶解性和渗透性以实现有效的生物利用度。在选择合适的功能团和代谢途径来保证药物高成药性的前提下，公司通过优化药物分子的分子量、油水分布系数、极性表面积等物理化学参数，提升化合物分子穿透血脑屏障的性能。基于该技术平台，除早期产品苏特替尼和倍他替尼外，公司后续开发的其他主要在研产品能够有效通过血脑屏障，有望帮助肿瘤中枢神经系	多款在研产品已在临床试验或临床前实验中展现出有效的突破血脑屏障的能力，临床前组织分布实验显示雄、雌大鼠脑组织和血浆中 TL118 暴露量比值分别为 0.547 和 2.12；临床前组织分布实验显示克耐替尼在脑组织中的暴露量比值平均为血浆暴露量的 71.5%，且在 Ia 期临床试验中，10 名非小细胞肺癌脑转移患者在服用克耐替尼后实现 40% 的颅内 ORR，初步展现出良好的颅内活性；临床前组织分布实验显示雄、雌大鼠的脑组织和血浆中 TL938 暴露量比值分别为 0.436 和 0.797；临床前组织分布实验显示

序号	技术平台	核心技术先进性	具体表征
		统转移患者减轻临床症状，延长生存期并提高生活质量	雄、雌大鼠的脑组织和血浆中普替尼暴露量比值分别为 0.37 和 0.25
4	生物标志物驱动的临床转化医学技术	得益于高通量二代测序等技术的快速发展，越来越多的生物标志物被发现和验证，抗肿瘤小分子靶向药的开发已迈入精准医疗乃至个性化医疗的时代。公司在临床实践中积累了丰富的通过生物标志物选择生物学靶点及其相关适应症的经验，以基于二代测序技术的伴随诊断试剂盒为工具，实现临床前研究成果向临床应用的精准转化，并基于生物标志物对临床试验数据进行深层次分析，进而促进对肿瘤发生、进展和耐药机制的基础研究并挖掘临床开发的新方向	基于生物标志物驱动的临床转化医学技术，采取以 NTRK 基因融合阳性的泛癌种为入排标准的篮式临床试验设计，实现了对目标患者群体的精准筛选；基于该技术平台，研发团队还进一步拓展了苏替替尼适应症，其中，对于治疗携带非耐药性 EGFR 非经典突变（如 E709A、E709K、R776H、G724S、G779F 等）、经第三代 EGFR 抑制剂一线治疗后产生的耐药性 EGFR 非经典突变（Ex19del-C797S、Ex19del-G796S、Ex19del-L792H、Ex19del-T854I、Ex19del-G724S、L858R-C797S、L858R-L792H、L858R-T854S 等），目前国内外尚未有靶向药物作为标准治疗手段

（二）公司境内外专利重合的情形，在研产品与境内外专利的对应关系，相关专利的获取方式和来源情况

1、关于公司境内外专利重合的情形

截至本问询回复出具之日，公司已获取境内外授权发明专利合计 30 项（境内 14 项，境外 16 项），其中境内外专利重合的情形（即境内专利与境外专利属于同族专利）具体如下：

序号	专利权人	专利名称	国家/地区	专利号	专利申请日	有效期	备注
1	发行人	作为激酶抑制剂的喹唑啉衍生物及其使用方法	中国	ZL201280049954.0	2012.10.12	20 年	第 1、2 项属于同族专利
2	发行人	Quinazoline derivatives as kinases inhibitors and methods of use thereof	美国	US 9388160	2012.10.12	20 年	
3	发行人	作为激酶抑制剂的取代氨基喹唑啉	中国	ZL201380023396.5	2013.5.7	20 年	第 3、4 项属于同族专利

序号	专利权人	专利名称	国家/地区	专利号	专利申请日	有效期	备注
4	发行人	Substituted aminoquinazolines useful as kinases inhibitors	美国	US 9388170	2013.5.7	20 年	
5	发行人	作为 PI3 激酶抑制剂的吡啶化合物	中国	ZL201480004187.0	2014.1.11	20 年	第 5、6 项属于同族专利
6	发行人	Pyridine compounds used as PI3 kinase inhibitors	美国	US 10173995	2014.1.11	20 年	
7	发行人	作为激酶抑制剂的经取代大环及其使用方法	中国	ZL201580043435.7	2015.8.18	20 年	第 7、8、9 项属于同族专利
8	发行人	Substituted macrocycles useful as kinases inhibitors and methods of use thereof	美国	US 10159663	2015.8.18	20 年	
9	发行人	Substituted macrocycle as kinase inhibitors	日本	JP6609308B	2015.8.18	20 年	
10	德润玉成	取代的喹啉类作为布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂	中国	ZL201380016527.7	2013.4.3	20 年	第 10、11、12 项属于同族专利
11	德润玉成	Substituted quinolines as bruton's tyrosine kinases inhibitors	美国	US9353062	2013.4.3	20 年	
12	德润玉成	Substituted quinolines as bruton's tyrosine kinase inhibitors	欧洲	EP2833886	2013.4.3	20 年	
13	德润玉成	双环化合物作为激酶的抑制剂	中国	ZL201380024795.3	2013.5.13	20 年	第 13、14 项属于同族专利
14	发行人	Bicyclic compounds as kinases inhibitors	美国	US9550738	2013.5.13	20 年	
15	江苏迈度	作为激酶抑制剂的取代杂环化合物及其使用方法	中国	ZL201080027836.0	2010.6.24	20 年	第 15、16 项属于同族专利

序号	专利权人	专利名称	国家/地区	专利号	专利申请日	有效期	备注
16	发行人	Substituted heterocyclic compounds as kinases inhibitors and methods of use thereof	美国	US8748453	2010.6.24	20 年	
17	江苏迈度	作为 EGFR-T790M 激酶抑制剂的取代的嘧啶类化合物	中国	ZL201580007044.X	2015.2.3	20 年	第 17、18、19、20 项属于同族专利
18	江苏迈度	Substituted pyrimidines useful as egfr-t790m kinase inhibitors	美国	US 10167264	2015.2.3	20 年	
19	江苏迈度	Substituted pyrimidines useful as egfr-t790m kinase inhibitors	欧洲	EP3102571	2015.2.3	20 年	
20	江苏迈度	The pyrimidinium compounds substituted with EGFR T 790 M KINASE INHIBITORS	日本	JP6257787B	2015.2.3	20 年	
21	发行人	可用作激酶抑制剂的被取代的吡唑并嘧啶	中国	ZL201880051836.0	2018.8.9	20 年	
22	发行人	Substituted Pyrazolo pyrimidines useful as kinase inhibitors	日本	JP6916562B	2018.8.9	20 年	第 21、22、23、24 项属于同族专利
23	发行人	Substituted Pyrazolo pyrimidines useful as kinases inhibitors	美国	US11344553	2018.8.9	20 年	
24	发行人	Substituted Pyrazolopyrimi	欧洲	EP3661935	2018. 8. 9	20 年	

序号	专利权人	专利名称	国家/地区	专利号	专利申请日	有效期	备注
		dines useful as kinases inhibitors					

2、在研产品与境内外专利的对应关系

截至本问询回复出具之日，公司境内外已授权专利与在研产品对应关系具体如下：

序号	在研产品	对应专利名称	专利权人	专利类型	专利号	授予国家/地区
1	苏特替尼	作为激酶抑制剂的取代杂环化合物及其使用方法	江苏迈度	发明专利	ZL201080027836.0	中国
		Substituted heterocyclic compounds as kinases inhibitors and methods of use thereof	发行人	发明专利	US8748453	美国
2	TL118	可用作激酶抑制剂的被取代的吡唑并嘧啶	发行人	发明专利	ZL201880051836.0	中国
		Substituted Pyrazolo pyrimidines useful as kinase inhibitors	发行人	发明专利	JP6916562B	日本
		Substituted Pyrazolo pyrimidines useful as kinases inhibitors	发行人	发明专利	US11344553	美国
		Substituted Pyrazolopyrimidines useful as kinases inhibitors	发行人	发明专利	EP3661935	欧洲
3	克耐替尼	作为 EGFR-T790M 激酶抑制剂的取代的嘧啶类化合物	江苏迈度	发明专利	ZL201580007044.X	中国
		Substituted pyrimidines useful as egfr-t790m kinase inhibitors	江苏迈度	发明专利	US 10167264	美国
		Substituted pyrimidines useful as egfr-t790m kinase inhibitors	江苏迈度	发明专利	EP3102571	欧洲

序号	在研产品	对应专利名称	专利权人	专利类型	专利号	授予国家/地区
		The pyrimidinium compounds substituted with EGFR T 790 M KINASE INHIBITORS	江苏迈度	发明专利	JP6257787B	日本
4	普维替尼	取代的喹啉类作为布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂	德润玉成	发明专利	ZL201380016527.7	中国
		Substituted quinolines as bruton's tyrosine kinases inhibitors	德润玉成	发明专利	US9353062	美国
		Substituted quinolines as bruton's tyrosine kinase inhibitors	德润玉成	发明专利	EP2833886	欧洲
		(E)-N-(3-氟基-7-乙氧基-4-((4-苯氧基苯基)氨基)喹啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺马来酸盐及晶型	发行人	发明专利	ZL201880072985.5	中国
5	TL117	作为 PI3 激酶抑制剂的吡啶化合物	发行人	发明专利	ZL201480004187.0	中国
		Pyridine compounds used as PI3 kinase inhibitors	发行人	发明专利	US 10173995	美国
6	TL938	双环化合物作为激酶的抑制剂	德润玉成	发明专利	ZL201380024795.3	中国
		Bicyclic compounds as kinases inhibitors	发行人	发明专利	US9550738	美国
7	倍他替尼	作为激酶抑制剂的取代氨基喹唑啉	发行人	发明专利	ZL201380023396.5	中国
		Substituted aminoquinazolines useful as kinases inhibitors	发行人	发明专利	US 9388170	美国

3、相关专利的获取方式和来源情况

截至本问询回复出具之日，公司已获取境内外授权发明专利合计 30 项，其中 23 项专利系公司原始取得，7 项专利系受让取得，具体如下：

序号	专利权人	专利名称	专利号	专利类型	专利申请日	授权国家/地区	取得方式
1	发行人	作为激酶抑制剂的喹唑啉衍生物及其使用方法	ZL201280049954.0	发明专利	2012.10.12	中国	原始取得
2	发行人	作为激酶抑制剂的取代氨基喹唑啉	ZL201380023396.5	发明专利	2013.5.7	中国	原始取得
3	发行人	作为 PI3 激酶抑制剂的吡啶化合物	ZL201480004187.0	发明专利	2014.1.11	中国	受让取得
4	发行人	作为激酶抑制剂的经取代大环及其使用方法	ZL201580043435.7	发明专利	2015.8.18	中国	原始取得
5	德润玉成	取代的喹啉类作为布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂	ZL201380016527.7	发明专利	2013.4.3	中国	受让取得
6	德润玉成	双环化合物作为激酶的抑制剂	ZL201380024795.3	发明专利	2013.5.13	中国	受让取得
7	江苏迈度	作为激酶抑制剂的脲衍生物	ZL201080028404.1	发明专利	2010.6.8	中国	原始取得
8	江苏迈度	作为激酶抑制剂的取代杂环化合物及其使用方法	ZL201080027836.0	发明专利	2010.6.24	中国	受让取得
9	江苏迈度	作为激酶抑制剂的取代的吡唑并嘧啶类化合物	ZL201480029171.5	发明专利	2014.5.21	中国	原始取得
10	江苏迈度	作为 EGFR-T790M 激酶抑制剂的取代的嘧啶类化合物	ZL201580007044.X	发明专利	2015.2.3	中国	原始取得
11	发行人	作为 IDH2 抑制剂的杂环化合物	ZL201680027567.5	发明专利	2016.5.6	中国	原始取得

序号	专利权人	专利名称	专利号	专利类型	专利申请日	授权国家/地区	取得方式
12	发行人	用于压片的碳酸司维拉姆	ZL201780037474.5	发明专利	2017.6.14	中国	原始取得
13	发行人	可用作激酶抑制剂的被取代的吡唑并嘧啶	ZL201880051836.0	发明专利	2018.8.9	中国	原始取得
14	发行人	(E)-N-(3-氟基-7-乙氧基-4-((4-苯氧基苯基)氨基)喹啉-6-基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺马来酸盐及晶型	ZL201880072985.5	发明专利	2018.11.20	中国	原始取得
15	发行人	Substituted heterocyclic compounds as kinases inhibitors and methods of use thereof	US8748453	发明专利	2010.6.24	美国	受让取得
16	德润玉成	Substituted quinolines as bruton's tyrosine kinases inhibitors	US9353062	发明专利	2013.4.3	美国	原始取得
17	德润玉成	Substituted quinolines as bruton's tyrosine kinase inhibitors	EP2833886	发明专利	2013.4.3	欧洲	原始取得
18	发行人	Bicyclic compounds as kinases inhibitors	US9550738	发明专利	2013.5.13	美国	受让取得
19	江苏迈度	Substituted pyrimidines useful as egfr-t790m	US 10167264	发明专利	2015.2.3	美国	原始取得

序号	专利权人	专利名称	专利号	专利类型	专利申请日	授权国家/地区	取得方式
		kinase inhibitors					
20	发行人	Pyridine compounds used as PI3 kinase inhibitors	US 10173995	发明专利	2014.1.11	美国	受让取得
21	发行人	Quinazoline derivatives as kinases inhibitors and methods of use thereof	US 9388160	发明专利	2012.10.12	美国	原始取得
22	发行人	Substituted aminoquinazolines useful as kinases inhibitors	US 9388170	发明专利	2013.5.7	美国	原始取得
23	江苏迈度	Substituted pyrazolopyrimidines as kinases inhibitors	US 9694011	发明专利	2014.5.21	美国	原始取得
24	发行人	Substituted macrocycles useful as kinases inhibitors and methods of use thereof	US 10159663	发明专利	2015.8.18	美国	原始取得
25	江苏迈度	Substituted pyrimidines useful as egfr-t790m kinase inhibitors	EP3102571	发明专利	2015.2.3	欧洲	原始取得
26	发行人	Substituted Pyrazolo pyrimidines useful as kinase inhibitors	JP6916562B	发明专利	2018.8.9	日本	原始取得

序号	专利权人	专利名称	专利号	专利类型	专利申请日	授权国家/地区	取得方式
27	江苏迈度	The pyrimidinium compounds substituted with EGFR T 790 M KINASE INHIBITORS	JP6257787B	发明专利	2015.2.3	日本	原始取得
28	发行人	Substituted macrocycle as kinase inhibitors	JP6609308B	发明专利	2015.8.18	日本	原始取得
29	发行人	Substituted Pyrazolo pyrimidines useful as kinases inhibitors	US11344553	发明专利	2018.8.9	美国	原始取得
30	发行人	SUBSTITUTED PYRAZOLOPYRIMIDINES USEFUL AS KINASES INHIBITORS	EP3661935	发明专利	2018. 8. 9	欧洲	原始取得

上述 7 项通过受让取得的专利均由公司实际控制人 DAWEI ZHANG（张大为）发明，其中专利“Bicyclic compounds as kinases inhibitors”（专利号：US9550738）系由发行人子公司德润玉成转让至发行人，其他专利的转让方为公司实际控制人 DAWEI ZHANG（张大为）或实际控制人控制的主体 MEDOLUTION，均为无偿转让，不存在纠纷或潜在纠纷。

（三）开发有效穿透血脑屏障的小分子靶向创新药的技术门槛，衡量技术先进性的主要指标，技术上需要有效穿透血脑屏障的药物品种及近年成功获批及研发失败的情况，研发上相较于其他技术是否存在较大风险，公司穿透血脑屏障的分子设计技术是否能普遍应用于公司其他管线

1、开发有效穿透血脑屏障的小分子靶向创新药的技术门槛

血脑屏障是血液与脑组织之间的一种特殊屏障，主要包括血液-脑组织屏障、血液-脑脊液屏障、脑脊液-脑组织屏障等。血脑屏障的生理功能是阻止大部分微生物、毒素、大分子物质及一些外源化合物从血液循环系统进入脑组织，以维持大脑内环境相对稳定，保护中枢神经系统功能，减少脑损伤的发生概率。然而，血脑屏障在保护脑组织安全的同时，也限制了大多数小分子药物、抗体药物等进入脑组织，超过 98% 的小分子药物和几乎 100% 的大分子药物受到血脑屏障的阻碍难以在脑部发挥疗效，严重限制中枢神经系统疾病（包括中枢神经系统转移性肿瘤）的治疗³⁶，临床亟需能够有效穿透血脑屏障并能够在颅内达到较高暴露量和较长暴露时间的创新药物。

某些具备亲脂性高、相对分子质量小和氢键数少等基本理化性质的小分子化合物能够通过脂质介导的自由扩散穿透血脑屏障，但绝大部分小分子药物和所有的大分子药物都不满足该要求³⁷。具体而言，候选分子一般需要具备如下特征³⁸：

影响因素	性质特征
相对分子质量	相对分子质量一般在 400 ~ 600 或更低
亲脂性	油-水分配系数 $\log P$ 值应为 1.5 ~ 2.7; 生理 pH 值下的油-水分配系数 $\log D$ 值应为 0 ~ 3
极性表面积 (PSA)	CNS 药物的 PSA，一般比较小，有效透过血脑屏障的 PSA 约为 60 ~ 90 $\text{\AA}^2$ ；当 PSA 从 52 $\text{\AA}^2$ 增至 105 $\text{\AA}^2$ 时，血脑屏障透过性降至 1/100
分子柔性	生理条件下的分子构象影响透过血脑屏障的难易程度，分子柔性有利于药物递送，多数 CNS 药物的旋转键少于 5 个，一般不超过 8 个
电性	对于候选药物，pH 值为 7 ~ 8，最好带正电荷，pKa 应为 7.5 ~ 10.5
代谢稳定性	药物通过口服给药时可能发生肝脏首过效应，理想情况是 60 min 后仍能保持初始浓度的 80% 以上
蛋白结合	理想的 CNS 药物不应是外排泵（如 P-gp）的底物，在血液中与血清白蛋白的亲合力 K_d 应大于 $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$
水溶性	药物溶解度应大于 $60 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，确保最大限度的脑摄取

跨血脑屏障实现药物脑递送的策略一般包括干扰血脑屏障的紧密连接或外排系统、提高候选分子的血脑屏障透过性、载体偶联药物的脑递送等。然而，有效的药物脑递送，穿过血脑屏障只是第一步，还应考虑如何在大脑中穿透并达到

³⁶ Strategies for Structural Modification of Small Molecules to Improve Blood–Brain Barrier Penetration: A Recent Perspective. Journal of Medicinal Chemistry

³⁷ Drug transport across the blood–brain barrier. Journal of cerebral blood flow & metabolism

³⁸ 跨血脑屏障的药物递送策略研究进展。药学进展

病理部位的靶区，考虑 CNS 溶质清除的各种机制，这些会影响到药物的有效性和安全性。因此，对小分子药物而言，在不降低药物有效性的前提下，对分子进行合理的设计和修饰（如药物官能团的替换、新增或减少），综合考虑候选分子的相对分子质量、亲脂性、电性等多个特征，提高药物对血脑屏障的透过性，在药效、安全性、血脑屏障穿透性之间达到合理的平衡，从而使药物分子能够高效、安全地达到病理部位，实现在中枢神经系统中的充分暴露并且发挥作用，这一分子设计及优化过程具备较高的技术门槛。

基于有效穿透血脑屏障的药物分子设计技术，并且结合计算机辅助药物筛选技术平台等核心技术，除公司前期研发的苏特替尼和倍他替尼外，基于当前试验数据，公司后续开发的 6 款处于临床试验阶段的在研产品显示均能有效穿透血脑屏障，已形成较高的技术门槛和长期竞争优势。

2、衡量技术先进性的主要指标

临床前阶段，常用于评价血脑屏障透过性质的实验参数主要包括：脑与血浆中全药浓度的比值（B/P，反映化合物的分布情况）、表观渗透系数（ P_{app} ，衡量化合物过脑速率）、外排率（ER，反映化合物被运送出大脑的能力）、游离药物在脑与血浆中比值（ $K_{p,uu}$ 或 $C_{b,u}/C_{p,u}$ ，反映游离化合物的分布情况）、游离药物在血浆和脑及脑脊液中的浓度（ $C_{p,u}$ ， $C_{b,u}$ ， C_{CSF} ，评价药物在各组织中的游离浓度）、游离比例分数（ $f_{u,p}$ ， $f_{u,b}$ ，血浆和脑组织游离比例分数主要用于将常规 PK 参数换算成为游离药物参数）等³⁹。

临床阶段，由于可用于研究的脑转移肿瘤的人体组织样本难以获取，直接衡量药物血脑屏障透过性质的实验参数较难获得，因此临床上主要使用颅内客观缓解率（CNS ORR）、颅内疾病控制率（CNS DCR）等疗效终点指标来评估透脑药物的有效性⁴⁰。

总体而言，能够有效穿透血脑屏障的肿瘤小分子靶向创新药需要在临床前阶段通过脑与血浆中全药浓度的比值等实验参数进行评估，此后在临床阶段还需用颅内客观缓解率等疗效指标进行验证。

³⁹ Demystifying Brain Penetration in Central Nervous System Drug Discovery. Journal of Medicinal Chemistry

⁴⁰ Targeting brain metastases in breast cancer. Cancer Treatment Reviews

3、技术上需要有效穿透血脑屏障的药物品种及近年成功获批及研发失败的情况，研发上相较于其他技术是否存在较大风险

对于中枢神经系统疾病，如阿尔兹海默病、帕金森病、多发性硬化、脑肿瘤等，一般在开发相关疾病治疗药物时，实现跨血脑屏障进行药物递送是不得不面对的挑战。在非肿瘤领域疾病如多发性硬化，现有治疗药物大多通过作用于外周免疫系统发挥疗效，而对中枢神经系统内的炎症作用有限，因此能够穿透血脑屏障而直接作用于中枢神经系统的治疗药物弥补了现有药物的不足，成为近期研发备受关注的领域。在脑肿瘤领域，现有大部分药物由于分子量较大、水溶性较低等因素难以通过血脑屏障，无法达到疗效浓度从而有效治疗脑肿瘤，因此针对脑肿瘤患者设计并开发有效穿透血脑屏障的药物存在非常迫切的临床需求。

脑肿瘤分为原发性脑肿瘤和继发性脑肿瘤。在原发性脑肿瘤中，胶质瘤最为普遍，在恶性脑肿瘤中占比约 80%，其中 GBM（胶质母细胞瘤）是最常见、侵袭性最高的恶性肿瘤，也一直是创新药开发的重点。继发性脑肿瘤常见于肺癌及乳腺癌转移患者。考虑中枢神经系统疾病种类较多，因此以上述较为常见的胶质母细胞瘤、肺癌及乳腺癌脑转移为例，近年主要成功获批及失败的情况具体如下：

公司简称	药品	靶点	适应症	临床试验编号	有效性数据 ¹	血脑屏障穿透性数据	研发进展
默沙东	替莫唑胺 ²	/	胶质母细胞瘤	NCT01062399	mPFS: 10.2 月 mOS: 21.2 月	替莫唑胺在 50mg/kg 时小鼠的脑/血浆分布比约 0.65 ³	已获批, 用于 GBM 患者的治疗
诺华制药	依维莫司 ²	mTOR	胶质母细胞瘤	NCT01062399	mPFS: 8.2 月 mOS: 16.5 月	依维莫司在 1mg/kg 时小鼠的脑/血浆分布比约 0.3 ⁴	已获批, 用于 GBM 患者的治疗
艾伯维	Depatux-M ²	EGFR	胶质母细胞瘤	NCT02343406	mPFS: 1.9 月 mOS: 7.9 月	/	未达到主要临床终点, 已终止在该适应症的后续开发
西雅图基因技术	妥卡替尼 ⁵	HER2	HER2 阳性乳腺癌伴随脑转移	NCT02614794	mPFS: 7.6 月 mOS: 15.7 月	妥卡替尼在小鼠脑组织中比在血浆中有更高的分布 ⁶	已获批, 和曲妥珠单抗、化疗联用于 HER2 阳性乳腺癌脑转移二线治疗
葛兰素史克	拉帕替尼 ⁵	EGFR, HER2, ERK-1, ERK-2, AKT	HER2 阳性乳腺癌伴随脑转移	NCT00263588	mPFS: 2.4 月 ORR: 6%	拉帕替尼单药在小鼠大脑中的分布非常有限 ⁷	用于治疗脑转效果不明显
勃林格殷格翰	阿法替尼 ⁸	EGFR	HER2 阳性乳腺癌伴随脑转移	NCT01441596	mPFS: 11.9 月 患者获益比例: 30%	阿法替尼 7.5mg/kg 时小鼠的脑/血浆分布比<0.36 ⁹	未达到临床终点, 已终止在该适应症的后续开发
罗氏	阿来替尼 ¹⁰	ALK、RET	未经治疗的 ALK 阳性非小细胞肺癌	NCT02075840	ORR: 81% 59% 的患者 DOR 达到 12 月或以上	阿来替尼体外实验中脑/血浆分布比 0.63~0.94 ¹¹	事后亚组分析表明阿来替尼在中枢神经系统中显示出有意义的

公司简称	药品	靶点	适应症	临床试验编号	有效性数据 ¹	血脑屏障穿透性数据	研发进展
							治疗效果，但暂时未针对脑转移适应症正式获批
辉瑞	劳拉替尼 ¹²	ALK、ROS1	经治疗的 ALK 阳性非小细胞肺癌	NCT01970865	ORR: 60% mDOR: 19.5 月	劳拉替尼临床前研究脑脊液（CSF）/ 血浆（未结合）的平均比率为 0.75 ¹³	事后亚组分析表明劳拉替尼在中枢神经系统中显示出有意的治疗效果，但暂时未针对脑转移适应症获批
阿斯利康	奥希替尼 ¹⁴	EGFR	EGFR 阳性非小细胞肺癌	NCT02228369	mPFS: 8.6 月 ORR: 41%	奥希替尼（25mg/kg 剂量）在 小鼠脑组织中脑/血浆峰值浓度比=3.41 ¹⁵	事后亚组分析表明奥希替尼在中枢神经系统中显示出有意的治疗效果，目前未正式获批该适应症，但已被《肺癌脑转移中国治疗指南（2021 年版）》推荐使用

注：¹ 有效性数据均为在中枢神经系统中的数据

数据来源：²Clinicaltrials.gov; ³Improved Brain Penetration and Antitumor Efficacy of Temozolomide by Inhibition of ABCB1 and ABCG2. Neoplasia;

⁴Pharmacology/Toxicology Review and Evaluation: Application No.22-334; ⁵Tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in HER2-positive breast cancer;

⁶Tukysa (Tucatinib) Assessment Report. European Medicines Agency; ⁷Lapatinib distribution in HER2 overexpressing experimental brain metastases of breast

cancer; ⁸Afatinib alone or afatinib plus vinorelbine versus investigator's choice of treatment for HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after

trastuzumab, lapatinib, or both (LUX-Breast 3): a randomised, open-label, multicentre, phase 2 trial; ⁹Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs

in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity; ¹⁰Alectinib label; ¹¹Antitumor activity of the selective

ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases; ¹²Lorlatinib label; ¹³Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer; ¹⁴Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study; ¹⁵Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity

根据上表，默沙东制药的替莫唑胺已于 2007 年在中国获批用于 GBM 患者的治疗，诺华制药的依维莫司于 2013 年在中国获批用于 GBM 患者的治疗。2019 年，艾伯维宣布其抗体偶联药物 Depatux-M 针对 GBM 患者的 III 期研究项目由于中期分析结果显示与安慰剂组对照之下接受 Depatux-M 治疗的患者没有获得生存期方面的益处而中止。继发性脑肿瘤中，针对乳腺癌脑转移，西雅图基因技术的妥卡替尼于 2020 年在美国获批上市，用于治疗不可切除的局部晚期或转移性 HER2 阳性乳腺癌患者（包括脑转移患者），在脑转移患者中，妥卡替尼治疗组中位无进展生存期为 7.6 月，相比对照组有提升 1.8 月，中位总生存期为 15.7 月，相较对照组提升 2.1 月。在此之前，无相关药物获批用于治疗 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者，拉帕替尼、阿法替尼等药物由于血脑屏障穿透性不足，临床数据显示针对于乳腺癌脑转移患者疗效获益不明显。针对 ALK 阳性的肺癌脑转移，罗氏的阿来替尼于 2017 年在美国获批转移性 ALK 阳性非小细胞肺癌，事后亚组分析显示使用阿来替尼的患者颅内 ORR 达到 81%，颅内 DOR 达到 12 个月的比例为 59%；辉瑞的劳拉替尼于 2018 年在美国获批转移性 ALK 阳性非小细胞肺癌，事后亚组分析显示颅内 ORR 达到 60%，mDOR 为 19.5 月，但截至目前阿来替尼及劳拉替尼均未正式获批脑转移适应症。针对 EGFR 阳性的非小细胞肺癌脑转移患者，已上市的一二代 EGFR-TKI 的血脑屏障穿透能力较弱，并且存在后期获得性耐药问题，导致患者颅内疾病进展严重，目前临床上主要使用血脑屏障穿透性相对较强的奥希替尼作为治疗药物。根据现有的临床循证数据，EGFR-TKI 脑转移患者的 PFS 生存获益相较于全部患者明显更低，BLOOM Study 显示奥希替尼的颅内 ORR 为 41%，脑转移患者仍有巨大的临床需求以期更佳的生存获益。

尽管开发有效穿透血脑屏障的小分子靶向创新药具有较高的技术门槛，但公司已建立起有效穿透血脑屏障的药物分子设计技术，在此基础上进行的研发相较于其他技术并不存在较大风险。一方面，药物的穿透血脑屏障特性可以在临床前试验中充分进行验证，以降低后续的研发风险。另一方面，公司研发的药物在具备穿透血脑屏障的基础上，并未引发安全性等问题。以 TL118 为例，临床前组织分布实验数据显示，按照 20mg/kg 对大鼠灌胃给予 TL118 后，雄性大鼠和雌性大鼠的脑组织和血浆中 TL118 暴露量比值分别为 0.547 和 2.12，提示 TL118 具有较强的穿透血脑屏障的能力。另外，TL118 已在 I 期临床试验中展现出良好

的安全性，截至 2021 年 10 月 28 日，所有剂量组的不良反应均为 1-2 级，未报告 3 级或以上的不良反应，且未发生因不良反应导致的剂量下调、剂量中断或停药。然而，已获批上市的 TRK 抑制剂拉罗替尼和恩曲替尼因不良反应导致剂量下调、剂量中断的比例较高。

拉罗替尼、恩曲替尼及 TL118 因不良反应导致剂量下调、剂量中断或停药的比例

事件类型	拉罗替尼 ¹	恩曲替尼 ²	TL118 ³
剂量下调	37%	28%	0
剂量中断		46%	0
停药	13%（永久停药）	9%	0

注：上述数据非头对头对比研究，均为临床阶段数据

数据来源：¹Larotrectinib Multi-discipline Review Report；²Entrectinib Multi-discipline Review Report；³截至 2021 年 10 月 28 日针对 I 期临床试验的统计结果

4、公司穿透血脑屏障的分子设计技术是否能普遍应用于公司其他管线

公司利用创始人及核心技术团队在药物分子设计领域的丰富知识和经验，结合计算机辅助药物设计方法，在平衡药物疗效和安全性的同时，兼顾分子的溶解性和渗透性以实现有效的生物利用度。在选择合适的功能团和代谢途径来保证药物高成药性的前提下，公司通过优化药物分子的分子量、油水分布系数、极性表面积等物理化学参数，充分利用了其药物代谢和药代动力学的独特理解，能够克服传统透脑药物的难点，有效提升化合物分子穿透血脑屏障的性能。公司进一步通过临床前试验以验证药物分子的血脑屏障穿透性，在确保其高成药性及穿透力的前提下再推动药物分子的后续开发，在充分发挥公司技术平台的优势下，最大程度地降低了相关研发风险。

目前，主要产品克耐替尼的临床试验结果充分验证了上述技术平台的先进性及可行性。基于该技术平台，公司已陆续开发了一系列能够有效通过血脑屏障的后续管线并获得了优异的相关试验数据，有望帮助肿瘤中枢神经系统转移患者延长生存期并提高生活质量，进一步验证了公司穿透血脑屏障的分子设计技术的平台型特征以及普遍应用于其他管线的可行性。上述管线的相关试验数据如下：

产品名称	穿透血脑屏障能力相关试验数据
TL118	临床前组织分布实验数据显示，雄、雌大鼠脑组织和血浆中 TL118 暴露量比值分别为 0.547 和 2.12
克耐替尼	临床前组织分布实验数据显示，克耐替尼在脑组织中的暴露量平均为血浆暴露量的 71.5%，提示克耐替尼能够有效穿透血脑屏障。同时，在 Ia 期临床试验中，10 名存在脑转移的非小细胞肺癌患者在接受克耐替尼治疗后实现 40% 的颅内缓解率，疾病控制率为 100%，其中 1 名患者在奥希替尼耐药后入组，接受克耐替尼每天一次给药治疗后，颅内病灶缩小 43.2%，初步展现出良好的临床颅内活性
TL938	临床前组织分布实验数据显示，按照 3mg/kg 对大鼠灌胃给予 TL938 后，雄、雌性大鼠的脑组织和血浆中 TL938 暴露量比值分别为 0.436 和 0.797
TL117	临床前组织分布实验数据显示，按照 2mg/kg 对大鼠灌胃给予 TL117 后，雄、雌大鼠的脑组织和血浆中 TL117 的代谢物暴露量比值分别为 2.000 和 1.959
TL139	临床前组织分布实验数据显示，按照 1mg/kg 对大鼠灌胃给予 TL139 后，雄、雌大鼠的脑组织和血浆中 TL139 的代谢物暴露量比值分别为 0.968 和 0.788
普维替尼	临床前组织分布实验数据显示，按照 10mg/kg 对大鼠灌胃给予普维替尼后，雄、雌大鼠的脑组织和血浆中普维替尼暴露量比值分别为 0.37 和 0.25

（四）DAWEI ZHANG（张大为）用于出资专有技术具体情况及形成过程，与当前核心技术、产品管线、在研技术或管线的关系，相关技术与 DAWEI ZHANG（张大为）配偶 XIAOYANG XIA（夏晓阳）及其前任职单位存在关系，相关技术是否存在纠纷或潜在纠纷

1、DAWEI ZHANG（张大为）用于出资专有技术具体情况及形成过程

DAWEI ZHANG（张大为）通过其控制的 MEDOLUTION 及苏州方略对发行人及江苏迈度实施过 2 次专有技术作价出资，具体情况如下：

（1）江苏迈度

2009 年 10 月 15 日，MEDOLUTION、苏中药业等共同签署了《中外合资江苏迈度药物研发有限公司章程》。根据该等文件，MEDOLUTION 认缴出资总额为人民币 2,300 万元，其中，以无形资产认缴出资人民币 2,100 万元。

2010 年 7 月 7 日，MEDOLUTION 与江苏迈度签署《专有技术所有权转移协议》，根据该协议，MEDOLUTION 与江苏迈度同意 MEDOLUTION 将“杂环

环合物作为磷酸二酯酶的抑制剂”“取代的吡唑化合物作为激酶的抑制剂”“取代的氨基吡啶化合物作为激酶抑制剂和应用方法”“三环环合物用于治疗神经退行性疾病的研发”“吡咯衍生物作为激酶的抑制剂”“取代的吡唑作为病毒的抑制剂”“脲素衍生物作为激酶抑制剂”“三环化合物作为多 ADP 核糖聚合酶的抑制剂”共八项专有技术（以下合称“八项专有技术”）的相关资料全部转让至江苏迈度。

2010 年 8 月 19 日，泰州中兴房地产估价资产评估有限公司出具《资产评估报告》（中兴评报字[2010]A041 号）。根据该报告书，截至 2010 年 8 月 19 日，MEDOLUTION 拥有的八项专有技术的评估值为人民币 2,173.54 万元。为进一步验证用于出资的无形资产的价值，2021 年 2 月 26 日，坤元评估出具《关于<迈德药物研发技术有限公司无形资产评估报告书>（中兴评报字[2010]A041 号）的复核报告》（坤元评咨[2021]1-9 号），八项专有技术的复核评估结果为 2,290.00 万元，与原评估值相比不存在差异较大的情形。

2010 年 9 月 28 日，江苏中兴会计师事务所泰州开发区分所出具《验资报告》（苏中兴分验字[2010]038 号）。根据该报告，截至 2010 年 9 月 28 日，江苏迈度已收到股东 MEDOLUTION 以无形资产方式作价出资的人民币 2,100 万元。

（2）韬略有限

2011 年 1 月 19 日，苏州方略、鸿运华宁、欧阳强签署《苏州韬略生物科技有限公司章程》。根据该等文件，苏州方略认缴出资总额为人民币 1,800 万元，其中，以无形资产认缴出资人民币 1,700 万元。

2013 年 1 月 8 日，韬略有限召开股东会并作出决议，同意苏州方略以一项专有技术（以酪氨酸激酶 ELM4-ALK 为靶点的抗肺癌 1.1 类新药 TL108 技术）作价人民币 1,700 万元对韬略有限出资。

2013 年 2 月 20 日，苏州博正资产评估有限公司出具《资产评估报告书》（苏博正评报字（2013）第 BZ13002 号）。根据该报告书，截至 2012 年 12 月 31 日，苏州方略拥有的专有技术“以酪氨酸激酶 ELM4-ALK 为靶点的抗肺癌 1.1 类新药 TL108 技术”的评估值为人民币 1,738.88 万元。为进一步验证用于出资的无

形资产的价值，2021 年 2 月 26 日，坤元评估出具《关于<苏州韬略生物科技有限公司拟接受专有技术投资入股评估项目资产评估报告书>[苏博正评报字（2013）第 BZ13002 号]的复核报告》（坤元评咨[2021]1-10 号）。根据该报告，专有技术“以酪氨酸激酶 ELM4-ALK 为靶点的抗肺癌 1.1 类新药 TL108 技术”的复核评估结果为人民币 1,870 万元，与原评估值相比不存在差异较大的情形。

2013 年 2 月 20 日，韬略有限与苏州方略签署《专有技术所有权转移协议》。根据该协议，韬略有限与苏州方略同意苏州方略将专有技术“以酪氨酸激酶 ELM4-ALK 为靶点的抗肺癌 1.1 类新药 TL108 技术”作价人民币 1,700 万元对韬略有限出资。截至 2013 年 2 月 20 日，该专有技术已转至韬略有限。

2013 年 3 月 5 日，苏州仲华会计师事务所出具《验资报告》（苏仲会验字[2013]0022 号）。根据该报告，截至 2013 年 2 月 20 日，韬略有限已收到股东苏州方略以无形资产方式缴纳的注册资本（实收资本）人民币 1,700 万元。

上述用于作价出资的专有技术的形成过程如下：

序号	出资对象	专有技术名称	形成过程
1	江苏迈度	杂环化合物作为磷酸二酯酶的抑制剂	磷酸二酯酶-5（PDE-5）抑制剂是一种用于治疗肺动脉高压患者的靶向治疗方案，可减缓肺动脉高压的进展，甚至可以逆转肺动脉高压对心脏和肺部的一些损害。DAWEI ZHANG（张大为）于2009年4月开始相关领域的研究，并设计出选择性的磷酸二酯酶-5的前导化合物，拟用于肺动脉高压的治疗。
2		取代的吡唑化合物作为激酶的抑制剂	间质表皮转化因子（c-Met）是一种受体酪氨酸激酶，可引发多种不同的癌症，如肾癌、胃癌、非小细胞肺癌、中枢神经系统肿瘤等。通过小分子抑制剂靶向c-Met的ATP结合位点是抑制酪氨酸激酶的一种策略，DAWEI ZHANG（张大为）于2009年5月开始相关领域的研究，设计出了选择性的酪氨酸激酶c-Met抑制剂，可以用于治疗多种癌症尤其是由于c-Met蛋白过表达导致的非小细胞肺癌。
3		取代的氨基吡啶化合物作为激酶抑制剂和应用方法	托法替尼（Tofacitinib）是一种JAK抑制剂，可有效抑制JAK1和JAK3的活性，阻断多种炎症细胞因子的信号转导。氘是天然存在的原子，通常与碳形成比其同位素氢更强的键，富含氘的化合物有望改善原化合物的药代动力学和代谢特性。DAWEI ZHANG（张大为）于2009年5月开始相关领域的研究，设计出了氘代托法替尼，通过改变托法替尼的药代动力学特点，延长托法替尼的半衰期，减少给药的频率，提高类风湿性关节炎临床使用的依从性。
4		三环化合物用于治疗神经退行性疾病的研发	Dimebon（Latrepirdine）系阿尔茨海默病的潜在疗法，一项关于该产品于俄罗斯进行的II期临床研究情况曾发表于2008年的《The Lancet》杂志。基于此文献及临床结果，DAWEI ZHANG（张大为）在2009年4月设计出氘代的Dimebon，目标通过减少三环化合物的代谢薄弱部分来提高其生物利用度，从而实现对阿尔茨海默病潜在的更好疗效。
5		吡咯衍生物作为激酶的抑制剂	基于激酶领域丰富的分子设计经验，DAWEI ZHANG（张大为）在研发过程中发现了三个候选化合物，并于2009年6月申请了临时专利。经过临床前的合成、生物学活性的筛选等实验验证，发行人在此基础上陆续开发出EGFR抑制剂苏特替尼和三代EGFR抑制剂克耐替尼，并陆续申请了相关专利。苏特替尼目前针对适应症1，2，3均处于临床试验阶段；克耐替尼系EGFR/BTK双靶点抑制剂，同时具有独特的入脑通透性和分子结构高成药性，目前正处于临床试验阶段。
6		取代的吡唑作为病毒的抑制剂	Lersivirine（UK-453,061）是一种新型的第二代非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI）。在一个IIb阶段的临床研究中，在未接受治疗的HIV患者中，两种Lersivirine剂量在48周内显示出与依非韦伦大致相当的疗效，DAWEI ZHANG（张大为）于2009年5月开始相关领域的研究并设计出Lersivirine的

			氘代化合物，优化其药代动力学的特性，旨在延长并获得对HIV病毒的更好的抑制效果。
7		脲素衍生物作为激酶抑制剂	瑞格菲尼是一种多激酶抑制剂，通过抑制肿瘤血管生成、肿瘤细胞新生及肿瘤微环境，来抑制肿瘤生长。DAWEI ZHANG（张大为）于2009年6月开始相关领域的研究，设计了氘代瑞格菲尼化合物，延长了半衰期同时提升了生物利用度，并形成专利“作为激酶抑制剂的脲衍生物”（ZL201080028404.1）。
8		三环化合物作为多ADP核糖聚合酶的抑制剂	PARP抑制剂是一种靶向聚ADP核糖聚合酶的癌症疗法，可通过减缓细胞内DNA修复从而增强化疗或放疗期间的抗肿瘤作用而成为癌症治疗的有用药物。DAWEI ZHANG（张大为）于2009年4月开始相关领域的研究，设计了氘代瑞卡帕布化合物，进一步优化了瑞卡帕布(Rucaparib)的物理化学特性。
9	韬略有限	以酪氨酸激酶ELM4-ALK为靶点的抗肺癌1.1类新药TL108技术	ALK融合基因驱动的肿瘤患者耐药发生非常的迅速，临床上出现了大量使用过一代或二代ALK抑制剂耐药的患者，解决ALK抑制剂耐药问题的临床需求十分迫切。基于该特性，DAWEI ZHANG（张大为）于2011年启动了针对酪氨酸激酶ELM4-ALK为靶点的第一代的ALK抑制剂新药项目的相关领域研究，开发了一系列的针对ALK高活性和高选择性的候选化合物。最终迭代研发出TL139产品，解决了耐药机制，同时在穿越血脑屏障方面均获得巨大突破，TL139目前已进入临床试验I/II期阶段。

2、与当前核心技术、产品管线、在研技术或管线的关系

基于 DAWEI ZHANG（张大为）作为出资投入发行人的专有技术，发行人已成功开发了 3 个已经进入临床试验阶段的产品，即苏特替尼、克耐替尼及 TL139。具体情况如下：

序号	专有技术名称	对应产品	产品阶段
1	吡咯衍生物作为激酶的抑制剂	苏特替尼	临床试验阶段
2		克耐替尼	
3	以酪氨酸激酶 ELM4-ALK 为靶点的抗肺癌 1.1 类新药 TL108 技术	TL139	

上述 3 个产品中，苏特替尼和克耐替尼属于发行人的主要产品，发行人核心技术在其中的应用及贡献情况详见招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人的核心技术与研究开发情况”之“（一）核心技术的情况”之“3、核心技术在主营业务及主要产品中的应用及贡献情况”的相关披露。

核心技术在 TL139 中的应用及贡献情况如下：

虽然许多 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者对初始 ALK 抑制剂治疗有反应，但患者通常都会经历病情进展，并且中枢神经系统复发或进展较为常见，约 1/3 接受克唑替尼治疗的患者一年内发生脑转移。不可避免的继发性耐药突变、血脑屏障穿透能力弱和其他致癌信号通路激活等在很大程度上削弱一线 ALK 抑制剂的临床疗效。公司通过计算机辅助药物筛选技术平台，设计出针对 ALK、ROS1 和 NTRK 各自一线耐药性突变具有较高活性的 ALK/ROS1/NTK 多靶点抑制剂 TL139，目前正在国内开展 I/II 期剂量爬坡和扩展的临床试验。

日本国家癌症中心等研究人员在一个多机构的基因组筛选平台（LC-SCRUM-Asia, UMIN000036871）中使用全转录组测序，发现了一个全新的 LTK 的融合基因。通过一系列的体内外试验证明，CLIP1-LTK 融合是一个全新的非小细胞肺癌的致癌驱动因素。相关详细的试验结果于 2021 年发表在《自然》杂志上（Nature volume 600, page 319–323 (2021)）。公司利用生物标志物驱动的临床转化医学的核心技术，预测 TL139 在临床中可能用于 LTK 融合基因阳性的治疗，并于 2022 年 7 月获得了国家药品监督管理局药审中心的批准，可以启动 TL139 用于针对 LTK 融合突变的非小细胞肺癌患者的临床试验（CXHB2200067）。

3、相关技术与 DAWEI ZHANG（张大为）配偶 XIAOYANG XIA（夏晓阳）及其前任职单位是否存在关系

DAWEI ZHANG（张大为）配偶 XIAOYANG XIA（夏晓阳）未参与 DAWEI ZHANG（张大为）通过 MEDOLUTION 及苏州方略以出资方式投入发行人及其子公司的 9 项专有技术的研发，亦不涉及与 XIAOYANG XIA（夏晓阳）过往任职相关的职务发明。具体理由如下：

（1）XIAOYANG XIA（夏晓阳）不具备相应的工作经历及经验积累

1997 年 10 月至 1998 年 11 月间，XIAOYANG XIA（夏晓阳）就职于美国 Agouron Pharmaceuticals, Inc.（后被美国辉瑞收购），担任科学家（Scientist）；1998 年 11 月至 2013 年 5 月就职于美国安进公司（Amgen Inc.），担任资深科学家（Senior Scientist）。XIAOYANG XIA（夏晓阳）的专长领域为计算机辅助药物设计及筛选，具体包括通过模型进行化合物筛选，预测药物活性、分子动力学指标等，不从事分子原始设计相关的

药物化学领域工作。

XIAOYANG XIA（夏晓阳）被作为发明人列入安进享有专利权的 4 项同族专利（专利号分别为 US7538114、US8183244、US8735383 和 US9663476，专利名称均为“Glycine transporter-1 inhibitors”（甘氨酸转运子 1 抑制剂）），该等专利为 XIAOYANG XIA（夏晓阳）于美国安进公司工作期间作为发明人的唯一专利，且 XIAOYANG XIA（夏晓阳）并非该等专利的第一作者和主要发明人。该等专利的主要内容为非抗肿瘤领域的治疗药物，与发行人所从事的抗肿瘤小分子靶向创新药研发、发行人目前开展的具体研发产品及管线、发行人目前已取得的授权专利均无直接关联。

综上所述，XIAOYANG XIA（夏晓阳）的前述工作经历及经验积累与上述出资专有技术的研发具有较大差异，XIAOYANG XIA（夏晓阳）不具备独立研发专有技术的知识背景和实践经验。

（2）前同事确认 XIAOYANG XIA（夏晓阳）过往工作与发行人主营业务无直接联系

2021 年 11 月 11 日，保荐机构及发行人律师对 XIAOYANG XIA（夏晓阳）于美国安进公司的前同事（以下简称“前同事”）进行了访谈。根据前同事提供的资料及其确认，2003 年 7 月至 2021 年 3 月期间，前同事供职于美国安进公司。2003 年至 2013 年期间，前同事与 XIAOYANG XIA（夏晓阳）系美国安进公司同事。前同事确认：与 XIAOYANG XIA（夏晓阳）于美国安进公司共事期间，XIAOYANG XIA（夏晓阳）的主要研究方向及工作内容为计算机药物辅助设计，与抗肿瘤小分子靶向创新药的研发无直接联系。就其所知，XIAOYANG XIA（夏晓阳）不存在利用美国安进公司的物质和技术条件进行抗肿瘤小分子靶向创新药研发的情况。

（3）根据前单位所在地法律规定，专有技术与 XIAOYANG XIA（夏晓阳）前单位不存在关系

根据 XIAOYANG XIA（夏晓阳）的确认，于发行人处任职前，XIAOYANG XIA（夏晓阳）均在前单位辉瑞、美国安进公司位于美国加利福尼亚州的办公室工作。XIAOYANG XIA（夏晓阳）未与美国辉瑞、美国安进公司签署关于职务发明、竞业禁止的相关协议，亦不存在类似约定或安排。

2022 年 3 月 8 日，Jun He Law Offices P.C. 出具法律意见书（以下简称“加州法律

意见书”），就与职务发明相关的美国加利福尼亚州法律及适用问题发表意见。根据加州法律意见书，依据《美国联邦宪法》，专利的发明人为专利所有权人，除非发明人将专利的所有权转让给第三方。根据《美国加利福尼亚州劳动法》的规定，存在雇佣关系的情况下，员工在自己本职工作以外的时间里，并且没有使用用人单位的设备、资源、设施和商业秘密完成了发明，用人单位不享有发明专利的所有权，除非 1）在构思或者简化归纳该发明专利的实践过程中，涉及到用人单位的业务、用人单位预期或者实际的研究与开发，或 2）该专利发明系员工为用人单位进行某项工作而开发的。

根据 XIAOYANG XIA（夏晓阳）的确认，其并未参与上述出资专有技术的研发工作，不属于专有技术或相关专利的发明人。因此，不存在因与 XIAOYANG XIA（夏晓阳）相关而导致上述出资技术或专利属于 XIAOYANG XIA（夏晓阳）前任职单位的情形。

（4）XIAOYANG XIA（夏晓阳）与前单位不存在争议纠纷

经检索查阅中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）、美国 Public Access To Court Eletronic Records（<https://www.pacer.gov/>）的诉讼信息并根据 XIAOYANG XIA（夏晓阳）的确认，截至本问询回复出具之日，XIAOYANG XIA（夏晓阳）与前单位不存在任何现时及潜在的争议纠纷。另据 Jun He Law Offices LLC（君合律师事务所纽约分所）于 2022 年 8 月 10 日出具的法律意见书，截至相关信息检索日，XIAOYANG XIA（夏晓阳）不存在相关债务、税务或判决的留置权公告，于美国相关法院亦不存在破产申报或任何潜在诉讼案件。

4、相关技术是否存在纠纷或潜在纠纷

基于上述，苏州方略及 MEDOLUTION 以出资方式投入发行人及江苏迈度的 9 项专有技术均由实际控制人之一、具备药物化学专业背景和多年分子设计工作经验以及作为第一发明人拥有数十项发明专利的 DAWEI ZHANG（张大为）发明，权属清晰，该等无形资产出资履行了评估作价、验资及评估复核程序，并完成了相关变更登记。

经检索互联网公开信息，截至本问询回复出具之日，发行人、DAWEI ZHANG（张大为）、XIAOYANG XIA（夏晓阳）、MEDOLUTION、苏州方略及江苏迈度均不存在因专有技术出资、专利权属、专利侵权等事宜导致的争议、纠纷。

根据 Jun He Law Offices LLC（君合律师事务所纽约分所）于 2022 年 8 月 10 日出

具的法律意见书，截至相关信息检索日，美国韬略及 DAWEI ZHANG（张大为）、XIAOYANG XIA（夏晓阳）均不存在相关债务、税务或判决的留置权公告，于美国相关法院亦不存在破产申报或任何潜在诉讼案件。

就专有技术出资事项，DAWEI ZHANG（张大为）、XIAOYANG XIA（夏晓阳）、苏州方略、MEDOLUTION 共同出具了《关于投入苏州韬略及江苏迈度无形资产的声明》，确认：“上述 9 项专有技术在对韬略有限及江苏迈度出资之前，均属于苏州方略、MEDOLUTION 所有，权属清晰，不涉及职务发明或其他任何纠纷，且相关资产已转让至韬略有限及江苏迈度，属于韬略有限及江苏迈度所有。以上述专有技术出资，不存在虚假出资或出资不实的情形”。

综上所述，DAWEI ZHANG（张大为）用于出资的专有技术及对发行人及江苏迈度所实施的无形资产出资不存在纠纷或潜在纠纷。

（五）YONG DAI（戴勇）入职公司时间较短即认定为核心技术人员的原因及考虑，是否存在携带原单位职务发明成果或相关技术入职公司的情形，是否与原任职单位签署竞业禁止、保密协议等文件，在公司任职是否导致违反相关协议（或规定）的情形，是否存在纠纷或潜在纠纷

1、YONG DAI（戴勇）入职公司时间较短即认定为核心技术人员的原因及考虑

根据 YONG DAI（戴勇）填写的调查表及其提供的资料，其简历如下：

YONG DAI（戴勇）先生，1968 年出生，美国国籍，博士研究生学历；1990 年获得北京大学理学学士学位，1993 年获得中国科学院上海有机化学研究所理学硕士学位，1998 年获得美国布兰代斯大学（Brandeis University）博士学位；1998 年 3 月至 1998 年 11 月于美国布兰代斯大学攻读博士后，1998 年 12 月至 2001 年 5 月担任美国仪器实验室公司（Instrumentation Laboratory Inc.）资深科学家（Senior Scientist），2001 年 6 月至 2010 年 12 月在美国惠氏制药（Wyeth，2009 年被美国辉瑞收购）先后担任资深科学家（Senior Scientist）、首席科学家（Principal Scientist）和资深首席科学家（Senior Principal Scientist），2011 年 1 月至 2020 年 6 月担任美国辉瑞资深首席科学家（Senior Principal Scientist），2020 年 7 月至 2021 年 12 月担任美国葛兰素史克（GSK）资深首席科学家（Senior Principal Scientist），2022 年 1 月至今担任公司产品开发副总裁。

由于发行人的 2 款主要产品已进入关键性临床试验阶段，发行人开始布局主要产品的后续生产和商业化。YONG DAI（戴勇）拥有国内外知名院校的学历学位，并在医药领域具有超过 20 年的专业经验，其专长领域包括药物剂型的 CMC 配方和工艺研发、工艺放大/验证和 GMP 生产，以及解决产品审批和生产的技术和质量问题，对于发行人主要产品的生产和商业化具有重要的帮助作用。YONG DAI（戴勇）于 2022 年 1 月入职后全面负责并领导发行人产品线的工艺研发、工艺放大/验证和生产管理工作，属于关键的技术和管理岗位。

因此，尽管 YONG DAI（戴勇）入职公司时间较短，结合公司目前所处发展阶段和未来生产放大以及商业化布局规划，认定其为核心技术人员具备必要性及合理性。

2、YONG DAI（戴勇）是否存在携带原单位职务发明成果或相关技术入职公司的情形，是否与原任职单位签署竞业禁止、保密协议等文件，在公司任职是否导致违反相关协议（或规定）的情形，是否存在纠纷或潜在纠纷

（1）YONG DAI（戴勇）是否存在携带原单位职务发明成果或相关技术入职公司的情形

根据 YONG DAI（戴勇）提供的资料及确认，并经检索中国及多国专利审查信息查询网站（<http://cpquery.cnipa.gov.cn/>）、美国专利与商标局（<http://www.uspto.gov/>）等公开网站，YONG DAI（戴勇）作为发明人且目前仍有效的原单位相关专利情况如下表所示：

序号	专利权人/专利申请人	专利名称	专利号/专利申请号	权利期限	国家	具体情况	备注
1	PF Consumer Healthcare 1, LLC	Embedded liquid lubricants for tabletting	US11013251	2017.05.22-2027.04.16	美国	该专利的主要内容为包含用于压片的包埋液体润滑剂的营养补充剂和药物组合物及相关方法，与公司的核心技术、核心产品无关。	包括左述专利在内，该专利的对应发明共包括“用于压片的包埋液体润滑剂”（CN2015109533805）等 32 项仍在有效期内的同族专利（涉及中国、美国、欧盟、日本等国家或地区），该等同族专利的主要内容实质相同。

根据 YONG DAI（戴勇）的确认，上表所列示的专利为其在原单位美国辉瑞的职务发明，相关专利的主要内容、权利要求的保护范围与发行人抗肿瘤小分子靶向创新药

的主营业务方向及相关核心技术、核心产品存在较大差异且无实质联系。

根据 YONG DAI（戴勇）的确认：除上表所列示的专利外，YONG DAI（戴勇）并非其他现行有效的专利的权利人或发明人；YONG DAI（戴勇）于 GSK、美国辉瑞等原任职单位的研发领域和工作内容主要涉及生产放大工艺，与发行人抗肿瘤小分子靶向创新药物临床前研发相关的核心技术存在较大差异。

发行人的核心竞争力主要在于抗肿瘤小分子靶向创新药领域的药品化合物、分子结构、靶点的设计、筛选、验证等核心研发环节，而 YONG DAI（戴勇）于发行人处开展工作主要依赖于其在生产、产品线工艺研发、工艺放大/验证、GMP 体系建设、质量管理方面的专业经验，并不参与发行人药物临床前的研发环节。

截至本问询回复出具之日，发行人所拥有的专利、核心技术均系在发行人实际控制人 DAWEI ZHANG（张大为）及 XIAOYANG XIA（夏晓阳）的带领下多年自主研发积累的基础上所形成，相关专利技术、发明创造的权属均由发行人完整享有，不存在利用或侵犯 YONG DAI（戴勇）原单位职务发明成果或相关技术的情形。发行人目前享有的各项已授权专利及申请中专利的发明人均不包括 YONG DAI（戴勇），YONG DAI（戴勇）也并未参与发行人目前已享有的核心技术、专利的研发或发明。

综上所述，YONG DAI（戴勇）运用自身积累的专业领域知识和经验向发行人提供服务，YONG DAI（戴勇）不存在携带原单位职务发明成果或相关技术入职发行人的情形。

（2）是否与原任职单位签署竞业禁止、保密协议等文件，在公司任职是否导致违反相关协议（或规定）的情形

根据 YONG DAI（戴勇）提供的说明及确认，YONG DAI（戴勇）并未与 GSK、美国辉瑞等原任职单位签署竞业禁止、保密协议等文件，因此 YONG DAI（戴勇）在发行人处任职不会导致违反相关协议或规定。

（3）是否存在纠纷或潜在纠纷

根据 YONG DAI（戴勇）提供的资料，截至本问询回复出具之日，YONG DAI（戴勇）取得了其原任职单位 GSK 人事部门的离职确认邮件，确认其于 GSK 的任职已经终止。根据 YONG DAI（戴勇）的确认，其与美国辉瑞、GSK 等原单位不存在任何纠纷或潜在纠纷。经检索查阅中国裁判文书网、中国执行信息公开网、美国 Public Access To Court

Eletronic Records的公开信息，发行人及其境内子公司、YONG DAI（戴勇）并未涉及与YONG DAI（戴勇）的原任职单位的任何诉讼。根据Jun He Law Offices LLC（君合律师事务所纽约分所）于2022年8月10日出具的法律意见书，截至相关信息检索日，发行人子公司美国韬略及YONG DAI（戴勇）不存在相关债务、税务或判决的留置权公告，于美国相关法院亦不存在破产申报或任何潜在诉讼案件。因此，截至本问询回复出具之日，发行人及YONG DAI（戴勇）与YONG DAI（戴勇）的原任职单位不存在纠纷或潜在纠纷。

二、请保荐机构、发行人律师就问题（4）（5）进行核查并发表明确意见

（一）核查程序

- 1、获取专有技术出资相关工商档案、专有技术转移文件、评估报告、验资报告、评估复核报告；
- 2、获取公司实际控制人的简历，了解其学术背景、过往工作经历；
- 3、取得实际控制人出具的确认函，了解用于出资的专有技术的形成过程；
- 4、访谈实际控制人的过往工作单位相关同事；
- 5、查阅美国律师Jun He Law Offices LLC（君合律师事务所纽约分所）出具的法律意见书、Jun He Law Offices P.C.出具的加州法律意见书；
- 6、查阅YONG DAI（戴勇）填写的核心技术人员调查表；
- 7、取得YONG DAI（戴勇）关于不存在携带原单位职务发明成果或相关技术入职发行人、未与原任职单位签署竞业禁止、保密协议等文件、与原任职单位不存在纠纷或潜在纠纷的确认及关于其于原单位职务发明及相关专利情况的说明；
- 8、检索中国裁判文书网、中国执行信息公开网、中国及多国专利审查信息查询网站、美国专利与商标局、美国Public Access To Court Eletronic Records（<https://www.pacer.gov/>）等网站。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、DAWEI ZHANG(张大为)配偶 XIAOYANG XIA(夏晓阳)未参与 DAWEI ZHANG (张大为)用于出资的专有技术的研发；该等专有技术不涉及与 XIAOYANG XIA (夏晓阳)过往任职相关的职务发明，亦不存在纠纷或潜在纠纷；

2、YONG DAI (戴勇)入职公司时间较短即认定为核心技术人员具备合理性；

3、截至本问询回复出具之日，YONG DAI (戴勇)不存在携带原单位职务发明成果或相关技术入职公司的情形，其未与原任职单位签署竞业禁止、保密协议等文件，与原任职单位不存在纠纷或潜在纠纷。

问题 6.关于其他在研管线

根据招股说明书：1) TL139 是公司自主研发的一款新型口服多靶点抑制剂，正在开展针对 NTRK、ROS1 或 ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性肿瘤患者的 I/II 期临床试验，当前世界范围内有多款 ALK 抑制剂处于临床阶段其进度较为靠前；2) 公司就倍他替尼（当前临床一期阶段、主治非小细胞肺癌）研发工作与精华制药签署了相关合同，并于 2022 年终止了相关合作。因此发行人享有相关专利的完整所有权及使用权，不受精华制药任何限制，发行人将向精华制药支付倍他替尼在中国销售所产生的净利润的 12% 作为提成费。

请发行人说明：（1）结合其他研发管线研发进度、同靶点药物上市情况或研发进展等情况，公司对相关研发管线的后续开发计划及商业化考虑；（2）公司终止与精华制药的合作的背景、原因；向其支付净利润提成费的原因、合理性，是否作为违约费补偿。

请保荐机构核查并发表明确意见。

答复：

一、请发行人说明

（一）结合其他研发管线研发进度、同靶点药物上市情况或研发进展等情况，公司对相关研发管线的后续开发计划及商业化考虑

发行人的其他研发管线中，综合考虑各个产品的特点和商业化前景，以 TL938 和 TL117 为主要研发管线，次要研发管线包括 TL139、普维替尼、倍他替尼等。其他研发管线研发进度、同靶点药物上市情况或研发进展等情况，以及公司对相关研发管线的后续开发计划及商业化考虑具体如下：

1、TL938

（1）研发进度

TL938 是公司自主研发的一款新型口服 HER2 抑制剂。临床前组织分布实验数据显示，按照 3mg/kg 对大鼠灌胃给予 TL938 后，雄、雌性大鼠的脑组织和血浆中 TL938 暴露量比值分别为 0.436 和 0.797，证明其具有良好的血脑屏障穿透能力。公司正在开展评价 TL938 在 HER2 阳性晚期肿瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征的 I

期临床试验。该临床试验是一项单臂、开放、剂量爬坡设计的 I 期临床试验，其主要目的是评价 TL938 的安全性和耐受性，探索最大耐受剂量，并确定 II 期临床试验推荐剂量，主要终点包括最大耐受剂量、剂量限制性毒性等，次要终点包括药代动力学指标、客观缓解率等。

（2）同靶点药物上市情况或研发进展情况

截至 2022 年 6 月 30 日，共有 3 款 HER2 小分子抑制剂在中国获批上市，包括吡咯替尼、Neratinib、Lapatinib 等。截至 2022 年 6 月 30 日，在中国获批上市用于治疗乳腺癌的 HER2 小分子抑制剂如下表所示：

商品名	通用名	所属公司	中国上市时间
泰立沙 [®]	Lapatinib	GSK	2013.01
艾瑞妮 [®]	吡咯替尼	恒瑞医药	2018.08
贺俐安 [®]	Neratinib	Pfizer/北海康成	2020.04

数据来源：药品说明书，弗若斯特沙利文分析

截至 2022 年 6 月 30 日，在中国针对乳腺癌进行临床开发的 HER2 小分子抑制剂如下表所示：

产品名称	所属公司	临床试验阶段*
普维替尼	苏州韬略	I 期
TL938		I 期
Tucatinib	Seagen	III 期
Hemay022	天津和美生物	III 期
赛拉替尼	齐鲁制药	II 期
ST-1703	赛特医药	I/II 期
DZD1516	迪哲医药	I 期
ZN-A-1041	苏州赞荣	I 期
BI 1810631	勃林格殷格翰	I 期

注：不包括已上市药品的临床阶段适应症；*临床开展适应症中的最高临床试验阶段

数据来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

（3）后续开发计划及商业化考虑

TL938 针对 HER2 阳性实体瘤的 Ia 期的剂量爬坡临床试验正在进行，发行人预计

2023 年启动 Ib 期剂量扩展试验，2024 年启动 II 期试验，2025 年启动 III 期试验，2026 年提交 NDA。在产品获批上市后，发行人将尽快推进产品的商业化进展，并组建专门
的商业化团队。

2、TL117

(1) 研发进度

TL117 是公司自主研发的一款新型口服 PI3K 抑制剂，是阿诺医药旗下 PI3K 抑制剂 Buparlisib 的前体药物。Buparlisib 系阿诺医药从诺华集团授权引进，在一项 Buparlisib 和紫杉醇治疗铂类治疗后复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌的随机、双盲、安慰剂对照的 II 期试验中，试验组的中位总生存期为 10.4 月，显著高于安慰剂组的 6.5 月⁴¹。发行人正在开展评价 TL117 单药以及联合紫杉醇在复发或转移性头颈部鳞癌患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征及初步疗效的 I/II 期临床试验。该临床试验的 Ia 期为单药剂量递增阶段，评价 TL117 用于经标准治疗失败的复发或难治性头颈部鳞癌的安全性和耐受性，探索最大耐受剂量并确定 Ib 期推荐剂量；Ib 期为联合紫杉醇的剂量递增阶段，评价 TL117 联合紫杉醇的安全性和耐受性，探索最大耐受剂量并确定 II 期推荐剂量；II 期阶段的主要目的是评价 TL117 联合紫杉醇用于经一线铂类药物治疗失败的复发或难治性头颈部鳞癌的抗肿瘤疗效，主要终点为由盲态独立中心审查委员会评估的客观缓解率，次要终点为由研究者评估的客观缓解率、疾病控制率等。

(2) 同靶点药物上市情况或研发进展情况

截至 2022 年 6 月 30 日，石药集团的度维利塞胶囊获 CDE 批准上市，用于滤泡性淋巴瘤，是国内唯一一款获批的 PI3K 抑制剂。在头颈部鳞状细胞癌领域，中国处于临床试验阶段的 PI3K 抑制剂如下表所示：

通用名	所属公司	适应症	临床试验阶段*
TL117	韬略生物	头颈部鳞状细胞癌	I/II 期
Buparlisib	阿诺医药	头颈部鳞状细胞癌	III 期
BGB-10188	百济神州	淋巴瘤、实体瘤、非小细胞肺癌等	I/II 期
ZX-101A	南京征祥	血液肿瘤、实体瘤	I/II 期
BEBT-908	必贝特医药	复发或转移性头颈部鳞状细胞癌	Ib 期

⁴¹ Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncology

通用名	所属公司	适应症	临床试验阶段*
FP-208	富龙康泰	实体瘤	I 期
YZJ-0673	扬子江药业	实体瘤	I 期
LX-086	罗欣药业	晚期实体瘤	I 期
BPI-21668	贝达药业	晚期实体瘤	I 期
AL58805	南京爱德程	血液肿瘤、实体瘤	I 期
YS001	吴中医药	实体瘤	I 期

注：不包括已上市药品的临床阶段适应症；适应症虽未明确具体瘤种，但包括“实体瘤”的临床试验均被纳入；*临床开展适应症中的最高临床试验阶段

数据来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

（3）后续开发计划及商业化考虑

TL117 针对复发或转移性头颈部鳞癌的 I 期临床试验在中国正在进行，发行人预计 2023 年启动 II 期临床试验，2024 年启动 III 期试验，2025 年提交 NDA。在产品获批上市后，发行人将尽快推进产品的商业化进展，并组建专门的商业化团队。

3、TL139

（1）研发进度

TL139 是公司自主研发的一款新型口服多靶点抑制剂，正在开展针对 NTRK、ROS1 或 ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性肿瘤患者的 I/II 期临床试验。该临床试验是一项多中心、多队列、非随机、开放的 I/II 期临床试验，旨在评价 TL139 治疗 NTRK、ROS1 或 ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性肿瘤患者的安全性、有效性和药代动力学特征。TL139 用于治疗 LTK 基因融合阳性的非小细胞肺癌的临床试验申请已经获批。

（2）同靶点药物上市情况或研发进展情况

1）针对 ALK 基因融合阳性的实体瘤

截至 2022 年 6 月 30 日，中国获批上市的 ALK 抑制剂药物如下表所示：

分类	商品名	通用名	所属公司	是否推荐用于脑转移*	获批日期	医保状态
第一代	赛可瑞®	克唑替尼	Pfizer	否	2013.01	乙类
第二代	赞可达®	塞瑞替尼	Novartis	是	2018.05	乙类

分类	商品名	通用名	所属公司	是否推荐用于脑转移*	获批日期	医保状态
	安圣莎®	阿来替尼	Roche	是	2018.08	乙类
	贝美纳®	恩沙替尼	贝达药业	是	2020.11	乙类
	安伯瑞®	布格替尼	Takeda	否	2022. 03	未纳入
第三代	博瑞纳®	劳拉替尼	Pfizer	否	2022. 04	未纳入

注：目前 NMPA 无药物明确获批用于 ALK 融合突变阳性非小细胞肺癌脑转移患者治疗，根据肺癌脑转移中国治疗指南，三种 ALK 抑制剂被推荐用于 ALK 融合突变阳性非小细胞肺癌脑转移患者的治疗

数据来源：NMPA，弗若斯特沙利文分析

截至 2022 年 6 月 30 日，中国处于临床试验阶段的主要 ALK 抑制剂如下表所示：

通用名	所属公司	临床试验阶段*
TL139	韬略生物	I/II 期
WX-0593	齐鲁制药	NDA
TQ-B3139	正大天晴	NDA
CT-707	首药控股	III 期
复瑞替尼	复创医药/上海药物所	III 期
XZP-3621	轩竹生物	III 期
TQ-B3101	正大天晴	II 期
奥卡替尼	泽璟制药	II 期
Repotrectinib	再鼎医药	II 期
HS301	瀚晖制药	I/II 期
PLB1003	浦润奥生物	I 期
ZL-2302	再鼎医药	I 期
CT-3505	首药控股	I 期
SIM1803	先声东元	I 期
TGRX-326	塔吉瑞生物	I 期

注：不包括已上市药品的临床阶段适应症；*临床开展适应症中的最高临床试验阶段

数据来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

2) 针对 ROS1 基因融合阳性的非小细胞肺癌

截至 2022 年 6 月 30 日，中国获批上市的 ROS1 抑制剂药物如下表所示：

商品名	通用名	所属公司	获批适应症	获批时间	医保状态
赛可瑞 [*]	克唑替尼	辉瑞	用于 ROS1 阳性的晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗	2013-01-22	乙类

数据来源：药品说明书，弗若斯特沙利文分析

截至 2022 年 6 月 30 日，在中国针对 ROS1 基因融合阳性的非小细胞肺癌开展临床试验的 ROS1 抑制剂如下表所示：

通用名	所属公司	临床试验阶段*
TL139	韬略生物	I/II 期
TQ-B3101	正大天晴	NDA
恩曲替尼	罗氏	III 期
WX-0593	齐鲁制药	II 期
AB-106	葆元生物	II 期
TPX-0005	再鼎医药	II 期
Lorlatinib	辉瑞/基石药业	II 期
HS301	瀚晖制药	I/II 期
XZP-5955	轩竹生物	I/II 期
HG030	成都先导药物	I 期
TGRX-326	塔吉瑞生物	I 期
SIM1803-1A	先声东元	I 期
奥卡替尼	泽璟制药	I 期

注：不包括已上市药品的临床阶段适应症；*临床开展适应症中的最高临床试验阶段

数据来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

3) 针对 NTRK 基因融合阳性的实体瘤

详见本问询回复之“问题 4.2”之“一、请发行人说明：结合主要在研管线临床应用场景、适应症目标人群数量、市场竞争、渗透率、药品定价、医保支付、销售分成约定等因素区分中国、美国两地市场分别分析是否符合市场空间大的要求”之“2、TL118 市场空间的具体测算”之“（1）针对 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤中国市场空间的具体测算”之“② 市场竞争”。

4) 针对 LTK 基因融合阳性的非小细胞肺癌

2021 年 11 月，日本研究人员采用全转录组测序技术，发现了一个新的 LTK 融合基因 CLIP1-LTK，并通过一系列的体内外实验证明 CLIP1-LTK 融合是全新、未曾被发现的非小细胞肺癌的驱动因素，一名携带 CLIP1-LTK 融合基因的非小细胞肺癌患者对 ALK 抑制剂劳拉替尼表现出良好的临床应答。截至 2022 年 6 月 30 日，中国乃至全球尚未有产品获批 CLIP1-LTK 融合突变阳性的适应症，也未有就此适应症开展临床试验。2022 年 7 月，TL139 用于治疗 LTK 基因融合阳性的非小细胞肺癌的临床试验申请获得 CDE 批准。

（3）后续开发计划及商业化考虑

TL139 针对 ALK 基因融合阳性的实体瘤和 ROS1 基因融合阳性的非小细胞肺癌预计 2023 年启动关键性临床试验，针对 NTRK 基因融合阳性的实体瘤（耐药性突变）和 LTK 基因融合阳性的非小细胞肺癌预计 2024 年启动关键性临床试验。对于 TL139 的适应症领域，ALK 抑制剂药物整体竞争相对激烈，ALK 抑制剂末线治疗、ROS1 抑制剂和 NTRK 抑制剂竞争格局稍好，LTK 抑制剂尚处于行业前沿，竞争格局良好。发行人后续将结合前期临床试验结果和同靶点药物竞争情况推进后续临床试验，并在产品获批上市后制定具体的商业化策略。

4、普维替尼

（1）研发进度

普维替尼是公司自主研发的一款新型 HER2 小分子抑制剂。临床前组织分布实验数据显示，按照 10mg/kg 对大鼠灌胃给予普维替尼后，雄性大鼠和雌性大鼠的脑组织和血浆中普维替尼暴露量比值分别为 0.37 和 0.25。普维替尼有望为 HER2 阳性实体瘤脑转移患者，尤其是 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者提供有效疗法，目前正在开展针对 HER2 阳性晚期实体瘤的 I 期临床试验。

（2）同靶点药物上市情况或研发进展情况

普维替尼的同靶点药物上市情况或研发进展情况详见本题“一、请发行人说明”之“（一）结合其他研发管线研发进度、同靶点药物上市情况或研发进展等情况，公司对相关研发管线的后续开发计划及商业化考虑”之“1、TL938”之“（2）同靶点药物上市情况或研发进展情况”之回复。

（3）后续开发计划及商业化考虑

针对普维替尼，发行人预计 2022 年完成 Ia 期试验并启动 Ib 期试验，2023 年启动 II 期临床，2024 年启动 III 期临床，2025 年提交 NDA。发行人后续将结合前期临床试验结果和同靶点药物竞争情况推进后续临床试验，并在产品获批上市后制定具体的商业化策略。

5、倍他替尼

（1）研发进度

倍他替尼是一款第二代 EGFR 抑制剂，正在国内开展用于治疗晚期非小细胞肺癌的 I 期临床试验。

（2）同靶点药物上市情况或研发进展情况

截至 2022 年 6 月 30 日，中国获批上市用于治疗晚期非小细胞肺癌的 EGFR 抑制剂药物如下表所示：

商品名	通用名	所属公司	获批适应症	获批时间	医保状态
易瑞沙	吉非替尼	阿斯利康	Del19/L858R 突变阳性（一线）	2004 年 12 月	乙类
特罗凯	厄洛替尼	罗氏	Del19/L858R 突变阳性（一线）等	2006 年 4 月	乙类
凯美纳	埃克替尼	贝达	Del19/L858R 突变阳性（一线）等	2011 年 6 月	乙类
吉泰瑞	阿法替尼	勃林格殷格翰	Del19/L858R 突变阳性（一线）等	2017 年 2 月	乙类
多泽润	达可替尼	辉瑞	Del19/L858R 突变阳性（一线）	2019 年 5 月	乙类
泰瑞沙	奥希替尼	阿斯利康	Del19/L858R 突变阳性（一线），T790M 耐药突变阳性（二线）等	2017 年 3 月	乙类
阿美乐	阿美替尼	豪森药业	T790M 耐药突变阳性（二线），Del19/L858R 突变阳性（一线）	2020 年 3 月	乙类
艾弗沙	伏美替尼	艾力斯	T790M 耐药突变阳性（二线），Del19/L858R 突变阳性（一线）	2021 年 3 月	乙类

数据来源：药品说明书，弗若斯特沙利文分析，仅列出首个适应症的获批时间

截至 2022 年 6 月 30 日，在中国针对 EGFR 基因融合阳性的晚期非小细胞肺癌开展临床试验的 EGFR 抑制剂有 20 余个，适应症涵盖了 EGFR 经典突变、T790M 耐药性突变、非耐药性 EGFR 非经典突变等。

（3）后续开发计划及商业化考虑

倍他替尼用于治疗晚期非小细胞肺癌目前处于 I 期临床试验阶段，发行人后续将结合前期临床试验结果和同靶点药物竞争情况推进后续临床试验，并在产品获批上市后制

定具体的商业化策略。

（二）公司终止与精华制药的合作的背景、原因；向其支付净利润提成费的原因、合理性，是否作为违约费补偿

1、公司终止与精华制药的合作的背景、原因

精华制药系一家于深圳证券交易所挂牌上市交易的国有控股上市公司，股票代码002349。2013年5月，考虑到《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见》等有关创新药研发的法律法规的发布实施以及肿瘤靶向治疗的临床价值等因素，精华制药及公司认为倍他替尼的研发立项具备了良好的基础条件，有意进行合作，因此签订了《技术开发（合作）合同书》。

2022年3月，精华制药考虑到：（1）精华制药的主营业务为传统中成药制剂、化学原料药及中间体、化工医药中间体、中药材及中药饮片、生物制药等的研发、生产和销售。精华制药拟聚焦中成药和经典化学药的研发以及对现有品种的二次开发，倍他替尼不属于精华制药的重点研发项目；（2）发行人拥有小分子抗癌药物研发相关的丰富经验及技术实力，因此，经各方协商一致，于2022年3月23日签署了《技术开发（合作）合同书之补充合同》，终止了上述《技术开发（合作）合同书》。

2、公司向精华制药支付净利润提成费的原因、合理性

根据《技术开发（合作）合同书之补充合同》第四条“财务条款”的约定，发行人将向精华制药支付倍他替尼在中国销售净利润的12%作为提成费，该等约定的原因及合理性如下：

（1）上述利益分成系经双方协商一致的商业安排，提成安排具备合理性

由于精华制药与发行人关于倍他替尼的合作研发已终止，精华制药不再享有倍他替尼的相关专利于中国的独占专利使用权，且精华制药应当向发行人转让与倍他替尼研发及商业化相关的所有数据、信息、报告，并配合完成相关合同、申请、批准的转移、变更工作，发行人已享有倍他替尼在全球范围内的完整权益。

同时，发行人无需就合作研发的终止向精华制药支付任何款项及费用，仅通过销售利润提成的方式实现精华制药的合理回报。该等方案一方面可降低发行人当期的资金成本及压力；另一方面，该方案经精华制药内部决策同意并公告，满足精华制药的商业诉

求，具有合理性。

(2) 以评估结果为参考依据并考虑了精华制药前期投入成本及预期商业回报，提成安排具备公允性

受发行人委托，坤元评估于 2022 年 3 月 18 日出具了《苏州韬略生物科技股份有限公司拟了解的“作为激酶抑制剂的取代氨基喹啉”专有技术价值评估项目资产评估报告》（坤元评报[2022]1-6 号，以下简称“倍他替尼评估报告”），根据倍他替尼评估报告，“作为激酶抑制剂的取代氨基喹啉”专有技术于评估基准日（2021 年 12 月 31 日）的评估价值为人民币 3,100 万元。

根据保荐机构对精华制药相关人员（以下简称“精华制药受访人”）的访谈，精华制药受访人确认：结合倍他替尼相关技术的评估报告、精华制药前期投入成本及预期商业回报，经测算认为精华制药后续享有的倍他替尼的净利润分成与已投入倍他替尼的相关研发费用及成本相当，因此经与公司妥善协商后达成关于净利润分成的安排及相应分成比例，该等方案具有合理性、分配比例公允。

综上所述，《技术开发（合作）合同书之补充合同》约定的提成费比例具有合理性。

3、是否作为违约费补偿

根据《技术开发（合作）合同书》，发行人的主要义务包括完成相应专利的申请及使用权的转让、完成临床前研究等。发行人已按照合同约定履行各项义务，不存在违约情形。

根据《技术开发（合作）合同书之补充合同》，发行人与精华制药对《技术开发（合作）合同书》没有任何现时或潜在的争议及纠纷，不会基于《技术开发（合作）合同书》向另一方提出任何权利主张、诉求或请求。

根据精华制药受访人的确认：各方就倍他替尼合作研发相关的协商、执行均不存在任何争议、纠纷，各方均不存在需向他方支付违约补偿的情形。

经检索互联网公开信息，截至本问询回复出具之日，发行人不存在与倍他替尼的合作研发及其终止相关的进行中或潜在的诉讼、仲裁或其他争议、纠纷。

综上所述，发行人不存在《技术开发（合作）合同书》项下的违约行为或其他潜在纠纷，发行人根据《技术开发（合作）合同书之补充合同》向精华制药支付提成费系双

方协商一致的合理商业安排，具备合理性，不存在通过提成费变相支付违约金等特殊安排。

二、请保荐机构核查并发表明确意见

（一）核查程序

- 1、查阅了行业研究机构弗若斯特沙利文提供的研究报告；
- 2、访谈公司管理层，了解研发管线研发进度、后续开发计划及商业化考虑；
- 3、查阅研发管线的临床前和临床研究相关资料；
- 4、查阅发行人与精华制药等签订的《技术开发（合作）合同书》《技术开发（合作）合同书之补充合同》及坤元评估出具的《苏州韬略生物科技股份有限公司拟了解的“作为激酶抑制剂的取代氨基喹唑啉”专有技术价值评估项目资产评估报告》（坤元评报[2022]1-6号）；
- 5、查阅精华制药发布的公告，获取发行人出具的说明；
- 6、访谈负责倍他替尼项目的精华制药相关人员；
- 7、检索互联网公开信息。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

- 1、发行人已结合其他研发管线研发进度、同靶点药物上市情况或研发进展等情况，以及其他研发管线的重要性程度，分别制定了可行的后续开发计划及商业化计划；
- 2、发行人不存在《技术开发（合作）合同书》项下的违约行为或其他潜在纠纷，发行人根据《技术开发（合作）合同书之补充合同》向精华制药支付提成费系双方协商一致的合理商业安排，不存在通过提成费变相支付违约金等特殊安排。

问题 7.关于供应商

根据招股说明书和保荐工作报告，1) 报告期内，发行人对外采购主要包括药物研发及生产临床试验用药、临床前试验、药学研究和临床试验专业服务、原料药和制剂的工艺开发以及生产制造等；2) 报告期内，发行人前五大供应商采购内容均为技术服务，采购占比分别为 79.81%、73.67%和 41.49%；3) 前五大供应商中上海临领和至本医疗为发行人关联方。

请发行人说明：（1）公司所采购临床试验用药、研究专业服务以及工艺开发和生产制造等金额及占比，2021 年度采购总额显著增加以及前五大供应商采购金额占比下降的原因；（2）报告期各期向主要供应商采购的具体内容及对应的研发项目，采购内容与公司临床试验开展情况及所处阶段的匹配情况；（3）上海临领、至本医疗的基本情况，包括但不限于成立时间、股权结构、主营业务、经营规模、与发行人的合作历史、合作以来向发行人提供技术服务的内容、金额及占比，是否专门向发行人提供技术服务，采购的定价依据及公允性。

请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见。

答复：

一、请发行人说明

（一）公司所采购临床试验用药、研究专业服务以及工艺开发和生产制造等金额及占比，2021 年度采购总额显著增加以及前五大供应商采购金额占比下降的原因

1、公司所采购临床试验用药、研究专业服务以及工艺开发和生产制造等金额及占比，2021 年度采购总额显著增加原因

报告期内，公司采购的服务类别金额及占比如下表所示：

单位：万元，%

服务类别	2022 年 1-6 月		2021 年度		2020 年度		2019 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
临床试验服务	602.62	81.39	1,907.31	69.95	955.81	49.12	853.32	54.77
临床试验用药研发生产服务	133.96	18.09	688.83	25.26	135.63	6.97	502.73	32.27
临床前试验服务	-	-	29.74	1.09	805.32	41.39	195.50	12.55
其他	3.83	0.52	101.27	3.71	48.96	2.52	6.32	0.41

合 计	740.41	100.00	2,727.15	100.00	1,945.72	100.00	1,557.87	100.00
-----	--------	--------	----------	--------	----------	--------	----------	--------

为公司提供临床试验服务、临床试验用药研发生产服务以及临床前试验服务的供应商类型及相关服务内容如下表所示：

序号	服务类别	供应商类型	服务内容
1	临床试验服务	CRO、SMO、临床试验中心	临床试验运营、临床试验现场管理、数据管理与统计分析、临床试验咨询等
2	临床试验用药研发生产服务	CMO/CDMO 公司	临床试验用药生产所需的原料药及原料药委托生产等
3	临床前试验服务	CRO 机构	临床前药效学研究、临床前药代动力学研究、临床前安全性研究、临床前毒理研究、CMC 研究等

报告期内，公司采购临床试验服务、临床试验用药研发生产服务以及临床前试验服务等研发相关的服务总额分别为 1,557.87 万元、1,945.72 万元、2,727.15 万元及 740.41 万元。报告期内，公司已进入临床阶段的在研项目进展情况如下表所示：

项目	2019 年度	2020 年度	2021 年度	2022 年 1-6 月
苏特替尼	2019 年 4 月在中国获批开展适应症 1 的 IIa 期临床试验	在中国开展适应症 1 的 IIa 期临床试验	2021 年 6 月、8 月，分别在美国、中国获批开展适应症 1 的 IIb 期单臂关键性临床试验	在美国、中国持续开展适应症 1 的 IIb 期单臂关键性临床试验 在美国获批开展适应症 2 和 3 的 II 期单臂关键性临床试验
TL118	2019 年 3 月，在中国获批开展 I 期临床试验	在中国开展 I 期临床试验	在中国开展 I 期临床试验	在中国持续开展 I 期临床试验； 在美国获得 FDA 批准开展治疗 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤的 II 期单臂关键性临床试验
克耐替尼	在中国开展对经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌的 Ia 期临床试验	2020 年 5 月，在中国获批开展对经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌的 IIa 期临床试验； 2020 年，在中国获批开展针对复发或难治性 B 细胞淋巴瘤的 Ib 期临床试验	在中国开展对经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌的 IIa 期临床； 在中国开展针对复发或难治性 B 细胞淋巴瘤的 Ib 期临床试验	在中国持续开展对经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌的 IIa 期临床； 在中国持续开展针对复发或难治性 B 细胞淋巴瘤的 Ib 期临床试验

TL938	临床前阶段	临床前阶段	2021年6月,在中国获批开展Ia期临床试验	在中国持续开展Ia期临床试验
TL117	2019年9月,在中国获批开展Ia期临床试验	在中国开展Ia期临床试验	在中国开展Ia期临床试验	在中国持续开展Ia期临床试验
TL139	临床前阶段	2020年7月,在中国获批开展Ia期临床试验	在中国开展Ia期临床试验	在中国持续开展Ia期临床试验
普维替尼	在中国开展Ia期临床试验	在中国开展Ia期临床试验	在中国开展Ia期临床试验	在中国持续开展Ia期临床试验

(1) 报告期内公司临床试验服务费用分别为 853.32 万元、955.81 万元、1,907.31 万元及 602.62 万元。2019 年至 2021 年, 临床试验服务费用逐年增加且占整体采购服务费用的比例较大, 主要系公司有更多在研产品陆续进入临床阶段、临床阶段研发投入通常高于临床前阶段; 2021 年苏特替尼获批在美国开展 IIb 期关键性临床试验, 且普维替尼、TL118 和 TL117 等项目临床研究也在不断深入推进, 故临床研究相关采购大幅增加, 进而导致 2021 年采购总额显著增加。2022 年上半年, 公司临床试验服务费用相对较低主要与公司临床策略及临床试验开展计划有关。为充分提高临床试验质量、加强整体进度管理, 公司采取了较为自主可控的临床试验策略、逐步培养扩大临床试验团队, 临床试验方案设计与药品注册申报等环节逐渐由采购 CRO 服务的模式转变为公司内部团队完成, 且 2022 年 1-6 月公司未进入关键性临床阶段的在研产品的临床试验亦由采购 CRO 服务的模式转变为主要由公司内部临床团队推进, 因此减少了相应的 CRO 等临床试验服务采购。此外, 受 2022 年上半年新冠疫情因素影响, 部分管线临床试验进展有所迟滞, 导致对应的临床试验服务采购额相对较低。根据公司临床试验开展计划, 苏特替尼项目于 2022 年 3 月在美国获批开展适应症 2 和 3 的 II 期单臂关键性临床试验, TL118 项目分别于 2022 年 2 月在美国、2022 年 7 月在中国获批开展 II 期单臂关键性临床试验。截至本问询回复出具之日, 苏特替尼适应症 1 的美国临床中心已通过伦理委员会批准并正式启动; TL118 在中国已和临床 CRO、SMO、药物警戒、第三方独立影像等众多服务商签署了合同并开始临床机构立项申请等工作, 临床试验组长单位北京大学肿瘤医院已经召开临床启动会正式启动, 其他临床中心也将陆续启动, 预计 2024 年上半年完成全部受试者入组工作; 同时 TL118 在美国关键性临床试验的 CRO 遴选及合作协议谈判等工作也在不断推进。因此, 随着核心管线的关键性临床试验逐渐深入, 公司未来的临床试验服务采购金额预计将陆续增加。

(2) 报告期内临床试验用药研发生产服务费用分别为 502.73 万元、135.63 万元、688.83 万元及 **133.96 万元**。公司的临床试验用药仅用于研发活动，不对外销售，故不满足存货确认条件中未来经济利益“很可能流入”的定义，公司在临床试验用药研发生产服务费用发生时一次性计入当期损益。2020 年度临床试验用药研发生产服务费用出现下降主要系公司根据临床试验进展和供试品需求采购临床试验用药，在 2020 年已进入临床阶段的各管线中，克耐替尼和 TL118 项目临床用药的生产主要集中于 2019 年完成，故 2020 年度公司整体对外采购临床试验用药研发生产服务的金额较低。**2022 年上半年公司临床试验用药研发生产服务费用较低主要系苏特替尼、TL118 等相关临床管线的 DOE 试验（针对原料药在注册申报 NDA 前进行的生产工艺优化设计实验）由公司内部团队完成，且大部分临床管线的原料药生产已于 2022 年之前完成，故相应减少了临床试验用药研发生产服务的采购金额。**

(3) 报告期内临床前试验服务费用分别为 195.50 万元、805.32 万元、29.74 万元及 **0.00 万元**，2020 年度较大的主要原因系 TL139 和 TL938 项目的安全性评价试验、临床前药代动力学研究和毒代动力学研究等主要临床前工作集中在 2020 年度完成，故 2020 年度的临床前试验服务费用较大。2021 年度临床前试验服务费较低、**2022 年 1-6 月未发生临床前试验服务费**的主要原因系公司大部分主要管线已于 2020 年度完成临床前相关研究并进入临床阶段，其他在研管线还处于相对前期的开发阶段所致。

综上，报告期内，公司采购临床试验服务、临床试验用药研发生产服务以及临床前试验服务等研发相关的服务总额变动及 2021 年采购总额大幅增加具备合理性。

2、前五大供应商采购额占比下降的原因

报告期内，公司采购临床试验服务、临床试验用药研发生产服务以及临床前试验服务等研发相关服务前五大供应商的金额及其采购占比情况如下所示：

单位：万元

序号	期间	前五大供应商 采购金额	采购总金额	前五大供应商 采购占比(%)
1	2022 年 1-6 月	327.92	740.41	44.29
2	2021 年度	1,131.73	2,727.15	41.49
3	2020 年度	1,433.40	1,945.72	73.67
4	2019 年度	1,243.50	1,557.87	79.81

2019 年度、2020 年度、2021 年度及 **2022 年 1-6 月**，公司对临床试验服务、临床

试验用药研发生产服务以及临床前试验服务等研发相关服务的前五大供应商采购金额合计为 1,243.50 万元、1,433.40 万元、1,131.73 万元及 **327.92 万元**，占总采购金额比例分别为 79.81%、73.67%、41.49%及 **44.29%**。

2021 年公司前五大供应商采购占比大幅下降及 **2022 年 1-6 月公司前五大供应商采购占比较低**的主要原因系前五大供应商采购金额下降。随着公司研发项目不断深入推进、各在研产品的临床阶段不断深入，2021 年、**2022 年 1-6 月**公司前五大供应商中临床阶段供应商增加、临床前阶段供应商减少，鉴于服务内容差异，临床阶段的供应商种类、数量通常相对临床前阶段有所增加，采购金额更加分散，故 2021 年、**2022 年 1-6 月**公司前五大供应商采购金额出现下降。

（二）报告期各期向主要供应商采购的具体内容及对应的研发项目，采购内容与公司临床试验开展情况及所处阶段的匹配情况

报告期各期发行人向主要供应商采购的具体内容及对应的研发项目进度匹配情况如下表所示：

单位：万元

期间	序号	合并口径名称	非合并口径名称	主要采购内容	研发项目	管线阶段	金额
2022 年 上半年	1	上海合全药业股份有限公司	上海合全药业股份有限公司	临床用药的委托生产费	TL118	II 期单臂关键性临床试验	68.47
			上海合全药物研发有限公司	临床用药的委托生产费	TL118	II 期单臂关键性临床试验	52.67
	2	IQVIA	IQVIA	临床 CRO 服务	苏特替尼	适应症 1 处于 IIb 期单臂关键性临床试验 适应症 2 和 3 处于 II 期单臂关键性临床试验	79.60
	3	郑州大学第一附属医院	郑州大学第一附属医院	临床试验中心	TL139	I/II 期临床	52.49
	4	上海临领	上海临领	临床 CRO 服务	克耐替尼	IIa 期临床	6.77
					普维替尼	Ia 期临床	21.53
			始达医药	SMO 服务	TL117	I/II 期临床	2.18
					TL118	I 期临床	4.87
	5	首都医科大学附属北京胸科医院	首都医科大学附属北京胸科医院	临床试验中心	普维替尼	Ia 期临床	4.28
					TL118	I 期临床	16.38
	TL139	I/II 期临床	18.67				
小 计							327.92
2021 年 度	1	上海临领	上海临领	临床 CRO 服务	克耐替尼	Ia 期临床	47.69
					普维替尼	Ia 期临床	280.29
			始达医药	SMO 服务	TL117	I/II 期临床	19.77
					TL118	I 期临床	20.97
			上海曜研	招募服务	TL117	I/II 期临床	20.29
					TL118	I 期临床	15.55
	2	至本医疗	至本医疗	临床研究服务/伴随诊断试剂盒的开发服务	TL118	CDx-IVD 产品开发与商业化合作	208.34
	3	中国医学科学院北京	中国医学科学院北京协和医院	临床试验中心	克耐替尼	IIa 期临床	0.58

		协和医院			TL118	I 期临床	183.17
					TL139	I/II 期临床	0.19
	4	重庆博腾制药科技股份有限公司	重庆博腾制药科技股份有限公司	临床用药的委托生产	TL117	临床前	170.60
	5	IQVIA Biotech LLC	IQVIA Biotech LLC	临床 CRO 服务	苏特替尼	IIb 期临床	164.29
	小 计						1,131.73
2020 年 度	1	上海临领	上海临领	临床 CRO 服务	克耐替尼	Ia 期临床	97.80
					普维替尼	Ia 期临床	171.22
			始达医药	SMO 服务	TL117	I/II 期临床	10.50
					TL118	I 期临床	56.31
			上海曜研	招募服务	TL118	I 期临床	33.31
	2	诺思格（北京）医药科技股份有限公司	诺思格（北京）医药科技股份有限公司	临床 CRO 医学撰写服务	克耐替尼	Ia 期临床	23.44
			圣兰格（北京）医药科技开发有限公司	SMO 服务	克耐替尼	Ia 期临床	7.16
			南京艾科曼信息技术有限公司	临床试验数据管理和统计分析	TL118	I 期临床	23.35
			苏州海科医药技术有限公司	临床前药代动力学研究	TL139	临床前	157.00
	TL938	临床前			153.06		
	3	苏州华测生物技术有限公司	苏州华测生物技术有限公司	安全性评价研究	TL118	I 期临床	111.32
				临床前安全性评价研究	TL139	临床前	180.19
	4	昭衍（苏州）新药研究中心有限公司	昭衍（苏州）新药研究中心有限公司	临床前药代动力学及安全性评价研究	TL938	临床前	281.70
	5	桑迪亚医药技术（上海）有限责任公司	桑迪亚医药技术（上海）有限责任公司	临床前药代动力学研究	TL117	临床前	9.00
				临床用药的委托生产	TL139	临床前	118.03
		小 计					
2019 年 度	1	上海临领	上海临领	临床 CRO 服务	克耐替尼	Ia 期临床	191.77
					普维替尼	Ia 期临床	184.78
			始达医药	SMO 服务	TL118	I 期临床	26.58
	2	中山大学附属肿瘤医院	中山大学附属肿瘤医院	临床试验中心服务	克耐替尼	Ia 期临床	281.57
	3	浙江九洲药业股份有	浙江九洲药业股份有限公司	临床用药的委托生产	TL118	临床前	127.34

		限公司	浙江瑞博制药有限公司	临床用药的委托生产	克耐替尼	Ia 期临床	98.00
	4	诺思格（北京）医药科技股份有限公司	南京艾科曼信息技术有限公司	临床试验数据管理和统计分析	TL118	I 期临床	40.10
			苏州海科医药技术有限公司	I-II 期临床药代动力学研究	TL118	I 期临床	35.09
				临床前药代动力学研究	TL118	临床前	92.66
					TL938	临床前	4.34
	5	桑迪亚医药技术（上海）有限责任公司	桑迪亚医药技术（上海）有限责任公司	临床前药代动力学研究	TL117	临床前	2.60
				临床用药的委托生产	TL139	临床前	157.42
				临床前检测服务	TL938	临床前	1.25
	小 计						1,243.50

由上表可见，随着公司研发项目不断深入推进，多条管线陆续进入临床阶段，公司向前五大供应商的采购内容逐渐由临床前研究转向临床服务，所以采购内容与公司临床试验开展情况及所处阶段具有匹配性。

(三) 上海临领、至本医疗的基本情况，包括但不限于成立时间、股权结构、主营业务、经营规模、与发行人的合作历史、合作以来向发行人提供技术服务的内容、金额及占比，是否专门向发行人提供技术服务，采购的定价依据及公允性

1、上海临领、至本医疗的基本情况，包括但不限于成立时间、股权结构、主营业务、经营规模、与发行人的合作历史

供应商名称	成立时间	注册资本(万元)	股权结构	关联关系	主营业务	经营规模	合作历史
上海临领	2016年	500.00	上海临领是上海有临医药科技有限公司的全资子公司；上海有临医药科技有限公司的实际控制人王俊林合计持有上海临领 38.20%股份	公司曾任董事王俊林控制的企业	临床研究相关的 CRO 服务	未公开披露	自 2018 年起合作
始达医药	2011年	5920.38	始达医药的第一大股东上海有临医药科技有限公司持有始达医药 60%股份；实际控制人王俊林合计持有始达医药 52.92 %股份		临床研究相关的 SMO 服务	未公开披露	自 2019 年起合作
上海曜研	2017年	3000.00	上海曜研是上海有临医药科技有限公司的全资子公司；实际控制人王俊林合计持有上海曜研 38.20%股份		临床研究相关的 SMO 服务	未公开披露	自 2020 年起合作
至本医疗	2016年	759.88	实际控制人王凯合计持有至本医疗 24.26%股份	公司曾任董事蒋国津担任董事的企业	肿瘤相关的临床研究服务、伴随诊断服务	未公开披露	自 2020 年起合作

报告期内上海临领、至本医疗向发行人提供技术服务的内容、金额及占采购金额比例详见下表：

单位：万元

供应商名称	服务内容	2022 年 1-6 月		2021 年度		2020 年度		2019 年度	
		公司采购金额	占比	公司采购金额	占比	公司采购金额	占比	公司采购金额	占比
上海临领	克耐替尼、普维替尼相关管线与适应症的临	28.30	3.82%	327.99	12.03%	269.02	13.83%	376.55	24.17%

	床 CRO 服务								
始达医药	TL117、TL118、普维替尼相关管线与适应症的临床 SMO 服务	11.33	1.53%	40.74	1.49%	66.81	3.43%	26.58	1.71%
上海曜研	TL117、TL118 相关管线与适应症的临床患者招募服务	-	-	35.84	1.31%	33.31	1.71%	-	-
至本医疗	TL118 的伴随诊断试剂盒的开发服务、临床研究服务	1.14	0.15%	208.34	7.64%	18.51	0.95%	-	-

2、上海临领、至本医疗是否专门向发行人提供技术服务

上海临领、上海曜研、始达医药均为上海有临医药科技有限公司下属子公司并向发行人提供 CRO、SMO 等服务。根据与上述公司的访谈确认，发行人报告期内向上述各公司采购的服务占各公司收入比例较低，均在 10% 以下；除发行人外，根据公开信息查询，上述公司亦向君实生物（688180.SH/1877.HK）、泽璟制药（688266.SH）、首药控股（688197.SH）、诺诚健华（9969.HK）等境内外上市公司提供服务。

至本医疗为发行人提供 TL118 项目的临床研究服务并为发行人 TL118 管线开发伴随诊断试剂盒，根据与至本医疗的访谈确认，发行人报告期内向至本医疗采购的服务占至本医疗收入比例较低，低于 1%；除发行人外，根据公开信息查询，至本医疗亦和拜耳等国际知名企业达成技术合作，在中国共同开发基于二代测序（NGS）技术的 NTRK 融合基因检测的伴随诊断-体外诊断试剂（CDx-IVD）产品。

综上，公司与上海临领及至本医疗之间发生的相关采购系根据公司业务的需求开展，具有商业实质，上海临领及至本医疗并非专门向发行人提供技术服务。

3、上海临领、至本医疗采购的定价依据及公允性

（1）发行人与上海临领、至本医疗各自独立运营

2016 年，因看好发行人的业务发展前景，上海临领的实际控制人王俊林以财务投资为目的通过苏州镭博代持的方式投资入股韬略有限，并在 2017 年 6 月至 2021 年 1 月期间担任韬略有限的董事，王俊林持有发行人股权比例较低且后续未曾追加投资，截至本问询回复出具之日，王俊林持有发行人股权比例为 1.77%。因此报告期内上海临领虽然是发行人的关联方，但发行人与上海临领不存在控制与被控制关系，各自独立运营。

发行人与至本医疗的关联关系源自于 IDG 和谐成长的财务投资。IDG 和谐成长于 2016 年出资成为至本医疗的股东并委派蒋国津担任至本医疗的外部董事，后于 2018 年出资成为韬略有限股东并委派蒋国津担任发行人的外部董事。因此报告期内至本医疗虽

然是发行人的关联方，但双方不存在控制与被控制关系，各自独立运营。

（2）发行人与上海临领、至本医疗的定价依据

报告期内，发行人与上海临领、至本医疗的交易主要为临床 CRO、SMO、临床研究、伴随诊断试剂盒开发等服务，相关服务的定价依据如下表所示：

序号	关联方 (合并口径)	关联方	供应商服务内容	定价依据
1	上海临领	上海临领	CRO 服务	根据项目适应症、计划入组人数、服务事项、试验设计、实施周期和实施难度的不同，相应调整对该项目所需人员及工作量的预估，并以预估的工作量为基础，结合预估不同职务人员的基准单价，确定项目最终报价
2		始达医药	SMO 服务	
3		上海曜研	招募服务	
4	至本医疗	至本医疗	伴随诊断试剂盒的开发服务	主要基于 TL118 搭配使用的伴随诊断试剂及软件的相关工作量协商确定
5			临床研究服务	根据服务项目、工作量协商确定

（3）关联交易的服务价格对比

根据临床试验针对的适应症、阶段、开展地点、规模、服务周期、执行难度以及项目管理服务内容的差异，不同临床项目间的价格相差较大。具体分析如下：

1）上海临领

i. 临床 CRO

报告期内，发行人向上海临领采购了克耐替尼、普维替尼等管线的临床试验服务，与部分上市公司同类别的临床试验采购服务相比，发行人向上海临领的采购价格具有合理性，具体如下：

公司	供应商	临床试验名称	产品	适应症	临床阶段	临床地点	合同单价 (万元)
泽璟制药 (688266.SH)	泰格医药	甲苯磺酸多纳非尼片 治疗二线晚期鼻咽癌的 开放、单中心 Ib 期 临床研究	甲苯磺酸 多纳非尼 片	晚期鼻 咽癌	Ib 期临 床	中国	14.74
泽璟制药 (688266.SH)	昆拓信 诚	奥卡替尼治疗 ALK 阳性或 ROS1 阳性且 经一线(化疗或克唑替 尼)治疗失败的晚期 NSCLC 患者的 I 期临 床试验	奥卡替尼	非小细 胞肺癌	I 期临 床	中国	11.95
亚虹医药	泰格医	在健康受试者中的安	APL1501	泌尿系	I 期临	澳大	16.78

(688176.SH)	药	全性、耐受性和药代动力学的开放标签、随机、两阶段、交叉对照的 I 期临床试验		统肿瘤； 耐药尿路感染	床	利亚	
百奥泰 (688177.SH)	IQVIA	BAT1706 新西兰 I 期临床试验	BAT1706	非鳞状 非小细胞肺癌	I 期临床	新西兰	14.72
江苏迈度	上海临领	克耐替尼胶囊临床 I 期人体耐受性及药代动力学临床研究	克耐替尼	-	I 期	中国	11.94
杭州德润	上海临领	普维替尼在 HER2 表达阳性晚期实体瘤患者中的耐受性及药代动力学研究：一项单臂、开放、剂量爬坡设计的单次和多次给药的 Ia 期临床研究（临床）	普维替尼	HER2 表达阳性 晚期实体瘤	Ia 期	中国	11.90

注：合同单价来源于各上市公司招股说明书、问询回复等公开信息披露文件，单价系根据合同总价与临床试验受试者人数折算。江苏迈度、杭州德润均为发行人全资子公司。杭州德润与上海临领的 CRO 服务协议中还包含支付给医院的研究中心费用，扣除该部分费用后的合同单价是 11.90 万元。

上表中亚虹医药（688176.SH）与百奥泰（688177.SH）采购的临床 I 期 CRO 服务单价高于发行人是因为相关临床试验在境外开展，各项服务价格相对较高；泽璟制药（688266.SH）在甲苯磺酸多纳非尼片管线上向泰格医药采购的 Ib 期临床 CRO 服务单价高于发行人是因为该试验系探索性临床研究，研究启动和结束阶段工作量较大、监察次数较多，但样本量少，因此折合每例服务费价格较高；而泽璟制药（688266.SH）在奥卡替尼管线上采购的昆拓信诚 I 期临床 CRO 服务单价则与发行人基本一致；上海临领在克耐替尼和普维替尼管线上为发行人提供 CRO 服务的单价总体处于市场相关交易价格的区间内。报告期内，发行人主要以询比价方式遴选确定临床试验供应商。当发行人产生临床试验服务需求时，需求部门将对潜在供应商进行询价，综合考量服务质量、价格等因素后确定最终供应商。发行人与上海临领的交易价格系经过多家比价后，参考市场价格协商确定，最终交易价格公允且与同行业可比公司披露的同类别临床试验采购服务价格近似，该定价具有商业合理性。

ii. SMO 服务

报告期内，上海临领的子公司始达医药为公司提供 SMO 服务，大部分 SMO 工作由 CRC 人员完成且支付给 CRC 人员的服务费是 SMO 合同的最主要组成部分，故 CRC 人员的工作时长与时薪在一定程度上决定了合同价格，同行业公司披露的 SMO 合同的

CRC 时薪情况如下：

可比公司	供应商	临床试验项目	CRC 时薪（元）
荣昌生物	第三方 SMO 服务商-01	-	180
	第三方 SMO 服务商-02	-	175
	第三方 SMO 服务商-03	-	170
	第三方 SMO 服务商-04	-	160
	上海康康	-	180
发行人	始达医药	评价 PIK3 抑制剂 TL117 胶囊以及联合紫杉醇在晚期复发/转移性头颈鳞癌患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征以及初步疗效的 I/II 期临床试验	240
		TL118 胶囊在 NTRK 基因融合的晚期恶性实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征的剂量递增、开放的 I 期临床试验	195

CRC 人员时薪主要受从业人员资历经验、临床试验所处阶段、试验地所在城市薪酬水平、工作内容复杂程度以及签约时的市场行情等因素影响，因此不同供应商不同项目上的 CRC 时薪报价有一定差异。发行人与始达医药关于 TL118 管线的合作协议签署于 2019 年，TL117 管线的合作协议签署于 2021 年，考虑到 SMO 公司的收费水平在近几年中逐渐上涨，且始达医药为发行人提供的服务中还包括采血等工作内容较为复杂的项目，整体而言始达医药为发行人提供 SMO 服务的 CRC 时薪报价在合理区间内，定价公允。

iii. 受试者招募服务

上海临领及其子公司上海曜研为公司提供受试者招募服务，相关管线所处阶段、适应症以及招募单价情况具体列示如下：

供应商	临床试验阶段	产品	适应症	合同单价（万元）
上海曜研	I/II 期临床试验	TL117	晚期复发/转移性头颈鳞癌	2.22
上海曜研	I 期临床试验	TL118	基因融合的晚期恶性实体瘤	2.20
上海临领	患者的耐受性及药代动力学研究	普维替尼	HER2 表达阳性晚期实体瘤	1.50

根据公开信息查询，普蕊斯（301257.SZ）招股书披露普蕊斯在 2019 年、2020 年、2021 年 1-6 月受试者招募费用前十大项目的招募单价在 0.19 万元至 6.56 万元之间，肿瘤相关项目的招募单价在 0.60 万元至 6.56 万元之间，由于受试者的招募单价通常受临床项目的适应症、招募难度及成功率等因素影响，故单价波动范围较大，上海曜研的单个病例招募费用在上述价格区间，不存在明显异常。

2) 至本医疗

i. 伴随诊断试剂盒的开发服务

基于至本医疗在 NTRK 融合基因检测方面的优势，公司与至本医疗在 TL118 的临床及伴随诊断方面开展合作具有合理性。

报告期内，发行人向至本医疗采购了伴随诊断试剂及软件的开发服务，双方就发行人产品 TL118 胶囊一起使用的伴随诊断产品的开发和商业化达成合作并于 2021 年 12 月签署合作协议，至本医疗主要提供的服务包括伴随诊断产品的研发、验证、临床试验、注册、生产以及商业化，与部分上市公司披露的同类别采购服务相比，发行人向至本医疗的采购价格具有合理性，具体如下：

公司	供应商	合同内容	合同价格
韬略生物	至本医疗	开发 TL118 胶囊的伴随诊断试剂及软件	1,150.00 万人民币
海和药物	香港诺迈西	SCC244-108 项目在美国的伴随诊断（CDx）试剂盒的注册工作	270.00 万美元

截至 2022 年 6 月 30 日，发行人与至本医疗的合作协议根据实际履约进度已发生并确认的费用为 200.00 万元。

ii. 临床研究服务

公司	供应商	临床试验名称	产品	适应症	临床阶段	临床地点	合同单价（万元）
韬略生物	至本医疗	TL118 胶囊在 NTRK 基因融合的晚期恶性实体瘤患者中的临床试验	TL118	NTRK 基因融合突变的实体瘤	I 期	中国	8.66

至本医疗提供的临床研究服务内容包括患者招募、NTRK 基因变异的生信分析判读、数据统计分析服务、NGS 检测和免疫组化检测等多个项目。因此相比于为发行人提供患者招募供服务的上海临领、上海曜研，以及普蕊斯（301257.SZ）招股书中披露的患者招募服务，其单价较高。

综上，经对比，发行人与关联方的交易价格具备公允性。

二、请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见

（一）核查程序

1、查阅发行人《采购管理制度》《采购操作规范》，了解发行人临床试验服务、临床前研究服务的采购流程，评价相关内部控制设计的合理性并测试其运行的有效性；

2、取得研发项目分摊明细表，了解报告期内研发项目的开展情况；获取发行人临床试验服务、临床前研究服务的相关合同、进度文件；检查主要项目的服务采购是否与研发项目的开展进度相匹配；

3、结合研发费用核算制度、付款制度，了解公司采购业务模式、预付款项的合理性、账务处理的准确性；

4、对公司关联方供应商进行访谈，了解双方的合作历史并进行交叉比对验证，了解关联方供应商的运营情况；

5、获取发行人与关联方供应商之间的业务合同，了解合同内容、合同款项、付款信息等主要条款；获取发行人临床试验进度信息，检查相应的银行付款节点是否与合同约定相符；

6、检查同行业上市公司临床试验服务的收费模式、付款方式、结算方法，确认是否符合行业惯例。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、发行人所采购临床试验用药、研究专业服务以及工艺开发和生产制造等服务，2021 年度采购总额显著增加以及前五大供应商采购金额占比下降系公司研发项目逐渐进入临床研究的不同阶段，临床阶段研发投入整体高于临床前阶段导致；

2、发行人报告期各期向主要供应商采购的具体内容与发行人临床试验开展情况及所处阶段具有匹配性；

3、上海临领、至本医疗与发行人长期合作，并非专门向发行人提供技术服务，采购价格具备公允性。

问题 8.关于研发费用

根据招股说明书和保荐工作报告, 1) 报告期各期, 发行人研发费用分别为 2,614.76 万元、3,422.97 万元和 5,710.96 万元, 研发投入总额低于同行业可比公司; 2) 报告期内, 发行人苏特替尼、TL118 和克耐替尼累计研发投入分别为 686.62 万元、2,892.05 万元和 2,155.04 万元, 所对应的研发预算分别为 15,119.53 万元、24,971.97 万元和 29,274.26 万元, 目前上述管线部分适应症已进入关键性临床试验阶段; 3) 报告期各期, 研发人员数量分别为 18.33 人、29.67 人和 46.70 人, 平均薪资为 19.75 万元、20.31 万元和 29.50 万元, 远低于同行业可比公司水平。

请发行人说明: (1) 主要研发管线的研发投入与研发进展的匹配性, 累计研发投入与预算相差较大的原因, 后续研发投入的计划及明细; (2) 报告期各期研发人员数量与在研项目匹配情况, 研发人员的工资薪酬分布情况, 结合研发人员工作年限、专业背景、所属部门、具体工作内容等, 说明研发人员平均薪资较低且远低于同行业可比公司的原因及合理性, 保持研发人员稳定性的措施。

请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见。

答复:

一、请发行人说明

(一) 主要研发管线的研发投入与研发进展的匹配性, 累计研发投入与预算相差较大的原因, 后续研发投入的计划及明细

1、发行人主要研发管线的研发投入与研发进展的匹配性

报告期内, 发行人各主要研发管线的研发投入情况与研发进展的匹配性如下:

单位: 万元

项 目	2022 年 1-6 月	2021 年 度	2020 年 度	2019 年 度	截至 2022 年 6 月 30 日的研 发进展	研发投入与研发进展的匹配性 说明
苏特替尼	518.89	636.89	48.68	1.05	适应症 1 处于 IIb 期单臂关键性临床; 适应症 2 和 3 处于 II 期单臂关键性临床	苏特替尼在中国的研发系与苏中药业合作开展, 在中国的研发费用由苏中药业承担, 在美国的研发费用由公司承担, 2021 年 6 月公司在美国获批开展关键性临床试验, 进入临床阶段后, 公司临床 CRO 和 CDMO 的服务费用较大, 故 2021 年度和 2022 年 1-6 月发生较大的研发投入增长

项 目	2022 年 1-6 月	2021 年 度	2020 年 度	2019 年 度	截至 2022 年 6 月 30 日的研 发进展	研发投入与研发进展的匹配性 说明
TL118	609.94	1,434.43	831.65	625.97	在中国持续开展 I 期临床试验； 在美国获批开展治疗 NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤的 II 期单臂关键性临床试验	TL118 于 2019 年 7 月，在中国获批开展临床试验，2019 年至 2021 年，随着临床进度深入推进，研发费用逐年增加。其中，2021 年度费用较大的主要原因系根据产品的临床试验方案，长周期的重复给药毒性试验和人体药代动力学研究等项目的投入金额较大，且上述项目集中发生在 2021 年度并完成，因此当期研发费用支出金额较高。2022 年 1-6 月的研发投入相对较小主要与公司临床试验开展进度及计划有关，TL118 项目分别于 2022 年 2 月在美国、2022 年 7 月在中国获批开展 II 期单臂关键性临床试验，根据公司临床试验开展计划，关键性临床试验的主要工作将在上述批准之后将相继启动。相应地，截至本问询回复出具之日，TL118 在中国已和临床 CRO、SMO、药物警戒、第三方独立影像等众多服务商签署了合同并开始临床机构立项申请等工作，临床试验组长单位北京大学肿瘤医院已经召开临床启动会正式启动，其他临床中心也将陆续启动，预计 2024 年上半年完成全部受试者入组工作；同时，TL118 在美国关键性临床试验的 CRO 遴选及合作协议谈判等工作也在不断推进。随着关键性临床试验进展的逐渐深入，TL118 项目未来的研发支出将陆续增加。
克耐替尼	242.50	654.59	524.59	975.86	共两个适应症，一个适应症处于 IIa 期；一个适应症处于 Ib 期	克耐替尼于 2017 年 12 月在中国获批开展临床试验，Ia 临床试验，研究活动主要在 2019 年度及以前年度开展，且临床试验用药生产已于 2019 年完成、保质期相对较久，故 2019 年度临床阶段费用较大；2020 年，公司于当年 5 月开始在中国开展 IIa/Ib 期临床试验，随着临床进度深入推进，2020 至 2021 年度相关费用逐渐增加；2022 年 1-6 月的研发投入相对较小主要系公司将临

项 目	2022 年 1-6 月	2021 年 度	2020 年 度	2019 年 度	截至 2022 年 6 月 30 日的研 发进展	研发投入与研发进展的匹配性 说明
						床试验的方案设计与组织开展 陆续由采购 CRO 服务的模式转变 为公司内部团队完成,减少了相 应的 CRO 和 CDMO 服务采购;同 时,随着克耐替尼研发进度的不 断深入,2022 年 1-6 月临床中心 的费用有持续增长,与克耐替尼 的整体临床进展相匹配
TL938	144.70	377.33	646.23	40.05	I 期	TL938 于 2020 年度集中开展并 完成安全性评价试验和非临床 药代动力学研究和毒代动力学 研究,故费用投入较大;2021 年 8 月,在中国获批开展临床试 验,2021 年度主要开展了临床用 药的生产投入,故临床阶段费用 较小;2022 年 1-6 月的研发投入 相对较小的主要原因系 TL938 的 临床试验用药生产已于 2021 年 完成,故 2022 年减少了相应的 研发服务采购;2022 年 6 月, TL938 临床入组已正式启动,随 着临床进度的不断推进,预计未 来投入将大幅增长
TL117	87.06	675.88	78.62	47.16	I/II 期	TL117 于 2019 年 3 月完成临床 前工作并申报临床,2020 年 2 月,在中国获批开展临床试验, 2021 年开始入组病例,公司临床 阶段费用投入较大,故 2019 年 度和 2020 年度费用相对较小, 2021 年度的费用较大;2022 年 1-6 月的研发投入相对较小的主 要原因系该项目临床试验用药 生产已于 2021 年完成,故 2022 年减少了相应的研发服务采购, 且 TL117 目前开展单中心临床试 验,其临床试验中心和临床服务 机构均在上海,研究活动开展受 2022 年上半年上海新冠疫因素 情影响有所迟滞
TL139	592.56	579.57	778.07	328.00	共四个适应 症,三个处于 I/II 期;一个处 于临床前	TL139 于 2020 年 11 月在中国获 批开展临床试验,2020 年度集中 开展并完成安全性评价试验和 非临床药代动力学研究和毒代 动力学血浆样品测试,故费用投 入较大,2021 年度开始入组病 例,故临床阶段费用投入也较 大,随着临床试验阶段深入,预 计未来 TL139 的研发投入会持续

项 目	2022 年 1-6 月	2021 年 度	2020 年 度	2019 年 度	截至 2022 年 6 月 30 日的研 发进展	研发投入与研发进展的匹配性 说明
						增加
普维替尼	52.31	616.31	316.78	354.35	Ia 期	普维替尼于 2018 年 6 月在中国获批开展临床试验，报告期内临床进度深入推进，临床试验费用逐年增加，2021 年度入组病例增加较多，故 2021 年度费用相对增加较大；2022 年 1-6 月研发投入金额较小的主要原因系该项目的 Ia 期临床试验已进入结题阶段、费用支出相对较少，且临床试验中心和临床服务机构均在上海，研究活动开展受 2022 年上半年上海新冠疫情因素影响有所迟滞

综上，公司主要研发管线的费用投入情况与研发进展匹配。

2、累计研发投入与预算相差较大的原因

(1) 报告期内，公司主要在研项目研发费用投入情况如下：

单位：万元

项 目	报告期内研发投入总额	总预算
苏特替尼	1,205.51	15,119.53
TL118	3,501.99	24,971.97
克耐替尼	2,397.54	29,274.26
TL938	1,208.31	17,370.25
TL117	888.72	11,723.07
TL139	2,278.20	13,070.18
普维替尼	1,339.75	12,563.58

报告期内，公司主要在研项目的研发投入总额与总预算相差较大的主要原因系：

1) 总预算金额中包含了研发项目自立项至报告期末已发生的实际费用和在研项目预计未来至药品上市期间所发生的所有费用，故金额较高。

2) 根据新药研发一般分为临床前研究和临床研究阶段，不同阶段的研发投入不同，且随着临床研究不断深入，研发投入占比不断增加。报告期内，除苏特替尼外，公司其他在研产品大部分处于临床试验相对早期阶段，因此报告期内研发费用投入总金额占比

相对较低，未来随着主要产品临床试验逐步推进，入组人数及临床费用将进一步增加，预计研发费用未来支出及占预算比例会显著提高。

报告期内，公司主要产品苏特替尼、TL118 及克耐替尼研发费用相对较低主要原因如下：

① 苏特替尼

苏特替尼报告期内研发费用相对较低，主要系其在中国的研发系与苏中药业合作开展，在中国的研发费用由苏中药业承担，在美国的研发费用由公司承担。苏特替尼分别于 2021 年 8 月和 2021 年 6 月分别在中美两地获批开展针对携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 和/或 S768I）的非小细胞肺癌的 IIb 期单臂关键性临床试验，于 2022 年 3 月获得 FDA 批准开展苏特替尼用于治疗携带非耐药性 EGFR 非经典突变（E709A、E709K、R776H、G724S、G779F 等）或经第三代 EGFR 抑制剂一线治疗后产生的耐药性 EGFR 非经典突变（Ex19del-C797S、Ex19del-G796S、Ex19del-L792H、Ex19del-T854I、Ex19del-G724S、L858R-C797S、L858R-L792H、L858R-T854S 等）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的 II 期单臂关键性临床试验。随着上述关键性临床试验研究不断深入，预计未来该项目的研发支出会大幅增加。

② TL118

TL118 报告期内研发费用相对较低，主要系该项目在报告期内主要处于 I 期临床阶段，且临床前主要研发投入亦未发生在报告期内；同时发行人 TL118 分别于 2022 年 2 月获得 FDA 批准在美国开展 II 期单臂关键性临床试验、于 2022 年 7 月获得 CDE 批准在中国开展 II 期单臂关键性临床试验，根据试验方案设计，TL118 在 II 期单臂关键性临床阶段的入组人数会比 I 期临床阶段有所增加，截至本问询回复出具之日，TL118 在中国已和临床 CRO、SMO、药物警戒、第三方独立影像等众多服务商签署合同并开始临床机构立项申请等工作，临床试验组长单位北京大学肿瘤医院已经召开临床启动会正式启动，其他临床中心也将陆续启动，预计 2024 年上半年完成全部受试者入组工作，此外 TL118 在美国关键性临床试验的 CRO 遴选及合作协议谈判等工作也在不断推进；随着上述关键性临床试验不断深入，预计未来该项目的研发支出会大幅增加。

③ 克耐替尼

克耐替尼报告期内研发费用相对较低，主要系该项目针对经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌适应症的临床前研发投入和部分 Ia 期临床试验费用未发生在报告期内；克耐替尼于 2020 年分别在中国获批开展对经 EGFR 抑制剂治

疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌的 IIa 期临床试验及针对复发或难治性 B 细胞淋巴瘤的 Ib 期临床试验，报告期内克耐替尼临床试验费用与试验进度整体匹配。

由于克耐替尼临床试验用药的采购主要集中于 2019 年度且保质期相对较久，2020 年度、2021 年度和 2022 年 1-6 月采购较少，综上报告期内克耐替尼整体研发费用未显著增长，未来随着克耐替尼针对上述适应症的研究陆续进入关键性临床试验，入组人数将逐渐增加，同时公司也计划开展克耐替尼联合阿法替尼治疗 EGFR 基因敏感突变的晚期非小细胞肺癌的一线治疗临床试验，预计未来克耐替尼项目的研发支出会大幅增加。

综上，报告期内公司在研项目的研发投入总额与总预算相差较大具有合理性。

3、后续研发投入的计划及明细

公司将持续推进公司在研产品的研发进度并进一步扩充公司产品管线，以持续满足创新药市场的需求多样化和产品多元化的要求，从而扩展公司面向的市场领域，扩大公司的发展空间和市场竞争力。公司结合研发产品临床计划、方案及预期进展对预计研发投入进行了测算。截至本问询回复出具之日，苏特替尼、TL118、克耐替尼及 TL938 项目计划将在中美两地同步临床试验。报告期内公司主要研发管线预计进度、未来研发预算分产品、适应症、市场分配情况如下表所示：

单位：万元

项目	适应症/项目	市场	预计研发计划及预算					合计
			2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	
苏特替尼	携带非耐药性 EGFR 非经典突变（L861Q、G719X 和/或 S768I）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	美国	关键性临床	关键性临床 NDA	-	-	-	-
			1,317.81	4,584.67	-	-	-	5,902.48
	携带非耐药性或耐药性 EGFR 非经典突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	美国	关键性临床	关键性临床	NDA	-	-	-
			1,477.81	3,645.24	3,407.37	-	-	8,530.42
TL118	NTRK 基因融合阳性的成人晚期实体瘤	中国	I 期	关键性临床	NDA	-	-	-
			836.85	2,774.94	1,022.90	-	-	4,634.68
		美国	关键性临床	关键性临床	NDA	-	-	-
			505.32	4,352.57	3,445.39	-	-	8,303.28
	NTRK 基因融合阳性的儿童晚期实体瘤	中美	I 期	关键性临床	NDA	-	-	-
			1,106.24	2,649.17	4,149.49	-	-	7,904.90
克耐替尼	经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌	中国	II 期	II 期 关键性临床	关键性临床 NDA	-	-	-
			675.42	4,095.39	1,059.73	-	-	5,830.54
	B 细胞淋巴瘤	中美	II 期	关键性临床	关键性临床	NDA	-	-
			1,688.66	1,547.20	4,003.90	3,228.93	-	10,468.69
	联合阿法替尼治疗 EGFR 基因敏感突变的一线晚期非小细胞肺癌	中国	I 期	II 期	III 期	NDA	-	-
			797.06	2,456.12	6,554.26	-	-	9,807.44
TL938	HER2 阳性乳腺癌	中美	Ia 期	Ib 期	II 期	III 期	III 期 NDA	-
			1,204.31	805.02	3,847.49	5,701.81	4,748.00	16,306.64

项目	适应症/项目	市场	预计研发计划及预算					合计
			2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	
TL117	复发或转移性头颈部鳞癌	中国	I 期	I 期 II 期	II 期 III 期	III 期 NDA	-	-
			519.16	2,453.99	4,907.00	1,516.65	-	9,396.80
TL139	携带 NTRK、ROS1 或 ALK 融合基因阳性的实体瘤	中国	I 期	关键性临床	关键性临床 NDA	-	-	-
			1,499.86	7,803.39	1,943.91	-	-	11,247.16
普维替尼	HER2 阳性乳腺癌	中国	Ib 期	II 期	III 期	III 期 NDA	-	-
			875.93	2,126.95	5,511.25	1,635.64	-	10,149.77
合计			12,504.44	39,294.62	39,852.70	12,083.03	4,748.00	108,482.80

注¹：本项目各管线的各期临床试验进度可能将根据实际情况进行调整。

注²：未来预计研发投入金额包含募投资金和自有资金。

（二）报告期各期研发人员数量与在研项目匹配情况，研发人员的工资薪酬分布情况，结合研发人员工作年限、专业背景、所属部门、具体工作内容等，说明研发人员平均薪资较低且远低于同行业可比公司的原因及合理性，保持研发人员稳定性的措施

1、 报告期各期研发人员数量与在研项目匹配情况

报告期各期末，公司各类研发人员数量与主要在研项目数量情况如下表所示：

单位：人/个

研发人员分类	2022 年 6 月 30 日	2021 年 12 月 31 日	2020 年 12 月 31 日	2019 年 12 月 31 日
研发中心负责人	2	2	1	1
研发部	13	11	10	9
临床部	22	18	15	7
生产、质量、分析注册申报等人员	21	19	13	3
研发人员合计	58	50	39	20
临床前阶段项目数量	2	2	4	5
临床阶段项目数量	8	7	5	4

报告期内，随公司研发项目进展不断深入，进入临床试验阶段的研发项目数量逐渐增加，公司研发人员数量变化与在研项目进度变动整体匹配，具体情况如下：

（1）报告期内，研发部的工作职责是药物发现、合成研发、分析和制剂等研发工作，贯穿新药研发各个阶段，且出于探索未来新研发方向的需求，因此研发部人员数量稳步增长；

（2）报告期内，临床部人员增长主要原因系随着公司研发项目不断深入推进，公司研发项目逐渐进入临床研究不同阶段，对相关临床人员的岗位需求逐年增加；

（3）报告期内，生产、质量、分析、注册申报等人员大幅增加的主要原因系公司 2019 年底开始筹建生产线并于 2020 年度按照 GMP 标准建立了生产车间及相关配套设施，目前该生产线主要用于生产临床用药，在该活动过程中需要配备相应的生产人员、质量人员、分析人员等，故相应人员增加较多。

综上，公司研发人员数量及其变动与各年度研发项目进展相匹配。

2、研发人员的工资薪酬分布情况，结合研发人员工作年限、专业背景、所属部门、具体工作内容等，说明研发人员平均薪资较低且远低于同行业可比公司的原因及合理性

(1) 研发人员的工资薪酬分布情况

单位：万元

研发人员分类	2022 年 1-6 月 平均薪酬（年化）	2021 年度平均薪酬	2020 年度平均薪酬	2019 年度平均薪酬
研发中心负责人	188.54	162.34	-	-
研发人员	36.69	22.68	16.10	17.89
临床人员	35.16	35.46	26.65	27.57
生产、质量、分析注册 申报等人员	21.96	21.42	18.45	17.19
小 计	36.24	29.50	20.31	19.75

注：2022 年 1-6 月的平均薪酬为年化处理后的数据；研发中心负责人系实际控制人 DAWEI ZHANG（张大为）和 XIAOYANG XIA（夏晓阳），DAWEI ZHANG（张大为）和 XIAOYANG XIA（夏晓阳）2019 年度和 2020 年度未在公司领取职工薪酬

报告期内，研发人员平均薪酬整体呈现上升趋势，2020 年度研发部和临床部平均薪酬略低于 2019 年度的主要原因系 2020 年度因疫情存在社保减免，公司承担的员工社保部分大幅减少。其中，2019 年-2021 年公司临床人员相比研发人员的平均薪酬较高的主要原因系：

1) 公司研发中心负责人系药物化学和计算化学专业背景，综合管理各项目的开发进度并直接领导研发部的药物发现、合成研发、分析等工作，故研发部门的基础人员数量占比较高，因此平均薪酬水平较低；

2) 随着公司进入临床阶段的项目增加以及临床阶段的深入，临床部先后招聘了多位经验较为丰富的专业人员，其平均薪酬水平较高，从而提高了临床部的平均薪酬水平。

2022 年 1-6 月研发人员平均薪酬增加较大且高于临床人员主要系作为公司核心技术人员的产品开发副总裁 YONG DAI（戴勇）于 2022 年初入职，其薪酬较高，提高了研发人员的平均薪酬。

(2) 结合研发人员工作年限、专业背景、所属部门、具体工作内容等，说明研发人员平均薪资较低且远低于同行业可比公司的原因及合理性

1) 研发人员工作年限、专业背景、所属部门和具体工作内容

报告期内，公司研发人员的基本情况如下：

研发人员分类	平均工作年限 (年)	专业背景	具体工作内容
研发中心负责人	25.11	药物化学、计算化学	直接负责并统筹各项研发工作
研发人员	15.12	分析化学、生物制药、药物制剂、药学、化学工程与技术、制药工程、化工工艺、中药学等	主要职责是药物发现、合成研发、分析和制剂等工作
临床人员	9.37	中医学、临床医学、肿瘤学、医学影像学、制药工程、信息管理与信息系统(医药)、生物医学工程、统计学等	主要职责是医学、运营、药物警戒、质控和数据统计
生产、质量、分析、注册申报等人员	14.13	生物技术、药学、安全技术管理、中药学、化学制药等	包含临床用药生产、临床用药生产线维护、临床用药质量控制等工作

公司研发人员普遍具有较长的工作年限，大多数研发人员工作十年以上，在实践过程中积累了丰富的研发经验，熟悉研发环节的工作内容，具备相应的专业能力。

2) 公司研发人员平均薪资较低的原因

公司建立了较好的研发梯队并采取项目制研发团队管理的模式，研发人员平均薪资水平相对较低主要与研发人员结构及主要工作地点相关。

报告期内，公司研发人员分层结构及各层级平均薪酬如下表所示：

单位：万元

分类	2022 年 1-6 月		2021 年度		2020 年度		2019 年度	
	人员结构	平均薪酬(年化)	人员结构	平均薪酬	人员结构	平均薪酬	人员结构	平均薪酬
高层人员	6.98	151.80	1.99%	162.34	-	-	-	-
中层人员	15.99	60.09	17.87%	54.16	18.80%	36.86	35.62%	24.98
基础人员	77.03%	20.83	80.14%	21.13	81.20%	16.83	64.38%	16.99
小计	100.00%	36.24	100.00%	29.50	100.00%	20.31	100.00%	19.75

注：人员结构比定义为当期的人员分类人次/所有研发人员总人次；2022 年 1-6 月的薪酬为年化处理后数据；高层人员系实际控制人 DAWEI ZHANG（张大为）和 XIAOYANG XIA（夏晓阳）及副总裁 YONG DAI（戴勇）和张仓，DAWEI ZHANG（张大为）和 XIAOYANG XIA（夏晓阳）2019 年度和 2020 年度未在公司领取职工薪酬，中层人员为部门主管人员，除以上人员均为基础人员

报告期内，公司基础人员占比较高，且基础研发人员集中在苏州和泰州，尤其是泰州，泰州当地的平均工资水平相对较低。

公司综合考虑用工所在地的人力成本、员工的专业背景和履历、工作内容及强度等因素确定员工的薪酬，相比高层人员和中层人员，虽然基础人员的平均薪酬较低，但远超主要人员所在地社会平均薪酬，公司研发基础人员平均薪酬与当地水平对比情况如下表所示：

单位：万元

项 目	2022 年 1-6 月 (年化)	2021 年度	2020 年度	2019 年度
公司研发基础人员平均薪酬	20.83	21.13	16.83	16.99
苏州市城镇私营单位从业人员年平均工资	未披露	7.48	6.78	6.48
泰州市城镇私营单位就业人员年平均工资	未披露	6.53	5.79	5.26

数据来源：苏州市/泰州市统计局；2022 年 1-6 月的薪酬为年化处理后的数据

综上，公司研发人员的平均薪酬相对较低，主要系研发人员机构中基础研发人员占比相对较高，且基础研发人员工作地点主要在江苏省苏州市和泰州市，报告期内，工作地位于泰州的研发人员占发行人研发人员总数比例分别为 55.00%、61.54%、58.00%及 55.17%，人数占比较高，公司研发人员的平均薪酬具有合理性。

3) 公司研发人员平均薪酬低于同行业可比公司的原因及合理性

公司核心技术人员薪酬水平相对较低，根据同行业可比公司披露的核心技术人员薪酬情况如下表所示：

公 司	披露年度	核心技术人员人数(人)	核心技术人员年度薪酬(万元)	研发人员年度薪酬总额(万元)	核心技术人员薪酬占比	核心技术人员平均薪酬(万元/年)
前沿生物	2019	3	699.27	1,615.50	43.29%	233.09
艾力斯	2019	7	444.88	2,411.69	18.45%	63.55
迪哲医药	2020	9	2,442.12	6,896.68	35.41%	271.35
海创药业	2020	6	727.27	1,813.42	40.10%	121.21
亚虹医药	2020	5	656.92	2,775.55	23.67%	131.38
可比公司平均水平	-	6	994.09	3,102.57	32.04%	165.68

公司	2021	4	219.97	1,377.58	15.97%	54.99
----	------	---	--------	----------	--------	-------

注：公司核技术人员 YONG DAI（戴勇）于 2022 年 1 月入职，故上表统计核技术人员时未将其列入

公司的核技术人员平均薪酬低于同行业可比上市公司，且公司核技术人员薪酬占研发人员薪酬比例低于同行业可比公司，从而导致整体研发人员平均薪酬比例低于同行业可比上市公司。

公司核心技术人员的薪酬较同行业可比上市公司较低的主要系公司核技术人员中 DAWEI ZHANG（张大为）、XIAOYANG XIA（夏晓阳）均为公司实际控制人，二位实际控制人长期领导和伴随公司成长，其报酬主要系通过持有公司股权而非以薪酬形式体现，从而导致公司核技术人员平均薪酬较低。

综上，公司研发人员数量与在研项目具有匹配性，研发人员平均薪资较低且远低于同行业可比公司具有合理性。

3、公司保持研发人员稳定性的措施

报告期内，公司采取了必要的措施保持研发团队的人员稳定性，具体包括：

- （1）设立员工持股平台，建立健全公司激励机制；
- （2）公司与研发人员签署了劳动合同书，对研发人员的劳动报酬等事项进行了约定，每年度结合员工的考核结果决定薪酬上调幅度；
- （3）公司积极营造追求创新与学习的工作氛围。鼓励研发人员外出参会学习，持续了解行业动向，与时俱进；公司内部除了提供基础业务技能培训外，还为研发人员制定长期培养计划，加速个人成长；
- （4）重视企业文化建设，打造创造开放、协作的工作环境和企业文化氛围，培养核技术人员对企业的认同感、归属感，增强企业的凝聚力和向心力。

公司目前的员工激励制度和稳定措施可以综合提升员工的个人能力、收入水平和晋升空间，加强了研发和技术人员对公司的归属感和认同感，为保持研发团队的稳定性起到了积极作用。

二、请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见

（一）核查程序

1、了解、评估管理层对研发费用确认和计量相关的内部控制，并对其设计和执行是否有效进行测试；

2、取得研发项目分摊明细表，了解报告期内研发项目的开展情况，检查主要项目的研发投入是否与研发项目的开展进度相匹配；

3、取得研发项目立项报告，检查实际项目进展与研发投入是否与立项报告一致；

4、查阅并复核研发费用预算的过程；分析公司研发投入及预算是否与临床阶段相匹配；

5、取得报告期内员工花名册、研发人员的薪酬明细表和研发人员的简历，分析研发人员变动、平均薪酬的合理性；对比分析公司研发人员平均薪酬与同行业可比公司和中国用工所在地平均薪酬的差异；

6、访谈管理层，了解公司保持研发人员稳定性的措施。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、主要研发管线的研发投入与研发进展具有匹配性，累计研发投入与预算相差较大具有合理性；

2、报告期各期研发人员数量与在研项目相匹配，研发人员的工资薪酬具有合理性；

3、基于公司的人员结构与主要研发人员所在地的平均薪酬水平，公司研发人员的平均薪酬较低且远低于同行业可比公司具有合理性；

4、公司已采取多项合理有效的措施保持研发人员的稳定性。

问题 9.关于生产场地

根据招股说明书和律师工作报告，1) 发行人子公司江苏迈度承租的泰州医药高新技术产业园第五期标准厂房 G118 栋为江苏迈度的注册地，面积为 10,911.08 平方米，作为药品研发、生产用地；2) 江苏迈度上述租赁房产为其主要生产经营场所，出租人将该房产抵押至中国工商银行股份有限公司泰州分行，抵押方式为最高额抵押，被担保的主债权数额/最高债权额为人民币 12 亿元。

请发行人说明：江苏迈度租赁的房产是否为公司 GMP 生产车间，是否为公司未来主要的药剂生产场地，出租人将上述房产用于抵押对公司生产经营的具体影响，公司相关的应对措施，并视情况对上述事项进行风险揭示。

请保荐机构、发行人律师核查并发表明确核查意见。

答复：

一、请发行人说明：江苏迈度租赁的房产是否为公司 GMP 生产车间，是否为公司未来主要的药剂生产场地，出租人将上述房产用于抵押对公司生产经营的具体影响，公司相关的应对措施，并视情况对上述事项进行风险揭示

（一）江苏迈度租赁的房产是否为公司 GMP 生产车间，是否为公司未来主要的药剂生产场地

根据相关租赁协议，江苏迈度向泰州安力昂生物制药有限公司（以下简称“泰州安力昂”）承租坐落于泰州医药高新技术产业园第五期标准厂房 G118 栋的房产（以下简称“泰州房产”）作为生产车间用于药品研发、生产。

根据《中华人民共和国药品管理法》，从事药品生产活动的，应当有保证药品质量的规章制度，并符合国务院药品监督管理部门依据该法律制定的药品生产质量管理规范要求。根据江苏省药品监督管理局的要求，申请办理药品生产许可证，申请人需提交拟生产药品的范围、剂型、品种、质量标准及依据，质量管理主要文件，注明主要质量控制点与项目的拟生产剂型及品种的工艺流程图等与生产质量管理相关的材料。

为符合 GMP 规范及申领《药品生产许可证》的相关要求，发行人及江苏迈度主要履行了如下工作：

（1）委托有资质的规划、设计、施工、监理单位从事泰州房产的改造工程，并明

确提出关于泰州房产应当满足 GMP 规范的建设需求，厂房设计建设和设备选型合理；

（2）以《药品生产质量管理规范》为基础建立了覆盖产品全生命周期的质量管理体系，包括风险评估、供应商管理、偏差管理、变更管理、投诉管理、稳定性考察、验收和放行，产品的生产、检测和放行等一系列的管理规程和操作规程，对产品生产操作及质量控制的各个环节进行控制和规范；

（3）根据各品种生产工艺需求和质量保证需求建立了生产部、质量部、工程部，明确各部门的岗位职责，完成了相应人员的培训，建立了专业的生产团队，相关技术人员拥有丰富的 CMC 配方和工艺研发，工艺放大/验证和 GMP 管理控制经验，具备充分执行并持续符合 GMP 标准的人力资源水平。

江苏迈度向江苏省药品监督管理局提交了关于泰州房产符合 GMP 标准的相关证明材料，并据此及其他申请文件于 2021 年 8 月 12 日获得江苏省药品监督管理局核发的以泰州房产作为生产地址的《药品生产许可证》（许可证编号苏 20210038），有效期五年。

综上，泰州房产系由发行人子公司江苏迈度合法承租，根据发行人的商业目的，按照 GMP 标准进行规划、设计、改建，并已投入正常使用。江苏迈度已取得以泰州房产作为生产地址的《药品生产许可证》，为临床试验用药生产和未来的商业化生产建立良好基础，将作为发行人未来小分子制剂的主要生产场地。

发行人将根据相关法律法规的要求，视具体产品的研发及商业化进度，及时履行并完成包括 GMP 合规性检查在内的各项法定程序。此外，结合未来研发及商业化过程中对于产品规格及产量的具体要求，发行人也会适时采取委托其他符合条件的生产商进行原料药和制剂生产的方式，以满足商业需求。

（二）出租人将上述房产用于抵押对公司生产经营的具体影响，公司相关的应对措施，并视情况对上述事项进行风险揭示

1、出租人将泰州房产用于抵押的背景、原因及合理性

（1）出租人因项目建设需要抵押泰州房产

2020 年 1 月 7 日，泰州房产的权利人及出租方泰州安力昂与中国工商银行股份有限公司泰州分行（以下简称“工行泰州分行”）及交通银行股份有限公司泰州分行（以

下简称“交行泰州分行”，与工行泰州分行合称“贷款人”）签署了《固定资产银团贷款合同》（以下简称“贷款合同”）；根据贷款合同第三条（贷款用途）的规定，为“中国医药城五期标准厂房”项目之目的，泰州安力昂作为借款人向贷款人筹措固定资产贷款，贷款人同意向泰州安力昂提供总计本金额不超过人民币 10 亿元的中长期贷款额度。

2020 年 1 月 13 日，为担保贷款合同项下的主债权，泰州安力昂（作为抵押人）与工行泰州分行（作为贷款合同项下牵头行及抵押权人）签署了《最高额抵押合同》（以下简称“抵押合同”），泰州安力昂将坐落于泰州市健康大道 805 号的国有建设用地使用权及其上房屋的所有权全部抵押至工行泰州分行，抵押方式为最高额抵押，被担保的最高债权额为人民币 12 亿元。江苏迈度承租的泰州房产系前述抵押合同项下的抵押物之一。

根据抵押合同第八条（抵押权的实现）的相关规定，发生下列情形之一的，工行泰州分行有权实现泰州房产的抵押权：（1）贷款合同项下主债权到期（包括提前到期）而泰州安力昂未予清偿；（2）泰州安力昂造成抵押物价值减少但未恢复抵押物价值或未提供与减少价值相当的担保；（3）泰州安力昂被申请破产或歇业、解散、清算、停业整顿、被吊销营业执照、被撤销；（4）法律法规规定工行泰州分行可实现抵押权的其他情形。

2022 年 7 月 22 日，为进一步了解泰州房产抵押的相关情况，保荐机构与发行人律师对泰州安力昂的唯一股东泰州东方中国医药城控股集团有限公司（以下简称“泰州东方中国医药城集团”）的相关人员进行了访谈（以下简称“泰州房产抵押事宜访谈”）。受访人确认：截至访谈时，贷款合同项下全部贷款额度已使用完毕，目前处于正常还款过程中，贷款余额约为人民币 94,250 万元。

（2）国有企业将已出租物业设置抵押具有普遍性

经检索公开信息，泰州安力昂成立于 2011 年 3 月 17 日；截至本问询回复出具之日，泰州安力昂依法存续，注册资本为人民币 90,000 万元，唯一股东为泰州东方中国医药城集团。泰州东方中国医药城集团的股东为泰州医药城控股集团有限公司（持有 90% 股权，以下简称“泰州医药城集团”）及江苏省财政厅（持有 10% 股权）；其中，泰州医药城集团系由泰州医药高新技术产业开发区管理委员会持有 100% 股权的国有企业。基于前述，泰州安力昂系国家政府部门出资并间接持有全部股权的国有企业。

根据近期市场案例及公开信息，国有企业、政府机构、事业单位等将已出租物业设置抵押具有普遍性。具体情况如下：

序号	公司名称	出租方名称及背景	具体情况
1	原轼新材 (已申报创业板)	张家口经开建设投资集团有限公司（简称“经开建投”），系张家口经济开发区财政局的间接控股企业。	经开建投向原轼新材出租位于张家口市东山产业园区的部分厂房，且该等厂房为原轼新材发行上市募投项目的实施地点。经开建投出于自身融资需要，已将前述厂房抵押给张家口银行股份有限公司南站支行。
2	映翰通 (688080.SH)	北京望京科技孵化服务有限公司（系北京市朝阳区人民政府国有资产监督管理委员会的间接控股企业）、嘉兴市秀湖发展投资集团有限公司（系嘉兴市人民政府国有资产监督管理委员会的间接控股企业）	左述出租方向映翰通及其子公司出租的相关租赁物业（分别用于办公、厂房）均设置了抵押。
3	德明利 (001309.SZ)	深圳市福田区政府物业管理中心（系深圳市福田区人民政府举办的事业单位）	左述出租方向德明利子公司出租的相关租赁物业（用于厂房）设置了抵押。

基于上述，出租人泰州安力昂因项目建设需要向工行泰州分行、交行泰州分行筹措固定资产贷款，并将包括泰州房产在内的相关不动产用于抵押担保，具备合理性；作为国有企业的泰州安力昂将已出租的物业设置抵押亦具备普遍性。

2、出租人将泰州房产用于抵押不会对发行人的生产经营产生重大不利影响

泰州安力昂已将泰州房产用于抵押担保不会对发行人的生产经营产生重大不利影响。具体原因如下：

（1）房产权利人及出租人资信良好

如前所述，泰州安力昂系国家政府部门出资并间接持有全部股权的国有企业。经检索公开信息，截至本问询回复出具之日，泰州安力昂不存在破产重整信息，亦不属于失信被执行人，资信良好。因此，截至本问询回复出具之日，泰州安力昂无法履行到期债务而导致泰州房产因担保权人行使担保物权而发生权属变动的可能性较低。

（2）泰州房产抵押所涉及主债权担保充足

2020年1月7日，为担保贷款合同的妥善履行，除泰州安力昂与工行泰州分行签

署的抵押合同外，泰州东方中国医药城集团及泰州华诚医学投资集团有限公司⁴²（以下简称“华诚医学”）均作为保证人，分别与工行泰州分行（作为债权人）签署了《最高额保证合同》（合称“保证合同”），向工行泰州分行提供连带责任保证；根据贷款合同的规定，保证合同与抵押合同均属于贷款合同项下主债权的担保方式。经检索公开信息，截至本问询回复出具之日，泰州东方中国医药城集团、华诚医学均不存在破产重整信息，亦不属于失信被执行人，资信良好。

如上文所述，根据抵押合同的规定，泰州安力昂将坐落于泰州市健康大道 805 号的国有建设用地使用权（合计面积 260,923.00m²）及其上合计 30 处房屋的所有权（合计建筑面积 406,859.53m²）全部抵押至工行泰州分行，抵押方式为最高额抵押，被担保的最高债权额为人民币 12 亿元。江苏迈度租赁的泰州房产仅系前述抵押物之一，泰州房产在全部抵押物合计建筑面积中的占比约为 2.63%。

因此，泰州房产抵押所涉及主债权的担保充足，提供保证担保的保证人资信情况良好，因担保权人行使担保物权而导致泰州房产发生权属变动的可能性较低。

此外，根据抵押合同及保证合同的相关规定，作为债权人和抵押权人的工行泰州分行有权自行决定实现抵押担保和保证担保的顺序；因此，即使发生主债权违约等触发贷款人行使担保权利的情形，也不必然直接导致泰州房产因抵押权实现而发生权属变动。

（3）发行人对泰州房产享有优先购买权

《中华人民共和国民法典》第七百二十六条的规定：“出租人出卖租赁房屋的，应当在出卖之前的合理期限内通知承租人，承租人享有以同等条件优先购买的权利”；根据该法典第七百二十七条规定，出租人委托拍卖人拍卖租赁房屋的，应当在拍卖五日前通知承租人。承租人未参加拍卖的，视为放弃优先购买权。因此，江苏迈度作为泰州房产的合法承租人，对泰州房产享有优先购买权。

若因包括但不限于担保权人行使担保物权导致泰州房产发生或可能发生权属变动的，发行人将积极参与受让程序并尽合理的商业努力取得泰州房产的所有权，确保不会因生产场地的变动影响经营活动的正常、持续开展。

根据泰州房产抵押事宜访谈中受访人的确认：截至访谈时，泰州房产所担保债务还

⁴² 根据公开信息，泰州医药城集团持有泰州华诚医学投资集团有限公司 93.23%的股权，国开发展基金有限公司持有华诚医学 6.77%的股权。如前所述，泰州医药城集团持有泰州东方中国医药城集团 90%的股权。因此，泰州东方中国医药城集团、泰州华诚医学投资集团有限公司均为泰州医药城集团的控股子公司。

款正常，未发生过担保权人行使担保物权的情形；泰州房产发生转让等情形时，会通知承租人，确保承租人根据法律享有同等条件下优先受让泰州房产的权利。

（4）具有合理可行的扩产及替代方案

如上所述，发行人将积极行使相关权利，确保泰州房产的潜在权属变动不会对发行人的正常生产经营产生不利影响。同时，发行人也将根据临床供试品需求及市场情况，适时承租或取得其他房产以扩大药剂生产场地。此外，即便发生无法继续使用泰州房产的极端情形，发行人仍可采取委托其他符合条件的供应商生产的方式确保原料药和制剂的持续供应，满足研发及商业化的需求。根据《药品生产监督管理办法》等相关法律法规及市场实践，委托生产属于药物研发及生产行业的常见模式，符合行业惯例，亦具有合理性及可行性。

就上述房产抵押事项，公司已在招股说明书“第四节 风险因素”之“五、法律风险”补充披露如下：

“（四）部分租赁房产已被设定抵押的风险

本公司子公司江苏迈度向泰州医药高新技术产业开发区管理委员会及江苏省财政厅合计间接持股 100%的国有企业泰州安力昂生物制药有限公司承租了泰州医药高新技术产业园第五期标准厂房 G118 栋（以下简称“G118 栋厂房”）作为药品研发、生产用地，租赁面积为 10,911.08 平方米。出于项目建设需要，出租人泰州安力昂生物制药有限公司将 G118 栋厂房所在地的国有建设用地使用权（合计面积 260,923.00m²）及其上合计 30 处房屋的所有权（合计建筑面积 406,859.53m²；其中江苏迈度租赁的 G118 栋厂房的面积占比约为 2.63%）整体抵押予中国工商银行股份有限公司泰州分行，并办理了抵押权登记。若因房屋抵押权人在租赁期限内行使抵押权导致江苏迈度不能继续承租使用该等租赁房产，可能对公司的日常生产经营造成不利影响。”

二、请保荐机构、发行人律师核查并发表明确核查意见

（一）核查程序

- 1、查阅江苏迈度与泰州安力昂之间的租赁合同、泰州房产的不动产权证，泰州房产的不动产（房屋）登记簿，了解泰州房产的权属及登记状态；
- 2、查阅江苏迈度向江苏省药品监督管理局提交的关于《药品生产许可证》的申请

资料；

- 3、查阅与泰州房产相关的设计、施工合同；
- 4、查阅江苏迈度各项生产管理及质量管理文件；
- 5、查阅发行人的组织结构图，了解与质量管理相关的部门设置及职能划分；
- 6、查阅江苏迈度与 GMP 相关的生产、质量、工程人员清单；
- 7、查阅江苏省药品监督管理局向江苏迈度核发的《药品生产许可证》（许可证编号苏 20210038）；
- 8、查阅与泰州房产抵押相关的贷款合同、抵押合同及保证合同；
- 9、通过检索国家企业信用信息公示系统、企查查等网站以查询了解出租方的基本信息、股权结构；
- 10、访谈泰州房产权利人所属集团相关人员；
- 11、通过信用中国、中国市场监督管理行政处罚文书网、中国裁判文书网、中国执行信息公开网、人民法院公告网等网站查询了解泰州安力昂、泰州东方中国医药城集团、华诚医学是否存在破产重整、被列为失信被执行人等情形；
- 12、查阅国有企业、政府机构、事业单位等主体所出租物业设置抵押的相关市场案例。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：江苏迈度租赁的房产系公司 GMP 生产车间及公司未来主要的药剂生产场地，出租方将该等房产用于抵押不会对发行人的生产经营产生重大不利影响。

问题 10.关于股份支付

根据招股说明书和保荐工作报告，1）发行人存在香港方略、苏州方略、MEDOLUTION、WSC、苏州克明、上海克正和上海克卿等多个持股平台，2021 年计入研发费用和管理费用的股份支付金额分别为 510.79 万元和 3,567.32 万元；2）2021 年 3 月 26 日公司向 48 名激励对象授予 4,084,000 股股份，A 类出资份额限售期为 2021 年至 2026 年，B 类出资份额限售期为 2021 年至 2029 年，激励对象在限售期内任一年度的考核结果为合格以上，则该年度内可解锁份额在次年 1 月 1 日解除限售；3）合伙人离职时未解除限售部分由管理层指定第三人回购，回购价格按原始出资额附加每年 3% 的利息；若入伙时间不到 1 年，回购价格为原始出资额；4）老股东蒋群一曾以低于股份公允价值价格入股；5）发行人投融资总监邹冠玉在员工持股平台中持有份额较高。

请发行人说明：（1）设立多个持股平台的原因，各持股平台出资人任职情况，是否存在非员工出资及合理性，划分 A、B 类出资份额的依据，招股说明书和保荐工作报告中激励对象数量存在差异的原因；（2）激励对象间接持有发行人股份数量和出资份额类型、出资价格、差异情况及原因，权益工具公允价值的计量方法及合理性，股份来源、价款支付情况和资金来源，报告期内激励对象离职及股份转让情况，是否与协议约定一致；（3）蒋群一取得相关股份与发行人获得其服务是否相关，低价入股是否构成股份支付；（4）公司投融资总监邹冠玉在上海克卿中持有权益份额较高的原因及合理性，是否存在代持或预留权益安排；（5）回购价与公允价是否存在较大差异，服务期的判断是否准确，股份支付费用计算过程及依据，相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

答复：

一、请发行人说明

（一）设立多个持股平台的原因，各持股平台出资人任职情况，是否存在非员工出资及合理性，划分 A、B 类出资份额的依据，招股说明书和保荐工作报告中激励对象数量存在差异的原因

1、设立多个持股平台的原因

截至本问询回复出具之日，实际控制人 DAWEI ZHANG（张大为）、XIAOYANG XIA（夏晓阳）通过香港方略、苏州方略、MEDOLUTION、WSC、苏州克明、上海克正和上海克卿间接持有发行人股权，除投资并持有发行人股权外，前述主体均无其他实际经营业务；其中，香港方略、苏州方略、MEDOLUTION、WSC、苏州克明和上海克正为实际控制人的持股平台，上海克卿为发行人员工持股平台。前述主体的设立原因及背景具体如下：

序号	主体名称	设立原因及背景
1	香港方略	发行人曾筹划境外上市，因此根据境外上市的惯常持股结构，实际控制人于 2009 年至 2010 年间设立了一系列境外主体持有发行人股权。考虑到实际控制人均为外籍人士，保留相关境外持股及控制结构存在合理性，因此在本次发行及上市过程中未做调整
2	MEDOLUTION	
3	WSC	
4	苏州方略	筹划设立韬略有限时，考虑到内资企业设立程序的便利性，实际控制人通过香港方略于 2011 年先行设立了外商独资企业苏州方略，并由苏州方略以外商投资企业再投资的方式与鸿运华宁、欧阳强共同投资设立了韬略有限，该等持股结构保留至今
5	苏州克明	根据 A 轮投资协议等历史融资文件的规定，A 轮投资完成后，员工持股平台应当持有韬略有限 7%的股权。发行人应当由相关主体持有特定比例的公司股权作为员工持股平台，考虑到当期尚未确定股权激励的授予对象，因此暂时由实际控制人共同投资设立了苏州克明作为拟议员工持股平台并受让了发行人股权。后因考虑到发行人员工股权激励计划具体实施方案的变化，且根据实践要求，外籍自然人投资设立的合伙企业（即苏州克明）变更程序复杂，因此发行人另行设立内资有限合伙企业上海克卿作为员工持股平台，苏州克明仅作为实际控制人的持股平台持有发行人股权至今
6	上海克正	为落实外部投资者蒋群一对发行人的投资而设立的主体，实际控制人控制的苏州方略作为上海克正的唯一普通合伙人及执行事务合伙人持有上海克正人民币 0.02 万元合伙企业财产份额（占上海克正总合伙企业财产份额的 0.01%）并控制上海克正
7	上海克卿	根据发行人确定的员工股权激励方案，作为员工持股平台持有发行人股权，实际控制人控制的苏州方略仅作为有限合伙人持有上海克卿的合伙企业财产份额并间接持有发行人股权

2、各持股平台出资人任职情况，是否存在非员工出资及合理性，划分 A、B 类出资份额的依据

截至本问询回复出具之日，各持股平台出资人的任职情况如下：

（1）香港方略、MEDOLUTION、WSC、苏州方略和苏州克明

香港方略、MEDOLUTION、WSC、苏州方略和苏州克明均为实际控制人 DAWEI ZHANG（张大为）及/或 XIAOYANG XIA（夏晓阳）持有并控制的主体，不存在其他

自然人或主体最终持股的情况，不存在委托持股、信托持股的情形，亦不存在影响控制权的情形。

（2）上海克正

上海克正仅有两名合伙人，其中唯一普通合伙人及执行事务合伙人为苏州方略，认购人民币 0.02 万元合伙企业财产份额（占上海克正总合伙企业财产份额的 0.01%）；唯一有限合伙人为蒋群一，认购人民币 199.98 万元合伙企业财产份额（占上海克正总合伙企业财产份额的 99.99%）。其中，蒋群一并非发行人员工，其通过认购上海克正合伙企业财产份额并间接入股发行人具有合理性，具体原因如下：

2016 年 8 月，鸿运华宁将其持有的韬略有限 8.2305%的股权作价人民币 1,000 万元转让至蒋群一，蒋群一受让韬略有限股权的单价与同期其他投资人一致；2018 年 11 月，因个人当期资金需求的原因，蒋群一将其持有的韬略有限全部股权参考同期韬略有限股权的市场公允价格转让至 IDG 和谐成长，蒋群一转让韬略有限股权的单价与同期其他股东的股权转让单价一致且已缴纳个人所得税；2021 年 1 月，韬略有限在融资时，蒋群一因看好发行人发展，有意继续投资发行人，鉴于蒋群一作为早期股东于公司初创阶段给予的资金支持，同时考虑到蒋群一接受作为公司间接股东，放弃作为公司直接股东的权利义务，并同意受制于与实际控制人一致的锁定期限制，各方协商一致由蒋群一以其 2018 年转让韬略有限股权时的股权单价的同等价格继续投资发行人。该价格及投资方式系相关方真实意思表示，不存在代持、利益输送、违规入股等特殊安排。

（3）上海克卿

截至本问询回复出具之日，上海克卿的自然人合伙人均为发行人在职员工或离职员工，不存在非员工的情况。具体如下：

序号	合伙人	出资额（万元）	权益比例	类型	合伙企业财产份额类别	在公司担任的职务
1	邹冠玉	200.00	38.61%	普通合伙人、执行事务合伙人	A	投融资总监
2	苏州方略	124.70	24.07%	有限合伙人	——	-
3	胡晔	100.00	19.31%	有限合伙人	A	董事、副总经理、董事会秘书
4	祁龙飞	19.00	3.67%	有限合伙人	B	董事、财务总监
5	龙安家	6.00	1.16%	有限合伙人	B	生产总监
6	王云英	6.00	1.16%	有限合伙人	B	质量总监

序号	合伙人	出资额（万元）	权益比例	类型	合伙企业财产份额类别	在公司担任的职务
7	丁利灵	5.00	0.97%	有限合伙人	A	注册主管
8	芦耀	5.00	0.97%	有限合伙人	A	研发合成主管
9	陈娟	4.00	0.77%	有限合伙人	A	药学主管
10	严晋	4.00	0.77%	有限合伙人	A	医学主管
11	王同俊	3.00	0.58%	有限合伙人	A	资深研究员
12	周存志	3.00	0.58%	有限合伙人	A	资深研究员
13	陈丽娟	3.00	0.58%	有限合伙人	A	监事会主席、财务主管
14	单华兰	3.00	0.58%	有限合伙人	A	财务组长
15	李育萍	3.00	0.58%	有限合伙人	A	分析组长
16	段俊华	3.00	0.58%	有限合伙人	A	资深研究员
17	钱红梅	3.00	0.58%	有限合伙人	B	QC 主管
18	张盈	2.00	0.39%	有限合伙人	B	监事、人力资源主管、证券事务代表
19	缪婷婷	2.00	0.39%	有限合伙人	A	高级研究员
20	张超	2.00	0.39%	有限合伙人	B	临床运营副总监
21	魏中元	2.00	0.39%	有限合伙人	B	制剂组长
22	邓国华	2.00	0.39%	有限合伙人	B	医学主管
23	胡昊然	1.50	0.29%	有限合伙人	B	QA 主管
24	贾海燕	1.00	0.19%	有限合伙人	A	资深研究员
25	马俊伟	1.00	0.19%	有限合伙人	A	资深研究员
26	朱晓涵 (注)	1.00	0.19%	有限合伙人	B	高级临床监查员
27	李彬芳	1.00	0.19%	有限合伙人	B	分析组长
28	朱保军	1.00	0.19%	有限合伙人	B	验证主管
29	黄振放	1.00	0.19%	有限合伙人	B	临床质量副主管
30	崔婷婷	1.00	0.19%	有限合伙人	B	高级研究员
31	王文超	1.00	0.19%	有限合伙人	B	分析组长
32	赵婷婷	1.00	0.19%	有限合伙人	B	高级研究员
33	李鹏京	1.00	0.19%	有限合伙人	B	IT 经理
34	孙文清	0.50	0.10%	有限合伙人	B	EHS 主管
35	单建华	0.50	0.10%	有限合伙人	B	首席注册经理
36	朱娟	0.30	0.06%	有限合伙人	B	文档管理员
37	李小丽	0.30	0.06%	有限合伙人	B	生产主管

序号	合伙人	出资额（万元）	权益比例	类型	合伙企业财产份额类别	在公司担任的职务
38	丁香吉	0.20	0.04%	有限合伙人	B	助理研究员
合计		518.00	100.00%	-		-

注：截至本问询回复出具之日，朱晓涵已离职、尚待办理退伙手续。

上海克卿的出资份额分为 A 类出资份额及 B 类出资份额，A 类出资份额及 B 类出资份额在认购价格及限售安排方面存在差异。划分自然人合伙人持有的出资份额类别的依据主要为该自然人激励对象作为员工服务于公司的起始时间、职务及对公司贡献，标准明确，具有合理性。

3、招股说明书和保荐工作报告中激励对象数量存在差异的原因

首次申报提交的保荐工作报告“三、科创板发行上市审核常见问题核查情况”之“（二）首发业务若干问题解答以及常见审核问题落实情况”之“2-26 股份支付”披露“根据公司的股权激励方案，公司向符合条件的 48 名激励对象授予 4,084,000 股股份，授予日为 2021 年 3 月 26 日”。

公司股权激励实施后至首次申报前，共有 11 名作为激励对象的员工离职而从员工持股平台上海克卿退伙，因此，截至首次申报时（即首次申报的招股说明书签署日）员工持股平台上海克卿中的员工激励对象数量为 37 名。首次申报提交的招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“十一、发行人已经制定或实施的股权激励及相关安排”之“（一）发行人本次公开发行申报前已经制定或实施的股权激励”披露的系截至招股说明书签署日上海克卿的合伙人构成、出资额、权益比例。

综上所述，招股说明书和保荐工作报告披露了不同时点的激励对象数量，因此存在差异。

（二）激励对象间接持有发行人股份数量和出资份额类型、出资价格、差异情况及原因，权益工具公允价值的计量方法及合理性，股份来源、价款支付情况和资金来源，报告期内激励对象离职及股份转让情况，是否与协议约定一致

1、激励对象间接持有发行人股份数量和出资份额类型、出资价格、差异情况及原因；股份来源、价款支付情况和资金来源

发行人员工持股平台上海克卿的股份来源是发行人实际控制人控制的苏州方略持有的发行人股份。根据 2021 年 12 月 25 日公司第一届第四次董事会会议审议通过的《关

于审议员工股权激励事宜的议案》，向符合条件的 48 名激励对象授予 4,084,000 股股份，授予日为 2021 年 3 月 26 日。根据上海克卿企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议（以下简称合伙协议），出资份额情况如下表所示：

出资份额类型	认购价格	限售期	股份数量（股） ¹	涉及人员（人）
A 类	1 元/股	6 年	3,430,000	17
B 类	3 元/股	9 年	654,000	31
小计	-	-	4,084,000	48

注：¹控股平台所间接持有的授予时点公司股数

员工以其自有资金认购上海克卿的份额，于 2021 年 3 月 31 日前，完成全部出资额的实缴。

2021 年 1 月 26 日，公司召开董事会会议并作出决议，公司以 31.45 元/股引入外部投资者，并于 2021 年 2 月 10 日办理完成工商登记。员工认购价格与公司同期的外部投资者认购价格差异主要系公司为了激励员工而以低于公司公允价授予权益工具，公司以同期引入外部投资者的价格作为股份支付相关权益工具的公允价值，定价属于“熟悉情况并按公平原则自愿交易的各方最近达成的入股价格或相似股权价格”，符合《首发业务若干问题解答》相关要求，具有合理性。

2、报告期内激励对象离职及股份转让情况与协议约定比较

报告期内，2021 年度、2022 年 1-6 月因离职未能取得股份的员工人数、涉及的激励股份总数如下表所示：

出资份额类型	离职人数（人） ¹	股份支付涉及的股数（万股） ²	授予对价总额（万元）	回购价格（万元）	退出情况是否与合伙协议约定一致
A 类出资份额	2	3.00	3.00	3.00	是
B 类出资份额	9	12.10	36.30	36.30	是

注：¹公司股权激励实施后至首次申报前，共有 11 名作为激励对象的员工离职而从员工持股平台上海克卿退伙，其中有 2 名激励对象系 2022 年离职；²控股平台所间接持有的授予时点公司股数

根据合伙协议条款 6.4.1 约定：

“合伙人自公司或其附属子公司离职的，合伙人持有的未解除限售部分的出资份额由公司管理层指定的第三人回购，回购价格按照如下方式确定：若入伙时间达到或者超过 1 年，则回购价格为转让方对被回购的合伙企业出资份额的原始出资额附加每年 3%

的利息（单利）；若入伙时间不到 1 年，则回购价格为转让方对被回购的合伙企业出资份额的原始出资额。”

根据合伙协议，离职人员指定的回购方是苏州方略，报告期内离职人员的入伙时间均不到 1 年，故其回购价格均为其原始出资额。

综上，报告期内激励对象离职及股份转让情况与协议约定一致。

（三）蒋群一取得相关股份与发行人获得其服务是否相关，低价入股是否构成股份支付

蒋群一未向公司直接或间接提供过服务，其 2021 年度的低价入股不构成股份支付。

2016 年 8 月，鸿运华宁将其持有的韬略有限 8.2305%的股权作价人民币 1,000 万元转让给蒋群一，蒋群一受让韬略有限股权的单价与同期其他投资人一致。2018 年 11 月，因个人当期资金需求的原因，蒋群一将其持有的韬略有限全部股权参考同期韬略有限股权的市场公允价格以 13.51 元/每 1 元韬略有限注册资本转让给 IDG 和谐成长，蒋群一转让韬略有限股权的单价与同期其他股东的股权转让单价一致且已缴纳个人所得税。

2021 年 1 月，韬略有限在融资时，蒋群一因看好公司发展，有意继续投资公司，其入股价格为 13.51 元/每 1 元韬略有限注册资本，同期外部投资者投资公司的入股价格为 31.45 元/每 1 元韬略有限注册资本。

2021 年蒋群一再次成为股东的出资价格与同期外部投资者的出资价格存在差异的主要原因系：蒋群一因看好公司发展，有意继续投资公司，鉴于蒋群一作为早期股东于公司初创阶段给予的资金支持，同时考虑到蒋群一接受作为公司间接股东，放弃作为公司直接股东的权利义务，并同意受制于与实际控制人一致的锁定期限制，各方协商一致由蒋群一以其 2018 年转让韬略有限股权时的股权单价的同等价格（即 13.51 元/每 1 元韬略有限注册资本）继续投资公司。该价格及投资方式系相关方真实意思表示，不存在代持、利益输送、违规入股等特殊安排，故本次蒋群一以低于同期外部投资者价格出资存在合理性，不构成股份支付。

（四）公司投融资总监邹冠玉在上海克卿中持有权益份额较高的原因及合理性，是否存在代持或预留权益安排

截至本问询回复出具之日，上海克卿持有公司 4.58%的股份，共有 38 位合伙人，其中邹冠玉为普通合伙人、执行事务合伙人，持有合伙份额的 38.61%；苏州方略持有合伙份额的 24.07%，为有限合伙人，其余 36 名自然人合伙人均为有限合伙人。

邹冠玉持有上海克卿份额较高的原因及合理性如下：

1、高度匹配的学术背景、丰富的医药公司与资本市场从业经历

邹冠玉，1974 年出生，毕业于复旦大学，获医学遗传学专业博士学位，拥有超过二十年医药医疗领域从业经历，曾先后在辉瑞制药（中国）、联合基因科技集团有限公司等知名医药和生物技术企业履职；资本市场层面，邹冠玉拥有超过十年相关领域的投融资经验，在加入公司之前曾担任精优药业（00858.HK）投资者关系负责人，杭州红土创业投资有限公司的投资经理、副总经理等职位，且曾在多家 A 股上市公司担任股东代表董事或股东代表监事。邹冠玉具备医药医疗行业专业学术背景及从业经历，同时熟悉香港和 A 股资本市场规则，在企业投融资及上市方面有着丰富的经验，是优秀的生物医药与金融复合型人才。

2、入职时间点较早、任职期间有较突出的贡献

邹冠玉于 2019 年 9 月加入公司，彼时公司各在研管线仍处于相对早期阶段，随着各主要管线临床前/临床研究的陆续开展，公司面临着较大的资金需求。由于包括实际控制人在内的公司绝大多数创业团队成员均为科研工作出身，对资本市场熟悉程度有限，公司综合考虑了各管线研发的持续融资需求、缺少投资机构对接人的现状、相关岗位所需的经验与能力等因素，经多方考察后，于 2019 年 9 月聘请邹冠玉负责以下工作事项：

（1）评估同行业公司的融资策略，按照公司的业务进度来选择与之匹配的融资时点、融资方案、投资者组合并确定其他的重要商务事项；（2）联系甄选上市中介机构并推动 IPO 进程；（3）就公司产品潜在 BD 可能性提供决策咨询；（4）联系与协调投资人股东与外部董事等综合性事务。邹冠玉在任职期间，协助发行人引入诸多重要机构投资者，为发行人融资、投资人股东关系维护、公司战略决策等重要事宜起到了较为重要的作用。

3、计划授予时点较早，股权激励解锁条件较为严格

2019 年 9 月，邹冠玉加入公司，并在入职时即与公司就包括股权激励在内的薪酬事宜进行了协商。因彼时尚无 A 股科创板未盈利创新药上市公司，因此参照已在香港联交所上市的未盈利创新药公司中担任类似职责、岗位的人员的薪酬结构、薪资水平及股权比例等，公司计划采取现金薪酬加股权激励的方式制订邹冠玉的薪酬方案。而由于公司彼时估值相对较低，故公司计划授予邹冠玉的股份数量也相对较多；若按照邹冠玉入职公司当年的市场公允估值对邹冠玉实施股权激励，激励股权公允价值亦具备合理性。

2021 年 3 月，随着公司员工股权激励计划落地，为落实原定适用于邹冠玉的薪酬方案，公司决定授予邹冠玉 200.00 万元上海克卿的 A 类出资份额（按照发行前总股数来计算，折合公司 1.77% 的股份），授予价格与其他获授 A 类出资份额的员工相同。邹冠玉已按期足额实缴全部激励股权认购款。授予邹冠玉的激励股权设定了六年考核解锁期，股权激励份额从 2021 年开始起算到 2026 年逐年考核确认，且若考核不合格或中途离职，公司有权指定第三方按照相关约定回购当年及其后年度的股权激励份额。

此外，根据邹冠玉出具的确认函，邹冠玉与任何第三方均不存在委托持股、信托持股或其他利益输送安排，亦不存在预留权益，其本人与公司、公司其他股东之间无任何争议或潜在纠纷。

综上，邹冠玉在上海克卿中持有权益份额较高系根据其履历背景、工作内容、工作贡献、其入职时公司所处的特定发展阶段、授予激励股权的类型（间接持有的公司限制性股票）、较长的锁定期、同时受考核及回购安排约束等方面综合因素确定的，具备合理性。

（五）回购价与公允价是否存在较大差异，服务期的判断是否准确，股份支付费用计算过程及依据，相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定

1、回购价与公允价是否存在较大差异，服务期的判断是否准确

根据合伙协议，出资份额分为 A 类出资份额和 B 类出资份额，A 类限售期为 6 年，即 2021 年至 2026 年，第 1 年至第 5 年每年解锁份额为 16.7%，第 6 年解锁份额为 16.5%；B 类限售期为 9 年，即 2021 年至 2029 年，每年解锁份额为 4%、8%、12%、16%、20%、16%、12%、8%、4%。激励对象在限售期内任一年度的考核结果为合格及合格以上，则该合伙人于该年度内可解锁的相应出资份额视为在该考核年度次年的 1 月 1 日起解除限售。

根据合伙协议条款 6.4.1 约定：“合伙人自公司或其附属子公司离职的，合伙人持有的未解除限售部分的出资份额由公司管理层指定的第三人回购，回购价格按照如下方式确定：若入伙时间达到或者超过 1 年，则回购价格为转让方对被回购的合伙企业出资份额的原始出资额附加每年 3% 的利息（单利）；若入伙时间不到 1 年，则回购价格为转让方对被回购的合伙企业出资份额的原始出资额。”

综上，合伙人自公司或其附属子公司离职时，已解除限售部分的出资份额公司不强

制赎回，未解除限售部分的出资份额由公司管理层指定的第三人回购，回购价与公司的公允价存在较大差异。

根据合伙协议的相关约定，A类出资份额的激励对象每年通过独立考核后享受合伙协议约定的对应年度解锁份额，需服务满6年且通过6年内的全部考核后方可享受股权激励完整权益；B类出资份额的激励对象每年通过独立考核后享受合伙协议约定的对应年度解锁份额，需服务满9年且通过9年内的全部考核后方可享受股权激励完整权益。每个批次出资份额的服务期为授予日至该批次出资份额考核基准日，该批次出资份额对应的股份支付总额在服务期内进行摊销。综上，合伙协议中明确约定了服务期的限制条件，对服务期的判断准确。

2、股份支付费用计算过程及依据

公司的股份支付的整体情况如下：

授予日	激励对象	持股平台	股数 (万股)	出资价格 (元/股)	公允价格 (元/股)	公允价格确定依据
2021年3月26日	48名员工	上海克卿	408.40	A类出资份额认购价格为1元/股； B类出资份额认购价格为3元/股	31.45	2021年1月26日，公司召开董事会会议并作出决议，公司以31.45元/股引入外部投资者，并于2021年2月10日办理好工商登记。其定价属于“熟悉情况并按公平原则自愿交易的各方最近达成的入股价格或相似股权价格”，以其作为同时期股份支付相关权益工具公允价值具有合理性，符合《首发业务若干问题解答》相关要求

公司股份支付计算过程如下：

报告期股份支付确认的金额=每一批次解锁的股份对应的股份支付总额/服务期月份*报告期月份

每一批次解锁的股份对应的股份支付总额=预计可行权数量*(授予时点每股公允价值-每股授予价格)*(1-预计员工离职率)

根据上述计算公式得出的服务期内每个年度应确认至2021年的股份支付费用金额如下表所示：

单位：万元

解锁批次	股份支付应确认的总金额	2022年1-6月确认的股份支付费用	2021年度确认的股份支付费用
------	-------------	--------------------	-----------------

解锁批次	股份支付应确认的总金额	2022 年 1-6 月确认的股份支付费用	2021 年度确认的股份支付费用
第一批解锁	1,791.15	-	1,791.15
第二批解锁	1,810.62	510.81	787.59
第三批解锁	1,866.68	336.28	518.83
第四批解锁	1,889.85	249.85	385.66
第五批解锁	1,942.52	202.89	313.35
第六批解锁	1,869.74	161.54	249.36
第七批解锁	153.98	11.12	17.50
第八批解锁	102.65	6.46	10.16
第九批解锁	51.33	2.86	4.50
小 计	11,478.52	1,481.81	4,078.10

3、相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定

根据《企业会计准则——股份支付》第二章第六条规定“完成等待期内的服务或达到规定业绩条件才可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，在等待期内的每个资产负债表日，应当以对可行权权益工具数量的最佳估计为基础，按照权益工具授予日的公允价值，将当期取得的服务计入相关成本或费用和资本公积”；根据《首发业务若干问题解答（2020 年 6 月修订）》问题 26 载明“确认股份支付费用时，对增资或受让的股份立即授予或转让完成且没有明确约定服务期等限制条件的，原则上应当一次性计入发生当期，并作为偶发事项计入非经常性损益。对设定服务期的股份支付，股份支付费用应采用恰当的方法在服务期内进行分摊，并计入经常性损益”。

根据上述规定，公司结合合伙协议条款，将具有明确服务期要求的股权激励相关的股份支付费用在协议约定的服务期内进行分摊确认，并根据激励对象的人员岗位职责分别计入各期管理费用、研发费用，2021 年度计入管理费用的金额为 3,567.31 万元，计入研发费用金额为 510.79 万元，2022 年 1-6 月计入管理费用的金额为 1,289.95 万元，计入研发费用金额为 191.85 万元，并将该类股份支付费用作为经常性损益列报。

综上，公司股份支付费用计算，对于存在服务期的股权激励，服务期各期确认的员工服务费用准确；股份支付费用按服务期进行分摊确认计入各期损益，将分摊确认的股份支付费用在各期作为经常性损益列报，符合会计准则规定。

二、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见

（一）核查程序

1、获取实际控制人出具的关于成立多个持股平台的原因说明，查阅各家持股平台（香港方略、MEDOLUTION、WSC、苏州方略、苏州克明、上海克正、上海克卿）的工商档案；

2、针对公司报告期内的历次股权变动，获取相关股权转让协议、董事会决议等支持性依据；查阅了增资入股公司出资的银行回单、验资报告以及相关工商登记注册档案；

3、查阅相关董事会决议、股权激励计划以及持股平台合伙协议等文件，了解股份支付形成的原因及确认的流程；了解公司激励对象的选定依据和人员构成情况；查阅持股平台离职员工的《退伙协议》或《离职承诺书》等资料；了解是否约定最低服务年限、人员离职后的股份处理及股份锁定期安排情况、股份受让的定价依据；

4、取得持股平台的银行对账单，核对银行对账单的打款人和打款金额与合伙协议是否一致；核查部分员工的个人银行对账单，检查股权激励出资额的来源；

5、获取自合伙企业设立起至申报基准日财产份额变动(转让)所涉协议、转让价款支付凭证、转让原因说明等资料；取得股权激励相关的转让凭证，检查资金流水，核实股权转让事项的真实性；

6、查阅外部投资者入股的增资入股协议等相关资料，检查资外部投资者增资入股的资金流水，确认外部投资者入股价格；

7、访谈蒋群一，了解交易背景、入股原因及早期蒋群一投资公司退出后再投资的原因；查阅蒋群一入股公司及退出时的协议、银行回单、完税凭证和会计凭证，确认其历次交易的价格；

8、获取邹冠玉的员工个人履历调查表，了解其过往经历。获取邹冠玉的承诺函并核查其持股平台出资资金流水，以验证出资真实性。

9、获取并检查股份支付明细表，核对授予股份数量等信息；了解并评价相关股份支付公允价值确定方法的合理性；复核管理层关于股份支付费用的计算过程，检查股份支付费用是否准确，评价股份支付的相关会计处理是否符合企业会计准则的相关规定。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、发行人设立多个员工持股平台的原因合理，员工持股平台的人员确定标准清晰；

- 2、员工持股平台实缴出资额的资金来源均为员工自有资金；
- 3、报告期内各员工持股平台实施股权激励履行的决策程序合规，不存在股份代持情形；
- 4、公司投融资总监邹冠玉在上海克卿中持有权益份额较高具备合理性，不存在代持或预留权益安排；
- 5、发行人股份支付费用计算符合会计准则规定。

问题 11.关于财务内控

根据招股说明书：1) 报告期内，XIAOYANG XIA（夏晓阳）于境外向公司及其子公司提供药物研发相关服务，公司及其子公司相应承担的 XIAOYANG XIA(夏晓阳) 的顾问服务费用(通过 Aspedia LLC 代收)金额分别为 246.27 万元、260.14 万元及 136.84 万元；2) 报告期内公司通过上海晶南生物科技工作室支付给邹冠玉的薪酬分别为 19.35 万元、100.00 万元及 50.42 万元，邹冠玉曾任公司董事。自 2021 年 6 月起，邹冠玉与公司签署劳动合同并直接领取薪酬。

请发行人说明：（1）公司报告期内向实际控制人、核心技术人员 XIAOYANG XIA（夏晓阳）额外支付顾问服务费的背景、原因、合理性，相关事项是否在公司章程（或协议）约定或股东会、董事会通过；（2）邹冠玉工资波动较大的原因、合理性，和其他员工相比工资是否存在显著差异及其合理性；上述通过第三方支付薪酬是否存在合规性风险；（3）与资金管理和员工薪酬相关的内控制度是否健全且有效执行，报告期内是否存在其他与上述事项类似的情况。

请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见。

答复：

一、请发行人说明

（一）公司报告期内向实际控制人、核心技术人员 XIAOYANG XIA（夏晓阳）额外支付顾问服务费的背景、原因、合理性，相关事项是否在公司章程（或协议）约定或股东会、董事会通过

1、公司报告期内向实际控制人、核心技术人员 XIAOYANG XIA（夏晓阳）额外支付顾问服务费的背景、原因、合理性

根据《中华人民共和国外国人入境出境管理条例》等法律、法规及规范性文件所规定的聘用外籍员工的相关要求及发行人主要经营地的实践要求，境内用人单位聘用外籍人士需要为外籍人士办理工作签证及工作许可证后方可与其签订正式的劳动合同并支付薪酬及缴纳社会保险。报告期内，根据 XIAOYANG XIA（夏晓阳）提供的出入境记录及签证，XIAOYANG XIA（夏晓阳）未在中国境内长期生活及工作，未申请及办理过相关工作签证及工作许可。此外，发行人于 2021 年 3 月完成美国韬略相关境外投资备案并对其出资前，美国韬略无实际运营资金，亦不具备向 XIAOYANG XIA（夏晓阳）

支付薪酬的条件。因此，公司无法与 XIAOYANG XIA（夏晓阳）建立正式的劳动关系并据此向其支付薪酬。

基于上述，报告期内，XIAOYANG XIA（夏晓阳）作为发行人的实际控制人、董事长及核心技术人员，持续在美国向发行人及其境内子公司提供药物研发相关服务。因发行人未与其建立正式的劳动关系而无法向其支付工资薪金，为向 XIAOYANG XIA（夏晓阳）提供合理报酬，发行人及江苏迈度通过 Aspedia LLC（由实际控制人控制的境外主体）向 XIAOYANG XIA（夏晓阳）支付顾问服务费。报告期内，XIAOYANG XIA（夏晓阳）通过 Aspedia LLC 向发行人及其子公司收取的顾问服务费金额分别为人民币 246.27 万元、人民币 260.14 万元及人民币 136.84 万元。美国韬略相关境外投资备案完成后，美国韬略与 XIAOYANG XIA（夏晓阳）于 2021 年 5 月 1 日签订了正式劳动合同并由美国韬略向 XIAOYANG XIA（夏晓阳）支付薪酬。

基于上述，发行人向 XIAOYANG XIA（夏晓阳）支付顾问服务费具有合理的背景及原因。

2、相关事项是否在公司章程（或协议）约定或股东会、董事会通过

就 XIAOYANG XIA（夏晓阳）通过 Aspedia LLC 向发行人及江苏迈度收取顾问服务费事宜，报告期内，发行人及江苏迈度分别与 Aspedia LLC 签署了若干《技术研发咨询服务合同》并据此支付了相关款项。发行人、江苏迈度及 Aspedia LLC 的章程未就 XIAOYANG XIA（夏晓阳）向发行人及其境内子公司提供药物研发相关服务并收取顾问服务费事宜作出约定。

XIAOYANG XIA（夏晓阳）通过 Aspedia LLC 自发行人及其子公司收取顾问服务费的相关交易属于关联交易，已经过发行人董事会及股东大会审议。具体情况如下：

（1）董事会审议程序

2022 年 4 月 1 日，发行人召开第一届董事会第五次会议，会议审议了《关于审议报告期内关联交易情况的议案》，XIAOYANG XIA（夏晓阳）通过 Aspedia LLC 收取顾问服务费事项已由享有表决权的董事全票表决通过，关联董事已回避表决。

就上述事项，独立董事已出具《关于公司第一届董事会第五次会议相关议案的独立意见》《关于关联交易事项的事前认可意见》，审议并同意相关议案。

（2）股东大会审议程序

2022 年 4 月 16 日，发行人召开 2022 年第二次临时股东大会，会议进一步审议了

已由发行人第一届董事会第五次会议审议通过的《关于审议报告期内关联交易情况的议案》，经全体与会股东审议，前述议案由享有表决权的股东全票通过，关联股东已回避表决。

综上，XIAOYANG XIA（夏晓阳）通过 Aspedia LLC 自发行人及其子公司收取顾问服务费已由发行人董事会、股东大会审议并表决通过，会议程序合法、合规，审议结果有效。

（二）邹冠玉工资波动较大的原因、合理性，和其他员工相比工资是否存在显著差异及其合理性；上述通过第三方支付薪酬是否存在合规性风险

1、邹冠玉工资波动较大的原因及合理性

公司员工邹冠玉于 2019 年 9 月 23 日入职，为便于其上海缴纳社保，邹冠玉通过其控制的上海晶南生物科技工作室代收薪酬，公司于 2021 年设立全资子公司上海韬略生物科技有限公司，2021 年 6 月 1 日，邹冠玉直接与上海韬略生物科技有限公司签署劳动合同并领取薪酬，不再通过上海晶南生物科技工作室代收薪酬。

报告期内，公司通过上海晶南生物科技工作室支付给邹冠玉的薪酬情况如下表所示：

单位：万元

年 度	薪酬金额	发放薪酬月数	平均月度薪酬
2019 年度	19.35	2.3 个月	8.33
2020 年度	100.00	12 个月	8.33
2021 年度	50.42	6 个月	8.40

报告期内，邹冠玉通过上海晶南代收薪酬波动较大的原因主要系不同年度代收薪酬月份数不同所致，其平均月度薪酬无明显差异。

2、邹冠玉薪酬与其他员工薪酬对比分析

邹冠玉在公司的职位是投融资总监，办公地在上海，其薪酬是由公司综合考虑学历背景、办公地点、职业履历、工作内容、市场行情等客观因素后，经双方协商制定；其月度薪酬处于公司同级别人员薪酬所处区间内，其薪酬具有合理性。

3、上述通过第三方支付薪酬是否存在合规性风险

报告期内，发行人员工邹冠玉通过第三方收取薪酬在劳动用工、社会保险和住房公积金缴纳及税务等方面存在一定的瑕疵及风险。具体如下：

2019 年 9 月 27 日，发行人与上海晶南签订《劳务派遣协议》。根据该协议：上海

晶南为发行人提供派遣服务，向发行人派遣员工邹冠玉。自前述《劳务派遣协议》签署时起，邹冠玉实际作为员工向发行人提供服务。但因上海晶南无劳务派遣资质，因此发行人、上海晶南与邹冠玉间根据《劳务派遣协议》建立的劳务派遣关系存在一定瑕疵；发行人在相关期间内也未能直接为邹冠玉按期缴纳社会保险及公积金，亦未能就实际向邹冠玉发放的工资直接扣缴相应的个人所得税，存在一定瑕疵。

2021年6月1日，发行人与上海晶南终止了劳务派遣合作，邹冠玉已经与发行人于2021年设立的子公司上海韬略直接签订了劳动合同，上海韬略已为邹冠玉依法缴纳社会保险、住房公积金并扣缴个人所得税。此外，邹冠玉已于2022年6月足额申报并补缴了劳务派遣合作期间的相关个人所得税。基于前述，劳务派遣合作期间的劳动用工、社会保险和住房公积金缴纳及税务等方面不规范的情形已得到纠正。

2022年3月，苏州工业园区人力资源和社会保障局、苏州工业园区社会保险基金和公积金管理中心及国家税务总局苏州工业区税务局第一税务所均分别出具书面证明，确认发行人在报告期内不存在劳动用工、社会保障、税务等方面的行政处罚。经检索查阅中国裁判文书网、中国执行信息公开网的公开信息，公司并未涉及与员工的任何诉讼、仲裁。

综上，发行人员工邹冠玉通过第三方收取薪酬存在一定的瑕疵及风险，但截至本问询回复出具之日，相关不规范情形已纠正，且不存在劳动用工纠纷、亦不存在因此产生的行政处罚，不会对发行人本次发行上市构成实质性法律障碍。

（三）与资金管理和员工薪酬相关的内控制度是否健全且有效执行，报告期内是否存在其他与上述事项类似的情况

1、报告期内，公司已制定并执行了如下资金管理和员工薪酬相关内部控制制度

公司设置了财务部门专职财务核算，财务部门岗位分工明确、职责清晰，各岗位之间相互制约和监督，财务部门相关人员能够按照内部分级审批等内控程序进行银行账户管理、资金划转等与资金业务相关的工作。公司按照财政部关于企业内部控制规范相关文件的要求建立会计管理体系，制定了《货币资金管理制度》《薪酬与考核委员会议事规则》《员工手册》等资金管理和员工薪酬相关等方面的内部控制制度。

2、报告期内，公司对资金管理和员工薪酬进行了有效的控制，不存在其他与上述事项类似的情况

报告期内，公司不存在其他与上述事项类似的情况，其他员工薪酬均由公司直接发

放至员工工资卡且公司依法完成代扣代缴个人所得税的义务。

截至 2022 年 6 月 30 日，公司已制定了完善、健全的资金管理和员工薪酬相关内部控制制度，相关内控控制制度运行情况良好，可以有效运行并持续防范出现类似情形。

二、请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见

（一）核查程序

1、查阅《中华人民共和国外国人入境出境管理条例》等法律、法规及规范性文件中关于外国人就业的相关规定；

2、获取并查阅 XIAOYANG XIA（夏晓阳）的中国签证、于报告期内进出中国的边检记录；

3、获取并查阅发行人第一届董事会第五次会议及 2022 年第二次临时股东大会的会议文件；

4、询问公司实际控制人和邹冠玉本人，了解邹冠玉为公司提供的服务和通过上海晶南生物科技工作室代收薪酬的原因；

5、获取并检查上海晶南生物科技工作室与公司签订的协议和邹冠玉与公司签订的劳动合同，检查公司支付给上海晶南生物科技工作室的薪酬并获取邹冠玉缴纳个人所得税的相关证明；

6、获取与邹冠玉同级别人员的薪酬发放情况，比较邹冠玉与同级别人员的平均薪酬差异；

7、查阅公司《货币资金管理制度》《薪酬与考核委员会议事规则》《员工手册》等制度，了解公司资金支付流程和工薪与人事流程内部控制的相关设计，评价相关内部控制设计的合理性并测试其运行的有效性；

8、获取并查阅苏州工业园区人力资源和社会保障局、苏州工业园区社会保险基金和公积金管理中心及国家税务总局苏州工业区税务局第一税务所出具的合规证明；

9、检索中国裁判文书网、中国执行信息公开网等公开信息。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、公司报告期内向实际控制人、核心技术人员 XIAOYANG XIA（夏晓阳）额外支付顾问服务费具有合理性，相关事项已经过股东大会和董事会审议通过；

2、邹冠玉工资波动较大具有合理性，其月度薪酬处于公司同级别人员薪酬所处区间内；发行人报告期内通过第三方向邹冠玉支付薪酬在劳动用工、社会保险和住房公积金缴纳及税务等方面存在一定的瑕疵及风险，但截至本问询回复出具之日，相关不规范情形已纠正，且不存在劳动用工纠纷、亦不存在因此产生的行政处罚，不会对发行人本次发行上市构成实质性法律障碍；

3、与资金管理和员工薪酬相关的内控制度健全且有效执行，报告期内不存在其他与上述事项类似的情况。

问题 12.关于历史沿革

根据招股说明书, 1) 发行人现有股东中包含 5 名自然人, 相关人员未在公司任职, 其中一名股东王俊林曾存在股份代持的情形; 2) 发行人实际控制人与部分投资人股东就特殊权利条款的回复所签订《恢复协议》包含特殊权利在一定期限内恢复执行的条款; 3) 发行人历次股东入股时, 存在价格差异较大的情形。

请发行人说明: (1) 公司 5 名自然人股东入股的背景及原因, 入股价格是否公允, 是否存在利益输送或其他安排; (2) 现任股东王俊林个人基本情况, 苏州镭博替其代持股份的原因及合理性, 王俊林在发行人处担任董事的期间及相应的提名股东, 公司在报告期内与王俊林及其关联公司的交易情况; (3) 2020 年 9 月、2021 年 2 月两次股权变动中股价差异较大的原因及合理性; (4) 股东特殊权利条款中附带恢复条款的情形是否符合发行上市及《审核问答》的相关要求。

请保荐机构、发行人律师根据问题 (3) 完善股东信息核查材料, 同时就上述问题核查并发表明确意见。

答复:

一、请发行人说明

(一) 公司 5 名自然人股东入股的背景及原因, 入股价格是否公允, 是否存在利益输送或其他安排

根据发行人 5 名自然人股东填写的调查表等书面确认文件, 该等自然人股东入股的背景及原因、入股价格及其公允性如下表所示:

序号	股东姓名	目前持股比例	入股时间	入股背景及原因	入股价格及其公允性
1	王俊林	1.77%	2016 年 8 月	看好发行人业务前景决定入股, 受让镭略有限原股东鸿运华宁持有的镭略有限股权。入股时由苏州镭博代其持有镭略有限股权。	5 元/每 1 元镭略有限注册资本, 与当期外部股东 (即 A 轮投资人) 入股价格相同。定价依据系相关方参照发行人市场融资价格协商确定, 入股价格公允。
2	齐兵	1.77%	2020 年 9 月	看好发行人业务前景决定入股, 受让镭略有限原股东上海檀贝歌持有的镭略有限股权。	18.87 元/每 1 元镭略有限注册资本, 与当期外部股东烟台建信与嘉兴言欣之间的股权转让价格相同。定价依据系相关方参照发行人市场融

序号	股东姓名	目前持股比例	入股时间	入股背景及原因	入股价格及其公允性
					资价格协商确定，入股价格公允。
3	雷元芳	0.88%	2016 年 8 月	看好发行人业务前景决定入股，受让韬略有限原股东鸿运华宁持有的韬略有限股权。	5 元/每 1 元韬略有限注册资本，与当期外部股东（即 A 轮投资人）入股价格相同。定价依据系相关方参照发行人市场融资价格协商确定，入股价格公允。
4	孙博	0.88%	2016 年 8 月	看好发行人业务前景决定入股，受让韬略有限原股东鸿运华宁持有的韬略有限股权。	5 元/每 1 元韬略有限注册资本，与当期外部股东（即 A 轮投资人）入股价格相同。定价依据系相关方参照发行人市场融资价格协商确定，入股价格公允。
5	欧阳强	0.27%	2011 年 3 月	看好发行人业务前景，参与出资设立韬略有限，并于 2012 年至 2015 年期间担任韬略有限研发总监。2015 年 6 月，欧阳强从韬略有限离职。	1 元/每 1 元韬略有限注册资本，与韬略有限设立时其他股东（即苏州方略、鸿运华宁）的出资入股价格相同。定价依据为按照原始投资成本平价入股，入股价格公允。

截至本问询回复出具之日，发行人 5 名自然人股东因看好发行人业务前景入股，入股价格均参考当前公司市场化融资价格确定，入股价格公允。

根据发行人 5 名自然人股东填写的调查表等书面确认文件及对该等自然人股东的访谈，除王俊林与苏州镭博曾经存在代持安排以外，发行人 5 名自然人股东投资入股发行人均不存在利益输送或其他特殊安排；关于王俊林与苏州镭博曾经存在的历史代持安排详见本问询回复之“问题 12.关于历史沿革”之“一、请发行人说明”之“（二）现任股东王俊林个人基本情况，苏州镭博替其代持股份的原因及合理性，王俊林在发行人处担任董事的期间及相应的提名股东，公司在报告期内与王俊林及其关联公司的交易情况”。

（二）现任股东王俊林个人基本情况，苏州镭博替其代持股份的原因及合理性，王俊林在发行人处担任董事的期间及相应的提名股东，公司在报告期内与王俊林及其

关联公司的交易情况

1、现任股东王俊林个人基本情况，苏州镭博替其代持股份的原因及合理性，王俊林在发行人处担任董事的期间及相应的提名股东

（1）现任股东王俊林个人基本情况

根据王俊林填写的调查表、提供的身份证信息及公开信息，王俊林的基本情况如下：王俊林先生，1973 年出生，中国国籍，无境外永久居留权。2010 年 2 月至 2017 年 5 月担任三生国健药业（上海）股份有限公司董事，2010 年 3 月至 2017 年 1 月担任三生国健药业（上海）股份有限公司总裁，2017 年 7 月至今担任上海有临医药科技有限公司董事长。

（2）苏州镭博替其代持股份的原因及合理性

2016 年 8 月，苏州镭博自韬略有限原股东鸿运华宁处受让韬略有限 200 万元注册资本（对应当时 8.23%的持股比例），受让对价为 1,000 万元。根据苏州镭博与王俊林之间签署的《股权代持协议》、苏州镭博和王俊林出具的《确认函》及王俊林填写的调查表，苏州镭博通过前述股权受让取得的韬略有限股权系代王俊林持有，苏州镭博向鸿运华宁支付的股权转让价款的实际资金来源为王俊林。根据王俊林的书面确认，苏州镭博的合伙人马文炳、马根元与王俊林为朋友关系，王俊林出于个人投资筹划考虑委托苏州镭博代其持有韬略有限的股权，与发行人无关系。因此，苏州镭博替王俊林代持韬略有限股权具备合理性。

（3）王俊林在发行人处担任董事的期间及相应的提名股东

王俊林于 2017 年 6 月至 2021 年 1 月期间担任韬略有限的董事，委派股东为苏州方略。苏州方略为发行人的第二大股东，同时为实际控制人控制的企业。根据发行人实际控制人的确认，王俊林作为发行人的早期投资人向发行人提供了较多战略发展方面的建议，因此发行人实际控制人决定通过苏州方略委派王俊林担任韬略有限的董事。2021 年初，发行人完成 C 轮融资，因发行人股权结构变动及为完善公司治理结构、委派公司内部培养的董事而进一步调整了董事会人员构成，王俊林不再担任发行人董事。

2、公司在报告期内与王俊林及其关联公司的交易情况

报告期内，发行人与王俊林及其关联公司的交易情况如下表所示：

单位：万元

交易对方名称	交易内容	2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度
上海临领	CRO 服务	28.30	327.99	269.02	376.55
始达医药	SMO 服务	11.33	40.74	66.81	26.58
上海曜研	受试者招募服务	-	35.84	33.31	-
合计		39.63	404.57	369.14	403.13

上表中的上海临领、始达医药、上海曜研均为王俊林实际控制的企业。报告期内，发行人曾向该等企业采购 CRO 服务、SMO 服务、受试者招募服务，关于上海临领、始达医药、上海曜研为公司提供服务的内容、金额及占比、采购的定价依据及公允性详见本问询回复之“问题 7.关于供应商”之“一、请发行人说明”之“（三）上海临领、至本医疗的基本情况，包括但不限于成立时间、股权结构、主营业务、经营规模、与发行人的合作历史、合作以来向发行人提供技术服务的内容、金额及占比，是否专门向发行人提供技术服务，采购的定价依据及公允性”。

（三）2020 年 9 月、2021 年 2 月两次股权变动中股价差异较大的原因及合理性

根据发行人的营业执照、公司章程、工商档案、相关融资协议、股权转让协议、增资协议，2020 年 9 月、2021 年 2 月两次股权变动的相关情况、定价依据及其合理性如下表所示：

序号	股权变动时间	股权变动情况	交易价格	定价依据及其合理性
1	2020 年 9 月	苏州镭博将其持有的韬略有限人民币 200 万元注册资本对应的公司股权转让至王俊林。	0 元	苏州镭博与王俊林解除代持关系，未产生实际资金支付，因此将股权转让价格设置为 0 元。
2		上海檀贝歌将其持有的韬略有限人民币 200 万元注册资本对应的公司股权作价人民币 3,773.8095 万元转让至齐兵；烟台建信将其持有的韬略有限人民币 252 万元注册资本对应的公司股权作价人民币 4,755 万元转让至嘉兴言欣。	18.87 元/每 1 元注册资本	韬略有限原投资人股东上海檀贝歌、烟台建信退出，将其所持有股权转让至新增外部投资人股东齐兵、嘉兴言欣。 发行人 B 轮融资（2018 年 8 月）价格为 13.51 元/每 1 元韬略有限注册资本。考虑到发行人自 B 轮融资之后业务发展、估值进一步提升，相关方协商确定了上述交易价格，相对于 B 轮融资价

序号	股权变动时间	股权变动情况	交易价格	定价依据及其合理性
				格有所提升。
3	2021 年 2 月	苏州方略将其持有的韬略有限人民币 518 万元注册资本对应的公司股权以人民币 518 万元的价格转让给上海克卿。	1 元/每 1 元注册资本	上海克卿为新设员工持股平台，实际控制人控制的企业苏州方略将部分韬略有限股权转让至上海克卿。
4		苏州方略将其持有的韬略有限人民币 200 万元注册资本对应的公司股权以人民币 200 万元的价格转让给上海克正。	1 元/每 1 元注册资本	苏州方略与上海克正均为实际控制人控制的企业，左述股权转让为实际控制人控制的企业间关于所持韬略有限股权的转让。
5		未来资产、国新科创等 C 轮投资人向韬略有限合计投资人民币 55,780 万元，以合计取得韬略有限新增的 1,773.55 万元注册资本。	31.45 元/每 1 元注册资本	发行人进行 C 轮融资，由增资各方参照市场融资价格协商确定左述交易价格。
6		苏州方略将其持有的韬略有限人民币 167.34 万元注册资本对应的公司股权以人民币 5,000 万元的价格转让给上海喜车；苏州方略将其持有的韬略有限人民币 33.47 万元注册资本对应的公司股权以人民币 1,000 万元的价格转让给汇仁大健康。	29.88 元/每 1 元注册资本	C 轮投资人上海喜车、汇仁大健康以受让苏州方略持有的韬略有限股权的方式投资入股，入股价格低于同期增资价格。考虑到增资和股权转让的交易主体、交易对手不同，且股权转让款项未投入发行人，并不对发行人的生产经营提供资金支持，股权转让价格低于同期增资价格具有合理性，在市场上也具有一定普遍性。另外，股权转让的相关商务条件及安排系根据转让各方间自行协商确定，未对发行人及其他股东的利益造成损害。

根据上表，2020 年 9 月、2021 年 2 月两次股权变动中股价差异较大的原因主要在于相关股权变动的交易实质、交易背景、交易对手存在较大差异，具体而言：

（1）在 2020 年 9 月股权变动中，上海檀贝歌向齐兵转让股权、烟台建信向嘉兴言欣转让股权属于正常的投资退出行为，交易价格由相关方参照市场融资价格协商确定；而苏州镭博与王俊林之间的股权转让属于代持还原，因此交易价格为 0 元；

（2）在 2021 年 2 月股权变动中，苏州方略向上海克卿、上海克正转让股权分别属于员工持股平台入股、实际控制人控制企业之间的股权转让，将股权转让价格设置在较低水平具有合理性；而未来资产、国新科创、上海喜车、汇仁大健康等外部投资人股东

入股属于市场化融资行为，交易价格由相关方参照市场融资价格协商确定，且股权转让价格低于同期增资价格属于常见的交易安排、符合市场惯例，具有合理性。

（四）股东特殊权利条款中附带恢复条款的情形是否符合发行上市及《审核问答》的相关要求

1、在特定情形下可恢复执行的特殊股东权利的具体内容

2021年3月，发行人、实际控制人 DAWEI ZHANG（张大为）及 XIAOYANG XIA（夏晓阳）与发行人全体股东及其他方签署了《合资合同》，约定投资人股东享有一系列特殊股东权利。2021年9月，签订《合资合同》的各方主体进一步签署了《终止协议》，约定终止相关特殊股东权利条款。

2021年9月，实际控制人 DAWEI ZHANG（张大为）及 XIAOYANG XIA（夏晓阳）与部分投资人股东就部分特殊股东权利的恢复分别签订若干《恢复协议》。具体如下：

序号	投资人股东名称	特别规定
1	未来资产	“无论原协议或终止协议有任何相反规定，如果公司的本次上市申请因为任何原因被证券交易所或证券交易监管机构否决，或者公司自行撤回本次上市申报材料，或者自本次上市申报获得证券交易所正式受理之日起二十四（24）个月内未收到证券交易监管机构作出的关于本次上市的批准（仍在证券交易所审核、中国证监会注册或申请在证券交易所上市交易过程中不得主张及行使相关权利），或者公司未在批准的有效期内完成股票的发行并在证券交易所上市交易（以先发生者为准），则投资人股东根据原协议第 5.2 条（股份转让的优先购买权）、第 5.4 条（股权转让限制）、第 5.5 条（共同出售权）、第 5.7 条（拖售权）、第 5.9 条（平等待遇）、第 14.4 条（清算优先权）享有的各项特殊权利恢复执行，并视为未被终止协议所终止。”
2	IDG 和谐成长	
3	高特佳	
4	国新科创	“无论原协议或终止协议有任何相反规定，如果公司的本次上市申请因为任何原因被证券交易所或证券交易监管机构否决，或者公司自行撤回本次上市申报材料，或者自本次上市申报获得证券交易所正式受理之日起二十四（24）个月内未收到证券交易监管机构作出的关于本次上市的批准（仍在证券交易所审核、中国证监会注册或申请在证券交易所上市交易过程中不得主张及行使相关权利），或者公司未在批准的有效期内完成股票的发行并在证券交易所上市交易（以先发生者为准），则投资人股东根据原协议第 5.2 条（股份转让的优先购买权）、第 5.4 条（股权转让限制）、第 5.5 条（共同出售权）、第 5.7 条（拖售权）、第 5.9 条（平等待遇）享有的各项特殊权利恢复执行，并视为未被终止协议所终止。”
5	舟山同富	
6	嘉兴行方	
7	珠海致远	
8	深创投	
9	常州红土	
10	红土智造	

序号	投资人股东名称	特别规定
11	昆山红土	
12	山东红土	

根据《合资合同》《恢复协议》的相关规定，该等在特定情形下可恢复执行的特殊股东权利的主要内容如下：

序号	特殊股东权利事项	特殊股东权利的主要内容
1	股权转让的优先购买权	公司完成首次公开发行前，如任何创始人及/或创始人控制实体（“拟转让股东”）拟转让其直接及/或间接持有的任何或全部公司股权（“拟转让股权”），其应向投资者（“优先购买权人”）发出书面通知（“转让通知”），列明拟转让股权数量、比例、转让价格及其他条件、受让人身份及其他拟转让股权相关的信息，并向优先购买权人提供为期三十（30）日（“通知期”）的期间和机会，优先购买权人有权但无义务在该通知期内根据本条基于其在公司的相对持股比例享有以拟转让股东向受让人提供的相同价格及条件优先购买拟转让股权的权利。
2	股权转让限制	创始人股权转让限制：公司完成首次公开发行前，未经投资者一致书面同意，创始人与创始人控制实体中的任何一方、两方或多方均不得：(i)直接或者间接转让、出售、赠与、质押或以其他方式处置（包括但不限于通过转让或处分创始人控制实体中的任何一方的股权、股份或财产份额，转让或处分创始人控制实体中的任何一方的任何股东的股权、股份或财产份额，创始人控制实体中的任何一方增资、发行股份或其他证券，创始人控制实体中的任何一方的任何股东增资、发行股份或其他证券）其直接或者间接持有的公司全部或部分股权或与之相关的权益，或在其上设置任何权利负担；(ii)签署转移其直接或者间接持有的公司全部或部分股权相关的经济利益和风险的任何股权安排协议或类似协议；或(iii)达成进行或实施上述第(i)或第(ii)项所述的任何该等交易的任何意向。 投资人股权转让：任何投资者可经提前书面通知公司后向任何其关联方、附属公司或第三方转让或处分其在公司中的任何及全部股权。
3	共同出售权	优先购买权人放弃优先购买权导致拟转让股权存在未被优先购买的部分（“附共同出售权的待售股份”）拟被拟转让股东出售给受让方的，没有行使优先购买权的优先购买权人（“共售权股东”）有权在附共同出售权的待售股份范围内并在同等条件下，与拟转让股东一起向转让通知中的受让方出售所持公司股权，且应按照届时各共售权股东与拟转让股东之间的共售比例确定各自可以共售的公司股权比例。尽管有前述约定，如果转让导致创始人丧失对公司的控制力或控股地位，则共售权股东有权不按上述条款约定的比例而优先向受让方转让其所持全部或部分公司股权。
4	拖售权	无论本合同是否有任何相反的约定，如自交割之日起的任何时候，在公司估值不低于三十（30）亿元人民币的情况下，MEDOLUTION、苏州方略与多数投资者共同书面(i)提出将其持有的公司股权转让给第三人，或(ii)批准视同清算事件，则MEDOLUTION、苏州方略与多数投资者有权要求公司及公司所有股东立即以相同的价格、实质上相同的条件与MEDOLUTION、苏州方略及多数投资者共同将所持公司股权转让给此第三人，及/或要求公司所有股东立即就该等转让或视同清算事件投赞同票。公司及公司所有股东应立即(i)促使公司股东会及董事会通过与该项交易

序号	特殊股东权利事项	特殊股东权利的主要内容
		相关的决议，(ii)签署与前述交易相关的协议及决议并作出惯常的陈述与保证（包括其对其所持公司股权的所有权和处置权），及(iii)按其股权比例分摊交易费用。如任何股东不同意该交易或不配合完成该项交易，则其应立即按照前述第三人或视同清算事件中的相关受让方提出的价格收购同意该交易的公司股东在公司中持有的全部股权。前述拖售交易属于视同清算事件的，交易所得应根据本合同有关清算优先权的条款进行分配。
5	平等待遇	若公司在过去融资中给予任何一个股东任何比 C 轮增资更加优惠于 C 轮投资者的条款和条件，则 C 轮投资者应自动享有该等融资中更优惠条款并将此种优惠应用于 C 轮增资。届时各方应同意重新签订相关协议或对本合同进行相应修改或补充，以使 C 轮投资者享受该等更优惠条款。
6	清算优先权	在公司首次公开发行之之前，如发生任何清算事件，对于公司在清算事件中应获得的收益、款项及利益，以及依法应分配给公司股东的资产和收益，各方同意按照 C 轮投资者、B 轮投资者、A 轮投资者的顺序进行分配。该等分配完成后，如可分配财产仍有剩余，则公司届时各股东应按照其各自届时在公司的持股比例分配剩余财产。

2、股东特殊权利条款中附带恢复条款的情形符合发行上市及《审核问答》的相关要求

结合《合资合同》《终止协议》《恢复协议》的相关规定，并参照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》（以下简称“《审核问答二》”）问题 10 的相关要求，保荐机构、发行人律师就股东特殊权利条款中附带恢复条款的情形是否符合发行上市及《审核问答》的相关要求核查如下：

序号	对赌协议不消除时需满足的条件	是否满足	具体情况
1	发行人不作为对赌协议当事人	是	发行人不作为《恢复协议》的签约方、当事人、相关义务或责任的承担主体。
2	对赌协议不存在可能导致公司控制权变化的约定	是	可恢复执行的特殊股东权利中不存在回购权、反稀释权等可能导致发行人控制权变化或影响实际控制人地位的约定。
3	对赌协议不与市值挂钩	是	《恢复协议》不涉及与市值挂钩的条款。
4	对赌协议不存在严重影响发行人持续经营能力或者其他严重影响投资者权益的情形	是	发行人无需承担相关回购义务或责任，不会影响发行人的持续经营能力，亦不会严重影响投资者权益。

综上所述，根据《终止协议》，《合资合同》的特殊股东权利条款已经终止。根据《恢复协议》的规定，部分投资人股东享有的部分特殊股东权利在特定情况下将恢复效力并继续执行。虽有前述，就《恢复协议》可恢复效力的特殊股东权利条款：

(1) 发行人不作为《恢复协议》当事人、亦不作为该等可恢复特殊权利项下的义务承担主体；

(2) 不存在可能导致发行人控制权发生变化的约定；

(3) 不与发行人市值挂钩；

(4) 不存在严重影响发行人持续经营能力或者其他严重影响投资者权益的情形。

因此，即使相关特殊股东权利条款根据《恢复协议》恢复其效力并继续执行，恢复执行后的特殊股东权利条款仍满足《审核问答二》第 10 问的要求，不构成本次发行及上市的实质性障碍。

二、请保荐机构、发行人律师根据问题（3）完善股东信息核查材料，同时就上述问题核查并发表明确意见

（一）根据问题（3）完善股东信息核查材料

保荐机构及发行人律师已根据本问询回复之“问题 12.关于历史沿革”之“一、请发行人说明”之“（三）2020 年 9 月、2021 年 2 月两次股权变动中股价差异较大的原因及合理性”的内容补充完善股东信息核查材料。

（二）核查程序与核查意见

1、核查程序

(1) 查阅发行人 5 名自然人股东填写的调查表等书面确认文件及其提供的身份证信息；

(2) 查阅三生国健药业（上海）股份有限公司的工商档案及公开披露的信息；

(3) 就苏州镛博与王俊林之间的代持关系建立及解除情况，查阅发行人的营业执照、公司章程、工商档案及相关股权转让协议、股权代持协议、苏州镛博与王俊林出具的《确认函》及王俊林填写的调查表；

(4) 就王俊林担任董事及其提名股东情况，查阅发行人的营业执照、公司章程、工商档案及发行人相关融资协议、董事会决议、董事委派文件；

(5) 查阅相关采购协议，核查发行人在报告期内与王俊林及其关联公司的交易情况；

（6）就 2020 年 9 月、2021 年 2 月两次股权变动，查阅发行人的营业执照、公司章程、工商档案、相关融资协议、股权转让协议、增资协议并访谈发行人股东，了解股权变动的相关情况、定价依据及其合理性；

（7）就特殊股东权利的恢复事宜，查阅《合资合同》《终止协议》《恢复协议》的相关规定。

2、核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

（1）发行人 5 名自然人股东因看好发行人业务前景入股，入股价格公允；除王俊林与苏州镛博曾经存在的历史代持安排以外，发行人 5 名自然人股东入股均不存在利益输送或其他特殊安排；

（2）现任股东王俊林曾出于个人投资筹划原因委托苏州镛博代持股份，具备合理性；

（3）2020 年 9 月、2021 年 2 月两次股权变动中股价差异较大的原因在于相关股权变动的交易实质、交易背景、交易对手存在较大差异，具备合理性；

（4）股东特殊权利条款中附带恢复条款的情形符合发行上市及《审核问答》的相关要求。

问题 13.关于信息披露质量

发行人招股说明书关于业务与技术的信息披露存在但不限于以下几个方面的问题：第一，主要产品的概述、临床需求等章节的信息披露内容存在雷同、赘述的情形；第二，产品市场空间分析的信息披露内容与主要产品适应症及目标市场未能有效对应；第三，核心管线苏特替尼中国地区权益已对外授权等事项未清晰、直白的披露，部分管线图存在歧义。

请保荐机构督促发行人根据格式准则要求修订招股说明书：（1）精简主要产品的信息披露内容，避免前后雷同、赘述的情形；（2）确定公司的核心管线，并对次要管线及其对应的靶点、市场、发展等情况进行精简或删除；（3）明确苏特替尼中国地区权益已对外授权，并披露相关的权利义务安排情况。

答复：

一、请保荐机构督促发行人根据格式准则要求修订招股说明书

（一）精简主要产品的信息披露内容，避免前后雷同、赘述的情形

发行人已经进一步精简招股说明书中主要产品的信息披露内容，修改如下表所示：

序号	位置	修改情况
1	“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（一）发行人主营业务介绍”	内容精简，删除主要产品临床试验表格
2	“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人的产品情况”之“1、在研产品概览”	内容精简，删除部分不重要的表述
3	“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人的产品情况”之“2、主要产品”之“（1）苏特替尼”	内容精简，删除“产品概览”与“临床需求概述”中部分重复的表述
4	“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人的产品情况”之“2、主要产品”之“（2）TL118”	内容精简，删除“产品概览”与“临床需求概述”中部分重复的表述
5	“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人的产品情况”之“2、主要产品”之“（3）克耐替尼”	内容精简，删除“产品概览”与“临床需求概述”中部分重复的表述
6	“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业及其监管政策”之“（四）肿瘤市场概览”之“2、非小细胞肺癌市场发展概况”	内容精简，删除“EGFR 抑制剂市场概览”中部分重复的内容
7	“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业及其监管政策”之“（四）肿瘤市场概览”之“3、NTRK 基因融合阳性肿瘤药物市场概览”	内容精简，删除“TRK 抑制剂竞争格局”中部分重复的内容

（二）确定公司的核心管线，并对次要管线及其对应的靶点、市场、发展等情况进行精简或删除

公司的核心管线包括苏特替尼、TL118 和克耐替尼，次要管线以 TL938 和 TL117 为主，其他包括 TL139、普维替尼、倍他替尼等。发行人已对次要管线及其对应的靶点、市场、发展等情况进行精简或删除，修改如下表所示：

序号	位置	修改情况
1	“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人的产品情况”之“1、在研产品概览”	根据在研产品的主次调整了管线顺序
2	“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人的产品情况”之“3、其他临床阶段的在研产品”	按照主次对其他临床阶段的在研产品进行了区分并调整了顺序
3	“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业及其监管政策”之“（四）肿瘤市场概览”之“2、非小细胞肺癌市场发展概况”	删除了“（4）ALK 抑制剂市场概览”相关内容

（三）明确苏特替尼中国地区权益已对外授权，并披露相关的权利义务安排情况

公司已在招股说明书“重大事项提示”之“四、核心在研产品商业化相关的风险”明确苏特替尼中国地区权益已对外授权，并已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人的核心技术与研究开发情况”之“（五）合作研发情况”补充披露相关的权利义务安排情况，详见本问询回复之“问题 1.关于苏特替尼”之“问题 1.2”之“一、请发行人披露”。

保荐机构关于发行人回复的总体意见

对本问询函回复中的发行人回复（包括补充披露和说明的事项），本保荐机构均已进行核查，确认并保证其真实、准确、完整。

（本页无正文，为《关于苏州韬略生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函之回复》之盖章页）

苏州韬略生物科技股份有限公司

2022年12月27日



发行人董事长声明

本人已认真阅读苏州韬略生物科技股份有限公司本次审核问询函回复报告的全部内容，确认本审核问询函回复内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：



XIAOYANG XIA

苏州韬略生物科技股份有限公司



2022年12月27日

（此页无正文，为中国国际金融股份有限公司《关于苏州韬略生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的首轮审核问询函的回复》之签章页）

保荐代表人签名： 沈俊

沈俊

张鼎

张鼎

中国国际金融股份有限公司

2022年12月27日



保荐机构董事长声明

本人已认真阅读《关于苏州韬略生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的首轮审核问询函的回复》的全部内容,了解回复涉及问题的核查过程,本公司的内核和风险控制流程,确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序,审核问询函的回复不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏,并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长、法定代表人:

沈如军

中国国际金融股份有限公司

2022年12月27日