

北京盛诺基医药科技股份有限公司

Beijing Shenogen Pharma Group Ltd.
(北京市海淀区开拓路 5 号三层 A315 室)



关于北京盛诺基医药科技股份有限公司 首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的 第四轮审核问询函之回复报告

保荐机构（主承销商）



(四川省成都市高新区天府二街 198 号)

上海证券交易所：

贵所于 2021 年 2 月 1 日出具的关于《关于北京盛诺基医药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第四轮审核问询函》（以下简称“问询函”）已收悉，华西证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）作为北京盛诺基医药科技股份有限公司（以下简称“北京盛诺基”、“公司”或“发行人”）首次公开发行股票并在科创板上市的保荐机构（主承销商），会同北京盛诺基、北京市君合律师事务所（以下简称“发行人律师”）、安永华明会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等相关各方对问询函相关问题逐项进行了落实、核查，现回复如下（以下简称“本回复”），请予审核。

除另有说明外，本回复中的简称或名称释义与《北京盛诺基医药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）》中的含义相同。

问询函所列问题	黑体（不加粗）
对问询函所列问题的回复	宋体（不加粗）
对招股说明书的修改、补充	楷体（加粗）

目 录

目录.....	2
1、关于阿可拉定	3
2、关于股份支付	30
保荐机构总体意见	42
发行人董事长声明	44
保荐机构（主承销商）董事长声明	46

1、关于阿可拉定

1.1 根据招股说明书及问询回复，阿可拉定为中药创新药，存在作用机制不明确，存在对某些患者治疗失败的风险；Ia 期临床试验中乳腺癌治疗不及预期，II 期转为肝癌适应症；II 期临床试验后附条件上市申请未能获得批准。

阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验，富集人群期中分析临床试验结果显示阿可拉定临床疗效显著优于对照药；全人群分析未达到临床试验预设目标，无法得出阿可拉定在全人群中显著优于对照药的结论。发行人认为，阳性的富集人群临床试验结果足够支撑阿可拉定获批上市，全人群分析未达到临床试验预设目标不影响阿可拉定根据富集人群临床试验结果获批上市。

请发行人进一步说明：富集人群期中分析临床试验结果足够支撑阿可拉定获批上市的具体依据，包括但不限于是否需进行富集人群的终点分析及依据，与期中分析相关的法律法规或相关指导原则的规定，发行人与主管部门或独立数据委员会就该等问题的沟通或确认情况，创新药以富集人群的期中分析获批上市的案例及是否与发行人具有可比性，法律法规或相关指导原则对药品申请上市条件的规定等。

请保荐机构对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

回复：

一、是否需进行富集人群的终点分析及依据

（一）临床试验药物有效的结论可以从期中分析得出

1、根据国家食品药品监督管理总局组织制定的《药物临床试验的生物统计学指导原则》：

“期中分析是指正式完成临床试验前，按事先制订的分析计划，比较处理组间的有效性和/或安全性所作的分析。其分析目的是为后续试验是否能继续执行提供决策依据。基于期中分析结果中止试验无外乎两种情况，其一是可以预见即使试验继续执行至试验结束也不可能得出试验药物有效的结论，或者是发现试验药物的安全性存在隐患；另一种是得出试验药物有效的结论。”

2、根据国际人用药品注册技术要求协调会，即 ICH 三方协调委员会发布的

《临床试验的统计学原则》：

期中分析是指，在试验正式完成之前的任何时间，为比较处理组间的有效性或安全性而进行的任何分析。因为这些比较的次数、方法及结果影响试验的解释，因此所有期中分析都应当预先仔细计划并在方案中阐明。有些特殊情况，期中分析可能在试验开始后才发现有必要实施。对于这种情况，补充定义期中分析的方案修订应在分析数据揭盲之前。当期中分析用于决定是否终止试验时，通常会采用成组序贯设计成组序贯设计，该设计以统计监查作为准则。

对于这种期中分析，出现以下情况可以提早终止试验：

- (1) 研究处理的优效性已被证实；
- (2) 相关处理间差异已被证实是不可能的；
- (3) 发生了不可接受的不良反应。

3、根据 CDE 发布的《药物临床试验数据监查委员会指导原则（试行）》：

“（一）期中分析计划

期中分析是指在试验过程中数据累积到一定程度时所做的数据分析，并且根据数据分析结果按照预设程序对试验后续过程做出决策，例如：**基于安全性或有效性数据判定试验继续或终止**；基于观测到的效应量和/或相应误差判定样本量是否需要调整；受试者人群是否需要富集或扩大，等等。期中分析计划中需要考虑一些评价可靠性和稳健性的统计方法，如敏感性分析等，以便为 DMC 的决策提供更充分的依据。期中分析计划通常在试验开始前由申办者提出，经 DMC 审阅并在第一次期中分析之前完成终稿。期中分析计划可以是整个研究统计分析计划的一部分，但如果存在泄盲的可能，则有必要单独准备一份期中分析计划。

DMC 通常遵循期中分析计划中事先规定的统计决策准则，就是否需要终止研究提出建议，**但在提出建议时还应综合考虑其它因素**。例如，有时即使期中分析数据显示出令人信服的治疗效果，并达到因有效而终止试验的统计决策准则，但试验可能仍需要收集更多的数据来回答安全性方面的问题，此时可根据风险-获益对是否建议继续试验进行评估；再如，即使期中分析数据显示主要疗效指标达到因有效而终止试验的统计决策准则，但重要的次要指标出现了相反的结果等。

DMC 对没有达到统计决策准则的期中分析数据（例如，成组序贯分析中统计量没有跨过界值），一般不给出停止试验的建议。

如果期中分析结果显示试验不大可能达到最终目标疗效，DMC 应基于事先规定的统计决策准则，建议因无效提前终止试验。在建议因无效终止试验之前，DMC 通常会考虑 II 类错误或条件检验效能等。”

4、期中分析统计学设计的科学依据

试验结果的统计学意义是指结果统计检验的 P 值要合理的小，试验结果的 P 值在不同的试验阶段要求是不一样的，正常在试验结束的时候需要的 P 值小于 0.05，但是在期中分析结论达到统计显著性的 P 值要较小（基于 alpha spending functions），比如说 $p < 0.035$ 或者更小，取决于在期中分析时的信息量及 alpha 分配函数的使用，另外期中分析必须前瞻性的在方案中确定才能保证结果的可靠性。

发行人严格遵循相关科学原理和方法，设计了阿可拉定对比华蟾素临床试验富集方案的期中分析显著的 P 值标准，并已就此标准与 CDE 达成一致意见。

综上，发行人可以依据富集人群期中分析的阳性试验结果向 CDE 提交完全批准的申请，无需进行完富集人群的最终分析。

（二）发行人与主管部门或独立数据委员会的沟通或确认情况

1、与主管部门（CDE）的沟通情况

依据 CDE《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》第一条“为加强对药物研发与技术审评沟通交流工作的管理，规范申请人与国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）之间的沟通交流，根据《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办法》等有关规定，制定本办法”。第二条“本办法所指的沟通交流，系指在药物研发与注册申请技术审评过程中，申请人与药审中心审评团队就现行药物研发与评价指南不能涵盖的关键技术等问题所进行的沟通交流”，申办方和 CDE 沟通交流药物临床方案的设计，修订是 CDE 规章制度规定范围之内，是工作常态。

根据相关的《沟通交流会议纪要》，在 2019 年 8 月的沟通交流会中 CDE 建议发行人考虑采用适应性设计，进一步富集人群，并在 2020 年 4 月 1 日与 CDE

在沟通交流会上就富集临床试验设计的主要要点达成一致（富集人群的定义、期中分析要点）。沟通交流会后，发行人通过 CDE 网站向 CDE 提交了会议纪要和修改后的临床试验方案，并于 2020 年 6 月下旬得到了 CDE 的确认。

2021 年 3 月 12 日，阿可拉定的 Pre-NDA 沟通交流会召开，会议上 CDE 与发行人达成一致，“根据已递交的 III 期临床试验期中总结报告摘要，阿可拉定在富集人群期中分析疗效结果达到了统计学预设的检验水准，但未提交完整申报资料，如申请人申报，申报资料需符合《中药注册分类及申报资料要求》等相关规定，达到受理要求。”

同时，CDE 认为阿可拉定符合《国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见》中适用于优先审评审批的情形。

2021年4月10日，CDE正式受理阿可拉定NDA申请。2021年5月18日，阿可拉定被正式纳入优先审评审批程序。

2、与 IDMC 沟通情况

2020 年 12 月 30 日，在达到期中分析预设节点时，召开了独立数据监查委员会（IDMC）数据审核会，会议严格按照指导原则进行，会议纪要均规范符合要求。根据会议通报的结果，阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验的期中分析达到其预设目标，IDMC 给出富集试验有效提前终止临床试验的建议。

（三）创新药以富集人群的期中分析获批上市的案例及可比性分析

以富集人群的期中分析获批上市的案例如下表所示：

序号	药物/治疗方案名称	公司名称	宣布期中分析达到预设统计学目标的时间	达到的预设目标	提交新药/适应症上市申请时间	获批地区/时间	获批类型
1	恩沙替尼	贝达药业	2020年8月	盐酸恩沙替尼国际多中心III期临床研究期中分析结果显示，接受恩沙替尼治疗的ALK阳性（富集）非小细胞肺癌（NSCLC）患者，其中位无进展生存期（mPFS）显著长于接受克唑替尼治疗的患者。	2019年1月2日	中国 2020年11月19日	附条件批准
2	Atezolizumab	罗氏公司	2018年11月29日	IMpassion130研究的中期总体生存分析显示，三阴性乳腺癌PD-L1+（富集）人群接受Atezolizumab治疗的总体生存期显著延长（25.0月VS15.5月）	2018年9月12日	美国 2019年3月8日	附条件批准

恩沙替尼并非在临床试验过程中变更为富集设计，其临床方案设计之初便为富集设计，作用机制有先例可循，对照药物也是相似靶点或机制的药物，从以上方面来看，恩沙替尼与阿可拉定不具有可比性。

目前未有与阿可拉定相同或相似的，即大癌种、创新药、经历临床试验方案变更为富集指标，在全人群相对对照药疗效不显著的情况下，以富集人群的期中分析成功获批上市的案例。

在考虑案例与阿可拉定的可比性时，为进一步增加相关案例与发行人之间的可比性，从不同方面出发，发行人查询到以下市场案例：

1、全人群分析未显效，以富集人群阳性分析结果获批上市的案例如下表所示：

序号	药品名称	研发公司	全人群分析临床试验名称	全人群分析（宣布）未显示优效时间	全人群分析未显示优效具体情况	富集人群分析临床试验名称	富集人群临床试验（宣布）成功时间	富集人群临床试验成功具体情况	依据富集人群成功获批上市地区/时间	批准类型
1	Atezolizu	罗氏公司	IMpassion130研究：多中心随机双	2018年11月29日	中期总体生存分析显示，ITT人群接	IMpassion130研究：多中心随机双盲III	2018年11月29日	中期总体生存分析显示，	美国/2019年3月8日	附条件批

序号	药品名称	研发公司	全人群分析临床试验名称	全人群分析(宣布)未显示优效时间	全人群分析未显示优效具体情况	富集人群分析临床试验名称	富集人群临床试验(宣布)成功时间	富集人群临床试验成功具体情况	依据富集人群成功获批上市地区/时间	批准类型
	mab		盲III期临床研究, 评估 Atezolizumab 联合白蛋白紫杉醇治疗此前未接受过全身治疗的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌的疗效、安全性和药代动力学		受 Atezolizumab 治疗与安慰剂未发现明显差异 (21.3 m VS 17.6 m), (P = 0.0840)	期临床研究, 评估 Atezolizumab 联合白蛋白紫杉醇治疗此前未接受过全身治疗的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌的疗效、安全性和药代动力学		PD-L1+ (富集) 人群接受 Atezolizumab 治疗的总体生存期显著延长 (25.0 月 VS 15.5 月)		准
2	帕博利珠单抗	默沙东	KEYNOTE-181 研究: 使用帕博利珠单抗对比化疗治疗既往接受过一线全身治疗的复发性局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌患者的疗效	2019年5月26日	总体人群帕博利珠单抗组和化疗组中位总生存期均为7.1个月, 1年生存率两组分别为32.4% 和 24.2%	KEYNOTE-181 研究: 使用帕博利珠单抗对比化疗治疗既往接受过一线全身治疗的复发性局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌患者的疗效	2019年5月26日	在 PD-L1 阳性 (富集) (CPS≥10) 食管鳞癌患者中, 帕博利珠单抗组生存获益显著优于化疗组 (中位 OS: 10.3 月 VS 6.7 月)	美国/ 2019年7月30日	完全批准
3	吉非替尼	阿斯利康	ISEL 研究: 吉非替尼作为二线或三线治疗对局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的生存率	2005年10月29日	在提高患者总体生存期方面, 易瑞沙相对安慰剂无明显的优势 (5.6 m VS 5.1 m)	INTEREST 研究: 对比了吉非替尼和多西他赛用于非小细胞肺癌的二线治疗。 IPASS 研究: 吉非替尼 (IRESSA™) 与卡铂/紫杉醇化疗作为	INTEREST 研究: 2008年11月22日 IPASS 研究: 2009年5月15日	INTEREST 研究: 吉非替尼与多西他赛相比对存在 EGFR 突变 (富集) 患者的客观反应率明	欧洲/ 2009年6月24日	完全批准

序号	药品名称	研发公司	全人群分析临床试验名称	全人群分析(宣布)未显示优效时间	全人群分析未显示优效具体情况	富集人群分析临床试验名称	富集人群临床试验(宣布)成功时间	富集人群临床试验成功具体情况	依据富集人群成功获批上市地区/时间	批准类型
						一线治疗亚裔 IIIIB/IV 期 NSCLC 患者的疗效, 安全性和耐受性.		显高于多西他赛(42% vs 21%, 无进展生存期显著提高(7.0 m vs 4.1 m). IPASS 研究: 吉非替尼能够显著降低 EGFR 突变阳性(富集)患者 52%疾病进展风险, 同时显著延长 PFS (9.5mvs 6.3m)		

其中, 罗氏公司的 Atezolizumab 的三阴性乳腺癌适应症, 在同一项临床试验 (IMpassion130 研究) 的期中分析中, 在全人群分析未显示优效但富集人群生存期显著延长的情况下, 获得 FDA 的附条件批准。

此外, 帕博利珠单抗 (K 药) 作为全球首个获批上市的抗 PD-1 药物, 其食管鳞状细胞癌适应症在同一项临床试验 (KEYNOTE-181 研究) 中, 全人群并无显著获益, 但在 PD-L1 阳性人群中显著获益, 获得 FDA 的完全批准。

2、国内以期中分析获批上市的案例:

序号	药物/治疗方案名称	公司名称	宣布期中分析达到预设统计学目标的时间	达到的预设目标	提交新药/适应症上市申请时间	获批时间	获批类型
1	索凡替尼	和记黄埔医药（上海）有限公司	2019年6月	索凡替尼以 晚期非胰腺神经内分泌瘤 为适应症的 III 期关键性研究 SANET-ep 预设的 期中分析 已由 IDMC 完成。已经成功达到无进展生存期（PFS）这一预设主要疗效终点，因此 IDMC 决定 提前终止研究 。	2019年11月11日	2020年12月29日	完全批准
2	卡瑞利珠单抗联合培美曲塞加卡铂	恒瑞医药	2019年9月	卡瑞利珠单抗联合培美曲塞加卡铂与培美曲塞加卡铂 一线治疗晚期或转移性非鳞癌非小细胞肺癌（NSCLC） 患者的随机对照多中心 III 期临床研究，经独立数据监察委员会审核确认，本研究全体受试者人群的主要终点-IRC 评估的无进展生存期（PFS）达到方案预设的期中分析优效判定标准，且安全性可接受。	2019年9月12日	2020年6月	完全批准
3	艾博卫泰	前沿生物	2016年6月	III 期临床试验 期中分析 数据显示，每周一次静脉滴注艾博卫泰联合 LPV/r 的二药组合显示了确定的抗 HIV-1 疗效，能够显著抑制 HIV-1 的复制。治疗 48 周，主要疗效指标 HIVRNA<50copies/ml 受试者百分率为 80.4%，相比对照组（标准二线三药组合）的 66.0%，满足非劣性试验设计。	2016年7月18日	2018年5月23日	附条件批准
4	替雷利珠单抗联合化疗	百济神州	2020年1月	抗 PD-1 抗体百泽安®（替雷利珠单抗）联合两项化疗方案用于治疗 一线鳞状非小细胞肺癌（NSCLC） 患者的关键 III 期临床试验，在计划的 期中分析 中，经独立评审委员会（IRC）评估，达到提高无进展生存期（PFS）这一试验主要终点。	2020年4月20日	2021年1月13日	附条件批准
5	恩沙替尼	贝达药业	2020年8月	盐酸恩沙替尼国际多中心III期临床研究 期中分析 结果显示，接受恩沙替尼治疗的 ALK 阳性非小细胞肺癌（NSCLC） 患者，其中位无进展生存期（mPFS）显著长于接受克唑替尼治疗的患者。	2019年1月2日	2020年11月19日	附条件批准注册

其中，和记黄埔医药（上海）有限公司的索凡替尼与发行人情况较为相近。根据相关公开资料，其以晚期非胰腺神经内分泌瘤为

适应症的 III 期关键性研究 SANET-ep 预设的期中分析已由 IDMC 完成。已经成功达到无进展生存期（PFS）这一预设主要疗效终点，因此 IDMC 决定提前终止研究。2019 年 11 月 11 日，和记黄埔医药依据此期中分析结果申请索凡替尼上市，并于 2020 年 12 月 29 日获完全批准。IDMC 给出提前终止试验结论以及通过期中分析达到预设主要疗效终点申请上市。

（四）相关法律法规或相关指导原则对药品申请上市条件的规定等

1、相关法律法规规定

《药品注册管理办法》（2020）第二十条规定“本办法所称药物临床试验是指以药品上市注册为目的，为确定药物**安全性与有效性**在人体开展的药物研究。”

第三十四条规定“申请人在完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物**临床试验**等研究，确定质量标准，完成商业规模生产工艺验证，并做好接受药品注册核查检验的准备后，提出药品上市许可申请，按照申报资料要求提交相关研究资料。经对申报资料进行形式审查，符合要求的，予以受理。”

《药品注册管理办法》（2007）第三十一条规定“**III 期临床试验：治疗作用确证阶段**。其目的是进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。试验一般应为具有足够样本量的随机盲法对照试验。”

阿可拉定的 III 期临床试验期中分析已经得出“试验药物显著优于对照药”的结论，可以为新药上市申请的审查提供充分的临床试验方面的依据。

目前并没有相关法律法规或指导原则要求 III 期临床试验统计学结论必须依据期中分析或最终分析得出。

2、CDE 规章制度

根据 CDE 《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》：

第五条“申请人与审评团队在沟通交流过程中可就讨论问题充分阐述各自观点，形成的共识可作为研发和评价的重要参考。”

故发行人就富集设计与 CDE 达成的共识，可作为阿可拉定后续评价的重要参考。

（五）IDMC 建议的客观性、科学性和权威性

1、IDMC 的定义

国家药监局药审中心（CDE）在 2020 年 9 月正式出台《药物临床试验数据

监查委员会指导原则》。指导原则明确：

“数据监查委员会是一个**独立的**具有相关专业知识和经验的专家组，负责定期审阅来自一项或多项正在开展的临床试验的累积数据，从而保护受试者的安全性、保证试验的**可靠性**以及试验结果的**有效性**。”

“DMC¹应慎重考虑以阳性结果提前终止的决策，除满足统计学要求外，还需综合考虑期中分析数据的可靠性和成熟度、安全性信息的充分性、结果的内部和外部的**一致性**，以及监管部门对该类临床试验的相关要求。”

2、IDMC 给出建议的考虑

根据《药物临床试验数据监查委员会指导原则（试行）》，IDMC 就临床试验结果提出的建议基于如下考虑：

“（三）提出建议

DMC 的一项基本职责是基于安全性、有效性和试验操作质量等方面的监查为申办者提供建议，DMC 应建立相关文档记录其建议以及提出这些建议的依据，给出的建议中不应包含具体的临床试验结果。这些建议应在试验方案或 DMC 章程中明确，包括但不限于：

- 无需修订方案继续试验（按既定的研究方案实施）；
- 修订方案后继续试验（如调整样本量等）；
- 暂停入组直至解决不确定性问题（如潜在严重安全性问题）；
- **终止试验**（如基于已观测到的有效、无效或严重安全性问题）。

其中，**提前终止临床试验对于临床研究是一项重大决策，DMC 必须非常谨慎地决定是否给出提前终止临床试验的建议**，除考虑内外部的安全和有效性数据之外，在结果的解读过程中还必须充分考虑其它可能的相关因素。这些因素包括但不限于：

¹数据监查委员会又称数据安全监查委员会（Data and Safety Monitoring Board, DSMB）或独立数据监查委员会（Independent Data Monitoring Committee, IDMC）。为统一起见，指导原则中一律称为数据监查委员会，简称 DMC。

- 试验执行的严重质量问题，如数据质量差、随机化出错、方案不依从等；
- 期中分析数据的可靠性和成熟度，如组间基线数据（特别是基线预后因素）的均衡性、缺失数据对主要结果的影响等；
- 安全性信息的充分性，如出现新发不良事件；
- 数据内部和外部的 consistency。例如，主要终点与次要终点结果是否一致；亚组间结果是否一致；申办者内部和外部类似研究的结果是否一致等；
- 监管部门的相关要求。……”

3、IDMC 拥有科学裁判权，CDE 拥有基于科学的审评权。目前尚无 IDMC 判定临床结果与监管部门的临床疗效评价不一致的案例。

综上所述，IDMC 建议具有客观性、科学性和权威性。

二、请保荐机构对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

（一）核查过程

就上述事项，本保荐机构履行以下核查程序：

- 1、查阅关于期中分析、药物上市相关的法律法规、指导原则。
- 2、查阅发行人与 CDE 富集设计相关的历次沟通交流会议纪要。
- 3、查阅阿可拉定对比华蟾素的更改前和更改后的临床试验方案。
- 4、查阅独立数据监查委员会（IDMC）数据审核会给出的 IDMC 建议文件。
- 5、检索以富集人群期中分析获批上市及全人群分析未显效但以富集人群阳性结果获批上市的相关市场案例。
- 6、查看了发行人提交 Pre-NDA 沟通交流会申请并获得受理的 CDE 网站截图。

（二）核查结论

经核查，本保荐机构认为：试验药物有效的结论可以从期中分析得出，阿可拉定对比华蟾素的富集临床试验设计符合相关指导原则的规定；发行人在与 CDE

的沟通交流会中已就富集设计的主要要点达成一致；发行人关于 IDMC 建议结论的相关披露准确；目前未有与阿可拉定相同或相似的，即大癌种、创新药、经历临床试验方案变更为富集指标，在全人群相对对照药疗效不显著的情况下，以富集人群的期中分析成功获批上市的案例。

综上所述，发行人依据富集人群期中分析临床试验结果能够支撑阿可拉定获批上市。

1.2 根据问询回复，发行人设计的对比华蟾素临床试验的复合生物标志物包括 AFP 等三项指标。

请发行人进一步披露：（1）目前境内外批准上市的肝癌或其他抗肿瘤药物所选择的生物标志物或其他富集指标，与其作用机制之间的联系，是否有基于发行人对比华蟾素临床试验所选择的生物标志物批准上市的肝癌或其他抗肿瘤药物获批上市；（2）发行人选择 AFP 等三项指标作为标志物的考虑因素，与阿可拉定作用机制之间的联系；（3）结合上述问题，视实际情况揭示风险。

回复：

一、目前境内外批准上市的肝癌或其他抗肿瘤药物所选择的生物标志物或其他富集指标，与其作用机制之间的联系，是否有基于发行人对比华蟾素临床试验所选择的生物标志物批准上市的肝癌或其他抗肿瘤药物获批上市

（一）境内外药物进行富集临床试验的背景

目前境内外批准上市的肝癌或其他抗肿瘤药物,或其他复杂免疫疾病所选择的生物标志物或其他富集指标，相关指导原则主要包括：

- 1、美国 FDA 临床富集设计指南（2019，参考文献 1）；
- 2、药物临床试验富集策略与设计指导原则（试行）（2020，参考文献 2）
- 3、药物临床试验适应性设计指导原则（试行）（2020，参考文献 3）；
- 4、富集设计的理论与方法在新药临床开发中的应用（2014，参考文献 4）。

富集设计及标志物选择的核心要素包括，第一、降低临床入组患者异质性；第二、预后标志物或疾病风险相关的生物标志物；第三、提高药物应答或预测临床疗效。

很多药物临床开发使用直接作用靶点如 EGFR、HER2 或信号通路相关 PD-1/PD-L1 作为生物标志物，也有部分药物临床生物标志物不是直接靶点，而是通过复杂的免疫调节通路如肿瘤突变负荷（TMB）、微卫星的重复核苷酸不稳定(MSI)、错配修复系统(MMR) 等不直接相关的作用通路设计了生物标志物。

（二）富集标志物与作用机制的关系

生物标志物的选择与作用机制既有可能直接相关，也可以不直接相关，即生物标志物选择，既可以为药物直接作用的靶点，也可以是非药物直接作用靶点，但与作用机制密切相关的生物标志物。

生物标志物可以选择直接作用的靶点，如 K 药（Keytruda, PD-1 抗体药物）通过直接作用靶点 PD-1 获批 PD-L1 阳性人群的食管鳞癌治疗；也可以是非药物直接作用靶点，如 K 药（Keytruda, PD-1 抗体药物）获批的有高度微卫星不稳定性（MSI-H）或错配修复基因缺陷（dMMR）晚期或转移性实体肿瘤适应症，是通过非药物直接作用靶点设计的生物标志物。

（三）是否有基于发行人对比华蟾素临床试验所选择的生物标志物批准上市的肝癌或其他抗肿瘤药物获批上市

已经上市抗肿瘤药物覆盖全人群适应症，一般是因为没有找到合适的标志物富集有效人群，超出了实际疗效人群。目前没有基于与阿可拉定相同复合标志物的在研创新药和获批上市的药物。

与这三个标志物或靶点的相关的上市药物包括：

AFP 标志物相关的药物：礼来公司的雷莫珠单抗（Ramucirumab）在 AFP 标志物高表达（ $\geq 400\text{ng/mL}$ ）的索拉非尼耐药的晚期肝细胞癌患者（丙肝感染为主）中对照安慰剂的临床试验获得成功并上市。

T 细胞因子 TNF 或 IFN 相关的药物：目前尚未查询到以 T 细胞因子 TNF 或 IFN 作为生物标志物富集获批的药物。但是有以 T 细胞因子 TNF 或 IFN 作为靶点开发成功上市的药物，如英夫利西单抗（Infliximab）、阿达木单抗（Adalimumab）、赛妥珠单抗（Certolizumab）和戈利木单抗（Golimumab），其他蛋白质类有依那西普（Etanercept）、颗粒蛋白前体（Progranulin）。

二、发行人选择 AFP 等三项指标作为标志物的考虑因素，与阿可拉定作用机制之间的联系

（一）阿可拉定作用机制相关的最新研究数据结果

1、阿可拉定在 HBV 乙肝相关肝细胞癌的抑制 AFP 分子机制(参考文献 6)；

2、阿可拉定免疫调节作用机制 IL-6/JAK/STAT3 信号路相关的免疫及炎症因子（参考文献 7-9）；

3、大数据显示黄酮类化合物对免疫细胞包括 T 细胞（Th1/Th2）因子的调节作用（参考文献 12）；

4、T 细胞因子（Th1）与乙肝病毒特异性免疫 T 细胞（CD4、CD8）相关，而且与 AFP 免疫特异性相关（参考文献 13-14)；

5、同时 Th1/Th2 及细胞因子表达与外周血 T 淋巴细胞的免疫耐受与活性相关，也提示与晚期肝细胞癌患者的肿瘤的分期或表现型相关（参考文献 15）。

（二）阿可拉定临床相关的最新研究结果及富集临床试验案例

1、阿可拉定治疗晚期肝细胞癌临床 II 期临床结果的研究进展包括 AFP 及多个细胞因子组合标志物与临床疗效的相关性研究（参考文献 10-11）

2、外周血 AFP 富集设计应用于创新药治疗晚期肝细胞癌的国际临床研究案例及成功经验 REACH2 研究（参考文献 5）。

（三）中国肝细胞癌临床特征精准治疗

考虑到肝细胞癌的国内及国际临床研究积累数据，中国晚期肝细胞癌临床特征并显著区别于西方晚期肝细胞癌包括疾病发生，乙肝病毒和临床治疗学差异，整合了多因素包括肿瘤病理切片的可及性，肝细胞癌无驱动基因临床标志物，免疫耐受机制复杂等因素，阿可拉定临床试验采用了复合型标志物包括 AFP，T 细胞因子 TNF 及 IFN。

目前临床上缺少体现乙肝特征和免疫异常特征的复合标志物，基于分子水平的复合型血清检测不仅克服了肿瘤组织标本受限因素，又可以方便、可及、定量检测晚期患者的肿瘤及免疫-炎症状态，实现针对部分晚期肝细胞癌预后较差患者用于阿可拉定精准治疗。

发行人设计的三项指标复合标志物指标，既考虑到肝细胞癌特异标志物如 AFP，也考虑到中国晚期肝细胞癌肝癌患者较大比例的乙肝病毒诱发及感染史，在这些肝细胞癌患者机体对乙肝病毒相互作用的慢性炎症发病过程（TNF 与 IFN），就上述指标已与监管部门 CDE 专家和临床专家达成共识。

参考文献：

1. FDA. Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determination of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products: Guidance for Industry (2019).

2 国家药品监督管理局药品审核中心，药物临床试验富集策略与设计指导原则（试行），2020.12

3 国家药品监督管理局药品审核中心，药物临床试验适应性设计指导原则（试行），2021.1

4 杨志敏，李宁，高晨燕，等. 富集设计的理论与方法及其在新药临床开发中的应用[J]. 中国新药杂志, 2014, 8

5 Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(2): 282-96.

6. Zhang C, Li H, Jiang W, et al. Icaritin inhibits the expression of alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-infected hepatoma cell lines through post-transcriptional regulation[J]. Oncotarget, 2016, 7(50): 83755.

7. Zhao H, Guo Y, Li S, et al. A novel anti-cancer agent Icaritin suppresses hepatocellular carcinoma initiation and malignant growth through the IL-6/Jak2/Stat3 pathway[J]. Oncotarget, 2015, 6(31): 31927-43.

8. Hao H, Zhang Q, Zhu H, et al. Icaritin promotes tumor T-cell infiltration and induces antitumor immunity in mice[J]. Eur J Immunol, 2019, 49(12): 2235-44.

9. Mo D, Zhu H, Wang J, et al. Icaritin inhibits PD - L1 Expression by Targeting Protein IκB Kinase α [J]. European Journal of Immunology, 2020. [9] Gandhi G R, Neta M T S L, Sathiyabama R G, et al. Flavonoids as Th1/Th2 cytokines

immunomodulators: A systematic review of studies on animal models[J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 74-84.

10. Fan Y, Li S, Ding X, Yue J, Jiang J, Zhao H, et al. First-in-class immune-modulating small molecule Icaritin in advanced hepatocellular carcinoma: preliminary results of safety, durable survival and immune biomarkers. *BMC Cancer*. 2019 Mar 28;19(1):279

11. Qin S-K, Li Q, Xu JM, et al. Icaritin Induced Immunomodulatory Efficacy in Advanced HBV Related Hepatocellular Carcinoma: Immunodynamic Biomarkers and Overall Survival. *Cancer Science*, 2020 Sept. 15, doi: 10.1111/cas.14641

12. Gandhi GR, et al. Flavonoids as Th1/Th2 cytokines immunomodulators: A systematic review of studies on animal models. *Phytomedicine*. 2018 ,44:74-84.

13. Alisa A. et al Human CD4 T Cells Recognize an Epitope within a-Fetoprotein Sequence and Develop into TGF-b Producing CD4 T Cells. *The Journal of Immunology*, 2008, 180: 5109–5117.

14. Evdokimova V.N. et al. AFP-specific CD4+ Helper T-cell Responses in Healthy Donors and HCC Patients *J Immunother*. 2007 ; 30(4): 425–437

15. Saxena R, Kaur J. Th1/Th2 cytokines and their genotypes as predictors of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(11): 1572-80.

针对以上问题，发行人已于招股说明书之“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）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”处披露如下：

“⑧关于富集指标的作用机制

A、境内外药物进行富集临床试验的背景

目前境内外批准上市的肝癌或其他抗肿瘤药物，或其他复杂免疫疾病所选择的生物标志物或其他富集指标，是基于监管部门的相关指导原则主要包括：

- a、美国FDA临床富集设计指南（2019）；
- b、药物临床试验富集策略与设计指导原则（试行）（2020）；
- c、药物临床试验适应性设计指导原则（试行）（2020）；
- d、富集设计的理论与方法在新药临床开发中的应用（2014）。

富集设计及标志物选择的核心要素包括，第一、降低临床入组患者异质性；

第二、预后标志物或疾病风险相关的生物标志物；第三、提高药物应答或预测临床疗效。

很多药物临床开发使用直接作用靶点如EGFR、HER2或信号通路相关PD-1/PD-L1作为生物标志物，也有部分药物临床生物标志物不是直接靶点，而是通过复杂的免疫调节通路如肿瘤突变负荷（TMB）、微卫星的重复核苷酸不稳定（MSI）、错配修复系统（MMR）等不直接相关的作用通路设计了生物标志物。

B、富集标志物与作用机制的关系

生物标志物的选择与作用机制既有可能直接相关，也可以不直接相关，即生物标志物选择，既可以为药物直接作用的靶点，也可以是非药物直接作用靶点，但与作用机制密切相关的生物标志物。

生物标志物可以选择直接作用的靶点，如K药（Keytruda, PD-1抗体药物）通过直接作用靶点PD-1获批PD-L1阳性人群的食管鳞癌治疗；也可以是非药物直接作用靶点，如K药（Keytruda, PD-1抗体药物）获批的有高度微卫星不稳定性（MSI-H）或错配修复基因缺陷（dMMR）晚期或转移性实体肿瘤适应症，是通过非药物直接作用靶点设计的生物标志物。

C是否有基于发行人对比华蟾素临床试验所选择的生物标志物批准上市的肝癌或其他抗肿瘤药物获批上市

已经上市抗肿瘤药物覆盖全人群适应症，一般是因为没有找到合适的标志物富集有效人群，超出了实际疗效人群。目前没有基于与阿可拉定相同复合标志物的在研创新药和获批上市的药物。

与这三个标志物或靶点的相关的上市药物包括：

AFP标志物相关的药物：礼来公司的雷莫珠单抗（Ramucirumab）在AFP标志物高表达（ $\geq 400\text{ng/mL}$ ）的索拉非尼耐药的晚期肝细胞癌患者（丙肝感染为主）中对照安慰剂的临床试验获得成功并上市。

T细胞因子TNF或IFN相关的药物：目前尚未查询到以T细胞因子TNF或IFN作为生物标志物富集获批的药物。但是有以T细胞因子TNF或IFN作为靶点开发成功上市的药物，如英夫利西单抗（Infliximab）、阿达木单抗（Adalimumab）、赛

妥珠单抗 (Certolizumab) 和戈利木单抗 (Golimumab), 其他蛋白质类有依那西普 (Etanercept)、颗粒蛋白前体 (Progranulin)。

D、发行人选择AFP等三项指标作为标志物的考虑因素, 与阿可拉定作用机制之间的联系

a、阿可拉定作用机制相关的最新研究数据结果

I、阿可拉定在HBV乙肝相关肝细胞癌的抑制AFP分子机制;

II、阿可拉定免疫调节作用机制IL-6/JAK/STAT3信号路相关的免疫及炎症因子;

III、大数据显示黄酮类化合物对免疫细胞包括T细胞 (Th1/Th2) 因子的调节作用;

IV、T细胞因子 (Th1) 与乙肝病毒特异性免疫T细胞 (CD4、CD8) 相关, 而且与AFP免疫特异性相关;

V、同时Th1/Th2及细胞因子表达与外周血T淋巴细胞的免疫耐受与活性相关, 也提示与晚期肝细胞癌患者的肿瘤的分期或表现型相关。

b、阿可拉定临床相关的最新研究结果及富集临床试验案例

I、阿可拉定治疗晚期肝细胞癌临床II期临床结果的研究进展包括AFP及多个细胞因子组合标志物与临床疗效的相关性研究;

II、外周血AFP富集设计应用于创新药治疗晚期肝细胞癌的国际临床研究案例及成功经验REACH2研究。

c、中国肝细胞癌临床特征精准治疗

考虑到肝细胞癌的国内及国际临床研究积累数据, 中国晚期肝细胞癌临床特征并显著区别于西方晚期肝细胞癌包括疾病发生, 乙肝病毒和临床治疗学差异, 整合了多因素包括肿瘤病理切片的可及性, 肝细胞癌无驱动基因临床标志物, 免疫耐受机制复杂等因素, 阿可拉定临床试验采用了复合型标志物包括AFP, T细胞因子TNF及IFN。

目前临床上缺少体现乙肝特征和免疫异常特征的复合标志物, 基于分子水

平的复合型血清检测不仅克服了肿瘤组织标本受限因素，又可以方便、可及、定量检测晚期患者的肿瘤及免疫-炎症状态，实现针对部分晚期肝细胞癌预后较差患者用于阿可拉定精准治疗。

发行人设计的三项指标复合标志物指标，既考虑到肝细胞癌特异标志物如 AFP，也考虑到中国晚期肝细胞癌肝癌患者较大比例的乙肝病毒诱发及感染史，在这些肝细胞癌患者机体对乙肝病毒相互作用的慢性炎症发病过程（TNF 与 IFN），就上述指标已与监管部门 CDE 专家和临床专家达成共识。”

三、结合上述问题，视实际情况揭示风险。

发行人已在重大事项提示之五、本公司特别提醒投资者注意的风险因素之“（二）产品风险”之“1、阿可拉定研发失败风险”之“（1）阿可拉定药物作用机制不明确，存在对某些患者治疗失败的风险”及相应的风险因素部分补充披露：

“（1）阿可拉定药物作用机制不明确，存在对某些患者治疗失败的风险

由于发行人尚未全面研究阿可拉定与 MyD88 和 IKK α 之外的蛋白结合所引起的信号传导机制，不能排除阿可拉定一方面通过与 MyD88 和 IKK α 结合抑制肿瘤生长，另一方面与其他蛋白结合也能对细胞生长调控起到重要作用，甚至干扰阿可拉定肿瘤抑制作用。因此，发行人不能排除，对某些患者无效或治疗效果不及预期，从而造成对这类患者治疗失败的风险。

发行人阿可拉定对比华蟾素临床试验未显示全人群分析显效，存在部分非富集人群中其疗效不及对照药的风险。”

1.3 根据招股说明书及问询回复，阿可拉定存在：作用机制不明确，存在对某些患者治疗失败的风险；Ia 期临床试验中乳腺癌治疗不及预期，II 期转为肝癌适应症；II 期临床试验后附条件上市申请未能获得批准；阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验，临床方案进行了富集设计和期中分析的调整，目前已得到的富集人群期中分析和全人群分析的情况。

除阿可拉定外，发行人核心临床在研产品中，①SNG1005 的研发计划总共有两次延迟，临床试验开始时间已从 2019 年底推迟到 2021 年 11 月，发行人尚未对该授权引进药物开展临床试验；②2025-2027 年，ER- α 36 诊断试剂盒在中国

的市场规模预计约为 240-245 万元；③发行人原计划 2020 年启动氟可拉定 I 期临床试验（美国），现计划推迟至 2021 年。

请发行人：（1）对上述事项作单独的重大事项提示；（2）结合上述事项，以及报告期内和当前阶段发行人的财务状况，进一步分析发行人的持续经营能力，是否存在对发行人持续经营能力构成重大不利影响的情形，是否存在发行人由于研发失败等情形导致主要业务停滞或萎缩影响发行人持续经营能力的情形，并视实际情况揭示相关风险。

请保荐机构对上述事项进行核查，详细分析和评估影响程度和预期结果，综合判断是否对发行人持续经营能力构成重大不利影响，审慎发表明确核查意见，并督促发行人充分披露可能存在的持续经营风险。

回复：

一、对上述事项作单独的重大事项提示

发行人已在招股说明书之“重大事项提示”中补充披露：

“三、发行人核心临床在研产品情况

发行人核心临床在研产品包括阿可拉定、SNG1005、氟可拉定及ER- α 36 诊断试剂盒。其中：

1、目前，阿可拉定已经完成了对比华蟾素 III 期临床试验期中分析，其中富集人群试验达到优效结果，IDMC 给出富集试验有效提前终止临床试验的建议。但全人群分析未达到临床试验预设目标，发行人拟以阳性的富集人群临床试验结果申请阿可拉定上市。预计 2021 年 5-6 月递交 NDA 申请，具体 NDA 提交时间取决于 Pre-NDA 会议的召开时间和结果。

2、除阿可拉定外的其他核心临床在研产品中，发行人授权引进药物 SNG1005 的研发计划受境外药品供应影响而延迟，发行人尚未对开展临床试验，III 期临床试验预计推迟至 2021 年 11 月开始；ER- α 36 诊断试剂盒预计于 2021 年进行 NDA 申请，预计经 4-6 年市场导入后国内市场规模约为 240-245 万元；发行人原计划 2020 年于美国启动的氟可拉定 I 期临床试验受新冠疫情影响，计划推迟至 2021 年开始。”

二、结合上述事项，以及报告期内和当前阶段发行人的财务状况，进一步分析发行人的持续经营能力，是否存在对发行人持续经营能力构成重大不利影响的情形，是否存在发行人由于研发失败等情形导致主要业务停滞或萎缩影响发行人持续经营能力的情形，并视实际情况揭示相关风险

发行人暂无产品获批上市销售，考虑到阿可拉定后续上市审批过程以及未来商业化过程中仍存在一定不确定性；SNG1005 产品因药物供应问题进度延迟，将于 2022 年 3 月左右开展 III 期临床试验；ER- α 36 诊断试剂盒市场空间相对有限，若阿可拉定未来上市申请失败，会对发行人持续经营能力造成重大不利影响；若阿可拉定未来商业化不及预期，可能会对发行人持续经营能力造成不利影响。

报告期内，发行人经营活动产生的现金流量净额分别为-11,645.09万元、-16,695.57万元、-7,864.57、-4,267.85万元，截至报告期末，发行人流动资产为6,272.78万元，其中货币资金金额为5,679.27万元。随着发行人研发管线的推进，未来还将持续支付相关委外研发费用及专利授权使用费等。

发行人目前资金来源主要依靠股权融资、银行授信。在阿可拉定未能顺利上市且无法完成股权融资的情况下，短期内无法获取持续稳定的资金流入，带来营运资金不足和流动性风险，从而导致公司可能被迫推迟、削减或取消研发项目等影响发行人持续经营能力的情形。

目前，发行人主要核心产品阿可拉定已经完成了对比华蟾素 III 期临床试验期中分析，IDMC 给出了富集试验有效提前终止临床试验的建议，发行人拟以阳性的富集人群临床试验结果申请阿可拉定上市，预期获批的适应症为复合生物标志物富集阳性的晚期肝细胞癌患者一线治疗。若阿可拉定顺利获批上市，并按预期进行商业化推广，将能够为发行人贡献较稳定的营业收入，保证发行人后续研发管线推进和持续经营。

发行人已在招股说明书之“第四节 风险因素”之“三、经营风险”中补充披露：

“阿可拉定未获批上市导致的持续经营风险

发行人暂无产品获批上市销售，目前主要资金来源于股权融资和银行授信。随着发行人研发管线的推进，未来将持续对外支付相关委外研发费用及专利授

权使用费等。考虑到核心产品中SNG1005产品因药物供应问题进度延迟，将于2021年11月开展III期临床试验；ER- α 36诊断试剂盒市场空间相对有限。若阿可拉定无法获批上市，短期内发行人将无法获取持续稳定的经营资金流入，会对发行人持续经营能力产生重大不利影响；若阿可拉定未来商业化不及预期，可能会对发行人持续经营能力造成不利影响。”

三、核查程序及核查结论

（一）核查程序

就上述事项，本保荐机构履行以下核查程序：

- 1、查阅独立数据监查委员会（IDMC）数据审核会给出的IDMC建议文件；
- 2、检索以富集人群期中分析获批上市、以富集方案阳性结果获批上市的相关市场案例；
- 3、就阿可拉定临床试验结果、药品审批、药品发展空间等问题对行业专家进行咨询，并取得其书面意见；
- 4、对发行人各研发管线最新进度进行确认；
- 5、取得发行人截至**报告期内审计报告**，主要分析其货币资金的流动性情况；
- 6、对发行人核心产品市场空间的测算进行复核；
- 7、分析发行人核心产品可能存在的风险及对发行人持续经营能力的影响。

（二）核查结论

经核查，本保荐机构认为：

发行人目前研发管线中，阿可拉定目前已完成对比华蟾素III期临床试验的期中分析，IDMC给出富集试验有效提前终止临床试验的建议。期中分析揭盲显示阿可拉定临床疗效显著优于对照药，但全人群分析未达到临床试验预设目标，无法得出阿可拉定在全人群中显著优于对照药的结论。发行人拟依据阳性的富集人群临床试验结果申请阿可拉定上市。

其余核心在研产品中，授权引进产品SNG1005产品受境外药物供应问题影响，其III期临床试验延迟；ER- α 36诊断试剂盒受其使用场景影响，市场空间相

对有限；氟可拉定美国 I 期临床试验受境外新冠疫情影响延迟。故其余核心临床在研产品均存在不同程度延迟，短期内无法为发行人带来持续的资金流入。

目前，发行人资金来源主要依靠股权融资和银行授信，截至 2020 年 12 月 31 日，发行人流动资产为 9,552.44 万元，其中货币资金金额为 8,022.28 万元。根据对发行人的资金使用情况分析，发行人报告期内支付给职工的现金累计为 1.69 亿元，支付专利技术费、委外费用、租赁费等经营相关的现金累计为 2.92 亿元。随着发行人研发管线的推进，未来还将持续支付上述费用。

在阿可拉定顺利获批上市且商业化进展顺利的情况下，综合考虑市场空间预测和费用支出，发行人能够持续推进后续研发管线，持续经营能力不存在重大影响；若阿可拉定上市后未来商业化不及预期，则可能会对发行人持续经营能力产生不利影响；若阿可拉定最终未能获批上市，综合发行人的财务状况及研发管线情况，则会对发行人持续经营能力产生重大不利影响。

1.4 根据问询回复，阿可拉定的目标患者人数预测数（7.7-12.3）=肝细胞癌患者预测数（42.61）*接受治疗比例（90%）*晚期无法手术治疗比例（80%）*生物标志物富集比例（25%-40%）。

阿可拉定拟申请临床适应症为生物标志物富集的肝细胞癌晚期一线治疗（含不适合或不能耐受标准一线治疗的患者）；阿可拉定对照药华蟾素在原发性肝癌治疗中所处的位置为除一线治疗和二线治疗外的“其他治疗”。相关临床试验的全人群分析无法得出阿可拉定在全人群中显著优于对照药华蟾素的结论。

请发行人进一步说明：在对照药华蟾素在肝癌治疗中用于其他治疗，而非一线和二线治疗的情况下，阿可拉定拟获批为一线治疗的具体依据，将“晚期无法手术治疗”纳入目标患者人群是否合理，是否需要扣除其中适用于一线和二线治疗方式的人群。

回复：

一、阿可拉定拟获批用于晚期肝细胞癌富集标志物阳性人群一线治疗具备依据，目标患者人群中无需扣除适用于一线和二线治疗方式的人群

1、阿可拉定 III 期临床试验的目的旨在对比阿可拉定和华蟾素一线治疗晚期肝细胞癌受试者的有效性与安全性的临床试验，入选标准为先前未接受过针对晚期或已经发生转移的肝细胞癌的一线系统治疗（包括全身化疗、分子靶向、免疫

治疗等)的患者。故在本试验中,阿可拉定和华蟾素均被作为一线用药对患者进行首次治疗。

2、与已上市或其他在研的晚期肝细胞癌一线治疗用药关键性研究相比,阿可拉定 III 期试验在入选的受试者范围基本一致的基础上(例如:肝功能 Child-Pugh 评分为 A 或较好的 B 级, ECOG 评分为 0/1 分,即拒绝使用现有一线治疗的患者),还纳入了由于体质、肝功能以及病情较晚较重等多种原因,不适合采用现有的靶向治疗、系统化疗及免疫治疗的受试者(例如:年龄 \geq 75 岁、合并高血压、血小板计数偏低、HBV-DNA 较高者)。因此,本试验的受试者不仅包括其他晚期肝细胞癌一线治疗用药的目标人群,也包括这些药不能覆盖到的病情较重或体质较差的人群。

3、在晚期肝细胞癌生物标志物富集人群中,与华蟾素一线治疗相比,阿可拉定一线治疗可以使患者的中位生存期显著延长了半年以上,死亡风险降低 50% 以上,具有显著的统计学意义和临床意义。

综上,阿可拉定适应症范围的确定,是基于临床试验入组人群的情况和临床试验分析结果来决定。

4、根据华蟾素的使用说明书,功能主要为“解毒、消肿、止痛。用于中、晚期肿瘤,慢性乙型肝炎等症”。从临床实践角度,晚期肝细胞癌中有较多病人由于基础肝病、肝癌病情等原因,不适合或不能采化疗、靶向和免疫治疗,现代中药制剂由于毒副作用较小,可以单药或者联合其他药物用于一线、二线治疗。2020 年中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南,包括华蟾素在内的具有肝癌适应症的现代中药制剂已作为肝功能 Child-Pugh 评分为 B 级和 C 级的晚期肝细胞癌患者的一线治疗和二线治疗的 I 级专家推荐方案。

5、基于 III 期试验的疗效与安全性数据,若阿可拉定获批上市之后,临床医生选择该药作为晚期肝细胞癌富集标志物阳性人群的一线用药具有循证医学证据和科学合理性。在对晚期肝细胞癌患者一线治疗用药选择过程中,主要考虑其病情特征、身体状况、经济承受能力及临床医生建议综合判断。

综合考虑诊疗指南中华蟾素推荐情况、阿可拉定试验方案设计目的、入组标准、试验分析结果以及疗效和安全性的统计结果,阿可拉定拟获批用于晚期肝细

胞癌富集标志物阳性人群一线治疗具备相应依据，故目标患者人群中生物标志物阳性患者的测算过程中无需扣除适合一线和二线治疗的患者。

二、将“晚期无法手术治疗”纳入目标患者人群具备合理性

1、手术治疗与一线、二线治疗方式的关系

根据 2020 年 CSCO 原发性肝癌诊疗指南，针对早期肝细胞癌患者，外科治疗(如肝切除术)等局部治疗是肝癌病人获得长期生存最重要的手段。但在国内，多数肝细胞癌患者确诊时已经达到中晚期，局部治疗后往往会复发转移，需要依靠全身性的系统治疗，即药物治疗来实现控制肿瘤和提高生存获益。对于不能手术切除或局部治疗的病人，则首次采用化疗和分子靶向治疗，此类治疗方案称为一线治疗。患者采用一线治疗一段时间后可能产生耐药性，导致肿瘤复发进展。进展后采用的其它化疗或靶向药物治疗方案称为二线治疗。

2、阿可拉定临床试验入组标准及类似产品情况

阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验方案中患者入选标准为：用于不能手术/局部治疗，或手术/局部治疗后复发进展；且先前未接受过针对晚期或已经发生转移的肝细胞癌一线系统治疗的患者。此入组标准与国内的诊疗规范和指南一致，且已上市或其他在研的晚期肝细胞癌一线治疗药的关键性研究都包含了类似的入选标准。

在已上市的晚期肝细胞癌一线治疗药（包括索拉非尼、仑伐替尼）的说明书中，其适应症均为“本品适用于既往未接受过全身系统治疗的不可切除/无法手术的肝细胞癌患者”，即均包含“不可切除/无法手术”患者人群。

3、阿可拉定市场空间预测中适应症患者人数测算

由于手术治疗后复发进展的患者人数缺乏统计数据，从审慎角度出发，在市场空间测算中，未考虑该部分人群影响。发行人在阿可拉定目标患者人数预测中，首先以我国每年新发肝细胞癌患者人数为基础，剔除部分医保未覆盖的人群后，测算出无法通过手术切除治疗的晚期肝细胞癌患者人数，该部分患者将根据自身情况及临床专家判断和建议，选择合适的一线治疗方案进行首次治疗。

根据本题“一、阿可拉定拟获批用于晚期肝细胞癌富集标志物阳性人群一线

治疗具备依据，目标患者人群中无需扣除适用于一线和二线治疗方式的人群”中所述，阿可拉定拟获批作为一线治疗晚期肝细胞癌，故将“晚期无法手术治疗”作为目标患者人群测算基础具备合理性。

2、关于股份支付

根据问询回复，报告期内发行人历次股份支付公允价值与同时期增资价格差异较大，差异主要是优先股拥有的清算条款和赎回条款的影响导致。发行人根据二叉树期权定价模型计算股份支付的公允价值。

请发行人进一步说明：优先清算条款和赎回条款的具体内容，结合同行业可比公司相关案例，说明股份支付公允价值与拥有优先权利的增资价格差异程度的合理性。

请申报会计师核查以上情况，并发表明确意见。

回复：

一、优先清算条款和赎回条款的具体内容，结合同行业可比公司相关案例，说明股份支付公允价值与拥有优先权利的增资价格差异程度的合理性。

（一）同时期投资人增资条款中优先清算条款和赎回条款的具体内容

发行人历史上进行多轮融资，各轮融资都包含优先清算条款和赎回条款，并根据最新一轮融资协议进行调整。

根据 2019 年 E2+轮股东协议，（发行人整体变更为股份公司前签署的最后一份股东协议），优先清算条款和赎回条款（本次发行上市申请前已由相关投资人股东通过补充协议及确认函的方式予以终止）的内容如下：

1、优先清算条款

（1）若公司发生任何清算、解散或终止情形，在公司依法支付清算费用、职工工资、社会保险费用和法定补偿金，缴纳所欠税款和清偿公司债务后的剩余财产，E2 轮投资方、E2+轮投资方有权优先于其他股东取得相当于其取得所持股权支付的全部对价，以及经董事会决议批准的应向 E2 轮投资方、E2+轮投资方支付但尚未支付的红利（合称为“E2 轮优先清算额”）。若公司的资金或资产不足以全额支付 E2 轮投资方、E2+轮投资方的 E2 轮优先清算额，则应按照各 E2 轮投资方、E2+轮投资方的相对持股比例在所有 E2 轮投资方及 E2+轮投资方之间进行分配。

在 E2 轮投资方、E2+轮投资方的 E2 轮优先清算额得到足额支付之后，E1 轮投资方有权取得相当于其为 E1 轮投资方支付的投资金额以及经董事会决议批

准的应向 E1 轮投资方支付但尚未支付的红利（“E1 轮优先清算额”），若公司的资金或资产不足以全额支付 E1 轮投资方的 E1 轮优先清算额，则应按照各 E1 轮投资方的相对持股比例在所有 E1 轮投资方之间进行分配。在 E1 轮投资方的 E1 轮优先清算额得到足额支付之后，D 轮投资方有权取得相当于其为 D 轮投资方支付的投资金额以及经董事会决议批准的应向 D 轮投资方支付但尚未支付的红利（“D 轮优先清算额”），若公司的资金或资产不足以全额支付 D 轮投资方的 D 轮优先清算额，则应按照各 D 轮投资方的相对持股比例在所有 D 轮投资方之间进行分配。在 D 轮投资方的 D 轮优先清算额得到足额支付之后，C 轮投资方有权取得相当于其为 C 轮投资方支付的投资金额以及经董事会决议批准的应向 C 轮投资方支付但尚未支付的红利（“C 轮优先清算额”），若公司的资金或资产不足以全额支付 C 轮投资方的 C 轮优先清算额，则应按照各 C 轮投资方的相对持股比例在所有 C 轮投资方之间进行分配。在 C 轮投资方的 C 轮优先清算额得到足额支付之后，B 轮投资方有权取得相当于其为 B 轮投资方支付的投资金额以及经董事会决议批准的应向 B 轮投资方支付但尚未支付的红利（“B 轮优先清算额”），若公司的资金或资产不足以全额支付 B 轮投资方的 B 轮优先清算额，则应按照各 B 轮投资方的相对持股比例在所有 B 轮投资方之间进行分配。

在 B 轮投资方的 B 轮优先清算额得到足额支付之后，A-2 轮投资方有权取得相当于其为 A-2 轮投资方支付的投资金额以及经董事会决议批准的应向 A-2 轮投资方支付但尚未支付的红利（“A-2 轮优先清算额”），若公司的资金或资产不足以全额支付 A-2 轮投资方的 A-2 轮优先清算额，则应按照各 A-2 轮投资方的相对持股比例在所有 A-2 轮投资方之间进行分配。在 A-2 轮投资方的 A-2 轮优先清算额得到足额支付之后，A-1 轮投资方有权取得相当于其为 A-1 轮投资方支付的投资金额以及经董事会决议批准的应向 A-1 轮投资方支付但尚未支付的红利（“A-1 轮优先清算额”），若公司的资金或资产不足以全额支付 A-1 轮投资方的 A-1 轮优先清算额，则应按照各 A-1 轮投资方的相对持股比例在所有 A-1 轮投资方之间进行分配。在 A-1 轮投资方的 A-1 轮优先清算额得到足额支付之后，A 轮投资方有权取得相当于其为 A 轮投资方支付的投资金额以及经董事会决议批准的应向 A 轮投资方支付但尚未支付的红利（“A 轮优先清算额”），若公司的资金或资产不足以全额支付 A 轮投资方的 A 轮优先清算额，则应按照

各 A 轮投资方的相对持股比例在所有 A 轮投资方之间进行分配。

(2) 在 E2 轮及 E2+轮、E1 轮、D 轮、C 轮、B 轮、A2 轮、A1 轮以及 A 轮投资方获得足额支付以上优先清算额后,任何剩余的可供股东分配的公司资金和资产将按各股东届时的持股比例在所有股东之间进行分配。

(3) 在视同清算情形下,各方应根据实际清算时分配的原则和比例,就视同清算情形下各方的收益分配应依(1)至(2)约定分配,除非创始股东、表决权过半数普通股股东、表决权过半数 A 轮、A1 轮及 A2 轮投资方共同投票、表决权过半数 B 轮投资方、表决权过半数 C 轮投资方、表决权过半数 D 轮投资方、表决权过半数 E1 轮投资方,及合计表决权过半数的 E2 轮投资方和 E2+轮投资方达成一致决定。视同清算情形包括:1) 公司与其他任何非上市或非全国中小企业股份转让系统挂牌的公司或实体进行兼并、重组、股权购买或合并的任何交易("并购重组"),并且并购重组发生前持有公司股权或其他有投票权的证券(如有)的个人或机构,在该等并购重组交易之后所拥有或控制的有投票权的证券(包括股权和其他有投票权证券(如有)少于并购重组后存续公司发行在外全部有投票权的证券之 50%;或 2) 公司出售或转让其全部资产或绝大部分资产。上述所列视同清算情形不包括:(A) 为合格 IPO 之目的,公司为达到合格 IPO 规定之条件所进行的相关重组或资产出售及转让行为;以及(B) 本协议 2.10 条强制出售权所列的情形:如果公司在合格 IPO 前收到善意收购(I) 公司所有股权,或(II) 公司(包括其控股公司)的全部或重大资产的情况下,并且 E2 轮投资完成后公司的估值不低于 80 亿(捌拾亿)人民币,则经过公司董事会过半数的董事(包括各轮投资方股东委派的所有董事)、A 轮、A-1 轮、A-2 轮投资方共同所持表决权过半数、B 轮投资方所持表决权过半数、C 轮投资方所持表决权过半数、D 轮投资方所持表决权过半数同意、E1 轮投资方所持表决权过半数同意、E2 轮投资方及 E2+轮投资方合计所持表决权过半数同意,各投资方应同意共同出售其股权。当公司全体股东共同出售其股权时,不应被视为 2.7 条所述的视为清算的情形,公司股东获得的全部购买款应在出售股权的股东间按其届时的持股比例分配。在强制出售权启动时,在同等条件下,创始股东有优先购买上述股权的权利。

(4) 若根据届时适用法律的要求,公司剩余财产必须按照各股东的实缴出资比例进行分配,则各股东应保证 E2 轮投资方、E2+轮投资方、E1 轮投资方、

D 轮投资方、C 轮投资方、B 轮投资方、A-2 轮投资方、A-1 轮投资方、A 轮投资方获得上述规定的各自的优先清算额，即相关方应以其所获得分配的剩余财产为限按照各投资方股东所应取得的优先清算额依次对 E2 轮及 E2+轮投资方、E1 轮投资方、D 轮投资方、C 轮投资方、B 轮投资方、A-2 轮投资方、A-1 轮投资方、A 轮投资方进行足额补偿。

2、赎回条款

除依下述规定之外，投资方股权不应被回购。如果 E2 轮、E2+轮、E1 轮、D 轮、C 轮、B 轮、A-2 轮、A-1 轮及/或 A 轮投资方同时行使其依据本条享有的回购权，且当日公司的合法资产或资金不足以支付所有回购款时，公司应在法律允许下，按照各个投资方相对持股比例向各投资方支付回购款。

(1) 各轮投资方回购选择权

如果公司未能在 2019 年 12 月 31 日前完成合格 IPO（“回购事项”），各轮投资方均有权要求公司回购其全部或部分股权。各 E2 轮投资方、E2+轮投资方均有权单独行使回购权；各 E1 轮投资方均有权单独行使回购权；各 D 轮投资方均有权单独行使回购权；半数及以上 C 轮投资方表决权通过或书面同意时，C 轮投资方才能行使回购权；三分之二（2/3）及以上 B 轮投资方表决权通过或书面同意时，B 轮投资方才能行使回购权；A-2 轮投资方表决权通过或书面同意时，A-2 轮投资方才能行使回购权；四分之一（1/4）及以上 A-1 轮投资方表决权通过或书面同意时，A-1 轮投资方才能行使回购权；半数及以上的 A 轮投资方表决权通过或书面同意时，A 轮投资方才能行使回购权。

除上述回购事项外，如盛诺基关联公司在阿可拉定III期临床启动后（牵头单位中国医学科学院肿瘤医院和中国人民解放军第八一医院的伦理批件均收到，以两者中的后收到的时间作为III期临床启动时间）的三年内未能获得国家食品药品监督管理局（CFDA）对于阿可拉定原料药及软胶囊的有条件批准上市的正式通知，E1 轮投资方可行使回购权。但经半数及以上 E1 轮投资方表决权通过或书面同意时，E1 轮投资方才能行使本款所述回购权。

各轮投资者应通过书面形式向公司要求（“投资方回购要求”）回购各轮投资方股权的部分或全部（“投资方回购权”）。各轮投资方应向公司提交书面回

购申请（以亲自送达或邮寄的形式），在收到各轮回购要求后，公司应当在 10 个工作日内以书面形式向所有记录在案的各轮投资方发布通知，通知送达方式和地址以本协议第 11.1 条的约定为准。该通知应当列明各轮投资方选择行使回购权、列明回购日期并要求所有要求回购的各轮投资方在计划的回购日向公司上交出资证明书或股东证书（如有）。回购应按法律规定的程序自回购通知发出之日开始进行。要求回购的投资者委派的董事应辞去董事职位，被回购股权的股东，应从股东名册中删除并办理相关审批手续和工商登记。自前述回购完成工商变更登记之日，如果公司按照回购价向各轮投资方全额支付各轮回购款，该轮投资方因被回购的股权对应的所有权利终止（没有获得回购价款的除外）。

如 E2 轮投资方、E2+轮投资方、E1 轮投资方、D 轮投资方向公司行使投资方回购权，在 E2 轮、E2+轮、E1 轮、D 轮投资方回购要求提出后的 6 个月内，若公司未履行回购义务（包括无法获得政府审批）或未能全额支付 E2 轮、E2+轮、E1 轮、D 轮投资方股份回购款，则 E2 轮、E2+轮、E1 轮、D 轮投资方有权要求创始股东在 E2 轮、E2+轮、E1 轮、D 轮投资方提出股份回购要求的 6 个月内回购 E2 轮、E2+轮、E1 轮、D 轮投资方所持有公司股份或支付剩余 E2 轮、E2+轮、E1 轮、D 轮投资方回购款。如公司或创始股东延期支付股份回购款，则在逾期付款期间，公司或创始股东应按每日万分之三的比例向 E2 轮、E2+轮、E1 轮、D 轮投资方支付违约金，但是若因政府不审批公司的回购申请导致的回购延迟无需支付违约金。

如果公司及/或创始股东无法履行回购承诺，则投资方股东有权联系有意购买投资方股东所持全部或部分股权的第三方（为免疑义，包括公司外部有意受让的任何第三方）进行股权转让，但除 E1 轮投资方、E2 轮投资方、E2+轮投资方外的其他投资方股东应在第三方购买其所持公司股权前 60 日内，书面通知公司及创始股东拟进行的股权交易价格，创始股东或其指定的第三方有权在同等条件及价格下优先购买，创始股东或其指定的第三方未在投资方股东依据本条约定指定的合理期限内优先购买的，投资方股东转让给公司外部有意受让的第三方的，公司及创始股东有义务协助投资方股东完成股权转让所需全部手续。

E2 轮投资方、E2+轮投资方、E1 轮投资方、D 轮投资方、C 轮投资方、B 轮投资方、A-2 轮投资方、A-1 轮投资方、A 轮投资方同时行使回购权时，公司

及/或创始股东应按 E2 轮投资方、E2+轮投资方、E1 轮投资方、D 轮投资方、C 轮投资方、B 轮投资方、A-2 轮投资方、A-1 轮投资方、A 轮投资方届时相对持股比例支付回购款。为避免异议，如公司在 2019 年 12 月 31 日前完成合格 IPO，则投资方股东无权行使本条所述的回购选择权。

(2) E2 轮投资方、E2+轮投资方回购价

E2 轮投资方、E2+轮投资方的回购价格应等于各个 E2 轮投资方、E2+轮投资方取得其所持公司股权支付的全部对价乘以 $(1+0.12M)$ ，扣除公司向相关 E2 轮投资方、E2+轮投资方声明并已实际支付的分红（如有）（“E2 轮回购价”）。本条中，M 是指 E2 轮投资完成之日起至 E2 轮回购价款支付日所经过的日历天数除以 360。

(3) E1 轮投资方回购价

E1 轮投资方的回购价格应等于各个 E1 轮投资方取得其所持公司股权支付的全部对价乘以 $(1+0.12M)$ ，扣除公司向相关 E1 轮投资方声明并已实际支付的分红（如有）（“E1 轮回购价”）。本条中，M 是指 E1 轮投资完成之日起至 E1 轮回购价款支付日所经过的日历天数除以 360。

(4) D 轮投资方回购价

D 轮投资方的回购价格应等于各个 D 轮投资方的 D 轮投资金额乘以 $(1+0.12M)$ ，扣除公司向 D 轮投资方声明并支付的分红（“D 轮回购价”）。本条中，M 是指 D 轮交割日至回购日所经过的日历天数除以 360。

(5) C 轮投资方回购价

C 轮投资方的回购价格应等于各个 C 轮投资方的投资金额（经资本结构调整后）乘以 $(1+0.15M)$ ，扣除公司向 C 投资方声明并支付的分红（“C 轮回购价”）。本条中，M 是指 C 轮交割日至回购日所经过的日历天数除以 360。

(6) B 轮投资方回购价

B 轮投资方的回购价格（“B 轮回购价”）应等于以下两者之和：（1）各个 B 轮投资方投资金额乘以 $(1.08)N$ ；（2）累积未向 B 轮投资方发放的分红。本条中，N 是指 B 轮交割日至回购日所经过的日历年数。

(7) A-2 轮投资方回购价

A-2 轮投资方的回购价格（“A-2 轮回购价”）应等于 A-2 轮投资金额（经资本结构调整）加上 IRR（内部报酬率）的 10% 并扣除所有向 A-2 投资方声明并支付的分红。

(8) A-1 轮投资方回购价

A-1 轮投资方的回购价格（“A-1 轮回购价”）应等于 A-1 轮投资金额（经资本结构调整）加上 IRR（内部报酬率）的 10% 并扣除所有向 A-1 投资方声明并支付的分红。

(9) A 轮投资方回购价

A 轮投资方的回购价格（“A 轮回购价”）应等于 A 轮投资金额与累积未向 A 轮投资方发放的分红之和。

因此，上述各轮投资方获得的优先级次逐轮降低，最后至普通股股东，于股份支付授予日上述各轮优先股和普通股的公允价值体现各轮股东所享有的权利不同，各轮优先股及普通股在股份授予日当天的评估公允价值如下所示：

序号	股权激励时间	普通股加权平均股价 (美元/注册资本)	A 轮投资方 (美元/注册资本)	A-1 轮投资方 (美元/注册资本)	A-2 轮投资方 (美元/注册资本)	B 轮投资方 (美元/注册资本)	C 轮投资方 (美元/注册资本)	D 轮投资方 (美元/注册资本)	E1 轮投资方 (美元/注册资本)	E2+轮投资方 (美元/注册资本)	股份支付公允价值 (元/注册资本)	实际增资或股权转让价格 (元/注册资本)
1	2017年9月30日	4.74	6.14	6.65	6.91	7.21	7.90	10.77	12.53	-	32.64	第七次增资 101.66 元
2	2019年4月16日	6.75	7.91	8.45	8.76	9.07	9.79	12.41	13.65	14.35	45.46	第八次增资 118.21 元
3	2019年4月30日	6.75	7.91	8.45	8.76	9.07	9.79	12.41	13.65	14.35	45.46	第八次增资 118.21 元
4	2019年10月15日	6.75	7.91	8.45	8.76	9.07	9.79	12.41	13.65	14.35	45.46	第八次增资 118.21 元

注：第七次增资即 E1 轮增资，第八次增资即 E2 轮和 E2+轮增资。

（二）发行人根据股权分配模型定价模型计算优先股和普通股公允价值的关系案例

1、发行人通过股权分配模型计算各轮融资股东的股份（“优先股”）与普通股的价值，通过对每种情形发生概率的估计以加权平均的计算方式确定评估基准日（授予日）的普通股价值。公司的股权价值基于三种不同的方案被分配到优先股和普通股，这三种方案分别是：首次公开募股（IPO）方案、清算方案和赎回方案。在得出普通股的公允价值后，发行人按照二叉树期权定价模型计算股份支付的公允价值。

具体计算流程如下：

A、采用自由现金流量折现法对评估基准日（授予日）的企业价值进行估算，以一个能同时反映当前市场要求的收益率和投资固有风险的折现率将未来年度的自由现金流折算为现值，以此得出估算的企业价值。折现率基于估计的加权平均资本成本（WACC）按资本结构的比例加权平均计算。

B、在企业价值的基础上，对溢余现金、其他非经营性资产和其他非经营性负债进行调整，计算得出未考虑缺乏流动性折扣的股权价值。在未考虑缺乏流动性折扣的股权价值的基础上进行股权价值分配，将公司的整体价值分配至普通股和优先股。并根据 Finnerty 看跌期权模型计算出缺乏流动性折扣（DLOM）及最终的普通股及优先股的价值。

C、根据公司章程，在各个估值基准日，公司的股权结构包括优先股和普通股，优先股在公司发生清算和赎回时可以依照公司章程优先进行财产分配。根据公司预估的三种方案发生的概率，对每个类别的股权价值按发生概率进行加权得出评估日普通股的公允价值。在得出普通股的公允价值后，发行人按照二叉树期权定价模型计算股份支付的公允价值。

2、九号公司（689009.SH）的报告期内与股份支付相关的期权计划包括：2015 期权计划、2019 期权计划、创始人期权计划，公司按照二叉树期权定价模型测算期权于授予日的公允价值。二叉树期权定价模型的主要参数和假设包括：授予日标的资产的公允价值、期权行权价、到期期限、无风险利率、预期波动率、股息收益率、离职率、行权倍数、二叉树计算步骤数。

对于限制性股票，九号公司在按照自由现金流折现法确定的企业价值的基础上采用股权价值分摊模型确定股票于授予日的公允价值。公司的股权结构包括优先股和普通股，优先股在公司发生清算和赎回时可以依照公司章程优先进行财产分配。因此，公司基于三种不同的方案将公司的股权价值被分配到优先股和普通股，这三种方案分别是：首次公开募股(IPO)方案、清算方案和赎回方案。根据公司预估的三种方案发生的概率，对每个类别的股权价值按发生概率进行加权得出评估日普通股的公允价值。

九号公司计算股份支付公允价值的模型和发行人不存在重大差异。

3、中微公司（688012.SH）于2016年两次授予员工期权，评估机构评估时，考虑了期权授予前后外部投资者的增资价格，基于融资协议的优先股条款（其中优先股享有获得现金股息、优先清偿、优先回购、在一定条件下按比例转化为普通股等权利以及一些保护性条款），通过股权价值分配法将公司股权价值分配出优先股价值和普通股价值；然后将普通股价值作为普通股期权的评估基础，综合考虑影响期权价值的各项因素，主要包括入股时间、公司基本情况、未来股价预计波动率、无风险利率、股票期权有效期以及预计股息率等因素，通过二叉树模型计算出期权价值。

中微公司计算股份支付公允价值的模型和发行人不存在重大差异。

基于信息披露的限制，同行业A股医药上市公司未发现披露股权分配模型计算股份支付公允价值，股份支付公允价值与增资价格存在差异的案例列示情况如下：

	基石药业 02616.HK	九号公司 689009.SH	中微公司 688012.SH
2016年每份期权价值	0.87-1.52 美元	0.87-19.92 美元	1.1316-1.1841 美元
2017年每份期权价值	2.02-3.9 美元	0.87-19.92 美元	-
2018年每份期权价值	2.73-4.98 美元	0.87-19.92 美元	1.82-2.57 美元
2016年4月融资价格（股）	1.00 美元	-	-
2016年12月融资价格（股）	2.00 美元	-	-
2017年9月优先股融资价格（股）	-	人民币151.11元等值美元	-
2018年优先股融资价格（股）	5.66 美元	-	3.14 美元

综上所述，考虑到优先清算条款和赎回条款的具体内容，结合参考公司的相

关案例，发行人的股份支付公允价值与拥有优先权利的增资价格差异是合理的。

4、发行人按照二叉树期权定价模型计算股份支付的公允价值。

根据《企业会计准则第 11 号-股份支付》以权益结算的股份支付换取职工提供服务的，应当以授予职工权益工具的公允价值计量。权益工具的公允价值，应当按照《企业会计准则第 22 号——金融工具确认和计量》确定。

根据《北京注册会计师协会专家委员会提示[2016]第 8 号—IPO 企业股权激励工具关注的审计重点》的规定，管理层确定股权激励工具公允价值通常需要考虑以下四个维度，做出相互印证：

(1) 以引入外部机构或战略投资者相对公允的价格作为参照依据。从参考时效上，通常考虑六个月之内的股权交易，并考虑近期公司业务是否有重大变化。如果发行价格明显不公允，例如，为换取外部投资者为企业带来的资源或其他利益，而单独确定发行价格的情况等，应当予以排除；

(2) 引入专业的资产评估机构进行评估，比如首选现金流折现法；

(3) 以相同或类似行业市盈率、市净率，作为衡量公允价值的校对依据；

(4) 使用期权定价模型。

发行人在计算公允价值时，由于多轮融资中外部机构或战略投资者的价格为优先股的价格，包括优先清算条款和赎回条款等保护性条款，与发行人员工入股的普通股股份享有不同权利，因此不能直接取用作为普通股的公允价值，具体详见本回复问题 2 之“(一)同时期投资人增资条款中优先清算条款和赎回条款的具体内容”。市场上普遍使用市盈率作为衡量公允价值的校对依据，而发行人处于药品研发阶段，无营业收入，处于亏损状态，市盈率的指标并不适合。因此发行人引入了专业的资产评估机构进行评估，选择了现金流量折现法计算企业价值，并使用期权定价模型二叉树模型评估股份支付的公允价值，符合《企业会计准则第 11 号-股份支付》相关规定。

二叉树期权定价模型的主要参数和假设包括：授予日标的普通股公允价值、期权行权价、到期期限、无风险利率、预期波动率、股息收益率、离职率、行权倍数、二叉树计算步骤数。

公开渠道可查询到的参考公司的二叉树期权定价模型的主要参数及假设如下：

	发行人	基石药业	九号公司
股票代码	-	02616.HK	689009.SH
预计股票波动率	25.60%-39.80%	55.82%-59.90%	41.60%-59.58%
无风险利率	0.96%-2.43%	0.97%-2.91%	1.40%-2.96%
预期股息收益率	0.00%	0.00%	0.00%
股份期权预计期限	0.04-0.08 年	5 年	1-4 年或 1-5 年
加权平均股价	4.74-6.75 美元	1.09-5.07 美元	1.68-19.92 美元

发行人采用的二叉树期权定价模型的主要参数及假设在合理范围内，符合行业惯例。

二、请申报会计师核查以上情况，并发表明确意见

（一）核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

- 1、查阅相关的董事会决议、股权激励计划以及持股平台合伙协议等文件；
- 2、获取并检查股份支付的明细表，核对授予的股份数量等信息；
- 3、获取并检查亚洲（北京）资产评估有限公司及蓝策管理咨询（北京）有限公司出具的京亚评咨字[2019]第 007 号报告和蓝策报字 R2020-1181-SH 报告，复核发行人关于股份支付费用的计算并评价合理性；
- 4、引入内部评估专家，分析市场类似情况的评估方法选用的合理性，评价股份公允价值评估中使用的假设及参数的合理性；
- 5、复核股份支付在合并财务报表中的披露。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

发行人对上述股份支付交易的会计处理及相关股权激励费用的确定符合《企业会计准则》的规定。

保荐机构总体意见:

对本回复材料中的发行人回复(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、完整、准确。

（此页无正文，为北京盛诺基医药科技股份有限公司《关于北京盛诺基医药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第四轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页）

北京盛诺基医药科技股份有限公司

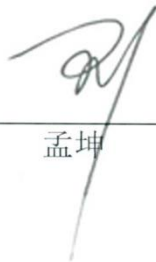


2021年9月29日

发行人董事长声明

本人承诺本回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担个别和连带的法律责任。

董事长：



孟坤

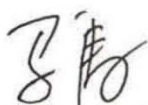
北京盛诺基医药科技股份有限公司



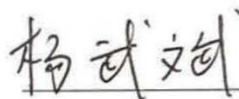
2021年9月29日

（本页无正文，为华西证券股份有限公司《关于北京盛诺基医药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第四轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页）

保荐代表人：



马涛



杨武斌

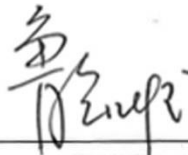


2021年9月29日

保荐机构（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读北京盛诺基医药科技股份有限公司本次审核问询函的回复报告的全部内容，了解报告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，问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，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：


鲁剑雄



2021年9月29日