

益方生物科技（上海）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
审核中心意见落实函之回复报告

保荐机构（主承销商）



深圳市福田区中心三路8号卓越时代广场（二期）北座

二零二一年十一月

上海证券交易所：

贵所于 2021 年 11 月 20 日出具的上证科审（审核）〔2021〕696 号《关于益方生物科技（上海）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中心意见落实函》（简称“落实函”）已收悉，中信证券股份有限公司作为保荐人（主承销商），与发行人、发行人律师及申报会计师对落实函所列问题认真进行了逐项落实，现回复如下，请予审核。

保荐机构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）进行了逐项核查，确认并保证其真实、完整、准确。

如无特别说明，本回复报告中的简称或名词的释义与招股说明书（上会稿）中的相同。

本回复报告的字体：

| | |
|--------------|-----------------------|
| 黑体： | 落实函所列问题 |
| 宋体： | 对落实函所列问题的回复、对招股说明书的引用 |
| 楷体加粗： | 对招股说明书的修改 |

目 录

| | |
|-----------|----|
| 问题 1..... | 4 |
| 问题 2..... | 47 |
| 问题 3..... | 61 |
| 问题 4..... | 76 |

1、请发行人补充披露：（1）结合 BPI-D0316 已对外授权的情况，全面梳理招股书相关信息披露的准确性；（2）补充分析已获准进入临床 II 期及 III 期产品的主要情况，充分论述发行人产品面临的竞争格局、市场竞争优劣势、所处研发阶段较早面临的研发不确定性风险；结合竞品进入集采目录或带量采购的情况分析发行人产品上市后的市场拓展空间；（3）结合发行人实际情况以及适用第五套上市标准，重新梳理发行人的重大事项提示章节内容，增强重大性、针对性。

请发行人切实提高招股说明书信息披露质量，请保荐机构对招股说明书信息披露质量进行审慎核查。

回复：

一、结合 BPI-D0316 已对外授权的情况，全面梳理招股书相关信息披露的准确性

结合 BPI-D0316 已对外授权的情况，发行人临床试验阶段产品 D-0120、D-0502、D-1553 为核心产品，BPI-D0316 为发行人已对外授权产品。发行人在招股说明书中将 BPI-D0316 相关内容的披露位置调整至核心产品之后以明显区分和准确说明 BPI-D0316 属于发行人已对外授权产品。同时，发行人对已对外授权产品 BPI-D0316 的相关内容适当精简以增强可读性。

发行人在招股说明书“第二节 概览”、“第六节 业务与技术”等处的主要修改情况如下：

“……

发行人具备优秀的研发能力，目前的**核心**产品管线均为自主研发并拥有全球知识产权，已与贝达药业、辉瑞公司、默沙东公司等国内外知名医药企业实现业务合作。截至本招股说明书签署日，发行人**产品**管线有**3**个处于**临床试验阶段的核心产品**和**5**个临床前在研项目，**3**个**核心产品**均已获准开展**II 期或 III 期**临床试验，研发进度均位居全球或中国前列。此外，发行人另拥有**1**个已对外授权产品，预计获批上市后可以为公司带来收益。

……”

“.....

发行人的**核心产品**主要聚焦于肿瘤、代谢疾病等重大疾病领域，均为自主研发。截至本招股说明书签署日，发行人针对治疗高尿酸血症及痛风的靶向药，尿酸盐转运体 1（URAT1）抑制剂 D-0120 已在中国和美国进行了多个临床试验，中国临床试验已进入临床 II 期；发行人针对治疗乳腺癌的靶向药，口服选择性雌激素受体降解剂（SERD）D-0502 正在中国和美国同步开展**国际多中心临床试验**，并已于 2021 年 10 月获得 CDE 同意开展注册性 III 期临床试验；发行人针对治疗非小细胞肺癌、结直肠癌等其他多种癌症的靶向药，KRAS G12C 抑制剂 D-1553 是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂，已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，并已于 2021 年 11 月进入临床 II 期试验阶段。同时，发行人依托独立的自主研发体系持续开发包括针对激酶、肿瘤驱动基因、肿瘤免疫、合成致死通路等一系列临床候选化合物，临床前研究管线布局丰富。

已对外授权产品方面，针对治疗非小细胞肺癌的靶向药，第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）为发行人获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品，**预计获批上市后可以为公司带来收益**。BPI-D0316 产品已完成了二线治疗的 II 期注册临床试验，新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中，预计 2022 年获得上市批准；BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进行之中。

截至本招股说明书签署日，发行人**3 个核心产品和 1 个已对外授权产品**如下表所示：

| 药品 | 技术来源 | 作用靶点/机理 | 适应症 | 研发阶段 | | | | | | 下一重要事件及节点 (预计) |
|------------------------|-------------------|-----------|--------------------------------------|-------|-------|------|-------|--------|-------|-----------------------|
| | | | | 临床前研究 | IND申请 | I期临床 | II期临床 | III期临床 | NDA申请 | |
| 核心产品 | | | | | | | | | | |
| D-0120 | 自主研发 | URAT1 | 高尿酸血症及痛风 (中国) | | | | | | | 2023年进入III期临床 |
| | | | 高尿酸血症及痛风 (美国) | | | | | | | 2022年进入II期临床 |
| D-0502 | 自主研发 | ER | 乳腺癌 (中国) ¹ | | | | | | | 2022年初III期注册性临床获得伦理批件 |
| | | | 乳腺癌 (美国) | | | | | | | 2022年进入II期临床 |
| D-1553 | 自主研发 | KRAS G12C | 非小细胞肺癌、结直肠癌等癌症 (美国、澳大利亚、韩国、中国台湾等) | | | | | | | 2023年进入III期临床 |
| | | | 非小细胞肺癌、结直肠癌等癌症 (中国) | | | | | | | 2022年进入关键性II期临床 |
| 已对外授权产品 | | | | | | | | | | |
| BPI-D0316 (甲磺酸贝福替尼) | 合作开发 ² | EGFR | 非小细胞肺癌 (二线治疗) ³ | | | | | | | 2022年产品获批上市 |
| | | | 非小细胞肺癌 (一线治疗) ⁴ | | | | | | | 2022年提交NDA |

¹ 2021年10月，CDE基于D-0502 I期临床试验数据情况，同意D-0502直接开展注册性III期临床试验，故II期临床部分为虚线。

² BPI-D0316系益方生物自主研发，在后期临床阶段与贝达药业合作开发；发行人授权贝达药业后，与贝达药业合作研发部分以绿色标识。

³ BPI-D0316二线治疗的临床试验以II期注册临床结果申报NDA，故III期部分为虚线。

⁴ BPI-D0316已经完成二线治疗的临床I期安全性试验验证，不需要单独的一线治疗临床I期试验，故I期临床部分为虚线。

二、补充分析已获准进入临床 II 期及 III 期产品的主要情况，充分论述发行人产品面临的竞争格局、市场竞争优劣势、所处研发阶段较早面临的研发不确定性风险；结合竞品进入集采目录或带量采购的情况分析发行人产品上市后的市场拓展空间

（一）补充分析已获准进入临床 II 期及 III 期产品的主要情况

发行人产品管线有 3 个处于临床试验阶段的核心产品和 5 个临床前在研项目，3 个核心产品均已获准开展 II 期或 III 期临床试验，研发进度均位居全球或中国前列。

截至本回复报告出具日，发行人针对治疗高尿酸血症及痛风的靶向药，尿酸盐转运体 1（URAT1）抑制剂 D-0120 已在中国和美国进行了多个临床试验，中国临床试验已进入临床 II 期；发行人针对治疗乳腺癌的靶向药，口服选择性雌激素受体降解剂（SERD）D-0502 正在中国和美国同步开展国际多中心临床试验，并已于 2021 年 10 月获得 CDE 同意开展注册性 III 期临床试验；发行人针对治疗非小细胞肺癌、结直肠癌等其他多种癌症的靶向药，KRAS G12C 抑制剂 D-1553 是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂，已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，并已于 2021 年 11 月进入临床 II 期试验阶段。

1、D-0120 产品的主要情况

（1）D-0120 产品的研发情况

D-0120 是发行人自主研发的尿酸盐转运体 1（URAT1）抑制剂，用于治疗高尿酸血症及痛风。

D-0120 的临床试验情况如下：

| 时间点 | 主要事件 |
|------------|---------------------|
| 2017 年 7 月 | 美国 I 期临床试验（单剂量）获准开展 |
| 2018 年 3 月 | 中国临床试验获准开展 |
| 2019 年 5 月 | 中国 Ib 期临床试验入组 |
| 2019 年 8 月 | 美国 I 期临床试验（多剂量）获准开展 |
| 2020 年 1 月 | 中国 IIa 期临床试验入组 |

| 时间点 | 主要事件 |
|-------------|------------------|
| 2021 年 11 月 | 中国 IIa 期临床试验数据锁库 |

D-0120 产品已经于 2020 年 1 月启动了 IIa 期临床试验的受试者入组。截至本回复报告出具日, 发行人的 IIa 期临床试验已经完成所有受试者入组, 并于 2021 年 10 月完成所有患者的用药和观察期, 于 2021 年 11 月正式锁库, 预计于 2022 年第一季度出具临床试验报告。

发行人已经完成在美国进行的 I 期单剂量及多剂量临床试验, 预计将于 2022 年进入 II 期临床试验阶段。

2、D-0502 产品的主要情况

(1) D-0502 产品的研发情况

D-0502 是发行人自主研发的口服选择性雌激素受体降解剂 (SERD), 用于治疗雌激素受体 (ER) 阳性、人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性的乳腺癌。

D-0502 的临床试验情况如下:

| 时间点 | 主要事件 |
|-------------|------------------|
| 2018 年 2 月 | 美国 I 期临床试验获准开展 |
| 2018 年 7 月 | 中国临床试验获准开展 |
| 2019 年 5 月 | 美国 Ib 期临床试验入组 |
| 2019 年 7 月 | 中国 Ib 期临床试验入组 |
| 2021 年 10 月 | III 期注册性临床试验获准开展 |

(2) 与 CDE 的沟通交流情况

2021 年 8 月, 发行人根据 D-0502 已获得的临床试验数据, 向 CDE 申请沟通 D-0502 的注册性 III 期临床研究相关问题。2021 年 10 月, 发行人收到 CDE 的书面反馈意见, CDE 同意开展在 ER 阳性 HER2 阴性乳腺癌病人中与标准治疗进行头对头的注册性 III 期临床试验。

(3) D-0502 后续研发计划

①D-0502 单药后续研发计划

结合 CDE 的书面反馈意见及发行人 D-0502 产品 III 期注册性临床试验的方案设计，公司已迅速启动 III 期试验的准备工作，包括与主要研究者（PI）沟通、准备项目立项和伦理申请、遴选合格供应商、选择临床试验中心等工作，D-0502 单药的后续国内研发计划如下：

| 时间点 | D-0502 单药国内研发计划 |
|-----------|-----------------|
| 2022 年初 | 获得伦理批件 |
| 2024 年下半年 | 提交 NDA |
| 2025 年下半年 | 获批上市 |

②III 期注册性临床试验方案

D-0502 单药的 III 期临床试验是一项在中国进行的多中心、随机、开放的注册性 III 期研究，以标准治疗为对照药品，评估 D-0502 治疗 ER 阳性、HER2 阴性的晚期或转移性乳腺癌的有效性和安全性。受试者按照 1:1 比例随机分入 D-0502 试验组或对照组。受试者将接受研究药物或对照药物治疗直至肿瘤疾病进展、出现不可耐受的毒性或其他符合终止治疗/退出研究标准的情况。主要研究终点为基于独立疗效影像评估委员会评估的无进展生存期（PFS）。次要终点包括总体缓解率（ORR）、临床受益率（CBR）、疾病控制率（DCR）、缓解持续时间（DOR）和总生存期（OS）。

3、D-1553 产品的主要情况

（1）D-1553 产品的研发情况

D-1553 是发行人自主研发的一款 KRAS G12C 抑制剂，用于治疗带有 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、结直肠癌等多种癌症。D-1553 是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂，已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，并已于 2021 年 11 月进入临床 II 期试验阶段。

D-1553 的临床试验情况如下：

| 时间点 | 主要事件 |
|------------|---------------------|
| 2020 年 9 月 | 澳大利亚 I/II 期临床试验获准开展 |
| 2020 年 9 月 | 美国 I/II 期临床试验获准开展 |

| 时间点 | 主要事件 |
|----------|---------------------|
| 2020年12月 | 中国台湾 I/II 期临床试验获准开展 |
| 2021年1月 | 中国 I/II 期临床试验获准开展 |
| 2021年2月 | 韩国 I/II 期临床试验获准开展 |
| 2021年11月 | 国际多中心临床试验已进入临床 II 期 |

（2）D-1553 的临床进展情况

2021年10月29日，安全审查委员会（SRC）审查已有的 I 期临床试验数据后，批准 D-1553 按照 II 期推荐剂量（RP2D）进入 II 期临床试验。截至 2021 年 11 月 3 日，D-1553 II 期临床试验的首位受试者已签署知情同意书，D-1553 已进入临床 II 期试验阶段。

（3）D-1553 产品的后续研发计划

①D-1553 产品后续研发计划

根据 D-1553 产品 II 期临床试验的方案设计，发行人已迅速启动美国、澳大利亚、中国、韩国和中国台湾地区的 II 期临床试验前期工作，包括潜在受试者的储备，受试者签署知情同意书，入组条件的筛选等。截至 2021 年 11 月 3 日，D-1553 临床 II 期试验的首位受试者已签署知情同意书，D-1553 产品的国际多中心临床试验的研发计划如下：

| 时间点 | D-1553 的国际研发计划 |
|----------|------------------------|
| 2021年11月 | 国际多中心临床试验 II 期临床首例患者给药 |
| 2023年上半年 | 启动关键性临床试验 |
| 2025年上半年 | 提交 NDA |
| 2026年上半年 | 获批上市 |

D-1553 的初步数据显示其具有显著优于现有治疗的潜力，预计国内可以满足以单臂试验进入关键性临床试验及以单臂试验结果提交新药附条件上市申请的要求。D-1553 产品预计可以在国内通过单臂关键性试验和附条件上市申请加快临床试验和注册进程，缩短药品的上市时间，使 KRAS G12C 突变晚期实体瘤患者更快获得治疗药物。D-1553 的国内研发计划如下：

| 时间点 | D-1553 的国内研发计划 |
|------------|----------------|
| 2022 年第三季度 | 启动关键性临床试验 |
| 2024 年上半年 | 提交 NDA |
| 2025 年上半年 | 获批上市 |

②国际多中心 II 期临床试验方案

D-1553 的国际多中心 II 期临床试验是一项平行、开放、多中心的临床研究，主要目的是在携带 KRAS G12C 突变的晚期或转移性实体瘤受试者中评估 D-1553 单药以及与免疫治疗/化疗或靶向治疗联合使用的抗肿瘤作用，次要目的是评估 D-1553 在携带 KRAS G12C 突变的晚期或转移性实体瘤受试者中的安全性和耐受性。

D-1553 的 II 期临床一共五组，其中单药分为两组，针对不同的肿瘤人群；联合用药分为三组，联合不同的免疫治疗/化疗或靶向治疗药物。每例受试者将口服指定剂量的 D-1553 单药或 D-1553 和其它药物联合，每 21 天或 28 天将视为一个治疗周期。受试者将持续接受 D-1553 每天给药，直至疾病进展、不可接受的与治疗有关的毒性、撤销同意书或因其他原因终止研究。

II 期临床的主要终点为总体缓解率（ORR），次要终点为包括疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）、缓解持续时间（DOR）和总生存期（OS）等。

（二）充分论述发行人产品面临的竞争格局、市场竞争优劣势、所处研发阶段较早面临的研发不确定性风险

1、D-0120 产品

（1）竞争格局

高尿酸血症及痛风是一种由于嘌呤代谢紊乱引起的代谢异常综合征，因尿酸超过其在血液或组织液中的饱和度在关节局部形成尿酸钠晶体并沉积，而诱发局部炎症反应和组织破坏的症状。

根据中国内分泌代谢杂志发布的《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》，目前对于痛风的治疗主要根据症状情况分为急性痛风治疗和慢性痛风治疗。慢性

痛风的主要两种治疗手段为抑制尿酸的生成和促进尿酸排泄。主要治疗药物包括黄嘌呤氧化酶抑制剂（XOI）与 URAT1 抑制剂。

①黄嘌呤氧化酶抑制剂（XOI）

黄嘌呤氧化酶抑制剂主要通过抑制嘌呤到尿酸的转化，减少尿酸在体内的生成，降低血尿酸水平。但这样会导致血液中次黄嘌呤和黄嘌呤浓度大幅度提高，长此以往对肾脏和心脏可能造成一定的伤害。此类药物主要有别嘌醇和非布司他。

国内已上市黄嘌呤氧化酶抑制剂（XOI）

| 代表药物 | 别嘌醇 | 非布司他 |
|-------------|-----------------------------|---------------|
| 商品名 | Aloprim, Zyloprim | Uloric |
| 原研企业 | Prometheus Laboratories Inc | 武田制药/帝人集团 |
| 最早上市时间地点 | 1966, 美国 | 2008, 欧洲 |
| 中国上市时间 | 1995, 上海医药 | 2013, 江苏恒瑞 |
| 中国医保状态 | 甲类、乙类 | 乙类 |
| 核心专利届满时间 | 已过期 | 已过期 |
| 2020 年国内销售额 | 11,955.91 万元 | 162,952.60 万元 |

数据来源：弗若斯特沙利文分析、米内网数据库

② URAT1 抑制剂

URAT1 抑制剂通过促进尿酸的排出起到降尿酸的作用，由于 90% 的高尿酸血症都是由肾脏尿酸排出缺陷造成的，而只有 10% 的高尿酸血症是因尿酸的过度生成而导致的，因此 URAT1 抑制剂对于高尿酸血症及痛风患者而言，可能是一种更有效的治疗药物。

A. 全球已上市的 URAT1 抑制剂

URAT1 是治疗高尿酸血症及痛风较为成熟的靶点，自上个世纪 70 年代以来，已经有多个 URAT1 靶点的抑制剂在全球上市。目前在全球范围内获批使用的 URAT1 抑制剂主要有苯溴马隆、丙磺舒、雷西纳德和 Dotinurad。

苯溴马隆在美国未获 FDA 批准上市，在欧洲上市后因肝脏毒性被撤市；丙磺舒是一个非特异性 URAT1 抑制剂，副作用较大，在患者服用初期会显著增加肾脏中尿酸含量，增加肾结石和其他肾脏疾病的风险；雷西纳德 2015 年获 FDA

批准上市后由于肾脏毒性被黑框警告，并因为商业原因于 2019 年在美国停止销售，雷西纳德未在中国获批上市。Dotinurad 是由富士药品和持田制药联合开发的新型 URAT1 抑制剂痛风药物，2020 年 1 月在日本获批上市，目前未在中国和美国获批上市。

全球已上市 URAT1 抑制剂

| 代表药物 | 苯溴马隆 | 丙磺舒 | 雷西纳德 | Dotinurad |
|----------|------------------|-------------------------|------------------------------------|---------------|
| 商品名 | 无 | Benemid/Probalan | Zurampic（单用） Duzallo （别嘌醇复方） | Urece |
| 原研企业 | Labaz | Lederle Laboratories | 阿斯利康/ Ironwood | 富士药品/持田制 药 |
| 最早上市时间地点 | 1971，德国 （已退市） | 1979，美国 | 2015，美国 | 2020，日本 |
| 美国审批状态 | 未获批 | 已获批 | 已获批， 停止销售 | 未申报 |
| 核心专利届满时间 | 已过期 | 已过期 | 2025 | 2030 |

数据来源：弗若斯特沙利文分析

B. 中国已上市的 URAT1 抑制剂

在国内获批 URAT1 抑制剂为苯溴马隆及丙磺舒。苯溴马隆是中国主要使用的 URAT1 抑制剂药物，中国痛风治疗指南推荐其作为一线治疗用药或根据患者情况与黄嘌呤氧化酶抑制剂（XOI）联合使用。

在中国医生的临床实践中，部分使用丙磺舒的患者会在服用后发生皮疹、发热、肠胃刺激、肾绞痛及激起急性发作等副作用，而苯溴马隆的副作用相对较小。因此，中国的医生在临床中主要使用的 URAT1 抑制剂为苯溴马隆。

国内已上市 URAT1 抑制剂

| 代表药物 | 苯溴马隆 | 丙磺舒 |
|----------|------------|----------------------|
| 商品名 | 无 | Benemid/Probalan |
| 原研企业 | Labaz | Lederle Laboratories |
| 最早上市时间地点 | 1971，德国 | 1979，美国 |
| 中国上市时间 | 2004（东阳光药） | 原研药未上市，2006（天华制药） |
| 中国医保状态 | 乙类 | 未入医保 |

| 代表药物 | 苯溴马隆 | 丙磺舒 |
|-------------|--------|----------|
| 核心专利届满时间 | 已过期 | 已过期 |
| 2020 年国内销售额 | 5.8 亿元 | 1,400 万元 |

数据来源：弗若斯特沙利文分析

如上所述，慢性痛风药物的标准治疗方案为黄嘌呤氧化酶抑制剂（XOI）与 URAT1 抑制剂，国内使用的主要产品为非布司他、苯溴马隆等。但由于国内现有的痛风药物普遍存在安全性问题，患者对安全、有效的高尿酸血症及痛风产品需求较高。

③全球和中国市场的 URAT1 抑制剂的研发情况

A. 全球在研的 URAT1 抑制剂

截至 2021 年 7 月末，全球仅有恒瑞的 SHR4640 进入临床 III 期。在进入临床 II 期的在研产品中，阿斯利康及 JW Pharmaceutical 的 URAT1 抑制剂 II 期临床试验进行已逾 5 年，可能存在研发停滞的情况。发行人 D-0120 产品正在中国进行 Ib/IIa 期临床试验，预计将于 2022 年在美国开展临床 II 期试验，发行人 URAT1 抑制剂在全球的临床进度位居前列。

全球 URAT1 抑制剂在研管线

| 药物名称 | 公司名称 | 试验分期 | 试验区域 | 首次公示日期 |
|---------------|--------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|
| SHR4640 | 江苏恒瑞 | 临床 III 期 | 中国、澳大利亚 | 2019 年 7 月 |
| Verinurad | 阿斯利康 | 临床 II 期 | 美国、加拿大等 | 2013 年 8 月 |
| URC-102 | JW Pharmaceutical | 临床 II 期 | 韩国 | 2015 年 9 月 |
| D-0120 | 益方生物 | 临床 Ib/IIa 期 | 中国、美国 | 2019 年 5 月 |
| SAP-001 | 上海珊顿 | 临床 II 期 | 美国 | 2019 年 8 月 |
| AR-882 | Arthrosi Therapeutics | 临床 II 期 | 新西兰、美国、 澳大利亚 | 2019 年 11 月 |
| ABP-671 | 江苏新元素 | 临床 II 期 | 美国、澳大利亚 | 2020 年 11 月 |
| XNW-3009 | 苏州信诺维 | 临床 II 期 | 中国、澳大利亚 | 2021 年 3 月 |

资料来源：弗若斯特沙利文分析，截至 2021 年 7 月 31 日

注：不包括仅在中国开展临床试验的产品，在多个国家进行临床试验的按照最高临床开发阶段披露。

注：截至本回复报告出具日，阿斯利康的 Verinurad 产品已停止研发。

B. 中国在研的 URAT1 抑制剂

截至 2021 年 7 月末，中国在研的 URAT1 抑制剂仅有江苏恒瑞的 SHR4640 进入临床 III 期，发行人 D-0120 产品已于 2021 年 10 月完成 IIa 期临床试验所有患者的用药和观察期，并完成临床数据锁库。发行人 URAT1 抑制剂在国内的临床进度位居前列。

全国 URAT1 抑制剂在研管线

| 药物名称 | 公司名称 | 试验分期 | 首次公示日期 |
|-------------------------|-------------|--------------------|-------------------|
| SHR4640 | 江苏恒瑞 | 临床 III 期 | 2019 年 7 月 |
| D-0120 | 益方生物 | 临床 Ib/IIa 期 | 2019 年 5 月 |
| YL-90148 | 上海瓊黎 | 临床 II 期 | 2020 年 8 月 |
| HP501 | 成都海创 | 临床 II 期 | 2020 年 8 月 |
| XNW3009 | 苏州信诺维 | 临床 II 期 | 2021 年 3 月 |
| 泰宁纳德 | 天津药物研究院 | 临床 I 期 | 2020 年 4 月 |
| FCN-207 | 重庆复创医药 | 临床 I 期 | 2020 年 9 月 |
| SIM1909-13 (URC-102) | 江苏先声药业 | 临床 I 期 | 2020 年 12 月 |
| ABP-671 片 | 江苏新元素 | 临床 I 期 | 2021 年 7 月 |

资料来源：CDE，弗若斯特沙利文分析，截至 2021 年 7 月 31 日

综上所述，D-0120 产品为 URAT1 抑制剂，URAT1 抑制剂为高尿酸血症及痛风的标准治疗方案，发行人 D-0120 产品的研发进度位居全球及全国前列。

（2）市场竞争优势

①D-0120 产品的研发进展位居全球及全国前列

D-0120 产品已经于 2020 年 1 月启动了 IIa 期临床试验的受试者入组。截至本回复报告出具日，发行人的 IIa 期临床试验已于 2021 年 10 月完成所有患者的用药和观察期，于 2021 年 11 月正式锁库，预计于 2022 年第一季度出具临床试验报告。发行人 URAT1 抑制剂在国内的临床进度位居前列。

②D-0120 产品的有效性及安全性较好

根据 IIa 期临床试验的初步分析结果，D-0120 在高尿酸血症患者中安全性耐受性良好，大多数与研究药物相关的不良事件为 1、2 级，没有因不良反应导致的停药或死亡。D-0120 在目标剂量下患者的血尿酸达标率 80%，显示出了优良的降尿酸效果。

（3）市场竞争劣势

①在研 URAT1 抑制剂数量较多，市场竞争形势激烈

痛风和高尿酸血症的患者群体和市场空间巨大，全球范围内多款新型 URAT1 抑制剂处于不同的临床试验阶段，在研竞品的获批上市将会使 D-0120 面临较为激烈的市场竞争环境。相较于大型医药企业，发行人在资金实力、商业化经验等方面相对薄弱，将在市场竞争中受到一定制约。

②同适应症竞品已纳入带量采购，存在一定潜在影响

D-0120 的同适应症竞品非布司他的专利保护期已届满，已于 2020 年进入集采目录。D-0120 获批上市后在市场推广、医生和患者教育方面面临巨大挑战。

2、D-0502 产品

（1）竞争格局

① SERD 药物靶点成熟，已成为标准治疗方案

A. SERD 靶向药是中国 ER 阳性、HER2 阴性乳腺癌患者主要治疗方案

根据中国抗癌协会 2020 年发布的《中国乳腺癌诊疗指南》，乳腺癌可按分子分型进行药物治疗。对于所有 ER/PR 阳性的患者应采用内分泌治疗。2021 年全国乳腺癌大会暨中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌年会发布了《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南（2021 版）》，该指南明确针对雌激素受体（ER）阳性的患者应采用内分泌治疗，具体分层情况如下表所示：

| 分层 | 治疗方案 |
|------|--|
| 一线治疗 | 1、AI ⁵ 、AI+CDK4/6 抑制剂 2、氟维司群、氟维司群+CDK4/6 抑制剂 3、他莫昔芬 |

⁵ 芳香化酶抑制剂（AI）按化学结构及作用机制分为非甾体类 AI 和甾体类 AI 两种，非甾体类 AI 指与雄激素竞争芳香化酶并与芳香化酶以离子键形式可逆结合，阻止雌激素底物与酶结合，主要药物包括第一代氨鲁米特、第二代法曲唑和第三代来曲唑；甾体类 AI 指结构与雄激素相似，但与芳香化酶的结合力比雄激素强，以共价键与芳香化酶不可逆结合，造成酶的永久失活，主要药物包括第一代睾内酯、第二代福美斯坦和第三代依西美坦

| 分层 | 治疗方案 |
|---------------------------|---|
| 二线治疗（TAM ⁶ 失败） | 1、AI、AI+西达本胺、AI+CDK4/6 抑制剂 2、氟维司群、氟维司群+CDK4/6 抑制剂 |
| 二线治疗（非甾体类 AI 治疗失败） | 1、氟维司群、氟维司群+CDK4/6 抑制剂 2、甾体类 AI、甾体类 AI+西达本胺、甾体类 AI+CDK4/6 抑制剂、甾体类 AI+依维莫司 ⁷ 3、他莫昔芬或托瑞米芬 4、孕激素 |
| 二线治疗（甾体类 AI 治疗失败） | 1、氟维司群、氟维司群+CDK4/6 抑制剂 2、非甾体类 AI、非甾体类 AI+CDK4/6 抑制剂 3、他莫昔芬或托瑞米芬 4、孕激素 |

《中国临床肿瘤协会（CSCO）乳腺癌诊疗指南（2021 版）》相较于 2020 版新增推荐氟维司群+CDK4/6 抑制剂用于 ER 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌一线治疗，同时强调 III 期的 FACLON⁸研究证实，未经内分泌治疗（一线治疗）的 ER 阳性、HER2 阴性晚期患者，氟维司群较第三代 AI 延长无疾病进展时间，差异具有统计学意义。

B. SERD 靶向药是美国 ER 阳性、HER2 阴性乳腺癌患者主要治疗方案

美国国家综合癌症网络（NCCN）官网发布了 2021 年第一版乳腺癌的临床实践指南《美国国立综合癌症网络（NCCN）乳腺癌临床实践指南（2021 版）》，该指南明确针对雌激素受体（ER）阳性的患者应采用内分泌治疗，具体分层情况如下表所示：

| 分层 | 治疗方案 |
|------|---|
| 一线治疗 | 1、AI、AI+CDK4/6 抑制剂、非甾体 AI+氟维司群 2、氟维司群、氟维司群+CDK4/6 抑制剂 3、他莫昔芬 |
| 二线治疗 | 1、氟维司群、氟维司群+CDK4/6 抑制剂 2、依维莫司+（依西美坦、氟维司群、他莫昔芬） 3、AI 4、他莫昔芬 |

自《美国国立综合癌症网络（NCCN）乳腺癌临床实践指南（2018 版）》将

⁶ TAM（他莫昔芬）是一种选择性雌激素受体调节剂

⁷ 依维莫司是一种 mTOR 抑制剂，用于抑制乳腺癌的临床活性

⁸ FACLON 研究为一项全球范围的 III 期随机、双盲、多中心临床试验，头对头地比较了氟维司群 500mg 与阿那曲唑用于绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌一线内分泌治疗的疗效和安全性试验

氟维司群单药或联合 CDK4/6 抑制剂方案作为 I 类证据推荐用于 ER 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌一线治疗和二线治疗以来，氟维司群单药以及氟维司群与 CDK4/6 抑制剂联用凭借出色的临床数据，已成为治疗经内分泌治疗后进展的 ER 阳性、HER2 阴性乳腺癌的主要治疗方案。

②已上市竞品情况

目前，由阿斯利康研发的氟维司群是全球范围内唯一获批上市的 SERD 靶向药，于 2002 年在美国获批，2010 年在中国获批，通常是作为芳香化酶抑制剂(AI)治疗无效后的二线治疗，然而其肌肉注射的给药方式和低生物利用度限制了其在临床上的使用。

③在研竞品情况

目前所有在研的 SERD 靶向药均为口服，相比氟维司群的注射剂，口服药物可以提高患者的依从性。截至 2021 年 7 月末，全球口服 SERD 靶向药物的竞争情况如下：

全球口服 SERD 靶向药竞争概览

| 产品名称 | 公司名称 | 开发阶段 | 首次公示日期 |
|-------------------------------|-----------------|---------------|-------------------|
| RAD1901/Elacestrant | Radius | 临床 III 期 | 2018 年 12 月 |
| SAR-439859/Amcenestrant | 赛诺菲 | 临床 III 期 | 2020 年 7 月 |
| GDC-9545/RG-6171/Giredestrant | 基因泰克（罗氏） | 临床 III 期 | 2020 年 9 月 |
| AZD-9833 | 阿斯利康 | 临床 III 期 | 2021 年 1 月 |
| LY3484356 | 礼来 | 临床 III 期 | 2021 年 7 月 |
| D-0502 | 益方生物 | 临床 I 期 | 2018 年 3 月 |
| ZN-c5 | Zentalis | 临床 I/II 期 | 2018 年 6 月 |
| ARV-471 | Arvinas | 临床 I/II 期 | 2019 年 8 月 |
| OP-1250 | Olema | 临床 I/II 期 | 2020 年 8 月 |
| ZB716 | EnhancedBio | 临床 I/II 期 | 2020 年 12 月 |
| G1T48/rintodestrant | G1 Therapeutics | 临床 I 期 | 2018 年 3 月 |

资料来源：ClinicalTrials.gov，弗若斯特沙利文分析，截至日期 2021 年 7 月 31 日

注：全球靶向药竞争概览剔除仅在中国大陆境内开展临床试验的情况

在中国进入临床试验阶段的口服 SERD 靶向药中，仅有发行人一家中国企业开展的是国际多中心临床试验。截至 2021 年 7 月末，中国口服 SERD 靶向药竞

争概览如下：

中国口服 SERD 靶向药竞争概览

| 产品名称 | 公司名称 | 开发阶段 | 首次公示日期 |
|------------------------|------------------|---------------|-------------------|
| SAR439859/Amcenestrant | 赛诺菲 | 临床 III 期 | 2021 年 2 月 |
| GDC-9545/Giredestrant | 罗氏 | 临床 III 期 | 2021 年 5 月 |
| D-0502 | 益方生物 | 临床 I 期 | 2019 年 4 月 |
| LX-039 | 山东罗欣药业 | 临床 I 期 | 2019 年 8 月 |
| HS234 | 浙江海正 | 临床 I 期 | 2020 年 8 月 |
| ZN-c5 | Zentalis/正腾康生物科技 | 临床 I 期 | 2021 年 4 月 |

资料来源：CDE，弗若斯特沙利文分析，截至日期 2021 年 7 月 31 日

注：D-0502 于 2021 年 10 月获得 CDE 同意开展注册性 III 期临床试验

（2）市场竞争优势

①D-0502 产品的临床进展在全球及中国位居前列

截至本回复报告出具日，发行人 D-0502 在口服 SERD 靶向药研发市场中排名全国第三，为国产产品中进展最快的口服 SERD 靶向药。考虑到国产产品在全国市场中可达 60% 的份额，根据知名咨询公司麦肯锡的研究报告 *Pharma's first-to-market advantage*，同类第一个上市的产品平均市场份额峰值可达 40%，基于此推断发行人 D-0502 产品预计能够依靠临床进展的先发优势，占据国产产品中较高的份额。

②D-0502 产品的产品有效性及安全性良好

A. 有效性相关数据

根据 D-0502 产品的试验进展，D-0502 单药及联用 CDK4/6（哌柏西利）组的缓解率较好，在单药及联用试验中已观测到肿瘤部分缓解（PR）和完全缓解（CR）病例。截至 2020 年 9 月，D-0502 初步临床数据如下表所示：

D-0502 产品 Ia 期及 Ib 期第一阶段临床试验的有效性数据

单位：人

| 项目 | 50mg | 100mg | 200mg | 400mg | 200mg+ 哌柏西利 | 400mg+ 哌柏西利 |
|-------|------|-------|-------|-------|----------------|----------------|
| 患者人数 | 3 | 3 | 6 | 10 | 6 | 7 |
| CR/PR | 0 | 0 | 0 | 1PR | 0 | 1CR,1PR |

| 项目 | 50mg | 100mg | 200mg | 400mg | 200mg+ 哌柏西利 | 400mg+ 哌柏西利 |
|---------------|-----------|------------|-----------|------------|----------------|----------------|
| SD | 2 | 3 | 4 | 7 | 6 | 3 |
| SD \geq 24周 | 0 | 2 | 1 | 4 | 6 | 2 |
| CBR | 0% | 67% (2/3) | 17% (1/6) | 50% (5/10) | 100% (6/6) | 57% (4/7) |
| DCR | 67% (2/3) | 100% (3/3) | 67%(4/6) | 70% (7/10) | 100% (6/6) | 71% (5/7) |

数据来源：圣安东尼奥乳腺癌大会（SABCS 2020 Poster）

数据截至日期：2020年9月10日

由于目前暂无任何一款口服 SERD 产品上市，且各自公司在临床试验方案设计、对患者的入选与排除标准限定、入选患者基线水平、疗效评价的方法等指标均存在一定差异。因此，在比较分析发行人 D-0502 与其他产品的临床试验结果时，评定药物之间的可比性及可能的优劣势不具有统计学意义，在下述分析比较表格中仅作为发行人判断项目是否继续开展以及是否有机会成为同类最佳（Best-in-Class）的参考依据。根据 D-0502 单药 I 期临床试验与其他在研口服 SERD 药物已公开的单药 I 期临床试验有效性数据的比较，显示 D-0502 单药治疗的治疗效果与已进入 III 期临床试验的其他在研产品相当，在雌激素受体阳性的乳腺癌患者中达到具有临床意义的临床获益率（CBR）和疾病控制率（DCR），具体如下：

| 项目 | D-0502 | RAD1901 | SAR439859 | GDC9545 | AZD9833 | ZN-C5 | G1T-48 |
|------------------|---------------|----------|---------------|---------------|--------------|---------------|----------------|
| 目前 临床 进展 | I 期 | III 期 | III 期 | III 期 | III 期 | I/II 期 | I 期 |
| 剂量 | 50-400 mg | 400mg | 150-600 mg | 10-250 mg | 25-450 mg | 50-300 mg | 200-1000 mg |
| 资料 来源 | SABCS 2020 | JCO 2021 | SABCS 2020 | SABCS 2019 | ASCO 2020 | SABCS 2020 | SABCS 2020 |
| 受试 者数 | 22 | 47 | 62 | 29 | 60 | 15 | 67 |
| 临床 I 期 CBR | 36.4% | 42.6% | 33.90% | 41% | 42.30% | 40% | 28% |
| 临床 I 期 DCR | 72.7% | 未披露 | 49.20% | 75% | 未披露 | 66.50% | 未披露 |

根据上述的有效性数据对比，D-0502 在临床试验中已经展示出了较好的临

床收益率（CBR）和疾病控制率（DCR），单药治疗已达到具有临床意义的疗效。除此之外联用 CDK4/6 抑制剂（哌柏西利）后达到了 84.6%的 DCR 和 76.9%的 CBR。基于目前的受试者样本量和数据，CDE 批准直接开展后续 III 期临床研究，也证明了发行人产品的有效性。

B. 安全性相关数据

截至本回复报告出具日，I 期临床数据显示 D-0502 单药或与 CDK4/6 抑制剂（哌柏西利）联用，安全性良好。已经接受单药与 CDK4/6 抑制剂（哌柏西利）联用治疗的患者均未出现剂量限制性不良反应，未出现严重胃肠道、心脏或血液毒性等严重不良反应。根据 D-0502 与其他在研口服 SERD 药物已公开的 I 期临床试验安全性数据的比较，显示 D-0502 单药治疗的安全性优于大部分已进入 III 期临床试验的其他在研产品，安全性方面主要关注发生率>5%的不良反应，具体如下：

| 特别关注的>5%的不良反应 | D-0502 | RAD1901 | SAR439859 | GDC9545 | AZD9833 | ZN-C5 | G1T-48 |
|---------------|------------|----------|------------|------------|-----------|------------|------------|
| 心动过缓 | | | | ● | ● | | |
| 视觉障碍 | | | | | ● | | |
| 恶心 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 腹泻 | ● | ● | ● | ● | | ● | ● |
| 呕吐 | ● | ● | ● | | ● | ● | ● |
| 白细胞减少 | | | ● | | | | |
| 中性粒细胞减少 | | | ● | ● | | | |
| 血小板减少 | | | ● | | | | |
| 资料来源 | SABCS 2020 | JCO 2021 | SABCS 2020 | SABCS 2019 | ASCO 2020 | SABCS 2020 | SABCS 2020 |

根据上述的安全性数据对比，D-0502 在临床试验中展示出了较好的临床安全性，常见的不良反应主要表现在胃肠道的反应，如恶心、呕吐等，与其他口服 SERD 类似，但不存在其他不常见的风险，如心动过缓、视觉障碍等。鉴于发行人的 D-0502 本身很少有血液系统的不良反应，如白细胞减少、血小板减少等，故非常有利于与目前常用的标准治疗药物 CDK4/6 抑制剂联合使用，不会产生叠

加毒副作用。因此目前的安全性数据显示出发行人 D-0502 在安全性方面具备同类最佳（Best-in-Class）的潜质。

D-0502 在联用试验中也表现优异，出现完全缓解（CR）和部分缓解（PR）案例，其中 200mg 联用试验组的结果显示 CBR 为 100%。在有效性良好的同时，发行人 D-0502 产品患者耐受性良好，组合疗法不存在叠加毒性，安全性较好。预计发行人 D-0502 产品的成药性较高。

（3）市场竞争劣势

①在研口服 SERD 药物数量较多，市场竞争形势激烈

乳腺癌患者群体和市场空间巨大，全球范围内多款口服 SERD 药物处于不同的临床试验阶段，D-0502 将面临较为激烈的市场竞争环境。相较于大型医药企业，发行人在资金实力、商业化经验等方面相对薄弱，将在市场竞争中受到一定制约。

②ER 阳性乳腺癌成熟治疗方案较多，同类竞品已过专利保护期，仿制药产品和潜在带量采购将对市场竞争格局带来冲击和挑战

在 ER 阳性乳腺癌治疗领域，虽然 SERD 药物因其较好的临床疗效已成为主要治疗方案，但是仍然存在芳香化酶抑制剂（AI）、选择性雌激素受体调节剂（SERM）等其他成熟治疗方案。若 D-0502 无法在临床疗效和安全性方面体现出显著优势，D-0502 的市场竞争实力将受到大幅影响，进而对公司的业务、财务状况、经营业绩及前景产生不利影响。

发行人同靶点注射类 SERD 药物氟维司群已过专利保护期，已有仿制药产品获批上市，存在潜在带量采购的可能。D-0502 产品获批上市销售后，不仅面临与同类创新药物的直接竞争，未来还将与氟维司群及其仿制药展开竞争，在市场推广、医生和患者教育等方面面临巨大挑战。

3、D-1553 产品

（1）竞争格局

①已上市竞品情况

目前在全球范围内的 KRAS-G12C 创新药物仅有安进的 Sotorasib(AMG510) 于 2021 年 5 月获美国 FDA 有条件批准使用上市, 用于治疗既往至少接受过一次系统治疗的携带 KRAS-G12C 突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者。

②在研竞品情况

截至 2021 年 7 月末, 国际上有 4 款 KRAS G12C 抑制剂处于临床阶段, 其中除发行人 D-1553 产品外, 其他国际临床在研 KRAS G12C 抑制剂的研发没有中国公司参与。国际在研 KRAS G12C 抑制剂的管线情况如下:

国际在研 KRAS G12C 抑制剂管线

| 药物名称 | 公司 | 适应症 | 开发阶段 | 首次公开日期 |
|----------|---------------------|------------------------|-----------|-------------|
| MRTX-849 | Mirati Therapeutics | 晚期癌症 | 临床 III 期 | 2020 年 12 月 |
| D-1553 | 益方生物 | 晚期实体瘤, 非小细胞肺癌, 结直肠癌 | 临床 I/II 期 | 2020 年 10 月 |
| JDQ443 | 诺华 | 晚期实体瘤, 非小细胞肺癌, 直肠癌, 肺癌 | 临床 I/II 期 | 2021 年 1 月 |
| GDC-6036 | 罗氏 | 晚期实体瘤, 非小细胞肺癌, 结直肠癌 | 临床 I 期 | 2020 年 6 月 |

资料来源: 弗若斯特沙利文分析, 截至日期 2021 年 7 月 31 日

截至 2021 年 7 月末, 国内有 4 款 KRAS G12C 抑制剂获批开展临床试验, 包括发行人的 D-1553、安进公司的 Sotorasib (AMG510)、诺华的 JDQ443 及贝达药业的 BPI-421286, 其中发行人的 D-1553 产品是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。

中国在研 KRAS G12C 抑制剂管线

| 药物名称 | 公司 | 适应症 | 开发阶段 | 首次公开日期 |
|--------|------|---------------------|--------|------------|
| D-1553 | 益方生物 | 晚期实体瘤, 非小细胞肺癌, 结直肠癌 | 临床 I 期 | 2021 年 4 月 |

资料来源: 弗若斯特沙利文分析, 截至日期 2021 年 7 月 31 日

注: 仅包括患者已入组的临床试验

(2) 市场竞争优势

①发行人 D-1553 产品的临床进展较快

截至本回复报告出具日, 发行人 D-1553 产品临床进展较快, 在在研 KRAS G12C 抑制剂中临床进展排名全球前三, 全国第一。根据知名咨询公司麦肯锡的研究报告 *Pharma's first-to-market advantage*, 同类第一个上市的产品平均市场份

额峰值可达 40%，同类第三个上市的产品平均市场份额峰值可达 19%，发行人预计能够依靠临床进展的先发优势，占据较高的市场份额。

② D-1553 的临床数据良好

发行人 D-1553 产品的两个 I 期临床试验的初步疗效数据显示，已有结直肠癌、非小细胞肺癌和其他肿瘤受试者完成了两周期以上的用药并且进行了肿瘤评估，临床数据显示 D-1553 对含有 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤患者的有效性优良，D-1553 产品具有较好的可成药性。

D-1553 研究在各剂量水平均未观察到剂量限制性毒性（DLT），绝大多数的不良反应为 1 级到 2 级，无受试者因不良反应而停止治疗，说明 D-1553 在肿瘤患者中安全性及耐受性良好。

综上所述，D-1553 的 I 期临床数据显示，D-1553 产品对含有 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤患者的有效性优良，且绝大多数的不良反应均为 1 级到 2 级，说明 D-1553 在肿瘤患者中安全性及耐受性良好。D-1553 现有临床数据体现出的良好安全性及有效性，证明了 D-1553 具有较高的成药可能性。

（3）市场竞争劣势

安进公司的 KRAS G12C 抑制剂 Sotorasib（AMG510）于 2021 年 5 月获美国 FDA 有条件批准使用上市。随着 KRAS G12 靶点成药性得到验证，全世界范围内，多款 KRAS G12C 抑制剂已处于不同的临床试验阶段，并不断有新在研产品进入临床试验。在现有竞品和在研竞品的冲击下，D-1553 将面临较为激烈的市场竞争环境。相较于大型医药企业，发行人在资金实力、商业化经验等方面相对薄弱，将在市场竞争中受到一定制约。

4、发行人产品所处研发阶段较早面临的研发不确定性风险

（1）D-0120 产品

URAT1 是一个在高尿酸血症及痛风治疗领域成药性已被证明的靶点，自上个世纪 70 年代以来，已经有多个 URAT1 抑制剂获批上市，该靶点的有效性已成为学术共识。然而，目前部分已上市的 URAT1 抑制剂依然存在一定性的安全性问题，如存在肝肾毒性等副作用，因此对于 URAT1 抑制剂而言，产品的安全性

及在治疗窗口内产品的有效性尤为重要，针对 URAT1 靶点的药物仍有较大的改善空间。

D-0120 临床 Ib/IIa 的开发中，发行人通过与其他竞品不同和差异化的临床试验设计，证明了在健康人及高尿酸血症患者中 D-0120 产品作为单药和联合用药的良好安全性，为产品未来的注册临床试验奠定了良好的基础。与此同时，发行人的初步有效性临床数据已展现出其具备成为该靶点潜在同类最佳药物的潜力。总体而言，D-0120 产品成药可能性较高。

发行人 D-0120 产品的有效性及安全性较好，成药可能性较高；D-0120 产品的研发进度位居全球及全国前列。但由于新药研发的不确定性，D-0120 产品存在研发失败的风险。

（2）D-0502 产品

SERD 药物已有肌肉注射药物氟维司群上市，SERD 产品的靶点有效性已得到证实。发行人 D-0502 产品的 Ib 期临床数据显示，D-0502 单药抗肿瘤活性优良，和同类药物氟维司群相比，临床受益率（CBR）较高，PFS 较长，并且耐受性良好，没有注射药物相关的安全性风险，口服方便依从性好。基于目前的受试者样本量和数据，CDE 批准直接开展后续 III 期临床研究。

D-0502 在联用试验中也表现优异，出现完全缓解（CR）和部分缓解（PR）案例，其中 200mg 联用试验组的结果显示 CBR 为 100%。在有效性良好的同时，发行人 D-0502 产品患者耐受性良好，组合疗法不存在叠加毒性，安全性较好。预计发行人 D-0502 产品的成药性较高。

发行人 D-0502 产品的有效性及安全性较好，成药可能性较高；D-0502 产品的研发进度位居全球及全国前列。但由于新药研发的不确定性，D-0502 产品存在研发失败的风险。

（3）D-1553 产品

2021 年 5 月，全球首款 KRAS G12C 抑制剂 AMG510 获得 FDA 加速批准上市，用于治疗至少经过一次系统治疗的 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌患者。由于现已有一款 KRAS G12C 抑制剂获批，且临床数据优异，证明了 KRAS G12C

靶点的可成药性。2021年6月，更新的美国NCCN非小细胞肺癌临床指南推荐AMG510作为KRAS G12C突变的非小细胞肺癌患者系统治疗后进展患者的治疗方案，进一步证明了KRAS G12C抑制剂的临床作用。

发行人D-1553产品的有效性及安全性较好，成药可能性较高；截至目前D-1553产品是中国临床进展最快的KRAS G12C抑制剂，同时在全球在研KRAS G12C抑制剂中研发进度排名前三。但由于新药研发的不确定性，D-1553产品存在研发失败的风险。

结合发行人产品的研发不确定性风险，发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“二、发行人是一家创新型药物研发企业”补充披露的研发不确定性风险如下：

“（一）发行人核心产品管线数量较少且尚处于早期研发阶段”

发行人是一家创新药研发企业，聚焦于肿瘤、代谢疾病等重大疾病领域创新药物的研发。截至本招股说明书签署日，发行人有3个核心产品处于临床试验阶段且仅完成I期或IIa期临床试验，核心产品数量较少且尚处于早期研发阶段，若公司的核心产品未能获取良好的临床数据、临床开发速度落后、无法获得监管部门批准或上市后营销不及预期，均会对发行人未来的盈利能力造成重大不利影响。

“（二）发行人核心产品研发进展和结果存在不确定性风险”

1、D-0120的研发进展和结果的存在不确定性风险

截至本招股说明书签署日，D-0120产品在国内开展的IIa期临床试验，进展顺利，所有受试者已经入组完毕，数据锁库已完成。尽管D-0120在早期临床试验研究阶段已初步验证了药物的安全性并获得部分有效性数据，但是痛风药物的研发普遍存在不同程度的安全性风险，与D-0120相同靶点的已上市药物暴露出众多安全性问题，如苯溴马隆在欧洲因其有引起爆发性肝坏死的案例而被退市、FDA黑框警告使用雷西纳德会增加肾衰竭的风险，已于2019年2月在美国停止销售。发行人无法预测D-0120在后期临床试验的进展结果，且在后期临床试验进展过程中可能存在多种不可预见事件从而推迟临床进度并妨碍在研产

品获得监管批准，进而对 D-0120 的研发及获批上市造成不利影响，故 D-0120 的研发进展和结果存在较大不确定性风险。

2、D-0502 研发进展和结果的存在不确定性风险

发行人已获得 CDE 同意开展 D-0502 的注册性 III 期临床试验，目前试验在积极筹备阶段，拟于 2022 年上半年启动患者入组。尽管 D-0502 在早期临床研究中初步验证了药物的安全性并获得部分有效性数据，但是目前市场尚未有任何一款口服 SERD 靶向药物获批上市，发行人无法预测本产品在后临床试验的结果，且在后临床试验进展过程中可能存在多种不可预见事件从而推迟临床进度并妨碍在研产品获得监管批准，进而对 D-0502 产品的研发及获批上市造成不利影响，故 D-0502 的研发进展和结果存在较大不确定性风险。

3、D-1553 研发进展和结果的存在不确定性风险

D-1553 的国际多中心临床试验已进入 II 期临床试验，目前试验进展顺利，已有受试者开始入组。尽管 D-1553 在临床 I 期研究阶段初步验证了药物的安全性并获得部分有效性数据，目前在全球范围内的 KRAS-G12C 创新药物仅有安进的 Sotorasib (AMG510) 于 2021 年 5 月获美国 FDA 有条件批准使用上市，但是发行人无法预测本产品在后临床试验的结果，且在后临床试验进展过程中可能存在多种不可预见事件从而推迟临床进度并妨碍在研产品获得监管批准，进而对 D-1553 产品的研发及获批上市造成不利影响，故 D-1553 的研发进展和结果存在较大不确定性风险。”

（三）结合竞品进入集采目录或带量采购的情况分析发行人产品上市后的市场拓展空间

2018 年 11 月 14 日，中央全面深化改革委员会第五次会议审议通过了《国家组织药品集中采购试点方案》，2019 年 1 月，国务院办公厅发布了《国务院办公厅关于印发国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知》，2021 年 1 月，国务院发布《国务院办公厅关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见》，明确了集中采购的总体要求、范围、规则、保障措施和配套政策等。国家集采重点将基本医保药品目录内用量大、采购金额高的药品纳入采购范围，对通

过（含视同通过）仿制药质量和疗效一致性评价达到一定数量或金额的药品启动集中带量采购。

发行人 D-0120、D-0502 及 D-1553 产品为 1 类创新药，基于现行法规的规定，发行人产品自身未来不存在带量采购的情况，但发行人 D-0120 及 D-0502 产品的部分竞品存在带量采购或潜在带量采购可能的情况。

1、D-0120 产品

①主要竞品情况分析

截至本回复报告出具日，高尿酸血症及痛风主要两种治疗手段为抑制尿酸的生成和促进尿酸排泄，主要治疗药物包括黄嘌呤氧化酶抑制剂（XOI）与 URAT1 抑制剂。URAT1 抑制剂是通过促进尿酸的排出起到降尿酸的作用，由于 90% 的高尿酸血症都是由肾脏尿酸排出缺陷造成的，而只有 10% 的高尿酸血症是因尿酸的过度生成而导致的，因此 URAT1 抑制剂对于高尿酸血症及痛风患者而言，可能是一种更有效的治疗药物。

我国用于高尿酸血症及痛风治疗的药物及是否纳入医保以及是否进入集采目录/带量采购的情况如下表所示：

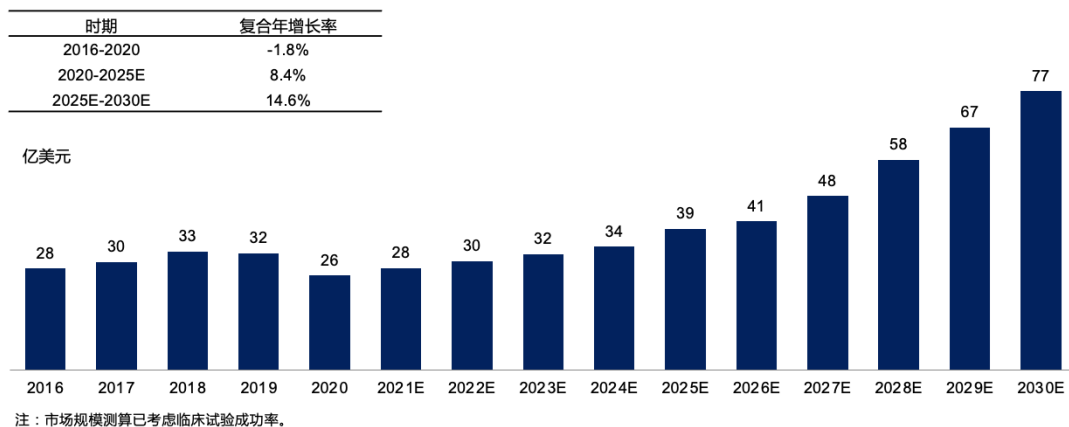
| 序号 | 名称 | 药物类型 | 原研药物国内上市时间 | 是否纳入医保 | 是否进入集采目录或带量采购 |
|----|------|-------|------------|---|----------------|
| 1 | 别嘌醇 | XOI | 1995 | 2018 年 1 月、2020 年 1 月、2021 年 3 月均被纳入医保目录 | 未进入集采 |
| 2 | 非布司他 | XOI | 2013 | 2018 年 1 月首次进入医保目录，分别在 2020 年 1 月、2021 年 3 月被纳入医保目录 | 2020 年 8 月纳入集采 |
| 3 | 苯溴马隆 | URAT1 | 2004 | 2018 年 1 月、2020 年 1 月、2021 年 3 月均被纳入医保目录 | 未进入集采 |
| 4 | 丙磺舒 | URAT1 | 2006 | 2018 年 1 月进入医保目录，后续周期没有再被纳入医保 | 未进入集采 |

②未来市场容量分析

痛风在全球的患病率和患病人数逐年上升，全球痛风药物市场规模整体呈上升趋势；从 2016 年的 28 亿美元下降至 2020 年的 26 亿美元，复合年增长率为-1.8%，主要是由于 2020 年整体受新冠疫情影响，新冠以外的医疗服务需求和供应均受

到一定影响，2020 年市场有所调整，但之后将继续稳步上升。全球痛风药物市场规模预计在 2030 年达到 77 亿美元。

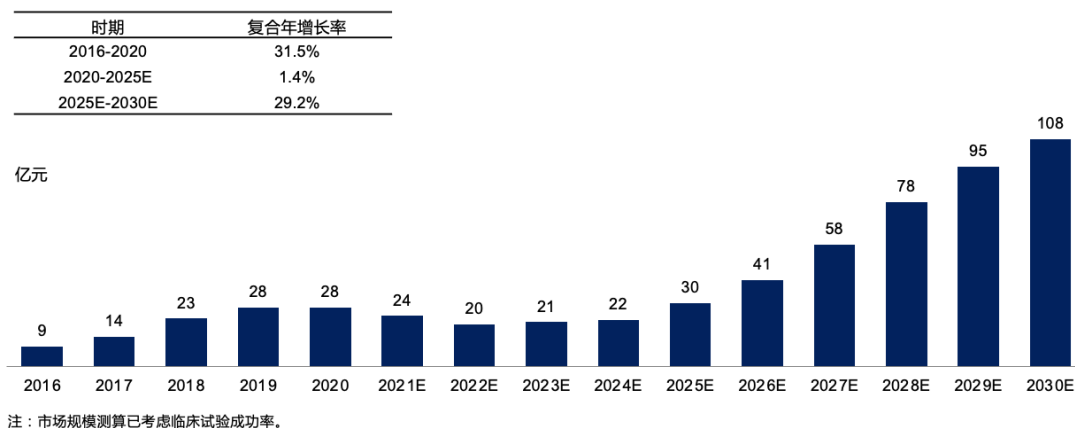
全球痛风药物市场规模（2016-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

由于生活水平的提高和饮食习惯变化，痛风在中国的发病率呈快速上升趋势，因此中国痛风患病人群逐年上升，对应药品市场规模呈上升趋势。尤其在新型尿酸盐转运体 1（URAT1）药物上市后，中国痛风药物市场将快速增长，预计该市场规模将在 2030 年增至 108 亿元。

中国痛风药物市场规模（2016-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

③集采目录/带量采购的影响

目前高尿酸血症及痛风主要两种治疗手段为抑制尿酸的生成和促进尿酸排泄，主要治疗药物包括黄嘌呤氧化酶抑制剂（XOI）与 URAT1 抑制剂。治疗药物别嘌醇、苯溴马隆、非布司他等拥有先行者优势，其市场教育与准入分销都更

为成熟。同时在境内已上市产品的各自专利到期后涌现多个仿制药，定价较低，将对整体药物市场价格造成下行压力，其中非布司他市场占有率最高，2021 年进入集采目录的生产厂商一共有三家，具体情况如下：

| 序号 | 名称 | 规格 | 中标价格 | 中标区域 |
|----|---------|----------|-------|-----------------------------------|
| 1 | 江苏万邦 | 40mg/16片 | 16.48 | 辽宁、吉林、黑龙江、江苏、浙江、山东、广东、广西、海南、重庆、四川 |
| 2 | 江苏恒瑞 | 40mg/10片 | 15.16 | 天津、内蒙古、上海、福建、河南、湖南、贵州、云南、青海、新疆 |
| 3 | 杭州朱养心药业 | 40mg/12片 | 19.79 | 北京、河北、山西、安徽、江西、湖北、西藏、陕西、甘肃、宁夏 |

目前现有的高尿酸血症及痛风治疗药物普遍存在安全性问题，痛风患者对新型安全的促尿酸排泄药物有强烈的需求。发行人 D-0120 产品在中国及美国均进行临床试验，其针对的 URAT1 靶点是一个在高尿酸血症及痛风治疗领域成药性已被证明的靶点。在 D-0120 临床 Ib/IIa 期试验的开发中，发行人通过与其他竞品不同和差异化的临床试验设计，证明了在健康人及高尿酸血症和痛风患者中 D-0120 产品作为单药和联合用药的良好安全性，为产品未来的注册临床试验奠定了良好的基础。与此同时，D-0120 的初步有效性临床数据已展现出其具备成为该靶点潜在同类最佳药物的潜力。

D-0120 产品为 1 类创新药，不在国家带量采购试点政策影响的范围之内，带量采购政策不会直接对 D-0120 产生影响。尽管同适应症的竞品非布司他存在带量采购的情况，但是作为新一代 URAT1 抑制剂，D-0120 将会体现出显著的疗效和安全性优势，发行人在产品获批上市后将通过专业的学术推广活动和合理的产品定价，积极参与国家医保谈判，以减少同类带量采购竞品所带来的压力。

④D-0120 产品上市后的市场拓展空间

全球范围内，高尿酸血症及痛风的患病人数呈上升趋势。根据弗若斯特沙利文数据显示，2020 年全球高尿酸血症及痛风患病人数为 9.3 亿人，预计全球高尿酸血症及痛风患病人数将在 2030 年达到 14.2 亿人。2020 年中国高尿酸血症及痛风患病人数为 1.7 亿人，考虑到中国未来的人口增长趋势和患病率的升高，预计中国的高尿酸血症及痛风患病人数会在 2030 年达到 2.4 亿人。根据弗若斯特沙

利文分析,全球 URAT1 药物市场规模预计在 2030 年达到 46 亿美元,全国 URAT1 药物市场规模预计在 2030 年达到 65 亿元。

由于已有多个获批上市的 URAT1 抑制剂,因此 URAT1 靶点在治疗高尿酸血症及痛风疾病领域的成药性已被证明。苯溴马隆已进入我国高尿酸血症诊疗指南的主要治疗方案,URAT1 抑制剂治疗高尿酸血症及痛风的有效性已成为学术界共识,因此 URAT1 是一个治疗高尿酸血症及痛风的有效靶点。但同时,由于目前已获批的 URAT1 抑制剂大多存在安全性方面的问题,针对该靶点的药物仍有较大的改善空间。

总体而言,发行人 D-0120 产品的市场空间大、成药可能性较高、产品研发进度位居全球和中国前列、在初步的临床试验数据中展现出良好的安全性和有效性,D-0120 作为创新药产品,集采目录/带量采购不会直接对公司产生影响,发行人 D-0120 产品在未来的市场拓展空间中潜力较大。

2、D-0502 产品

①主要竞品情况分析

截至本回复报告出具日,针对 ER+、HER2-的乳腺癌主要治疗手段为芳香化酶抑制剂(AI)、选择性雌激素受体调节剂(SERM)、选择性雌激素受体降解剂(SERD)和选择性 CDK4/6 抑制剂,主要治疗药物包括氟维司群、他莫昔芬、来曲唑、和哌柏西利等。

我国用于 ER+、HER2-的乳腺癌患者治疗的药物及是否纳入医保以及是否进入集采目录/带量采购的情况如下表所示:

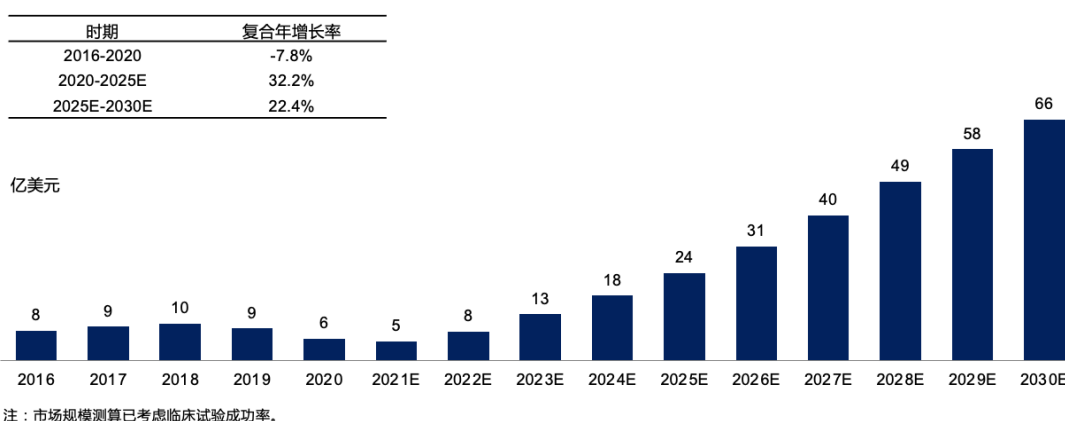
| 序号 | 名称 | 药物类型 | 原研药物国内上市时间 | 是否纳入医保 | 是否进入集采目录或带量采购 |
|----|------|--------|------------|--|----------------|
| 1 | 来曲唑 | AI | 2009 年 | 2018 年 1 月、2020 年 1 月、2021 年 3 月均被纳入医保目录 | 2020 年 8 月纳入集采 |
| 2 | 阿那曲唑 | AI | 2002 年 | 2018 年 1 月、2020 年 1 月、2021 年 3 月均被纳入医保目录 | 2020 年 8 月纳入集采 |
| 3 | 氟维司群 | SERD | 2010 年 | 2018 年 1 月进入医保谈判目录,2019 年底未续约,出医保,2021 年 3 月开始重新进入医保普通目录 | 未进入集采 |
| 4 | 哌博西利 | CDK4/6 | 2018 年 | 未入医保 | 未进入集采 |

| | | | | | |
|---|------|------|--------|--|-------|
| 5 | 他莫昔芬 | SERM | 2003 年 | 2018 年 1 月、2020 年 1 月、2021 年 3 月均被纳入医保目录 | 未进入集采 |
|---|------|------|--------|--|-------|

②未来市场容量分析

根据弗若斯特沙利文统计，目前全球 SERD 靶向药市场规模主要为氟维司群的销售规模，从 2016 年的 8 亿美元下降到 2020 年的 6 亿美元，期间复合年增长率为-7.8%。考虑到未来口服 SERD 靶向药逐渐上市，并可能会展现出更好的临床疗效和患者依从性，预期未来全球 SERD 靶向药市场规模会开始扩大，预计在 2025 年达到 24 亿美元，并在 2030 年达到 66 亿美元。

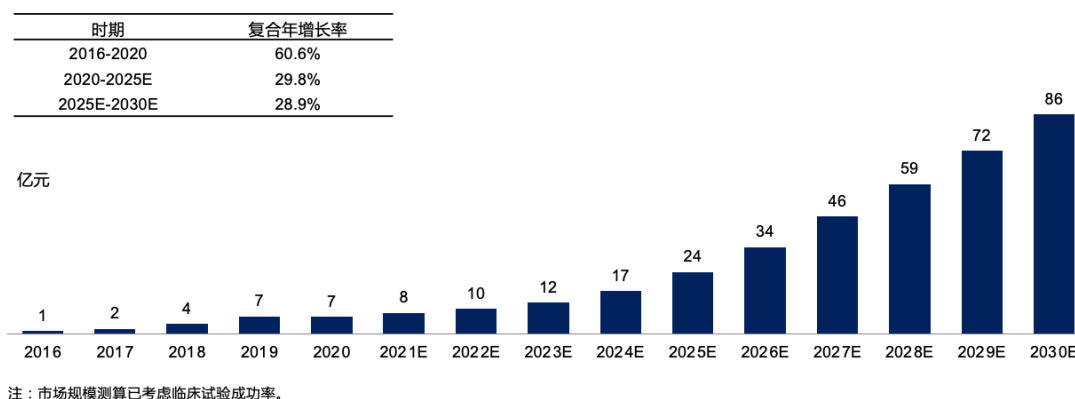
全球 SERD 靶向药市场规模（2016-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

中国 SERD 靶向药市场规模增长迅速，从 2016 年的 1 亿元增长到 2020 年的 7 亿元，期间复合年增长率为 60.6%。预期未来中国 SERD 靶向药市场规模会持续扩大，预计在 2025 年达到 24 亿元，并在 2030 年达到 86 亿元。

中国 SERD 靶向药市场规模（2016-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

③集采目录/带量采购的影响

D-0502 产品为 1 类创新药，不在国家带量采购试点政策影响的范围之内，带量采购政策不会直接对公司产生影响。发行人同类竞品氟维司群已过专利保护期，已有仿制药产品获批上市，存在潜在带量采购的可能。发行人自主研发产品 D-0502 与氟维司群的技术差异主要体现在产品剂型和生物利用度方面，D-0502 采用口服给药，便捷性和依从性更好；临床前研究和临床试验显示，D-0502 生物利用度较高，对雌激素依赖的肿瘤细胞增殖的抑制活性（IC₅₀）和人体内的暴露量（AUC）均高于氟维司群。发行人在产品获批上市后将通过专业的学术推广活动和合理的产品定价，并积极参与国家医保谈判，以减少同类带量采购竞品所带来的压力。

④D-0502 产品上市后的市场拓展空间

乳腺癌在女性中属于第一大恶性肿瘤（约占女性新发癌症总数的 25%），严重威胁全球女性健康。世界卫生组织国际癌症研究机构（IARC）发布 2020 年最新数据，乳腺癌在全球范围内已经超越肺癌成为第一大癌症。根据弗若斯特沙利文提供的数据，全球乳腺癌患者从 2016 年的 200 万人增长到 2020 年的 226 万人，期间的复合年增长率为 3.1%，并预计于 2025 年达到 247 万人。2015 年，全球乳腺癌 5 年患病人数为 754.5 万人，在 2019 年达到 774.1 万人，复合年增长率为 0.6%。预计全球乳腺癌的 5 年患病人数将继续增长，到 2024 年和 2030 年将分别达到 798.1 万人和 825.0 万人。

鉴于全球乳腺癌的发病率呈上升趋势，随着治疗方案不断增加，全球乳腺癌药物市场从 2016 年的 215 亿美元增长至 2020 年的 318 亿美元，复合年增长率为 10.3%，预计于 2025 年增长至 475 亿美元。

《中国临床肿瘤协会（CSCO）乳腺癌诊疗指南（2021 版）》相较于 2020 版新增推荐氟维司群+CDK4/6 抑制剂用于 ER 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌一线治疗，同时强调“III 期的 FALCON⁹研究证实，未经内分泌治疗（一线治疗）的 ER 阳性、HER2 阴性晚期患者，氟维司群较第三代 AI 延长无疾病进展时间，差

⁹FALCON 研究为一项全球范围的 III 期随机、双盲、多中心临床试验，头对头地比较了氟维司群 500mg 与阿那曲唑用于绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌一线内分泌治疗的疗效和安全性试验

异具有统计学意义。

总体而言，发行人 D-0502 产品的市场空间大、成药可能性较高、产品研发进度位居全球和中国前列、在初步的临床试验数据中展现出良好的安全性和有效性，D-0502 为 1 类创新药，集采目录/带量采购不会直接对公司产生影响，发行人 D-0502 产品在未来的市场拓展空间中潜力较大。

3、D-1553 产品

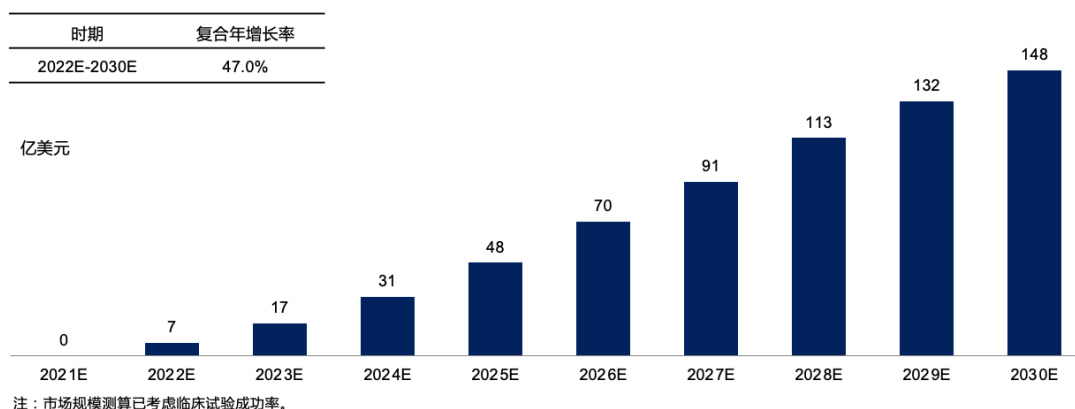
①主要竞品情况分析

目前国内尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批，KRAS G12C 突变的实体瘤目前尚无标准治疗方案。在 KRAS G12C 抑制剂获批上市之前，这些患者的治疗方案包括化疗及免疫治疗等，但由于该类治疗不直接针对 KRAS G12C 靶点，治疗效果有限。晚期 KRAS G12C 突变的实体瘤患者对 KRAS G12C 抑制剂有着迫切需求。D-1553 的竞品均为已上市或在研的 1 类创新药物。基于现行法规，发行人 D-1553 及其竞品不存在进入集采目录或带量采购的情况。

② 未来市场容量分析

由于 KRAS G12C 靶点具有广泛适用性（包括非小细胞肺癌、结直肠癌等），预计在获批后，全球 KRAS G12C 突变阳性药物市场将快速增长，从 2022 年的 7 亿美元增长到 2030 年的 148 亿美元，期间复合年增长率为 47.0%。

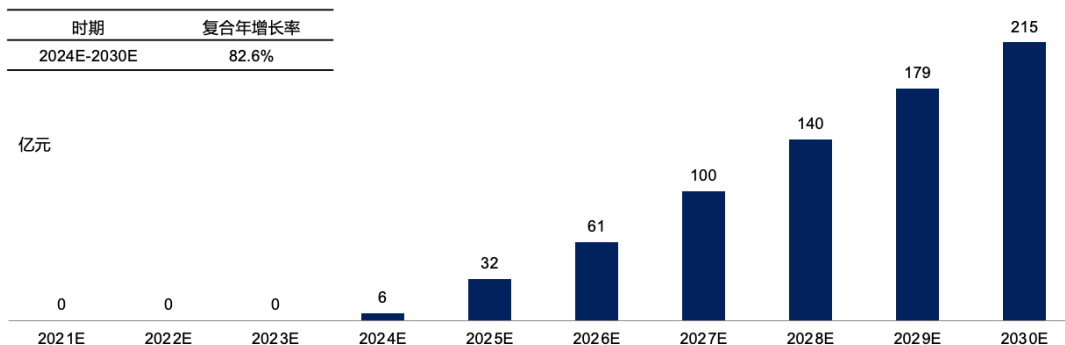
全球 KRAS G12C 突变阳性药物市场规模（2021-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

预计中国 KRAS G12C 突变阳性药物市场在药物获批后将快速增长，从 2024 年的 6 亿元增长到 2030 年的 215 亿元，期间复合年增长率为 82.6%。

中国 KRAS G12C 药物市场（2021-2030E）



注：市场规模测算已考虑临床试验成功率。

数据来源：弗若斯特沙利文分析

③D-1553 产品上市后的市场拓展空间

KRAS G12C 靶点具有广泛适用性（包括非小细胞肺癌、结直肠癌等），预计在获批后，全球 KRAS G12C 突变阳性药物市场将快速增长。发行人自主研发的 KRAS G12C 抑制剂 D-1553 是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂，已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，并已于 2021 年 11 月进入临床 II 期试验阶段。D-1553 在临床前研究中显示出优异的选择性及肿瘤抑制效果，与同类在研药物相比，D-1553 生物利用度较高，血浆蛋白结合率低，预计在同样剂量下 D-1553 的人体血液中游离药物暴露量更高，实现更好的临床效果，在未来的市场拓展空间中潜力较大。

总体而言，发行人 D-1553 产品的市场空间大、成药可能性较高、产品研发进度位居全球和中国前列、在初步的临床试验数据中展现出良好的安全性和有效性，发行人 D-1553 产品在未来的市场拓展空间中潜力较大。

4、总结

发行人已获准进入临床 II 期或 III 期的核心产品 D-0120、D-0502 及 D-1553 均为临床急需的 1 类创新药，在早期临床试验中初步显示出良好的疗效和安全性，

产品所属的药物市场规模均较大，不会因同类竞品进入集采目录或带量采购而受到重大不利影响，产品上市后的拓展空间较大。

三、结合发行人实际情况以及适用第五套上市标准，重新梳理发行人的重大事项提示章节内容，增强重大性、针对性。

发行人已结合实际情况以及适用第五套上市标准，全面重新梳理了重大事项提示章节内容，发行人在招股说明书“重大事项提示”补充披露如下：

“……

一、发行人是一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司

发行人是一家立足中国具有全球视野的创新型药物研发企业，聚焦于肿瘤、代谢疾病等重大疾病领域。发行人以解决尚未满足的临床需求为理念，致力于研制出具有自主知识产权、中国创造并面向全球的创新药物，持之以恒地为患者提供更加安全、有效、可负担的治疗方案。

作为一家拟采用第五套上市标准的创新药研发公司，发行人提示投资者关注公司以下特点及风险：

（一）发行人产品尚未上市销售，发行人尚未盈利并预期持续亏损

截至本招股说明书签署日，发行人所有产品均处于研发阶段，尚未开展商业化生产销售，发行人产品尚未实现销售收入，发行人尚未盈利且存在累计未弥补亏损。2018年度、2019年度、2020年度和2021年1-6月，发行人归属于公司股东的净利润分别为-10,311.64万元、-9,498.59万元、-105,344.88万元和-16,719.14万元，归属于公司股东扣除非经常性损益后的净利润分别为-4,703.11万元、-942.63万元、-21,183.80万元和-16,723.14万元，截至2021年6月30日，发行人累计未分配利润为-134,654.15万元。未来一段时间内，发行人预期存在累计未弥补亏损并将持续亏损。

（二）发行人无法保证核心产品研发成功并获得上市批准，核心产品的上市存在不确定性

发行人尚无产品获得上市批准方面的经验，发行人无法保证核心产品研发成功并能够取得监管机构的批准上市，发行人核心产品的上市存在不确定性。如发行人无法就其核心产品获得新药上市批准，或该等批准包含重大限制，则发行人核心产品的上市进程可能受到延迟、发行人的目标市场可能减少、核心产品的市场销售潜力可能被削弱，发行人已投入的研发成本可能无法覆盖，发行人的业务经营可能因此受到重大不利影响。

（三）发行人在研产品后续投入较高，可能面临流动性风险

新药研发包括药物的新药发现、临床前研究和开发、新药临床试验申请（IND）、临床开发、新药上市申请（NDA）及上市后研究等多个环节，各个环节均需要大量的资金投入，新药上市后药品的生产及后续的商业化推广也离不开资金投入。报告期内，发行人尚未有产品获批上市。2021年到2025年，发行人在D-0120、D-0502和D-1553三个核心产品的计划投入累计将达到近19亿元，此外还有多项临床前探索性研究项目同步开展，在研项目资金需求较大。为保证发行人正常运转且保持各研发项目的正常进行，发行人仍需持续对外融资。若发行人未能及时通过计划的融资渠道获得足够资金，发行人可能面临流动性风险，从而影响在研产品的开发及后续的商业化，进而损害发行人的业务发展。

（四）发行人无法保证未来几年内实现盈利，预计上市后短期内无法分红，上市后可能面临退市风险

发行人未来几年将存在持续大规模的研发投入，研发费用将持续处于较高水平，且股权激励产生股份支付费用较大，在可预见的未来经营亏损将不断增加，上市后未盈利状态预计持续存在且累计未弥补亏损可能继续扩大。预计首次公开发行股票并上市后，发行人短期内无法分红，将对股东的投资收益造成一定程度的不利影响。若发行人自上市之日起第4个完整会计年度触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》第12.4.2条的财务状况，即经审计扣除非经常性损益前后的净利润（含被追溯重述）为负且营业收入（含被追溯重述）低于1亿元，或经审计的净资产（含被追溯重述）为负，则可能导致发行人触发退市条件。若上

市后发行人的主要产品研发失败或者未能取得药品上市批准，且发行人无其他业务或者产品符合《上市规则》第 2.1.2 条第五项规定要求，则亦可能导致发行人触发退市条件。根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，公司触及终止上市标准的，股票直接终止上市，不再适用暂停上市、恢复上市、重新上市程序。

二、发行人是一家创新型药物研发企业

（一）发行人核心产品管线数量较少且尚处于早期研发阶段

发行人是一家创新药研发企业，聚焦于肿瘤、代谢疾病等重大疾病领域创新药物的研发。截至本招股说明书签署日，发行人有 3 个核心产品处于临床试验阶段且仅完成 I 期临床试验，核心产品数量较少且尚处于早期研发阶段，若公司的核心产品未能获取良好的临床数据、临床开发速度落后、无法获得监管部门批准或上市后营销不及预期，均会对发行人未来的盈利能力造成重大不利影响。

（二）发行人核心产品研发进展和结果存在不确定性风险

1、D-0120 的研发进展和结果的存在不确定性风险

截至本招股说明书签署日，D-0120 产品在国内开展的 IIa 期临床试验，进展顺利，所有受试者已经入组完毕，数据锁库已完成。尽管 D-0120 在早期临床试验研究阶段已初步验证了药物的安全性并获得部分有效性数据，但是痛风药物的研发普遍存在不同程度的安全性风险，与 D-0120 相同靶点的已上市药物暴露出众多安全性问题，如苯溴马隆在欧洲因其有引起爆发性肝坏死的案例而被退市、FDA 黑框警告使用雷西纳德会增加肾衰竭的风险，已于 2019 年 2 月在美国停止销售。发行人无法预测 D-0120 在后期临床试验的进展结果，且在后期临床试验进展过程中可能存在多种不可预见事件从而推迟临床进度并妨碍在研产品获得监管批准，进而对 D-0120 的研发及获批上市造成不利影响，故 D-0120 的研发进展和结果存在较大不确定性风险。

2、D-0502 研发进展和结果的存在不确定性风险

发行人已获得 CDE 同意开展 D-0502 的注册性 III 期临床试验，目前试验在积极筹备阶段，拟于 2022 年上半年启动患者入组。尽管 D-0502 在早期临床研

究中初步验证了药物的安全性并获得部分有效性数据，但是目前市场尚未有任何一款口服 SERD 靶向药物获批上市，发行人无法预测本产品在后临床试验的结果，且在后临床试验进展过程中可能存在多种不可预见事件从而推迟临床进度并妨碍在研产品获得监管批准，进而对 D-0502 产品的研发及获批上市造成不利影响，故 D-0502 的研发进展和结果存在较大不确定性风险。

3、D-1553 研发进展和结果的存在不确定性风险

D-1553 的国际多中心临床试验已进入 II 期临床试验，目前试验进展顺利，已有受试者开始入组。尽管 D-1553 在临床 I 期研究阶段初步验证了药物的安全性并获得部分有效性数据，目前在全球范围内的 KRAS-G12C 创新药物仅有安进的 Sotorasib (AMG510) 于 2021 年 5 月获美国 FDA 有条件批准使用上市，但是发行人无法预测本产品在后临床试验的结果，且在后临床试验进展过程中可能存在多种不可预见事件从而推迟临床进度并妨碍在研产品获得监管批准，进而对 D-1553 产品的研发及获批上市造成不利影响，故 D-1553 的研发进展和结果存在较大不确定性风险。

(三) 发行人核心产品提交上市申请仍需一定时间，且上市获批存在不确定性

截至本招股说明书签署日，发行人核心产品 D-0120、D-0502、D-1553 已获准开展临床 II 期或 III 期试验。由于注册性临床试验所需的受试者数量较多、患者招募、随访、数据统计等工作量较大、试验时间周期较长，发行人距离提交新药上市申请仍需一定时间，且上市前仍需取得监管机构的批准。如发行人在研药品的后续临床试验和获批时间较发行人预期有较大延迟、在研药品无法获得新药上市批准或该等批准包含重大限制，则将对发行人的业务经营造成重大不利影响。

三、产品市场竞争情况及相应风险

新药的研发和商业化领域竞争激烈，发行人在创新药市场面临多方面的竞争，部分竞争对手可能拥有更雄厚的财务及其他资源，更强的技术实力，更灵活的定价，更高的知名度，更易让市场接受的营销策略以及成功将药物商业化的经验，并可能通过提高其产品品质或降低产品成本以更快适应新技术或客户

需求的变化。发行人的 3 个核心产品 D-0120、D-0502 及 D-1553 均面临已申报上市或处于临床阶段的产品竞争。

此外，由于 D-0120 的同适应症竞品非布司他的专利保护期已届满，且已于 2020 年进入集采目录；D-0502 的同适应症竞品氟维司群的专利保护期已届满，已有多款仿制药产品在国外和国内上市销售，存在潜在的竞品纳入医保目录或集采目录的可能；目前国内尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批，KRAS G12C 突变的实体瘤目前尚无标准治疗方案，D-1553 尚不存在同适应症竞品。因此，发行人上述核心产品存在竞品已纳入集采目录的情形以及未来竞品可能纳入医保目录或集采目录，若发行人核心产品的竞品上市后未及时纳入医保目录或集采目录，则发行人面临核心产品销售价格下降或销量增速不及预期等风险。

（一）D-0120 的竞争风险

D-0120 是发行人自主研发的尿酸盐转运体 1（URAT1）抑制剂，用于治疗高尿酸血症及痛风，该产品已在中国和美国进行了多个临床试验，中国临床试验已进入临床 II 期。

慢性痛风的主要治疗药物包括 URAT1 抑制剂与黄嘌呤氧化酶抑制剂(XOI)。在全球范围内获批使用的 URAT1 抑制剂主要有苯溴马隆、丙磺舒、雷西纳德和 Dotinurad，中国已上市的 URAT1 抑制剂为苯溴马隆及丙磺舒，中国已上市的 XOI 为别嘌醇及非布司他。

D-0120 已上市销售的同类竞品拥有先行者优势，可能将加大发行人产品面临的市场竞争难度。同时，多款新型 URAT1 抑制剂在国内外市场处于不同的临床试验阶段，现有竞品和在研竞品的获批上市将会使 D-0120 面临较为激烈的市场竞争环境。

此外，D-0120 的同适应症竞品非布司他的专利保护期已届满，已于 2020 年进入集采目录。因此，尽管 D-0120 作为新型 URAT1 抑制剂可能具备显著的疗效和安全性优势，但是仍然可能会受到同类竞品带量采购的影响，进而对发行人的经营业绩产生不利影响。

若 D-0120 产品的临床进展和审批进度落后于其他竞品，或若产品的销售收入无法达到预期，将会对公司的业务、财务状况、经营业绩及前景产生不利影响。

（二）D-0502 的竞争风险

D-0502 是发行人自主研发的口服选择性雌激素受体降解剂（SERD），用于治疗雌激素受体（ER）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的乳腺癌。该产品正在中国和美国同步开展国际多中心临床试验，并已于 2021 年 10 月获得 CDE 同意开展注册性 III 期临床试验。

由阿斯利康研发的氟维司群是全球范围内唯一获批上市的 SERD 靶向药，然而其肌肉注射的给药方式和低生物利用度限制了其在临床上的使用。氟维司群的专利保护期现已届满，已有多款仿制药产品在国外和国内上市销售。在口服 SERD 靶向药领域，全球有多款同类创新药物正处于不同临床试验阶段。D-0502 产品获批上市销售后，不仅面临与同类创新药物的直接竞争，未来还将与氟维司群及其仿制药展开竞争。虽然 D-0502 产品采用口服给药，便捷性和依从性更好，但氟维司群及其仿制药拥有先行者优势，可能将加大发行人产品面临的市场竞争难度。

此外，在 ER 阳性乳腺癌治疗领域，尚存在芳香化酶抑制剂（AI）、选择性雌激素受体调节剂（SERM）等成熟治疗方案，若 D-0502 无法在临床疗效和安全性方面体现出显著优势，D-0502 的市场竞争实力将受到大幅影响，进而对公司的业务、财务状况、经营业绩及前景产生不利影响。

（三）D-1553 的竞争风险

D-1553 是发行人自主研发的一款 KRAS G12C 抑制剂，用于治疗带有 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、结直肠癌等多种癌症。该产品已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，并已于 2021 年 11 月进入临床 II 期试验阶段。

在全球范围内，KRAS G12C 创新药物仅有安进的 Sotorasib (AMG510) 于 2021 年 5 月获美国 FDA 有条件批准使用上市。国内尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批上市。

截至 2021 年 7 月 31 日，国际上有 4 款 KRAS G12C 抑制剂处于临床试验阶段，国内有 4 款 KRAS G12C 抑制剂获批开展临床试验，其中发行人的 D-1553 产品是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。

在全球范围而言，已上市销售的同类竞品 Sotorasib (AMG510) 拥有先行者优势。同时，多款 KRAS G12C 抑制剂在国内外市场处于不同的临床试验阶段，现有竞品和在研竞品的获批上市将会使 D-1553 面临较为激烈的市场竞争环境。

若 D-1553 产品的临床进展和审批进度落后于其他竞品，或若产品的销售收入无法达到预期，将会对公司的业务、财务状况、经营业绩及前景产生不利影响。

四、发行人产品的商业化安排及其他相关风险

（一）发行人核心产品尚未上市销售，产品上市后商业化表现存在不确定性

新药研发成功获批后，还需要经历市场拓展与学术推广，才能够更广泛地被医生和患者所接受。截至本招股说明书签署日，发行人的 3 个核心产品尚处于临床试验阶段，尚未实现产品上市销售。发行人尚无商业化销售产品的经验，该等拟推向市场的产品仍有可能无法取得医生、患者、其他客户和医疗界其他人士的足够认可，医生、患者可能更倾向于选择其他产品。例如，痛风和高尿酸血症患者可能仍习惯于既有产品或治疗方案，相关产品或治疗方案的价格较低，不愿意尝试发行人的产品；ER 阳性乳腺癌已有多种成熟产品或治疗方案，医生或患者尚不了解发行人产品特点，导致产品销售不达预期等。此外，若核心产品获批上市后在较长时间内未能被纳入医保目录和用药指南，或纳入医保目录和用药指南后又调出，则可能导致产品的销售额增速较缓或出现下降，从而影响产品上市后的商业化表现。

（二）发行人尚未建立完善的商业化团队

截至本招股说明书签署日，发行人核心产品仍处于研发阶段，发行人尚未

建立完善的商业化生产和销售团队。未来随着发行人核心产品 D-0120、D-0502、D-1553 的临床试验、上市审批及商业化进程的推进，发行人需要组建更加全面及综合的生产和营销团队以进行产品的商业生产、销售推广等活动。如发行人在生产和营销团队成员的招募、聘用、培训等方面不达预期，则将对公司的商业化能力造成不利影响，从而对公司的业务、财务状况及经营业绩造成不利影响。

（三）全球医药市场的差异化监管政策导致发行人产品商业化存在不确定性

截至本招股说明书签署日，发行人多个主要在研产品已开展了国际多中心临床试验。对于国内市场，产品上市后能否进入《国家医保目录》及进入的时间存在不确定性，在进入医保目录前无法进行医保报销，其实现商业化销售依赖于患者自付费用，该等情形将影响发行人产品的价格竞争力。即使未来产品进入医保目录，医药监管部门亦可能限制销售价格或者报销比例，进而影响发行人的经营业绩和盈利能力；对于国际市场，不同国家或地区针对创新药产品的监管批准、定价及报销的法规差别较大。发行人可能能够在特定国家或地区就新药上市取得监管批准，但上市后仍将面临不同程度的价格管控，导致产品在不同国家或地区的商业化存在不确定性。

（四）BPI-D0316 上市不确定性的风险，主要依赖于合作方开展商业化的风险

发行人拥有 1 个处于新药上市申请（NDA）阶段的已对外授权产品，第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316，用于治疗非小细胞肺癌。发行人自主研发 BPI-0316 至获准开展临床 II 期试验后，授权贝达药业在合作区域（包括中国内地和香港台湾地区）内进行研发和商业化 BPI-D0316。

BPI-D0316 的新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在药品审评中心（CDE）审评中，预计于 2022 年可获得上市批准。但由于新药审评审批存在较大的不确定性，如 BPI-D0316 无法获得新药上市批准，或该等批准包含重大限制，则将对发行人的业务经营造成重大不利影响。如 BPI-D0316 的新药上市进程受到较大程度的延迟，则将对发行人未来的业务及经营业绩造成较大不利影响。

针对 BPI-D0316 产品，发行人主要依赖于合作方贝达药业来开展商业化。在履行合作协议的过程中，可能出现合作方商业化进展不顺利、不及预期等情形，从而导致发行人的收益不及预期的情况。

.....

七、财务报告审计基准日后主要财务信息及经营状况

（一）审计截止日后主要财务信息

发行人财务报告审计截止日后的主要财务信息及经营状况，详见本招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十八、财务报告审计截止日后主要信息及经营状况”。相关财务信息未经审计，已经普华永道中天会计师事务所（特殊普通合伙）审阅，并出具了《审阅报告》（普华永道中天阅字（2021）第 0070 号）。

截至 2021 年 9 月 30 日，发行人总资产为 87,871.84 万元，较 2020 年末下降 16.86%；总负债 11,109.37 万元，较 2020 年末上升 137.94%，主要系应付供应商款项增加以及 2021 年起实施新租赁准则确认的租赁负债所致；归属于母公司股东的净亏损-26,675.04 万元，较 2020 年 1-9 月的净亏损下降 72.39%，主要系发行人历史年度在开曼益方层面授予的股票期权集中加速行权和取消形成的股份支付费用在 2020 年当期一次性确认，导致 2020 年度研发费用中股份支付费用较高。

（二）2021 年经营业绩情况预计

根据目前经营情况，发行人 2021 年预计实现净亏损-34,538.07 万元至-42,213.20 万元，同比减少-67.21%至-59.93%；预计实现扣除非经常性损益后归属于母公司的净亏损为-34,916.46 万元至-42,675.68 万元，同比扩大 64.83%至 101.45%。

发行人 2021 年预计实现净亏损同比有所减少，主要系发行人历史年度在开曼益方层面授予的股票期权集中加速行权和取消形成的股份支付费用在 2020 年当期一次性确认，导致 2020 年度研发费用中股份支付费用较高；发行人 2021 年预计实现扣除非经常性损益后归属于母公司的净亏损的同比有所增加，主要

原因系随着发行人在研管线的持续推进，临床前/临床试验费用、实验材料、职工薪酬费用等研发支出相应增加所致。

发行人上述 2021 年财务数据未经审计或审阅，不构成盈利预测或业绩承诺。

”

四、保荐机构核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构主要履行了以下核查程序：

- 1、查阅了发行人关于 D-0120、D-0502 及 D-1553 产品的研发相关信息；
- 2、查阅了 D-0120、D-0502 及 D-1553 产品的相关临床数据；
- 3、查阅了 URAT1 抑制剂、SERD 药物和 KRAS G12C 抑制剂的竞争格局；
- 4、查阅了发行人就 BPI-D0316 产品与贝达签署的在合作区域（中国大陆、香港及台湾）内的开发和商业化合作的《合作协议》，及贝达签署的《关于与益方生物合作开发 BPI-D0316 的确认函》；
- 5、对上述资料和数据来源（上市公司公开信息披露、学术论文、<https://www.clinicaltrials.gov/>、<http://www.cde.org.cn/>等）的真实性进行核查；
- 6、确认了招股说明书相关披露的准确性，重大提示章节的重大性及针对性。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

- 1、发行人已结合 BPI-D0316 已对外授权的情况，对招股书相关信息进行准确披露；
- 2、发行人已获准进入临床 II 期或 III 期的核心产品 D-0120、D-0502 及 D-1553 均为临床急需的 1 类创新药，在早期临床试验中初步显示出良好的疗效和安全性，产品所属的药物市场规模均较大，不会因同类竞品进入集采目录或带量采购而受到重大不利影响，产品上市后的拓展空间较大；

3、发行人已根据第五套上市标准，重新梳理了重大事项提示章节内容，突出了重大性、针对性。

2、2021年11月19日，国家药品监督管理局药品审评中心发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（以下简称“《临床研发指导原则》”）。

请发行人结合《临床研发指导原则》要求说明对于发行人主要产品管线研发过程的影响，是否导致发行人主要产品管线临床试验方案、研发推进、市场空间受到限制或造成不利影响。请根据实际情况完善招股书信息披露。

请保荐机构对上述事项进行核查并发表核查意见。

回复：

一、请发行人结合《临床研发指导原则》要求说明对于发行人主要产品管线研发过程的影响，是否导致发行人主要产品管线临床试验方案、研发推进、市场空间受到限制或造成不利影响

（一）《临床研发指导原则》相关要求

2021年11月19日，国家药品监督管理局药品审评中心发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（以下简称“《临床研发指导原则》”），鼓励从“解决患者的需求”的角度出发，对抗肿瘤药物的临床试验设计提出建议，以期指导申请人在研发过程中，落实以临床价值为导向，以患者为核心的研发理念，从而促进抗肿瘤科学的有序开发。

《临床研发指导原则》的具体内容分为“背景”，“以患者需求确定研发立题”和“体现患者需求的临床试验设计”三部分。在研发立题方面，《临床研发指导原则》鼓励申请人加强机制研究、提高精准化治疗、关注治疗需求的动态变化、不断改善药物的安全性、改善治疗体验和便利性。在临床试验设计方面，《临床研发指导原则》分别从探索研究阶段和关键研究阶段提供了具体建议和要求。在探索研究阶段，建议关注安全性风险，鼓励于早期临床阶段选择合适的剂量探索方式，鼓励于概念验证临床阶段精准定位目标人群、确定合理剂量、关注联合用药的合理性，同时关注研发决策的制定和特殊人群用药相关问题；在关键研究阶段，建议选择合适的试验设计、合适的对照药物、合适的临床终点及替代终点，并预设合理的中期分析。

（二）《临床研发指导原则》对于发行人主要产品管线研发过程不存在重大影响

发行人的产品管线有 3 个处于临床试验阶段的核心产品，1 个处于新药上市申请（NDA）阶段的对外授权产品，其中 3 个产品系肿瘤治疗药物，包括核心产品 D-0502（口服 SERD）、核心产品 D-1553（KRAS G12C 抑制剂）和对外授权产品 BPI-D0316（第三代 EGFR 抑制剂）。

结合《临床研发指导原则》的出台背景，并对照其对研发立题和临床试验设计的具体要求，发行人研发理念和临床方案标准与《临床研发指导原则》的精神相一致，研发立题和临床试验与《临床研发指导原则》具体要求相符，具体分析如下：

| 章节 | 小节 | 《临床研发指导原则》内容 | 发行人具体情况 | 是否符合 |
|--------|--------------|---|--|------|
| 一、背景 | - | <p>药物研发应该以患者需求为核心、以临床价值为导向，并提到 2020 年 ICH 通过了以患者为核心的药物研发议题文件和 2017 年美国 FDA 发布了以患者为核心的药物研发指导原则的制定计划的背景情况，同时提出应用本指导原则设计和实施临床试验时，需要同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）</p> | <p>发行人自成立以来以解决尚未满足的临床需求为理念，致力于研制出具有自主知识产权、中国创造并面向全球的创新药物。研发管线中候选创新药物均秉持以患者需求为核心、以临床价值为导向的研发理念，核心产品均采用全球临床开发的模式；</p> <p>根据第三方咨询机构弗若斯特沙利文出具的《临床试验尽职调查报告》，发行人建立了质量管理体系，正在开展的临床试验操作符合 ICH-GCP 要求</p> | 符合 |
| 二、研发立题 | (一) 以患者需求为导向 | <p>1、加强机制研究</p> <p>在药物研发伊始，应加强肿瘤发生、发展机制的基础研究，同时加强药物作用机制的研究，通过突破与创新，优化药物设计，开发新的治疗方法，不断满足肿瘤患者的治疗需求</p> | <p>发行人坚持源头创新，重视基础研究和药物作用机制创新，致力于新老靶点的价值挖掘与作用机理验证；</p> <p>D-0502 项目伊始，通过研究雌激素与其受体结合后受体经历构象变化，SERD 可以与雌激素竞争结合雌激素受体，作用机理明确，发行人考虑到目前临床上对于口服 SERD 靶向药的巨大需求，以及当时的在研产品在安全性及生物利用度等方面存在的缺陷，发行人立项开发出一款既能实现良好的人体生物利用度，又可以保持较好的耐受性及安全性的新型口服 SERD 靶向药；</p> <p>D-1553 项目伊始，通过研究控制细胞生成的 PI3K-AKT 信号通路，控制细胞增殖的 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路以及 Ral GEF 信号通路。KRAS 抑制剂通过阻止 KRAS 的活化</p> | 符合 |

| 章节 | 小节 | 《临床研发指导原则》内容 | 发行人具体情况 | 是否符合 |
|----|----|---|---|-------------|
| | | | <p>来切断下游信号通路，从而抑制细胞增殖，发行人注意到KRAS G12C靶点存在大量临床未满足的需求。近年来，KRAS G12C的基础研究有所突破，利用靶点精准筛选的核心技术，发行人前瞻性的在2018年启动了KRAS G12C靶点的相关项目。2020年9月，发行人将D-1553产品推进临床研究。D-1553产品是中国企业中最快在中国及美国进入临床试验阶段的KRAS G12C抑制剂；</p> <p>对外授权产品BPI-D0316项目伊始，通过靶点基准筛选的核心技术，考虑到第三代EGFR抑制剂研发中的重点考量因素：1)对野生型EGFR抑制所产生的靶点毒性；2)对其他靶点抑制所产生的副作用；3)药物代谢过程中的活性代谢物的毒副作用。因此，发行人立项的出发点为减少产品的毒副作用的同时保持很好的临床效果，基于此，发行人开发出了BPI-D0316</p> | <p>是否符合</p> |
| | | <p>2、提高精准化治疗</p> <p>在抗肿瘤药物研发过程中，应关注并且持续改进患者与治疗药物的匹配程度，不断提升抗肿瘤治疗的精准性，使肿瘤患者能接受到更为适合自己的治疗药物；</p> <p>为了提高疗效，积极探索不同形式的联合用药方案</p> | <p>发行人通过体内、体外模型，在临床前研发阶段进行药理药效评估，从药理药效及生物标记物的实验到临床的转化，从临床结果再进一步指导临床前药理药效及生物标记物的研究，更好的认识疾病、进行更优化的实验设计来促进基础研究和未来临床开发，从而最终实现整体新药研发水平的提高，帮助患者解决健康问题，发行人核心产品D-0502、核心产品D-1553和对外授权产品</p> | <p>符合</p> |

| 章节 | 小节 | 《临床研发指导原则》内容 | 发行人具体情况 | 是否符合 |
|----|----|--|---|------|
| | | | <p>BPI-D0316 均为靶点明确的靶向药；</p> <p>联合用药方面：在 D-0502 项目中，发行人开发了三种不同乳腺癌动物药效模型，验证了 D-0502 在动物乳腺癌模型上的良好药效，同时也验证了 D-0502 与 CDK4/6 抑制剂联合用药具有很好的协同作用；在 D-1553 项目中，在临床试验初期就采用单药与联合用药的多种给药的临床方案设计，包括了 D-1553 与靶向药物、免疫治疗及化疗药物分别的联合用药，有助于后续的临床方案设计及商业化</p> | |
| | | <p>3、关注治疗需求动态变化 应时刻关注患者治疗需求的变化，不断发掘抗肿瘤患者未满足的临床需求</p> | <p>发行人聚焦未被满足的临床需求，开发填补空白市场的产品。氟维司群作为已获批的 SERD 药物在具有良好的疗效，但其注射给药的方式给患者的长期使用带来不便，临床上对于口服 SERD 药物具有较大的未满足需求。D-0502 为发行人自主研发的口服 SERD 药物，在给药方式、安全性和患者依从性上相对于注射类 SERD 药物具有潜在竞争优势，有望填补临床空白；KRAS G12C 靶点尚未有产品在中国获批上市，KRAS G12C 突变阳性患者缺乏有效的治疗药物，存在较大的未满足临床需求，D-1553 是针对 KRAS G12C 突变类型肿瘤患者的靶向药物，该产品上市后有望填补市场空白</p> | 符合 |
| | | <p>4、不断改善药物安全性 长期用药安全性就变得越来越重要，应将提高</p> | <p>受试者的安全性始终是发行人研发立项阶段首要关注的事项和重要的评价内容，在化合物设计</p> | 符合 |

| 章节 | 小节 | 《临床研发指导原则》内容 | 发行人具体情况 | 是否符合 |
|----------|------------|--|---|------|
| | | 和不断改善抗肿瘤药物的安全性，以及提高和改善安全性的管理、监测、预防等措施，作为重要的研发方向 | 环节即强调药物安全性的重要性，在临床前通过各种体外体内试验进行确证。临床试验设计中，充分考虑了安全性的管理、监测、预防。已有的临床试验结果显示，核心产品 D-0502 和 D-1553 以及对外授权产品 BPI-D0316 的 I 期临床试验安全性结果良好，试验中受试者接受多次体检、实验室检查、心电图检测、不良事件评估等，定期监测研究药物的安全性 | |
| | | 5、改善治疗体验和便利性 在提高疗效的基础上，肿瘤患者对治疗体验、治疗的便利性的要求也越来越高，改良给药途径是重要改良方式之一 | 目前乳腺癌 SERD 治疗药物中尚未有口服剂型，发行人开发的 D-0502 采用口服给药的方式，不仅可以避免肌肉注射的不便，还有望帮助患者提高依从性，填补该治疗领域未满足的临床需求 | 符合 |
| | (二) 倾听患者声音 | 鼓励申请人在研发伊始，开展相关调研工作；鼓励开展患者访谈，了解患者需求 | 发行人在立项时会充分考虑临床医生和患者的需求，通过对市场调研结果的研究，深入了解临床需求 | 符合 |
| 三、临床试验设计 | (一) 探索研究阶段 | 1、关注安全性风险 受试者的安全性始终是首要关注的事项和重要的评价内容，应始终把受试者安全放在第一位 | 受试者的安全性始终是发行人研发立项阶段首要关注的事项和重要的评价内容，在化合物设计环节即强调药物安全性的重要性，在临床试验中更是把受试者的安全性放在临床运营和监测的首要位置。已有的临床试验结果显示，核心产品 D-0502 和 D-1553 的 I 期临床试验安全性结果良好，试验中受试者接受多次体检、实验室检查、心电图检测、不良事件评估等，还设有安全审查委员会，定期评估研究药物的安全性数据，保证受试者的安全性 | 符合 |

| 章节 | 小节 | 《临床研发指导原则》内容 | 发行人具体情况 | 是否符合 |
|----|----|--|--|------|
| | | <p>2、早期临床试验</p> <p>在早期研究阶段，鼓励采用灵活的试验设计，以期有效地加快抗肿瘤药物的临床开发；</p> <p>抗肿瘤药物的首次人体试验通常不选择健康人群，而是选择充分治疗后已经没有标准治疗可供选择的末线肿瘤患者，对于靶点非常明确的药物，则建议在早期研究中，仅入组存在该靶点的患者；</p> <p>选择合适的剂量探索方式，在保障受试者安全性的同时兼顾最大限度的保留患者的疗效获益</p> | <p>核心产品 D-0502 在 I 期临床试验初期采用了 3+3 设计的剂量探索方式，临床试验采用剂量递增和剂量扩展等几个阶段，根据各个阶段结果决定下一阶段的进行，具有灵活性。D-0502 为口服 SERD 药物，靶点明确，临床仅入组 ER 阳性的乳腺癌患者，且早期试验选择末线肿瘤患者入组；</p> <p>核心产品 D-1553 的 I/II 期临床试验初期采用了 3+3 设计的剂量探索方式，临床试验采用剂量递增、剂量扩展、二阶段疗效评估等几个部分，根据各个部分的结果决定下一部分的进行，具有灵活性。D-1553 为 KRAS G12C 抑制剂，靶点明确，临床仅入组 KRAS G12C 突变阳性肿瘤患者，且早期试验选择末线肿瘤患者入组；</p> <p>对外授权产品 BPI-D0316 在 I 期临床试验初期采用了 3+3 设计的剂量探索方式，临床试验采用剂量递增和剂量扩展等几个阶段，根据各个阶段结果决定下一阶段的进行，具有灵活性。对外授权产品 BPI-D0316 为第三代 EGFR 抑制剂，靶点明确，临床仅入组 EGFR 突变阳性肿瘤患者，且早期试验选择末线肿瘤患者入组</p> | 符合 |
| | | <p>3、概念验证</p> <p>概念验证（proof of concept, POC）是指验证候选药物的药理效应可以转化成临床获益，一般在早期临床研究阶段完成对药物的概念验</p> | <p>核心产品 D-0502 的 Ib 期临床试验人群为 ER+/HER2-的晚期或转移性乳腺癌患者，符合此类药物目标人群；剂量确定将考虑不同剂量的耐受性、安全性、药代动力学参数和初步有效性等</p> | 符合 |

| 章节 | 小节 | 《临床研发指导原则》内容 | 发行人具体情况 | 是否符合 |
|----|----|--|--|------|
| | | 证。概念验证阶段将确定药物的目标治疗人群和推荐剂量。鼓励用尽可能少的受试者达到概念验证研究的目的 通过早期探索研究确定合适的目标人群，实现抗肿瘤药物精准治疗；关注联合用药的合理性，疗效析因是联合开发评价的核心要素；降低药物互相作用风险 | 多种因素；Ib 期临床试验中已包括单药和联合用药组，将对联合 CDK4/6 用药进行初步的分析； 核心产品 D-1553 的 II 期临床试验采用 KRAS G12C 突变检测的形式定位目标肿瘤患者，符合此类药物目标人群；剂量确定将考虑不同剂量的安全性、药代动力学参数和初步疗效等多种因素；II 期临床试验中包括单药和联合用药组，将对联合用药进行初步的析因分析； 对外授权产品 BPI-D0316 的 II 期注册临床试验人群为既往使用 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的晚期非小细胞肺癌患者，符合此类药物目标人群；剂量确定考虑了不同剂量的耐受性、安全性、药代动力学参数和初步有效性等多种因素 | 是符合 |
| | | 4、研发决策的制定 对试验药物“试错”的概率予以积极控制，及时终止不再具有临床价值的药物研发，或改变研发策略 | 发行人的研发决策以向存在未满足治疗需求的患者提供优于现有标准治疗方法的产品为导向。在临床安全性和有效性方面，除了和现有的标准治疗方法进行比较外，还会通过市场调研，与其他在研产品进行动态对比，旨在选择将最具优势的产品推向市场 | 符合 |
| | | 5、特殊人群用药相关问题 关注儿童肿瘤，老年患者高发瘤种，以及其他特殊人群的治疗需求；应关注及时开展药物相互作用研究 | 发行人关注老年患者高发瘤种，如肺癌、乳腺癌和结直肠癌等且临床治疗药物较少的药物研发；发行人预计将于新药获批上市之前进一步完成药物相互作用研究 | 符合 |

| 章节 | 小节 | 《临床研发指导原则》内容 | 发行人具体情况 | 是否符合 |
|----|------------|---|---|------|
| | (二) 关键研究阶段 | 1、选择合适的实验设计 随机对照试验是证明药物疗效的“金标准”。根据需要，可以选择阳性对照药、安慰剂或最佳支持治疗（Best Support Care, BSC）作为对照；一般是试验组例数多于或等于对照组；单臂试验是指在临床试验设计显著缩短了药物的上市时间，使晚期恶性肿瘤患者可以更快地获得治疗药物； 真实世界研究（RWS）通过分析，获得药物的使用情况及潜在获益-风险的临床证据 | 核心产品 D-0502 的关键性 III 期临床试验方案采用随机对照的设计，将 ER 阳性、HER2 阴性的晚期或转移性乳腺癌的标准治疗作为对照，因此，D-0502 的关键性 III 期临床试验满足《临床研发指导原则》中对试验设计、对照药选择的具体要求，且该试验方案已获得 CDE 同意； 核心产品 D-1553 的适用人群目前尚未存在同机制药物的标准治疗，因此单药将开展单臂关键性注册临床试验，采用有条件批准上市的注册路径，确证性试验将采用目前的标准治疗作为对照 | 符合 |
| | | 2、人群代表性 临床试验中所入组的受试者，应尽可能接近临床实践中患者的特点和组成 | 发行人制定了符合临床实践的入排标准，受试者人群具有代表性，以满足临床中广泛患者的治疗需求 | 符合 |
| | | 3、临床终点的选择 关注研究结果是否与研发立题预期一致，重点探讨替代终点、患者报告结局 | 发行人选择临床终点是以《临床研发指导原则》为依据，选择合适的临床终点及替代终点，经过与临床专家讨论和确认，和药审机构沟通并获得认可。例如，D-0502 的 III 期临床试验的主要终点指标为基于独立疗效影像评估委员会评估的无进展生存期（PFS），次要终点包括总体缓解率（ORR）、临床受益率（CBR）、疾病控制率（DCR）、缓解持续时间（DOR）和总生存期（OS），主要终点的选择已获得 CDE 的同意 | 符合 |
| | | 4、预设合理的中期分析 根据事先制定的分析计划，对临床数据的有效性和安全性进行分析 | 发行人将根据药物的特点和所治疗适应症的临床试验需求，适当地预设合理的中期分析 | 符合 |

| 章节 | 小节 | 《临床研发指导原则》内容 | 发行人具体情况 | 是否符合 |
|----|-------------|-----------------------------------|---|------|
| | (三) 减少受试者负担 | 临床试验的开展过程中，在确保数据质量的同时，应尽可能减轻受试者负担 | 在核心产品 D-0502 和 D-1553 的临床试验设计时充分考虑受试者因随访所产生的负担。发行人结合临床试验用药的频次、数量以及随访期间所需进行的各项检查，合理安排随访时间节点，避免不合理的随访，减少受试者负担 | 符合 |

（三）《临床研发指导原则》不会导致发行人主要产品管线临床试验方案、研发推进、市场空间受到限制或造成不利影响

1、D-0502

（1）试验方案

D-0502 的注册性 III 期临床试验中拟采取随机对照试验，对照药的选择是 CDE 认可的目标人群的标准治疗，符合《临床研发指导原则》中“选择合适的试验设计”的相关要求，并且整个方案近期已获得 CDE 的批准。因此，《临床研发指导原则》不会对 D-0502 的临床试验方案造成重大不利影响。

（2）研发推进

D-0502 的临床研发一直以 CDE 相关指导原则为导向，发行人已与 CDE 积极沟通，于 2021 年 10 月获得 CDE 同意开展在 ER 阳性 HER2 阴性乳腺癌病人中与标准治疗进行头对头的注册性 III 期临床试验，目前正在进行 III 期临床试验的启动准备阶段，预计《临床研发指导原则》不会对 D-0502 的研发推进造成重大不利影响。

（3）市场空间

在 ER+/HER2-乳腺癌患者治疗领域，氟维司群作为已获批的 SERD 药物具有良好的疗效，但其注射给药的方式给患者的长期使用带来不便，临床上对于口服 SERD 药物具有较大的未满足需求。相较于氟维司群的肌肉注射给药方式，D-0502 产品为口服制剂，符合《临床研发指导原则》中“以患者需求为导向”相关要求，改善了患者的治疗体验和便利性。截至本回复报告出具日，全球尚未有口服 SERD 靶向药获批上市，发行人的临床进展在全球或全国均处于领先地位。D-0502 获批上市后有望填补患者对口服 SERD 药物的未满足临床需求，市场前景广阔，因此预计《临床研发指导原则》不会对 D-0502 的产品市场空间造成重大不利影响。

综上所述，D-0502 的设计以患者需求为导向，在临床试验方案、研发推进、注册途径等方面均符合《临床研发指导原则》的规定及建议。因此，预计《临床研发指导原则》不会对 D-0502 的研发造成重大不利影响，同时，D-0502 获批上

市后有望填补患者对口服 SERD 药物的未满足临床需求，市场前景广阔，预计《临床研发指导原则》不会对 D-0502 的产品市场空间造成重大不利影响。

2、D-1553

（1）试验方案

根据《临床研发指导原则》，原则上单臂试验适用于治疗严重危及生命且缺乏有效标准治疗手段的难治疾病或罕见疾病，并在早期探索性研究中初步显示突出疗效的单药治疗。由于 D-1553 的适用患者人群为晚期危及生命的癌症患者，目前尚未存在同机制药物的标准治疗，属于难治性疾病，且 D-1553 在早期探索性研究中显示出优异的单药疗效，因此，D-1553 拟通过开展单臂关键性 II 期临床试验，采用有条件批准上市的注册路径，确证性试验将采用和目前的标准治疗作为对照，符合《临床研发指导原则》相关要求。

发行人将积极与 CDE 沟通，并根据《临床研发指导原则》中对后续临床试验设计的具体要求选择制订合适的试验设计方案，预计《临床研发指导原则》不会对 D-1553 的临床试验方案造成重大不利影响。

（2）研发推进

D-1553 的临床研发一直以 CDE 相关指导原则为导向，在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，目前进展良好，已进入 II 期试验阶段。D-1553 预计可以满足以单臂试验进入关键性临床试验及以单臂试验进行新药上市申请的要求，未来在临床设计中，发行人将根据《临床研发指导原则》中对注册性临床试验设计的具体要求选择合适的试验设计。预计《临床研发指导原则》不会对 D-1553 的研发推进造成重大不利影响。

（3）市场空间

截至本回复报告出具日，国内尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批，目前伴有 KRAS G12C 突变的肿瘤患者尚无有效的靶向治疗药物，相关领域存在较大的未满足临床需求。由于 KRAS 靶点具有广泛适用性突变存在于多种实体瘤类型（包括非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌等），预计 D-1553 获批后，全球 KRAS 突变阳性药物市场将快速增长。发行人的 D-1553 产品是国内首个自主研发并进入

临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂，上市后将填补上述未满足临床需求，市场前景广阔，因此预计《临床研发指导原则》不会对 D-1553 的产品市场空间造成重大不利影响。

综上所述，D-1553 的设计以患者需求为导向，在临床试验方案、研发推进、注册途径等方面均符合《临床研发指导原则》的规定及建议，因此，预计《临床研发指导原则》不会对 D-1553 的研发造成重大不利影响。同时，D-1553 获批上市后有望填补针对伴有 KRAS G12C 突变肿瘤患者的未满足临床需求，市场前景广阔，因此预计《临床研发指导原则》不会对 D-0502 的产品市场空间造成重大不利影响。

（四）总结

综上所述，发行人自成立以来即聚焦于肿瘤、代谢疾病等重大疾病领域，秉持以解决尚未满足的临床需求为理念。在药物开发中始终与国际的标准和要求接轨，以患者需求为核心，采用了多种科学的研究工具指导药物开发的各环节的高效推进，同时最大程度地保障受试者的疗效权益和安全用药需求。发行人在项目立项、临床试验设计等各个环节中遵循的理念方法和执行的标准均与《临床研发指导原则》的精神高度一致，且在研发立题和早期临床研究阶段、关键临床研究阶段的试验方案设计均与《临床研发指导原则》的建议和要求相符。因此，《临床研发指导原则》不会对发行人的主要产品管线临床试验方案、研发推进、市场空间等方面造成重大不利影响。

二、发行人已根据实际情况完善招股书信息披露

发行人已根据实际情况，于招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业的基本情况”之“4、行业主要法律法规对发行人经营发展的影响中”完善了相关信息披露，具体情况如下：

“

2021 年 11 月 19 日，国家药品监督管理局药品审评中心发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（以下简称“《临床研发指导原则》”），鼓励从“解决患者的需求”的角度出发，对抗肿瘤药物的临床试验设计提出建

议，以期指导申请人在研发过程中，落实以临床价值为导向，以患者为核心的研发理念，从而促进抗肿瘤科学的有序开发。

发行人自成立以来即聚焦于肿瘤、代谢疾病等重大疾病领域，秉持以解决尚未满足的临床需求为理念。在药物开发中始终与国际的标准和要求接轨，以患者需求为核心，采用了多种科学的研究工具指导药物开发的各环节的高效推进，同时最大程度地保障受试者的疗效权益和安全用药需求。发行人在项目立项、临床试验设计等各个环节中遵循的理念方法和执行的标准均与《临床研发指导原则》的精神高度一致，且在研发立项和早期临床研究阶段、关键临床研究阶段的试验方案设计等方面均与《临床研发指导原则》的建议和要求相符。因此，《临床研发指导原则》不会对发行人的主要产品管线临床试验方案、研发推进、市场空间等方面造成重大不利影响。

”

三、保荐机构核查意见

（一）核查程序

1、查阅了2021年11月19日国家药品监督管理局药品审评中心发布的《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》；

2、逐项对比了发行人研发立项和临床试验设计与《临床研发指导原则》的建议要求是否相符；

3、与发行人临床研发人员进行沟通，了解了《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》对发行人临床试验方案、研发推进、市场空间等方面造成的影响。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：《临床研发指导原则》不会对发行人的主要产品管线临床试验方案、研发推进、市场空间等方面造成重大不利影响。

3、根据招股说明书，王耀林、江岳恒、代星及其一致行动人张灵等四人 2020 年薪酬高达 1891.83 万元，占当年董监高薪酬总额的 92.57%。

请发行人：（1）结合发行人的研发团队背景、同行业可比公司情况，充分说明王耀林、江岳恒、代星及其一致行动人张灵等四人薪酬较高的原因和合理性；（2）报告期内员工薪酬确定标准，薪酬变化履行的决策程序；（3）管理费用和研发费用中人员的划分标准，董监高等相关人员薪酬的列支科目；（4）职工薪酬与现金流量表、资产负债表、利润表中相关科目的勾稽关系。

请保荐机构和申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

回复：

一、结合发行人的研发团队背景、同行业可比公司情况，充分说明王耀林、江岳恒、代星及其一致行动人张灵等四人薪酬较高的原因和合理性

（一）发行人核心研发团队背景

发行人的核心研发团队成员包括王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）和张灵（Ling Zhang），四人均具有专业的医药学术背景，平均拥有超过 20 年跨国制药公司主持新药研发和团队管理的丰富经验。上述核心研发团队成员的详细教育背景、任职益方生物前的主要工作经历及所处层级的具体情况如下：

1、王耀林（Yaolin Wang）

王耀林（Yaolin Wang）先生，1963 年生，美国国籍，拥有中国境内永久居留权。

（1）详细教育背景

1980 年至 1985 年，于上海医科大学取得药理学专业学士学位；1986 年至 1992 年，于美国纽约州立大学石溪分校取得药理学博士学位；1992 年至 1997 年，于美国贝勒医学院进行了博士后研究。

（2）任职益方生物前的主要工作经历及所处层级

1997 年至 2009 年，于美国先灵葆雅公司任主任科学家；2009 年至 2015 年，于美国默沙东公司任主任科学家。

王耀林（Yaolin Wang）先生于 2015 年加入益方生物前曾任美国默沙东制药公司外部药理研发主管（相当于研发总监）-肿瘤学和传染病默克研究实验室。

2、江岳恒（Yueheng Jiang）

江岳恒（Yueheng Jiang）先生，1971 年生，美国国籍。

（1）详细教育背景

1989 年至 1991 年，于复旦大学化学系就读；1992 年至 1994 年，于美国犹他大学取得化学专业学士学位；1994 年至 1996 年，于美国威斯康星大学麦迪逊分校取得有机化学硕士学位；1999 年至 2007 年，于美国威斯康星大学麦迪逊分校取得有机化学博士学位。

（2）任职益方生物前的主要工作经历及所处层级

1996 年至 2009 年，于美国先灵葆雅公司任 I 级科学家；2009 年至 2011 年，于美国默沙东公司任 II 级科学家；2011 年至 2012 年，于雅恒医药科技（上海）有限公司任总经理；2012 年至 2018 年，于雅本化学股份有限公司任副总经理。

江岳恒（Yueheng Jiang）先生于 2011 年回国前，曾于美国新泽西州默沙东公司任科学家 II（相当于资深科学家）；加入益方生物前任雅本化学股份有限公司副总经理。

3、代星（Xing Dai）

代星（Xing Dai）先生，1975 年生，美国国籍。

（1）详细教育背景

1992 年至 1996 年，于湖北大学取得化学专业学士学位；1998 年至 2001 年，于中国农业大学取得有机化学硕士学位；2002 年至 2006 年，于美国纽约州立大学布法罗分校取得有机化学博士学位；2006 年至 2008 年，于美国麻省理工学院进行博士后研究。

（2）任职益方生物前的主要工作经历及所处层级

2008年至2009年，于美国先灵葆雅公司任资深科学家；2009年至2015年，于美国默沙东公司历任资深科学家、副主任科学家、项目主管。

代星（Xing Dai）先生于2015年加入益方生物前曾于美国新泽西州默沙东（Merck）公司任项目主管（相当于研发总监），直接汇报给执行总监（汇报给化学副总裁）。

4、张灵（Ling Zhang）

张灵（Ling Zhang）先生，1964年生，美国国籍，拥有中国境内永久居留权。

（1）详细教育背景

1981年至1987年，于复旦大学上海医学院（原上海医科大学）取得临床医学学士学位；1991年至1998年，于美国天普大学取得微生物与免疫学专业博士学位。

（2）任职益方生物前的主要工作经历及所处层级

1999年至2001年，于美国葛兰素史克公司任高级科学家；2001年至2004年，于美国强生公司任副总监；2004年至2005年，于美国赛诺菲-安万特公司任总监；2005年至2013年，于美国默沙东公司任总监；2013年，于美国新基医药公司任高级总监；2014年至2018年，于美国第一三共制药公司任高级总监。

张灵（Ling Zhang）先生于2018年回国加入益方生物前曾于第一三共制药公司任临床肿瘤开发部门的高级总监（Senior Director, Clinical Oncology），直接汇报给临床肿瘤开发部门副总裁（汇报给研发总裁）。

综上，发行人核心研发团队均具有专业的医药学术背景，并具有主导或参与新药成功上市的经验。

（二）与同行业可比公司的薪酬对比情况

创新药研发属于技术密集型和人才密集型的专业领域，业务发展高度依赖于核心技术人员的研究能力和技术水平。提供更有竞争力的薪酬福利对于稳定新药

研发企业的核心团队以及公司的持续经营至关重要。发行人为核心技术人员提供了一系列奖励措施，包括绩效奖金、股权激励，充分调动其工作的主观能动性，保证薪酬福利在同行业和市场中的竞争性。2020年度，王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）和张灵（Ling Zhang）剔除股份支付金额后任职于益方生物的薪酬水平分别为 660.09 万元、330.42 万元、399.90 万元和 501.42 万元。与发行人同行业的科创板第五套上市标准生物医药上市/拟上市公司在上市前一年度或上市当年主要董监高及核心技术人员的薪酬情况如下表所示：

1、君实生物（688180.SH，2020年7月上市）

| 姓名 | 任职情况 | 上市前最后一年（2019年）薪酬总额（万元） | 2020年度薪酬总额（万元） |
|---------------|---------------------------|------------------------|----------------|
| 熊俊 | 董事长、执行董事 | 449.55 | 757.48 |
| NING LI（李宁） | 执行董事、总经理 | 747.15 | 2,564.51 |
| 张卓兵 | 执行董事、副总经理、核心技术人员 | 343.33 | 522.69 |
| SHENG YAO（姚盛） | 执行董事、副总经理、核心技术人员 | 345.98 | 445.62 |
| 冯辉 | 执行董事、核心技术人员 | 371.22 | 442.23 |
| HAI WU（武海） | 非执行董事、副总经理（离任）、核心技术人员（离任） | 345.98 | 3,543.00 |
| WANG GANG（王刚） | 副总经理 | 154.09 | 537.07 |
| 段鑫 | 副总经理 | 126.80 | 395.69 |
| 韩净 | 副总经理（离任） | 119.89 | 774.51 |

2、康希诺（688185.SH，2020年8月上市）

| 姓名 | 任职情况 | 上市前最后一年 (2019年)薪酬 总额(万元) | 2020年度薪酬 总额(万元) |
|----------------------------|-------------|--------------------------------|--------------------|
| XUEFENG YU (宇学锋) | 董事长、总经理 | 166.99 | 665.36 |
| 朱涛 | 执行董事、副总经理 | 175.02 | 670.55 |
| SHOUBAI CHAO (巢守柏) | 执行董事、副总经理 | 166.89 | 665.36 |
| DONGXU QIU (邱东旭) | 执行董事、副总经理 | 100.78 | 579.46 |
| HELEN HUIHUA MAO (毛慧 华) | 副总经理 | 166.99 | 665.36 |
| 王靖 | 董事会秘书、财务负责人 | 101.84 | 346.22 |

3、迪哲药业（科创板已注册，2021年9月过会）

| 姓名 | 任职情况 | 2020年度薪酬总额 (万元) |
|------------------|---------------|--------------------|
| XIAOLIN ZHANG | 董事长、总经理 | 874.19 |
| 吕洪斌 ^注 | 董事、董事会秘书、财务总监 | 229.38 |
| 杨振帆 | 副总经理、首席医学官 | 314.35 |
| 陈素勤 | 副总经理 | 288.09 |
| QINGBEI ZENG | 副总经理、首席科学家 | 174.49 |
| HONCHUNG TSUI | 副总经理 | 194.26 |
| SHIH-YANG CHANG | 副总经理 | 275.68 |

注：吕洪斌自2020年7月开始任职。

4、索元生物（科创板在审，2021年6月申报）

| 姓名 | 任职情况 | 2020年度薪酬总额 (万元) |
|---------|--------------------|--------------------|
| Wen Luo | 董事长、总经理 | 576.52 |
| 陈纪正 | 董事、董事会秘书、财务负责 人 | 399.30 |

| 姓名 | 任职情况 | 2020 年度薪酬总额 (万元) |
|--------------------------|--------|---------------------|
| Xiao-Xiong Lu | 副总经理 | 401.12 |
| Michael Frederick Haller | 副总经理 | 217.10 |
| Xiangming Fang | 核心技术人员 | 297.29 |

从以上同行业可比公司董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的薪酬数据可以看出，作为同时担任核心研发职能以及核心管理职能的四位核心团队成员，王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）和张灵（Ling Zhang）最近一年的薪酬水平（330.42 万元-660.09 万元）与上述科创板生物医药可比公司相比处于合理区间，不存在明显高于可比公司核心团队成员的情形。

（三）四人薪酬水平远高于发行人其他董监高的原因和合理性

1、拥有突出的教育背景以及多年跨国制药公司的工作履历

新药研发工作的技术门槛较高，技术研发需要理论基础深厚且产业化经验丰富的专业人才。同行业公司为提升自身的技术实力和竞争优势，亦储备了大量的学历的优秀人才。该类人才较为稀缺，因此在行业内整体薪酬水平较高。如前所述，王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）和张灵（Ling Zhang）四人均毕业于国际知名医药生物领域高等学府，均具有专业的医药学术背景，平均拥有超过 20 年跨国制药公司主持新药研发和团队管理的丰富经验，均为新药研发领域兼具国际创新视野与深刻行业洞察的高水平人才，因此其薪酬水平高于发行人其他董监高符合行业惯例。

2、作为核心技术人员承担核心研发职能，为发行人作出突出贡献

核心研发团队是新药研发企业的核心竞争力。王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）和张灵（Ling Zhang）四人为发行人的核心技术人员。与发行人其他董监高相比，除同需承担一定的管理职能外，上述四人还是发行人核心在研产品 D-0120、D-0502、D-1553 以及已对外授权产品 BPI-D0316 的研发带头人，主导了药物靶点筛选、药物分子设计、药理及转化医学、化学合成工艺及制剂开发和临床方案设计及开发等核心研发流程，全方位提

升了上述产品的成功率并且缩短药品研发周期。上述四人对发行人研发的具体贡献情况如下表所示：

| 序号 | 姓名 | 研发具体贡献 |
|----|--------------------|---|
| 1 | 王耀林（Yaolin Wang） | 公司总负责人，同时兼职生物研究负责人，全面领导与管理公司新药发现工作。领导和参与了 D-0120、D-0502、D-1553 和 BPI-D0316 的研发工作。 |
| 2 | 江岳恒（Yueheng Jiang） | 公司 CMC 负责人，领导和参与了 D-0120、D-0502、D-1553 和 BPI-D0316 的研发、原料药工艺和制剂开发、生产等工作。 |
| 3 | 代星（Xing Dai） | 公司新药研发负责人，领导和参与了 D-0120、D-0502、D-1553 和 BPI-D0316 的临床前研发工作。 |
| 4 | 张灵（Ling Zhang） | 公司临床研究负责人，领导和参与了临床产品 D-0120、D-0502、D-1553、BPI-D0316 和将要进入临床产品的临床战略和执行。 |

因此，结合上述四人的教育背景、从业年限、专业背景、任职益方生物前的主要工作经历以及对发行人核心技术研发作出的贡献程度，发行人核心团队成员在其专业领域均具有突出科研能力和核心竞争力。综上所述，发行人核心团队成员王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）和张灵（Ling Zhang）的薪酬水平远高于发行人其他董监高具有合理性。

二、报告期内员工薪酬的确定标准，薪酬变化履行的决策程序

报告期内，发行人设置了薪酬委员会对核心研发团队的薪酬进行审核，薪酬委员会主要由投资人委派代表（股份公司设立前）、独立董事（股份公司设立后）等组成，核心研发团队成员的薪酬均与年度工作目标达成情况挂钩，经薪酬委员会审核通过后发放；发行人董事、监事及高级管理人员的薪酬由董事会薪酬与考核委员会制订董监高及核心技术人员的薪酬方案和计划，并审查和考核董监高的履职情况，进行年度绩效考评，提交股东大会或董事会审议。

发行人除董监高外其他员工的薪酬的确定分为新员工薪酬的确定以及在职员工薪酬调节两部分：（1）对于新员工薪酬的确定，发行人会根据人力资源市场行情确定预算范围，再通过发布招聘信息等方式寻找候选人。最终根据候选人的面试情况和职业背景，经由高管讨论后确定其薪酬；（2）对于在职员工薪酬调整，人力资源部门及各部门负责人每年年末一起对该部门员工当年度的综合工作绩效进行评价，管理层以此为依据并结合市场行情确定各员工薪资的涨幅。

三、管理费用和研发费用中人员的划分标准，报告期内管理人员和研发人员人数变动情况，董监高等相关人员薪酬的列支科目

（一）报告期内管理费用和研发费用中人员的划分标准以及人数变动情况

发行人将承担研发任务的员工按照具体研发职能界定为研发人员，其薪酬划分至研发费用，将财务、人力资源等行政部门员工界定为管理人员，其薪酬划分至管理费用。报告期各期末，发行人管理人员、研发人员人数汇总如下：

单位：人

| 分类 | 2021年 6月30日 | 2020年 12月31日 | 2019年 12月31日 | 2018年 12月31日 |
|------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 研发人员 | 116 | 65 | 39 | 24 |
| 管理人员 | 15 | 5 | 4 | 3 |
| 合计 | 131 | 70 | 43 | 27 |

注：表格中各部门的具体人员数量为各年末人数。

（二）董监高等相关人员薪酬的列支科目

此外，王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）及其一致行动人张灵（Ling Zhang）等四人作为发行人核心研发人员同时也是发行人的高管，因此也负责发行人日常运营和管理，对于上述四人该部分管理职能对应的薪酬以工时为主要依据，同时结合市场上可比高管管理职能薪酬的情况，最终确定薪酬中管理费用的部分。除上述四位高管的薪酬存在管理费用和研发费用同时列支外，其他员工均无此情况。上述人员薪酬列支科目的具体情况如下表所示：

| 核心技术人员 | 报告期内薪酬列支科目情况（单位：万元） | | | | | | | |
|------------------------|---------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|--------|
| | 2018年度 | | 2019年度 | | 2020年度 | | 2021年1-6月 | |
| 列支科目 | 管理费用 | 研发费用 | 管理费用 | 研发费用 | 管理费用 | 研发费用 | 管理费用 | 研发费用 |
| 王耀林 （Yaolin Wang） | 100.80 | 235.94 | 66.00 | 345.15 | 66.00 | 594.09 | 62.19 | 158.15 |
| 江岳恒 （Yueheng Jiang） | 16.80 | 144.39 | 66.00 | 185.79 | 66.00 | 264.42 | 47.16 | 96.60 |
| 代星 （Xing Dai） | 100.80 | 234.48 | 66.00 | 237.75 | 66.00 | 333.90 | 35.50 | 116.76 |
| 张灵 | - | 424.23 | - | 372.64 | 16.50 | 484.92 | 35.50 | 163.07 |

| | | | | | | | | |
|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| (Ling Zhang) | | | | | | | | |
|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|

（三）除上述四人外报告期内其余员工平均薪酬变动情况

除上述四人之外，报告期内发行人其余员工薪酬变动的具体情况如下表所示：

单位：万元

| 项目 | 2018年 | 2019年 | 2020年 | 2021年1-6月* |
|----------------|----------|----------|----------|------------|
| 全体员工薪酬总额：① | 1,444.16 | 2,640.10 | 4,336.41 | 7,355.04 |
| 四人薪酬总额：② | 1,257.44 | 1,339.34 | 1,891.83 | 1,429.87 |
| 四人平均年薪：③=②/4 | 314.36 | 334.83 | 472.96 | 357.47 |
| 其余员工薪酬总额：④=①-② | 186.72 | 1,300.76 | 2,444.58 | 5,925.17 |
| 全体员工月均人数：⑤ | 19.33 | 35.25 | 53.42 | 99.67 |
| 其余员工月均人数：⑥=⑤-4 | 15.33 | 31.25 | 49.42 | 95.67 |
| 其余员工人均年薪：⑦=④/⑥ | 12.18 | 41.62 | 49.47 | 61.94 |

注：为了便于观察分析变动趋势，对2021年1-6月全体员工薪酬总额、四人薪酬总额以及其余员工薪酬总额进行了年化处理。

（四）薪酬费用按工时分摊的具体流程、内控措施以及执行情况

报告期内，发行人研发人员（包括核心研发人员）工时的计量通过以下系统性流程进行：（1）每位研发人员（包括核心研发人员）需每周根据考勤系统的工时记录填写《工时统计表》，并按实际工作内容将每周发生的工时在各项目之间进行分配，其中担任管理职能的研发人员需填写承担的主要管理工作工时及工作内容；（2）交由归属的研发部门负责人进行审批。研发各部门负责人每月初按照项目进度情况预估研发人员本月工作内容和工时分配，并在月末参照预估情况和项目实际进度情况对研发人员提交的项目工时分配情况进行审核；（3）审核完毕后，研发各部门负责人将该月研发人员《工时统计汇总表》提交至人事部；（4）人事部根据考勤系统记录对每位员工的工时进行复核并提交管理层；（5）在管理层对每月的工时分摊情况进行最终审批确认后；（6）财务部根据“工时统计汇总表”中各项目人员投入时间的情况，将各个研发人员薪酬在各研发项目中进行分配，其中担任管理职能的研发人员根据其承担的管理工作工时及工作内容分摊至管理费用，以在各费用类型及研发项目间准确归集和分摊研发人员薪酬费用。

发行人以经审核的研发人员工时统计汇总表作为主要依据，将研发人员的薪酬费用归集到各个项目。发行人针对研发人员工时记录和工资费用归集制定了完整的控制流程并设立了有效的关键控制点。控制流程中涉及具体研发部门、人事部、财务部等多个部门以及公司管理层的审核确认，在每个流程环节均按照职责分离原则进行内部控制措施的实施，确保研发项目管理相关内部控制有效运行。

为了规范研发流程，及时、准确核算研发支出，发行人建立了《财务管理制度》《临床项目管理 SOP》等制度。研发部门、财务部门及其他相关部门逐级分工对研发支出的相关性、合理性和准确性进行审核，对经审核、审批通过的研发项目支出由财务部门按项目进行账务处理。

发行人已建立健全有效的研发相关内部控制制度，严格按照研发支出的用途、性质据实列支，研发人员、资产、费用划分清晰，分项目准确归集和核算各项研发支出。发行人研发相关内控制度设计合理，报告期内执行情况良好，不存在应计入营业成本、管理费用等其他成本费用的支出计入研发费用的情形。

（五）报告期内研发费用明细科目的波动原因及合理性

1、报告期内研发费用的金额和具体构成情况

报告期内，发行人研发费用金额分别为 9,592.18 万元、13,259.28 万元、100,791.97 万元和 14,846.31 万元，具体构成如下：

单位：万元

| 项目 | 2021年1-6月 | | 2020年 | | 2019年 | | 2018年 | |
|---------|-----------|--------|-----------|--------|----------|--------|----------|--------|
| | 金额 | 占比 | 金额 | 占比 | 金额 | 占比 | 金额 | 占比 |
| 股权激励费用 | 1,007.16 | 6.78% | 81,748.52 | 81.11% | 3,008.10 | 22.69% | 1,036.93 | 10.81% |
| 临床试验费 | 5,616.74 | 37.83% | 8,369.16 | 8.30% | 3,713.51 | 28.01% | 4,712.26 | 49.13% |
| 临床前试验费 | 2,533.84 | 17.07% | 4,441.46 | 4.41% | 2,729.16 | 20.58% | 2,128.37 | 22.19% |
| 职工薪酬费用 | 3,207.80 | 21.61% | 3,850.13 | 3.82% | 2,222.35 | 16.76% | 1,103.96 | 11.51% |
| 实验材料 | 1,553.82 | 10.47% | 1,485.96 | 1.47% | 1,158.60 | 8.74% | 355.04 | 3.70% |
| 折旧与摊销费用 | 557.07 | 3.75% | 228.76 | 0.23% | 32.55 | 0.25% | 5.22 | 0.05% |
| 租赁费 | 5.37 | 0.04% | 269.29 | 0.27% | 115.35 | 0.87% | 26.93 | 0.28% |
| 专利费用 | 214.84 | 1.45% | 232.35 | 0.23% | 155.86 | 1.18% | 144.38 | 1.51% |

| 项目 | 2021年1-6月 | | 2020年 | | 2019年 | | 2018年 | |
|----|------------------|----------------|-------------------|----------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|
| | 金额 | 占比 | 金额 | 占比 | 金额 | 占比 | 金额 | 占比 |
| 其他 | 149.67 | 1.00% | 166.34 | 0.17% | 123.80 | 0.93% | 79.09 | 0.82% |
| 合计 | 14,846.31 | 100.00% | 100,791.97 | 100.00% | 13,259.28 | 100.00% | 9,592.18 | 100.00% |

2、主要明细科目波动分析

(1) 临床试验费

报告期内，发行人临床试验费分项目的具体情况如下表所示：

| D-0120 项目 | | | | |
|-----------|-----------------|-----------------------|---|---|
| 年度 | 2021年1-6月 | 2020年 | 2019年 | 2018年 |
| 临床研究进度 | 中国 IIa 期临床试验开展中 | 2020年1月中国 IIa 期临床试验入组 | 2019年5月中国 Ib 期临床试验入组；2019年8月美国 I 期临床试验（多剂量）获准开展 | 2018年3月中国临床试验获准开展； 2018年8月美国 I 期临床试验（单剂量）完成 |
| 临床试验费 | 324.84 | 1,610.06 | 1,711.71 | 868.54 |
| D-0502 项目 | | | | |
| 年度 | 2021年1-6月 | 2020年 | 2019年 | 2018年 |
| 临床研究进度 | 各项临床试验开展中 | 各项临床试验开展中 | 2019年5月美国 Ib 期临床试验入组；2019年7月中国 Ib 期临床试验入组 | 2018年2月美国 I 期临床试验获准开展； 2018年6月美国 Ia 期第一例患者入组 2018年7月中国临床试验获准开展； |
| 临床试验费 | 2,350.09 | 4,908.51 | 1,889.73 | 1,946.29 |

| D-1553 项目 | | | | |
|-----------|--------------|--|--------|--------|
| 年度 | 2021 年 1-6 月 | 2020 年 | 2019 年 | 2018 年 |
| 临床研究进度 | 各项临床试验开展中 | 2020 年 9 月澳大利亚 I/II 期临床试验获准开展，美国 I/II 期临床试验获准开展；2020 年 12 月中国台湾 I/II 期临床试验获准开展 | 尚未进入临床 | 尚未进入临床 |
| 临床试验费 | 2,940.42 | 1,677.76 | - | - |

报告期内，发行人临床试验费金额分别为 4,712.26 万元、3,713.51 万元、8,369.16 万元和 5,616.74 万元。其中，2019 年临床试验费较 2018 年有所下降，主要原因为 2018 年 12 月，发行人与贝达药业签订合作协议，合作开发 BPI-D0316 项目。自 2019 年起，发行人主要承担临床 I 期相关支出，贝达药业主要承担临床 II/III 期以及部分临床 I 期扩展研究的相关支出，因此 2019 年发行人承担该项目的临床试验费显著降低，导致当年发行人整体临床试验费用有所下降。

2020 年临床试验费较 2019 年增幅较大，主要原因为 D-0502 项目 2019 年 5 月美国 Ib 期临床试验开始入组，2019 年 7 月中国 Ib 期临床试验开始入组，2020 年该项目新增入组人数较 2019 年大幅上升，与病例入组直接相关的临床试验费用相应增加。此外，D-1553 项目 2018 年和 2019 年尚未进入临床试验阶段，2020 年 9 月澳大利亚和美国 I/II 期临床试验获准开展，2020 年 12 月中国台湾 I/II 期临床试验获准开展，2020 年发生了包括 3 家中心的建立费用及临床样品生产费用等在内的临床支出。因此，D-0502 和 D-1553 项目临床支出的增加导致 2020 年发行人整体临床试验费用同比大幅增长。

2021 年 1-6 月临床试验费随着发行人研发管线的持续推进同比增长平稳。

（2）临床前试验费

报告期内，发行人临床前试验费金额分别为 2,128.37 万元、2,729.16 万元、4,441.46 万元和 2,533.84 万元，整体呈逐年上升趋势。其中，2020 年临床前试验费较 2019 年增幅较大，主要原因是 2020 年发行人对 D-1553 项目的临床前实验

投入较大，伴随申请 IND 相关准备工作的开展，还发生了大量临床前安全性评价实验的费用。

除 2020 年外，其余报告期各期临床前试验费用增长平稳。

（3）实验材料

报告期内，发行人实验材料金额分别为 355.04 万元、1,158.60 万元、1,485.96 万元和 1,553.82 万元，整体呈逐年上升趋势。其中：

2019 年实验材料较 2018 年增幅较大，主要原因为 2019 年发行人为进一步推进 D-0502 及 D-1553 两条核心在研管线的临床试验采购临床试验用药。其中 D-0502 于 2019 年下半年开始临床入组，D-1553 于 2020 年开始临床入组，发行人于 2019 年向外部 CMO/CDMO 生产供应商采购相应的临床试验用药，导致当年研发材料相关费用同比显著上升。

2020 年实验材料相关费用较 2019 年增长平稳。

2021 年 1-6 月实验材料较 2020 年增幅较大，主要原因为随着 D-1553 项目在澳大利亚、美国和中国台湾获准开展临床试验，D-1553 项目同时为全球多中心临床试验向境内外 CMO/CDMO 生产供应商采购原料药及临床试验用药。除 D-1553 项目之外，临床前研究项目的持续推进也使得相关材料费用支出显著增加。此外，随着发行人研发团队的快速扩充，很多原来通过外部 CRO 机构进行研究的临床研究，转由内部自主研发与外部 CRO 相结合的模式，相关实验材料由发行人自主采购，导致当期材料采购相关费用同比显著上升。

四、职工薪酬与现金流量表、资产负债表、利润表中相关科目的勾稽关系

报告期内，发行人职工薪酬与现金流量表、资产负债表、利润表中相关科目的勾稽关系如下：

单位：万元

| 项目 | 2021 年 1-6 月 | 2020 年度 | 2019 年度 | 2018 年度 |
|--------------|-----------------|----------|----------|----------|
| 当期薪酬费用：① | 3,677.52 | 4,336.41 | 2,640.10 | 1,444.16 |
| 应付职工薪酬期初余额：② | 1,147.89 | 629.13 | 600.64 | 230.86 |
| 应付职工薪酬期末余额：③ | 984.10 | 1,147.89 | 629.13 | 600.64 |

| 项目 | 2021年 1-6月 | 2020年度 | 2019年度 | 2018年度 |
|-----------------------------------|---------------|----------|----------|--------|
| 应交个人所得税期初余额：④ | 1.25 | 5.55 | 4.26 | 0.08 |
| 应交个人所得税期末余额：⑤ | 1.25 | 1.25 | 5.55 | 4.26 |
| 海外单体应付职工薪酬报表折算差异：⑥ | -5.65 | -39.79 | 8.82 | - |
| 关联方为发行人代付薪酬 ¹ ：⑦ | - | - | 186.56 | 399.76 |
| 支付给职工以及为职工支付的现金： ①+②-③+④-⑤+⑥-⑦ | 3,835.66 | 3,782.16 | 2,432.58 | 670.45 |

注 1：2018 年及 2019 年，开曼益方为发行人代付职工薪酬。根据开曼益方与发行人子公司美国益方约定，发行人无需支付相关费用。

五、保荐机构及申报会计师核查意见

（一）核查程序

1、取得发行人报告期各期薪酬明细，取得并核对发行人花名册，对高管进行访谈，获取并查看简历，查询同行业可比公司薪酬相关披露信息；

2、了解、评估并测试管理层对薪酬费用的确认和计量相关的内部控制的设计及执行的有效性；

3、访谈发行人人事部负责人，了解发行人对研发人员和管理人员的界定标准；取得发行人花名册，查阅其人员名单的所属部门；取得研发人员和管理人员的工资明细表，与研发费用和管理费用中的职工薪酬进行比较；

4、和发行人就职工薪酬费用按照人员归属部门及从事的活动类型（管理或研发）进行分摊的方法进行访谈，了解并验证薪酬费用在研发及管理费用中的分摊原则；

5、获取发行人的工时表，复核发行人职工薪酬的分摊计算过程，并将计算结果与研发费用及管理费用中职工薪酬的金额进行比较；

6、取得并查看发行人章程中薪酬决策相关条款，取得并查看历次薪酬相关的决议文件，并与章程规定进行核对；

7、核对发行人财务报告中有薪酬的披露，对财务报告中相关披露的前后一致性及其勾稽关系予以核查。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

1、发行人核心团队成员王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）和张灵（Ling Zhang）在其专业领域均具有突出科研能力和核心竞争力，薪酬水平较高具有合理性，不存在明显高于同行业可比公司的情形；

2、发行人按照具体的职能范围将员工界定为研发人员以及管理人员，并按照实际承担不同职能的工时情况，将员工薪酬费用划分到研发费用和管理费用。费用分摊依据清晰，相关内控制度设计合理，并在报告期内得到有效执行；

3、发行人管理费用及研发费用人员划分标准清晰、合理，董监高相关人员的薪酬列支科目严格依据工作职责进行划分，符合企业会计准则的规定，报告期内研发费用部分明细科目的波动具有合理性；

4、发行人职工薪酬与现金流量表、资产负债表、利润表中相关科目存在勾稽关系。

4、报告期内，发行人股份支付金额分别为 1056.83 万元、3062.98 万元、81963.75 万元和 1608.05 万元。

请发行人说明：（1）报告期各期，发行人的股权激励情况以及涉及股份支付事项相关费用的计算过程、依据以及公允合理性；（2）结合股权激励协议的具体条款以及报告期内离职人员的股份退回情况，说明是否存在服务期约定或实质上的服务期，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定。

请保荐机构和申报会计师对上述事项进行核查并发表明确核查意见。

回复：

一、报告期各期，发行人的股权激励情况以及涉及股份支付事项相关费用的计算过程、依据以及公允合理性

（一）发行人股权激励情况以及涉及股份支付事项相关费用的计算过程依据

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》及其应用指南的规定，“授予后立即可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，应当在授予日按照权益工具的公允价值计入相关成本或费用，相应增加资本公积；存在等待期的，等待期内的每个资产负债表日，将取得职工或其他方提供的服务计入成本费用，同时确认所有者权益”。

发行人的股权激励属于存在等待期的以权益结算的股份支付，结合上述规定，发行人根据授予日权益工具的公允价值于等待期内的每个资产负债表日，分期将取得职工或顾问提供的服务分别计入研发费用或管理费用，并同时确认资本公积。

根据《企业会计准则讲解（2010）第 12 章—股份支付》的规定，在等待期内，如果取消或结算了授予的权益工具，对取消或结算所授予的权益性工具作为加速行权处理，将剩余等待期内应确认的金额立即计入当期损益，同时确认资本公积。职工或其他方能够选择满足非可行权条件但在等待期内未满足的，将其作为授予权益工具的取消处理。对于最终未能达到可行权条件的股份支付，发行人不确认成本或费用，除非该可行权条件是市场条件或非可行权条件，此时无论是

否满足市场条件或非可行权条件，只要满足所有可行权条件中的非市场条件，即视为可行权。

1、发行人股票期权股份支付费用的计算过程

2017年至2020年期间，为了激励核心员工勤勉尽责地为公司的长期发展服务，发行人曾在开曼益方层面向员工发放了股票期权，各批次股票期权的授予情况如下：

| 日期 | 期权授予情况 |
|----------|---|
| 2017年11月 | 以每股0.13美元的行权价格向员工授予3,245,319份股票期权，约定从员工期权计划授权行权起始日起的第一年起行权25%，剩余的期权将于剩余36个月内等额兑现 |
| 2018年4月 | 以每股0.13美元的行权价格向员工授予604,858份股票期权，约定从员工期权计划约定的授权行权起始日起的第一年起行权25%，剩余的期权将于剩余36个月内等额兑现 |
| 2018年6月 | 以每股0.13美元的行权价格向员工授予101,728份股票期权，约定从员工期权计划约定的授权行权起始日起的第一年起行权25%，剩余的期权将于剩余36个月内等额兑现 |
| 2018年9月 | 以每股0.13美元的行权价格向员工授予655,208份股票期权，约定从员工期权计划约定的授权行权起始日起的第一年起行权25%，剩余的期权将于剩余36个月内等额兑现 |
| 2019年6月 | 以每股0.39美元的行权价格向员工授予2,988,997份股票期权，约定从员工期权计划约定的授权行权起始日起的第一年起行权25%，剩余的期权将于剩余36个月内等额兑现 |
| 2020年3月 | 以每股0.39美元的行权价格向员工授予70,000份股票期权，约定从员工期权计划约定的授权行权起始日起的第一年起行权25%，剩余的期权将于剩余36个月内等额兑现 |
| 2020年6月 | 以0.41美元的行权价格向员工授予17,289,158份股票期权，约定从员工期权计划约定的授权行权起始日起的第一年起行权25%，剩余的期权将于剩余36个月内等额兑现 |
| 2020年7月 | 以0.41美元的行权价格向员工授予2,563,288份股票期权，约定从员工期权计划约定的授权行权起始日起的第一年起行权25%，剩余的期权将于剩余36个月内等额兑现 |

2020年7月，经开曼益方股东会决议通过，王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）和张灵（Ling Zhang）将其被授予的26,668,065份股票期权全部加速行权，实际取得开曼益方26,668,065股股份。同时，开曼益方其余827,491份尚未行使的股票期权被全部取消。

发行人的股票期权激励计划中授予后立即可行权的部分，在授予日按照期权的公允价值计入当期损益，相应增加资本公积；发行人的股票期权激励计划中完

成等待期内的服务方可行权的部分，每批次期权的公允价值于可行权前在等待期内等额分摊。分期归属的股份支付费用计算具体如下：

| 批次 | 可行权比例 | 等待期/摊销期（月） | 月摊销系数 |
|-----------|----------------|------------|-------|
| 1 | 25.00% | 12 | 1/12 |
| 2 | 2.08% | 13 | 1/13 |
| 3 | 2.08% | 14 | 1/14 |
| | | | |
| 36 | 2.08% | 47 | 1/47 |
| 37 | 2.08% | 48 | 1/48 |
| 合计 | 100.00% | - | - |

第 N 月股份支付费用 = Σ (股票期权数量 * 股票期权的单位公允价值 * 第 N 期可行权比例 * 第 N 期月摊销系数)。

股票期权取消或加速行权时，剩余期间未摊销完的部分一次性计入当期损益。

各批次股票期权每年确认的股份支付金额汇总如下：

单位：万元

| 归属期数 | 期权公允价值 | 2017 年度 | 2018 年度 | 2019 年度 | 2020 年度 | |
|-------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | | 摊销 | | | 摊销 | 加速行权/取消 |
| 2017 年 11 月 | 2,636.65 | 1,563.33 | 615.63 | 299.80 | 99.68 | 58.21 |
| 2018 年 4 月 | 836.22 | - | 246.33 | 312.06 | 129.15 | 148.68 |
| 2018 年 6 月 | 133.70 | - | 41.63 | 47.74 | 20.61 | 23.72 |
| 2018 年 9 月 | 906.48 | - | 153.24 | 391.24 | 168.07 | 193.93 |
| 2019 年 6 月 | 6,617.65* | - | - | 2,012.16 | 1,875.94 | 2,707.04 |
| 2020 年 3 月 | 256.91 | - | - | - | 66.90 | 190.01 |
| 2020 年 6 月 | 66,185.09 | - | - | - | - | 66,185.09 |
| 2020 年 7 月 | 9,812.03 | - | - | - | - | 9,812.03 |
| 小计 | 87,384.73 | 1,563.33 | 1,056.83 | 3,063.00 | 2,360.35 | 79,318.71 |

注*：2019 年 6 月批次期权公允价值高于后续摊销及加速行权费用之和是由于被授予该批次期权的员工于报告期内离职。

2、发行人限制性股票股份支付费用的计算过程

于 2020 年度及 2021 年度，发行人依据《员工持股计划》向本集团员工发放了一定数量的限制性股票，并要求满足服务期条件。

2020 年 11 月，50 名员工根据境内员工持股平台上海益喜和上海益穆被授予间接持有发行人股份（以下简称“第一次股份支付”）。其中 38 名员工被授予上海益喜 100% 份额，对应上海益喜持有的股份公司 7,579,081 股股份；15 名员工被授予上海益穆 100% 份额，对应上海益穆持有的股份公司 5,186,650 股股份。2021 年 2 月，9 名员工被授予 YAOLIN WANG LLC 100% 权益份额（以下简称“第二次股份支付”），对应 YAOLIN WANG LLC 持有的股份公司 3,548,953 股股份。

解锁条件约定：其中 40% 可于本公司上市日满 36 个月且该等员工专项考评结果合格后解锁行权，其中 30% 可于本公司上市日满 36 个月起 12 个月且该等员工专项考评结果合格后解锁行权，其中 30% 可于本公司上市日满 36 个月起 24 个月且该等员工专项考评结果合格后解锁行权。上述员工持股计划对应的股份支付费用将在对应的等待期内计入本集团损益。

发行人上述授予员工持股平台份额对应的股份公允价值直接参考了最近一次外部融资的价格，于授予日发行人的股权价值为 10.87 元/股。根据授予日公允价值计算得出第一次股份支付的公允价值约为人民币 13,320.84 万元；第二次股份支付的公允价值约为人民币 3,703.80 万元。

各批次限制性股票 2020 年度及 2021 年 1-6 月确认的股份支付计算过程如下：

| 上市日（最佳估计） | 2021-12-31 | | |
|------------------------------|------------|------|-------|
| 批次 | 解锁日 | 解锁份额 | 摊销天数 |
| 首次-上市日满 36 个月 | 2024-12-31 | 40% | 1,499 |
| 第二次-考评结果合格（锁定期届满之日 12 个月内确定） | 2025-12-31 | 30% | 1,864 |
| 第三次-考评结果合格（锁定期届满之日 24 个月内确定） | 2026-12-31 | 30% | 2,229 |

单位：万元

| 授予日 | 2020-11-23 | 2021-2-28 | 合计 |
|--------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| 截至 2020 年 12 月 31 日应摊销天数 | 38 天 | - | - |
| 本年应摊销 ESOP 费用-首次 | 135.07 | - | 135.07 |
| 本年应摊销 ESOP 费用-第二次 | 81.47 | - | 81.47 |
| 本年应摊销 ESOP 费用-第三次 | 68.13 | - | 68.13 |
| 2020 年度应摊销费用 | 284.67 | - | 284.67 |
| 2021.1.1-2021.6.30 应摊销天数 | 181 天 | 122 天 | - |
| 本年应摊销 ESOP 费用-首次 | 643.38 | 128.92 | 772.30 |
| 本年应摊销 ESOP 费用-第二次 | 388.05 | 76.72 | 464.77 |
| 本年应摊销 ESOP 费用-第三次 | 324.50 | 63.58 | 388.09 |
| 离职人员费用冲回影响 | -17.10 | - | -17.10 |
| 2021 年 1-6 月应摊销费用 | 1,338.83 | 269.22 | 1,608.05 |

（二）发行人股权激励情况以及涉及股份支付事项相关费用的公允合理性

1、股票期权涉及的股份支付费用的合理性

发行人采用收益法及参考外部融资价格的方法对公司股东的全部权益进行评估，股份支付的公允价值按照二叉树模型进行估计。发行人采用评估模型确定股权激励工具授予日的公允价值。银信资产评估有限公司于 2020 年 11 月 24 日出具的“银信咨报字（2020）第 362 号”《估值报告》对 2017 年度至 2020 年度发行人向员工授予的股票期权公允价值进行了评估。

各授予时点行权价、普通股每股的公允价值、最近一次的外部融资价格、各授予日期权评估方法及对应的期权评估价值汇总如下：

| 授予日 | 行权价 (USD) | 普通股每股 公允价值 (USD) | 最近一次融资价格 | 普通股每股公 允价值的评估 方法 ² | 期权公允价值 (USD) |
|------------|--------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| 2017/11/30 | 0.13 | 1.33 | 2017年3月增资 -USD1.33/股 | 参考最近一轮 融资价格 | 1.21 |
| 2018/4/13 | 0.13 | 2.15 | | 收益法 | 2.03 |
| 2018/6/14 | 0.13 | 2.15 | | 收益法 | 2.03 |
| 2018/9/18 | 0.13 | 2.15 | | 收益法 | 2.03 |
| 2019/6/25 | 0.39 | 3.57 | 2019年1月增资 -USD3.57/股 | 参考最近一轮 融资价格 | 3.21 |
| 2020/3/18 | 0.39 | 5.60 | 2020年9月增资 -USD5.85/股 | 收益法 | 5.22 |
| 2020/6/29 | 0.41 | 5.85 ¹ | | 参考最近一轮 融资价格 | 5.45 |
| 2020/7/23 | 0.41 | 5.85 ¹ | | 参考最近一轮 融资价格 | 5.45 |

注¹：由于2020年6月发行人已就新一轮融资计划开始与投资人进行洽谈，基本确定了该轮融资整体估值的区间范围；此外，在2020年6月和2020年7月两批次期权授予时点与2020年9月最新一轮融资完成时点之间，未发生导致公司估值发生重大变化的重要里程碑事件，因此上述两批次授予期权普通股每股公允价值系参照该轮融资估值进行确定；

注²：由于2018年4月、2018年6月、2018年9月、2020年3月期权授予时间点与对应最近一次融资完成时点相距较远，出于谨慎性考虑，该等批次授予期权普通股每股公允价值系通过收益法确定。

2017年11月、2019年6月、2020年6月及2020年7月在确定股份支付权益工具的公允价值时，由于发行人实施股权激励时为非上市公司，无公开市场估值，但鉴于接近时间点通过增资的方式引入了外部投资者，为更加准确、谨慎的反映上述权益工具的公允价值，在评估时均参考了最近一次外部投资者的入股价格。外部投资者入股系综合考虑了发行人业绩基础与变动预期、市场环境变化、行业特点及市盈率与市净率等因素的影响后作出的独立判断，因此作为股份支付权益工具的公允价值具有合理性，符合《企业会计准则—股份支付》及《首发业务若干问题解答（二）》中关于在确认股份支付费用公允价值时可优先参考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确定公允价值，如近期合理的PE入股价的相关要求。

除上述4个时间点外的其他授予时间点，因距离外部增资的时点较远，因此采用收益法对企业价值进行评估。发行人根据当前的业绩基础与变动预期、市场

变化、行业特点并同时结合外部投资者入股价格的变动趋势，对公司未来的业绩进行最佳预测。

2、限制性股票涉及的股份支付费用公允合理性

关于限制性股票公允价值的计量，根据《企业会计准则讲解（2010）第12章—股份支付》的规定：“对于授予职工的股份，其公允价值应按企业股份的市场价格计量，同时考虑授予股份所依据的条款和条件（不包括市场条件之外的可行权条件）进行调整。如果企业股份未公开交易，则应按估计的市场价格计量，并考虑授予股份所依据的条款和条件进行调整。有些授予条款和条件规定职工无权在等待期内取得股利的，则在估计所授予股份的公允价值时就应予以考虑。有些授予条款和条件规定股份的转让在可行权日后受到限制，则在估计所授予股份的公允价值时，也应考虑此因素，但不应超出熟悉情况并自愿的市场参与者愿意为该股份支付的价格受到可行权限制的影响程度。在估计所授予股份在授予日的公允价值时，不应考虑在等待期内转让的限制或其他限制，因为这些限制属于可行权的非市场条件。”

于2020年11月23日及2021年2月28日发行人向员工授予的限制性股票的，发行人直接采用最近的外部融资价格估计公司的整体价值后确定本公司股权的公允价值。于授予日本公司的股权价值参考为10.87元/股（注：参考2020年9月增资价格USD5.85/股，约RMB25.02/股，另根据股份制改制时的折股比例，计算得出普通股每股公允价值约RMB10.87/股）。根据授予日公允价值计算得出第一次股份支付的公允价值约为人民币1.3亿元，第二次股份支付的公允价值约为人民币3,700万元。

二、结合股权激励协议的具体条款以及报告期内离职人员的股份退回情况，说明是否存在服务期约定或实质上的服务期，相关会计处理是否符合《企业会计准则》准则的规定

（一）股权激励协议的具体条款中对服务期的约定

2017年至2020年期间，为了激励核心员工勤勉尽责地为公司的长期发展服务，发行人曾在开曼益方层面经股东会及董事会决议批准向员工发放了股票期权，

各批次股票期权授予协议中对行权条件及等待期的约定为：“从员工期权计划授权行权起始日起的第一年起行权 25%，剩余的期权将于剩余 36 个月内等额兑现”，“终止服务的情形下，对于其有权行权的期权，员工能够选择在离职后三个月内与期权协议终止前两者孰早的时间行权。”

2020 年至 2021 年期间，发行人搭建上海益喜企业管理中心（有限合伙）及上海益穆企业管理中心（有限合伙）两个境内员工持股平台，以及 YAOLIN WANG LLC 一个境外员工持股平台。合伙协议对限制期的约定参考本题第一问答复，合伙协议对离职相关约定如下：

“员工自公司或其附属子公司离职的，其持有的未解除限售部分的出资份额由执行事务合伙人或执行事务合伙人指定的第三人回购，回购价格按照协议第 6.5 条确定，该合伙人应根据执行事务合伙人的要求配合办理相关回购手续，如果该合伙人未能配合办理回购手续，则执行事务合伙人或执行事务合伙人指定的第三人有权不支付回购价款。

回购价款相关约定如下：在公司完成上市前或在公司完成上市但合伙企业所持公司股票锁定期届满前，进行的出资份额回购，回购价格为转让方对合伙企业的原始出资额；在公司完成上市且合伙企业所持公司股票锁定期届满后，合伙人所持有的合伙企业出资份额按本协议规定解除限售条件的，出资份额的转让价格可以参考二级市场交易价格。”

（二）报告期内离职人员的股份退回情况

报告期内，发行人存在 6 名被授予发行人期权/限制性股票的员工离职，离职人员离职时持有股权及股份相应处理汇总如下：

| | 2018 年 | 2019 年 | 2020 年 | 2021 年 1-6 月 |
|-------------|--------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 离职人数 | 无 | 1 人 | 1 人 | 4 人 |
| 离职时间 | 不适用 | 2019 年 12 月 | 2020 年 1 月 | 2021 年 5 月 |
| 离职时持有的期权/股权 | 不适用 | 发行人母公司香港益方之母公司开曼益方 13,000 份股票期权 | 发行人母公司香港益方之母公司开曼益方 10,000 份股票期权 | 上海益喜 7.00 万元出资额，上海益穆 1.35 万元出资额 |
| 股份退回情况 | 不适用 | 未达成可行权条件，期权作废 | 未达成可行权条件，期权作废 | 未达成可行权条件，指定员工回购 |

| | | | |
|------|-----|---|----|
| | | | 份额 |
| 会计处理 | 不适用 | 因为在等待期内没有达到可行权条件股份退回，所以不确认股份支付费用，以前期间已确认的费用于当期冲回。 | |

（三）企业会计准则的相关规定

根据《企业会计准则第 11 号——股份支付》规定：

“第六条 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或其他方类似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。

在资产负债表日，后续信息表明可行权权益工具的数量与以前估计不同的，应当进行调整；在可行权日，调整至实际可行权的权益工具数量。

等待期，是指可行权条件得到满足的期间。对于可行权条件为规定服务期间的股份支付，等待期为授予日至可行权日的期间；对于可行权条件为规定业绩的股份支付，应当在授予日根据最可能的业绩结果预计等待期的长度。

可行权日，是指可行权条件得到满足、职工和其他方具有从企业取得现金或权益工具权利的日期。”

根据《企业会计准则第 11 号——股份支付》应用指南的规定：

“等待期内每个资产负债表日，企业应将取得的职工提供的服务计入成本费用，计入成本费用的金额应当按照权益工具的公允价值计量。

等待期内每个资产负债表日，企业应当根据最新取得的可行权职工人数变动等后续信息作出最佳估计，修正预计可行权的权益工具数量。在可行权日，最终预计可行权权益工具的数量应当与实际可行权数量一致。”

（四）发行人的股权激励均存在服务期安排

根据发行人股权激励协议的具体条款，以及报告期内离职人员的股份退回情况，发行人授予员工的股份支付在授予后不可立即行权，需要在员工履行一定期限的服务、考核达标并满足法律法规要求的其他条件（如适用）后才可行权。因

此，发行人授予员工的股权激励存在服务期安排，构成企业会计准则所述等待期，股份支付费用在相应的等待期内进行摊销。

（五）发行人对股权激励服务期的会计处理企业会计准则的规定

在等待期内每个资产负债表日，发行人根据最新取得的可行权职工人数变动、是否达到规定业绩条件等后续信息对可行权权益工具数量作出最佳估计，并以此为基础，按照授予日的公允价值，将当期取得的服务计入当期损益。上述会计处理方式与企业会计准则的规定一致。

三、保荐机构及申报会计师核查意见

（一）核查程序

- 1、了解益方生物股份支付的会计政策，评估其是否符合企业会计准则；
- 2、获取发行人股份支付方案和相关董事会及股东会决议，检查了授予股票期权及限制性股票的条款和行权条件；
- 3、查阅发行人报告期内聘请的评估机构银信资产评估有限公司对 2017 年度至 2020 年度发行人向员工授予的股票期权公允价值进行评估，并于 2020 年 11 月 24 日出具的“银信咨报字（2020）第 362 号”《估值报告》，核查各批次期权的公允价值；评估管理层聘请的第三方估值机构的独立性及胜任能力，并通过内部评估专家复核所使用的估值方法、估值模型及相关估值参数，评估其合理性；
- 4、获取各批次股权期权及限制性股票授予的员工名单，根据经评估的各批次期权的公允价值，复核股票期权及限制性股票相关的股份支付费用的计算表的准确性，包括抽样检查激励对象的授予协议，核对管理层计算股份支付费用计算表中使用的授予数量、授予时间、授予条件及可行权条件，并检查了管理层股票期权相关的股份支付费用计算表的准确性；
- 5、通过比较历史离职率以及实际经营情况等相关历史数据，评价管理层对能达到可行权条件的股票期权及限制性股票数量估计的合理性。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

发行人报告期内股份支付相关会计处理在所有重大方面符合《企业会计准则》的相关规定。

保荐机构总体意见：

对本回复材料中发行人回复（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，为益方生物科技（上海）股份有限公司关于《益方生物科技（上海）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审核中心意见落实函之回复报告》之签字盖章页）

益方生物科技（上海）股份有限公司



（此页无正文，为益方生物科技（上海）股份有限公司关于《益方生物科技（上海）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审核中心意见落实函之回复报告》之签字盖章页）

发行人董事长声明

本人承诺本意见落实函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：



王耀林（Yaolin Wang）

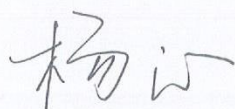
益方生物科技（上海）股份有限公司（盖章）



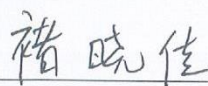
2021年11月2日

（此页无正文，为中信证券股份有限公司关于《益方生物科技（上海）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审核中心意见落实函之回复报告》之签字盖章页）

保荐代表人：



杨 沁



褚晓佳

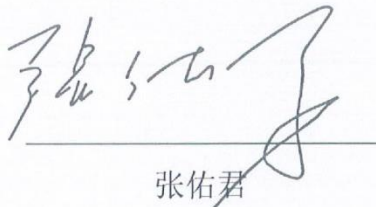


（此页无正文，为中信证券股份有限公司关于《益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件审核中心意见落实函之回复报告》之签字盖章页）

保荐机构（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读益方生物科技（上海）股份有限公司意见落实函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，意见落实函回复报告不存在虚假记载、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：



张佑君

