



关于首药控股（北京）股份有限公司
首次公开发行股票并在科创板上市
上市委会议意见落实函之回复

保荐机构（主承销商）



二〇二一年八月

上海证券交易所：

2021年8月5日，首药控股（北京）股份有限公司（以下简称“首药控股、公司”或“发行人”）收到贵所《关于首药控股（北京）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的科创板上市委会议意见落实函》（上证科审（审核）（2021）486号）（以下简称“落实函”）。公司会同保荐机构中信建投证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”或“保荐人”）、发行人律师北京市竞天公诚律师事务所（以下简称“发行人律师”）、申报会计师天健会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”），本着勤勉尽责、诚实守信的原则，对落实函进行了认真核查、讨论，具体问题回复如下。

关于回复内容释义、格式及补充更新披露等事项的说明：

1、如无特殊说明，本回复中使用的简称或名词释义与《首药控股（北京）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》一致；

2、本回复中若出现总计数尾数与所列数值总和尾数不符的情况，均为四舍五入所致；

本回复的内容按如下字体列示：

落实函所列问题	黑体（加粗）
对问题的回答	宋体（不加粗）
对招股说明书内容的修改、补充	楷体（加粗）

目 录

问题一.....	4
问题二.....	6

问题一

请发行人说明赛林泰股权是否清晰，是否存在潜在权属争议，并提供当时的全体股东就赛林泰 2010 年 12 月股权调整及后续股权代持和解除代持相关事项签署的具备法律约束力的协议或相关文件。请保荐人发表明确核查意见。

回复：

一、2010 年 12 月股权调整及 2019 年 2 月股权转让已由各方股东签署股东会决议、股权转让协议及股权代持确认协议

2010 年 12 月，李文军、李明、韩永信根据各自对赛林泰及知识产权出资的贡献程度、之前现金出资情况，同意对当时赛林泰全部 3,000.00 万元出资额（含 2,100 万元知识产权出资）进行确认。其中，李文军取得 60.00% 股权（其中拟作为股权激励和引进战略投资者的 20.00% 股权暂由徐胜利代为持有），刘培嫦（韩永信亲属）取得 35.00% 股权，李明取得 5.00% 股权。

2010 年 12 月 13 日，赛林泰召开股东会并作出决议，同意李明将其持有的 580.00 万元货币资金出资额转让给徐胜利，将其持有的 150.00 万元货币资金出资额转让给李文军，将其持有的 1,050.00 万元知识产权出资额转让给李文军，将其持有的 1,050.00 万元知识产权出资额转让给刘培嫦，并相应修改公司章程，同日，李明分别与徐胜利、李文军、刘培嫦签署《出资转让协议书》。上述股权调整事项已由相关股东签署股东会决议、股权转让协议进行确认。

徐胜利为李明配偶，其合计持有赛林泰 600 万元出资额系李文军出资，拟未来用于股权激励或引入战略投资者，因此由徐胜利代其持有，以与其他股权相区分。针对该部分股权，李文军已和徐胜利签署了《股权代持确认协议》，确认该部分系徐胜利为李文军代为持有，2019 年 2 月，李文军与徐胜利签署了《股权转让协议》，通过股权转让形式解除了双方的股权代持关系；上述股权代持设立及解除事项的内容真实、准确，双方就股权代持事项不存在任何纠纷或潜在纠纷，双方之间亦未因股权代持发生过任何纠纷，股权代持解除后，徐胜利不以任何形式持有赛林泰的股权，李文军持有的赛林泰股权为其本人真实持有。

二、2010 年 12 月股权调整的相关方已签署确认函，确认 2010 年 12 月股权转让系各方对此前出资的分配确认，李文军、刘培嫦没有也无需向李明支付股权转让价款

2010 年 12 月股权调整中，李明作为股权转让方，将其持有的 580.00 万元货

币资金出资额转让给徐胜利，将其持有的 150.00 万元货币资金出资额转让给李文军，将其持有的 1,050.00 万元知识产权出资额转让给李文军，将其持有的 1,050.00 万元知识产权出资额转让给刘培嫦。

李明及李文军已出具《关于赛林泰 2010 年股权调整相关事项确认函》，确认如下：本次股权转让系对此前出资的分配确认，因此，李文军、刘培嫦没有也无需向李明支付股权转让价款。上述股权转让事项的内容真实、准确，就上述股权转让事项，李明、李文军与徐胜利、刘培嫦、赛林泰等各方不存在任何纠纷或潜在纠纷。李明作为股权转让方认可该等股权无偿转让事实，不会因上述股权转让要求李文军、刘培嫦向李明支付任何转让价款。

三、赛林泰其余股权变动亦真实有效，不存在权属纠纷

包括 2010 年 12 月股权调整及 2019 年 2 月股权转让在内，赛林泰其余股权变动均签署了股权转让协议，相关股东均对股权变动进行确认，涉及的股权转让款均已支付完毕，工商变更登记已及时完成，相关股权变动真实有效，不存在权属纠纷。

综上，赛林泰股权清晰，不存在潜在权属争议。

四、上述各方基于知识产权权益分配而实施的赛林泰股权转让安排是否导致发行人所持赛林泰股权以及发行人来源于赛林泰的知识产权、核心技术存在潜在法律纠纷

赛林泰历次股权变动真实有效，股权清晰，不存在潜在权属争议，相关知识产权出资、后续股权调整及价款安排、股权代持及代持解除事项已由相关方出具确认函或签署股权代持确认协议进行确认，不会导致公司所持赛林泰股权以及公司来源于赛林泰的知识产权、核心技术存在潜在法律纠纷。

五、提供上述事项具备法律约束力的协议或相关文件

公司已将上述相关的《关于赛林泰 2010 年股权调整相关事项确认函》、股东会决议、股权转让协议及就上述股权代持和解除代持签署的协议进行报送。

六、中介机构核查意见

(一) 核查程序

保荐机构取得了赛林泰的工商登记资料，取得了李明及李文军出具的《关于赛林泰 2010 年股权调整相关事项确认函》，取得了相关股权变动的股东会决议、股权转让协议以及股权代持确认协议。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：赛林泰股权清晰，不存在潜在权属争议，各方基于知识产权权益分配而实施的赛林泰股权转让安排不会导致发行人所持赛林泰股权以及发行人来源于赛林泰的知识产权、核心技术存在潜在法律纠纷，相关文件已进行报送。

问题二

请发行人结合国家药监局药品审评中心（CDE）近日下发的《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》征求意见稿（以下简称《指导原则》），说明《指导原则》对发行人在研产品的具体影响，并就相关风险在招股说明书中作进一步补充披露。请保荐人发表明确意见。

回复：

《指导原则》发布的主要目的为引导抗肿瘤药物的研发落实以“临床价值为导向、以患者为核心”的理念，对抗肿瘤药物的临床研发提出了一系列建议（不包含对于具体方法学的讨论），涵盖研发立题的原则、早期临床试验设计原则（如试验对象的选择、剂量探索、概念验证、特殊人群用药等）、关键临床研究设计原则（如对照药的选择、临床终点的选择、中期分析等）。

一、发行人 III 期在研产品 SY-707 的 II/III 期注册性临床试验方案均已获得 CDE 认可并开展，试验设计符合《指导原则》的精神。其中 III 期临床试验对照药克唑替尼是 ALK 阳性非小细胞肺癌治疗的标准治疗和推荐治疗药物，选择它作为 SY-707 的对照药，符合行业惯例与 CDE 的要求。总体来说《指导原则》对 SY-707 的关键临床试验设计和未来上市审批不存在实质不利影响

（一）克唑替尼是 ALK 阳性非小细胞肺癌的标准治疗药物，选择克唑替尼作为对照药符合《指导原则》的精神

SY-707 的 III 期临床方案设计是与当前 ALK 阳性非小细胞肺癌标准治疗药物克唑替尼进行头对头比较的优效试验，克唑替尼是 ALK 阳性非小细胞肺癌治疗的标准治疗和推荐治疗药物，选择克唑替尼作为对照药，符合《指导原则》中关于对照药选择等指导精神，因此最新文件对此临床试验方案不存在实质影响。

（二）公司选择克唑替尼作为对照药是 CDE 的要求，III 期临床试验方案已获得 CDE 书面核准

2018年，公司与CDE沟通申请SY-707有条件批准上市资格，CDE回复“考虑到我国肿瘤患者的当前临床需求和既往同类药物的临床研发情况，并结合SY-707前期临床研究数据，同意SY-707以单臂试验支持针对克唑替尼耐药的ALK阳性非小细胞肺癌患者适应症的II期临床试验结果达到预期后可申请有条件批准上市，但应同时（上市前）启动在ALK阳性初治患者中，SY-707与克唑替尼比较的优效试验。”此后，2020年，公司与CDE就SY-707 III期临床试验方案进行沟通，CDE未对克唑替尼作为对照药的方案提出异议，且该方案已得到临床试验主要研究者和伦理委员会批准。

（三）公司选择克唑替尼作为对照药，与当前所有同类二代、三代药物的临床试验对照药物选择相同

此外，当前所有二代、三代已上市和在研ALK抑制剂，临床对照试验的对照药均为标准治疗药物克唑替尼，公司对对照药物克唑替尼的选择与当前所有同类产品的对照药物选择相同，符合行业规范。

综上，SY-707的III期临床试验选择克唑替尼作为对照药，是CDE的要求，临床试验方案已获得CDE核准并已开展，并且符合新发布的《指导原则》精神，且于所有同类二代、三代药物的临床试验对照药物选择相同，《指导原则》的发布对SY-707的注册临床试验设计和未来上市审批不存在实质不利影响。

二、本次发布的《指导原则》是原则性政策，与CDE近年来倡导的临床研究原则一脉相承，因具体的实施方案尚未出台，发行人其它在研产品存在因药监政策具体实施细则变动导致注册性临床方案变化的可能，进而可能导致相关产品的上市风险及成本提高，但因发行人其他进入临床研究的在研产品临床进度处于前列，且临床研究设计一贯遵循《指导原则》的精神，预计相关产品上市风险和成本不会因此大幅增加。

本次出台的《指导原则》将会在一定程度上影响同质化竞争激烈的抗肿瘤药物的临床试验，从而有利于减少过多临床资源的无效浪费，整体利好临床价值高、研究进度较快的创新药企业。当前发行人临床在研产品整体竞争格局较好，临床进度均处于同靶点国产药物研发进度前列。对于SY-3505，目前全球范围内仅一款三代ALK抑制剂获批上市，尚无国产三代药物进入临床后期；对于SY-4798和SY-4835，全球范围内尚无高选择性FGFR4抑制剂、WEE1抑制剂获批上市；RET抑制剂、SHP2抑制剂、KRAS G12C抑制剂等均尚无国产药物获批上市。

如研发进度较慢的部分在研竞品放弃临床试验或改变临床方案，将减少受试者资源的竞争，整体利好公司临床入组速度及上市后的商业化销售。

本次《指导原则》的出台，实际是对于 CDE 一贯倡导并实施的临床试验指导原则的重申与确认，与 CDE 近年来的指导要求未发生根本变化，尚不涉及具体的方法学论证。在临床试验设计方面，对照药的选择是业内比较关注的要点。

《指导原则》提出：“应尽量为受试者提供临床实践中最佳治疗方式/药物，而不应为提高临床试验成功率和试验效率，选择安全有效性不确定，或已被更优的药物所替代的治疗手段”；“当选择阳性药作为对照时，应关注阳性对照药是否反映和代表了目标适应症患者最佳用药情况；当计划选择安慰剂或 BSC（最佳支持治疗）作为对照药时，则应确保该适应症在临床中确无标准治疗；当有 BSC 时，应优选 BSC 作为对照，而非安慰剂”；“对于接受过充分治疗，已无标准治疗的疾病而言，一般可以安慰剂/BSC 为对照，开展对照研究，以证实药物的有效性……单臂试验（即不存在对照药的临床试验）只适合在无标准治疗可选择的末线患者中开展，同时，只有疗效突出的药物才适合采用单臂临床试验”。上述最佳支持治疗是指通过营养支持治疗、止痛治疗、心理干预或身体机能康复治疗等方式开展的支持性治疗，目的在于缓解患者的各种症状和心理痛苦，与针对病因的放疗、化疗、靶向治疗等抗肿瘤治疗存在区别。

鉴于当前《指导原则》为原则性政策，尚处于征求意见阶段，CDE 对其中的一些表述如“最佳治疗方式/药物”、“最佳用药情况”等尚无明确定义，在实践中对于“最佳治疗方式/药物”、“最佳用药情况”的理解因药品在真实世界中临床表现因种族、年龄、性别、身体特质或状况等不同可能存在差异，评价维度亦较为多元，且在真实世界验证尚需一定时间，可能使得对最佳治疗药物存在一定争议，而对于临床阶段产品因未上市及未有经 CDE 认可的临床数据，往往难以取得最佳用药的权威认可；对于公认的优秀药物通常会在经过上市后充分的临床实践验证其安全性和有效性，通常会通过权威临床诊疗指南定义为标准治疗药物或推荐药物进行体现，但上述《指导原则》中“最佳治疗方式/药物”、“最佳用药情况”与业内前期理解的“标准治疗药物及指南一级推荐药物”等是否存在差异尚不确定；在此情况下，根据《指导原则》上述论述，临床试验对照药应优先选择标准治疗，其次为最佳支持治疗，最后为安慰剂，在特定情况下才可使用单臂试验方案，以充分体现临床患者获益原则。

对于 SY-1530、SY-3505 等后续研发管线的 III 期临床试验方案，CDE 会更加关注临床试验设计中对于患者获益的考虑，这和 CDE 及公司一贯执行的做法一脉相承。发行人在研产品过去、当前及未来的研发策略（立项、临床前及临床研究）一贯符合《指导原则》的精神，在开展三期对照临床试验时会优先考虑跟标准治疗进行对比，如无标准治疗再考虑最佳支持治疗或安慰剂，对于无标准治疗可选择的末线患者或药物疗效突出时才会选择单臂试验，且临床方案将在取得 CDE 认可前提下予以实施，因此，相关产品上市风险和成本预计不会因《指导原则》的颁布大幅增加。但是，后续如颁布实施细则，对临床试验提出更新/更高的要求，公司研发管线中的产品存在因实施细则的发布导致临床试验方案需要进行调整的可能，进而可能加大公司产品临床试验成本及上市风险。

三、风险补充披露

发行人在招股说明书之“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“(二) 新药临床风险”之“3、临床指导原则实施产生的临床风险”中补充披露如下：

“2021 年 7 月 2 日，国家药监局药品审评中心（CDE）下发的《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）（下称“指导原则”），指导原则从患者需求的角度出发，对抗肿瘤药物的临床研发提出建议，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。

发行人在研产品 SY-707 的 II 和 III 期临床试验方案已获得 CDE 认可且符合《指导原则》精神和行业惯例，《指导原则》对 SY-707 的试验设计和未来上市审批尚未产生实质不利影响；公司当前药物研发及预计的临床试验方案整体上符合《指导原则》的精神，但是，随着《指导原则》及后续具体实施细则的正式颁布，SY-1530、SY-3505 等后续研发管线存在因新的实施细则的发布而导致临床试验方案进行调整的风险，进而可能加大在研产品试验成本及上市风险。”

四、中介机构核查意见

（一）核查程序

保荐机构对发行人管理层进行了访谈，查询了发行人在研产品的临床进度及竞争格局，查阅了 CDE 出台的《指导原则》等新规。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为，《指导原则》对 SY-707 的试验设计和未来上市审批

未产生实质不利影响；发行人在研产品临床试验方案一贯符合《指导原则》精神，相关产品上市风险和成本预计不会因《指导原则》大幅增加，但《指导原则》为原则性政策，尚处于征求意见阶段，随着后续具体实施细则的颁布，公司后续研发管线存在因具体实施细则变动导致后续临床试验方案需要进行调整的风险。

（本页无正文，为《首药控股（北京）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的上市委员会意见落实函之回复》之签字盖章页）

首药控股（北京）股份有限公司



发行人董事长声明

本人已认真阅读首药控股（北京）股份有限公司本次上市委员会意见落实函回复报告的全部内容，确认上市委员会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、完整性承担相应法律责任。

董事长签名：

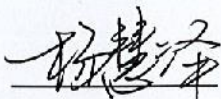

李文军

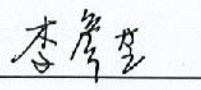
首药控股（北京）股份有限公司



(本页无正文，为《首药控股（北京）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的上市委员会意见落实函之回复》之签字盖章页)

保荐代表人签名：


杨慧泽


李彦芝



关于本次上市委会议意见落实函回复报告的声明

本人作为首药控股（北京）股份有限公司保荐机构中信建投证券股份有限公司的董事长，现就本次上市委会议意见落实函回复报告郑重声明如下：

“本人已认真阅读首药控股（北京）股份有限公司本次上市委会议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，上市委会议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、完整性承担相应法律责任。”

保荐机构董事长签名：



王常青

中信建投证券股份有限公司

