

江苏亚虹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
申请文件的第二轮审核问询函之回复报告

保荐机构（主承销商）



中信证券股份有限公司
CITIC Securities Company Limited

深圳市福田区中心三路8号卓越时代广场（二期）北座

二零二一年九月

上海证券交易所：

贵所于 2021 年 8 月 10 日出具的《关于江苏亚虹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二轮审核问询函（上证科审（审核）〔2021〕495 号）》（简称“问询函”）已收悉，中信证券股份有限公司作为保荐人（主承销商），与发行人及发行人律师对问询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（申报稿）中的相同。

本回复报告的字体：

黑体：	问询函所列问题
宋体：	对问询函所列问题的回复
楷体：	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：关于市场空间.....	4
问题2：关于专利.....	28
问题3：关于核心技术.....	41
问题4：关于合作研发.....	63

问题 1：关于市场空间

根据问询回复：（1）化疗药物表柔比星的患者治疗渗透率约为 40%，发行人预计 APL-1202 与表柔比星联用最终可替代当前表柔比星单药灌注治疗的市场份额，即达到 40% 的市场份额。（2）在治疗费用方面，BCG 灌注患者年花费约为 7 万元，APL-1202 年治疗费用与 BCG 灌注接近，保守假设 APL-1202 上市首年医保支付后年治疗费用为 7 万元。

根据《国家科技重大专项（民口）课题任务合同书》（课题编号：2018ZX09736-104），发行人预估 APL-1202 治疗费用为目前关注化疗药物的费用（1.5 万元）。

根据与 CDE 沟通的会议纪要：（1）我国灌注化疗复发的高危 NMIBC 人数较少……因此，化疗灌注复发的高危患者每年新发人数为 8900 人。（2）复发的中高危 NMIBC 患者系依据欧洲泌尿外科协会 2015 年版《非肌层浸润性膀胱癌指南》EORTC 评分制计算。EORTC 评分与中国临床指南对中、高危患者的定性描述不同，能否结合中国临床实践、限定入排标准在申报注册时会重点评估的问题。

请发行人说明：（1）APL-1202 渗透率及治疗费用预测的合理性，预测依据是否谨慎、客观；不同申报文件中关于 APL-1202 治疗费用不一致的原因及合理性、较高的治疗费用对市场渗透率的影响；渗透率及其增长情况是否符合行业惯例，是否充分考虑发行人产品未纳入医保目录、治疗费用远高于化疗产品，竞品上市，联用的治疗方式未减少化疗灌注、口服用药的优势不突出等因素的影响；请结合前述情况对 APL-1202 的市场空间进行弹性分析测算；（2）本次申报文件测算的患者范围与前述 CDE 沟通纪要是否一致，患者范围差异的原因，进一步分析患者人群范围变化对市场空间影响；（3）根据 EORTC 评分标准确定的患者人群范围是否符合国内临床实践，入排标准及数据一致性是否会导致药品注册面临障碍；（4）请结合回复情况，进一步完善招股书关于市场空间测算的信息披露内容，并有针对性地提示风险。

请保荐机构对发行人符合市场空间大的依据进行核查，并对发行人是否符合上市条件发表明确核查意见。

回复：

一、发行人说明

（一）APL-1202 渗透率及治疗费用预测的合理性，预测依据是否谨慎、客观；不同申报文件中关于 APL-1202 治疗费用不一致的原因及合理性、较高的治疗费用对市场渗透率的影响；渗透率及其增长情况是否符合行业惯例，是否充分考虑发行人产品未纳入医保目录、治疗费用远高于化疗产品，竞品上市，联用的治疗方式未减少化疗灌注、口服用药的优势不突出等因素的影响；请结合前述情况对 APL-1202 的市场空间进行弹性分析测算

1、APL-1202 渗透率及治疗费用预测的合理性，预测依据是否谨慎、客观

（1）APL-1202 渗透率预测具有合理性，预测依据谨慎、客观

目前，非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）的标准治疗手段是经尿道膀胱肿瘤切除术（TURBT），术后辅助以膀胱灌注药物治疗，国内临床实践中以化疗灌注药物为主，常用的化疗灌注药物为表柔比星、吡柔比星和吉西他滨。这些化疗灌注药物疗效相似，没有显著差别，其中表柔比星为目前临床应用最广泛、市场份额最高的化疗灌注药物。

APL-1202 治疗化疗灌注复发的中高危 NMIBC 患者（二线治疗）的临床试验方案为与表柔比星联用。鉴于 APL-1202 有望成为国内 NMIBC 二线治疗的第一个治疗药物（First-in-class），在疗效、安全性和患者依从性方面具备明显优势，患者治疗意愿较强，医生用药习惯没有大幅改变；同时考虑到 APL-1202 上市后存在较大的市场需求及较为宽松的市场竞争环境，目前国内市场中尚没有其它针对化疗灌注复发 NMIBC 二线治疗的临床阶段在研产品，因此，预计在良好医保政策的加持下，APL-1202 上市后市场渗透率有望获得快速提升，并达到较为可观的峰值渗透率水平。发行人预计 APL-1202 与表柔比星联用可达到 40% 的峰值渗透率，该预测具有合理性，且符合谨慎、客观的原则。

1) APL-1202 渗透率预测符合谨慎、客观原则

发行人预计 APL-1202 与表柔比星联用可达到 40% 的峰值渗透率，该预测符合谨慎、客观的原则，具体如下：

① 该预测符合行业惯例。根据相关机构的统计数据，First-in-Class 药物可以达到约 40~45%的峰值市场渗透率。中国药促会抗肿瘤药物临床研究专业委员会发布的报告《2020 年度中国抗肿瘤新药临床研究评述》显示，全球范围内同一靶点药物，首个上市产品可以获得 45%的市场份额；根据麦肯锡公司 2014 年发布的公开报告《Pharma's first-to-market advantage》，First-in-Class 药物可以获得高于市场平均的市场份额，平均市场份额为 40%。因此，作为化疗灌注复发的 NMIBC 二线治疗的首个药物，APL-1202 上市后峰值市场渗透率 40%的预测符合行业惯例，具有客观性。

② 以市场份额最高的化疗灌注药物目前达到的市场渗透率数据作为参照。表柔比星代表了在 NMIBC 治疗领域，在多个疗效和安全性相似的产品同时竞争的环境下，主要产品所达到的市场渗透率。根据弗若斯特沙利文的统计，表柔比星是目前国内 NMIBC 化疗灌注市场份额最高的药物，其治疗渗透率约为 40%，与国内公立医疗机构泌尿外科医生、专家的调研访谈进一步证实了上述数据。APL-1202 与表柔比星联合用药相比单药化疗灌注将带来显著的疗效提升，该方案将可能成为 NMIBC 二线治疗的第一个标准治疗方案，理论上可替代现有二线治疗中的所有单药化疗灌注治疗方案。因此，发行人预计 APL-1202 与表柔比星联用可达到 40%的峰值渗透率，符合谨慎、客观的原则。

2) APL-1202 渗透率预测具有合理性

发行人预计 APL-1202 与表柔比星联用可达到 40%的峰值渗透率，该预测的合理性说明如下：

① APL-1202 疗效优势显著，APL-1202 与化疗灌注联用有望成为化疗灌注复发的中高危 NMIBC 患者（二线治疗）的第一个治疗方案

目前针对非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）复发的患者尚无获批的治疗药物，这部分患者的核心治疗需求是最大程度地延长肿瘤复发时间，降低肌层浸润性进展率，从而避免或延后膀胱全切治疗，因此，临床上对于具有显著疗效优势的治疗方案存在迫切需求。APL-1202 在 II 期临床中已经初步表现出显著的疗效优势，根据二线治疗的注册临床方案设计，APL-1202 与表柔比星联合用药相比单药化疗灌注预期将带来疗效的显著提升，且安全性良好，有望在国内成为化疗灌注复

发的中高危 NMIBC 患者的第一个治疗方案。考虑到 NMIBC 患者复发后可能会面临着疾病进展到肌肉层及膀胱全切的风险，患者面临较大心理压力，通常具有较为强烈的积极治疗意愿，并对具有显著疗效优势的治疗方案具有明显的倾向性，因此，APL-1202 与表柔比星联合用药治疗有望实现快速市场渗透。

②APL-1202 与化疗灌注联用对当前临床实践中医生的用药习惯没有大幅改变，医生接受度较高

APL-1202 的二线治疗方案是与化疗灌注联用，在当前临床实践中常用的化疗灌注药物的基础上增加了一个口服药物。由于口服药物具有给药便利的特性，因此联合用药方案在临床实践中没有大幅改变医生的用药习惯。同时，药物安全性是医生临床用药的重要考量因素，APL-1202 的II期临床试验结果显示其整体安全性良好，医生使用 APL-1202 在安全性方面不存在较大担忧，没有给患者增加额外的安全性负担。因此，在临床应用中，医生对于 APL-1202 与化疗灌注联合用药的治疗方案的接受程度将会较高，APL-1202 与表柔比星联用有望快速替代当前单药化疗灌注的方案。

③预计 APL-1202 在国内上市后面临的竞争环境较为宽松，上市后较长时间内市场上将无其他针对化疗灌注复发的中高危 NMIBC 患者（二线治疗）的竞争药物

在中国市场，NMIBC 领域目前尚未有口服类药物上市，亦未有其他处于临床阶段针对化疗灌注复发的中高危 NMIBC 患者的在研药物，APL-1202 是首个进入关键性临床试验阶段的创新药。预计 APL-1202 在国内获批上市后的较长时间内，不会有其他治疗同类患者的药物获批，APL-1202 具备良好的市场竞争环境，具备市场渗透率快速和大幅增长的有利条件。

④预计 APL-1202 上市后能较快纳入医保目录，从而为 APL-1202 的快速并大幅提升渗透率创造条件

根据近两年（2020 年、2021 年）医保目录调整政策，国家医保局明确在当年医保目录调整政策发布前获批的创新药均可申请纳入医保目录。从目标适应症和已有临床数据来看，APL-1202 符合临床急需、安全有效的基本条件，不存在

申请纳入医保目录的实质性障碍。因此，预计 APL-1202 上市当年或次年即可参与医保目录谈判，并在上市后 1-2 年内获得医保目录覆盖。在获得医保目录覆盖后，APL-1202 的患者支付能力将得到大幅改善，同时产品可及性将进一步提升，从而驱动 APL-1202 市场渗透率快速提升，并达到较为可观的峰值水平。

⑤发行人的商业化团队将为 APL-1202 的快速市场渗透制定全面保障计划

发行人已组建市场营销管理团队，待 APL-1202 正式启动商业化销售后，发行人将进一步针对目标科室与目标医生制定专业化的学术推广及产品营销策略，积极推进医保谈判工作，扩展销售渠道，快速扩大 APL-1202 的销售规模并提高产品的市场渗透率。

综上所述，对 APL-1202 峰值渗透率可达 40% 的预测是基于产品初步体现出的疗效及安全性优势、较强的患者治疗意愿、医生用药习惯的保持、宽松的市场竞争环境、良好的医保政策以及发行人的商业化计划等因素进行全面分析和评估后做出，并以专业咨询机构提供、经医院专家访谈确认的当前临床应用较为广泛的化疗灌注药物表柔比星的市场渗透率数据作为参照，且符合行业惯例，相关预测依据谨慎客观，预测结果具备合理性。

（2）APL-1202 治疗费用预测具有合理性，预测依据谨慎、客观

目前，国内尚无治疗 NMIBC 的创新药物上市，考虑到化疗灌注药物多为仿制药且已纳入集采，因此化疗灌注药物价格不具有可比性。APL-1202 获批上市后将采用创新药的定价方式，发行人在预测 APL-1202 上市后的价格水平时参考了以下因素：

1) 参考 NMIBC 治疗领域中 BCG 灌注治疗的价格

发行人 APL-1202 获批后，预计 APL-1202 与化疗灌注联合治疗方案有望成为化疗灌注复发 NMIBC 患者二线治疗的首个以及标准治疗方案。在 NMIBC 领域，由于尚无其它创新药获批上市，没有直接可供参考的创新药物价格。考虑到化疗灌注药物多为仿制药且已纳入集采，其价格不具有可比性。BCG 灌注是国内 NMIBC 领域除化疗灌注外仅有的已获批的药物治疗方案，其目前采用自主定价，是 NMIBC 领域唯一具有可参考定价水平的药物。

根据药智网的数据，目前国内 BCG 生产厂家仅有成都生物制品研究有限公司，中标价格为 1,804 元/60mg。按照目前国内临床标准疗程方案计算，患者年治疗费用约为 7 万元。

2) 参考竞争环境类似的小分子抗肿瘤创新药的医保谈判价格

APL-1202 预计可成为国内首个获批的 NMIBC 小分子口服创新药，市场竞争环境宽松。由于 NMIBC 同适应症领域尚无其它可比的创新药获批上市，因此发行人选取了其它同为抗肿瘤适应症的小分子创新药的医保谈判价格水平，作为 APL-1202 治疗费用预测的参考。

以非小细胞肺癌领域创新药为例，在第三代 EGFR-TKI 市场，根据 2020 年最新的医保谈判结果，首个国产第三代 EGFR-TKI 阿美替尼的二线治疗适应症已成功通过谈判进入医保目录，医保支付价格折合其月治疗费用约为 1.1 万元，年治疗费用约为 12.8 万元；以治疗前列腺癌的创新药恩扎卢胺为例，该产品于 2019 年在中国上市，适用于雄激素剥夺治疗（ADT）失败后无症状或有轻微症状且未接受化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）成年患者的治疗，2020 年恩扎卢胺通过谈判进入医保目录，医保支付价格折合月治疗费用约为 0.84 万元，年治疗费用约为 10.2 万元。

APL-1202 获批上市后将采用创新药的定价方式，综合参考 NMIBC 领域 BCG 灌注治疗的定价水平，以及可比小分子抗肿瘤创新药的医保谈判价格水平，出于谨慎性考虑，保守假设 APL-1202 二线治疗上市后医保可支付价格对应的年治疗费用为 7 万元。该预测与同类小分子抗肿瘤产品的医保支付水平具有可比性，相关预测依据谨慎客观，预测结果具备合理性。

综上所述，发行人对 APL-1202 治疗费用的预测的相关依据谨慎客观，预测结果具备合理性。

2、不同申报文件中关于 APL-1202 治疗费用不一致的原因及合理性、较高的治疗费用对市场渗透率的影响

（1）不同申报文件中关于 APL-1202 治疗费用不一致的原因及合理性

根据《国家科技重大专项（民口）课题任务合同书》（课题编号：2018ZX09736-104），“我国膀胱癌幸存者已超过 70 万人，新发患者与幸存患者相加为 80 万人。这些患者中 75% 为非肌层浸润性膀胱癌，即 APL-1202 在国内适用的患者数达 60 万人。假设 NMIBC 患者接受 APL-1202 治疗的费用为目前灌注化疗药物的费用（1.5 万元，即目前化疗灌注所需费用），APL-1202 市场达 90 亿元。”2018 年，发行人尚未建立商业化团队，研发人员依据所有存量 NMIBC 患者人数和化疗灌注药物的价格测算 APL-1202 的市场空间，测算逻辑较为简单，主要为了突出 APL-1202 拥有较大的潜在市场空间。

然而，考虑到临床常用的化疗灌注药物多为仿制药，其定价能力和方法与创新药具有显著差别，因此化疗灌注药物价格不具有可参考性。APL-1202 获批上市后将采用创新药的定价方式，发行人在本回复报告对 APL-1202 治疗费用的预测参考了 NMIBC 治疗领域中 BCG 灌注治疗的价格水平，并与竞争环境类似的小分子抗肿瘤创新药的医保谈判价格水平具有可比性，相关预测依据谨慎客观，预测结果具备合理性。关于对 APL-1202 治疗费用预测的合理性的说明详见本问题“1、APL-1202 渗透率及治疗费用预测的合理性，预测依据是否谨慎、客观”中的回复。

（2）较高的治疗费用对市场渗透率的影响有限

发行人对于 APL-1202 市场渗透率的预测是一个综合多方面因素的客观、合理预测，其中已包括了 APL-1202 治疗费用因素的影响。在 APL-1202 价格水平被医保接受的可能性较高并可较快进入医保目录的情况下，患者的支付能力将获得大幅提升，因此，APL-1202 较高的治疗费用对 APL-1202 市场渗透率的影响有限，具体分析如下：

首先，现行的国家医保政策对于创新药，尤其是抗肿瘤创新药的支持力度较大，APL-1202 获批上市后，通过谈判进入国家医保目录的可能性较大。根据国

家医保局 2020 年 9 月施行的《基本医疗保险用药管理暂行办法》，医保目录已建立了动态调整机制，原则上每年调整一次。根据近两年（2020 年、2021 年）医保目录调整政策，国家医保局明确在当年医保目录调整政策发布前获批的创新药均可申请参加当年的医保谈判，从目标适应症和已有临床数据来看，APL-1202 符合临床急需、安全有效的基本条件，获批上市后即可申请通过医保谈判纳入医保目录，不存在申请纳入医保目录的实质性障碍。因此，预计 APL-1202 上市当年或次年即可参与医保目录谈判，并在上市后 1~2 年内获得医保目录覆盖。在获得医保目录覆盖后，APL-1202 的患者可及性将得到较大程度的提升。

其次，参考 2020 年通过谈判进入医保目录的其它抗肿瘤小分子创新药的价格水平，如阿美替尼（年治疗费用约为 12.8 万元）、恩扎卢胺（年治疗费用约为 10.2 万元）等，发行人假设 APL-1202 上市首年医保谈判价格对应的年治疗费用为 7 万元谨慎客观，预计通过谈判纳入医保的可能性较高。

综上所述，由于 APL-1202 在获批上市后在 1~2 年内获得医保目录覆盖的可能性较高，同时预计医保对当前预测的治疗费用水平接受程度较好，因此，在进入医保目录不存在实质性障碍的情况下，APL-1202 的患者支付能力大幅提升，治疗费用对市场渗透率的影响有限。

3、渗透率及其增长情况是否符合行业惯例，是否充分考虑发行人产品未纳入医保目录、治疗费用远高于化疗产品，竞品上市，联用的治疗方式未减少化疗灌注、口服用药的优势不突出等因素的影响

（1）APL-1202 渗透率及其增长情况符合行业惯例

结合 APL-1202 的产品疗效及安全性优势、患者治疗意愿、医生临床用药习惯、市场竞争环境、医保政策及商业化计划等因素，并以专业咨询机构提供、经医院专家访谈确认的当前临床应用较为广泛的化疗灌注药物表柔比星的市场渗透率数据作为参照，预计 APL-1202 获批后的峰值渗透率可达 40%，且该峰值渗透率有望在 APL-1202 获批上市后的第 6 年达到。

1) 国内市场峰值渗透率预测符合行业惯例

发行人预计 APL-1202 获批上市后国内的峰值市场渗透率可达 40%，该预测是基于 APL-1202 初步体现出的疗效及安全性优势、较强的患者治疗意愿、医生用药习惯的保持、宽松的市场竞争环境、良好的医保政策以及发行人的商业化计划等因素进行全面分析和评估后做出，并以专业咨询机构提供、经医院专家访谈确认的当前临床应用较为广泛的化疗灌注药物表柔比星的市场渗透率数据作为参照，具体分析可参见本题回复之“1、(1) APL-1202 渗透率预测的合理性”。

中国药促会抗肿瘤药物临床研究专业委员会发布的报告《2020 年度中国抗肿瘤新药临床研究评述》显示，全球范围内同一靶点药物，首个上市产品可以获得 45% 的市场份额，第二至第四个上市的产品分别可以获得 27.9%、14% 以及 11.3% 的市场份额，而其余的产品仅仅能获得剩余的 1.7% 的市场份额。根据麦肯锡公司 2014 年发布的公开报告《Pharma's first-to-market advantage》，First-in-Class 药物可以获得高于市场平均的市场份额，平均市场份额为 40%。并且，当药物所处治疗领域的竞争厂家越少、与第二个上市药物之间的上市时间间隔越长，First-in-Class 药物的先发优势更为明显。APL-1202 是国际上首个(First-in-Class) 进入关键性/III 期临床试验的 NMIBC 口服靶向治疗药物，有望填补该治疗领域的市场空白。综上，对 APL-1202 上市后峰值市场渗透率达 40% 的预测符合行业惯例。

2) 目标渗透率达峰年限预测符合行业惯例

① 预计上市后 1~2 年内纳入医保

根据 2020 年和 2021 年的医保目录调整政策，国家医保局明确在当年医保目录调整政策发布前获批的创新药均可申请纳入医保目录。参考其它抗肿瘤小分子创新药进入医保的时间，奥希替尼于上市后第二年参加医保目录谈判，阿美替尼、泽布替尼于获批当年即参加医保谈判并于次年进入医保目录。结合 APL-1202 符合临床急需、安全有效的基本条件，APL-1202 不存在申请纳入医保目录的实质性障碍，合理预计 APL-1202 从国内获批上市到纳入医保目录用时约为 1~2 年，符合行业惯例。

②预计纳入医保后约 3~4 年可达峰值渗透率

以非小细胞肺癌领域的创新药奥希替尼为例，其于 2017 年 3 月在国内获批上市，进入医保后国内销售迅速增长，根据米内网的数据显示，预计将于 2021 年达到峰值市场渗透率。鉴于 APL-1202 产品在疗效、安全性和患者依从性方面具备明显优势，以及上市后存在较大的市场需求及较为宽松的市场竞争环境，预计 APL-1202 将于上市后快速渗透市场。此外有研究表明，创新药销售额达峰时间的中位数约为 6 年，其中首创新药销售额达峰时间的中位数约为 5 年¹。因此，预计 APL-1202 在纳入医保后约 3~4 年可达峰值渗透率，符合行业惯例。

综上，对 APL-1202 目标渗透率达峰年限的预测符合行业惯例。

（2）发行人预测 APL-1202 渗透率时，对于产品是否能够纳入医保目录、治疗费用、竞品情况、联用方式等方面进行了充分考虑

1) 关于对 APL-1202 是否能够纳入医保目录的考虑

现行的国家医保政策对于创新药，尤其是抗肿瘤创新药的支持力度较大，发行人 APL-1202 获批上市后，通过谈判进入国家医保目录的可能性较大。根据国家医保局 2020 年 9 月施行的《基本医疗保险用药管理暂行办法》，医保目录已建立了动态调整机制，原则上每年调整一次。根据近两年（2020 年、2021 年）医保目录调整政策，国家医保局明确在当年医保目录调整政策发布前获批的创新药均可申请参加当年的医保谈判，从目标适应症和已有临床数据来看，APL-1202 符合临床急需、安全有效的基本条件，获批上市后即可申请通过医保谈判纳入医保目录，因此不存在申请纳入医保目录的实质性障碍。

若 APL-1202 上市后未能在首个医保目录调整期进入医保目录，发行人将充分利用产品的优势及患者援助项目（PAP）、商业保险项目等来弥补未进入医保的不利影响，从而提高患者的可及性和市场渗透率，提升产品销售收入。同时，发行人将持续关注医保相关动态并积极推动相关工作，做好在新一轮医保目录调整窗口进行申请的准备，力争尽早进入医保目录。

¹ Robey S, David F S. Drug launch curves in the modern era[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2016.

发行人亦就 APL-1202 最终未能纳入医保目录的情形进行了敏感性分析，详见本题回复之“4、结合前述情况对 APL-1202 的市场空间进行弹性分析测算”。

2) 关于对 APL-1202 治疗费用预测的考虑

APL-1202 获批上市后将采用创新药的自主定价模式。APL-1202 二线治疗的临床试验方案是与表柔比星联用，相比单药化疗灌注预期将带来显著的疗效提升。考虑到患者对于临床治疗效果较好的抗肿瘤药物通常具有强烈的支付意愿，能够积极配合医嘱进行治疗，患者依从度较高。考虑到化疗灌注药物多为仿制药且已纳入集采，明确的临床获益预计能够使 APL-1202 获得与化疗药物相比显著的差别定价能力。

发行人对 APL-1202 治疗费用的预测参考了 NMIBC 治疗领域中 BCG 灌注治疗的价格水平，并与竞争环境类似的小分子抗肿瘤创新药的医保谈判价格水平具有可比性，相关预测依据谨慎客观，详见本题回复之“1、APL-1202 渗透率及治疗费用预测的合理性，预测依据是否谨慎、客观”。

3) 关于对竞品上市和市场竞争情况的考虑

截至 2021 年 6 月 30 日，中国市场尚没有二线治疗 NMIBC 的药物获批上市。如下表所示，除 APL-1202 外，国内其他 NMIBC 二线治疗的在研产品均是针对 BCG 治疗失败/无应答的 NMIBC。由于 BCG 副作用较大、未进入医保等原因，国内临床实践中 BCG 使用比例较低，患者仍然主要使用化疗药物进行灌注治疗，而国内除 APL-1202 外，尚未有其它处于临床试验阶段针对化疗灌注复发的 NMIBC 二线治疗的在研产品。因此，预计 APL-1202 在国内获批上市后的较长时间内，不会有其他针对化疗灌注复发 NMIBC 二线治疗的药物获批，APL-1202 具备宽松的市场竞争环境，市场渗透率有望获得快速提升。

中国 NMIBC 二线治疗在研产品情况

药物类型	药物代号/通用名	公司	作用靶点	适应症	临床阶段	联用情况
口服类药物	APL-1202	亚虹医药	MetAP2	化疗灌注复发的中高危型 NMIBC	关键性 II 期	与化疗灌注联用

药物类型	药物代号/通用名	公司	作用靶点	适应症	临床阶段	联用情况
	BMS-986205	百时美施贵宝	IDO	BCG 无应答的高危型 NMIBC	II 期	与纳武利尤单抗或与纳武利尤单抗+BCG 联用
	Erdafitinib	杨森制药	FGFR	BCG 无应答、FGFR 突变的高危型 NMIBC	II 期	单药
膀胱灌注类药物	VB4-845/Vicinium	齐鲁制药	EpCAM	BCG 灌注治疗失败的 NMIBC	III 期	单药
	Catumaxomab	凌腾医药	EpCAM 和 CD3	BCG 治疗失败或不耐受的 NMIBC	I/II 期	单药
注射类药物	HX008	中山康方/泰州翰中/杭州翰思	PD-1	BCG 无应答的高危型 NMIBC	II 期	单药

数据来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

4) 关于对 APL-1202 联用的治疗方式未减少化疗灌注、口服用药优势不突出的考虑

①采用联用的治疗方式有助于最大程度地满足 NMIBC 患者的核心治疗需求，以减少患者因再次复发而引起的化疗灌注

对于化疗灌注复发的中高危 NMIBC 患者，目前尚无获批的治疗药物，这部分患者的核心治疗需求是最大程度地延长肿瘤复发时间，降低肌层浸润性进展率，从而避免或延后膀胱全切治疗，因此，临床上对于具有显著疗效优势的治疗方案存在迫切需求。APL-1202 单药在 II 期临床试验中已经初步表现出显著优于化疗灌注的疗效。同时，临床前研究结果表明，APL-1202 与化疗药物联用可产生显著的协同抗肿瘤效应，对肿瘤的抑制程度显著高于 APL-1202 或化疗药物单药治疗组。因此，APL-1202 的首个注册临床适应症选择了与化疗灌注联用治疗化疗灌注复发的中高危 NMIBC 患者，以最大程度地延长化疗灌注复发的中高危 NMIBC 患者的复发时间，减少患者因再次复发而引起的化疗灌注，并期望最终降低这些患者需要膀胱全切的机率，符合 NMIBC 患者的核心治疗需求。

②APL-1202 联用化疗灌注发挥了其口服用药的优势，不会大幅影响医生原有用药习惯，不会给患者增加额外负担

APL-1202 的首个适应症与化疗灌注联用，而非替代化疗灌注，医生的用药习惯不会受到较大影响。结合 APL-1202 与化疗联用相比化疗灌注的疗效优势，以及 APL-1202 本身良好的安全性，在临床应用中，预计医生对于 APL-1202 与化疗灌注联合用药的治疗方案的接受程度较高。同时，APL-1202 在达到提高疗效、满足 NMIBC 患者核心治疗需求的同时，由于其口服给药、安全性好的优势，不会增加患者安全性、用药便利性的额外负担，患者治疗意愿将会较强。因此，预计 APL-1202 与表柔比星联用有望快速替代当前单药化疗灌注的方案。

4、结合前述情况对 APL-1202 的市场空间进行弹性分析测算

(1) 市场空间测算

发行人针对 APL-1202 能否被纳入医保和峰值市场渗透率的不同情形，对 2030 年 APL-1202 的市场空间进行了弹性分析测算，结果显示，在顺利纳入医保并以 40%的峰值渗透率为中性预测，在 30%~50%峰值市场渗透率区间内进行弹性测算，APL-1202 到 2030 年在国内市场二线和一线治疗的合计市场空间可达 28.38~46.85 亿元；即使在最终未被纳入医保目录的情形下，按照仅 10%的峰值市场渗透率测算，APL-1202 的市场空间也可达到 16.39 亿元。因此，APL-1202 市场空间较为广阔。具体弹性分析测算结果如下表所示：

目标市场	峰值市场渗透率	治疗费用 (万元/月)	2030 年预计 销售规模 (亿元)
情形 1：APL-1202 被纳入医保，市场渗透率乐观			
化疗灌注复发的中、高危 NMIBC（二线治疗）	50%	0.66	22.18
未经治疗的中危 NMIBC（一线治疗）	50%	0.66	24.67
市场销售规模总计			46.85
情形 2：APL-1202 被纳入医保，市场渗透率中性			
化疗灌注复发的中、高危 NMIBC（二线治疗）	40%	0.66	17.74
未经治疗的中危 NMIBC（一线治疗）	40%	0.66	19.20
市场销售规模总计			36.94

目标市场	峰值市场 渗透率	治疗费用 (万元/月)	2030年预计 销售规模 (亿元)
情形 3: APL-1202 被纳入医保, 市场渗透率谨慎			
化疗灌注复发的中、高危 NMIBC (二线治疗)	30%	0.66	13.31
未经治疗的中危 NMIBC (一线治疗)	30%	0.66	15.07
市场销售规模总计			28.38
情形 4: APL-1202 未被纳入医保			
化疗灌注复发的中、高危 NMIBC (二线治疗)	10%	1.17	7.62
未经治疗的中危 NMIBC (一线治疗)	10%	1.17	8.77
市场销售规模总计			16.39

注 1: 若 APL-1202 进入医保目录, 出于对后续医保续约谈判持续降价的考量, 预计 APL-1202 的月治疗费用将从上市初期的 1.17 万元逐步降低至 2030 年的 0.66 万元; 若 APL-1202 未进入医保目录, APL-1202 的月治疗费用将维持上市初期 1.17 万元/月的定价水平, 在后续年度保持不变;

注 2: APL-1202 未被纳入医保情形下的峰值市场渗透率参照弗若斯特沙利文提供的目前未进入医保目录的 BCG 灌注疗法在 NMIBC 市场的渗透率进行预测, 约为 10%。

(2) 测算过程及依据

1) 市场渗透率

在进入医保以及中性预期下, 发行人预计 2030 年 APL-1202 的峰值市场渗透率为 40%, 具体依据及分析可参见本题回复之“1、(1) APL-1202 渗透率预测的合理性”。出于谨慎性考虑, 发行人还对其他可能情形下的渗透率做出了预测:

假设 APL-1202 进入医保, 且发行人市场推广工作进展非常顺利, 2030 年 APL-1202 的市场渗透率将达到 50%; 假设 APL-1202 进入医保, 但发行人市场推广工作进展略不及预期, 2030 年 APL-1202 的市场渗透率达到 30%。

此外, 发行人也对 APL-1202 未进入医保目录的情形进行了分析。由于未进入医保情形下 APL-1202 的年治疗费用将显著高于化疗灌注, 发行人对 APL-1202 的渗透率进行了下调, 2030 年 APL-1202 的市场渗透率参照弗若斯特沙利文提供的目前未进入医保目录的 BCG 灌注疗法在 NMIBC 市场的渗透率进行预测, 约为 10%。该下调幅度较大, 符合谨慎性原则。

2) 治疗费用

APL-1202 价格参考 NMIBC 领域的 BCG 灌注治疗价格水平, 以及可比小分子抗肿瘤创新药的医保谈判价格水平, 并出于谨慎性, 保守假设 APL-1202 二线治疗上市首年医保支付后年治疗费用为 7 万元, 二线治疗折合月治疗费用约为 1.17 万元。出于对后续医保续约谈判持续降价的考量, 预计 APL-1202 的月治疗费用将从上市初期的 1.17 万元逐步降低至 2030 年的 0.66 万元。

若 APL-1202 未进入医保目录, APL-1202 的月治疗费用将维持上市初期 1.17 万元/月的定价水平, 在后续年度保持不变。

综上所述, 发行人针对 APL-1202 能否被纳入医保和峰值市场渗透率的不同情形, 对 2030 年 APL-1202 的市场空间进行了弹性分析测算。测算结果显示, 在顺利纳入医保并在 30%~50% 的峰值市场渗透率区间进行弹性测算, APL-1202 到 2030 年在国内市场二线和一线治疗的合计市场空间可达 28.38~46.85 亿元; 即使在最终未被纳入医保目录的情形下, 按照仅 10% 的峰值市场渗透率测算, APL-1202 的市场空间也可达到 16.39 亿元。因此, APL-1202 满足市场空间大的要求。

(二) 本次申报文件测算的患者范围与前述 CDE 沟通纪要是否一致, 患者范围差异的原因, 进一步分析患者人群范围变化对市场空间影响

本次申报文件测算的患者范围与前述 CDE 沟通纪要中的描述不一致, 主要因为两次测算的适应症人群和测算逻辑不同。

1、CDE 沟通纪要中测算 APL-1202 患者范围的逻辑

2016 年 4 月, 发行人与 CDE 进行了首次关于 APL-1202 关键性临床试验设计方案的沟通交流会议。根据 CDE 沟通纪要, 发行人提出: “在我国, 膀胱癌一年的新发人数为 7 万多人(《中国肿瘤》2015 年 24(1)期报道为 71,000 人左右)。其中, NMIBC 患者人数占 70%。而且高危的患者人数在其中只占 30%左右, 再加上这些高危的患者在灌注化疗后 1 年复发率为 60%, 因此, 化疗灌注复发的高危患者每年新发人数为 8,900 人左右。” 因此 CDE 沟通纪要中化疗灌注复发的高危患者的计算方法为 $71000 \times 70\% \times 30\% \times 60\% = 8946$ 人(约 8900 人左右)。

2、本次申报文件测算 APL-1202 患者范围的逻辑

发行人与 CDE 沟通后达成一致的关键性临床试验方案为 APL-1202 联合表柔比星对比安慰剂联合表柔比星治疗化疗灌注复发的中高危 NMIBC 的随机、双盲、平行对照试验，即当前推进的关键性 II 期临床试验。

根据弗若斯特沙利文分析，中国膀胱癌新发患者人数于 2016 年达到了 7.7 万人，并于 2020 年扩大到 8.6 万人。预计在未来，中国膀胱癌新发患者人数将持续增长，2030 年将达到 11.8 万人。同时，在新发的膀胱癌患者中，约 75% 是非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）病人。

根据《膀胱癌诊疗规范（2018 年版）》（以下简称“指南”），低危 NMIBC 患者必须是原发患者，因此复发的 NMIBC 患者均属于中高危患者。APL-1202 的关键性 II 期临床试验的受试者入选标准对于复发次数无明确要求，因此化疗灌注复发一次或多次的 NMIBC 患者均是 APL-1202 的目标患者。考虑到复发三次以上人数相对较少，故本次申报文件在测算 APL-1202 的患者范围时考虑了 NMIBC 治疗后五年内复发 1-3 次的人群，未考虑复发三次以上的患者人群。

对于肿瘤患者而言，临床上通常将经过治疗后五年未复发的患者定义为“临床治愈”，因此测算 NMIBC 的复发患者数量时，以五年内复发的患者作为测算口径。

根据上述测算口径，2020 年，化疗灌注复发的中高危型 NMIBC 患者数量为 7.14 万人。预计到 2030 年，化疗灌注复发的中高危型 NMIBC 患者人数将达到 9.73 万人。

3、本次申报文件测算的患者范围与前述 CDE 沟通纪要存在差异的原因

根据以上计算过程，本次申报文件测算的患者范围与前述 CDE 沟通纪要存在差异的原因总结如下：

测算依据	CDE 沟通纪要	本次申报文件
膀胱癌新发人数	2015 年膀胱癌新发人数为 7.1 万人	根据弗若斯特沙利文的分析，2016 年膀胱癌新发人数为 7.7 万人，2020 年膀胱癌新发人数为 8.6 万人

NMIBC 患者比例	70%	根据卫健委《膀胱癌诊疗规范（2018 年版）》和弗若斯特沙利文的数据，75%的新发患者为 NMIBC
目标患者	考虑原发高危患者中接受 TURBT 术后一年内复发的患者	考虑所有 NMIBC 患者中接受 TRUBT 术后 1-5 年内复发的中高危患者
复发次数	仅考虑首次复发	考虑了 1-3 次复发

4、患者人群范围变化对市场空间的影响

综上，发行人在 CDE 沟通交流会时仅测算了年度新发高危 NMIBC 患者会在一年内复发的患者人数，未考虑新发中低危患者的复发情况以及存量 NMIBC 患者在后续年度的复发情况。而本次申报文件测算的 APL-1202 患者范围为化疗灌注复发的中高危 NMIBC，并依据最新的流行病学数据，考虑了患者在多年内复发的可能性和多次复发的情况，本次申报文件中对 APL-1202 患者范围的测算相对准确的对应了目前正在开展的 APL-1202 与化疗灌注联合用药进行二线治疗适应症的患者群体。

结合对 APL-1202 目标患者人数、市场渗透率和年度治疗费用的预测，测算得到 2030 年 APL-1202 中国市场二线治疗的市场规模为 17.74 亿元。具体测算过程可参见发行人及保荐机构对首轮审核问询函“问题 13：关于市场空间”的回复。

（三）根据 EORTC 评分标准确定的患者人群范围是否符合国内临床实践，入排标准及数据一致性是否会导致药品注册面临障碍

发行人在关键性 II 期临床方案设计时充分考虑到了中国指南中对于 NMIBC 的分级比较定性，且按指南定义的分级可参考的历史数据较少，因此，发行人采用了与 II 期临床试验相一致的欧洲癌症研究与治疗组织（European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC）评分方法作为临床试验受试者的入组标准，该评分方法为国际通用标准，根据该评分标准确定的患者人群范围符合国内临床实践，入排标准及数据一致性不会导致药品注册面临障碍。同时，EORTC 评分方法具有良好的可量化性，易于操作。

1、EORTC 评分与中国指南中定义的中、高危人群整体相同

EORTC 对 NMIBC 患者的复发风险评分所纳入的因素及其对应的评分标准的具体如下所示：

EORTC 用于计算 NMIBC 复发总积分的权重参数

复发因素	分数
肿瘤数量	
单个	0
2-7 个	3
≥8 个	6
肿瘤直径	
<3cm	0
≥3cm	3
过往复发率	
原发	0
≤1 次复发/年	2
>1 次复发/年	4
分期	
Ta	0
T1	1
合并原位癌	
否	0
是	1
分级	
G1	0
G2	1
G3	2
总分	0-17

资料来源：Sylvester R J , Meijden A , Oosterlinck W , et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials.[J]. European Urology, 2006, 49(3):466-477.

NMIBC 中国指南分级与 EORTC 复发风险评分分组的对比情况如下表所示。
根据 EORTC 评分标准，0 分为低危患者，其余为中、高危患者。根据中国的《膀

膀胱癌诊疗规范（2018 年版）》，中国指南在对 NMIBC 患者进行风险分组时的复发因素与 EORTC 相同，包括肿瘤的数量、大小、分期、分级、复发频率、是否存在原位癌等。根据中国指南，低危患者需同时满足：原发、单发、TaG1、直径<3cm，没有 CIS，与 EORTC 的低危（即 0 分）患者相一致，即中国指南和 EORTC 评分对于低危患者的定义相同。对于中危和高危患者，两者考量的复发因素一致，区别在于，中国指南的描述和判断依据相对定性，而 EORTC 通过评分的方式使其量化，可更准确地用于评估预后复发情况。两者的中危和高危两个患者分级群体的划分存在不同，但总体而言，由于低危患者定义相同，将中危和高危群体整体来看，采用两种风险分级方式所涵盖的患者群体是相同的，尤其在临床试验设计时，EORTC 评分客观性和可操作性更好。

NMIBC 中国指南分级与 EORTC 复发风险评分分组对比

风险分级	中国指南	EORTC 复发风险评分分组	中国指南和 EORTC 评分的范围是否一致
低危 NMIBC	同时满足：原发、单发、TaG1（低级别尿路上皮癌）、直径<3cm，没有 CIS	0 分	是
中危 NMIBC	所有不包含在低危和高危分类中的 NMIBC	1-9 分	是，中危和高危的患者群体整体一致
高危 NMIBC	满足以下任何一项： （1）T1 期肿瘤，（2）G3（或高级别尿路上皮癌），（3）CIS，（4）同时满足：多发、复发和直径>3cm 的 TaG1G2（或低级别尿路上皮癌）	10-17 分	

资料来源：

- 1、膀胱癌诊疗规范（2018 年版）
- 2、EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer

2、EORTC 评分有权威历史数据可以参考，故使用该评分标准进行临床试验设计

APL-1202 关键性 II 期临床试验方案的主要终点指标是无事件生存期(EFS)²，在设计临床试验方案时，需要根据历史对照数据的中位无事件生存期(mEFS)确定具体入组人数，但在当时没有针对国内分级方法的权威临床研究数据可以参考。EORTC 评分是基于近 2,600 例患者的分析编制的风险评分表。因此发行人

² 根据发行人的临床试验方案，“事件”定义为经病理确认的肿瘤复发、进展或由膀胱引起的死亡

在选择中、高危病人时使用了 EORTC 评分标准而非中国指南的分级方法，参考 Sylvester 等人的研究³中不同分数患者的复发率数据，计算出对照组的 mEFS，进而设计关键性临床方案。

3、EORTC 评分符合国内临床实践，不会对未来 APL-1202 的审批造成障碍

EORTC 在 2006 年编制了 NMIBC 风险评分表，该表于 2008 年写入欧洲泌尿外科学会（European Association of Urology, EAU）NMIBC 诊疗指南并沿用至今，作为判断患者预后及治疗方式选择的重要依据。经过临床实践的检验，根据多篇泌尿外科的权威及专业文献报导，我国有多位医生在临床上将 EORTC 评分标准用于评估中国患者的预后情况，发现中国患者根据 EORTC 风险评分表进行分类后，复发率与 EORTC 评分表基本一致^{4,5,6}。因此，总体来看，EORTC 风险评分表适合用于中国患者，发行人在 APL-1202 的关键性 II 期临床试验中基于 EORTC 评分来评估受试者的风险等级是可靠的。

4、EORTC 评分标准可操作性强

EORTC 评分标准根据肿瘤的数量、大小、分级等指标进行了准确量化，医生按此标准对受试者的评估操作较为简便，且评估结果相对更完备，不同临床中心和医生在实操时不易产生分歧，数据变异程度较低。

APL-1202 的关键性 II 期临床试验共入组 359 例受试者。受试者入组时，40 个临床试验中心的临床医生对受试者进行了 EORTC 评分，所有受试者入组完成后，医学人员及临床监察员（CRA）对临床医生的 EORTC 评分进行了复核，发现只有 3 例评分错误，相应的比例不到 1%。因此 EORTC 评分可操作性强，采用此标准对 NMIBC 患者对受试者风险等级评估不易产生错误，因此引起临床试验结果数据变异的风险较小。

³ Sylvester R J, Meijden A, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials.[J]. European Urology, 2006, 49(3):466-477.

⁴ 刘硕, 孙光, 苗文隆, 等. 欧洲癌症研究与治疗组织风险评分表对国人非肌层浸润性膀胱癌预后判断的意义[J]. 中华泌尿外科杂志, 2011, 032(004):232-235.

⁵ Ding W, Chen Z, Gou Y, et al. Are EORTC risk tables suitable for Chinese patients with non-muscle-invasive bladder cancer?[J]. Cancer Epidemiology, 2014, 38(2):157-161.

⁶ Wang H, Ding W, Jiang G, Gou Y, Sun C, Chen Z, Xu K, Xia G. EORTC risk tables are more suitable for Chinese patients with nonmuscle-invasive bladder cancer than AUA risk stratification. Medicine (Baltimore). 2018 Sep;97(36):e12006.

综上所述，发行人采用的 EORTC 评分方法为国际通用标准，使用时具有良好的可量化性，易于操作，且拥有较大样本的权威历史数据可供临床试验设计参考，同时已有较多国内权威研究表明 EORTC 评分适用于中国人群。实践中，发行人在 APL-1202 的关键性 II 期临床试验中采用 EORTC 评分方法作为临床试验受试者的入组和风险等级评价标准事宜，已与 CDE 达成一致，在临床受试者入组实践中已证明该评分标准易于操作，引起临床试验结果数据变异的风险较小，因此预计对 APL-1202 的注册审评带来的影响较小。

（四）请结合回复情况，进一步完善招股书关于市场空间测算的信息披露内容，并有针对性地提示风险

1、招股书补充披露

发行人在招股说明书“第六节 业务和技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（二）主要产品情况”之“2、泌尿系统领域在研产品”之“（1）核心在研产品——唯施可[®]（APL-1202）”之“3）APL-1202 用于治疗非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）”之“②市场竞争情况”中补充披露如下内容：

“发行人的 APL-1202 预计于 2023 年获批上市，有望成为国内首个 NMIBC 口服治疗药物。APL-1202 上市后的首个适应症为联合表柔比星治疗化疗灌注复发的中高危 NMIBC，基于产品初步体现出的疗效及安全性优势、较强的患者治疗意愿、医生用药习惯的保持、宽松的市场竞争环境、良好的医保政策以及发行人的商业化计划等因素进行全面分析和评估，并以专业咨询机构数据以及医院专家访谈提供的当前临床应用较为广泛的化疗灌注药物表柔比星的市场渗透率数据作为参照，预计 APL-1202 的峰值市场渗透率约可达 40%。结合对 APL-1202 目标患者人数和年度治疗费用的预测，测算 APL-1202 到 2030 年在国内市场二线和一线治疗的合计市场空间有望达到 36.94 亿元。

同时，发行人针对 APL-1202 能否被纳入医保和峰值市场渗透率的不同情形，对 2030 年 APL-1202 的市场空间进行了弹性分析测算，结果显示，在顺利纳入医保并以 40%的峰值渗透率为中性预测，在 30%~50%峰值市场渗透率区间内进行弹性测算，APL-1202 到 2030 年在国内市场二线和一线治疗的合计市场空间可达

28.38~46.85 亿元；即使在最终未被纳入医保目录的情形下，按照仅 10%的峰值市场渗透率测算，APL-1202 的市场空间也可达到 16.39 亿元。因此，APL-1202 市场空间较为广阔。具体弹性分析测算结果如下表所示：

目标市场	峰值市场渗透率	治疗费用 (万元/月)	2030 年预计 销售规模 (亿元)
情形 1：APL-1202 被纳入医保，市场渗透率乐观			
化疗灌注复发的中、高危 NMIBC（二线治疗）	50%	0.66	22.18
未经治疗的中危 NMIBC（一线治疗）	50%	0.66	24.67
市场销售规模总计			46.85
情形 2：APL-1202 被纳入医保，市场渗透率中性			
化疗灌注复发的中、高危 NMIBC（二线治疗）	40%	0.66	17.74
未经治疗的中危 NMIBC（一线治疗）	40%	0.66	19.20
市场销售规模总计			36.94
情形 3：APL-1202 被纳入医保，市场渗透率谨慎			
化疗灌注复发的中、高危 NMIBC（二线治疗）	30%	0.66	13.31
未经治疗的中危 NMIBC（一线治疗）	30%	0.66	15.07
市场销售规模总计			28.38
情形 4：APL-1202 未被纳入医保			
化疗灌注复发的中、高危 NMIBC（二线治疗）	10%	1.17	7.62
未经治疗的中危 NMIBC（一线治疗）	10%	1.17	8.77
市场销售规模总计			16.39

注 1：若 APL-1202 进入医保目录，出于对后续医保续约谈判持续降价的考量，预计 APL-1202 的月治疗费用将从上市初期的 1.17 万元逐步降低至 2030 年的 0.66 万元；若 APL-1202 未进入医保目录，APL-1202 的月治疗费用将维持上市初期 1.17 万元/月的定价水平，在后续年度保持不变；

注 2：APL-1202 未被纳入医保情形下的峰值市场渗透率参照弗若斯特沙利文提供的目前未进入医保目录的 BCG 灌注疗法在 NMIBC 市场的渗透率进行预测，约为 10%。

”

2、风险提示

发行人在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”中补充披露如下内容：

“(六) 市场空间相关风险

1、APL-1202 市场空间的风险

发行人尚无商业化销售产品的经验，若 APL-1202 上市后公司销售团队的市场推广工作不达预期，APL-1202 未能在医生和患者中取得认可，将对 APL-1202 市场渗透率的提升造成不利影响。此外，若 APL-1202 获批上市后的较长时间内未能成功被列入医保目录，或进入医保后又被调整出医保目录，则可能导致 APL-1202 的销售额不能快速增长或出现下降。综上，APL-1202 被批准上市后其市场空间面临一定的不确定性风险。”

二、请保荐机构对发行人符合市场空间大的依据进行核查，并对发行人是否符合上市条件发表明确核查意见

(一) 核查程序

1、查阅 CDE 会议纪要，了解会议纪要中化疗灌注复发的高危患者人数的测算方法；

2、查阅了行业咨询机构数据及泌尿生殖领域相关专业学术文献，获取 NMIBC 流行病学数据；

3、查阅了米内网、药智网等行业数据库，了解表柔比星和 BCG 的销售价格和 sales 情况；

4、访谈了泌尿外科医生，了解表柔比星目前的市场份额情况；

5、查询其他小分子抗肿瘤创新药的市场渗透率情况以及相关专业学术文献，了解创新药上市后的市场渗透率变化情况；

6、查阅《基本医疗保险用药管理暂行办法》《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2020 年）》等医保相关政策文件，了解最新的医保政策和调整机制，以及可比小分子抗肿瘤创新药的医保谈判价格；

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为，发行人满足《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项的规定的情形，具体包括：

1、预计市值不低于 40 亿元

2020 年 10 月，发行人完成了最新一轮私募股权融资，投后估值达到 38.6 亿元。2020 年 10 月至今，发行人各项在研项目顺利推进，进一步推动了发行人价值持续提升。同时，采用 DCF 现金流量折现法测算，并对 WACC 值和永续增长率进行合理区间的敏感性分析，得到发行人的合理估值区间不低于 40 亿元。

2、主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验

发行人核心在研产品 APL-1202 目标患者持续增长，且 APL-1202 具备市场竞争优势，预计上市后具有广阔的市场空间，满足“市场空间大”的要求。发行人主要产品管线拥有 9 个产品、12 个在研项目，其中 2 个产品的 3 项研究已处于 III 期或关键性临床试验阶段，取得了阶段性成果，满足医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验的要求。

因此，保荐机构认为，发行人符合上市条件。

问题 2：关于专利

根据问询回复，发行人已获取境内外授权发明专利合计 24 项，若按照基于同一优先权申请在不同国家/地区获批视为同族专利，合并后为 7 个。（1）授权许可协议对于发行人就 JHU 授权许可专利进行研发而衍生形成的相关专利权属问题未作明确约定。根据境外律师出具的法律意见，发行人有权禁止 JHU 制造、使用、进口和销售发行人授权引进后申请的相关专利对应的产品；（2）发行人在获得化合物（适应症）专利授权许可后，通过申请 APL-1202 联合用药用途（包括联合化疗、BCG 和 PD-1 单抗）、晶型、盐型及工艺等相关的专利构筑了针对 APL-1202 全方位的知识产权保护体系；（3）2020 年，因发行人在光敏剂领域研究布局的需要，发行人通过江苏师范大学的代理人（北京高航联合科技有限公司）购买了两项专利。

请发行人：（1）说明在 JHU 授权许可后，发行人申请的 APL-1202 相关专利是否属于衍生形成的专利，该等专利权属尚未明确约定的情形是否会导致发行人核心专利存在重大权属纠纷；发行人与 JHU 关于衍生专利对应的产品商业化安排是否有明确约定、是否存在 JHU 享有收益分成的情形；（2）发行人未持有 APL-1202 化合物专利的情形下，对该产品的专利保护措施是否充分，2029 年授权专利到期后其他企业能否进行商业化开发、是否影响发行人该产品的市场空间、生产经营是否面临重大不利影响；（3）购买专利的基本情况，光敏剂在产品体系中的重要性程度、发行人是否有独立研发该类产品的能力、是否存在外部技术依赖；（4）发行人三大核心技术平台为靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台、前药和精准药物递送（PADD）技术平台、基于片段组合的蛋白降解嵌合体（FASTac）技术平台。发行人取得的专利是否基于发行人的核心技术平台研发取得，是否属于形成核心技术和主营业务收入的发明专利。

请发行人在招股说明书及其他申报文件中明确取得形成核心技术和主营业务收入的发明专利数量。

请保荐机构、发行人律师说明发行人核心产品的知识产权权属是否清晰、衍生专利的商业化安排是否存在纠纷或潜在纠纷，仅通过境外律师出具法律意见书的核查手段是否充分，请说明核查结论及其依据，并发表明确意见。

回复：**一、发行人说明**

（一）说明在 JHU 授权许可后，发行人申请的 APL-1202 相关专利是否属于衍生形成的专利，该等专利权属尚未明确约定的情形是否会导致发行人核心专利存在重大权属纠纷；发行人与 JHU 关于衍生专利对应的产品商业化安排是否有明确约定、是否存在 JHU 享有收益分成的情形

1、在 JHU 授权许可后，发行人申请的 APL-1202 相关专利均为基于对 APL-1202 的后续研究与开发形成的专利，发行人独立研发的与 APL-1202 相关的所有知识产权均归属于发行人独占拥有，权属约定清晰明确，不存在重大权属纠纷

发行人申请的 APL-1202 相关专利均为基于对 APL-1202 的后续研究与开发形成的专利。截至本回复报告出具日，发行人已获授权的与 APL-1202 相关的专利具体如下：

序号	专利名称	专利号	国家/地区
1	含硝羟喹啉前药的药物组合物及其制备方法和应用	ZL202010475953.9	中国
2	硝羟喹啉前药及其用途	ZL201980004913.1	中国
3	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	ZL201480025681.5	中国
4	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	US9758484	美国
5	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	AU2014232722	澳大利亚
6	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	CA2907338	加拿大
7	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128	英国
8	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128	德国
9	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128	法国
10	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128	意大利
11	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128	西班牙
12	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	JP6273349	日本
13	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	BR112015022849-6	巴西
14	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	MX357888	墨西哥
15	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	HK1214589	香港

序号	专利名称	专利号	国家/地区
16	硝羟喹啉和其类似物与化学疗法和免疫疗法在癌症治疗中的组合用途	AU2017240074	澳大利亚
17	硝羟喹啉和其类似物与化学疗法和免疫疗法在癌症治疗中的组合用途	KR10-2209363	韩国
18	硝羟喹啉和其类似物与化学疗法和免疫疗法在癌症治疗中的组合用途	KR10-2238343	韩国
19	硝羟喹啉和其类似物与化学疗法和免疫疗法在癌症治疗中的组合用途	JP6869324	日本

发行人拥有的APL-1202相关专利均为发行人自主研发形成，发明人中不涉及JHU相关人员。根据《JHU授权许可协议》适用法域的境外律师出具的法律意见，未经公司允许，JHU不得制造、使用、进口和销售发行人授权引进后申请的相关专利对应的产品。

根据JHU出具的确认函，JHU确认上述APL-1202相关专利由发行人独占拥有，未经发行人许可，JHU不得实施上述专利，即为生产经营目的制造、使用、许诺销售、销售、进口上述APL-1202相关专利产品，或者使用上述APL-1202相关专利方法以及使用、许诺销售、销售、进口依照上述APL-1202相关专利方法直接获得的产品；JHU确认其与发行人就上述APL-1202相关专利的权属不存在任何纠纷。

此外，根据JHU所在地法院的查册结果、发行人所在地法院和仲裁委员会出具的证明、境外子公司法律意见书及公开渠道信息检索，发行人与JHU不存在APL-1202相关知识产权的重大权属纠纷。

综上，在JHU授权许可后，发行人申请的APL-1202相关专利均为基于对APL-1202的后续研究与开发形成的专利，上述APL-1202相关专利均归属于发行人独占拥有，权属约定清晰明确，发行人与JHU不存在重大权属纠纷。

2、发行人与JHU关于发行人申请的APL-1202相关专利对应产品的商业化安排以及收益分成约定明确，双方不存在与上述商业化安排相关的纠纷或潜在纠纷

根据《JHU授权许可协议》，发行人申请的上述APL-1202相关专利对应产品属于许可产品。发行人与JHU在《JHU授权许可协议》中关于许可产品的商业化安排及收益分成有明确约定，在JHU专利有效期内，具体情况如下：

（1）商业里程碑安排

①中国内地及香港地区

发行人将向JHU支付许可费、年使用费和里程碑款项（包括新专利申请、研发进度和销售金额等里程碑）以及销售提成，其中许可费1,000美元，年使用费2,000-7,500美元不等（随时间递增），里程碑款项合计约393.50万美元。

②美国及欧洲地区

发行人将向JHU支付许可费、年使用费和里程碑款项（包括新专利申请、研发进度和销售金额等里程碑）以及销售提成，其中许可费10,000美元，年使用费10,000-15,000美元不等（随时间递增），里程碑款项合计约422万美元。

（2）收益分成

针对许可区域内（即中国内地、香港地区、美国、欧洲）出售的许可产品或提供的许可服务，以及针对JHU专利权利未涵盖的、许可区域之外（即中国内地、香港地区、美国、欧洲之外的其他地区）出售的许可产品或提供的许可服务，发行人将分别按照对应的比例向JHU支付提成使用费。

综上，发行人与JHU关于发行人申请的APL-1202相关专利对应的产品商业化安排以及收益分成有约定明确，双方不存在与上述商业化安排相关的纠纷或潜在纠纷。

（二）发行人未持有 APL-1202 化合物专利的情形下，对该产品的专利保护措施是否充分，2029 年授权专利到期后其他企业能否进行商业化开发、是否影响发行人该产品的市场空间、生产经营是否面临重大不利影响

1、发行人对APL-1202产品的专利保护措施

发行人在获得JHU的APL-1202适应症专利授权许可后，对APL-1202产品进行自主开发，申请了联合用药用途、晶型及其制备方法、盐型、制剂及工艺等相关的专利，其中已获授权发明专利共19项，另有多项专利处于申请过程中，发行人已全面构筑了关于APL-1202产品的知识产权保护体系。

2、2029年授权专利到期后其他企业能否进行商业化开发、是否影响发行人该产品的市场空间、生产经营是否面临重大不利影响

如上所述，发行人关于APL-1202产品已建立了充分的专利保护措施，申请了联合用药用途、晶型及其制备方法、盐型、制剂及工艺等相关的专利，该等专利均归属于发行人独占拥有。因此，未经发行人许可，即使JHU授权专利到期，其他企业还需要突破发行人对APL-1202的联合用药用途、晶型及其制备方法、盐型、制剂及工艺等方面构建的各项专利权利保护壁垒，才能对APL-1202进行合法商业化开发。发行人将充分利用先行者优势在目标市场中争取可观的市场空间和份额，上述事项不会对发行人APL-1202产品市场空间和生产经营产生重大不利影响。

（三）购买专利的基本情况，光敏剂在产品体系中的重要性程度、发行人是否有独立研发该类产品的能力、是否存在外部技术依赖

1、购买专利的基本情况

（1）购买专利的基本信息

2020年6月，发行人向江苏师范大学的代理人北京高航联合科技有限公司购买两项光敏剂领域的发明专利（以下简称“光敏剂专利”），上述发明专利的基本信息如下：

序号	专利名称	专利号	授予国家/地区	授权时间	有效期限
1	一种酸响应水溶性近红外BODIPY光敏剂及制备方法	ZL201610543119.2	中国	2018/6/17	2036/7/11
2	一种金刚烷修饰的近红外氟硼二吡咯光敏剂及其制备方法	ZL201610229631.X	中国	2018/6/17	2036/4/13

（2）购买专利的原因

发行人在研产品APL-1702是一款光动力治疗产品，其活性成分5-氨基酮戊酸己酯（HAL）为光敏剂。随着APL-1702产品研发进度的不断推进，发行人亦在酝酿其他适应症或领域光动力产品的研发计划，为此，发行人购买了上述光敏剂领域的相关专利，相关专利技术均通过改变传统光敏剂的溶解性及其理化性质以实现较传统光敏剂更高效的抑瘤效应。

上述光敏剂有别于传统光活性卟啉类光敏剂，其作用机制也与传统光敏剂不同，因此加以研究和开发，未来可能可用于其他肿瘤的诊断或治疗。发行人通过购买该等光敏剂领域所涉及的相关专利完善了其在光敏剂领域的研究布局并补充了相关技术储备，为后续抗肿瘤光动力产品的研发提供了有效的技术支持。

2、光敏剂在产品体系中的重要性程度

APL-1702作为发行人与Photocure公司合作研发产品，在双方合作之前，Photocure公司已完成了产品的临床前研究和I期及II期临床试验。在双方合作之后，发行人的主要研发工作聚焦于APL-1702的III期临床试验，以推动APL-1702的早日获批上市从而惠及患者。

随着APL-1702产品研发进度的不断推进，发行人亦在酝酿其他适应症或领域光动力产品的研发计划，为后续研究布局和技术储备的需要，发行人购买了上述两项专利。但是，发行人目前尚处于其他光动力产品或光敏剂研发计划的酝酿和探索阶段，没有正式立项研发项目。因此，光敏剂在发行人产品体系中的重要性程度较低。

3、发行人是否有独立研发该类产品的能力、是否存在外部技术依赖

发行人目前尚处于其他光动力产品或光敏剂研发计划的酝酿和探索阶段，没有正式立项研发项目，发行人将通过持续的研发投入来逐步建立独立研发该类产品的能力。由于发行人尚未确定其他光动力产品或光敏剂的具体研发方向和技术路线，发行人不存在外部技术依赖的情形。

（四）发行人取得的专利是否基于发行人的核心技术平台研发取得，是否属于形成核心技术和主营业务收入的发明专利

1、发行人基于核心技术平台申请并取得了多项发明专利，为后续开发新的候选药物和形成新的临床管线奠定基础

发行人一直以创新技术平台驱动新产品开发为目标，打造自有的研发平台和核心技术。在完整、高效的研发体系的基础上，结合多年的药物临床研发实践，发行人构建了包括靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台、前药和精准药物递送（PADD）技术平台、基于片段组合的蛋白降解嵌合体（FASTac）技术平台在内的多个研发技术平台，上述技术平台系发行人核心技术的集中体现和承载。发行人利用上述核心技术平台申请并取得了多项发明专利（其中基于FASTac技术平台的相关专利尚在申请过程中），覆盖化合物结构、晶型、制备工艺、用途、制剂配方等方面，形成了目前在研管线中的主要候选药物，并持续利用该等核心技术平台深入探索药物的作用机理并进行高效率的药物筛选和评价，为发行人后续开发新的候选药物和形成新的临床管线奠定基础。

2、发行人取得的专利与核心技术平台、在研产品的对应关系以及具体研发过程

截至2021年6月30日，发行人及其子公司已获得24项专利，均为发明专利。除“一种酸响应水溶性近红外BODIPY光敏剂及制备方法（专利号：ZL201610543119.2）”以及“一种金刚烷修饰的近红外氟硼二吡咯光敏剂及其制备方法（专利号：ZL201610229631.X）”两项外购的光敏剂领域的发明专利外，其余22项发明专利均为发行人基于核心技术平台研发取得，涉及新药研发的多个关键环节，均属于形成核心技术和在研产品（尚未上市产生主营业务收入）的发

明专利。该等专利与核心技术平台、在研产品的对应关系以及具体研发过程如下表所示：

序号	专利名称	专利号	对应核心技术平台	对应在研产品	具体研发过程	是否属于形成核心技术和在研产品的发明专利
1	硝羟喹啉和其类似物与化学疗法和免疫疗法在癌症治疗中的组合用途	AU2017240074	靶向免疫调节正常化 (TIMN) 技术平台	APL-1202	基于靶向免疫调节正常化 (TIMN) 技术平台, 发行人为研究APL-1202联合化疗以及免疫疗法, 在体外筛选时采用了大量的实体瘤细胞株用于评价体外药效, 并采用基因编辑后的膀胱癌细胞用于机制研究和药效评价, 同时通过建立原位癌动物模型来评估体内药效。在此过程中, 发行人逐步建立并掌握了相关核心技术。发行人根据上述核心技术申请了第1-4项专利并获授权。	是
2	硝羟喹啉和其类似物与化学疗法和免疫疗法在癌症治疗中的组合用途	KR10-2209363				是
3	硝羟喹啉和其类似物与化学疗法和免疫疗法在癌症治疗中的组合用途	KR10-2238343				是
4	硝羟喹啉和其类似物与化学疗法和免疫疗法在癌症治疗中的组合用途	JP6869324				是
5	多巴胺 β -羟化酶(DBH)抑制剂和血清素受体(5-HT)拮抗剂用于治疗癌症的用途	AU2017301934		APL-1401	基于靶向免疫调节正常化 (TIMN) 技术平台, 发行人利用多色流式核心技术进一步分析, APL-1401不仅可以降低CD4+T细胞亚群比例, 同时调节该群细胞的活化及炎症因子IL-17A、TNF- α 及IFN- γ 的合成。而且, APL-1401可调节巨噬细胞、NK细胞及B细胞的活化。发行人根据上述核心技术申请了第5-7项专利并获授权。	是
6	多巴胺 β -羟化酶(DBH)抑制剂和血清素受体(5-HT)拮抗剂用于治疗癌症的用途	CA3030476				是
7	多巴胺 β -羟化酶(DBH)抑制剂和血清素受体(5-HT)拮抗剂用于治疗癌症的用途	JP6843225				是

序号	专利名称	专利号	对应核心技术平台	对应在研产品	具体研发过程	是否属于形成核心技术和在研产品的发明专利
8	含硝羟喹啉前药的药物组合物及其制备方法和应用	ZL202010475953.9	前药化结构改造和药物递送系统（PADD）技术平台	APL-1501	基于前药化结构改造和药物递送系统（PADD）技术平台，针对全新专利化合物 APL-1501，开发和设计的多层片缓控释制剂，并申请了第8项专利。	是
9	硝羟喹啉前药及其用途	ZL201980004913.1		APL-1501	基于前药化结构改造和药物递送系统（PADD）技术平台，发行人采用靶向PEPT1底物优化手段，基于硝羟喹啉分子结构特点和PK/PD性质对原有化合物进了PEPT1转运体底物优化，获得了具有更优的药物吸收特性和体内停留时间的全新专利化合物 APL-1501。发行人根据上述核心技术申请了第9项专利并获授权。	是
10	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	ZL201480025681.5		APL-1202	基于前药化结构改造和药物递送系统（PADD）技术平台，发行人在理化性质方面对 APL-1202 完成了进一步优化，增强了 APL-1202 在水溶液中的溶解度和稳定性，为发行人后续使用缓控释释放技术、增溶技术等处方和工艺设计开发提高药物分子的 PK/PD 属性提供了技术前提。发行人根据上述核心技术申请了第10-22项专利并获授权。	是
11	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	US9758484				是
12	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	AU2014232722				是
13	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	CA2907338				是
14	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128				是
15	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128				是

序号	专利名称	专利号	对应核心技术平台	对应在研产品	具体研发过程	是否属于形成核心技术和在研产品的发明专利
16	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128				是
17	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128				是
18	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128				是
19	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	JP6273349				是
20	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	BR112015022849-6				是
21	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	MX357888				是
22	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	HK1214589				是

二、请发行人在招股说明书及其他申报文件中明确取得形成核心技术和主营业务收入的发明专利数量

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“六、与发行人业务相关的资产及资质情况”之“（二）无形资产”之“2、专利权”中对上述内容进行了补充披露，具体如下：

“

2020 年，因发行人在光敏剂领域研究布局的需要，发行人通过江苏师范大学的代理人（北京高航联合科技有限公司）购买了上述第 3 项及第 4 项关于光敏剂方面的专利。除上述 2 项外购专利外，其余 22 项均为与发行人形成核心技术和在研产品相关的发明专利。

”

除在招股说明书中补充披露外，发行人在其他涉及的申报文件中对上述内容进行了同步修改，相关表述为“截至 2021 年 6 月 30 日，发行人已取得 24 项发明专利授权，其中 22 项为与公司形成核心技术和在研产品相关的发明专利”。

三、保荐机构及发行人律师核查意见

（一）核查程序

- 1、查阅公司与专利授权方 JHU 签署的授权许可协议；
- 2、取得了 JHU 就 APL-1202 相关专利权属问题出具的确认函；
- 3、取得了境外律师就发行人与 JHU 签署的境内、外专利授权许可协议出具的法律意见；
- 4、走访国家知识产权局对发行人的境内专利进行查册；
- 5、取得代理机构出具的境外专利查册清单；
- 6、取得发行人已授权和申请中的专利清单台账、专利证书；
- 7、通过公开检索中国裁判文书网、中国及多国专利信息查询网等网站核查发行人与 APL-1202 相关的专利等主要无形资产是否存在纠纷；

8、取得发行人所在地法院和仲裁委员会出具的证明、JHU 所在地法院的查册结果、境外子公司法律意见书。

（二）核查结论

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

1、发行人申请的上述 APL-1202 相关专利归属于发行人独占拥有，产品知识产权权属清晰，发行人与 JHU 关于发行人申请的 APL-1202 相关专利对应产品的商业化安排以及收益分成约定明确，不存在纠纷或潜在纠纷；

2、除取得《JHU 授权许可协议》适用法域的境外律师出具的法律意见外，保荐机构和发行人律师还取得了 JHU 出具的确认函、JHU 所在地法院的查册结果、发行人所在地法院及仲裁机构的证明以及境外子公司法律意见书等多项核查底稿，核查手段充分。

问题 3：关于核心技术

根据招股说明书，发行人的靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台在 APL-1202 联用替雷利珠单抗治疗 MIBC、APL-1401 产品中应用，前药和精准药物递送（PADD）技术平台在 APL-1501、APL-1901 中应用，基于片段组合的蛋白降解嵌合体（FASTac）技术平台在 ASN-1764、ASN-1780 中应用，上述产品仅 APL-1501 进入临床 I 期，其他均处于临床前早期研究阶段。

根据问询回复，靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台在 APL-1202 联合化疗灌注关键性 II 期临床试验以及单药 III 期临床试验中均有应用。

请发行人说明：（1）核心技术与行业通用技术的差异及体现，使用通用技术如何体现发行人的研发能力及技术先进性、发行人具备技术壁垒的具体体现，招股书披露核心技术为“自主研发”是否准确；（2）基因编辑技术是否需支付授权使用费，如是，请进一步分析授权费的依据及合理性；（3）招股说明书信息披露与首轮问询回复信息披露不一致的原因，发行人应用 TIMN 技术平台发现的协同抗肿瘤效应所属领域是和替雷利珠单抗联用还是和化疗灌注联用；（4）基于片段组合的蛋白降解嵌合体（FASTac）技术在发现的具体产品未形成专利的原因；相应产品的靶点，是否具备成药可行性。请发行人视情况在招股说明书中充分披露发行人靶蛋白降解技术及相关产品的情况及风险。

回复：

一、核心技术与行业通用技术的差异及体现，使用通用技术如何体现发行人的研发能力及技术先进性、发行人具备技术壁垒的具体体现，招股书披露核心技术为“自主研发”是否准确

发行人的核心技术是在行业通用技术基础上或借鉴基础技术的原理路径，对具体的应用方法进行了优化和改进，属于发行人通过长期机制研究、靶点筛选、药物分子设计、药理药效评估、转化医学研究、化学合成工艺及制剂开发等逐步积累和建立的专有技术，具有高度适用于发行人自身研发目的的特点，具体情况如下：

（一）靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台

1、基于 CRISPR 基因编辑工具的实体肿瘤细胞株的构建技术

（1）通用技术介绍

基于 CRISPR 基因编辑工具的实体肿瘤细胞株的构建技术应用了行业通用技术 CRISPR 基因编辑系统对体外实验所需的细胞株进行编辑。CRISPR 基因编辑系统的基本原理为由 RNA 向导核酸酶对靶向基因进行 DNA 特定片段的删除和编辑，CRISPR 基因编辑系统可广泛应用于动物模型构建、遗传疾病治疗、农业育种等领域。

（2）公司核心技术与通用技术的差异及联系，发行人研发能力的体现

发行人在机制研究、靶点筛选、药效评价过程中主要利用 CRISPR 基因编辑系统构建特定基因敲除的细胞株。在长期技术应用和经验总结的过程中，发行人已可以自主针对特定靶点基因设计个性化的 gRNA 候选序列，并对各类 gRNA 候选序列进行剪切效率和精度的测试和评价，最终筛选出脱靶效应和外显子重拼接效应低的最佳 gRNA 序列，相关方法论和经验需在长期的工作中不断总结、验证和完善。

发行人已熟练掌握利用 CRISPR 基因编辑系统自主构建特定基因敲除细胞株的方法，利用 CRISPR 基因编辑技术构建针对所研究疾病所需的肿瘤细胞株，并建立了独有的泌尿生殖系统相关肿瘤细胞库，包括 MetAP2、CRBN 基因敲除的膀胱癌细胞株及雌激素受体（ER）定点突变的乳腺癌细胞等，这些均为发行人自主研发用于评估特定肿瘤药效的细胞株。

（3）核心技术先进性及技术壁垒的体现

发行人基于 CRISPR 基因编辑工具的实体肿瘤细胞株构建技术的先进性及技术壁垒体现如下：

①在没有市售的 MetAP2 基因敲除的细胞株的情况下，发行人针对目标基因自主设计和筛选了最优 gRNA 序列，能有效控制 CRISPR 的脱靶效应及外显子重拼接效应的，保证基因编辑的精准度和效率；

②针对自身研发的需要建立了泌尿生殖系统肿瘤细胞基因库, 可根据自身的研究需求快速建立基因编辑的体外细胞株模型, 具备对药物进行高效体外筛选的能力效率。

2、原位肿瘤模型和自身免疫疾病动物模型构建技术

(1) 通用技术介绍

原位肿瘤模型和自身免疫疾病动物模型构建技术中所使用的原位肿瘤动物模型构建方法属于行业内研究肿瘤免疫微环境作用机制及评价药物疗效的较为先进的工具。相对于皮下移植瘤模型, 原位肿瘤模型可以更准确地模拟肿瘤微环境的免疫变化, 弥补了皮下移植瘤模型免疫微环境重建不足的缺陷。

(2) 公司核心技术与通用技术的差异及联系, 发行人研发能力的体现

出于不同研究目的, 不同部位、不同类型的原位肿瘤模型对操作者提出不同的技术要求。发行人在长期技术实践过程中自主积累和总结了构建原位膀胱肿瘤模型的专门技能和诀窍, 发行人研发人员通过大量的自主实验掌握了化学诱导处理小鼠膀胱壁的最佳时间、浓度、肿瘤细胞数目等数据; 此外, 膀胱癌原位肿瘤模型的技术难度较高, 发行人的研发人员掌握了经尿道损伤小鼠膀胱内壁并在粘膜厚度约 0.1mm 的膀胱壁上接种肿瘤细胞的手术技巧。

(3) 核心技术先进性及技术壁垒的体现

发行人原位肿瘤模型和自身免疫疾病动物模型构建技术的先进性及技术壁垒体现如下:

①化学诱导过程对实验参数设置要求较高。对于非肌层浸润性膀胱癌 (NMIBC) 的肿瘤接种, 发行人已熟练掌握化学诱导剂处理小鼠膀胱壁的最佳时间、药剂浓度和肿瘤细胞数目等, 保证足够的成瘤率及接种肿瘤的均一度, 进而准确评价药效;

②手术接种操作难度较大。对于肌层浸润性膀胱癌 (MIBC) 的肿瘤接种, 需对小鼠实施腹腔手术并利用细针技术将肿瘤接种于膀胱壁的薄壁肌层, 发行人已熟练掌握实验技巧以保证较高的手术成功率。

3、多色流式免疫分析技术

（1）通用技术介绍

发行人的多色流式免疫分析技术应用了行业内的通用技术流式细胞技术，流式细胞技术的工作原理为用对特异性荧光抗体染色的方法对不同细胞亚群的细胞膜表型及胞内成分进行定量分析。

（2）公司核心技术与通用技术的差异及联系，发行人研发能力的体现

发行人在流式细胞技术的基础上自主研发了多色流式免疫细胞染色分析技术，构建了包括免疫细胞、免疫细胞与特定肿瘤细胞或其它特定类型细胞共培养的流式分析模型，并在该模型基础上开发出独特的高通量、多色流式细胞染色分析体系用于筛选和评价候选药物。例如，在自身免疫疾病动物组织中，发行人利用多色流式技术分析多种类型免疫细胞亚群的变化及免疫细胞分泌的细胞因子，发现了 APL-1401 可以显著调节 CD3+T 和 CD4+T 细胞的增殖、巨噬细胞及 NK 细胞的活化以及 CD4+T 特异性的 Th1、Th17 细胞的功能。

（3）核心技术先进性及技术壁垒的体现

发行人多色流式免疫分析技术的先进性及技术壁垒体现如下：

①建立了多色流式染色体系：5 色以上流式染色体系的开发难度会随着荧光素的增加呈指数式上升，开发的成功率高度依赖于对配色补偿方案的长期操作经验和对免疫知识的积累。发行人通过长期实践，积累了对抗原表达水平强弱、荧光溢入效应、荧光重叠干扰效应等较为深刻的理解，对多色调色建立了最高 17 色的染色体系，可根据不同的免疫评价目的，采用特异性的多色组合对不同的免疫细胞亚群进行高效分析。

②建立了多亚群细胞共培养模型：针对自身所研发药物的发现、评价和筛选的需要，发行人构建了包括免疫细胞、免疫细胞与特定肿瘤细胞或其它特定类型细胞共培养的流式分析模型，掌握和建立了针对不同免疫细胞的活化、分化以及后续相关标记物的检测方法和流程，不仅局限于细胞膜表型分析，发行人可在锁定特定细胞亚群的基础上再次分析该亚群细胞所分泌的细胞因子。

（二）前药和精准药物递送（PADD）技术平台

1、前药化结构改造和药物递送系统

（1）通用技术介绍

前药化结构改造和药物递送系统技术采用了前药化合物结构修饰的技术思路，将载体片段与含有特定基团或者特定结构的候选药物分子通过肽键、酯键、二硫键等方式偶联，以得到溶解度、稳定性及吸收、分布和代谢等药代动力学性质更佳的药物分子。发行人该项核心技术主要涉及 PEPT1 寡肽转运体修饰和寡聚体聚乙二醇（PEG）修饰两项通用技术，具体情况如下：

①PEPT1 寡肽转运体修饰

对于口服吸收性较差的药物以肠道转运体 PEPT1 为靶点，按照底物结构特征的要求对药物分子进行结构修饰，从而提高药物的跨膜吸收，改善其体内药代动力学性质，进而提高生物利用度。

②寡聚体 PEG 修饰

由数量较少的聚乙二醇（PEG）单体以共价键重复连接而成的短多聚体与药物分子结合的方式，增加药物的水溶性、体内半衰期、降低免疫原性等。

（2）公司核心技术与通用技术的差异及联系，发行人研发能力的体现

①PEPT1 寡肽转运体修饰是对药物进行前药化改造的基础路径和思路之一。然而，对于特定药物分子，只有具备特定结构的氨基酸才可满足寡肽转运体 PEPT1 的立体选择性并提高对其亲和力。因此，发行人根据自身药物的结构特点筛选合适的寡肽转运体 PEPT1，以满足改善药物吸收特性的目的，这需要长期的经验基础和方法积累。此外，为加快药物研发，发行人设计及储备了大量的天然或非天然氨基酸以及寡肽合成砌块（Building Blocks），用于加速筛选最佳的 PEPT1 寡肽转运体修饰化合物。例如，发行人产品 APL-1501 以 PEPT1 为靶点进行前药设计，采用了环状氨基酸为前药合成砌块提高前药分子的暴露量及稳定性。

②寡聚乙二醇修饰是对药物进行前药化改造的基础路径和思路之一。然而，合成和分离纯化明确单一分子结构和纯度的寡聚乙二醇中间体是取得药用级别寡聚乙二醇衍生物药物分子的关键，发行人对此通过长期研发过程的经验积累掌握了根据自身药物开发的需要建立了合成和分离单一分子结构和高纯度的寡聚乙二醇中间体的工艺。

（3）核心技术先进性及技术壁垒的体现

发行人前药化结构改造和药物递送系统的先进性及技术壁垒体现如下：

①具有对寡肽合成砌块（Building Blocks）的储备：发行人基于蛋白晶体结构和构效关系的研究，设计并储备了大量的天然或非天然氨基酸以及寡肽合成砌块，形成了专有的砌块库，可用于加速筛选对自身研究的药物化合物而言最佳的 PEPT1 寡肽转运体修饰化合物。

②掌握单一分子量寡聚乙二醇制备方法：寡聚乙二醇用于小分子药物的修饰需要有明确的单一分子结构（单一聚合度）和纯度，但由于合成难度大，分离纯化困难，市售的寡聚乙二醇通常在纯度上通常达不到药用的标准，限制了在小分子药物上的应用。发行人掌握了定向合成技术，可合成单一聚合度和纯度的寡聚乙二醇（聚合度 10 以内），并掌握了特有的分离纯化工艺，如采用分子蒸馏和薄膜蒸发手段，辅以多级萃取技术，获得多种规格的药用级别的寡聚乙二醇衍生物。发行人可根据被修饰药物的特征，制备不同聚合度的单一结构的寡聚乙二醇用于修饰药物，以获得符合预定要求的前药。

（三）基于片段组合的蛋白降解嵌合体（FASTac）技术平台

1、以 DMPK 为导向、利用成药性片段组合分子库快速筛选靶向蛋白降解剂

（1）通用技术介绍

以 DMPK 为导向、利用成药性片段组合分子库快速筛选靶向蛋白降解剂技术主要应用了靶向蛋白降解相关的行业通用技术。靶向蛋白降解技术利用靶蛋白配体把 E3 泛素连接酶导向靶蛋白，从而使靶蛋白被人体自身的蛋白酶体识别并降解。

靶向蛋白降解技术比传统的靶向蛋白抑制具有潜在的靶点选择性强、活性更好、毒性更低等优势，尤其是针对难以成药的人类细胞蛋白靶点提供了新的技术思路；在肿瘤治疗领域，靶向蛋白降解技术还有望解决蛋白抑制剂常见的耐药性问题。

（2）公司核心技术与通用技术的差异及联系，发行人研发能力的体现

靶向蛋白降解技术虽然显示出一定的潜力，但目前全球范围内尚未有药物上市，可能存在比传统的小分子药物更难以成药的挑战。发行人利用多年的药物研发实践建立了独特的、经过成药性筛选的靶向蛋白降解剂片段组合分子库，采用先优化“构件/工具箱（分子片段库）”，再整体“组装（靶向蛋白降解剂）”的开发思路，形成了针对靶向蛋白降解剂的成药性高效评价体系，提高了靶向蛋白降解剂的新药发现效率。

（3）核心技术先进性及技术壁垒的体现

发行人以 DMPK 为导向、利用成药性片段组合分子库快速筛选靶向蛋白降解剂的先进性及技术壁垒体现如下：

①构建了针对连接体和 E3 配体的片段分子库：发行人在对连接体和 E3 配体片段进行溶解度、渗透性、肝细胞稳定性、微粒体稳定性、体内清除率和生物利用度等方面的大量信息分析的基础上，通过合理的整合和优化，构建了高成药性（高稳定性、高溶解性、高渗透性等）的片段分子库。该片段分子库目前包含 200 多个结构多样的、通过成药性筛选“过滤”的连接体-E3 配体分子片段，有别于已报道的其他靶向蛋白降解剂的结构类型，该片段分子库中分子片段为发行人设计及合成的新结构，发行人在确定被降解蛋白的配体结构后，利用该分子片段库可以筛选合适的连接体和 E3 配体片段并加以组合，快速评估靶向蛋白降解剂的成药性，可提升药物发现的效率；

②掌握计算机辅助的分子设计方法：发行人基于实际项目开发的数据积累，利用计算机辅助设计了不同类型的 E3 配体晶体结构，辅助靶向蛋白降解剂分子模型的设计，并建立了与动物体内 PK 关联的 PBPK 模型（基于生理的药代动力学模型）。

综上所述，发行人的核心技术在行业通用技术基础上或借鉴基础技术的原理路径对具体的应用方法进行了优化和改进，属于发行人长期研究过程中积累形成的专有技术，具有高度适用于发行人自身研发目的的特点，具有较强的技术先进性和技术壁垒，招股书披露核心技术为“自主研发”准确。

（四）JHU 的授权专利仅初步提示了 APL-1202 具有抗肿瘤作用，发行人进一步发现了全新的抗肿瘤作用机制，并依托发行人拥有的药物发现和开发能力，筛选确立了非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）作为首个临床适应症，完成了 APL-1202 从基础科学研究到临床应用的转化

JHU作为一家学术研究机构，以学术研究为导向仅开展了针对APL-1202的初步机制研究，并通过早期的研究发现申请了相关专利。根据JHU向发行人授权专利的专利说明书，其未提及针对膀胱癌的体外或体内研究内容，JHU并未针对APL-1202进行成药性的研究。

发行人在获得JHU专利授权许可前后，进行了大量自主、原创性科学研究和试验，积累了丰富的药物作用机制、药效学、药代动力学等方面的研究成果，以扎实的科学依据和临床前研究结果为基础，确立了非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）作为首个临床适应症，并在此基础上完成了临床试验申报。具体而言，发行人自主发现了APL-1202具有全新的诱导肿瘤细胞凋亡和调节肿瘤微环境的抗肿瘤作用机制，在通过初步的多种体外和体内皮下肿瘤动物模型证实了其抗肿瘤活性，并通过自主构建的原位肿瘤模型中进一步验证其在膀胱癌中单药和联合用药的显著抗肿瘤疗效，结合在药代动力学研究中发现的APL-1202在尿液中的特异性组织分布特征，确立了NMIBC作为APL-1202的首个临床开发适应症。

发行人和JHU在APL-1202进入临床研究前各研发环节的研究内容及结果的详细对比情况如下表所示：

研究内容	JHU	发行人	双方研究内容的差异
一、靶点作用机制	JHU 初步提示了 APL-1202 通过抑制血管新生可能有抗肿瘤作用。	除JHU初步发现的抑制血管新生作用机制外，发行人通过自主研究进一步发现了APL-1202的两项关键的抗肿瘤作用机制：（1）诱导肿瘤细胞凋亡；（2）通过直接调节免疫细胞活化，实现调节肿瘤微环境的功能。 （1）发行人发现APL-1202具有诱导肿瘤细胞凋亡的功能 发行人通过自主研究发现，APL-1202在肿瘤细胞中能够进一步激活细胞凋亡蛋白如Caspase3蛋白，以及抑制抗凋亡蛋白如Bcl-2等的蛋白水平，从而诱导细胞凋亡。 （2）发行人发现APL-1202具有直接调节免疫细胞活化的功能 发行人在持续研究中进一步发现，APL-1202可直接调节免疫细胞活化，实现调节肿瘤微环境的功能。APL-1202能调节细胞内具有调控肿瘤免疫功能的分子信号通路如STATs信号通路等，并抑制促进肿瘤细胞生长的细胞因子如IL-10和趋化因子如CCL5等，从而调节肿瘤免疫微环境。该机制为开发APL-1202联合免疫调节剂治疗膀胱癌等肿瘤提供了重要证据。	<u>双方对靶点机制研究的广度和深度存在实质性差异</u> （1）JHU JHU仅发现了APL-1202具有抑制肿瘤血管生长的作用。 （2）发行人 发行人进一步发现APL-1202具有诱导肿瘤细胞凋亡、直接调节免疫细胞活化的抗肿瘤作用机制，为APL-1202单药及联合用药治疗膀胱癌相关适应症提供重要证据。
二、药效学研究	专利说明书显示，JHU仅进行了一个皮下动物模型研究，并初步发现APL-1202对乳腺癌具有抑制作用，未特别提示针对膀胱癌适应症临床开发的直接证据，亦未以药物临床开发为目的开展针对APL-1202的临床前研究。	（1）发行人构建了多种体外细胞株模型，并进行APL-1202在多种肿瘤模型上的药效学研究 发行人构建了多种肿瘤细胞株（膀胱癌、肾癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌、胃癌等），对MetAP2、SIRT1酶进行活性研究，并通过体外药效学研究证实APL-1202在多种肿瘤细胞株中的抗肿瘤活性。 （2）发行人通过自主主导的多种皮下及原位肿瘤动物模型研究的充分研究结果证据，确立了膀胱癌为APL-1202的首个临床开发适应症 ①基于上述体外筛选的结果，发行人着重开展了膀胱癌和肾癌动物模型的研究，并通过3个膀胱癌皮下动物模型初步确认了APL-1202单药对膀胱癌的疗效。 ②发行人通过建立膀胱癌原位癌模型来评估APL-1202在体内的药效学，从而进一步确证APL-1202在膀胱癌中的抗肿瘤疗效，并确立了非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）为APL-1202的首个临床开发适应症。 ③发行人在前述机制研究的基础上进一步主导了原位膀胱肿瘤动物模型研究，验证了APL-1202与化疗药物、BCG联用可以产生显著的协同抗肿瘤效应，同时，APL-1202可以增加肿瘤浸润的CD8+T和NK细胞的活性，并与PD-1单抗联合使用可进一步增强抗肿瘤疗效。	<u>双方的研究目的不同，相应的路径和内容截然不同</u> （1）JHU JHU仅通过一个乳腺癌皮下动物模型用以支持APL-1202适应症专利的申请，未以药物临床开发为目的开展针对APL-1202临床前研究； （2）发行人 发行人在多个体外肿瘤细胞株模型中进行了APL-1202的抗肿瘤活性初步评价，并根据结果在皮下和原位肿瘤动物模型中开展体内药效学研究，验证APL-1202单药的药效，并确立了NMIBC为APL-1202的首个临床开发适应症，并逐步拓展到APL-1202与化疗、

研究内容	JHU	发行人	双方研究内容的差异
			BCG、PD-1单抗联用的适应症开发。
三、药代动力学研究	无	发行人主导开展了APL-1202的药代动力学研究，发现其在尿液中排出的浓度远高于血浆和肝、脾中的浓度，具有明显组织分布特异性，该项自主发现进一步推动了发行人将NMIBC作为临床试验的首选适应症。 （1）发行人研究发现APL-1202具有明显组织分布特异性，进一步推动了发行人将NMIBC作为临床试验的首选适应症 发行人主导开展了APL-1202的药代动力学研究，发现APL-1202具有独特的药代动力学特点，经口服后在尿液中排出的浓度远高于血浆和肝、脾中的浓度，在体内体现出良好的组织分布特异性，这显示出APL-1202具有潜在的对泌尿系统肿瘤的治疗优势。 （2）发行人进一步完成多项APL-1202的药代动力学研究以支持临床试验申请 发行人开展了APL-1202的细胞单层通透性研究，以评估APL-1202的吸收特性；在人血浆及犬、大鼠和小鼠等不同物种中测试APL-1202和血浆蛋白的结合率，以评估APL-1202在不同种属中的分布差异；开展了在人血浆及比格犬、大鼠、恒河猴中的肝微粒体代谢产物研究，掌握其在代谢产物中的不同差异；开展了对APL-1202代谢产物类型和特点的研究。	<u>仅发行人进行了药代动力学研究，并发现了确立临床适应症选择的重要药代动力学特征</u> （1）JHU：未进行任何药代动力学相关研究。 （2）发行人 发行人通过主导开展的药代动力学研究，研究了其代谢途径、代谢产物和组织分布情况，发现了其在尿液中蓄积的浓度远高于血浆和肝、脾中的浓度，具有明显组织分布特异性，该项自主发现进一步推动了发行人将NMIBC作为临床试验的首选适应症。同时，发行人进一步完成多项APL-1202的药代动力学研究以支持临床试验申请。
四、适应症开发	无	（1）适应症的选择 发行人基于大量APL-1202作用机制自主科学研究成果和体内外临床前研究结果，结合在药代动力学研究中发现的APL-1202独特的尿液特异性分布特征，确立了NMIBC作为APL-1202的首选适应症推进临床开发。 （2）适应症的扩展 除早期单药和联合化疗药物治疗NMIBC的适应症外，发行人通过自主发现的APL-1202具有调节肿瘤免疫微环境的全新抗肿瘤作用机制，并据此进一步扩展了APL-1202与BCG、PD-1单抗等肿瘤免疫治疗药物联合治疗在抗肿瘤中的临床应用。	<u>仅发行人进行了临床适应症开发</u> （1）JHU：未开展APL-1202适应症及商业化开发。 （2）发行人 发行人基于大量的APL-1202作用机制自主科学研究成果和体内外临床前研究结果，结合在药代动力学研究中发现的独特的尿液特异性分布特征，确立了NMIBC作为APL-1202的首选适应症推进临床开发，并进

研究内容	JHU	发行人	双方研究内容的差异
			一步根据APL-1202调节肿瘤免疫微环境的全新抗肿瘤作用机制，拓展了其临床应用。
五、药学研究	无	针对临床开发及商业化的需要，发行人建立了原料药的生产工艺以及制剂处方和生产工艺，该方面的研究属于APL-1202申报临床和注册上市的基本条件，并在此基础上逐步形成了PADD核心技术平台。 （1）发行人开展了APL-1202原料药的工艺研究，晶型研究、粒度控制研究、杂质、稳定性研究，以及分析方法研究和建立。 （2）发行人基于APL-1202本身的难溶解、高渗透性特点，同时结合药代动力学研究的结果，开发了制剂处方和工艺，并建立分析方法进行质量研究工作。	仅发行人进行了药学研究 （1）JHU：未开展任何药学相关研究。 （2）发行人 发行人以药物临床开发为目的，系统性地开展了全套药学研究、申请了原料药晶型和制剂的制备专利，此过程也推动了发行人PADD技术平台的建立。
六、毒理研究	无	发行人开展了关于APL-1202急毒、长毒、致突变等一系列毒理研究工作。完善的毒理评估为后续开展的临床试验提供支持。	仅发行人进行了毒理研究 （1）JHU：未开展任何毒理相关研究。 （2）发行人：以药物临床开发为目的，系统性地开展了毒理方面的研究。

二、基因编辑技术无需支付授权使用费

发行人应用CRISPR基因编辑技术不涉及需向第三方支付授权使用费的情形，具体分析如下：

（一）CRISPR基因编辑技术的背景

CRISPR基因编辑技术为目前应用较为广泛的基因编辑基础工具。1987年，科学界首次报道了CRISPR序列。2012-2013年，该领域的领军人物美国加州大学伯克利分校的Jennifer Doudna和美国麻省理工学院的张锋各自率领团队针对CRISPR系统在《Science》杂志发表了重量级的学术论文，从而开启了CRISPR基因编辑技术从理论到应用的大门。

CRISPR基因编辑技术基于其在基础研究和应用领域的广泛适用性，目前已被应用于动物模型构建、遗传疾病治疗、农业育种等领域。

（二）发行人CRISPR基因编辑技术未侵犯第三方专利、无需支付授权使用费的法律分析

发行人在CRISPR基因编辑技术的底层基础上，根据实验研究中掌握的经验方法自主形成了针对MetAP2等基因进行高效敲除的细胞株构建专有技术。由于发行人仅为自身开展科学研究和实验目的而使用上述技术，因而属于中国专利法明确规定的专利权保护例外的情况，亦无需支付授权使用费，具体法律分析如下：

1、专利法的相关规定

为了平衡专利权人与社会公众的利益，促进科学技术良序发展，《中华人民共和国专利法》（以下简称“《专利法》”）认定某些例外情形不属于专利侵犯，包括专为科学研究和实验而使用有关专利的（以下简称“实验例外”）以及为提供药物行政审批所需信息而使用有关专利药品的行为（以下简称“行政审批例外”）。发行人使用CRISPR基因编辑技术属于上述例外情形。

2、发行人使用CRISPR技术属于“实验例外”情形

“实验例外”原则指《专利法》第七十五条第（四）项“专为科学研究和实验而使用有关专利的，不视为侵犯专利权。”实验例外原则的立法目的主要是为

了鼓励科学研究和创新活动，降低科研实施成本，促进科学技术进步，且不会给专利权人造成实质性的财产损失。

除前述专利法的内容之外，北京市高级人民法院发布的《专利侵权判定指南（2017）》第135条对实验例外原则做了进一步解释，即“专为科学研究和实验而使用有关专利，不视为侵犯专利权。专为科学研究和实验，是指专门针对专利技术方案本身进行的科学研究和实验，其目的是研究、验证、改进他人专利技术，在已有专利技术的基础上产生新的技术成果。”

发行人对CRISPR基因编辑技术进行科学研究和实验，形成了可对MetAP2等目标基因进行高效敲除的细胞株构建技术，产生了新的技术成果，符合专利法第七十五条第（四）项所规定和《专利侵权判定指南（2017）》第135条所解释的实验例外情形，因此不视为侵犯专利权。

3、发行人使用CRISPR技术属于“行政审批例外”情形

“行政审批例外”原则指《专利法》第七十五条第（五）项“为提供行政审批所需要的信息，制造、使用、进口专利药品或者专利医疗器械的，以及专门为其制造、进口专利药品或者专利医疗器械的，不属于侵权专利权。”这一规定又称“Bolar例外”，源于美国1984年Roche诉Bolar一案的判决。被告Bolar公司为了在专利保护期限届满后立即推出仿制药，在保护期内从加拿大进口了原告Roche公司的专利产品的生产原料进行实验。我国则在2008年修改《专利法》时，增加了上述“行政审批例外”规定。

关于行政审批例外原则，北京市高级人民法院在《专利侵权判定指南（2017）》在做了进一步解释，“为提供行政审批所需要的信息，而制造、使用、进口专利药品或者专利医疗器械的，以及专门为其制造、进口专利药品或者专利医疗器械，不视为侵犯专利权。行政审批所需要的信息，是指《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》以及《药品注册管理办法》等相关药品管理法律法规、部门规章等规定的实验资料、研究报告、科技文献等相关材料”。

发行人利用CRISPR基因编辑技术进行药物靶点作用机制的研究，且该环节属于临床前研究内容，其最终目的是为日后申请行政审批准备与药物研究相关的

资料，应属于专利法第七十五条第（五）项所规定的情形，因此不视为侵犯专利权。

综上所述，发行人为开展实验和研究目的使用 CRISPR 基因编辑技术属于专利法规定的“实验例外”和“行政审批例外”情形，无需向第三方支付授权使用费。

（三）律师专项法律意见

针对发行人使用CRISPR基因编辑技术的情况，北京市嘉源律师事务所出具了《专项法律意见书》，认为“公司实际中使用CRISPR基因编辑技术，主要是为了构建针对所研究疾病所需的肿瘤细胞株，属于临床前研究的一部分；该种使用本身是在公司内部实验室条件下开展内部研究用的实验，用途仅为研究用途，不涉及对外提供任何服务或产品，也不涉及向第三方销售，更不涉及临床应用；因此，即便公司实际中使用的CRISPR基因编辑技术涉及第三方拥有的中国专利，公司也应当可以以其行为属于《专利法》第七十五条第（四）项或第（五）项规定的不视为侵犯专利权的情况从而无需就其行为额外向相关的CRISPR专利权人获得授权进行合理抗辩，即可依据实验例外原则或行政审批例外原则作合理抗辩。”

综上所述，发行人使用CRISPR基因编辑技术无需向第三方支付授权使用费。

三、招股说明书信息披露与首轮问询回复信息披露不一致的原因，发行人应用 TIMN 技术平台发现的协同抗肿瘤效应所属领域是和替雷利珠单抗联用还是和化疗灌注联用

（一）靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台对应的三项核心技术在 APL-1202 联用替雷利珠单抗治疗 MIBC 产品中均得到充分应用

基于对 APL-1202、APL-1401 等药物研发过程中所运用到的方法、技术、经验的积累和总结，以及对肿瘤、自身免疫致病机理的共通性和差异性的深入分析，发行人构建了可以运用于肿瘤、自身免疫等疾病新药开发的技术平台，该平台以免疫及免疫微环境相关功能蛋白为主要靶标，集靶点发现、药物筛选和药效评价以及作用机制和转化医学研究形成完整新药发现系统。

TIMN 技术平台的三项核心技术在发行人 APL-1202 联合替雷利珠单抗治疗 MIBC 的开发中均得到体现，APL-1202 联合替雷利珠单抗治疗 MIBC 是 TIMN 平台相关核心技术实际应用的典型案例，具体情况如下：

技术平台	核心技术	在 APL-1202 联用替雷利珠单抗（PD-1 单抗）治疗 MIBC 产品中的应用
靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台	基于 CRISPR 基因编辑工具的实体肿瘤细胞株的构建技术	发行人利用 CRISPR 基因编辑技术构建 MetAP2 基因敲除的肿瘤细胞株，利用敲除 MetAP2 后的肿瘤细胞与免疫细胞共孵育，发现了 MetAP2 靶点在肿瘤免疫细胞共孵育微环境中对免疫细胞的调节作用及作用机制，发现了 APL-1202 与 PD-1 单抗联合治疗肿瘤的协同作用及其作用机制
	原位肿瘤模型和自身免疫疾病动物模型构建技术	发行人通过构建膀胱癌原位肿瘤动物模型，成功地评价了 APL-1202 可以显著增加 CD8+T 和 NK 细胞在肿瘤组织中的浸润，在免疫微环境调节的免疫增强作用，从而推断可能具有潜在增强 PD-1 单抗药效的作用
	多色流式免疫分析技术	发行人利用敲除 MetAP2 后的肿瘤细胞与免疫细胞共孵育，通过流式技术分析了和敲除 MetAP2 后的肿瘤细胞共孵育的免疫细胞的表型及功能，发现了 MetAP2 可直接或间接（模拟肿瘤微环境下）激活 T 细胞，提示 APL-1202 可能具有潜在增强 PD-1 单抗药效的作用

（二）核心技术平台的形成是一个长期持续过程，TIMN 技术平台在 APL-1202 各项适应症的研发过程中均得到运用；发行人应用 TIMN 技术平台发现的协同抗肿瘤效应所属领域既包括和替雷利珠单抗联用也包括和化疗灌注联用

1、核心技术平台的形成是一个长期持续过程，TIMN 技术平台在 APL-1202 和 APL-1401 研发过程中逐步形成，在 APL-1202 各项适应症的研发过程中均得到运用

发行人的核心技术平台是一个长期而持续的形成过程。其中，TIMN 技术平台在 APL-1202 和 APL-1401 的研发过程中逐步形成，在 APL-1202 的各个适应症均应用到部分或全部核心技术。在完整、高效的研发体系的基础上，结合多年的药物临床研发实践，发行人构建了靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台，其具体形成时间及过程如下：

技术平台	核心技术	形成时间	形成过程
靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台	基于 CRISPR 基因编辑工具的实体肿瘤细胞株的构建技术	2010-2019	基于对 APL-1202、APL-1401 等抗肿瘤及免疫调节药物研发过程中所运用到的方法、技术、经验等的积累和总结，并通过对肿瘤微环境中、自身免疫性疾病致病机理中的免疫调节作用进行了深入分析，发行人构建了基于免疫调节作用运用于肿瘤、自身免疫性疾病等疾病治疗的新药开发的技术平台，该平台以自身免疫系统及肿瘤免疫微环境中的相关功能蛋白为主要靶标，集靶点发现、药物筛选和药效评价以及作用机制和转化医学研究形成完整新药发现系统
	原位肿瘤模型和自身免疫疾病动物模型构建技术	2010-2016	
	多色流式免疫分析技术	2017-2020	

APL-1202 与替雷利珠单抗联用中应用的 TIMN 技术平台情况详见本问题回复三之“（一）靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台对应的三项核心技术在 APL-1202 联用替雷利珠单抗治疗 MIBC 产品中均得到充分应用”。

除此以外，APL-1202 在其他各项适应症的临床前研究过程均运用到 TIMN 技术平台中的核心技术。在 APL-1202 联合化疗灌注关键性临床试验/单药 III 期临床试验/联合 BCG 灌注关键性临床试验中，发行人均通过构建多种原位肿瘤动物模型，验证了 APL-1202 单药具有抗肿瘤效应，且与化疗、BCG 灌注联用可产生显著的协同抗肿瘤效应。

2、发行人 APL-1202 各项适应症的临床试验申请（IND）资料中均体现了对 TIMN 技术平台中相关技术的应用

发行人在历次用于临床试验申请的药效学资料中均生动体现了发行人对 TIMN 技术平台中有关技术的应用，具体情况如下：

（1）APL-1202 单药的 IND 申请资料

2012 年 9 月，发行人最早向中国 NMPA 提交了 APL-1202 单药治疗高危型非肌层浸润性膀胱癌的 II 期 POC 临床试验申请，在提交的药效学实验技术资料中提到了原位肿瘤模型构建的技术方法。发行人通过在裸鼠器官中手术接种人源肿瘤细胞的方法，构建多个人源膀胱癌裸鼠原位肿瘤模型验证了 APL-1202 对膀胱癌有抑制作用，且体现出剂量依赖的特性。

(2) APL-1202 联合化疗灌注的 CDE 沟通补充交流

2016 年 9 月，发行人与中国 CDE 沟通了 APL-1202 联合化疗治疗化疗灌注复发的中高危非肌层浸润性膀胱癌的注册性 II 期临床试验补充资料。其中，药效学研究的技术资料提到了 APL-1202 在构建发行人所构建的原位肿瘤模型中的体内药效数据。发行人通过在裸鼠器官中手术接种人源肿瘤细胞的方法，构建多个人源膀胱癌裸鼠原位肿瘤模型验证了 APL-1202 和化疗联用对膀胱癌有抑制作用，且体现出剂量依赖的特性。

(3) APL-1202 联合 BCG 灌注的 IND 申请资料

2018 年 7 月，发行人向美国 FDA 提交了 APL-1202 联用 BCG 治疗 BCG 耐药的非肌层浸润性膀胱癌的 I 期临床试验申请，在提交的药效学实验技术资料中提到了原位肿瘤模型构建的技术方法。发行人通过在裸鼠器官中手术接种人源肿瘤细胞的方法，构建多个人源膀胱癌裸鼠原位肿瘤模型验证了 APL-1202 具有增强 BCG 对膀胱癌的抑制作用，且体现出剂量依赖的特性。

实际上，上述临床前药效学实验过程中所涉及的原位肿瘤模型构建经验和方法成为发行人日后 TIMN 核心技术平台中“原位肿瘤模型和自身免疫疾病动物模型构建技术”形成的基础。发行人在历次临床试验申请的药效学申报资料中生动体现了发行人历史上对 TIMN 技术平台的应用，在长期的药物研究和开发进程中逐步对 TIMN 技术平台进行了系统性的搭建和完善。

3、发行人应用 TIMN 技术平台发现的协同抗肿瘤效应所属领域既包括和替雷利珠单抗联用也包括和化疗灌注联用

基于上述说明，发行人在 APL-1202 和 APL-1401 的研发过程中形成了 TIMN 技术平台，发行人通过该技术平台发现了 APL-1202 与替雷利珠单抗联用及与化疗灌注联用均具有协同抗肿瘤效应。

(三) 招股说明书和首轮问询披露差异的原因

基于上述说明，TIMN 技术平台实际在 APL-1202 各项适应症的开发过程中均得到使用，发行人在招股书中将 APL-1202 与替雷利珠单抗联用作为 TIMN 平

台应用的典型案例进行披露，该管线完整应用了 TIMN 技术平台所包含的所有三项核心技术而最具代表性。

为完整体现 TIMN 技术平台在 APL-1202 各项管线中的应用，发行人对 TIMN 技术平台在 APL-1202 与化疗灌注联用、单药等中的应用情况在招股说进行补充披露，具体情况如下：

1、发行人在招股说明书“第六节 业务和技术”之“七、发行人的核心技术与研究开发情况”之“（一）核心技术的情况”之“1、核心技术及其来源、先进性和在主要产品中的应用”中补充披露如下：

“

序号	技术平台	核心技术		在主要产品中的应用
1	靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台	基于CRISPR基因编辑工具的实体肿瘤细胞株的构建技术		APL-1202联合化疗灌注治疗NMIBC、 APL-1202单药治疗NMIBC、
		原位肿瘤模型和自身免疫疾病动物模型构建技术		APL-1202联合BCG灌注治疗NMIBC、 APL-1202（联用替雷利珠单抗治疗MIBC）、
		多色流式免疫分析技术		APL-1401
.....				

”

2、发行人在招股说明书“第六节 业务和技术”之“七、发行人的核心技术与研究开发情况”之“（一）核心技术的情况”之“1、核心技术及其来源、先进性和在主要产品中的应用”之“（1）靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台及其核心技术”之“3）TIMN 平台核心技术在主营业务及产品中的应用和贡献情况”中补充披露如下：

“

①APL-1202 单药及与化疗、BCG 联合治疗 NMIBC

发行人在 APL-1202 研发过程中，基于 TIMN 技术平台对 MetAP2 这一靶点的作用机制进行了深入探索和研究。发行人通过构建多种膀胱癌细胞株评价了

APL-1202 体外的肿瘤抑制活性，例如在 T24 膀胱癌细胞株中，发现了 APL-1202 通过抑制 MetAP2 等作用，具有抗肿瘤血管新生、诱导肿瘤细胞凋亡和增强抗肿瘤免疫的多重抗肿瘤作用，以及发现了 APL-1202 与化疗药物、BCG 联合治疗肿瘤的协同作用及其作用机制。

为了进一步准确研究和评价 APL-1202 对肿瘤的疗效，发行人构建了包括原位膀胱癌模型在内多个肿瘤动物模型，验证了 APL-1202 良好的抗肿瘤活性。为进一步研究 APL-1202 的免疫调节作用与化疗药物、BCG 联用的疗效，发行人突破技术障碍，成功地通过损伤膀胱内壁粘膜，经尿道接种肿瘤细胞，从而建立了独特的膀胱癌原位肿瘤动物模型。该动物模型可有效地模拟肿瘤免疫微环境，成功地评价了 APL-1202 在免疫微环境调节的免疫增强作用，以及与化疗药物、BCG 联合用药的治疗作用。

”

四、基于片段组合的蛋白降解嵌合体（FASTac）技术在发现的具体产品未形成专利的原因；相应产品的靶点，是否具备成药可行性；请发行人视情况在招股说明书中充分披露发行人靶蛋白降解技术及相关产品的情况及风险

（一）发行人已就基于片段组合的蛋白降解嵌合体（FASTac）技术开发的化合物申请了专利

发行人非常重视通过专利等手段构建对自身产品的知识产权保护体系，根据研发管线的具体情况制定相应的专利申请和保护策略，通常情况下会在先导化合物或临床候选化合物较为确定阶段进行专利申请，以较早获得专利保护。截至本回复报告出具日，发行人已就 ASN-1764 产品向中国知识产权局提交了化合物发明专利的申请，发明专利授权尚处于实质审查阶段，其具体情况如下：

专利名称	专利权人	专利类型	专利申请号	申请国家/地区	专利状态	申请时间
一种含萘环的化合物、含其的药物组合物及其应用	发行人、上海亚虹	发明	CN202110533784.4	中国	申请已受理	2021/5/14

ASN-1780 目前正在先导化合物的优化过程中，将在确定临床候选化合物时申请相关专利。

（二）相应产品的靶点及成药可行性分析

总体而言，靶向蛋白降解剂相对传统小分子药物具有难成药靶点可成药及抗耐药性方面的潜在优势。发行人通过基于片段组合的蛋白降解嵌合体（FASTac）技术开发的靶向蛋白降解剂在研产品包括 ASN-1764 和 ASN-1780，均以特异性蛋白为靶点，临床前研究显示出较为积极的体外和体内动物模型数据，发行人正积极将其推进临床试验阶段。全球在研同靶点靶向蛋白降解剂已有的临床研究结果表明，相应产品的有效性及安全性良好，具有较好的成药可能性。然而，目前全球范围尚未有靶向蛋白降解药物获批上市，最终的成药可行性有待进一步大规模的确证性临床试验证实。

（三）补充披露发行人靶蛋白降解技术及相关产品的情况及风险

1、发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（一）新药研发相关风险”中补充披露发行人靶向蛋白降解相关产品的开发风险如下：

“

6、靶向蛋白降解技术相关产品的成药性风险

目前全球范围内尚未有获批上市的靶向蛋白降解剂，大部分靶向蛋白降解剂处于早中期临床研发阶段，靶向蛋白降解剂的成药性有待验证。ASN-1764 和 ASN-1780 为发行人将于近期推进临床试验阶段的靶向蛋白降解剂产品，后续研发进展存在不确定性。鉴于目前尚无靶向蛋白降解剂药物上市，靶向蛋白降解剂成药具有不确定性，ASN-1764 和 ASN-1780 存在最终不可成药的风险。

”

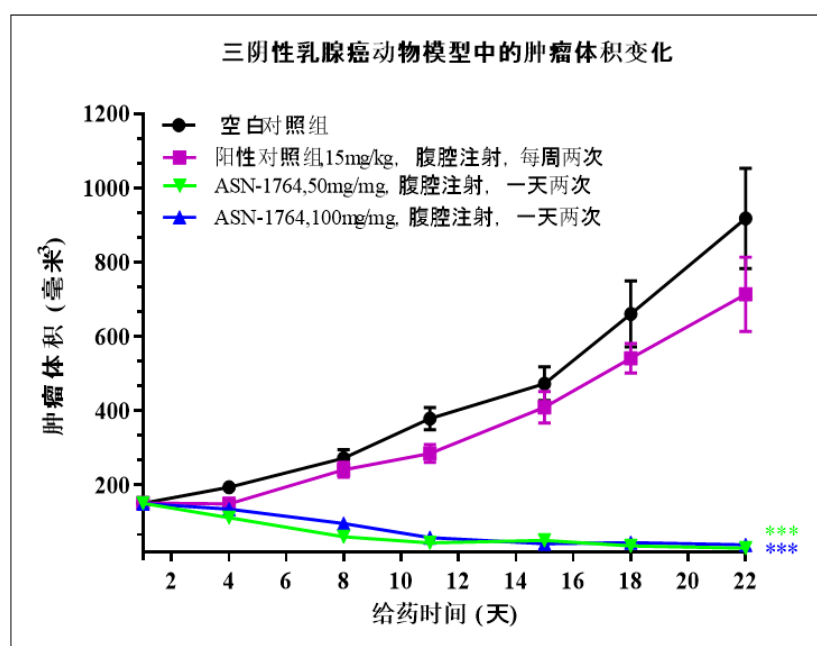
2、发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（二）主要产品情况”之“4、临床前主要在研产品情况”之“（1）ASN-1764”中补充披露 ASN-1764 产品情况如下：

“

(1) ASN-1764

ASN-1764 是发行人基于片段组合的蛋白降解嵌合体 (FASTac) 技术平台自主研发的靶向蛋白降解剂, 用于治疗三阴性乳腺癌、卵巢癌等肿瘤, 体外蛋白降解模型显示了 ASN-1764 良好的蛋白降解活性。三阴性乳腺癌动物模型显示 ASN-1764 具有良好的抑瘤活性, 抑瘤程度显著高于对照组的抗肿瘤药效, 且与阳性药物对照药相比显示出潜在的更佳药效。

ASN-1764 抑制乳腺肿瘤的药效学研究

注: ***表示 $P < 0.001$

发行人正在进行 ASN-1764 的临床前研究, 预计将于 2022 年提交 IND。

”

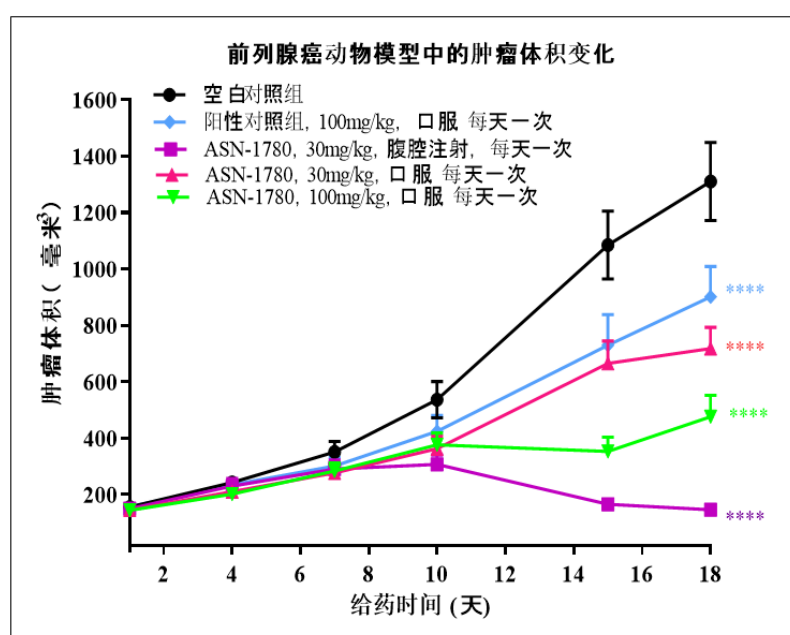
3、发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（二）主要产品情况”之“4、临床前主要在研产品情况”之“（2）ASN-1780”中补充披露 ASN-1780 产品情况如下：

“

（2）ASN-1780

ASN-1780 是发行人基于片段组合的蛋白降解嵌合体（FASTac）技术平台自主研发的靶向雄激素受体（AR）蛋白降解剂，用于治疗转移去势抵抗性前列腺癌（mCRPC），体外蛋白降解模型显示了 ASN-1780 良好的蛋白降解活性。前列腺癌动物模型显示 ASN-1780 具有良好的抑瘤活性，与阳性对照药相比，抑瘤程度高于对照组的抗肿瘤药效。

ASN-1780 抑制前列腺肿瘤的药效学研究



发行人正在对先导化合物进行优化，预计将于 2023 年提交 IND。

”

问题 4：关于合作研发

根据“重大新药创制”科技重大专项（课题名称：1 类新药 APL-1202 片治疗非肌层浸润性膀胱癌的临床前和临床研究）相关材料，亚虹医药和中国军事医学科学院合作的抗肿瘤药效学研究发现，APL-1202 对肿瘤细胞的生长具有抑制作用，并在动物原位癌模型中显示对泌尿道肿瘤（如膀胱癌和肾癌）明显的抑制效果。

请发行人说明：（1）与中国军事医学科学院合作的基本情况、合作方的主要研发内容、研发成果，APL-1202 的临床前研究是否主要依靠合作方、发行人是否具备自主研发能力，发行人在核心技术平台及核心管线的研发方面对中国军事医学科学院是否存在重大依赖；（2）招股书及问询回复中未说明与中国军事医学科学院合作研发事项的原因，相关申报文件是否准确、完整；发行人与 APL-1202 产品自主研发的相关表述是否客观、准确。

请保荐机构、发行人律师对合作研发事项进行核查，并对发行人是否具备自主研发能力、相关专利权属约定是否清晰、是否存在纠纷或潜在纠纷等发表明确核查意见。

回复：

一、与中国军事医学科学院合作的基本情况、合作方的主要研发内容、研发成果，APL-1202 的临床前研究是否主要依靠合作方、发行人是否具备自主研发能力，发行人在核心技术平台及核心管线的研发方面对中国军事医学科学院是否存在重大依赖

发行人于设立初期（2010 年至 2012 年）曾经委托军事医学科学院放射与辐射医学研究所（以下简称“军科院放射所”）开展 APL-1202 体内外抗肿瘤药效学研究（以下简称“本次合作”或“本项委托研究”）。根据双方签署的相关合同，并经与军科院放射所项目负责人访谈确认，本次合作为委托研究，军科院放射所为发行人的第三方研发服务供应商，研究成果和知识产权均归发行人所有，本次合作不属于合作研发。

本项委托研究属于 APL-1202 临床前研究中药效学研究的部分工作，发行人承担了实验方案设计、动物模型建立、实验结果分析等核心工作，军科院放射所作为 CRO 承担了具体的实验操作部分。除此之外，军科院放射所未参与发行人其他的研发活动，APL-1202 的临床前研究不存在依靠军科院放射所的情形，发行人在核心技术平台及核心管线的研发方面对军科院放射所不存在重大依赖，发行人具备自主研发能力。

（一）发行人于设立初期委托军科院放射所开展 APL-1202 抗肿瘤药效学研究的基本情况、研究内容和研发成果

1、本项委托研究的基本情况

发行人针对 APL-1202 的作用机制、药效学、毒理学、药学、转化科学等方面开展了大量临床前研究工作，包括 APL-1202 抗肿瘤活性、新机制、新用途的研究，并按照临床申报的要求开展了药学、药理、毒理等方面的研究和评估。其中，在药效学研究环节，发行人制定 APL-1202 药效学研究方案，出于成本、效率等方面的考虑，并基于行业惯例，将部分实验的具体执行委托 CRO 进行。

据此，2010 年，发行人与军科院放射所签署协议，委托军科院放射所于 2010 年至 2012 年期间开展 APL-1202 体内外抗肿瘤药效学研究的部分相关实验，合同金额 50 万元。军科院放射所于 2012 年向发行人交付研究成果。

根据双方签署的相关合同，并经与军科院放射所项目负责人访谈确认，本次合作为委托性研究，不涉及受试物上市后的经济利益，不属于合作研发，研究产生的试验结果和相关知识产权归发行人所有，军科院放射所有保密义务，未经发行人同意，军科院放射所不得将有关研究内容以任何方式提供给第三方。

2、本项委托研究的主要内容及研究成果

本项委托研究的主要内容、研究成果如下：

序号	研究内容	主要研究成果	发行人分工	军科院放射所分工
1	检测 APL-1202 各暴露浓度对细胞生长的抑制效应	APL-1202 对膀胱癌、肾癌细胞和 HUVEC 细胞有较高的抑制效应，对部分其他类型细胞也有较好的抑制效应	(1) 确定试验方案、建立动物模型方案； (2) 提供主要实验药品、实验研究经费和有关受试药品资料和前期工作的有关研究资料； (3) 给予实验研究必要的技术指导。	负责具体实验操作： (1) 以人员投入、技术设备和公用消耗等进行实验研究； (2) 出具研究报告。
2	评价 APL-1202 对人癌细胞裸鼠移植瘤生长的影响	APL-1202 对人肾癌细胞的裸鼠移植瘤、对人膀胱癌的裸鼠膀胱移植瘤的生长有较好的抑制效应		

(二) **APL-1202 的临床前研究不存在依靠军科院放射所的情形**，发行人在核心技术平台及核心管线的研发方面对军科院放射所不存在重大依赖，发行人具备自主研发能力

1、发行人自主开展了 APL-1202 的临床前研究工作，通过 CRO 供应商提高研发工作效率

在 APL-1202 的临床前研究过程中，发行人自主开展了作用机制、药理、毒理、药学、转化医学等多方面研究工作，确定了将 NMIBC 作为首选临床开发的适应症。

出于成本、效率、合规性等方面的考虑，发行人对研发进行整体设计并主导研发的全进程，自行承担如化合物结构设计与优化及合成、药物作用机制研究、动物模型建立、生物学评价方案设计、药代动力学研究方案设计等关键性工作，同时将非核心的、可替代性的工作委托第三方 CRO 完成，从而减少公司在部分研发工作中投入的成本及精力，亦属于行业惯例。

2、军科院放射所仅作为 CRO 参与 APL-1202 临床前研究中药理学研究之药效学的部分工作，APL-1202 临床前研究不存在依靠军科院放射所的情形

在 APL-1202 临床前研究过程中，军科院放射所仅作为 CRO 参与了 APL-1202 体外抗肿瘤药效学研究的部分实验工作。在该项研究中，发行人承担实验方案设计、动物模型建立、实验结果分析等核心工作，军科院放射所承担了具体的实验操作部分等非核心、可替代性的工作。

根据双方签署的相关合同，并经与军科院放射所项目负责人访谈确认，该项委托研究属于发行人就 APL-1202 开展系统性临床前研究中药理学之药效学研究的部分工作，除上述委托研究事项外，军科院放射所未参与发行人 APL-1202 临床前研究的其他环节，未参与发行人的其他研发活动。

综上，APL-1202 的临床前研究不存在依靠军科院放射所的情形，发行人在核心技术平台及核心管线的研发方面对军科院放射所不存在重大依赖。

3、发行人作为课题责任单位自主完成“1 类新药 APL-1202 片治疗非肌层浸润性膀胱癌的临床前和临床研究”（简称“15 专项”）的“重大新药创制”项目

根据卫生计生委《新药专项 2015 年事后立项事后补助课题清单》、“15 专项”事后立项事后补助课题支出情况专项审计报告（课题编号“2015ZX09106-008”），发行人为该课题唯一的参加单位及责任单位承担了“15 专项”项目全部研究工作，本课题无协作单位，无对外拨付经费的情况。

“15 专项”涉及到 APL-1202 的药效学研究、药学研究等临床前研究工作，发行人完成了考核指标要求的所有研究任务，并获得国家食品药品监督管理局颁发的 APL-1202 的临床试验批件。

在“15 专项”中，发行人始终为所承担的科研项目的唯一责任单位，不存在其他参与单位或人员。相关知识产权和成果归属发行人，均不涉及共有知识产权。发行人在承担项目活动工作中，存在向第三方 CRO 采购研发服务的情形。根据相关协议，相关成果归发行人所有，合同约定明确，权利归属清晰。发行人具有独立的研发能力。

4、发行人具备自主研发能力

（1）发行人具备自主开发创新药物的核心技术，相关核心技术在目前在研产品中具有应用或体现

发行人一直以创新技术平台驱动新产品开发为目标，打造自有的研发平台和核心技术。经过十余年的积累和实践，发行人已经构筑了覆盖药物发现及机制研究、临床前开发、药学研究、转化医学研究、中国和全球临床试验、法规与注册申报的完整研发体系。在上述完整、高效的研发体系的基础上，结合多年的药物

临床研发实践，发行人构建了包括靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台、前药和精准药物递送（PADD）技术平台、基于片段组合的蛋白降解嵌合体（FASTac）技术平台在内的多个研发技术平台，上述技术平台系发行人核心技术的集中体现和承载。发行人在研管线中的主要候选创新药均是公司技术平台的典型研发成果，是公司核心技术形成、积累、应用和实践的具体呈现和表征。

发行人利用上述核心技术平台研发形成了目前在研管线中的主要候选药物，并持续利用该等核心技术平台深入探索药物的作用机理并进行高效率的药物筛选和评价，为发行人后续开发新的候选药物和形成新的临床管线奠定基础。针对在研药品，公司累计已获得多项发明专利授权。除已授权专利外，发行人还有多项在审查中的发明专利，覆盖新药结构、晶型、制备工艺、用途、制剂配方等。

（2）发行人构建的完整研发体系充分保障公司研发创新能力

发行人已经构筑了覆盖药物发现及机制研究、临床前开发、药学研究、转化医学研究、中国和全球临床试验、法规与注册申报的完整研发体系，拥有了包括靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台、前药和精准药物递送（PADD）技术平台、基于片段组合的蛋白降解嵌合体（FASTac）在内的核心技术平台。在上述核心技术的应用下，在临床前研究领域，发行人进行了广泛的深入研究，开展了包括药物靶点验证、药物分子设计及结构优化、体内外药效综合评估、药物代谢动力学及毒理研究、合成放大工艺及分析制剂工艺开发等大量自主研发工作，在小分子创新药研发关键环节拥有竞争力的核心技术，并筛选出多个新药候选化合物，在中国、美国、欧洲、澳大利亚等国家和地区获得多项发明专利授权，覆盖新药结构、晶型、制备工艺、用途、制剂配方等各个方面。

发行人组建了一支高素质的研发团队，各研发部门融合成有机整体，使发行人的新药研发工作得以高效率地展开和进行。截至 2021 年 6 月 30 日，发行人共有研发人员 91 名，占公司员工比例为 71.65%，其中 34 人拥有硕士学位、18 人具有博士学位。各研发负责人员均拥有行业相关的专业背景或拥有多年的行业内工作经验，对于药物的研发工作具备深厚的行业和专业背景知识。

发行人独立的研发体系、自建的核心技术平台以及高素质的研发团队，充分保障了公司独立自主的研发创新能力。因此，发行人具备自主研发能力。

综上所述，APL-1202 的临床前研究不存在依靠军科院放射所的情形，发行人在核心技术平台及核心管线的研发方面对军科院放射所不存在重大依赖，发行人具备自主研发能力。

二、招股书及问询回复中未说明与中国军事医学科学院合作研发事项的原因，相关申报文件是否准确、完整；发行人与 APL-1202 产品自主研发的相关表述是否客观、准确

如上所述，军科院放射所作为 CRO 于 2010 年至 2012 年期间向发行人提供委托研发服务，承担相关实验执行工作，不拥有 APL-1202 上市后的经济利益、研究产生的试验结果和相关知识产权。发行人与军科院放射所之间的委托研发事项不属于合作研发情形。

作为报告期外的 CRO，军科院放射所不存在为发行人核心产品研发做出重要贡献或对发行人核心产品拥有权益的情形，因此，发行人没有在招股书及问询回复中说明委托军科院放射所开展部分研发工作的情况，相关申报文件准确、完整，发行人与 APL-1202 产品自主研发的相关表述客观、准确。

三、保荐机构及发行人律师核查意见

（一）核查程序

保荐机构和发行人律师履行了如下核查程序：

- 1、查阅发行人与军科院放射所签署的委托研究协议、军科院放射所出具的研究报告；
- 2、查阅发行人“15 专项”相关文件；
- 3、与军科院放射所项目负责人访谈，了解双方的业务基本情况、研发内容、研发成果、知识产权约定、是否存在纠纷等事项；
- 4、与发行人管理层访谈，了解公司 APL-1202 临床前研究、核心技术平台及核心管线的研发方面的相关事项；
- 5、取得发行人所在地法院、仲裁委员会出具的证明；

6、通过公开检索中国裁判文书网等网站核查发行人与军科院放射所是否存在纠纷。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

发行人与军科院放射所的合作事项属于委托研究，不属于合作研发，发行人具备自主研发能力；军科院放射所作为发行人 CRO 供应商，受托研究产生的试验结果和相关知识产权归发行人所有，发行人与军科院放射所关于相关专利权属约定清晰；发行人与军科院放射所不存在纠纷或潜在纠纷。

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，为江苏亚虹医药科技股份有限公司关于《江苏亚虹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二轮审核问询函回复报告》之盖章页）



2021年9月28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：



PAN KE

江苏亚虹医药科技股份有限公司（盖章）



2021年9月28日

（本页无正文，为中信证券股份有限公司关于《江苏亚虹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二轮审核问询函回复报告》之签字盖章页）

保荐代表人（签名）：

杨沁

杨 沁

程杰

程 杰



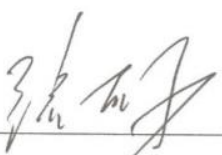
中信证券股份有限公司

2021 年 9 月 28 日

保荐机构（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读江苏亚虹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，审核问询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

