

北京盛诺基医药科技股份有限公司

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



关于北京盛诺基医药科技股份有限公司 首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的 第三轮审核问询函之回复报告

保荐机构（主承销商）



（四川省成都市高新区天府二街 198 号）

上海证券交易所：

贵所于 2021 年 1 月 13 日出具的关于《关于北京盛诺基医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函》（以下简称“问询函”）已收悉，华西证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）作为北京盛诺基医药科技股份有限公司（以下简称“北京盛诺基”、“公司”或“发行人”）首次公开发行股票并在科创板上市的保荐机构（主承销商），会同北京盛诺基、北京市君合律师事务所（以下简称“发行人律师”）、安永华明会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等相关各方对问询函相关问题逐项进行了落实、核查，现回复如下（以下简称“本回复”），请予审核。

除另有说明外，本回复中的简称或名称释义与《北京盛诺基医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（申报稿）》中的含义相同。

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

目 录

目录.....	2
1、关于资产完整	3
2、关于研发费用	20
3、关于健赞生物	41
4、关于阿可拉定	85
5、关于市场空间	85
6、关于资金使用	124
7、关于前次问询问题	139
保荐机构总体意见	141
发行人董事长声明	143
保荐机构（主承销商）董事长声明	145

1、关于资产完整

根据问询回复，发行人于 2020 年 9 月成立香港坤奥基，香港坤奥基与香港欣诺康、Angiochem 达成一致并签署三方补充协议，香港欣诺康原在境外许可协议项下关于 SNG1005 的相关资产、权利及义务全部转移至香港坤奥基（Angiochem 股权投资除外）。香港坤奥基作为权利/责任主体负责 SNG1005 在大中华区的临床开发及上市注册申请，香港坤奥基成为 SNG1005 产品的最终权利人。

请发行人进一步说明：（1）整改方案的具体内容，整改方案实施前后，SNG1005 临床试验及新药注册相关角色的变化情况；（2）SNG1005 临床试验批件的权属情况，香港坤奥基是否可以或需要就临床试验批件转让办理变更手续，SNG1005 临床试验批件的申请人信息是否可以或需要变更，若否，请说明具体原因及依据，临床试验批件申请人为香港欣诺康是否影响临床试验的开展、临床试验批件的转让，后续开展临床试验、申请新药证书需要香港欣诺康配合的具体情形，是否构成后续发行人进行临床试验、申请新药证书的障碍；（3）香港坤奥基未来是否有权直接提出 SNG1005 的上市许可申请，并成为新药证书持有人及权利人；（4）香港坤奥基是否为唯一具有境内 SNG1005 新药申请权利的主体，香港欣诺康等其他第三方是否有权就 SNG1005 提出上市许可申请；（5）发行人与香港欣诺康等主体之间就未来新药申请所作的安排及有效性，保障香港坤奥基新药申请权利的措施；（6）未通过收购香港欣诺康解决资产完整性问题的原因及合理性；（7）视实际情况，对上述事项作风险揭示。请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查，说明核查取得的证据，并就上述问题，以及发行人采取的整改措施是否充分、有效的解决了资产完整性问题发表明确意见。

回复：

一、整改方案的具体内容、可行性，整改方案实施前后，SNG1005 临床试验及新药注册相关角色的变化情况；

（一）整改方案的具体内容

为保障发行人关于 SNG1005 产品的资产完整性，发行人将原通过香港欣诺康合作引进 SNG1005 的方案变更为自主引进 SNG1005，具体内容包括：（1）发

行人子公司北京坤奥基在香港设立全资子公司香港坤奥基；（2）香港坤奥基与 Angiochem、香港欣诺康、发行人签署境内外许可协议补充协议，承继香港欣诺康在境内外许可协议项下的相关权利义务，并作为 SNG1005 新药注册申请人；（3）发行人就 SNG1005 权利/责任主体变更情况在药物临床试验登记与信息公示平台内进行补充说明；（4）取得香港欣诺康等相关方就权利义务转让出具的书面承诺。

1、北京坤奥基已在香港设立全资子公司香港坤奥基

经发行人第一届董事会第七次会议审议通过后，北京坤奥基在香港新设一家境外子公司香港坤奥基。北京坤奥基已就投资香港坤奥基取得北京市商务局下发的《企业境外投资证书》（境外投资证第 N1100202000517 号）及北京市发展和改革委员会下发的《项目备案通知书》（京发改（备）[2020]386 号），并完成境外银行账户的开立。

2、香港坤奥基已签署境内外许可协议补充协议，并将作为 SNG1005 新药注册申请人

香港坤奥基已于 2020 年 9 月与 Angiochem、香港欣诺康签署《境外独家许可协议补充协议》，约定由香港坤奥基承接香港欣诺康原在境外许可协议项下关于 SNG1005 产品许可的权利义务（Angiochem 股权投资相关内容除外），香港坤奥基与 Angiochem 直接建立合同关系；同时，香港坤奥基已于 2020 年 9 月与发行人、香港欣诺康签署《境内独家许可协议补充协议》，约定由香港坤奥基承接香港欣诺康原在境内许可协议项下的权利义务，并在临床试验完成后作为 SNG1005 的新药注册申请人。

就上述《境外独家许可协议补充协议》《境内独家许可协议补充协议》项下 SNG1005 产品相关权利义务的转让安排，香港坤奥基无需向香港欣诺康支付任何对价。上述境内外许可协议补充协议已经发行人董事会及股东大会会议审议通过，境外律师已就《境外独家许可协议补充协议》的有效性出具备忘录，上述协议安排合法有效。

3、发行人已就 SNG1005 权利/责任主体变更情况在药物临床试验登记与信息公示平台内进行补充说明

发行人作为原香港欣诺康的境内代理人已在药物临床试验登记与信息公示平台中进行补充说明：“香港欣诺康医药科技有限公司将 SNG1005 的所有权益和权利义务转让给香港坤奥基医药科技有限公司，后者作为权利/责任主体负责 SNG1005 在大中华区的临床开发及上市注册申请。根据签署的转让协议约定北京坤奥基医药科技有限公司全资子公司香港坤奥基医药科技有限公司为 SNG1005 产品的最终权利人。”上述信息可通过登录发行人平台账号查询。

4、取得香港欣诺康等相关方就权利义务转让出具的书面承诺

香港欣诺康、Zhaoyi Wang 及 Tammy Wang 已于 2020 年 12 月出具《关于 SNG1005 相关事项的承诺函》，承诺：1）香港欣诺康原申请取得的 SNG1005 相关临床试验批件（《临床试验通知书》（JXHL1900058）及《临床试验通知书》（JXHL1900119））及相关权利义务，自《境内独家许可协议补充协议》生效之日起即转让至香港坤奥基所有，香港欣诺康不再作为上述临床试验批件的权利人；香港欣诺康将根据发行人及香港坤奥基的合理要求，或者药品监督管理部门的意见/要求（如有），就香港坤奥基 SNG1005 临床试验及后续新药上市申请等工作提供一切必要的配合与协助；2）将严格遵守《境内独家许可协议补充协议》《境外独家许可协议补充协议》的一切约定，不得单方终止或者变更上述协议，或未经发行人书面同意与其他方就 SNG1005 许可协议或临床试验相关事项达成其他协议约定或安排；3）因违反上述承诺而给发行人或香港坤奥基造成任何损失，承诺就该等损失予以全额赔偿。

（二）整改方案的可行性

为确保本次整改方案的可行性，发行人进行了以下分析论证工作，具体包括：（1）查阅相关法律法规规定，就 SNG1005 临床试验批件转让、申请人变更及新药上市申请等相关事项向 CDE 进行咨询，并取得药品监管相关部门的相关书面回复及说明；（2）就实践中临床试验批件转让是否涉及审批，以及新药上市申请人是否可与临床试验批件申请人不一致，查询相关市场案例。

1、查阅相关法律法规规定，就 SNG1005 临床试验批件转让、申请人变更及新药上市申请等事项向 CDE 进行咨询，并取得药品监管相关部门的书面回复及说明

（1）相关法律法规规定及 CDE 的咨询结果

根据《药品注册管理办法》的规定，药物临床试验期间，发生药物临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者有新发现的，申办者应当按照规定，参照相关技术指导原则，充分评估对受试者安全的影响。申办者评估认为不影响受试者安全的，可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。可能增加受试者安全性风险的，应当提出补充申请。据此，在药物临床试验期间，如发生不影响受试者安全的变化，则申办者可以直接实施并进行报告；如发生可能增加受试者安全性风险的变化，则申办者应当提出补充申请。

为明确对上述规定的理解，发行人就 SNG1005 临床试验阶段申请人变更等事项向 CDE 进行咨询，相关工作人员表示：《药品注册管理办法》未就临床试验批件/通知的转让或变更程序进行明确规定；在临床试验期间，仅就影响受试者安全的情况才可以向 CDE 提出补充申请，其他不影响受试者安全的变更内容可以直接实施；受限于上述规定，实践中就临床试验批件转让的申请不会被 CDE 受理；在临床试验完成后、向 CDE 递交新药注册申请时，可根据商业安排由具有实际商业权利的主体提出申请。

（2）药品监管相关部门的回复及说明

发行人于 2020 年 9 月就香港坤奥基与香港欣诺康协议安排相关问题向 NMPA 发函询问：A.上述转让协议签署后，临床试验的申办者是否可以办理相关变更手续；B.若无法办理上述变更手续，是否按照双方协议约定，不会影响香港坤奥基在新药注册阶段直接作为新药注册申请人，并成为 SNG1005 新药的最终权利人。NMPA 反馈的回函中回复：A.新《药品注册管理办法》仅对临床试验过程中的责任主体提出要求，尚未有法律或者法规设定临床试验转让的许可；B.根据现行《药品注册管理办法》规定和工作实际，提出上市许可申请的为申请人，申请人在药品注册申请批准获得药品注册证书后，即成为药品上市许可持有人。

此外，发行人还就上述问题取得了北京市药品监管相关部门出具的书面说明，截至该说明出具日，SNG1005 产品的相关权益由香港欣诺康转让给香港坤奥基，相关权益转让事项可在“药物临床试验登记与信息公示平台”备注栏中查询，香港坤奥基将依据协议承担药物临床试验的相关责任和义务；在现行药品监管体系

内，SNG1005 产品的临床试验完成后，香港坤奥基即可作为申请人办理 SNG1005 产品注册及上市事宜。根据签署转让协议约定，香港坤奥基为 SNG1005 产品的最终权利人。

2、就临床试验批件转让是否涉及审批，以及新药上市申请人是否可与临床试验批件申请人不一致，查询相关市场案例

(1) 临床试验批件转让未履行审批程序的案例

序号	授权方/申请人(乙方)	被授权方(甲方)	转让标的	合同/公告内容	CDE 收审情况查询
1	北京绿竹生物技术股份有限公司	北京赛升药业股份有限公司 (股票代码: 300485)	人源化抗 VEGF 单抗注射液 (K11)	乙方向甲方转让涉及人用单克隆抗体 K3、K11 临床前研究的试验结果和研究资料、与 K3、K11 中试制造和检定有关的专有技术及相关的检定技术、临床研究批件和 K3 药物的 I 期临床研究结果及资料，所有涉及人用单克隆抗体 K3、K11 的知识产权、相关专利和技术秘密	未见临床试验补充申请、被授权方的临床试验申请
2	中国中医科学院中药研究所	贵州百灵企业集团制药股份有限公司 (股票代码: 002424)	黄连解毒丸	乙方转让甲方的技术内容如下：技术的范围：(1) 中药六类 (6.1.2) 新药黄连解毒丸申报新药的全部临床前研究资料，该资料内容包括但不限于制备工艺方法、工艺条件和工艺参数、产品质量标准、检测方法、药理等内容；(2) 国家食品药品监督管理总局（以下简称：CFDA）的临床研究批件原件（批件号：2016L10263）；(3) 现有的该产品已取得的或已申报的相关专利材料；(4) 包括但不限于其它研究资料，以及与后续技术开发实施相关的其它文件。	未见临床试验补充申请、被授权方的临床试验申请
3	泰州迈博太科药业有限公司	金宇生物技术股份有限公司 (股票代码: 600201)	抗 IL-6R 单克隆抗体药物托株单抗生物类似药新药 CMAB806	合同标的：抗 IL-6R 单克隆抗体药物托株单抗 (Tocilizumab) 生物类似药新药临床批件产权转让，临床批件号为 2016L09587。	未见临床试验补充申请、被授权方的临床试验申请

(2) 新药上市申请人与临床试验批件申请人不一致的案例

序号	产品名称	适应症	临床试验申请人 A	上市申请人 B	备注
1	本维莫德乳膏	银屑病	深圳天济药业有限公司（受理号 CXHL0700550）	广东中昊药业有限公司（受理号 CXHS1600008）	本维莫德曾用名苯烯莫德，为同一药品
2	布地格福吸入气雾剂（代号 PT010）	慢性阻塞性肺病 (COPD)	Pearl Therapeutics, Inc（受理号 JXHL1500153）	AstraZeneca AB（“阿斯利康”）（受理号 JXHS1800035）	布地格福为上市注册药品名称，临床注册时药品名称为 PT010，为同一药品
3	达拉非尼胶囊（Dabrafenib）	黑色素瘤	GlaxoSmithKline Trading Services Limited（“GSK”）（受理号 JXHL1400008, JXHL1400009）	Novartis Europharm Limited（“诺华”）（受理号 JXHS1800081）	达拉非尼（Dabrafenib）胶囊为上市注册药品名称
4	曲美替尼片（Trametinib）	黑色素瘤	GSK（受理号 JXHL1400010, JXHL1400011） GlaxoSmithKline LLC（受理号 JXHL1200152, JXHL1200153）	诺华（受理号 JXHS1800083, JXHS1800084）	曲美替尼（Trametinib）片为上市注册药品名称，临床注册时名称为 GSK1120212，为同一药品
5	培集成干扰素 α -2 注射液（派益生）	慢性丙型肝炎	重庆富进生物医药有限公司（下称“重庆富进”）（受理号 CXSL0600026, CXSB1000014；登记号 CTR20130081, CTR20130196）	北京凯因科技股份有限公司（下称“凯因科技”）或子公司拥有药品注册批件（受理号 CXSS1500020；国药准字 S20180008）	派益生的通用名为培集成干扰素 α -2 注射液，曾用名通用名为聚乙二醇化重组集成干扰素变异体注射液

资料来源：国家药品监督管理局药品审评中心网站，药物临床试验登记与信息公示平台，巨潮资讯网，上海证券交易所网站，相关公开报道

注 1：深圳天济药业有限公司于受理临床试验时名称为“天济药业（深圳）有限公司”。

注 2：根据凯因科技于 2016 年 6 月 24 日披露的创业板招股说明书，派益生的通用名为聚乙二醇化重组集成干扰素变异体注射液。根据凯因科技于 2020 年 9 月 15 日披露的科创板招股说明书（上会稿），派益生通用名为培集成干扰素 α -2 注射液。两个通用名对应一种药品。

根据凯因科技相关披露文件，凯因科技（受让方）与重庆富进（让与方）于 2011 年 1 月 12 日签署技术转让相关协议，约定转让聚乙二醇化重组集成干扰素变异体注射液技术，该技术包括临床批件、相关专利权、专利申请权及技术秘密（包括但不限于生产工艺、质量标准、检验及验证方法以及新药申报资料）。根据 CDE 网站查询，重庆富进分别于 2006 年 6 月和 2010 年 5 月提出聚乙二醇化重组集成干扰素变异体注射液的临床试验批件申请，以及临床试验批件补充申请

(临床试验登记号为 CTR20130196、CTR20130081), 申请人均登记为重庆富进。

2011 年凯因科技受让前述聚乙二醇化重组集成干扰素变异体注射液技术, 未办理临床试验批件申请人变更手续, 后作为该新药的上市申请人直接提出新药申请, 并取得新药注册批件。

综上, 根据相关法律法规规定、向相关主管部门的咨询结果及回复以及相关市场案例, 发行人关于自主引进 SNG1005 的整改方案具有可行性。

(三) 整改方案实施前后, SNG1005 临床试验及新药注册相关角色的变化情况

整改方案实施前后, SNG1005 临床试验及新药注册相关角色的变化情况及其权利义务如下所示:

序号	角色	整改前	整改后	权利与义务
1	临床试验批件申请人	香港欣诺康	香港欣诺康	整改方案实施前后, SNG1005 临床试验批件境外申请人为香港欣诺康, 未发生变化。 整改方案实施后, SNG1005 临床试验批件的权利人明确为发行人全资子公司香港坤奥基。
2	临床试验申办者	发行人	发行人	整改方案实施前后, SNG1005 临床试验申办者均为发行人, 未发生变化。 发行人作为临床试验申办者, 承担药物临床试验的相关责任和义务, 负责临床试验的发起、管理和提供临床试验经费; 在临床试验完成后可获取临床试验数据。
3	药品上市注册申请人	香港欣诺康	香港坤奥基	发行人作为临床试验的申办者, 拥有申请药品上市注册所必需的临床试验数据及相关专业资料 (香港欣诺康无临床试验数据), 根据协议约定: 整改方案实施前, 香港欣诺康将作为药品注册证书的申请人。 整改方案实施后, 香港坤奥基将作为药品注册证书的申请人。
4	里程碑费用、销售分成等合同责任主体	发行人、香港欣诺康	发行人、香港坤奥基	对于 SNG1005 独家许可权利对应的里程碑费用、销售分成等付款责任, 整改方案实施前, 发行人需支付里程碑费用、销售分成给香港欣诺康, 香港欣诺康再支付给 Angiochem; 整改方案实施后, 发行人通过全资子公司香港坤奥基直接支付里程碑费用、销售分成给 Angiochem。

序号	角色	整改前	整改后	权利与义务
5	商业权利主体	发行人	发行人	根据协议安排，被许可方有权在使用领域内的任何国家或地区开发（包括申请和获得许可产品的适当监管批准）、制造、已制造、销售或要约销售或以其他方式商业化、进口和使用许可产品，以及被许可方有权将获得的前述许可进行再许可。整改方案实施前后，上述商业权利主体均为发行人。 整改方案实施前后，香港欣诺康均不拥有 SNG1005 相关的任何商业权利。

二、SNG1005 临床试验批件的权属情况，香港坤奥基是否可以或需要就临床试验批件转让办理变更手续，SNG1005 临床试验批件的申请人信息是否可以或需要变更，若否，请说明具体原因及依据，临床试验批件申请人为香港欣诺康是否影响临床试验的开展、临床试验批件的转让，后续开展临床试验、申请新药证书需要香港欣诺康配合的具体情形，是否构成后续发行人进行 临床试验、申请新药证书的障碍；

（一）香港坤奥基无需就临床试验批件转让办理变更手续，SNG1005 临床试验批件的申请人信息无法变更

1、根据相关法律法规规定及主管部门咨询回复，香港坤奥基无需就临床试验批件转让办理变更手续，SNG1005 临床试验批件的申请人信息无法变更

如本题第一部分“一、整改方案的具体内容、可行性，整改方案实施前后，SNG1005 临床试验及新药注册相关角色的变化情况”之“（二）整改方案的可行性”之“1、查阅相关法律法规规定，就 SNG1005 临床试验批件转让、申请人变更及新药上市申请等事项向 CDE 进行咨询，并取得药品监管相关部门的书面回复及说明”所述，根据向相关主管部门咨询的回复，《药品注册管理办法》仅对临床试验过程中的责任主体提出要求，未就临床试验批件/通知的转让或变更程序进行明确规定，且尚未有法律或者法规设定临床试验转让的许可；根据《药品注册管理办法》规定，在临床试验期间，仅就影响受试者安全的情况才可以向 CDE 提出补充申请，申办者评估认为不影响受试者安全的，可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。据此，香港坤奥基无需就临床试验批件转让办理变更手续，SNG1005 临床试验批件的申请人信息无法变更。

2、根据相关市场案例情况，香港坤奥基无需就临床试验批件转让办理变更手续，SNG1005 临床试验批件的申请人信息无法变更

如本题第一部分“一、整改方案的具体内容、可行性，整改方案实施前后，SNG1005 临床试验及新药注册相关角色的变化情况”之“（二）整改方案的可行性”之“2、就临床试验批件转让是否涉及审批，以及新药上市申请人是否可与临床试验批件申请人不一致，查询相关市场案例”所述，实践中相关主体进行临床试验批件转让亦未办理相关变更手续。

据此，香港坤奥基无需就临床试验批件转让办理变更手续，SNG1005 临床试验批件的申请人信息无法变更。

（二）SNG1005 临床试验批件归属于香港坤奥基

如前文所述，根据现有相关规定及主管部门咨询回复，以及相关市场案例情况，香港坤奥基无需且无法就临床试验批件转让办理变更相关许可审批手续，发行人已在药物临床试验登记与公示平台进行补充说明。

如本题第一部分“一、整改方案的具体内容、可行性，整改方案实施前后，SNG1005 临床试验及新药注册相关角色的变化情况”之“（一）整改方案的具体内容”之“4、取得香港欣诺康等相关方就权利义务转让出具的书面承诺”所述，香港欣诺康、Zhaoyi Wang 及 Tammy Wang 在其于 2020 年 12 月出具的《关于 SNG1005 相关事项的承诺函》已作出确认，SNG1005 临床试验批件相关权利义务自《境内独家许可协议补充协议》生效之日起即转让至香港坤奥基所有，香港欣诺康不再作为上述临床试验批件的权利人。

据此，截至目前，SNG1005 临床试验批件归属于香港坤奥基。

（三）临床试验批件申请人为香港欣诺康不影响临床试验的开展及临床试验批件的转让

1、临床试验批件申请人为香港欣诺康不影响临床试验的开展

临床试验批件是 CDE 对申请人递交的临床试验方案认可的证明文件，作为开展临床试验的法律依据文件，不当然构成对临床试验申办者的限制。

根据《药品注册管理办法》的规定，临床试验批件申请人可作为临床试验申

办方，但临床试验申办方亦可以发生变更。由于香港欣诺康不具备提供临床试验经费资金实力，在合作引进 SNG1005 之初，香港欣诺康即与发行人在境内独家许可协议中约定由发行人作为 SNG1005 境内被授权主体，负责 SNG1005 在境内开发（合同定义中，“开发”包含临床试验相关活动）SNG1005，即作为临床试验申办方。

据此，整改方案前后，香港欣诺康在临床试验阶段仅承担申请人角色。整改方案前后，发行人均基于境内许可协议的约定作为境内临床试验的申办方，香港欣诺康作为临床试验批件申请人不影响临床试验的开展。

综上，临床试验批件申请人为香港欣诺康不影响临床试验的开展。

2、临床试验批件申请人为香港欣诺康不影响临床试验批件的转让

临床试验批件是 CDE 对临床试验方案认可的证明文件，其载明的申请人信息仅为临床试验方案的提交者与临床试验批件的接收方，如本题第二部分之“（一）香港坤奥基无需就临床试验批件转让办理变更手续，SNG1005 临床试验批件的申请人信息无法变更”所述，临床试验批件的申请人信息无法变更；临床试验批件转让为商业安排，未办理申请人信息变更并不影响批件转让的有效性，不构成对临床试验批件转让的主体资格限制。

如本题第一部分“一、整改方案的具体内容、可行性，整改方案实施前后，SNG1005 临床试验及新药注册相关角色的变化情况”之“（二）整改方案的可行性”之“2、就临床试验批件转让是否涉及审批，以及新药上市申请人是否可与临床试验批件申请人不一致，查询相关市场案例”所述，实践中相关主体进行临床试验批件转让时未办理申请人变更并不影响批件转让。

据此，临床试验批件申请人为香港欣诺康不影响临床试验批件的转让。

（四）后续开展临床试验、申请新药证书需要香港欣诺康配合的具体情形，是否构成后续发行人进行临床试验、申请新药证书的障碍

1、后续开展临床试验、申请新药证书需要香港欣诺康配合的具体情形

（1）后续开展临床试验需要香港欣诺康配合的情形

临床试验期间，若发生临床试验方案变更（可能影响受试者安全）需要进行

补充申请时，需要原临床试验申请人即香港欣诺康形式上配合，在补充申请表上签字。

（2）申请新药证书需要香港欣诺康配合的情形

根据 2020 年 7 月 1 日 CDE 发布的《国家药监局药审中心关于发布《M4 模块一行政文件和药品信息》的通告（2020 年第 6 号）》公告，新药申请需要提供的资料主要为技术相关资料。发行人作为商业上的境内独家被授权方，拥有 Angiochem 境外研究（临床前、境外临床试验、生产工艺等）取得的全部技术资料，以及作为境内临床试验申办方取得的全部技术资料。根据《境内独家许可协议》，发行人应保留其在区域内单独生成的与许可产品有关的所有数据和信息的所有权。

在填写新药申请表时，新药申请人填写香港坤奥基即可，不涉及香港欣诺康配合事项。在提供临床试验通知书时，由于发行人已取得临床试验通知书（发行人为临床试验通知书上的接收方之一），亦无需香港欣诺康配合。CDE 在新药申请受理环节，根据《药品注册管理办法》，仅要求 SNG1005 申请主体为境外厂商，从操作实践的角度不会对商业上的安排进行实质审核。

2、SNG1005 产品临床试验及申请新药证书对香港欣诺康配合的需求不构成后续发行人进行临床试验及申请新药证书的障碍

如本题第一部分“一、整改方案的具体内容、可行性，整改方案实施前后，SNG1005 临床试验及新药注册相关角色的变化情况”之“（一）整改方案的具体内容”之“4、取得香港欣诺康等相关方就权利义务转让出具的书面承诺”所述，香港欣诺康相关方已同意并承诺将根据北京盛诺基及香港坤奥基的合理要求，或者药品监督管理部门的意见/要求（如有），就香港坤奥基 SNG1005 临床试验及后续新药上市申请等工作提供一切必要的配合与协助。且香港欣诺康相关方因违反上述承诺而给发行人或香港坤奥基造成任何损失，承诺就该等损失予以全额赔偿。

据此，鉴于香港欣诺康相关方作出的承诺，SNG1005 产品临床试验及申请上市注册对香港欣诺康配合的需求不构成后续发行人进行临床试验及申请新药证书的障碍。

三、香港坤奥基未来是否有权直接提出 SNG1005 的上市许可申请，并成为新药证书持有人及权利人；

（一）相关方已明确约定香港坤奥基作为 SNG1005 的上市许可申请人，并成为新药证书持有人及权利人

根据发行人、香港欣诺康及香港坤奥基在《境内独家许可协议补充协议》中的约定，在临床试验工作完成后，香港坤奥基将直接作为 SNG1005 的新药注册申请人，并成为最终持证人和权利人。

（二）主管部门咨询结果及回复内容支持香港坤奥基作为 SNG1005 的上市许可申请人，并成为新药证书持有人及权利人

如本题第一部分“一、整改方案的具体内容、可行性，整改方案实施前后，SNG1005 临床试验及新药注册相关角色的变化情况”之“（二）整改方案的可行性”之“1、查阅相关法律法规规定，就 SNG1005 临床试验批件转让、申请人变更及新药上市申请等事项向 CDE 进行咨询，并取得药品监管相关部门的书面回复及说明”所述，根据 CDE 咨询结果、国家药监局及北京药品监管部门的回复，SNG1005 产品的临床试验完成后，香港坤奥基根据相关方之间的商业安排可作为申请人办理 SNG1005 产品注册及上市事宜，并成为 SNG1005 产品的最终权利人。

据此，香港坤奥基未来有权直接提出 SNG1005 的上市许可申请，并成为新药证书持有人及权利人。

四、香港坤奥基是否为唯一具有境内 SNG1005 新药申请权利的主体，香港欣诺康等其他第三方是否有权就 SNG1005 提出上市许可申请；

（一）发行人掌握 SNG1005 新药申请的技术资料，可保障香港坤奥基为唯一具有境内 SNG1005 新药申请权利的主体，香港欣诺康等其他第三方无权亦无法就 SNG1005 提出上市许可申请

1、发行人作为 SNG1005 境内临床试验的申办者，在境内临床试验完成后拥有境内临床试验研究成果形成的全部技术资料，发行人有权保留所有数据和信息的所有权，该等技术资料为新药申请的必须材料，发行人有权决定上述技术资料的使用主体；

2、根据境内外许可协议的约定，发行人在境内独家拥有 Angiochem 关于 SNG1005 已形成的临床前研究成果、临床试验研究成果以及未来临床试验研究成果的全部技术资料，上述全部技术资料同样为境内申请新药申请的重要申请材料，发行人有权决定上述技术资料的使用主体；

3、根据发行人、香港欣诺康及香港坤奥基签署的《境内独家许可协议补充协议》，发行人已同意由香港坤奥基在境内临床试验完成后作为 SNG1005 未来的新药申请人。

据此，在发行人掌握 SNG1005 新药申请的技术资料的情况下，香港欣诺康等其他第三方无权亦无法就 SNG1005 提出上市许可申请，可保障香港坤奥基为唯一具有境内 SNG1005 新药申请权利的主体。

（二）香港欣诺康已同意香港坤奥基作为境内 SNG1005 新药申请权利的主体，且作出相关承诺，其不会就 SNG1005 提出上市许可申请

1、根据香港欣诺康与 Angiochem、发行人及香港坤奥基签署的《境内独家许可协议补充协议》《境外独家许可协议补充协议》，香港欣诺康已将 SNG1005 相关权利义务全部转让至香港坤奥基，并且明确同意由香港坤奥基在境内临床试验完成后作为 SNG1005 未来的新药申请人；

2、香港欣诺康、Zhaoyi Wang 及 Tammy Wang 已作出承诺，将严格遵守《境内独家许可协议补充协议》《境外独家许可协议补充协议》的一切约定，不得单方终止或者变更上述协议，或未经发行人书面同意与其他方就 SNG1005 许可协议或临床试验相关事项达成其他协议约定或安排；因违反上述承诺而给发行人或香港坤奥基造成任何损失，承诺就该等损失予以全额赔偿。

据此，根据整改方案中的商业安排，香港坤奥基为唯一具有境内 SNG1005 新药申请权利的主体，香港欣诺康等其他第三方无权亦无法就 SNG1005 提出上市许可申请。

五、发行人与香港欣诺康等主体之间就未来新药申请所作的安排及有效性，保障香港坤奥基新药申请权利的措施；

（一）发行人与香港欣诺康等主体就未来新药申请所做安排及有效性

根据香港欣诺康、Zhaoyi Wang 及 Tammy Wang 于 2020 年 12 月出具的《关于 SNG1005 相关事项的承诺函》，香港欣诺康将根据北京盛诺基及香港坤奥基的合理要求，或者药品监督管理部门的意见/要求（如有），就香港坤奥基 SNG1005 临床试验及后续新药上市申请等工作提供一切必要的配合与协助。

发行人未来拟以香港坤奥基为申请人申请 SNG1005 新药上市。如本题第一部分“一、整改方案的具体内容、可行性，整改方案实施前后，SNG1005 临床试验及新药注册相关角色的变化情况”所述，上述安排已在国家药监局指定的信息登记平台进行说明，香港坤奥基根据与香港欣诺康等相关方之间的协议安排提出 SNG1005 的药品上市许可申请具备案例支撑，北京药品监管相关部门亦对“SNG1005 产品的临床试验完成后，香港坤奥基即可作为申请人办理 SNG1005 产品注册及上市事宜”进行了回复。

据此，发行人与香港欣诺康等主体就未来新药申请所做安排有效。

（二）保障香港坤奥基新药申请权利的措施

如前所述，香港欣诺康等相关方已承诺将严格遵守《境外独家许可协议补充协议》《境内独家许可协议补充协议》的一切约定，不单方终止或者变更上述协议，或未经发行人书面同意与其他方就 SNG1005 许可协议或临床试验相关事项达成其他协议约定或安排，因违反上述承诺而给发行人或香港坤奥基造成任何损失，承诺就该等损失予以全额赔偿。

发行人为 SNG1005 临床试验的申办者，拥有申请药品上市注册所必需的临床试验数据及相关专业资料，且香港欣诺康相关方已承诺如违反《境内独家许可协议补充协议》《境外独家许可协议补充协议》或相关承诺将承担对于发行人或香港坤奥基造成的任何损失，上述措施可充分保障香港坤奥基新药申请的权利。

六、未通过收购香港欣诺康解决资产完整性问题的原因及合理性；

根据 Zhaoyi Wang 及其女儿 Tammy Wang 出具的情况说明，Zhaoyi Wang 及 Tammy Wang 不同意出售香港欣诺康，主要考虑如下：

1、作为国家专项计划专家，其个人信息、资金、财产等情况都具有一定的政治敏感性，不能排除在特定情况下受到有关国家或地区政府部门的监控甚至管控的风险；在目前的国际政治环境下，香港欣诺康对于防范潜在风险及保全其家

庭财产具有十分重要的意义；

2、香港欣诺康可以作为资本投资和财务管理平台，其女儿计划完成学业后在香港工作创业，将来其拟将香港欣诺康交给其女儿继续打理，有一个起步和锻炼的平台；

3、香港近年来对企业的监管越来越严，在香港设立公司及办理银行开户也变得越来越困难；如果出售香港欣诺康，那么短期内其再新设一家公司并快速建立良好商业记录的难度较大，会对其和其家人在香港的发展造成诸多不便；

4、今年来，中美贸易摩擦不断升级，中美关系愈发紧张，美籍人士在香港设立公司会更加困难，其和其家人相信香港的金融地位和发展前途，保留香港欣诺康能够利用香港良好的商业氛围和环境，更好地管理其家庭财产。

据此，发行人未通过收购香港欣诺康解决资产完整性问题主要是考虑到 Zhaoyi Wang 个人的实际意愿，具有合理性。

七、视实际情况，对上述事项作风险揭示。请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查，说明核查取得的证据，并就上述问题，以及发行人采取的整改措施是否充分、有效的解决了资产完整性问题发表明确意见。

（一）补充披露情况

整改方案实施后的实际情况中，SNG1005 临床试验、新药申请、商业利益等资产完整性相关事项不存在风险因素。发行人已在招股说明书之“重大事项提示”披露上述相关事项：

“七、发行人引进SNG1005相关事项的安排

为保障发行人关于SNG1005产品的资产完整性，发行人将原通过香港欣诺康合作引进SNG1005的方案变更为自主引进SNG1005，具体内容包括：（1）发行人子公司北京坤奥基在香港设立全资子公司香港坤奥基；（2）香港坤奥基与Angiochem、香港欣诺康、发行人签署境内外许可协议补充协议，承继香港欣诺康在境内外许可协议项下的相关权利义务，并作为SNG1005新药注册申请人；（3）发行人就SNG1005权利/责任主体变更情况在药物临床试验登记与信息公示平台内进行补充说明；（4）取得香港欣诺康等相关方就权利义务转让出具的书面承诺。

根据相关法律法规规定及主管部门咨询回复,香港坤奥基无需就临床试验批件转让办理变更手续, SNG1005临床试验批件的申请人信息无法变更。临床试验批件申请人为香港欣诺康不影响临床试验的开展、临床试验批件的转让。上述整改方案实施后, 发行人仍然作为SNG1005临床试验申办方, 发行人全资子公司香港坤奥基是唯一具有境内SNG1005新药申请权利的主体, 并成为新药证书持有人及权利人。”

（二）核查程序

就上述事项, 本保荐机构及发行人律师履行了以下核查程序:

1、研究分析相关法律法规关于药物临床试验阶段注册申请人变更的相关规定;

2、查阅发行人第一届董事会第七次会议、第一届董事会第八次会议及 2020 年第二次临时股东大会会议文件;

3、取得北京坤奥基就投资设立香港坤奥基取得的北京市商务局下发的《企业境外投资证书》及北京市发展和改革委员会下发的《项目备案通知书》及境外银行账户开立文件;

4、取得香港坤奥基与 Angiochem、香港欣诺康签署的《境外独家许可协议补充协议》、以及香港坤奥基与发行人、香港欣诺康签署的《境内独家许可协议补充协议》, 以及境外律师就《境外独家许可协议补充协议》出具的法律备忘录;

5、就 SNG1005 临床试验批件申请人变更等事项向 CDE 进行咨询, 取得药品监管相关部门关于香港坤奥基与香港欣诺康协议安排相关问题的回复及说明;

6、通过公开信息查询临床试验批件转让未履行审批程序的案例及临床试验申请人与上市申请人不一致的市场案例;

7、取得香港欣诺康、Zhaoyi Wang 及 Tammy Wang 出具的《关于 SNG1005 相关事项的承诺函》;

8、就整改方案实施前后, SNG1005 临床试验及新药注册相关角色的变化情况、其权利义务查询相关规定及市场案例, 并向发行人进行了解;

9、取得 Zhaoyi Wang 及其女儿 Tammy Wang 就不同意出售香港欣诺康出具

的情况说明。

（三）核查意见

经核查，本保荐机构及发行人律师认为：

1、发行人已设立香港坤奥基并通过签署境内外许可补充协议方式自主引进 SNG1005，根据相关法律法规规定、向相关主管部门的咨询结果及回复以及相关市场案例，发行人关于自主引进 SNG1005 的整改方案具有可行性，能够保证 SNG1005 资产完整；

2、香港坤奥基无需就临床试验批件转让办理变更手续，SNG1005 临床试验批件的申请人信息无法变更；截至目前，SNG1005 临床试验批件归属于香港坤奥基；临床试验批件申请人为香港欣诺康不影响临床试验的开展、临床试验批件的转让；SNG1005 产品临床试验及申请上市注册对香港欣诺康配合的需求不构成后续发行人进行临床试验及申请新药证书的障碍；

3、香港坤奥基未来有权直接提出 SNG1005 的上市许可申请，并成为新药证书持有人及权利人；

4、根据整改方案中的商业安排，香港坤奥基为唯一具有境内 SNG1005 新药申请权利的主体，香港欣诺康等其他第三方无权亦无法就 SNG1005 提出上市许可申请；

5、发行人与香港欣诺康等主体就未来新药申请所做安排有效，相关措施可充分保障香港坤奥基新药申请的权利；

6、发行人未通过收购香港欣诺康解决资产完整性问题主要是考虑到 Zhaoyi Wang 个人的实际意愿，具有合理性；发行人采取的整改措施充分，可有效解决资产完整性问题。

2、关于研发费用

根据申报材料及问询回复，关于第一个里程碑事件，发行人考虑到临床药物提供非 Angiochem 的责任，且 Angiochem 需要履行的里程碑事件相关的义务已完成，发行人认为该里程碑事件可视为已经实质性达到、达到该里程碑事件不存在障碍；就适应症 BCLC，其第二个里程碑事件已经实质性达到；就适应症 BCBM，发行人预计无法在 2019 年 3 月 31 日前实现其第二个里程碑事件，属于协议项下未能履行勤勉地将许可产品商业化义务的情形，客观上违反了许可协议项下关于努力开发许可产品的约定。

根据许可协议第 6.3 条的约定，如果发行人未能在 2019 年 3 月 31 日或之前实现第二个或第三个里程碑事件，则应被视为严重违反发行人关于采取商业上合理的努力开发许可产品的约定；许可协议并未要求发行人在 2019 年 3 月 31 日或之前同时实现第二个和第三个里程碑事件。

根据问询回复，香港欣诺康仅将首付款 200 万美元和第二个里程碑款 300 万美元付至 Angiochem。

我国进口药品生产厂商变更涉及 CDE 形式审查和 CDE 技术审评，美国 FDA 药品生产厂商变更涉及 FDA 审评，审评通过后，才可使用新药品生产厂生产的药品进行临床试验。国家药监局分别于 2019 年 5 月和 2019 年 8 月批准开展 SNG1005BCBM 的 II/III 期临床试验和 BCLC 的 III 期临床试验，有效期为批准之日起 3 年。发行人最晚需于 2022 年 5 月开展 BCBM 临床试验，于 2022 年 8 月开展 BCLC 临床试验。发行人预计 2021 年 11 月临床试验补充申请可获批并开始临床试验，届时 BCBM 临床试验有效期仅为半年。

请发行人说明：（1）寻找、接洽合格药品生产厂商是否为 Angiochem 的责任，发行人认为 Angiochem 需要履行的相关义务已完成、Angiochem 与达到该里程碑事件不存在直接关系的依据是否充分、合理；（2）关于第三个里程碑事件，在发行人已确认并支付第二个里程碑 300 万美元款项的背景下，未确认第三个里程碑费用是否会违反许可协议第 6.3 条的约定，进一步说明发行人确认第三个里程碑费用的原因、必要性；（3）CDE 技术审评和 FDA 审评过程中是否涉及实质性判断，是否存在驳回发行人或 Angiochem 临床试验补充申请的可能、从而导

致对里程碑事件达成构成实质性障碍；（4）Piramal 的药品生产第二阶段正在进行中，此前因 Cenexi 未生产出合格药品已导致发行人及 Angiochem 临床试验几度延迟，请发行人进一步说明 SNG1005 药品生产是否具有一定难度和技术障碍，Piramal 完成药品生产第一阶段是否意味着 Piramal 一定能完成试生产批次、GMP 生产批次的生产工作和稳定性试验；（5）请发行人结合问题（3）（4）进一步说明发行人认为达到上述里程碑事件不存在实质性障碍的依据是否充分、合理；（6）发行人认为供药不属于授权方责任且生产厂供药不存在实质性障碍与发行人未向香港欣诺康发出第一个、第三个里程碑付款确认函、香港欣诺康未将相关款项实际支付给 Angiochem 是否自相矛盾；（7）如药品生产厂商未能提供合格的药品或发行人取得的临床试验批件过期，发行人是否能够要求 Angiochem 退回首付款和第二个里程碑款，是否应继续支付第一个、第三个里程碑款项及其依据；（8）就药品供应延迟导致临床试验推迟，Angiochem 是否认为里程碑事件已达到、是否已确认相关收入，Angiochem 是否有权基于合同条款要求发行人支付相关款项，如是，具体说明合同条款以及发行人未向 Angiochem 支付第一个、第三个里程碑款是否存在违约责任；（9）结合问题（1）-（6）进一步分别说明发行人认为达成第一个、第三个里程碑事件均不存在实质性障碍，在里程碑事件形式上未达到的情况下即确认相关费用的原因、合理性，发行人是否存在提前确认费用的情形。

请发行人律师核查问题（8），说明核查过程，对 Angiochem 的访谈过程及内容，并发表明确意见。请申报会计师核查发行人确认研发费用的依据是否充分、相关会计处理是否符合《企业会计准则的规定》，并发表明确意见。

回复：

一、寻找、接洽合格药品生产厂商是否为 Angiochem 的责任，发行人认为 Angiochem 需要履行的相关义务已完成、Angiochem 与达到该里程碑事件不存在直接关系的依据是否充分、合理；

（一）寻找、接洽合格药品生产厂商并非为 Angiochem 的责任

Cenexi 在 2011 年至 2016 年期间，为 Angiochem 生产了多批合格的 SNG1005 产品，用于 Angiochem 开展并且完成的 I 期和 II 期临床试验。考虑到 Angiochem

拥有安排 Cenexi 生产了多批合格的 SNG1005 产品的经验，香港欣诺康和 Angiochem 签订《药物供应协议》并由 Angiochem 寻找、接洽合格药品生产厂商，该安排符合发行人和 Angiochem 的双方利益。

《药物供应协议》约定：“Angiochem 将尽合理的努力促使 CMO 公司按照所列的交货时间表交付订购的产品，但 Angiochem 对因 CMO 公司或任何第三方供应商的失败而导致的任何交付产品的失败不承担责任”。2017 年 12 月 25 日香港欣诺康和 Angiochem 签订《独家许可协议》，2018 年 2 月 8 日，香港欣诺康与发行人签订《独家许可协议》、《独家许可协议之补充协议》，上述协议都没有规定寻找、接洽合格药品生产厂商是 Angiochem 的责任。

综上所述，没有协议或文件规定寻找、接洽合格药品生产厂商是 Angiochem 的责任。

（二）发行人达到里程碑事件的依据充分、合理

1、2017 年 12 月 25 日香港欣诺康和 Angiochem 签订《独家许可协议》，2018 年 2 月 8 日，香港欣诺康与发行人签订《独家许可协议》、《独家许可协议之补充协议》，香港欣诺康和 Angiochem 分别作为两份境内、外《独家许可协议》中的许可方，其履约义务为：1）授权发行人使用 SNG1005 技术并在此基础上进行再开发及商业化；2）SNG1005 美国 II 期临床数据转交；3）专有技术转让，包括有关专有技术相关问题回答、提供澄清和其他合理协助。Angiochem 在第一个里程碑、第二个里程碑和第三个里程碑中需要履行的相关义务已完成。

2、第一个里程碑、第二个里程碑和第三个里程碑中第一位病人用药尚未开始，是受限于临床药物的提供，根据《药物供应协议》，Angiochem 针对临床药物的延迟提供不承担任何责任。

综上所述，Angiochem 在上述里程碑阶段下需要履行的相关义务已完成，这些里程碑事件是支付款项的形式条件，供药并非 Angiochem 达成里程碑应履行的义务，与是否达成里程碑无直接关系，其认定里程碑达成的依据充分、合理。

二、关于第三个里程碑事件，在发行人已确认并支付第二个里程碑 300 万美元款项的背景下，未确认第三个里程碑费用是否会违反许可协议第 6.3 条的约定，进一步说明发行人确认第三个里程碑费用的原因、必要性；

（一）关于第三个里程碑事件，未确认第三个里程碑费用不会违反许可协议第 6.3 条的约定

根据许可协议第 6.3 条的约定：（1）如果发行人未能在 2019 年 3 月 31 日或之前实现第二个或第三个里程碑事件，则应被视为严重违反发行人关于采取商业上合理的努力开发许可产品的约定，许可方有权终止本协议；（2）发行人补救该等违约行为的唯一机会是在 2019 年 4 月 15 日或之前支付第二个里程碑相关的 300 万美元里程碑款项。

1、发行人于 2019 年 1 月 30 日支付了第二个里程碑相关的 300 万美元里程碑款项，满足许可协议 6.3 条约定，不会触发相应违约责任；

2、发行人确认里程碑费用是基于 Angiochem 在上述里程碑阶段下需要履行的相关义务已完成，且临床药物供药不属于许可方责任；

3、许可协议 6.3 条约定是约束发行人需在 2019 年 4 月 15 日或之前勤勉采取商业上合理的努力开发许可产品，实现第二个或第三个里程碑事件并支付里程碑款项，或在未完成情况下支付 300 万美元款项以补救。其核心在于约束发行人勤勉地达成里程碑并支付款项。发行人在已经支付第二个里程碑款项的前提下，是否确认第三个里程碑费用与 6.3 条约定无关。发行人在第三个里程碑事件实质达成时，确认第三个里程碑的费用。

（二）进一步说明发行人确认第三个里程碑费用的原因、必要性

根据《企业会计准则——基本准则》，费用只有在经济利益很可能流出从而导致企业资产减少或者负债增加、且经济利益的流出额能够可靠计量时才能予以确认。负债是指企业过去的交易或者事项形成的、预期会导致经济利益流出企业的现时义务。在同时满足以下条件时，确认为负债：（1）与该义务有关的经济利益很可能流出企业；（2）未来流出的经济利益的金额能够可靠地计量。发行人以权责发生制为基础进行会计确认、计量和报告。权责发生制基础要求，凡是当期已经实现的收入和已经发生或应当负担的费用，无论款项是否收付，都应当作为

当期的收入和费用，计入利润表；凡是不属于当期的收入和费用，即使款项已在当期收付，也不应当作为当期的收入和费用。

Angiochem 与香港欣诺康与签署的《独家许可协议》，第三个里程碑为“区域内关键临床试验中第一名病人用药”，该项里程碑的付款金额为 500 万美元。

发行人于 2019 年 5 月取得 SNG1005-BCBM(乳腺癌脑实质转移肿瘤)的 II/III 期临床批件并于 2019 年 8 月取得 SNG1005-BCLC(乳腺癌软脑膜转移肿瘤) III 期临床批件。临床批件的申请取得是基于 Angiochem 的授权和提供的 SNG1005 美国 II 期临床数据资料，并在申请过程中就有关专有技术相关问题回答、提供澄清和其他合理协助。因此该里程碑下香港欣诺康和 Angiochem 需要履行的合同履约义务已经全部完成。2019 年 5 月，Angiochem 向香港欣诺康发出第三个里程碑费用的付款通知。

由于第一位病人用药尚未开始是受限于临床药物的提供，根据《药物供应协议》，Angiochem 针对临床药物的延迟提供不承担任何责任。发行人管理层判断 SNG1005 供药不属于授权方责任且生产厂供药不存在实质性障碍的前提下，认为该里程碑下香港欣诺康和 Angiochem 需要履行的合同履约义务已经全部完成。因此，发行人在收到 Angiochem 向香港欣诺康发出第三个里程碑费用的付款通知时，认为该付款义务有关的经济利益很可能流出企业，确认第三个里程碑的费用符合交易实质和权利义务关系。

根据《独家许可协议》约定，发行人无权要求且 Angiochem 亦不会退回首付款和第二个里程碑款项；第一个里程碑和第三个里程碑下的应付款项将在《独家许可协议》约定的里程碑事件支付条件满足时进行支付。

根据《Angiochem Inc.关于<独家许可协议>里程碑款项相关事项的确认函》，Angiochem 书面确认其在第三个里程碑的合同义务在 2019 年已经满足，并于 2019 年开具账单；根据《独家许可协议》，第三个里程碑下 Angiochem 并无需要继续履行的合同履约义务，也认可香港欣诺康和北京盛诺基上述对于第三个里程碑款项的支付安排。

综上所述，根据《独家许可协议》中相关权利义务的约定，发行人认为 Angiochem 已经履行第三个里程碑下所有义务，根据权责发生制原则在 2019 年

确认研发费用 500 万美元是合理的。

三、CDE 技术审评和 FDA 审评过程中是否涉及实质性判断，是否存在驳回发行人或 Angiochem 临床试验补充申请的可能、从而导致对里程碑事件达成构成实质性障碍；

（一）CDE 技术审评和 FDA 审评过程中是否涉及实质性判断，是否存在驳回发行人或 Angiochem 临床试验补充申请的可能

在新药研发过程中，CDE 技术审评和 FDA 审评对于药品生产厂商变更，将评估新的生产厂商生产出的药品是否符合临床试验所要求的质量标准，包括产品的稳定性。如果新的生产厂商生产的药品不符合上述标准，则存在不能开展临床试验的风险。为降低该风险，药品研发企业都需要对药品生产厂商进行充分的审查，对其药品生产资质、GMP 标准设施、技术力量、生产同类产品经验等进行全面评估，在确定生产厂商后，该厂商对药品生产工艺进行验证并按照 GMP 标准进行生产。如果经过验证的工艺数据和生产的药品符合规定的质量标准以及稳定性标准，监管机构将批准生产厂商变更的申请，驳回发行人或 Angiochem 补充申请的可能较小。

（二）对里程碑事件达成不构成实质性障碍

在选择药品生产厂前，Angiochem 曾委托第三方公司（Eckrich Consulting Services, LLC）对 Piramal 进行审查，Eckrich Consulting Services, LLC 在对其总体情况、质量组织和能力，分析测试，质量标准等多个方面考察后，形成了调查报告。Angiochem 根据正向的调查报告和过去与 Piramal 的顺利的合作经历（实验室条件下生产出合格的 SNG1005），最终选择了 Piramal 作为新药品生产供应商。发行人认为 Piramal 拥有按计划完成试生产批次和 GMP 生产批次的生产工作和稳定性试验的能力。如果经过验证的工艺数据和生产的药品符合规定的质量标准以及稳定性标准，监管机构将批准生产厂商变更的申请。故发行人认为，Angiochem 和发行人分别通过 FDA 和 CDE 变更生产厂商的审评不存在实质性障碍，其对里程碑事件的达成不构成实质性障碍。

四、Piramal 的药品生产第二阶段正在进行中，此前因 Cenexi 未生产出合格药品已导致发行人及 Angiochem 临床试验几度延迟，请发行人进一步说明 SNG1005 药品生产是否具有一定难度和技术障碍，Piramal 完成药品生产第一阶段是否意味着 Piramal 一定能完成试生产批次、GMP 生产批次的生产工作和稳定性试验；

（一）SNG1005 药品生产具有一定难度，但不存在技术障碍

SNG1005 药品生产具有一定难度：SNG1005 药品与任何一个全球首创药物的候选药物一样，在研发的过程中，都需要对生产工艺进行开发、放大、优化和验证等，技术上有一定难度。SNG1005 由于是紫杉醇与多肽连接的分子，其生产工艺比一般的化药更复杂，技术难度会相对更大一些。

SNG1005 药品生产不存在技术障碍：通常在开展 II 期或者 III 期临床试验时，生产工艺的开发已经完成并且确定。生产厂需要严格按照生产工艺的规程进行生产，以保证产品符合质量要求。在实际生产过程中，若未严格执行操作规程、设备、设施或其零部件出现故障或与执行规范产生偏差等，都有可能导致产品质量问题。

Angiochem 已经开发出成熟的生产工艺，过去委托 Cenexi 生产了若干批次合格的 SNG1005 产品并用于其第 I 期和第 II 期临床试验；2019 年 10 月 Piramal 在实验室条件下成功生产出合格的 SNG1005；根据 Angiochem 委托第三方公司对药品质量问题原因的调查报告，未能生产出合格 SNG1005 的根本原因在于 Cenexi 没有严格按照生产工艺的规程进行生产，并非由于 SNG1005 生产工艺有问题。

（二）Piramal 完成药品生产第一阶段不意味着 Piramal 一定能完成试生产批次、GMP 生产批次的生产工作和稳定性试验

1、药品生产规律决定试生产批次、GMP 生产批次不能保证肯定成功

目前 Piramal 使用 Angiochem 开发的成熟的生产工艺，已通过顺利完成药品生产 1 期合同的相关工作验证了稳定的生产工艺。生产厂需要严格按照生产工艺的规程进行生产，以保证产品符合质量要求。在实际生产过程中，若未严格执行操作规程、设备、设施或其零部件出现故障或与执行规范产生偏差等，都有可能

导致产品质量问题。故发行人无法保证 Piramal 一定能完成试生产批次、GMP 生产批次的生产工作和稳定性试验。

2、药品生产三个阶段的关系

根据 Angiochem 的邮件介绍，药品生产三个阶段的关系如下：

第 1 阶段是确定关键工艺参数（CPP），并成功实现。根据这些结果，将准备开始第 2、3 阶段，即试生产（nGMP）批次和 GMP 批次的生产

第 1 阶段是在实验室进行的，以提高批量生产的成功机会。依据第 1 阶段的工作，Piramal 已经确定了使批量生产成功的所有参数。第 2 阶段将在符合 GMP 条件的设施中进行，确认依据第 1 阶段得来的关键工艺参数是否导致成功的批生产。如果第 2 阶段进展顺利，那可以预期第三阶段也会进展顺利，因为在第 3 阶段将使用相同的（或根据第 2 阶段的观察结果略微改进的）工艺和设备。

3、基于对 SNG1005 药品生产情况及对 Piramal 的审查，发行人认为 Piramal 拥有按计划完成试生产批次和 GMP 生产批次的生产工作和稳定性试验的能力，药品生产不存在技术障碍。

在选择药品生产厂前，Angiochem 曾委托第三方公司（Eckrich Consulting Services, LLC）对 Piramal 进行审查（详见本回复之 5.1 题之“（三）采取的解决措施及有效性”），Eckrich Consulting Services, LLC 在对其总体情况、质量组织和能力，分析测试，质量标准等多个方面考察后，形成了调查报告。Angiochem 根据正向的调查报告和过去与 Piramal 的顺利的合作经历（实验室条件下生产出合格的 SNG1005），最终选择了 Piramal 作为新药品生产供应商。发行人认为 Piramal 拥有按计划完成试生产批次和 GMP 生产批次的生产工作和稳定性试验的能力，药品生产不存在技术障碍。

2021 年 3 月 26 日，Angiochem 的试生产批次药品已放行，药品生产 2 期合同工作已完成。依据试生产批相关数据和参数，Piramal 于 2021 年 3 月 26 日开始了 Angiochem 的 GMP 批次的生产，预计在 6 月初 GMP 批次药品放行。

此批次产品生产过程中出现了不溶解问题，发行人后续拟使用 Cenexi 生产的 SNG1005 药品。详情请见“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（2）

SNG1005”之“⑤SNG1005药品生产延迟情况”

五、请发行人结合问题（3）（4）进一步说明发行人认为达到上述里程碑事件不存在实质性障碍的依据是否充分、合理；

（一）2017年12月25日香港欣诺康和Angiochem签订《独家许可协议》，2018年2月8日，香港欣诺康与发行人签订《独家许可协议》、《独家许可协议之补充协议》，香港欣诺康和Angiochem分别作为两份《独家许可协议》中的许可方，其履约义务为：1）授权发行人使用SNG1005技术并在此基础上进行再开发及商业化；2）SNG1005美国II期临床数据转交；3）专有技术转让，包括有关专有技术相关问题回答、提供澄清和其他合理协助。Angiochem在上述里程碑中需要履行的相关义务已完成。

（二）如本回复“问题2”之“三、CDE技术审评和FDA审评过程中是否涉及实质性判断，是否存在驳回发行人或Angiochem临床试验补充申请的可能，从而导致对里程碑事件达成构成实质性障碍；”所述，发行人认为Angiochem在Piramal或Cenexi完成生产工艺的验证，并且生产出符合GMP条件的产品，从而获得FDA对于药品生产厂商变更申请的批准，并进而开展临床试验，进而形式上完全达到里程碑事件，即开始对第一位病人用药，没有实质性障碍。此外，发行人获得CDE对于SNG1005生产厂商变更申请的批准，并进而开展临床试验，形式上也完全达到里程碑事件，没有实质性障碍。

（三）如本回复“问题2”之“四、Piramal的药品生产第二阶段正在进行中，此前因Cenexi未生产出合格药品已导致发行人及Angiochem临床试验几度延迟，请发行人进一步说明SNG1005药品生产是否具有一定难度和技术障碍，Piramal完成药品生产第一阶段是否意味着Piramal一定能完成试生产批次、GMP生产批次的生产工作和稳定性试验；”所述，Angiochem认为Piramal拥有按计划完成试生产批次和GMP生产批次的生产工作和稳定性试验的能力，药品生产不存在技术障碍。

综上所述，Angiochem在上述里程碑中需要履行的相关义务已完成，上述里程碑事件已经实质性达到，此外，Piramal能够生产出合格的SNG1005产品，药品供应不存在实质性障碍，形式上完全达到里程碑事件，即开始对第一位病人用

药，没有实质性障碍。

六、发行人认为供药不属于授权方责任且生产厂供药不存在实质性障碍与发行人未向香港欣诺康发出第一个、第三个里程碑付款确认函、香港欣诺康未将相关款项实际支付给 Angiochem 是否自相矛盾；

（一）如本回复“问题 2”之“一、寻找、接洽合格药品生产厂商是否为 Angiochem 的责任，发行人认为 Angiochem 需要履行的相关义务已完成、Angiochem 与达到该里程碑事件不存在直接关系的依据是否充分、合理；”所述，寻找、接洽合格药品生产厂商不是 Angiochem 的责任，Angiochem 将尽合理的努力促使 CMO 公司按照所列的交货时间表交付订购的产品，但 Angiochem 对因 CMO 公司或任何第三方供应商的失败而导致的任何交付产品的失败不承担责任。

（二）如本回复“问题 2”之“五、请发行人结合问题（3）（4）进一步说明发行人认为达到上述里程碑事件不存在实质性障碍的依据是否充分、合理。”所述，Piramal 能够生产出合格的 SNG1005 产品，药品供应不存在实质性障碍，进而形式上完全达到里程碑事件，即开始对第一位病人用药，没有实质性障碍。

（三）根据《独家许可协议》相关约定，发行人已经取得并获取了 Angiochem 的 SNG1005 技术授权和美国临床相关数据资料，达到了签订该协议的目的和意图。发行人无权要求且 Angiochem 亦不会退回首付款和第二个里程碑款项；且由于第一个里程碑和第三个里程碑下 Angiochem 的合同履约义务已经实际全部完成，根据双方协商一致，发行人会在第一名患者用药开始即支付第一个里程碑和第三个里程碑的款项。

从权责发生制角度，发行人认可 Angiochem 在第一个里程碑和第三个里程碑下需要履行的义务已完成，并确认相关里程碑费用；但由于里程碑支付条件实际上未发生，因此发行人未向香港欣诺康发出里程碑付款确认函，符合商业逻辑，也得到授权方 Angiochem 的确认和同意。

综上所述，供药不属于授权方责任且生产厂供药不存在实质性障碍，当生产厂商生产合格的药品，并进行第一名患者用药，第一个里程碑和第三个里程碑事件形式上完全达到，付款条件满足，北京盛诺基将向香港欣诺康发送付款同意通知，不自相矛盾。

七、如药品生产厂商未能提供合格的药品或发行人取得的临床试验批件过期，发行人是否能够要求 Angiochem 退回首付款和第二个里程碑款，是否应继续支付第一个、第三个里程碑款项及其依据；

（一）如药品生产厂商未能提供合格的药品或发行人取得的临床试验批件过期，发行人是否能够要求 Angiochem 退回首付款和第二个里程碑款

1、如本回复“问题2”之“五、请发行人结合问题（3）（4）进一步说明发行人认为达到上述里程碑事件不存在实质性障碍的依据是否充分、合理。”所述，发行人认为 Piramal 拥有按计划完成试生产批次和 GMP 生产批次的生产工作和稳定性试验的能力，药品生产不存在障碍。进而形式上完全达到里程碑事件，即开始对第一位病人用药，没有实质性障碍。

Angiochem 在合同执行过程中，已经勤勉尽责的履行里程碑事件相关的义务，无需要进一步履行的合同履约义务，并且临床药物提供非 Angiochem 的责任，Angiochem 没有违反合同约定，因此发行人无权要求 Angiochem 退回首付款和第二个里程碑款。

2、SNG1005 是由紫杉醇分子与化学合成的多肽结合形成的偶联物，是全球范围尚未上市的全新化合物实体，该药物可穿越血脑屏障和脑脊液屏障，进入颅内发挥抗肿瘤作用，SNG1005 对于乳腺癌脑转移患者具有潜力较大的临床治疗优势。公司分别于 2019 年 5 月和 2019 年 8 月获得国家药监局审批，可以开展 SNG1005 乳腺癌脑实质转移的 II/III 期临床试验和乳腺癌软脑膜转移的 III 期临床试验。由于药品生产的推迟，发行人预计 2021 年 8 月可以取得药品，2021 年 11 月启动 SNG1005 的境内临床试验。公司计划于 2024 年第二季度完成上述两项临床试验，取得临床试验总结报告，并于 2024 年底提交 NDA 申请。

北京盛诺基已与信达生物签署合作协议，将在中国启动评估 SNG1005 和达伯舒（重组全人源抗 PD-1 单克隆抗体，化学通用名：信迪利单抗注射液）联合用药的研发工作。

3、发行人分别于 2019 年 5 月和 2019 年 8 月获得国家药监局审批，可以开展 SNG1005BCBM 的 II/III 期临床试验和 BCLC 的 III 期临床试验，有效期为批准之日起 3 年。发行人最晚需于 2022 年 5 月开展 BCBM 临床试验，于 2022 年 8

月开展 BCLC 临床试验。Angiochem 于 2018 年 7 月取得临床 III 期试验批件，根据 FDA 相关政策，美国临床 III 期试验批件无有效期限限制。

从 Angiochem 与发行人获取的临床试验批件有效期来看：发行人已获取的两项临床试验批件有效期至 2022 年 5 月和 2022 年 8 月，需在 2022 年 5 月和 2022 年 8 月前开展相关临床试验，现发行人预计 2021 年 11 月开展国内临床试验，可以在临床试验批件有效期内开展临床试验；美国的临床试验批件无有效期限限制。故临床试验批件有效期对发行人与 Angiochem 开展相关临床试验不存在实质性障碍。

因此，SNG1005 作为北京盛诺基的主要在研产品之一，考虑到药品生产不存在障碍，发行人将在药品生产问题解决后继续开展 SNG1005 的研发工作并继续和 Angiochem 合作，因此发行人不会要求 Angiochem 退回首付款和第二个里程碑款。

4、2017 年 12 月 25 日香港欣诺康和 Angiochem 签订《独家许可协议》，2018 年 2 月 8 日，香港欣诺康与发行人签订《独家许可协议》，两份协议规定：“针对先期费用，被许可方应在本协议签署后 60 天内向许可方一次性支付 200 万美元”；“在发生下列相应里程碑事件后，被许可方应根据本协议的约定向许可方支付不可退还的一次性里程碑付款”。

针对先期费用，没有规定任何履约义务，发行人支付后不能要求 Angiochem 退回。针对第二次里程碑的款项，发行人向香港欣诺康支付第二个里程碑款项主要是由于适应症 BCLC 相关的第二个里程碑事件已实质性达到，并综合考虑了适应症 BCBM 临床试验申请的进展情况，以及许可协议第 6.3 条关于违约行为的相关约定。考虑到协议规定的不可退还性，发行人支付后不能要求 Angiochem 退回。

综上所述，发行人不能要求 Angiochem 退回首付款和第二个里程碑款。

（二）是否应继续支付第一个、第三个里程碑款项及其依据。

根据 Angiochem 与香港欣诺康于 2017 年 12 月签署的《境外独家许可协议》，第一个里程碑事件为：在区域外和许可方控制的区域内许可方对许可产品进行关键性研究的第一名患者的用药，或美国食品药品监督管理局接受许可方以 II 期临床

试验结果提交加速批准新药上市的申请；第三个里程碑事件为：区域内关键临床试验研究中第一名病人用药。Angiochem 在第一个里程碑下义务为勤勉尽责推进 SNG1005 药物研发，第三个里程碑下的履约义务为：1) 授权发行人使用 SNG1005 技术并在此基础上进行再开发及商业化；2) SNG1005 美国 II 期临床数据转交；3) 专有技术转让，包括有关专有技术相关问题回答、提供澄清和其他合理协助。对于第一个里程碑，Angiochem 于 2018 年获取美国 III 期临床批件。对于第三个里程碑，发行人于 2019 年 5 月取得 SNG1005-BCBM（乳腺癌脑实质转移肿瘤）的 II/III 期临床批件并于 2019 年 8 月取得 SNG1005-BCLC（乳腺癌软脑膜转移肿瘤）III 期临床批件。临床批件的申请取得是基于 Angiochem 的授权和提供的 SNG1005 美国 II 期临床数据资料，并在申请过程中就有关专有技术相关问题回答、提供澄清和其他合理协助。因此，根据《独家许可协议》相关约定，发行人已经取得并获取了 Angiochem 的 SNG1005 技术授权和美国临床相关数据资料，达到了签订该协议的目的和意图。

Angiochem 在合同执行过程中，已经勤勉尽责的履行里程碑事件相关的义务，无需要进一步履行的合同履约义务，并且临床药物提供非 Angiochem 的责任，Angiochem 没有违反合同约定。

根据《Angiochem Inc.关于<独家许可协议>里程碑款项相关事项的确认函》，Angiochem 书面确认其在第一个里程碑和第三个里程碑的合同义务已经满足并开具账单；根据《独家许可协议》，第一个里程碑和第三个里程碑下 Angiochem 并无需要继续履行的合同履约义务，也认可香港欣诺康和北京盛诺基上述对于第三个里程碑款项的支付安排。

综上所述，发行人第一个、第三个里程碑事项已实质性达到，待相关临床试验第一名患者用药的形式要件达到后，发行人将继续支付第一个、第三个里程碑款项。

八、就药品供应延迟导致临床试验推迟，Angiochem 是否认为里程碑事件已达到、是否已确认相关收入，Angiochem 是否有权基于合同条款要求发行人支付相关款项，如是，具体说明合同条款以及发行人未向 Angiochem 支付第一个、第三个里程碑款是否存在违约责任；

（一）许可协议关于里程碑事件的约定

根据 Angiochem 与香港欣诺康于 2017 年 12 月签署的《境外独家许可协议》，第一个里程碑事件为：在区域外和许可方控制的区域内许可方对许可产品进行关键性研究的第一名患者的用药，或美国食品药品监督管理局接受许可方以 II 期临床试验结果提交加速批准新药上市的申请；第三个里程碑事件为：区域内关键临床试验研究中第一名病人用药。

据此，“第一名患者的用药”为第一个及第三个里程碑事件的形式要件，临床药物供应延迟致使未能进行第一名患者用药，虽然不是 Angiochem 的责任，但由于第一个里程碑和第三个里程碑事件形式上未达到，付款条件未满足，香港欣诺康/香港坤奥基无需依据许可协议约定向 Angiochem 支付里程碑款项。

（二）Angiochem 关于里程碑事件相关事项的确认

根据 Angiochem 于 2021 年 1 月出具的《Angiochem Inc.关于<独家许可协议>里程碑款项相关事项的确认函》，其确认：

1、对于第一个里程碑，Angiochem 于 2018 年获取美国 III 期临床批件，其认为第一个里程碑义务已满足，其在该里程碑下无需要履行的合同履约义务，因此于 2018 年向香港欣诺康出具付款通知；

2、对于第三个里程碑，由于香港欣诺康于 2019 年 5 月取得 SNG1005-BCBM 的 II/III 期临床批件，于 2019 年 8 月取得 SNG1005-BCLC 的 III 期临床批件，其认为第三个里程碑义务已满足，其在该里程碑下无需要履行的合同履约义务，因此于 2019 年向香港欣诺康出具付款通知；

3、尽管其已经履行第一个里程碑和第三个里程碑下合同规定的义务，但由于生产厂家技术原因导致临床药物供应延迟，使得未能进行第一名患者用药，第一个里程碑和第三个里程碑事件形式上未完全达到，付款条件未满足，Angiochem 认可香港欣诺康和发行人未向其支付里程碑款项的安排；

4、临床药物供应延迟不是香港欣诺康/香港坤奥基的主观原因，其不会要求香港欣诺康/香港坤奥基承担延期支付的损失，香港欣诺康/香港坤奥基不因未支付第一个里程碑及第三个里程碑款项而存在违约责任；

5、对于第一个里程碑及第三个里程碑款项，因为其里程碑支付形式条件未达到且未收到付款，因此未确认里程碑收入。

综上，就第一个里程碑和第三个里程碑，Angiochem 认为其在里程碑事件项下的义务已经履行完毕，但里程碑事件形式上均未达到；因里程碑支付形式条件未达到且未收里程碑款项，其未确认该等里程碑收入；Angiochem 无权基于合同条款要求发行人支付相关款项，发行人未向 Angiochem 支付里程碑款不存在违约责任。

九、结合问题（1）-（6）进一步分别说明发行人认为达成第一个、第三个里程碑事件均不存在实质性障碍，在里程碑事件形式上未达到的情况下即确认相关费用的原因、合理性，发行人是否存在提前确认费用的情形。

根据《企业会计准则——基本准则》，费用只有在经济利益很可能流出从而导致企业资产减少或者负债增加、且经济利益的流出额能够可靠计量时才能予以确认。负债是指企业过去的交易或者事项形成的、预期会导致经济利益流出企业的现时义务。在同时满足以下条件时，确认为负债：（1）与该义务有关的经济利益很可能流出企业；（2）未来流出的经济利益的金额能够可靠地计量。发行人以权责发生制为基础进行会计确认、计量和报告。权责发生制基础要求，凡是当期已经实现的收入和已经发生或应当负担的费用，无论款项是否收付，都应当作为当期的收入和费用，计入利润表。

根据 Angiochem 与香港欣诺康于 2017 年 12 月签署的《境外独家许可协议》，第一个里程碑事件为：在区域外和许可方控制的区域内许可方对许可产品进行关键性研究的第一名患者的用药，或美国食品药品监督管理局接受许可方以 II 期临床试验结果提交加速批准新药上市的申请；第三个里程碑事件为：区域内关键临床试验研究中第一名病人用药。Angiochem 在第一个里程碑下义务为勤勉尽责推进 SNG1005 药物研发，第三个里程碑下的履约义务为：1）授权发行人使用 SNG1005 技术并在此基础上进行再开发及商业化；2）SNG1005 美国 II 期临床数据转交；

3) 专有技术转让, 包括有关专有技术相关问题回答、提供澄清和其他合理协助。

对于第一个里程碑, Angiochem 于 2018 年获取美国 III 期临床批件。对于第三个里程碑, 发行人于 2019 年 5 月取得 SNG1005-BCBM (乳腺癌脑实质转移肿瘤) 的 II/III 期临床批件并于 2019 年 8 月取得 SNG1005-BCLC (乳腺癌软脑膜转移肿瘤) III 期临床批件。发行人临床批件的申请取得是基于 Angiochem 的授权和提供的 SNG1005 美国 II 期临床数据资料, 并在申请过程中就有关专有技术相关问题回答、提供澄清和其他合理协助, 因此该些里程碑下香港欣诺康和 Angiochem 需要履行的合同履约义务已经全部完成。2018 年 5 月 Angiochem 向香港欣诺康发出第一个里程碑费用的付款通知, 2019 年 5 月 Angiochem 向香港欣诺康发出第三个里程碑费用的付款通知。发行人根据权责发生制原则, 认为 Angiochem 根据协议完成技术授权转让并提供相关临床资料交付、配合发行人顺利获得相关临床批件, 且根据《独家许可协议》规定相关经济利益能够可靠计量并很可能流出企业, 确认第一个里程碑和第三个里程碑下的里程碑费用是合理的。

协议约定“第一名患者的用药”为第一个及第三个里程碑事件的形式要件, 临床药物供应延迟致使未能进行第一名患者用药, 虽然不是 Angiochem 的责任, 但由于第一个里程碑和第三个里程碑事件形式上未达到, 付款条件未满足。

根据《Angiochem Inc. 关于<独家许可协议>里程碑款项相关事项的确认函》, Angiochem 确认协议约定第一个里程碑和第三个里程碑下 Angiochem 的义务已经满足, 并“将等到美国开始的 III 期临床试验和中国开展的三期临床试验各自第一名患者用药且香港坤奥基得到北京盛诺基确认后, 向香港坤奥基催收相应的第一个里程碑和第三个里程碑的款项。”

综上所述, 发行人认为达成第一个里程碑和第三个里程碑下 Angiochem 的义务以及满足, 发行人取得并获取了 Angiochem 的 SNG1005 技术授权和相关临床数据资料, 并成功于 2019 年 5 月取得 SNG1005-BCBM (乳腺癌脑实质转移肿瘤) 的 II/III 期临床批件并于 2019 年 8 月取得 SNG1005-BCLC (乳腺癌软脑膜转移肿瘤) III 期临床批件, 且第一个里程碑事件和第三个里程碑事件形式达成均不存在实质性障碍, 因此确认相关费用符合《企业会计准则》的规定, 不存在提前确认费用的情形。

十、请发行人律师核查问题（8），说明核查过程，对 Angiochem 的访谈过程及内容，并发表明确意见。请申报会计师核查发行人确认研发费用的依据是否充分、相关会计处理是否符合《企业会计准则的规定》，并发表明确意见。

（一）对 Angiochem 的访谈过程及内容

受新冠疫情影响，华西证券、中银证券、安永会计师、君合律师事务所项目组曾于 2020 年 3 月在发行人会议室通过视频方式，就 Angiochem 与香港欣诺康之间关于 SNG1005 许可相关事项，对 Angiochem 执行董事长 John Huss 进行访谈。本次访谈前，中介机构已事先将访谈提纲发送至访谈对象，访谈过程采取问答形式进行，访谈的主要内容如下：

序号	主要问题	回答要点
1	受访人及 Angiochem 的基本情况	受访人于 2016 年 7 月加入 Angiochem 并担任执行董事长。Angiochem 注册于加拿大蒙特利尔，主营业务是药品相关研究和研发。公司董事会共计 5 名成员，香港欣诺康持有公司约 5.4% 股份。
2	Angiochem 目前有无产品已通过任何国家药品监管部门批准并实现商业化？	无。
3	除 ANG1005（SNG1005 的境外名称）外，Angiochem 有无其他产品获得临床试验批件？	无。
4	Angiochem 最近一次融资的时间及估值，上次融资之后有无新融资计划以及估计估值？	最近一次融资是 2018 年 7 月，投后估值约为 77,000,000 加元，暂无后续融资计划。
5	Angiochem 与香港欣诺康于 2017 年 12 月签署《独家许可协议》，请介绍 Angiochem 授权香港欣诺康 ANG1005 相关专利技术历史上的形成情况，以及 Angiochem 基于该等专利技术在相关区域内开展 ANG1005 相关临床试验的进展情况	Angiopep 平台是 ANG1005 项目的核心技术基础。Angiochem 将不同的作用基团结合在 angiopep 多肽上，开发了多个药物分子候选物，从中选择将 ANG1005 项目进行进一步临床前及临床研究。Angiochem 拥有基于 ANG1005 的世界范围的权利，包括化学方法专利、用途专利及配方专利。第一期及第二期的研究均是在北美进行的。
6	ANG1005 产品的生产委托给哪个厂商？香港欣诺康根据《独家许可协议》是否有权再委托其他厂商进行后续产品生产，Angiochem 是否会配合提供相关生产技术？	目前与 Cenexi 进行合作，如相关协议所述，香港欣诺康有权选择其他 CMO 生产 ANG1005，Angiochem 在产品生产时将协助转移技术给香港欣诺康。
7	Angiochem 通过何种渠道与香港欣诺康开始商业谈判并签署协议，Angiochem 与香港欣诺康或发行人及其董事、监事或高管是否存在关联关系、业务或资金往	2016 年 12 月，发行人的高级副总裁包骏联系我，我们在 2017 年 1 月在旧金山的摩根大通医疗保健大会见面，后续开始联络。我们了解到，由于中国监管的规定，对于发行人而言直接引进药品用于临床研究和商业化非常

序号	主要问题	回答要点
	来？	困难，有一个解决方案是由我方许可发行人的香港关联公司，香港关联公司再许可给发行人。我们得知，这种安排是这类交易的常见操作，而且发行人有一个适合的香港关联公司即香港欣诺康，我方对上述方案表示认可。彼时，我方正计划临床 III 期试验的方案。 无其他关联关系、业务或资金往来。
8	Angiochem 是否得知香港欣诺康与发行人之间的转授权安排，并认可 Angiochem 与发行人之家的合作关系？除《独家许可协议》外，Angiochem 有无与香港欣诺康或发行人或其他关联方签署其他任何特殊协议？	合作初期，我们即知道发行人与香港欣诺康的关系，也知悉香港欣诺康会将相关专利转授权发行人，我们对此没有异议。在《独家许可协议》中已说明，香港欣诺康有权转授权专利。 我方与香港欣诺康签署了药物供应协议，相关药品会直接运送至发行人。
9	简要概述与香港欣诺康签署的《独家许可协议》主要条款，相关专利技术是 Angiochem 自主研发还是受让取得，是否存在任何第三方权利或争议？	《独家许可协议》主要包括许可的范围，即 ANG1005 产品及其相关的技术秘密、专利、研发和商业化权利，以及转授权等。合同为长期合同，商业条款主要为首付款、里程碑款项以及特许权费用，是药物许可交易中的常见条款。 专利技术是我们自研的，无第三方权利或争议。
10	简要概述 Angiochem 与香港欣诺康签署后双方合同履行情况；Angiochem 与香港欣诺康签约，香港欣诺康转授权给发行人进行 ANG1005 药品开发，Angiochem 如何了解发行人药品开发进展？哪家公司进行付款？	Angiochem 在美国进行临床研究，香港欣诺康在中国进行临床研究，自我们与香港欣诺康达成交易开始，我们即知道香港欣诺康将转授权给发行人以在中国进行研发药品工作。由于发行人需要我们的临床研究数据和其他信息以设计并进行临床试验研究，我们与发行人有频繁的联系和合作。所以我们彼此了解对方的研究进展。 香港欣诺康根据《独家许可协议》向我方支付里程碑款项。
11	Angiochem 是否将 ANG1005 在区域（中国（包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾地区））以外是否将 ANG1005 相关专利许可他人使用？	无。
12	就《独家许可协议》执行具体事宜，谁是香港欣诺康的授权代表？	Tammy Wang，由她签署协议。
13	Angiochem 每次开具账单的依据？Angiochem 是否已经交付或履行每一次里程碑付款进度下对应的合同义务？造成上述账单开具和支付款项进度的差异原因是什么？Angiochem 有无尚未履行的合同义务，分别是哪些？	我方就首付款开具账单，是因为《独家许可协议》约定的条件已达成；我方就里程碑开具账单，是因为双方均认为里程碑时间发生的基本前提已经具备了。我们了解到发行人向香港欣诺康付款由于相关规定需要一些时间，我方需要里程碑款项来进行我方的 III 期临床试验，所以我方及时收到里程碑款项尤为重要。双方均认为里程碑事件发生的基本前提已具备，所以我方发出了账单。 我们已经履行就里程碑我方应履行的义务。 我方未收到第一个及第三个里程碑款是由于 CMO 厂商 Cenexi 延期提供 ANG1005 试验所需

序号	主要问题	回答要点
		给患者用药的药品。 就《独家许可协议》，我方已履行了我方对香港欣诺康的义务。 就 2019 年 4 月我方签署的《药物供应协议》，我方的主要义务是让 CMO 按照订单生产药品，我们对其延期提供药品不承担责任。
14	《独家许可协议》中香港欣诺康将以 300 万美元认购 Angiochem 股权，2018 年 7 月，香港欣诺康与其他投资人一起与 Angiochem 签署增资协议并完成投资，签署相关协议的香港欣诺康授权代表是谁？在增资前，是否对香港欣诺康进行了解，其是否有充足的资金完成此次投资；如香港欣诺康出售该股权，是否会受限制？	香港欣诺康授权代表为 Tammy Wang； 是，有了解过； 如香港欣诺康拟转让 Angiochem 股权，需得到董事会的事先同意。
15	2018 年融资的定价基础是什么？	2018 年 Angiochem 股份价格计算基础详见加拿大商业发展银行提供的主要条款
16	2019 年 4 月 Angiochem 与香港欣诺康签署了《药物供应协议》用以提供发行人临床试验用药，请简要概述合同主要条款	Angiochem 并不负责临床商业化生产，Angiochem 已要求 CMO 为发行人生产药物，并将收到的相关账单发送发行人。
17	2019 年 4 月，Angiochem 与香港欣诺康签订了药物供应协议的《首次补充协议》，该合同目前的执行进度，香港欣诺康的履行情况，如合同并未开展，未开展的原因？	该协议旨在为发行人提供 200 瓶 ANG1005 产品，以在 2019 年底之前对患者用药。这 200 瓶药是从我们公司预计原计划在 8 月生产用于我方三期临床试验的一批药品中的一部分，我们同意分一部分给盛诺基。这批药品的生产推迟到 10 月份，预计完成质量检测程序后在 12 月份放行。但由于技术原因浑浊度超过我们向 FDA 申报过的标准，因此我们或盛诺基双方均不能在获得各自监管机构（对于此质量参数相关事宜）的批准之前使用此批药品，因此，该协议未实际执行。

（二）核查程序和核查意见

1、核查程序

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

（1）查阅 Angiochem 与香港欣诺康于 2017 年 12 月签署的《境外独家许可协议》以及该协议项下的里程碑款项付款通知及支付凭证；

（2）取得 Angiochem 出具的《Angiochem Inc. 关于<独家许可协议>里程碑款项相关事项出具的确认函》；

（3）就 Angiochem 与香港欣诺康交易情况现场参加与 Angiochem 执行董事

长 John Huss 的访谈。

就发行人确认研发费用的依据、相关会计处理事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

（1）了解、评价有关研发支出的内部控制，并对其是否有效运行进行测试；

（2）查阅境外许可协议、境内许可协议、《临床药物供应协议》，与发行人管理层分析各个里程碑下授予人和被授予人的权利和义务，就相关安排与 Angiochem 首席执行官进行访谈确认；

（3）访谈发行人财务负责人，了解发行人研发支出归集和核算方法，检查 SNG1005 项目研发投入的归集明细，评估其研发支出费用化和资本化的适当性；

（4）就发行人向香港欣诺康支付里程碑款项的进度及原因向发行人进行了了解，检查 SNG1005 项目研发相关的合同、发票、付款单据等支持性文件，检查研究费用的准确性，是否严格区分其用途、性质据实列支；

（5）就香港欣诺康向 Angiochem 支付里程碑款项的进度及原因向香港欣诺康进行了了解，并取得付款通知、资金凭证及其书面说明；

（6）查阅发行人向香港欣诺康以及香港欣诺康向 Angiochem 付款相关的书面通知及付款凭证；

（7）查阅发行人与 Angiochem 关于临床试验药物的沟通相关文件资料，就临床药物延迟提供导致发行人临床试验推迟的时间，以及开展 II、III 期临床用药是否存在实质性障碍相关问题与发行人沟通，并取得《Angiochem Inc. 关于<独家许可协议>里程碑款项相关事项的确认函》。

2、核查意见

发行人律师认为：就第一个里程碑和第三个里程碑，Angiochem 认为其在里程碑事件项下的义务已经履行完毕，但里程碑事件形式上均未达到；因未收到第一个里程碑和第三个里程碑款项，因此 Angiochem 未确认相关收入；Angiochem 无权基于合同条款要求发行人支付相关款项，发行人未向 Angiochem 支付里程碑款不存在违约责任。

经核查，申报会计师认为：发行人在报告期内确认研发费用的依据充分，相

关会计处理符合《企业会计准则》的规定。

3、关于健赞生物

3.1 根据问询回复，发行人租赁研发楼的租金价格约为 3.88 元/m²/天，较研发楼附近办公楼的市场租赁价格更为优惠。请发行人说明：租金价格及其公允性，发行人成本费用的完整性。

请申报会计师核查以上事项，并发表明确意见。

回复：

一、租金价格及其公允性，发行人成本费用的完整性

（一）租金价格及其公允性

1、发行人研发生产需要固定办公场地，发行人租赁研发楼的租金价格约为 3.88 元/m²/天，经与研发楼附近办公楼的市场租赁价格进行比对，发行人租赁研发实验楼的租金在公允价格范围内，但较平均租金水平优惠，具体情况如下：

坐落	租赁面积（m ² ）	市场价格（元/m ² /天）	用途
北京市昌平区科学园路 31 号	630	4.50	办公（可改实验室）
	600	3.50	办公（可做实验）
	3,600	5.00	办公
	500	4.00	办公、实验室
	1,470	4.50	办公、实验室
北京市昌平区科学园路 29 号	300	4.50	办公、实验室
平均市场价格		4.33	

注：以上租赁房屋信息来源于 58 同城网站查询。

从上表可以看出，发行人租赁研发楼的租金较为优惠，略低于市场平均价格，但考虑到租赁期间较长并且租赁面积较大，仍然处于市场价格的合理范围内。

2、2020 年 11 月，发行人、健赞物业与健赞生物签署《合作协议之补充协议》、健赞生物与健赞物业签署《房屋租用协议》、发行人与健赞生物签署《房屋租用协议补充协议》，以其各自对健赞生物的拆借资金及利息余额折抵自 2020 年 1 月 1 日至 2023 年 9 月 30 日的房屋租赁费用，其中前四个季度为免租期，租赁价格约合 3.88 元/平方米/天。（租金及免租期安排与发行人 2019 年 7 月签署的房屋租用协议保持一致）。从 2020 年 1 月 1 日起发行人租赁价格和合营方租赁价格

保持一致。

因此，发行人与合营方的租金价格是公允的。

（二）发行人成本费用的完整性

1、根据发行人与健赞生物签署的《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》和《房屋租用补充协议》的约定，发行人对健赞生物的债权（本金及相关利息）优先抵做对健赞生物的租金。截至 2019 年 6 月 30 日，累计借款本金为 52,578,871.73 元，对应的利息金额为 3,873,215.16 元。此外，自 2019 年 7 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日的借款本金为 624,750.00 元，对应的利息金额为 5,608.98 元。上述债权金额（本金及相关利息）金额合计为 57,082,445.87 元，抵做对健赞生物的租金。

根据《房屋租用协议》和《房屋租用补充协议》的约定，发行人自 2019 年 7 月 1 日开始向健赞生物租赁房屋，免租期至 2020 年 12 月 31 日，自 2021 年 1 月 1 日起计算租金。双方约定，每季度租金为 3,552,421.95 元，上述债权（本金及相关利息）57,082,445.87 元可抵作 2021 年 1 月至 2024 年 12 月内的租金。

2、2020 年 11 月，发行人、健赞物业与健赞生物签署《合作协议之补充协议》、健赞生物与健赞物业签署《房屋租用协议》、发行人与健赞生物签署《房屋租用协议补充协议》，以其各自对健赞生物的拆借资金及利息余额折抵自 2020 年 1 月 1 日至 2023 年 9 月 30 日的房屋租赁费用，其中前四个季度为免租期。

3、2021 年 1 月 22 日，发行人对 2019 年度和截至 2020 年 6 月 30 日止六个月期间的合并财务报表进行会计差错更正，2019 年度冲回关联方借款坏账准备 578.75 万元，单独确认借款利息收入 387.88 万元，由于相关关联方借款转为预付租金并抵减租赁期间的相关房屋租金，因此将其他非流动资产-预付房屋租赁款和管理费用-租赁费一并调整，并将 2020 年关联方利息收入补偿单独确认利息收入，同时调增租金费用 2,221,167.66 元。

上述会计差错更正后，报告期内北京盛诺基确认的与租赁健赞生物研发试验楼有关的租赁费、与健赞生物拆借资金有关的利息收入和其他非流动资产-预付房屋租赁款的情况如下表所示：

单位：元

项目	2019 年	2020 年
管理费用-租赁费	5,189,313.26	9,909,452.20
利息收入	3,878,824.14	2,607,558.96
其他非流动资产-预付房屋租赁款	51,893,132.61	27,251,019.43

根据“问题 3.1（一）租金价格及其公允性”回复，发行人租赁研发楼的租金价格约为 3.88 元/m²/天，经与研发楼附近办公楼的市场租赁价格进行比对，发行人租赁研发实验楼的租金在公允价格范围内，略低于平均租金水平。考虑发行人是健赞生物的合营股东且提供借款支持建设研发楼，其租金单价较市场平均租金水平优惠是合理的。另外，考虑借款抵租金安排中，发行人自 2019 年 7 月 1 日开始向健赞生物租赁房屋。2020 年 11 月，发行人、健赞物业与健赞生物签署《合作协议之补充协议》、健赞生物与健赞物业签署《房屋租用协议》、发行人与健赞生物签署《房屋租用协议补充协议》，以其各自对健赞生物的拆借资金及利息余额抵做自 2020 年 1 月 1 日至 2023 年 9 月 30 日的房屋租赁费用，其中前四个季度为免租期，从 2020 年 1 月 1 日起发行人租赁价格和合营方租赁价格保持一致。

上述会计差错更正后，2019 年分别确认管理费用-租赁费和财务费用-利息收入 518.93 万元和 387.88 万元；2020 年分别确认管理费用-租赁费和财务费用-利息收入 990.95 万元和 260.76 万元。

另外，发行人将房屋租金费用与健赞生物确认房屋租金收入对比，无重大差异，截至 2020 年 12 月 31 日，双方账面预付/收房屋租赁余额一致。

综上所述，针对健赞生物的租赁费用，发行人的费用归集完整。

二、请申报会计师核查以上事项，并发表明确意见

（一）核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、了解、评价有关关联方及其交易的内部控制，并对相关控制是否有效运行进行测试；

2、取得并复核《房屋租用协议》、《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》

和《房屋租用补充协议》等协议，分析发行人对健赞生物的借款本金和利息抵做研发实验楼租金的确定方法，复核其相关会计处理；

3、查询健赞研发试验楼周边的租金价格，并与合同约定租金单价进行对比，分析其公允性；

4、访谈发行人财务负责人，了解发行人费用归集和核算方法，检查费用的归集明细，询问并分析费用于报告期各期的波动原因，评估其完整性和合理性。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

1、发行人租赁研发楼的租金价格是公允的；

2、针对健赞生物的租赁费用，发行人的费用归集完整。

3.2 根据问询回复，2018年5月起北京恒诺基董事会成员变更为刘伟、孟坤，刘增玉，其中刘伟为刘增玉之子。自发行人成为北京恒诺基股东并委派董事以来，北京恒诺基召开过5次股东会，审议事项主要为转让股权、成立股东会、选举董事；仅召开2次董事会，审议事项均为选举董事长。

在建设健赞研发大楼过程中，主要由合营方负责选聘工程建设的施工总包方及分包工程的施工单位；大楼的建设施工过程中，合营方承担主要组织协调工作；现大楼物业服务也由健赞物业提供。

根据申报材料，除如下事项须经三分之二或以上董事同意之外，其他事宜经过半数批准即可：1）决定恒诺基内部管理机构设置；2）决定聘任或者解聘恒诺基经理及其报酬事项，并根据经理的提名决定聘任或者解聘恒诺基副经理、财务负责人及其报酬事项；3）处理恒诺基日常经营、财务管理、合作研发安排；4）增加改变恒诺基的业务，或者实质性调整恒诺基的经营活动范围；5）年度预算之外，单独超过人民币1,000,000元，或者一个财政年度内累积超过人民币10,000,000元的合同、对外投资、担保或借款或往来款；6）在诉讼、仲裁或任何其他程序中承认部分或全部诉讼请求、自行和解或放弃、变更、增加其请求或其他权利、反诉、提出或申请撤回上诉；7）确定工程款、相关贷款及其利息成本等与研发实验楼工程建设相关的款项及合同包括但不限于总包合同及监理合

同，选择由王璐经营的物业管理公司及签署相关合同，其他重大合同签署；8）以恒诺基资产提供任何对外担保；9）在恒诺基惯常业务经营之外许可或以其他形式处分公司的任何专利、著作权、商标或其他知识产权；10）对恒诺基的任何会计政策、规范或原则作出重大变更；11）恒诺基发行任何证券、债券或承担发行任何证券的任何义务；12）决定设立或撤销分支机构；13）审议和批准恒诺基基本管理制度。

根据申报材料，发行人、孟坤及其控制的企业与刘增玉、刘伟、ChaoyingShen（刘增玉配偶、刘伟母亲）、王璐、侯维凤及其控制的企业存在资金往来，包括但不限于：1）孟坤历史上曾向王璐提供1笔35万元的借款，王璐已以现金形式向孟坤偿还完毕；2）刘增玉参股企业恒大伟业、ChaoyingShen控制的企业颜腾伟业与发行人资金拆借情形；3）发行人向健赞物业采购物业服务，2019年3月12日至2020年6月16日期间发行人共计向健赞物业支付服务费578.24万元。

发行人认为，刘增玉为北京盛诺基的第二大自然人股东，目前持有北京盛诺基2.40%的股权，与发行人的利益具有一致性。

请发行人进一步说明：（1）北京恒诺基和健赞生物日常经营过程中发行人通过董事孟坤参与恒诺基及健赞生物经营决策、提出反对意见、实施共同控制的具体体现；结合恒诺基和健赞生物主营业务、日常经营事项，说明除上述须经三分之二或以上董事同意的事项外，恒诺基和健赞生物是否存在其他重大事项；刘增玉方是否能够通过该董事会决议机制实现对北京恒诺基及健赞生物的控制及其依据，请发行人结合上述情况进一步说明发行人是否实现对北京恒诺基的共同控制；（2）实际控制人孟坤及其关联方与刘增玉、刘伟父子及其关联方是否存在除已披露的健赞生物之外的利益安排或其他约定，刘增玉、刘伟父子是否实质上构成孟坤的关联方或利益共同体，通过未来付款义务抵偿对发行人欠款的方式是否能够清理资金占用的情形，该安排如何保障发行人利益；（3）结合刘增玉入股发行人时间、入股价格的公允性等，进一步说明刘增玉入股发行人与健赞生物利益安排是否构成一揽子交易。

请申报会计师核查问题（1）（3），并发表明确意见；请保荐机构、发行人律师核查问题（2），并发表明确意见。

请保荐机构、申报会计师全面核查：（1）孟坤及其关联方与刘增玉、刘伟父子及其关联方的资金往来情况，详细说明各项资金往来的原因、资金来源，并对是否存在异常资金往来发表明确意见；（2）发行人向健赞生物拆借资金的去向、支付对象，除支付的工资薪金外，是否存在流向刘增玉、刘伟及其关联方的情形，并发表明确意见。

回复：

一、北京恒诺基和健赞生物日常经营过程中发行人通过董事孟坤参与恒诺基及健赞生物经营决策、提出反对意见、实施共同控制的具体体现；结合恒诺基和健赞生物主营业务、日常经营事项，说明除上述须经三分之二或以上董事同意的事项外，恒诺基和健赞生物是否存在其他重大事项；刘增玉方是否能够通过该董事会决议机制实现对北京恒诺基及健赞生物的控制及其依据，请发行人结合上述情况进一步说明发行人是否实现对北京恒诺基的共同控制；

（一）北京恒诺基和健赞生物日常经营过程中发行人通过董事孟坤参与北京恒诺基及健赞生物经营决策、提出反对意见、实施共同控制的具体体现

1、北京恒诺基日常经营过程中发行人通过董事孟坤参与经营决策、提出反对意见、实施共同控制的具体体现

2015 年，发行人收购北京恒诺基 51%股权后至今，北京恒诺基的股东及股权结构变动如下：

时间	股东名称及股权比例
2015 年 1 月 12 日至 2018 年 5 月 2 日	侯维凤持有 9%股权，王璐持有 40%股权，北京盛诺基持有 51%股权
2018 年 5 月 3 日至今	刘伟持有 49%股权，北京盛诺基持有 51%股权

根据北京恒诺基的章程，北京恒诺基股东会由全体股东组成，股东会是北京恒诺基的权力机关，股东会对审议事项作出任何决议均应由代表三分之二以上表决权的股东表决通过。股东会的审议事项主要包括：（1）决定公司的经营方针和投资计划；（2）选举和更换董事，决定有关董事的报酬事项；（3）选举和更换由股东代表出任的监事，决定有关监事的报酬事项；（4）审议批准董事会的报告；（5）审议批准监事的报告；（6）审议批准公司的年度财务预算方案和决算方案（7）审议批准公司的利润分配方案和弥补亏损的方案；（8）对公司增加或减少

注册资本作出决议；（9）对公司发行公司债券作出决议；（10）对股东向股东以外的人转让出资作出决议；（11）对公司合并、分立、变更公司形式、解散和清算等事项作出决议；（12）修改公司章程。

自发行人成为北京恒诺基股东至今，北京恒诺基召开过 6 次股东会，审议事项主要为转让股权、成立股东会、选举董事。具体情况如下：

时间	会议	参会方	主要事项
2015 年 1 月 12 日	股东会	王璐、侯维凤	向北京盛诺基转让股权事项
2015 年 1 月 12 日	股东会	王璐、侯维凤、北京盛诺基	1、成立新股东会； 2、聘任孟坤为经理； 3、选举孟坤、刘增玉、许松山为董事
2018 年 4 月 10 日	股东会	王璐、侯维凤、北京盛诺基	免去许松山董事职务，选举刘伟成为董事
2018 年 5 月 3 日	股东会	王璐、侯维凤、北京盛诺基	王璐、侯维凤向刘伟转让股权事项
2018 年 5 月 3 日	股东会	北京盛诺基、刘伟	成立新股东会
2021 年 1 月 15 日	股东会	北京盛诺基、刘伟	免去股东共同委派刘增玉董事职务，选举股东共同委派的新董事 Hongjun Li
2021 年 3 月 24 日	股东会	北京盛诺基、刘伟	1、同意北京盛诺基以持有的 51% 股权提供质押担保； 2、同意北京盛诺基和刘伟按照各自出资比例进行增资
2021 年 4 月 22 日	股东会	北京盛诺基、刘伟	1、同意注册资本增加至 4,175.08 万元； 2、同意北京盛诺基和刘伟认缴出资额分别增加至 2,129.29 万元和 2,045.79 万元

上述 8 次股东会中，2015 年 1 月 12 日的股东会审议向发行人转让股权事项，因此不涉及发行人的参会；其余 7 次股东会审议的事项属于股东大会行使职权的范围，孟坤作为北京盛诺基委派代表参与并投票表决，上述审议事项由参会股东表决一致同意通过。

根据《合作协议》及北京恒诺基章程，北京恒诺基董事会设 3 人，其中发行人有权推荐 1 名、合营方有权推荐 1 名，其余 1 名由合营双方共同推选。自发行人成为北京恒诺基股东以来，北京恒诺基的董事会及监事构成及变动如下：

时间	董事构成及委派方	监事
2015 年 1 月	刘增玉（对方委派）、孟坤（发行人委派）、许松山（共同委派）	陈垒
2018 年 5 月	刘伟（对方委派）、孟坤（发行人委派）、刘增玉（共同委派）	陈垒

时间	董事构成及委派方	监事
2021 年 1 月	刘伟（对方委派）、孟坤（发行人委派）、Hongjun Li（共同委派）	陈垒

其中刘伟为刘增玉之子，许松山是合营双方共同推选的董事，时任北京诺思兰德生物技术股份有限公司（430047）董事长，与孟坤、刘增玉无其他关联关系。

根据北京恒诺基章程，董事会的审议表决事项主要包括：（1）负责召集股东会，并向股东会报告方案；（2）执行股东会决议；（3）决定公司的经营计划和投资方案；（4）制定公司的年度财务预算方案，决算方案；（5）制定公司的利润分配方案和弥补亏损方案；（6）制定公司增加或者减少注册资本的方案；（7）拟定公司合并、分立、变更公司形式、解散的方案；（8）决定公司内部管理机构的设置；（9）根据经理的提名，聘任或者解聘公司副经理、财务负责人，决定其报酬事项；（10）制定公司的基本管理制度。

自发行人成为北京恒诺基股东并委派董事以来，北京恒诺基召开的董事会情况如下：

时间	会议	参会方	事项
2015 年 1 月 12 日	董事会	刘增玉、孟坤、许松山	选举刘增玉为董事长
2018 年 5 月 3 日	董事会	刘伟、孟坤、刘增玉	免去刘增玉董事长职务，选举刘伟为董事长

上述 2 次董事会中，孟坤作为北京盛诺基委派董事参与并投票表决，上述审议事项由参会董事表决一致同意通过。

综上所述，北京恒诺基日常经营过程中发行人通过单独及共同委派董事，并由孟坤参与经营决策、实施共同控制。所有表决事项均由全体股东/董事一致表决通过，董事孟坤没有提出过反对意见。

2、健赞生物日常经营过程中发行人通过董事孟坤参与经营决策、提出反对意见、实施共同控制的具体体现

2015 年，健赞生物变更为北京恒诺基 100%持有。根据健赞生物的章程，北京恒诺基作为唯一股东，行使下列职权：

（1）决定公司的经营方针和投资计划；（2）选举和更换非由职工代表担任的董事、监事，决定有关董事、监事的报酬事项；（3）审议批准董事会的报告；

(4) 审议批准监事的报告；(5) 审议批准公司的年度财务预算方案、决算方案；
(6) 审议批准公司的利润分配方案和弥补亏损的方案；(7) 对公司增加或减少注册资本作出决议；(8) 对公司发行公司债券作出决议；(9) 对公司合并、分立、解散、清算或者变更公司形式作出决议；(10) 修改公司章程。

自北京恒诺基成为健赞生物的股东至今，健赞生物召开过 3 次股东会。具体情况如下：

时间	会议	参会方	主要事项
2015 年	股东会	北京恒诺基	1、同意公司注册资本增加至 2.1 亿人民币，由股东北京恒诺基医药科技有限公司以货币方式认缴出资 2.1 亿元； 2、同意委派刘增玉、孟坤、许松山为公司董事，委派刘增玉为公司董事长； 3、同意委派陈垒为公司监事； 4、同意修改公司章程。
2018 年	股东会	北京恒诺基	1、同意免去许松山的董事职务； 2、同意委派刘伟为董事。
2021 年	股东会	北京恒诺基	同意免去刘伟董事职务，委派 Hongjun li 为公司新董事

根据公司章程，健赞生物董事会设 3 人，由股东委派和更换，健赞生物的董事会及监事构成及变动如下：

时间	董事构成及委派方	监事
2015 年 3 月	刘增玉、孟坤、许松山	陈垒
2018 年 5 月	刘伟、孟坤、刘增玉	陈垒
2021 年 1 月	孟坤、刘增玉、Hongjun Li	陈垒

其中刘伟为刘增玉之子，许松山是股东恒诺基之合营双方股东共同推选的董事，时任北京诺思兰德生物技术股份有限公司（430047）董事长，与孟坤、刘增玉无其他关联关系。

根据健赞生物章程，如下事项须经董事会审议，且须经三分之二或以上董事同意，其他事宜需经过半数董事同意：(1) 决定公司内部管理机构的设置；(2) 决定聘任或者解聘公司经理及其报酬事项，并根据经理的提名决定聘任或解聘公司副经理、财务负责人及其报酬事项；(3) 处理公司日常经营、财务管理、合作研发安排；(4) 年度预算之外，单独超过人民币 1,000,000 元，或者一个财政年度内累积超过人民币 10,000,000 元的合同、对外投资、担保或借款或往来款；(5) 在诉讼、仲裁或任何其他程序中承认部分或全部诉讼请求、自行和解或放弃、变

更、增加其请求或其他权利、反诉、提出或申请撤回上诉；（6）确定工程款、相关贷款及其利息成本等与研发实验楼工程建设相关的款项及合同包括但不限于总包合同及监理合同，选择物业管理公司及签署相关合同，其他重大合同签署；（7）以公司资产提供任何对外担保；（8）在公司惯常业务经营之外许可或以其他方式处分公司的任何专利、著作权、商标或其他知识产权；（9）对公司的任何会计政策、规范或原则作出重大变更；（10）公司发行任何证券、债券或承担发行任何证券的任何义务；（11）决定设立或撤销分支机构；（12）审议和批准公司基本管理制度。

自北京恒诺基成为健赞生物股东以来，健赞生物召开的董事会情况如下：

时间	会议	参会方	事项
2015 年 3 月 20 日	董事会	刘增玉、孟坤、 许松山	同意解聘吴斌总经理职务 同意聘任孟坤为公司经理

上述董事会中，孟坤作为委派董事参与并投票表决，上述审议事项由参会董事表决一致同意通过。

健赞生物经营过程中，除解聘/聘任总经理事务外，未就其他事项召开董事会；就健赞研发试验楼施工过程中总包方及监理方的选聘虽未召开董事会审议，但均已在合营双方签订的《合作协议》进行约定，其中刘增玉方负责选聘施工总包方施工单位河北省第二建筑工程有限公司，发行人主导推荐了工程监理公司北京方圆工程监理有限公司（曾经为发行人子公司山东坤诺基药业有限公司的工程监理方）作为监理方，负责包括但不限于对研发实验楼的工程建设进行质量监控、验收，并对建设工程进行财务预算和成本控制。因此，健赞实验楼在建设期间的重要决策已由发行人和合营方在日常经营中一致同意。

综上所述，健赞生物日常经营过程中发行人通过孟坤作为经理参与经营决策、并通过北京恒诺基对健赞生物实施共同控制。所有表决事项均经北京恒诺基审议通过，董事孟坤没有提出过反对意见。

（二）结合北京恒诺基和健赞生物主营业务、日常经营事项，说明除上述须经三分之二或以上董事同意的事项外，恒诺基和健赞生物是否存在其他重大事项

2015 年发行人与刘增玉方签订《合作协议》对合作事宜进行约定，设立北京恒诺基目的是用以收购健赞生物，健赞生物是研发试验楼实施主体，建设资金

由双方股东提供。

除须经三分之二或以上董事同意的事项外，不存在其他重大事项。北京恒诺基及健赞生物后续建设、使用、运营等其他事项均由双方股东在《合作协议》中作出明确约定。北京恒诺基及健赞生物后续运营过程中若发生重大事项，将严格履行公司章程中规定的内部决策程序。

（三）刘增玉方不能通过该董事会决议机制实现对北京恒诺基及健赞生物的控制及其依据，请发行人结合上述情况进一步说明发行人是否能实现对北京恒诺基的共同控制

1、刘增玉方不能通过该董事会决议机制实现对北京恒诺基及健赞生物的控制

（1）北京恒诺基及健赞生物董事会运行情况

自发行人成为北京恒诺基股东并委派董事以来，北京恒诺基召开的董事会情况如下：

时间	会议	参会方	事项
2015 年 1 月 12 日	董事会	刘增玉、孟坤、许松山	选举刘增玉为董事长
2018 年 5 月 3 日	董事会	刘伟、孟坤、刘增玉	免去刘增玉董事长职务，选举刘伟为董事长

自北京恒诺基成为健赞生物股东以来，健赞生物召开的董事会情况如下：

时间	会议	参会方	事项
2015 年 3 月 20 日	董事会	刘增玉、孟坤、许松山	同意解聘吴斌总经理职务 同意聘任孟坤为公司经理

自刘增玉和刘伟 2018 年 5 月担任北京恒诺基和健赞生物董事，占据 2/3 席位以来，北京恒诺基及健赞生物均未召开过董事会会议，故刘增玉方未通过董事会决议机制，凭借董事会多数席位控制北京恒诺基及健赞生物。

（2）北京恒诺基改选董事

2021 年 1 月，发行人作为股东提议变更北京恒诺基董事，并于 2021 年 1 月 15 日召开北京恒诺基股东会，经一致同意，免去原董事刘增玉职务，合营股东双方出具董事委派函，选举共同委派的独立第三方 Hongjun Li 作为新董事，组成新一届董事会。发行人已与合营方协商完成共同委派董事更换，继续由双方共同

控制北京恒诺基及健赞生物，发行人可通过行使股东权利及董事权利持续保障其在健赞生物的权益不受损害。

2、发行人能够实现对北京恒诺基的共同控制

（1）北京恒诺基及健赞生物作为有限公司，其最高权力机关为股东会或其唯一股东。董事会需按照公司章程中规定的权限对相关事项进行决策，涉及需要股东会/股东决定的重大事项，需形成方案后提交股东会审议并表决通过。股东会对审议事项作出任何决议均应由代表三分之二以上表决权的股东表决通过，任何一方都无法单独通过决议。

（2）自刘增玉和刘伟 2018 年 5 月担任北京恒诺基和健赞生物董事，占据 2/3 席位以来，北京恒诺基及健赞生物均未召开过董事会会议。除董事会需经三分之二或以上董事同意的事项外，北京恒诺基及健赞生物不存在其他重大事项。北京恒诺基及健赞生物后续建设、使用、运营等其他事项均由双方股东在《合作协议》中作出明确约定。

（3）发行人为解决历史上对健赞生物资金拆借且短时间健赞生物无稳定现金流偿还的问题，采取以剩余欠款账面余额抵扣租金的方式解决。为了保证交易对双方股东的公允性，于 2020 年 11 月发行人与合营方、健赞生物共同协商签署《合作协议补充协议》，合营双方股东约定以相同单价租赁健赞生物研发试验楼。合营双方股东共同协商确定后续出租经营活动。

综上所述，发行人持有北京恒诺基 51%股权，并通过董事孟坤参与北京恒诺基及健赞生物的经营决策，双方股东对北京恒诺基构成共同控制。

二、实际控制人孟坤及其关联方与刘增玉、刘伟父子及其关联方是否存在除已披露的健赞生物之外的利益安排或其他约定，刘增玉、刘伟父子是否实质上构成孟坤的关联方或利益共同体，通过未来付款义务抵偿对发行人欠款的方式是否能够清理资金占用的情形，该安排如何保障发行人利益；

（一）除刘增玉对发行人的股权投资、发行人与刘伟的合营安排以及健赞物业对发行人的物业管理服务外，实际控制人孟坤及其关联方与刘增玉、刘伟父子及其关联方之间不存在其他利益安排或其他约定情况

1、实际控制人孟坤及其关联方与刘增玉、刘伟父子及其关联方之间的利益

安排或其他约定情况

根据发行人、发行人实际控制人孟坤及其控制企业、刘增玉、刘伟、Chaoying Shen（沈超英）出具的确认函，截至该等确认函出具之日，除下述利益关系外，实际控制人孟坤及其关联方与刘增玉、刘伟父子及其关联方之间不存在任何其他利益安排或约定：（1）刘增玉为发行人直接股东，持有发行人 2.3952%股份；（2）刘伟为发行人在北京恒诺基的合营股东，双方通过北京恒诺基投资健赞生物；（3）刘伟控制企业健赞物业向发行人提供物业管理服务。

2、刘增玉、刘伟父子不构成孟坤的关联方或利益共同体

根据发行人实际控制人孟坤以及刘增玉、刘伟分别出具的确认函，刘增玉、刘伟与发行人实际控制人孟坤之间不存在任何关联关系或一致行动关系，刘增玉、刘伟父子不构成孟坤的关联方或利益共同体。

（二）通过未来付款义务抵偿对发行人欠款的方式是否能够清理资金占用的情形，保障发行人利益的措施

1、健赞生物对发行人的欠款系发行人历史上根据合营双方在《合作协议》中的约定对健赞生物进行资金投入所形成，目前研发实验楼已建设完毕

根据发行人与合营方签署的《合作协议》，健赞生物的收购、研发实验楼工程建设和日后运营中产生的费用，各方按照其在北京恒诺基的股权比例分配。健赞生物对发行人的欠款系发行人历史上根据合营双方在《合作协议》中的约定对健赞生物进行资金投入所形成，该等资金的主要用途为研发实验楼的建设，具备合理性。截至目前，健赞生物已完成研发实验楼建设，并取得编号为京（2018）昌不动产权第 0040112 号的《不动产权证》。

2、健赞生物现阶段无法形成稳定的经营收入，客观上不具备通过银行贷款融资等方式筹集资金向发行人偿还全部欠款的能力

根据合营双方的约定，截至目前，健赞生物将研发实验楼全部租赁给北京恒诺基的两名股东使用（且承租方均未以现金方式向健赞生物实际支付租金），因此在研发实验楼建成后健赞生物尚无法形成稳定的营业收入；根据前期与银行的接洽沟通，考虑到健赞生物目前经营状况，其客观上不具备通过银行贷款融资等方式筹集资金向发行人偿还全部欠款的能力。

3、健赞生物对发行人的前期欠款已计息，部分欠款已偿还，且各方已就剩余欠款账面余额抵扣租金的清理方案达成一致，该安排可以保障发行人利益

根据发行人、健赞物业与健赞生物签署的《合作协议之补充协议》、健赞生物与健赞物业签署的《房屋租用协议》，以及发行人先后与健赞生物签署的房屋租用协议：（1）发行人已与健赞生物约定就前期欠款按照同期一年期银行贷款基准利率计算利息；（2）发行人、健赞物业及健赞生物就欠款清理方案达成一致，健赞生物已向发行人偿还前期欠款 1,734.02 万元；（3）发行人及合营方同意将其对健赞生物的欠款账面余额抵扣未来应向健赞生物支付的 15 个季度的租金，考虑免租期安排，截至 2023 年 9 月 30 日，发行人与健赞生物的账面余额均抵扣至零，欠款清理完成。上述清理方案执行后，不存在关联方对发行人的资金占用，不存在损害发行人利益的情形。

4、发行人已与合营方协商完成共同委派董事更换，可与合营方共同控制北京恒诺基及健赞生物，发行人通过行使股东权利及董事权利可持续保障发行人利益不受损害

根据北京恒诺基、健赞生物现行有效的公司章程，北京恒诺基、健赞生物就重大事项作出决策，应经北京恒诺基、健赞生物的董事会或股东会审议通过后方可实施。

发行人已与合营方就变更北京恒诺基、健赞生物中双方共同委派董事事宜达成一致，同意将原共同委派的董事变更为独立第三方 Hongjun Li；2021 年 1 月 15 日，北京恒诺基、健赞生物已分别就董事变更事宜作出股东会决议/股东决定。根据北京市昌平区工商局于 2021 年 3 月 30 日出具的《备案通知书》，发行人与合营方向北京恒诺基、健赞生物共同委派的董事均已由刘增玉变更为 Hongjun Li。上述董事变更完成后，发行人可继续通过单独及共同委派的董事在北京恒诺基、健赞生物董事会行使权利并作为北京恒诺基持股 51%的股东行使股东权利，以持续保障发行人的利益。

（三）核查程序及核查意见

1、核查程序

就上述事项，本保荐机构及发行人律师履行了以下核查程序：

- (1) 取得发行人、发行人实际控制人孟坤及其控制企业、刘增玉、刘伟、Chaoying Shen（沈超英）就利益安排或约定情况出具的确认函；
- (2) 查阅北京恒诺基、健赞生物的公司章程、工商档案等文件；
- (3) 审阅发行人的工商档案等文件，并通过国家企业信用信息公示系统对发行人实际控制人控制企业、刘伟控制企业的基本情况进行核查；
- (4) 查阅盛诺基有限/发行人分别与健赞生物签署的《房屋租用协议》《房屋租用补充协议》《房屋租用协议补充协议之二》，与北京坤诺基、北京恒诺基、健赞生物签署的《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》，与侯维凤、王璐签署的《合作协议》，与健赞生物、健赞物业签署的《合作协议之补充协议》；
- (5) 取得健赞生物向发行人偿还欠款的付款凭证；
- (6) 取得北京恒诺基及健赞生物就董事变更事项作出的会议决议/决定；
- (7) 取得 Hongjun Li 的身份证明、简历及对其进行访谈的记录等文件，对 Hongjun Li 与发行人、发行人实际控制人以及刘增玉及其控制企业的关联关系、利益安排等事项进行了解。

2、核查意见

经核查，本保荐机构及发行人律师认为：

- (1) 除刘增玉对发行人的股权投资、发行人与刘伟的合营安排以及健赞物业对发行人的物业管理服务外，实际控制人孟坤及其关联方与刘增玉、刘伟父子及其关联方之间不存在其他利益安排或约定情况，刘增玉、刘伟父子不构成孟坤的关联方或利益共同体；
- (2) 健赞生物对发行人的欠款系发行人历史上根据合营双方在《合作协议》中的约定对健赞生物进行资金投入所形成，目前研发实验楼已建设完毕；健赞生物现阶段无法形成稳定的经营收入，客观上不具备通过银行贷款融资等方式筹集资金向发行人偿还全部欠款的能力；健赞生物对发行人的前期欠款已计息，部分欠款已偿还，且各方已就剩余欠款账面余额抵扣租金的清理方案达成一致，该安排可以保障发行人利益；发行人已与合营方协商完成共同委派董事更换，可与合营方共同控制北京恒诺基及健赞生物，发行人通过行使股东权利及董事权利可持

续保障发行人利益不受损害。

三、结合刘增玉入股发行人时间、入股价格的公允性等，进一步说明刘增玉入股发行人与健赞生物利益安排是否构成一揽子交易。

（一）刘增玉入股发行人时间、入股价格的公允性

2010 年 8 月，刘增玉委托配偶 Shen Chaoying 女士认购盛诺基 BVI523,704 股股份，入股价格与同期其他股东认购价格一致，为 1.91 美元/股。

2011 年 12 月 10 日，刘增玉以 1.91 美元/股的价格受让 RCI 所持盛诺基 BVI119,956 股股份并委托 RCI 代持，受让价格与同期受让 RCI 股份的投资人的受让价格一致。

2011 年 12 月 22 日，刘增玉以 2.5 美元/股的价格受让 RCI 所持盛诺基 BVI400,000 股股份并委托 RCI 代持，受让价格与 2012 年初盛诺基 BVI 其他股东对外转让股份的转让价格一致。

2015 年 6 月 15 日，刘增玉以 20 元人民币/股的价格受让 RCI 所持盛诺基 BVI100,000 股股份并委托 RCI 代持，受让价格参照最近一轮融资价格 3.02 美元/股（合人民币约 18.78 元/股）进行确定。

2015-2016 年拆除 VIE 架构期间，刘增玉同意 Shen Chaoying、RCI 接受盛诺基 BVI 的股份回购邀约，将被代持的股份全部转让给盛诺基 BVI，并在境内受让盛诺基 BVI 所持盛诺基有限 55.6010 万美元出资额，受让价格为 1 美元/1 美元注册资本，与同期受让盛诺基 BVI 出让股权的其他投资人的受让价格一致。在盛诺基 BVI 投资人回归境内过程中，刘增玉与 Shen Chaoying、RCI 的股份代持关系解除，代持股份全部还原，各方不存在任何纠纷。

2019 年 4 月，刘增玉受让赤壁欣诺康所持盛诺基有限 8.4595 万美元出资额，受让价格约 118.21 元人民币/1 美元注册资本，与同期受让赤壁欣诺康出让股权的其他投资人的受让价格一致。

综上所述，刘增玉入股价格是公允的。

（二）进一步说明刘增玉入股发行人与健赞生物利益安排是否构成一揽子交易

《企业会计准则第 33 号—合并财务报表》第五十一条规定：“各项交易的条款、条件以及经济影响符合下列一种或多种情况，通常表明应将多次交易事项作为一揽子交易进行会计处理：1）这些交易是同时或者在考虑了彼此影响的情况下订立的；2）这些交易整体才能达成一项完整的商业结果；3）一项交易的发生取决于其他至少一项交易的发生；4）一项交易单独考虑时是不经济的，但是和其他交易一并考虑时是经济的。”

在实际运行过程中，健赞生物利益安排包括但不限于：

1、北京恒诺基收购健赞 100%股权；2、发行人收购北京恒诺基 51%的股权；3、北京恒诺基和健赞生物在建设研发实验楼过程中，向双方股东借款、利息成本的决策均以合营双方股东协商确定；4、研发实验楼建设完毕后，健赞生物对双方股东拆借资金的偿还及租赁期限、免租期、租赁价格等条件也均通过签署《合作协议补充协议》的方式协商确定。

刘增玉入股发行人与健赞生物利益安排属于两个独立性交易，不构成一揽子交易，具体原因如下：

1、各项交易均具有独立的商业目的，并非是在考虑彼此影响的情况下订立的

刘增玉了解并认可发行人的在研项目和企业价值，因此对发行人多次进行投资，入股价格与同期投资方的价格均一致。具体请参见本回复“问题 3.2”之“三、结合刘增玉入股发行人时间、入股价格的公允性等，进一步说明刘增玉入股发行人与健赞生物利益安排是否构成一揽子交易”之“（一）刘增玉入股发行人时间、入股价格的公允性”的回复。

考虑到健赞研发试验楼前期建设情况，以及刘增玉在商业地产及建筑方面具有一定的经验积累，刘增玉方通过协调企业、当地政府及园区管委会等各方关系，争取到以较优惠的价格收购健赞生物的商业机会。2014 年 5 月，侯维凤、王璐成立合营公司北京恒诺基，持有其 100%股权，北京恒诺基于 2015 年 4 月收购健赞生物 100%的股权。考虑到发行人对办公、研发用途的房产的长期需求，2015 年 10 月，发行人向侯维凤、王璐收购北京恒诺基 51%股权，并合作建设健赞研发试验楼。

综上所述，上述两项交易均具有各自独立的商业目的，并非是在考虑彼此影响的情况下订立的。

2、各项交易均具有独立的商业实质，并非整体才能达到一项完整的商业结果

发行人是一家以中药现代化和生物科技相结合，专注于肝细胞癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤等具有临床迫切需求和良好市场前景的多个恶性肿瘤领域，以中药创新药为先导，并延伸布局化学创新药和生物大分子创新药的医药研发企业。发行人拥有多样化的在研药品管线，分别处于药物研发的不同阶段。刘增玉了解并认可发行人的在研项目和企业价值，因此 2010 年至 2019 年期间，对发行人进行投资，入股价格与同期投资方的价格均一致，相关投资款项均已足额实缴完毕。

2009 年，美国医药企业健赞全球获批于园内设立亚太研发中心并成立子公司健赞生物，后由于自身战略规划调整项目中止。为此，发行人与刘增玉方通过合营公司北京恒诺基合作收购健赞生物。

两个交易为无交集的不同商业谈判对象；交易发生在不同的时间点，并且时间间隔较长；两个交易的相关合同和协议均单独签署和生效，互相不关联。

上述两个交易均履行商业谈判、单独作价、单独交易，均各自为独立交易，并非需要组合或整体才能达到一项完整的商业结果。

3、每项交易均有独立的商业安排，各项交易的发生并不取决于其他交易的发生

刘增玉了解并认可发行人的在研项目和企业价值，因此对发行人进行投资，入股价格与同期投资方的价格均一致。北京恒诺基与健赞生物原股东健赞全球签署的《股权转让协议》，北京恒诺基向健赞全球支付 4,000 万元人民币等值欧元用于收购健赞生物 100%股权，上述款项已于 2015 年 10 月全额支付。发行人及合营方对北京恒诺基出资额合计 4,000 万元，全额用于支付对健赞生物的收购款。

上述两个交易之间并无直接的因果关系，均具有各自独立的商业安排，各项交易的发生并不取决于其他交易的发生。

4、各项交易均单独作价且价格公允，各项交易单独考虑时均是经济且合理的

刘增玉在 2010 年至 2019 年期间对发行人进行投资，入股价格与同期投资方的价格均一致。刘增玉入股发行人的价格是公允的，具体详见“3.2”之“三、结合刘增玉入股发行人时间、入股价格的公允性等，进一步说明刘增玉入股发行人与健赞生物利益安排是否构成一揽子交易”。

综合考虑合营方在获取商业机会中的作用、后续建设大楼规划分工情况、收购时点健赞生物资产的商业利益、后续预期带来的资产价值提升以及对发行人经营场所稳定性的帮助等因素，北京恒诺基以人民币 4,000 万元成本取得健赞生物 100%股权的交易具有商业合理性。

上述两项交易均单独作价，各项交易单独考虑时，交易价格均是经济且合理的。

综上所述，刘增玉入股发行人与健赞生物利益安排属于两个独立性交易，不构成一揽子交易。

（三）请申报会计师核查问题（1）（3），并发表明确意见。

1、核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

（1）获取股权转让协议、股东变更决议、公司章程、工商变更资料和银行回单，与管理层讨论购买北京恒诺基的交易背景和目的；

（2）查看刘增玉入股发行人的股权转让合同及银行回单，获取同期其他投资者的投资协议并比较价格，分析入股价格的公允性；

（3）询问刘增玉和发行人并了解刘增玉入股发行人和恒诺基购买健赞生物 100%股权、发行人购买恒诺基 51%股权的情况，分析有关交易的商业目的和其他考虑因素。

2、核查意见

经核查，申报会计师认为：

（1）发行人对北京恒诺基和健赞生物日常经营过程中发行人通过董事孟坤参与恒诺基及健赞生物经营决策、提出反对意见、实施共同控制的具体体现和结合恒诺基和健赞生物主营业务、日常经营事项，说明除上述须经三分之二或以上董事同意的事项外，恒诺基和健赞生物是否存在其他重大事项的分析与我们了解的相关信息基本一致；

（2）刘增玉方不能通过该董事会决议机制实现对北京恒诺基及健赞生物的控制，发行人能实现对北京恒诺基的共同控制；

（3）刘增玉入股发行人的价格是公允的，刘增玉入股发行人与健赞生物利益安排不构成一揽子交易。

四、孟坤及其关联方与刘增玉、刘伟父子及其关联方的资金往来情况，详细说明各项资金往来的原因、资金来源，并对是否存在异常资金往来发表明确意见

（一）核查范围

1、拟核查对象

保荐机构和申报会计师在前期尽职调查和已获取的底稿资料的基础上，通过公开途径查询进行复核后，确定将以下相关主体纳入核查范围：（1）发行人、发行人实际控制人孟坤、孟坤实际控制的企业、孟坤的一致行动人、孟坤的配偶、父母、兄弟姐妹（“发行人相关方”）；（2）刘增玉、刘伟、Chaoying Shen（沈超英）、王璐、侯维凤，以及前述主体分别控制的企业（“刘增玉相关方”），具体包括：

序号	拟核查对象	备注
1.	北京盛诺基医药科技股份有限公司	发行人
2.	孟坤	发行人实际控制人
3.	王润菁	孟坤配偶
4.	孟庆善	孟坤父亲
5.	孟向阳	孟坤兄弟姐妹
6.	孟瑜	孟坤兄弟姐妹
7.	孟君	孟坤兄弟姐妹
8.	孟琳	孟坤兄弟姐妹
9.	北京诺基健赞投资管理合伙企业（有限合伙）（以下简称“北京诺基健赞”）	孟坤控制的企业

序号	拟核查对象	备注
10.	赤壁欣诺康健康科技合伙企业（有限合伙）（以下简称“赤壁欣诺康”）	
11.	赤壁诺基康泰企业管理咨询中心（以下简称“赤壁诺基康泰”）	
12.	赤壁健赞达诚科技服务合伙企业（有限合伙）（以下简称“赤壁健赞达诚”）	
13.	Ever Prime Holdings Limited（以下简称“Ever Prime”）	孟坤的一致行动人
14.	Double Thrive International Limited（以下简称“Double Thrive”）	
15.	刘增玉	北京恒诺基医药科技有限公司（以下简称“北京恒诺基”）合营股东刘伟的父亲
16.	刘伟	北京恒诺基合营股东
17.	北京健赞物业管理有限公司（以下简称“健赞物业”）	刘伟控制的企业
18.	北京健赞康体科技发展有限公司	
19.	北京熙运国际科技有限公司（已注销）	
20.	天津健赞科技有限公司（已注销）	
21.	Chaoying Shen（沈超英）	刘增玉配偶、刘伟母亲
22.	北京颜腾伟业物业管理有限公司（以下简称“颜腾伟业”，已注销）	Chaoying Shen（沈超英）控制的企业
23.	王璐	北京恒诺基原合营股东
24.	侯维凤	北京恒诺基原合营股东

2、拟核查期间

在综合考虑发行人与合营方签署《合作协议》的时间（2015 年 9 月）以及发行人申请本次发行及上市的报告期（2017 年 1 月 1 日-2020 年 6 月 30 日）的基础上，保荐机构和申报会计师确定本次资金流水的拟核查期间为 2015 年 9 月 1 日至 2020 年 6 月 30 日。

3、核查对象提供的资料

保荐机构和申报会计师就本次核查事项向发行人发出核查文件清单及相关补充清单，要求发行人协调拟核查对象提供拟核查期间内的全部银行账户资金流水。

保荐机构和申报会计师获取了发行人确认并提供的与刘增玉相关方有关的明细表及资金凭证、孟坤确认并提供的孟坤及其关联方目前名下全部银行账户流

水, 以及经刘增玉相关方确认并提供的与发行人相关方发生往来的全部银行账户资金流水, 具体如下:

户名	序号	开户行	账户号	期间
孟坤	1	中国民生银行北京世纪金源支行	62262201****4035	2015.09.01-2020.06.30
	2	中国民生银行北京上地支行	62262201****7728	2015.09.01-2020.06.30
	3	莱商银行济南槐荫支行	62140301010****3317	2015.09.01-2020.06.30
	4	上海浦东发展银行北京清华园支行	62179206****3681	2015.09.01-2020.06.30
	5	招商银行股份有限公司北京清华科技园支行	62148501****8553	2015.09.01-2020.06.30
	6	中国建设银行北京生命园支行	62149900****1655	2017.01.01-2020.06.30
	7	北京银行上地支行	62311166****5687	2015.09.01-2020.06.30
	8	中国建设银行股份有限公司北京上地支行	62149900****3450	2015.09.01-2018.09.30
王润菁	1	北京银行官园支行	62311118****3259	2015.09.01-2020.06.30
	2	北京银行股份有限公司永定路支行	42216138****3925	2015.09.01-2017.02.08
孟庆善	1	中国邮政储蓄银行股份有限公司商丘市梁园区中意支行	6050691022****7380	2015.09.01-2020.06.30
孟向阳	1	上海浦东发展银行股份有限公司郑州分行	62179214****0233	2015.09.01-2020.06.30
	2	中国银行股份有限公司郑州建业路支行	62178880000****3066	2020.05.01-2020.6.30
孟瑜	1	中国农业银行股份有限公司商丘经济技术开发区支行	165011011****8988	2015.09.01-2020.6.30
孟君	1	中国建设银行股份有限公司郑州科技支行	62170024300****3404	2019.07.20-2020.6.30
	2	中国工商银行股份有限公司郑州科学大道支行	62172317020****8258	2015.09.01-2020.6.30
	3	中国工商银行股份有限公司郑州科学大道支行	62220217020****8568	2015.09.01-2020.6.30
孟琳	1	中原银行股份有限公司商丘开发区支行	62174810011****0001	2015.09.01-2016.12.31
	2	中原银行股份有限公司商丘睢阳路支行	62366000****3819	2015.09.01-2020.06.30
刘增玉	1	中国农业银行股份有限公司北京交道口支行	62284900100****7916	2015.9.1-2020.06.30
	2	中国银行股份有限公司北京德外支行	45635101008****9873	2015.12.10-2020.06.30
	3	招商银行股份有限公司北京分行德胜门支行	62313601****6888	2018.9.26-2020.06.30

户名	序号	开户行	账户号	期间
刘伟	1	中国农业银行股份有限公司北京惠新里支行	62284900100****0312	2015.9.06-2020.06.30
	2	招商银行股份有限公司北京北苑路支行	62313601****1111	2019.03.20-2020.06.30
Chaoying Shen (沈超英)	1	Royal Bank of Canada	***3073	2014.12.31-2020.06.30
王璐	1	中国民生银行股份有限公司北京魏公村支行	62262201****0870	2015.01.01-2015.12.31
	2	中国农业银行股份有限公司北京回龙观支行	62284600180****8877	2015.01.01-2020.06.30
侯维凤	1	中国民生银行股份有限公司北京魏公村支行	6226220****8030	2015.01.01-2020.06.30
健赞物业	1	中国农业银行北京惠新里支行	111911010****3638	2018.03.09-2020.06.30
北京诺基健赞	1	中国民生银行北京广渠门支行	6****2883	2016.01.01-2020.06.30
	2	上海浦东发展银行北京和平里支行	912800788013****0220	2018.8.01-2020.06.30
赤壁欣诺康	1	中国民生银行北京广渠门支行	6****6589	2016.01.01-2018.09.30
	2	上海浦东发展银行北京和平里支行	912800788013****0254	2018.10.01-2020.06.30
赤壁诺基康泰	1	上海浦东发展银行北京和平里支行	912800788019****0219	2018.8.01-2020.06.30
赤壁健赞达诚	1	上海浦东发展银行北京和平里支行	912800788011****0221	2018.8.01-2020.06.30
Ever Prime	1	招商银行股份有限公司	OSA1109218****2701	2016.05.01-2019.07.31
	2	招商银行股份有限公司	****5456	2019.02.13-2020.06.30
Double Thrive	1	招商银行股份有限公司	OSA1109218****2101	2016.04.01-2020.06.30

注：由于部分银行账户存在开立日期晚于中介机构拟定的核查起始日、卡号更新、账户注销等情形，故上述拟核查对象提供的银行账户资金流水的期间不完全一致。

（二）核查方式及核查结果

保荐机构和申报会计师对发行人提供的往来明细及银行账户资金流水等文件进行了审查，并就相关方之间发生的大额资金往来（指自然人单笔 20 万元及以上、企业单笔 100 万元以上的资金往来，以及未达到上述标准但是与同一交易对手频繁发生交易的资金往来）情况进行核查并与相关核查对象进行确认，并对多次出现的交易对手的资金往来进行了重点关注。对于核查对象资金流水中无交易对手方信息的情形，除与相关核查对象进行确认之外，保荐机构和申报会计师亦通过向银行电话问询核实原因。

在核查过程中，保荐机构和申报会计师从发行人相关方角度对其与刘增玉相关方之间在拟核查期间发生的大额资金往来明细进行了正向核查，并从刘增玉相关方角度对其与发行人相关方之间在拟核查期间发生的大额资金往来流水进行了反向验证。经核查，发行人相关方与刘增玉相关方之间存在以下资金往来：

1、实际控制人孟坤与王璐之间存在资金往来

王璐中国农业银行股份有限公司北京回龙观支行账户存在以下往来：

日期	交易金额（元）	摘要	交易对手方
2015.12.18	350,000.00	往来款	孟坤

根据中介机构对王璐的电话问询、对孟坤的现场问询、王璐提供的银行账户资金流水，以及孟坤、王璐出具的《关于资金往来情况的确认函》，上述往来系王璐出于家庭资金需求，向孟坤的借款，王璐已以现金形式向孟坤偿还完毕。相关交易资金来源系双方自有资金。孟坤的相关银行账户已注销，但孟坤已确认该笔往来以王璐提供的流水为准。

2、实际控制人孟坤控制的企业赤壁欣诺康与刘增玉之间存在资金往来

刘增玉招商银行股份有限公司北京分行德胜门支行账户与赤壁欣诺康上海浦东发展银行北京和平里支行账户存在以下大额资金往来：

日期	交易金额（元）	摘要	交易对手方
2018.10.17	-5,000,000.00	零售汇出汇款	赤壁欣诺康
2018.10.17	-5,000,000.00	零售汇出汇款	赤壁欣诺康

根据发行人提供的股权转让合同、付款凭证、赤壁欣诺康银行对账单及刘增玉提供的银行流水，上述交易金额系刘增玉受让赤壁欣诺康所持发行人股份的股权转让款项。根据刘增玉出具的《关于资金往来情况的确认函》，上述交易内容均系刘增玉与发行人之间的正常交易往来，资金来源系其自有资金。

3、发行人与刘增玉参股企业、Chaoying Shen（沈超英）控制的企业之间存在资金往来

根据保荐机构和申报会计师通过发行人提供的资料进行正向核查的结果，以及 Chaoying Shen（沈超英）出具的《关于资金往来情况的确认函》，Chaoying Shen（沈超英）实际控制的企业颜腾伟业曾与发行人发生资金往来，颜腾伟业已注销，

但 Chaoying Shen（沈超英）已确认其与发行人之间发生的相关交易往来凭证以发行人提供的情况为准。Chaoying Shen（沈超英）确认下表所列相关交易均系颜腾伟业与发行人之间的正常交易往来，颜腾伟业资金来源系其自有资金：

日期	交易金额（元）	交易对手方	情况说明
2016.03.07	2,080,000.00	发行人	发行人提供借款
2016.03.08	11,000,000.00	发行人	发行人提供借款
2016.4.13	-13,080,000.00	发行人	偿还发行人款项
2016.09.05	-9,800,727.90	发行人	借给发行人款项
2017.09.14	4,000,727.90	发行人	发行人还款
2017.11.08	5,000,000.00	发行人	发行人还款
2017.11.28	800,000.00	发行人	发行人还款

保荐机构和申报会计师获取了发行人提供的资金往来明细以及上述发行人与颜腾伟业之间往来的凭证及合同。根据合同内容，2016年3月7日，颜腾伟业因经营需要，向发行人借款2,080,000.00元；2016年3月8日，颜腾伟业因经营需要向发行人借款11,000,000.00元；2016年9月5日，发行人因公司经营的需要向颜腾伟业借款9,800,727.90元。发行人、颜腾伟业均已偿还前述往来款项。根据发行人出具的《关于资金往来情况的确认函》，上述交易中发行人资金来源系其自有资金。

根据发行人提供的资金往来明细、相关情况说明、以及发行人、Chaoying Shen（沈超英）和刘增玉出具的《关于资金往来情况的确认函》，发行人已将前述颜腾伟业与发行人之间相互借款的结算利息以咨询费和服务费的形式付款至刘增玉的参股企业北京恒大伟业投资顾问有限责任公司（以下简称“恒大伟业”）。具体情况如下：

日期	交易金额（元）	交易对手方	备注
2016.09.21	-38,000.00	恒大伟业	实验室设计咨询
2016.09.27	-62,000.00	恒大伟业	实验室设计咨询
2016.10.28	-150,000.00	恒大伟业	服务费
2016.12.16	-100,000.00	恒大伟业	服务费
2016.12.16	-100,000.00	恒大伟业	服务费
2016.12.28	-100,000.00	恒大伟业	服务费

保荐机构和申报会计师已获取上述交易的凭证及合同。根据发行人出具的

《关于资金往来情况的确认函》，上述交易资金来源系发行人自有资金。

4、发行人与王璐、侯维凤之间存在资金往来

(1) 王璐中国民生银行股份有限公司北京魏公村支行账户与发行人存在以下资金往来：

日期	交易金额（元）	摘要	交易对手方
2015.10.19	7,450,980.00	股权收购	发行人

根据发行人提供的《关于北京恒诺基医药科技有限公司之购买股权协议》、相关交易凭证及说明，上述银行流水所涉交易金额系发行人收购王璐所持北京恒诺基股权的股权收购款项。根据发行人出具的《关于资金往来情况的确认函》，上述交易款项资金来源系发行人自有资金。

(2) 侯维凤中国民生银行股份有限公司北京魏公村支行账户与发行人存在以下资金往来：

时间	交易金额（元）	摘要	交易对手方
2015.10.19	23,149,020.00	股权收购	发行人

根据发行人提供的《关于北京恒诺基医药科技有限公司之购买股权协议》、相关交易凭证及说明，上述银行流水所涉交易金额系发行人为收购侯维凤所持北京恒诺基股权的股权收购款项。根据发行人出具的《关于资金往来情况的确认函》，上述交易款项资金来源系发行人自有资金。

5、发行人与刘伟控制的企业健赞物业之间存在资金往来

健赞物业中国农业银行北京惠新里支行账户与发行人之间存在以下往来：

日期	交易金额（元）	交易对手方	情况说明
2019.03.12	120,000.00	发行人	装修服务费
2019.05.14	260,000.00	发行人	物业费
2019.08.05	588,035.40	发行人	制冷费
2019.08.08	415,999.48	发行人	物业费
2019.08.08	42,640.00	发行人	绿植养护费
2019.08.30	300,000.00	发行人	供暖费
2019.09.05	21,320.00	发行人	绿植费
2019.09.11	23.91	发行人	绿植费

日期	交易金额（元）	交易对手方	情况说明
2019.10.14	21,327.97	发行人	绿植费
2019.10.28	4,400.00	发行人	餐费
2019.11.01	6,260.00	发行人	餐费
2019.11.01	440.00	发行人	饭卡押金
2019.11.15	1,334,303.20	发行人	供暖费
2019.11.15	504,456.06	发行人	物业费
2019.11.15	21,327.97	发行人	绿植费
2019.12.13	263,943.50	发行人	装修保证金
2019.12.13	21,327.97	发行人	绿植费
2019.12.13	229,276.00	发行人	装修服务费
2019.12.13	183,943.50	发行人	装修管理费
2020.01.10	252,228.03	发行人	物业费
2020.01.17	21,327.97	发行人	绿植费
2020.02.19	21,327.97	发行人	绿植费
2020.03.11	21,327.97	发行人	绿植费
2020.04.16	21,327.97	发行人	绿植费
2020.04.16	478,269.00	发行人	物业费
2020.04.20	4,800.00	发行人	电费
2020.04.26	10,550.00	发行人	电费
2020.05.06	17,740.00	发行人	餐费
2020.05.06	637,692.00	发行人	制冷费
2020.05.12	767.55	发行人	水电费
2020.05.13	14,400.00	发行人	电费
2020.05.13	21,327.97	发行人	绿植费
2020.06.01	12,640.00	发行人	餐费
2020.06.12	6,317.22	发行人	水电费
2020.06.16	21,327.97	发行人	绿植费

经交叉核对发行人提供的与健赞物业交易往来明细，并根据发行人和健赞物业出具的《关于资金往来情况的确认函》，上述交易内容均系健赞物业与发行人相关方之间的正常交易往来，上述交易款项资金来源系发行人自有资金。

根据保荐机构和申报会计师获取的全部资料，除前述（一）-（五）情形之

外，发行人相关方与刘增玉相关方之间不存在其他资金往来。对于核查对象资金流水中无交易对手方信息的情形，经与核查对象进行确认及向银行了解情况，该等情形系开户主体活期与定期账户自动互转、消费、存取现金、银行柜面转账、理财兑付、理财归集等业务活动造成不显示交易对手方信息，非核查对象异常资金往来。

（三）核查程序及核查意见

1、核查程序

保荐机构和申报会计师履行了以下核查程序：

（1）审阅发行人前期提供的发行人相关方、刘增玉相关方的相关工商档案及相关情况调查表，通过企业信息网就发行人相关方、刘增玉相关方的基本情况进行核查；

（2）就发行人相关方、刘增玉相关方银行账户及资金流水事项向发行人发出核查清单及补充清单；

（3）查阅核查主体提供的银行账户资金流水、往来明细、凭证、合同等资料，并就具体情况向核查主体进行了解并取得其书面确认；

（4）查阅刘增玉、刘伟、健赞物业等相关方提供的银行账户资金流水，并就具体情况向刘增玉相关方进行了解并取得其书面确认；

（5）就相关方之间是否存在资金体外循环、特殊利益安排等情况取得核查主体出具的书面确认。

（6）就核查主体提供的流水中无交易对手方信息的情形，向银行电话询问，了解无交易对手信息的原因。

2、核查结论

经核查，保荐机构和申报会计师认为，在核查期间内，刘增玉相关方与发行人、发行人实际控制人孟坤及其关联方之间不存在异常资金往来。

五、发行人向健赞生物拆借资金的去向、支付对象，除支付的工资薪金外，是否存在流向刘增玉、刘伟及其关联方的情形，并发表明确意见

截至 2020 年 12 月 31 日，发行人、合营方对健赞生物累计拆借资金合计 8,783.50 万元，健赞生物在收购时点流动资产余额为 2,967.04 万元，主要为货币资金 2,566.76 万元。上述资金支持合计约为 1.18 亿元。

单位：万元

健赞生物主要资金来源		主要用途
1、合营双方资金累计拆借		主要用于在建工程建设、维护修缮以及 2015-2019 年公司运营费用： 1、在建工程支出约 9,043 万元； 2、完工后修缮费用约 1,068 万元； 3、2015-2019 年运营费用支出约 1,663 万元； 累计支出合计约 1.18 亿元
北京盛诺基	5,320.36	
合营方	3,463.14	
合计	8,783.50	
2、收购时点流动资产		
货币资金	2,566.76	
其他应收款	400.03	
预付账款	0.25	
合计	2,967.04	

健赞生物 2015-2019 年的主要经营内容为建造研发试验楼，主要资金用途为在建工程施工建设、后续修缮费用及运营费用。

（一）工程建设

根据北京中逸华税务师事务所于 2019 年 9 月出具的 2019[审]字第（006）号《健赞（北京）生物科技有限公司在建工程审核意见书》，经审核确认，健赞生物 2015 年-2019 年建设期间，在建工程支出合计 90,433,215.01 元，已转入投资性房地产，其中主要的支付情况如下：

单位：元

支付对象	总价款	款项性质
河北省第二建筑工程有限公司	50,919,784.75	工程施工费用
北京同盛安电力工程有限公司	6,552,318.18	电力工程款
莱芜市凯悦石业有限公司	4,812,400.00	石材款
三河市汇华装饰有限公司	3,535,199.00	钢结构工程款
双良节能系统股份有限公司	2,600,000.00	空调设备
北京华昌澳晟建筑工程有限公司	1,767,438.00	工程施工费用

支付对象	总价款	款项性质
北京市佳鸿建筑工程有限公司	1,529,126.00	装修款
北京世纪圣科通风设备有限公司	1,209,186.38	空调设备
北京龙安华诚建筑设计有限公司	1,072,000.00	设计费
北京德利天成建筑工程有限公司	950,000.00	装修款
北京金翼泰格机电安装有限公司	865,000.00	空调设备
北京华建安泰建筑工程有限公司	730,422.00	防水工程
北京方圆工程监理有限公司	669,490.00	监理费
北京卅思云科技股份有限公司	645,455.00	工程施工费用
北京兴基恒业建筑工程有限责任公司	597,618.00	防水工程
华奥石材香河有限公司	597,087.38	石材款
北京北七家鸿悦不锈钢制品销售部	552,088.18	材料费
北京御风电力工程有限公司	520,000.00	电力工程款
北京鑫方盛五金交电有限公司	444,717.36	材料费
北京展创丰华工程项目管理有限公司	307,329.00	招投标代理费
北京顺昌盛隆石材经营部	300,000.00	石材款
北京隆兴顺达市政建筑工程有限公司	272,727.27	工程施工费用
大泓装饰工程香河有限公司	271,250.00	材料费
中外建华诚城市建筑规划设计有限公司	256,604.00	设计费
北京斯丁博科技发展有限公司	222,530.00	材料费
北京京禹达建筑装饰集团有限公司	160,000.00	工程施工费用
北京远东美居建材有限公司	128,141.60	材料费
北京舒驰美德建筑装饰	102,035.35	材料费
香河桂隆石制工艺品有限公司	97,087.39	材料费
文安县康耐森木业有限公司	93,103.45	材料费
北京腾隆缘商贸有限公司	71,551.72	材料费
北京家和家美家居市场有限公司十里河家具市场分公司	70,000.00	材料费
北京盛京汇建材销售中心	67,670.00	材料费
北京四方伟业有限公司	61,199.00	材料费
其他	7,382,656.00	运输费、材料费等
总计	90,433,215.01	

（二）修缮费用

单位：万元

用途	2019 年	2020 年	合计
材料款	104.39	68.65	173.04
工程款	216.53	136.31	352.84
维护费	-	1.47	1.47
装修款	101.10	5.31	106.41
道路、绿化及其他支出	478.32	-	478.32
总计	900.34	211.74	1,112.08

健赞生物的修缮费用主要为试验楼完工后发生的向第三方采购的材料、设备以及工程、维护、装修服务。健赞生物未与合营股东双方发生交易，支付明细如下表所示：

单位：元

支付对象	总价款	款项性质
北京华昌澳晟建筑工程有限公司	3,201,407.77	装修款、工程款
国艺天成建设工程技术有限公司	1,089,449.55	工程款
北京世纪圣科通风设备有限公司	491,150.45	材料款
北京达人众诚消防技术服务有限责任公司	268,446.60	材料款
香河县通元隆盛石材经营部	310,275.88	材料款
河北京威正信门窗有限公司	176,991.16	材料款
其他	5,146,682.66	绿化及其他支出
总计	10,684,404.07	

（三）运营费用

单位：万元

项目	2020 年	2019 年	2018 年	2017 年	2016 年	2015 年 10-12 月	合计
工资	29.20	32.19	501.50	255.21	100.39	7.64	926.13
办公/差旅费	-	12.86	92.35	12.80	21.10	7.24	146.35
水电费	4.00	4.19	25.89	33.56	1.32	2.33	71.29
中介服务费	0.40	90.52	32.61	41.68	79.14	33.23	277.58
小车费	-	3.06	18.86	19.67	16.13	1.86	59.58
其他	32.40	46.41	70.14	26.20	29.32	5.83	210.30
合计	66.00	189.23	741.35	389.12	247.40	58.13	1,691.23

健赞生物运营费用主要包括人员工资、办公费用、中介服务等费用，除工资外，其他费用为健赞生物的常规费用报销。

根据健赞生物报告期内的财务报表、支出明细，并核查其报告期内大额支出的业务合同和资金用途，健赞生物对于发行人提供的拆借资金具有合理用途，除支付的工资薪金外，不存在流向刘增玉、刘伟及其关联方的情形。

（四）核查程序

就上述事项，本保荐机构及申报会计师履行了以下主要核查程序：核查健赞生物大额款项的支付用途，获取并查看合同、付款回单和发票等资料。

（五）核查意见

经核查，本保荐机构及申报会计师认为：发行人向健赞生物拆借资金，除支付的工资薪金外，不存在流向刘增玉、刘伟及其关联方的情形。

3.3 根据问询回复，收购时点健赞生物在建工程账面价值 1.47 亿元，无形资产土地使用权账面价值 4,050.47 万元，净资产账面价值 2.16 亿元。根据评估报告，无形资产土地使用权的评估值为 1.87 亿元，在建工程的评估值为 0 元，净资产评估值 2.16 亿元。发行人对评估报告中在建工程的评估值进行了复核，确定研发实验楼在建工程部分公允价值为 1,036.39 万元；测算健赞生物土地使用权的市场价格区间约为 3,945 万元至 4,822 万元，健赞生物土地使用权的账面价值 4,050.47 万元在合理范围内。

于收购基准日 2015 年 10 月 31 日，发行人对健赞生物的可辨认净资产公允价值进行复核后确认为 7,944.54 万元，主要包括无形资产土地使用权 4,050.47 万元（健赞生物账面价值），研发实验楼投资性房地产在建部分 1,036.39 万元（复核后公允价值）和货币资金 2,566.76 万元。

请发行人说明：土地使用权评估价值远高于账面价值、在建工程评估价值低于复核后公允价值的原因，在建工程公允价值复核的具体依据，发行人选取土地使用权的账面价值、在建工程的复核后公允价值作为长期股权投资初始计量入账的原因、合理性，发行人长期股权投资初始入账价值的准确性。

请申报会计师核查以上事项，并发表明确意见。

回复：

一、土地使用权评估价值远高于账面价值、在建工程评估价值低于复核后公允价值的原因，在建工程公允价值复核的具体依据，发行人选取土地使用权的账面价值、在建工程的复核后公允价值作为长期股权投资初始计量入账的原因、合理性，发行人长期股权投资初始入账价值的准确性

（一）土地使用权评估价值远高于账面价值、在建工程评估价值低于复核后公允价值的原因

1、健赞生物聘请国众联对收购时点健赞生物资产进行评估，评估报告（国众联评报字[2016]第 2-288 号）将在建工程的公允价值评估为零，无形资产土地使用权公允价值评估为 1.87 亿元。

2、国众联使用假设开发法作为评估在建工程和无形资产的基础，将健赞生物附近的商业楼盘平均可比售价作为健赞研发试验楼建成后预期销售单价，并计算健赞研发试验楼的销售总价，减去尚需发生的包括建筑安装工程费、管理费用、销售费用等土地开发总成本，得出在建工程和无形资产土地使用权的公允价值合计为 1.87 亿元，评估报告将在建工程评估价值在无形资产-土地使用权中列示，因此报告中显示无形资产土地使用权的评估值为 1.87 亿元，在建工程的评估价值为零。

（1）在进行对健赞生物收购日的会计处理时，发行人基于谨慎性原则，复核了国众联的评估报告，评估假设对公允价值的确定有重要影响，发行人发现国众联的评估假设是基于健赞研发试验楼建成后对外进行出售，与健赞生物持有健赞研发试验楼并打算对外出租的使用目的不一致。

（2）健赞生物于 2009 年 9 月获得研发实验楼地块，并由原股东健赞全球投资下，于 2010-2012 年开工建设，后因自身原因施工暂停。由于前期设计、施工等成本会计资料未完整移交、大量缺失无法确认成本合理性、准确性，因此也无法确定尚需发生的包括建筑安装工程费、管理费用、销售费用等土地开发总成本。

（3）根据国众联的评估报告，无形资产土地使用权的评估价值为 1.87 亿元，与同期土地交易的价格偏离较大。

3、发行人对评估报告中在建工程的评估值进行了复核，在前期设计、施工

等成本会计资料未完整移交、大量缺失的条件下，发行人根据当时预计工程量所需要的建设物料及建设成本对在建工程的公允价值重新进行计算，确定研发实验楼在建工程部分的公允价值为 1,036.39 万元。

针对健赞生物无形资产土地使用权的公允价值，发行人采用市场比较法进行复核，对中关村科技园区大兴生物医药产业基地三块在 2015 年交易的土地进行了分析，详见下表：

地块基本信息	本地块	可比地块 1	可比地块 2	可比地块 3
地址	北京市昌平区回龙观镇中关村生命科学园 2 号地块	中关村科技园区大兴生物医药产业基地	中关村科技园区大兴生物医药产业基地	中关村科技园区大兴生物医药产业基地
土地性质	工业用地	工业用地	工业用地	工业用地
土地级别	六级	八级	八级	八级
使用方	健赞（北京）生物科技有限公司	北京壹诺药业有限公司	百奥赛图（北京）生物工程有限公司	中钞设计制版有限公司
交易方式	协议出让	挂牌出让	挂牌出让	挂牌出让
交易日期	-	2015 年 10 月 21 日	2015 年 10 月 26 日	2015 年 10 月 23 日
土地使用权期限	2059 年 9 月 9 日	2065 年 10 月 8 日	2065 年 10 月 13 日	2065 年 10 月 10 日
交易价格(万元)	-	1,780	1,635	11,186
地块面积(平方米)	22,064	16,809	14,615	100,531
交易单价(元/平方米)	-	1,059	1,119	1,113
调整后交易单价(元/平方米)	-	1,821	1,924	2,216
调整后平均单价(元/平方米)	-	1,987		

注：交易单价调整因素主要为：1）根据地块面积进行调整；2）根据土地的使用权年限进行调整；3）根据北京市人民政府发布的京政发[2014]26 号文件调整不同区域基准地价。

根据调整后平均单价上、下浮 10%的价格区间，测算健赞生物土地使用权的市场价格区间约为 3,945 万元至 4,822 万元，健赞生物土地使用权的账面价值 4,050.47 万元在合理范围内，因此将其作为健赞生物在购买日无形资产土地使用权的账面价值作为公允价值入账金额。

（二）在建工程公允价值复核的具体依据

发行人根据收购日健赞地块表面的地基照片和建设面积等资料，在前期设计、施工等成本会计资料未完整移交、大量缺失的条件下，按照达到收购日地基状态

的预计工程量所需要的建设物料及建设成本重新计算在建工程的公允价值，确定研发实验楼在建工程部分公允价值为 1,036.39 万元，具体成本明细如下：

重新测算成本明细	金额（元）
土石方工程(包括平整场地、机挖基坑、基础回填)	519,227.45
混凝土及钢筋混凝土工程	6,884,781.67
屋面及防水工程	572,681.14
工程水电费	81,169.52
混凝土模板及支架（撑）工程	933,433.67
垂直运输	215,753.61
安全文明施工费	428,123.92
施工垃圾场外运输和消纳费	42,352.03
规费	337,885.15
税金	348,536.2
合计	10,363,944.36

（三）发行人选取土地使用权的账面价值、在建工程的复核后公允价值作为长期股权投资初始计量入账的原因、合理性，发行人长期股权投资初始入账价值的准确性

根据《企业会计准则第 20 号——企业合并》第十三条，购买方在购买日应当对合并成本进行分配，按照本准则第十四条的规定确认所取得的被购买方各项可辨认资产、负债及或有负债。其中，购买方对合并成本小于合并中取得的被购买方可辨认净资产公允价值份额的差额，应当按照下列规定处理：1. 对取得的被购买方各项可辨认资产、负债及或有负债的公允价值以及合并成本的计量进行复核；2. 经复核后合并成本仍小于合并中取得的被购买方可辨认净资产公允价值份额的，其差额应当计入当期损益。

根据本回复“问题 3.3”之“一、土地使用权评估价值远高于账面价值、在建工程评估价值低于复核后公允价值的原因，在建工程公允价值复核的具体依据，发行人选取土地使用权的账面价值、在建工程的复核后公允价值作为长期股权投资初始计量入账的原因、合理性，发行人长期股权投资初始入账价值的准确性”之“（一）土地使用权评估价值远高于账面价值、在建工程评估价值低于复核后公允价值的原因”的分析，研发实验楼在建工程部分公允价值为 1,036.39 万元，

无形资产土地使用权的公允价值为 4,050.47 万元。

北京恒诺基层面，北京恒诺基支付购买对价（4,000.00 万元）小于购买日健赞生物可辨认净资产公允价值（7,944.54 万元），其差额 3,944.54 万元计入营业外收入。

发行人层面，北京恒诺基合并报表层面可辨认净资产为 7,851.29 万元，主要包括无形资产土地使用权 4,050.47 万元，研发实验楼投资性房地产在建部分 1,036.39 万元，北京盛诺基支付的对价 3,800 万元小于应享有的被投资单位可辨认净资产公允价值份额 4,004.16 万元（7,851.29*51%），其差额 204.16 万元计入营业外收入，同时调整长期股权投资成本。于购买基准日，发行人持有北京恒诺基长期股权投资的初始入账价值为 4,004.16 元。

综上所述，发行人长期股权投资初始入账价值是准确的。

二、请申报会计师核查以上事项，并发表明确意见

（一）核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、与发行人管理层讨论购买北京恒诺基股权的会计处理，获取收购日购买健赞的背景及持有目的、地建设状态，评价其会计处理的合理性；

2、获取北京恒诺基收购健赞生物的 2016 年 4 月出具的评估报告（国众联评报字[2016]第 2-288 号）和研发试验楼在建工程的评估底稿，复核评估报告中使用的估值方法、假设及关键参数等，并复核北京恒诺基收购健赞生物相关会计处理的合理性。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

1、发行人对土地使用权评估价值远高于账面价值、在建工程评估价值低于复核后公允价值的原因，在建工程公允价值复核的具体依据的分析和我们了解的相关信息基本一致；

2、发行人将选取土地使用权的账面价值、在建工程的复核后公允价值作为长期股权投资初始计量入账是合理性，发行人长期股权投资初始入账价值是准确

性。

3.4 根据问询回复，对健赞生物其他应收款及利息金额与预付租金的金额存在差异的原因系未入账的利息收入与坏账准备。截至 2020 年 12 月 31 日，健赞生物账面对北京盛诺基的其他非流动负债-预收房屋租赁款余额为 2,725.10 万元，北京盛诺基账面对健赞生物的其他非流动资产-预付房屋租赁款余额为 2,080.68 万元，两者之间的差异为 644.42 万元。

请发行人进一步说明：利息收入与坏账准备未入账的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定，发行人账面上预付租金余额及租金费用是否能真实、准确、完整地反映发行人的财务状况及经营状况。

请保荐机构、申报会计师核查以上情况，并发表明确意见。

回复：

一、利息收入与坏账准备未入账的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定，发行人账面上预付租金余额及租金费用是否能真实、准确、完整地反映发行人的财务状况及经营状况

2021 年 1 月 22 日，发行人对 2019 年度和截至 2020 年 6 月 30 日止六个月期间的合并财务报表进行会计差错更正，2019 年度冲回关联方借款坏账准备 578.75 万元，确认借款利息收入 387.88 万元，调整 2019 年和截至 2020 年 6 月 30 日止六个月期间后续租金抵债的相关会计处理，并将 2020 年关联方利息收入补偿单独确认利息收入，同时调增租金费用 222.12 万元。

更正后，于 2019 年 12 月 31 日和 2020 年 6 月 30 日，双方账面预付/收房屋租赁余额一致；2019 年北京盛诺基确认管理费用-租赁费 518.93 万元，2020 年度确认管理费用-租赁费 990.95 万元，能够反映合同实际租金水平，且与健赞生物确认房屋租金收入对比，没有重大差异。

单位：万元

项目	健赞生物账面 预收房租	北京盛诺基 账面预付房租	差异
2019 年其他应收款/其他应付款余额 (转为预付/预收租金前)	5,320.36	5,320.36	-
根据 2019 年协议计提的利息收入/利息支出	387.88	387.88	

项目	健赞生物账面 预收房租	北京盛诺基 账面预付房租	差异
2019 年转为其他非流动资产/其他非流动负债和其他应付款余额	5,708.24	5,708.24	
2019 抵扣租金的金额（确认为租赁费用/收入）	-543.64	-518.93	24.71*
2019 年 12 月 31 日预付/收房屋租赁余额	5,164.60	5,189.31	24.71*
调整合营股东拆借资金利息收入补偿	222.12	222.12	-
2020 年 1-6 月折抵房租	-470.76	-495.47	-24.71*
2020 年 6 月 30 日预付/收房屋租赁余额	4,915.96	4,915.96	-
健赞生物偿还北京盛诺基 960.93 万元	-960.93	-960.93	-
健赞生物偿还北京盛诺基 773.09 万元	-773.09	-773.09	-
调整合营股东拆借资金利息收入补偿	38.63	38.63	
2020 年 7-12 月折抵房租	-495.47	-495.47	-
预计 2020 年 12 月 31 日预付/收房屋租赁余额	2,725.10	2,725.10	-

注*：该差异为 2019 年健赞生物摊销并确认租金收入的计算错误，金额较小且在 2020 年上半年已经调整

综上所述，发行人账面上预付租金余额及租金费用真实、准确、完整地反映发行人的财务状况及经营状况。

二、请保荐机构、申报会计师核查以上情况，并发表明确意见

（一）核查程序

就上述事项，本保荐机构和申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、取得并复核《房屋租用协议》、《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》和《房屋租用补充协议》等协议，复核发行人对健赞生物应收利息抵做研发实验楼租金的会计处理方法；

2、复核对健赞生物其他应收款坏账准备的合理性，分析未来合同现金流量确定的合理性；分析上述会计处理对发行人财务报表中预付租金余额及租金费用的影响；

3、分析发行人合并财务报表中预付租金余额及租金费用与健赞生物账面差异，与公司管理层讨论差异原因并判断合理性。

（二）核查意见

经核查，本保荐机构和申报会计师认为：

发行人报告期内对健赞生物应收利息转为预付房屋租赁款和对健赞生物其他应收款计提坏账准备的事项进行了恰当的会计处理。

3.5 根据问询回复，2009 年，健赞（Genzyme）获批于北京市中关村生命科学园设立亚太研发中心并成立子公司健赞生物，后由于自身战略规划调整项目中止。为此，发行人与合营方通过合营公司北京恒诺基收购健赞生物。考虑到该项目自身特殊属性，以及刘增玉在商业地产及建筑方面具有一定的经验和社会资源，合营方通过协调企业、当地政府及园区管委会等各方关系，最终争取到以较优惠的价格收购健赞生物的商业机会。

请发行人进一步说明：（1）发行人与合营方收购健赞生物的具体过程，企业、当地政府及园区管委会等各方在收购过程中的角色和作用，收购所履行的程序，是否存在争议或潜在纠纷，是否符合相关法律法规规定，相关过程中是否存在商业贿赂或其他违法违规行为，是否取得有关主管部门的确认；（2）土地使用权、研发大楼的权属是否存在争议或潜在纠纷，健赞生物土地使用权、研发大楼是否存在抵押质押或其他权利受限的情形；（3）是否存在因合营方或其他第三方的原因导致发行人在健赞生物中所享有的权益受到损害的风险。

请保荐机构、发行人律师进行核查并发表明确意见。

回复：

一、发行人与合营方收购健赞生物的具体过程，企业、当地政府及园区管委会等各方在收购过程中的角色和作用，收购所履行的程序，是否存在争议或潜在纠纷，是否符合相关法律法规规定，相关过程中是否存在商业贿赂或其他违法违规行为，是否取得有关主管部门的确认；

（一）发行人与合营方收购健赞生物的具体过程

2009 年健赞全球获批于北京市昌平区中关村生命科学园设立亚太研发中心，同时设立健赞生物主要负责研发中心建设。2009 年 9 月，健赞生物与北京国土资源局签署了《国有建设用地使用权出让合同》，取得昌平区中关村生命科学园 2 号地块研发楼及实验室项目宗地（“健赞研发大楼地块”）的国有建设用地使用权。同日，健赞生物与北京市国土资源局签署《补充协议》，约定合同项下宗地内建筑仅可作为科研用房使用，不得改变规划用途和土地用途。

2011 年，健赞（Genzyme）被赛诺菲集团（Sanofi）收购，于 2014 年前后，健赞全球决定暂停在国内建设研发中心项目（研发楼及实验室项目），并计划对外转让健赞生物。

刘增玉在获悉健赞全球因战略规划调整将要退出生命科学园后，经与当地政府部门及健赞全球沟通后，安排员工于 2014 年 5 月设立北京恒诺基作为收购主体，并与具备医药研发背景的发行人进行接洽，沟通共同通过北京恒诺基收购健赞生物相关事宜。

2015 年 1 月，盛诺基有限与侯维凤、王璐签署《股权转让协议》，收购转让方持有的北京恒诺基 51% 股权，并办理工商登记。2015 年 3 月，北京恒诺基和健赞全球签署《股权转让协议》，收购健赞全球持有的健赞生物 100% 股权。根据北京市昌平区商务委员会（以下简称“北京市昌平区商委”）于 2015 年 3 月 24 日下发的《关于健赞（北京）生物科技有限公司变更为内资企业的批复》（昌商发[2015]16 号），北京市昌平区商委同意上述股权转让等相关事宜。2015 年 4 月，健赞生物办理完毕上述股权转让相关工商变更登记。

2015 年 10 月，北京恒诺基向健赞全球支付完毕全部股权收购款项。

（二）企业、当地政府及园区管委会等各方在收购过程中的角色和作用，收购所履行的程序，收购过程中不存在争议或潜在纠纷，符合相关法律法规规定，相关过程中不存在商业贿赂或其他违法违规行为，并已取得有关主管部门的确认

1、各方在收购过程中的角色和作用

在北京恒诺基收购健赞生物 100% 股权交易（以下简称“健赞收购交易”）中，北京恒诺基为收购方，健赞全球为转让方，健赞生物为目标公司；北京市昌平区商委为健赞收购交易的外商投资审批部门，北京市昌平区工商局为健赞收购交易的工商登记部门。如前所述，健赞收购交易已履行商委审批及工商变更登记程序，收购价款已全部支付完毕。

2、健赞收购交易涉及的外商投资审批及工商变更登记程序已履行完毕，收购价款已向对方支付，符合相关法律法规的规定，无需取得其他有关主管部门的确认

如前所述，健赞生物已就健赞收购交易履行商委审批及工商变更登记程序，

收购价款已全部支付完毕。此外，根据对北京中关村生命科技园发展有限责任公司（负责北京中关村生命科技园土地统一开发工程及中关村生命科技园招商引资事宜，以下简称“生命科技园公司”）总经理的访谈：

（1）生命科技园公司与中关村生命科技园（以下简称“园区”）入驻公司签订土地开发补偿费协议；生命科技园公司或园区管理部门与健赞全球或健赞生物不存在产业投资、研发投入等具备约束性义务的约定；

（2）除对土地用途存在限制外，不限制园区入驻企业的股权变更行为；园区管理部门对健赞收购交易不存在特别的批准或备案等要求，健赞收购交易无须取得园区管理部门的确认或其他手续；

（3）健赞收购交易不存在违反相关法律法规或北京市及园区的政策性规定或要求。

据此，健赞收购交易涉及的外商投资审批及工商变更登记程序已履行完毕，收购价款已向对方支付，符合相关法律法规的规定，无需取得其他有关主管部门的确认。

3、健赞收购交易过程中不存在争议或潜在纠纷，不存在商业贿赂或其他违法违规行为

（1）北京恒诺基与健赞全球签署股权转让协议，协议合法有效。自交易完成后至今，协议双方均未产生纠纷和异议。

（2）根据北京恒诺基及其股东、健赞生物、刘增玉、孟坤分别出具的确认函，健赞收购交易中相关方不存在任何争议或潜在纠纷，健赞收购交易已履行全部必要程序并完成收购价款支付，符合相关法律法规规定；健赞收购交易过程中不存在任何商业贿赂或其他违法违规行为。

（3）经公开途径核查，健赞收购交易涉及的相关方（北京恒诺基及其股东、健赞全球、健赞生物、刘增玉、孟坤）不存在因该交易违法违规而受到政府主管部门的行政处罚情形，或因该交易争议纠纷事项产生的诉讼仲裁，亦不存在该交易相关的商业贿赂等情况。

据此，健赞收购交易涉及的相关方之间不存在争议或潜在纠纷；健赞收购交易过程中不存在商业贿赂或其他违法违规行为。

二、土地使用权、研发大楼的权属是否存在争议或潜在纠纷，健赞生物土地使用权、研发大楼是否存在抵押质押或其他权利受限的情形；

健赞生物已于 2018 年 7 月 8 日取得北京市规划和国土资源管理委员会颁发的《不动产权证书》（京（2018）昌不动产权第 0040112 号）。根据《不动产权证书》（京（2018）昌不动产权第 0040112 号）附记，研发大楼不得擅自改变用途，未经批准不得转让或销售。

根据《不动产权证书》（京（2018）昌不动产权第 0040112 号）、北京市规划和自然资源委员会于 2021 年 1 月 15 日出具的《不动产登记信息查询结果告知单》，健赞生物土地使用权、研发大楼不存在抵押质押或其他权利受限的情形。

三、是否存在因合营方或其他第三方的原因导致发行人在健赞生物中所享有的权益受到损害的风险。

（一）发行人已与合营方协商完成共同委派董事更换，继续与合营方共同控制北京恒诺基及健赞生物

发行人已与合营方协商完成共同委派董事更换，继续与合营方共同控制北京恒诺基及健赞生物；发行人可通过行使股东权利及董事权利持续保障其在健赞生物的权益不受损害。

根据北京恒诺基股东会于 2021 年 1 月 15 日作出的决议，同意免去刘伟及发行人原共同提名的董事刘增玉董事职务，选举刘伟及发行人共同提名的 Hongjun Li 为公司新董事。根据健赞生物的股东北京恒诺基于 2021 年 1 月 15 日作出的股东决定，同意免去刘伟董事职务，委派 Hongjun Li 为健赞生物新董事。

上述变更完成后，北京恒诺基及健赞生物董事提名/委派情况如下：

时间	公司	董事构成及委派方
2021年1月	北京恒诺基	刘伟（对方委派）、孟坤（发行人委派）、Hongjun Li（共同委派）
2021年1月	健赞生物	刘增玉（对方委派）、孟坤（发行人委派）、Hongjun Li（共同委派）

（二）发行人可通过行使股东权利及董事权利持续保障其在健赞生物的权益不受损害；刘增玉、刘伟、北京恒诺基及健赞生物已就重大事项决策程序事宜出具相关确认

根据北京恒诺基、健赞生物现行有效的公司章程，北京恒诺基、健赞生物就重大事项作出决策，应经北京恒诺基、健赞生物的董事会或股东会审议通过后方可实施。刘增玉、刘伟、北京恒诺基及健赞生物已出具确认，在作出重大资产处置行为或签署重大合同前，将促使相关主体严格按照公司章程规定，将相关事项提交北京恒诺基、健赞生物的董事会或股东会审议通过后方可实施。

据此，发行人可以通过行使股东权利及董事权利持续保障发行人利益在健赞生物的权益不受损害。

综上，发行人已与合营方协商完成共同委派董事更换，继续与合营方共同控制北京恒诺基及健赞生物；发行人可通过行使股东权利及董事权利持续保障其在健赞生物的权益不受损害；刘增玉、刘伟、北京恒诺基及健赞生物已就重大事项决策程序事宜出具相关确认，不存在因合营方或其他第三方的原因导致发行人在健赞生物中所享有的权益受到损害的风险。

四、核查程序及核查意见

（一）核查程序

就上述事项，本保荐机构及发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、就健赞收购交易相关背景及收购过程向发行人进行了解；
- 2、查阅发行人与合营方收购健赞生物相关的股权转让协议及价款支付凭证、北京恒诺基及健赞生物的工商档案；
- 3、取得北京恒诺基及其股东、健赞生物、刘增玉、孟坤就健赞收购交易事项出具的确认函；
- 4、就健赞收购交易事项相关问题与北京中关村生命科学园发展有限责任公司进行现场访谈；
- 5、就北京恒诺基及其股东、健赞全球、健赞生物、刘增玉、孟坤在健赞收购交易相关的行政处罚、诉讼仲裁及商业贿赂等情况进行公开核查；
- 6、取得《不动产权证书》（京（2018）昌不动产权第 0040112 号）及北京市规划和自然资源委员会于 2021 年 1 月 15 日出具的《不动产登记信息查询结果告知单》；

7、查阅北京恒诺基及健赞生物董事变更相关的股东会决议/股东决定；

8、取得刘增玉、刘伟、北京恒诺基及健赞生物就公司重大事项决策程序事宜出具的确认函。

（二）核查意见

经核查，本保荐机构及发行人律师认为：

1、健赞收购交易涉及的外商投资审批及工商变更登记程序已履行完毕，收购价款已向对方支付，符合相关法律法规的规定，无需取得其他有关主管部门的确认；健赞收购交易过程中不存在争议或潜在纠纷，不存在商业贿赂或其他违法违规行为；

2、健赞生物研发大楼的土地使用权、研发大楼的权属不存在争议或潜在纠纷，不存在抵押质押或其他权利受限的情形；

3、发行人已与合营方协商完成共同委派董事更换，继续与合营方共同控制北京恒诺基及健赞生物；发行人可通过行使股东权利及董事权利持续保障其在健赞生物的权益不受损害；刘增玉、刘伟、北京恒诺基及健赞生物已就重大事项决策程序事宜出具相关确认，不存在因合营方或其他第三方的原因导致发行人在健赞生物中所享有的权益受到损害的风险。

4、关于阿可拉定

4.1 发行人在招股说明书中披露“阿可拉定 II 期临床试验数据显示患者临床获益明显”，相关论述主要使用中位总生存期（mOS）相关数据，未对疾病进展时间（TTP），客观缓解率（ORR）数据进行分析。

根据问询回复，阿可拉定 II 期临床试验分为 IIA 期临床试验和 IIB 期一线单臂临床试验，主要评价指标为疾病进展时间（TTP），次要指标为客观缓解率（ORR）。

根据《IIA 期临床试验临床研究总结报告》，研究对象共计 18 例肝癌受试者，受试者的中位疾病进展时间（TTP）为 163 天，客观缓解率（ORR）为 5.6%（1/18）。根据《IIB 期一线单臂临床试验临床研究总结报告》，研究对象共计 68 例肝癌受试者，受试者的中位疾病进展时间（TTP）为 57 天，客观缓解率（ORR）为 1.7%。

结合 CDE 评审意见，评审专家认为 IIA 期临床试验和 IIB 期一线单臂临床试验的疾病进展时间（TTP）和客观缓解率（ORR）都差异较大，疗效数据可能存在较大变异，因此，上述两项临床试验数据不够稳健，不足以预测阿可拉定具有较高的客观缓解率。从批准阿可拉定有条件上市的角度看，上述试验结果难以合理预测或判断阿可拉定的临床获益；同时 CDE 认为这些早期临床数据显示阿可拉定治疗晚期肝癌值得进一步研究，建议公司尽快开展后续随机对照 III 期临床试验。

CDE 认为阿可拉定 II 期的 2 个研究均为单臂无对照试验设计……其结果不能合理预测本品可能的临床获益，仅可作为后续临床试验设计的参考；从客观缓解率（ORR）结果看 II 期单臂试验结果的缓解率不高且不稳健。

CDE 认为发行人提交的 II 期临床数据“尚不能充分论证阿可拉定可能的临床获益或未来疗效的合理预测和单臂试验数据未能预测阿可拉定可能具有较高的客观缓解率的趋势”。

请发行人披露：（1）修改阿可拉定 II 期临床试验数据显示患者临床“获益明显”等类似表述，采用准确、客观的语言表述阿可拉定 II 期临床试验结果；（2）在招股说明书有关阿可拉定 II 期临床试验的相关部分，补充披露题干所述问询回复中关于 II 期临床试验情况、结果和主管部门的评审意见，以及阿可拉定 II

期临床有条件上市未获批准原因的内容。

请保荐机构督促发行人真实、准确、客观地披露阿可拉定 II 期临床试验的相关情况，提高信息披露质量。请保荐机构内核机构督促保荐机构勤勉尽责，切实提高发行人信息披露质量。

回复：

一、修改阿可拉定 II 期临床试验数据显示患者临床“获益明显”等类似表述，采用准确、客观的语言表述阿可拉定 II 期临床试验结果；

发行人已于招股说明书之“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验情况”之“B、II 期临床试验（分为 IIa 和 IIb 期，2011 年至 2015 年）”处进行了修改，尽量援引客观证据，采用准确、客观的语言表述阿可拉定 II 期临床试验结果。补充披露如下“**B、II 期临床试验（分为 IIa 和 IIb 期，2011 年至 2015 年）**

临床试验方案设计：阿可拉定 II 期临床试验结果评价以 IIa 期临床试验、IIb 期临床试验两项临床试验结果为基础；上述两项单臂试验入组的晚期一线肝细胞癌患者均为无法使用（不适合/不耐受）或拒绝服用索拉非尼或 FOLFOX4 化疗方案，并经病理组织学或细胞学证实为肝细胞癌的受试者。合计有明确病理诊断的一线晚期肝细胞癌患者 82 例，遵循方案（PPS）人群为 70 例。

临床试验结果：IIa 和 IIb 合并有效性试验具体结果见下表。

临床疗效指标		遵循方案人群（PPS）	意向性分析人群（ITT）
客观缓解率（ORR）	RECIST1.1 标准	2.9%（2/70）	2.4%（2/82）
	mRECIST 标准	4.3%（3/70）	3.7%（3/82）
疾病控制率（DCR）		38.6%（27/70）	32.9%（27/82）
疾病稳定（SD）		35.7%（25/70）	30.5%（25/82）
中位总生存期（mOS）		271 天	192 天
中位疾病进展时间（mTTP）		58 天	58 天

根据《阿可拉定 II（IIb）期临床试验总结报告》（2015 年 8 月 21 日），结合

发行人II期临床试验结果，II期合并临床试验结果分析¹如下：

基线分析：与索拉非尼临床III期Oriental试验研究报道中国入组人群相比，本试验入组患者基线较差，多为晚期进展患者且具有明显预后偏差的特征。

中位疾病进展时间（mTTP）分析：阿可拉定疾病进展时间（TTP）为58天，安慰剂为42天，索拉非尼为84天，FOLF0X4为71天。阿可拉定TTP终点与患者的临床基线特征显著相关，特别与肿瘤巨大占位，血管浸润、BCLC分级、AFP表达显著相关。

中位生存期（mOS）分析：意向性分析（ITT）人群中位总生存期（mOS）为192天，遵循方案（PPS）人群中位总生存期（mOS）达271天，同期开展的索拉非尼Oriental试验中国亚组和FOLF0X4化疗方案临床III期Each试验中国区历史试验数据的中位总生存期（mOS），分别为175天和171天。

客观缓解率（ORR）分析：阿可拉定在遵循方案（PPS）中ORR为2.9%，意向性分析（ITT）为2.4%，索拉非尼OREITAL临床试验中国区试验为2.9%。临床试验ORR结果总体偏低。

安全性分析：阿可拉定在安全性上显示出优势，具体比较如下表所示：

临床研究	1/2级不良反应	3/4级不良反应	主要不良反应
索拉非尼	未报道	23.5% (35/149)	手足综合症、腹泻、皮疹、高血压、脱发、厌食等
FOLF0X4	未报道	41% (57/139)	肝酶异常、恶心、呕吐、腹泻、疲劳、厌食、脱发等
阿可拉定	35.8% (43/120)	0%	白细胞计数降低、嗜中性粒细胞低、血红蛋白降低、转氨酶升高等

”

二、在招股说明书有关阿可拉定II期临床试验的相关部分，补充披露题干所述问询回复中关于II期临床试验情况、结果和主管部门的评审意见，以及阿可拉定II期临床有条件上市未获批准原因的内容。

发行人已于招股说明书之“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业

¹数据对比为基于公开报道数据进行的对比，可能不具有相同的比较基础，且比较结果可能与后续对照组试验数据、结果存在差异

务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验情况”之“C、阿可拉定曾申请附条件上市(2015年至2017年)情况”处完善相关披露如下：“

a、阿可拉定附条件上市申请未能获得批准的具体原因

CDE评审专家认为从批准阿可拉定附条件上市的角度看，发行人提交的II期临床数据“尚不能充分论证阿可拉定可能的临床获益或未来疗效的合理预测和单臂试验数据未能预测阿可拉定可能具有较高的客观缓解率的趋势”，未同意阿可拉定附条件批准上市。具体原因如下：

I、II期的2个研究均为单臂无对照试验设计，在没有同期平行对照的情况下，单臂试验获得的OS数据及其事后用其他研究的数据作为历史数据来进行比较，其结果不能合理预测本品可能的临床获益，仅可作为后续临床试验设计的参考。

II、从客观缓解率（ORR）结果看II期单臂试验结果的缓解率不高且不稳健。IIA期临床试验和IIB期一线单臂临床试验的疾病进展时间（TTP，IIA期为163天，IIB期为57天）和客观缓解率（ORR，IIA期为5.6%，IIB期为1.7%）都差异较大，疗效数据可能存在较大变异，因此，上述两项临床试验数据不够稳健，不足以预测阿可拉定具有较高的客观缓解率。”

三、关于阿可拉定 II 期临床试验的信息披露

保荐机构已督促发行人于招股说明书之“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验情况”之“B、II 期临床试验（分为 IIa 和 IIb 期，2011 年至 2015 年）”等部分真实、准确、客观地披露阿可拉定 II 期临床试验的相关情况，提高信息披露质量。保荐机构内核机构已督促保荐机构勤勉尽责，切实提高发行人信息披露质量。

4.2 根据问询回复，2019 年 8 月的沟通会议，包括以下事项：①发行人提出 97 例期中分析死亡事件将不包括 12 周内死亡的病例，CDE 建议发行人在统计分析时不剔除 12 周内死亡的病例；②根据对比华蟾素 III 期临床试验期中分析的结果，发行人将考虑在 2017 年 4 月 25 日咨询沟通交流会会议达成的有条件批准条件的基础上，增加阿可拉定治疗组 mOS $\geq$ 10 月作为另一项有条件批准的条件，CDE 建议仍按照 2017 年 4 月 25 日沟通交流会议双方达成的共识作为有条件批准上市的前提；③发行人提出若期中分析结果显示试验组及对照组中位生存期都较长（例如 $\geq$ 10 个月），本试验优效设计不再适用，若期中分析发现阿可拉定组有较长的中位生存期，则可以直接开展比较阿可拉定和索拉非尼 III 期临床试验以获得更强的阿可拉定有效性证据，CDE 建议待期中分析结果最终确定后，双方再针对此问题进行沟通交流。

请发行人进一步说明：（1）发行人提出不包括 12 周内死亡病例的考虑因素，CDE 建议不剔除的原因，是否纳入 12 周内死亡病例的影响；（2）发行人提出增加阿可拉定治疗组 mOS $\geq$ 10 月作为另一项有条件批准的条件的考虑因素，未获 CDE 同意的原因；（3）“CDE 建议仍按照 2017 年 4 月 25 日沟通交流会议双方达成的共识作为有条件批准上市的前提”，请详细说明前述共识的具体内容，该共识后续是否仍作为阿可拉定有条件批准上市的前提、最低要求或基础指标及原因，并结合发行人的临床试验数据等，分析目前是否满足该共识的要求，该共识是否为最终获批的条件，若获批条件后续可能发生变动，请予以充分说明；（4）发行人提出本试验不再适用优效设计的考虑因素，CDE 建议日后再沟通的原因；（5）目前，发行人是否有就阿可拉定与 CDE 进一步沟通的计划，若有，说明具体安排。

请发行人在招股说明书披露上述问题（3）、（5）。

回复：

一、发行人提出不包括 12 周内死亡病例的考虑因素，CDE 建议不剔除的原因，是否纳入 12 周内死亡病例的影响；

（一）发行人提出不包括 12 周内死亡病例的考虑因素

1、截至到 2019 年 7 月 15 日的盲态数据入组后 12 周内发生死亡的病例数为

24, 接近总死亡病例数的 27% (24 例/89 例);

2、盲态生存数据分析后发现包含 12 周内死亡病例对合并入组中位生存期结果产生了明显影响 (347 天 vs. 420 天);

3、且 12 周内发生死亡没有满足临床试验方案入组标准中要求入组病人预期生存时间 $\geq$ 12 周的要求。

基于以上考虑, 为避免这种影响对试验结果的分析产生偏倚, 建议期中分析死亡事件将不包括 12 周内死亡的病例。

(二) CDE 建议不剔除的原因

1、按照药物临床试验生物统计学基本原则 (ICHE9), 在优效性试验设计中, 应采用意向治疗人群 (ITT) 或者全分析集进行统计分析;

2、通常一线治疗晚期肝细胞癌临床试验方案的纳入标准都要求患者预计生存期 $\geq$ 12 周, 已上市一线晚期肝细胞癌标准治疗药物的关键临床试验的入组患者 12 周内死亡率范围为 9.6%-23%;

3、而目前阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验的患者 12 周内死亡率约为 11.2%, 在上述历史数据范围内。

基于以上考虑, CDE 认为申办方在统计分析时不应剔除 12 周内死亡的病例。

(三) 是否纳入 12 周内死亡病例的影响

根据 2020 年 12 月 30 日独立数据监查委员会 (IDMC) 数据审核会通报的结果, 该临床试验的期中分析达到其预设目标, IDMC 给出富集试验有效提前终止临床试验的建议。目前的统计分析结果按照 CDE 的建议, 没有剔除 12 周内死亡的病例。上述“是否纳入 12 周死亡病例”事项对阿可拉定 III 期临床试验结果分析没有影响。

二、发行人提出增加阿可拉定治疗组 mOS $\geq$ 10 月作为另一项有条件批准的条件的考虑因素, 未获 CDE 同意的原因;

(一) 发行人提出增加阿可拉定治疗组 mOS $\geq$ 10 月作为另一项有条件批准的条件的考虑因素

1、阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验入组人群为不适合 (放宽部分指标)

或各种原因拒绝晚期肝癌一线标准治疗的患者（患者基线可能更重），本试验盲态合并生存期数据提示，阿可拉定和/或华蟾素治疗可能获得较长的中位生存期。

2、由于既往规范的多个 III 期临床试验结果（2006-2018 年）显示，已批准作为晚期肝细胞癌常规一线治疗的索拉非尼中国区中位生存期在 6.25-10.25 月之间，申办方相信如果本试验中阿可拉定组中位生存期 ≥ 10 个月，该结果与索拉非尼的相当，其生存获益具有临床意义。

3、华蟾素治疗晚期肝细胞癌临床观察研究数据有限。因此为了降低临床试验风险，发行人提出增加阿可拉定治疗组 mOS ≥ 10 月作为另一项有条件批准的条件建议。

（二）未获 CDE 同意的原因

1、根据国内外对此类问题的共识性意见及相关指导原则要求，总生存期应该在随机对照研究中进行评价，对于这类时间依赖性终点（包括总生存期）的历史研究中的数据极少可信。

2、一方面，阿可拉定对比华蟾素的 III 期临床试验采用了随机、双盲、对照、优效性的试验设计，应通过与对照组的比较评价本品有效性；另一方面，目前已发表的晚期肝细胞癌一、二线治疗药物的多项临床研究 mOS 超过 10 个月（在默沙东帕博利珠单抗二线治疗索拉非尼治疗失败晚期肝细胞癌的 KEYNOTE240 试验中，安慰剂组 mOS 是 10.6 个月；卫材仑伐替尼对比索拉非尼一线治疗晚期肝细胞癌的 REFLECT 试验中，对照组索拉非尼 mOS 是 10.5 个月；索拉非尼在中国人群的 mOS 有 4 个月的延长，与国际趋势一致）。

3、如果增加阿可拉定治疗组 mOS ≥ 10 月作为有条件批准的条件，还可能出现阿可拉定生存获益不及华蟾素或未显示出明显的生存获益的情况。

故 CDE 认为鉴于当前进行中的阿可拉定对比华蟾素的临床试验为有预先设计和统计学假设的确证性临床试验，应基于临床试验开展前 2017 年 4 月 25 日沟通交流会议双方达成的共识作为有条件批准上市的前提。

三、“CDE 建议仍按照 2017 年 4 月 25 日沟通交流会议双方达成的共识作为有条件批准上市的前提”，请详细说明前述共识的具体内容，该共识后续是否仍作为阿可拉定有条件批准上市的前提、最低要求或基础指标及原因，并结合发行人的临床试验数据等，分析目前是否满足该共识的要求，该共识是否为最终获批的条件，若获批条件后续可能发生变动，请予以充分说明；

（一）“CDE 建议仍按照 2017 年 4 月 25 日沟通交流会议双方达成的共识作为有条件批准上市的前提”，请详细说明前述共识的具体内容

发行人与 CDE 于 2017 年 4 月 25 日沟通交流会议双方达成的共识为：同意.....可以作为支持本品有条件批准的条件。

（二）该共识后续是否仍作为阿可拉定有条件批准上市的前提、最低要求或基础指标及原因并结合发行人的临床试验数据等，分析目前是否满足该共识的要求，该共识是否为最终获批的条件，若获批条件后续可能发生变动，请予以充分说明

根据《阿可拉定对比华蟾素一线治疗晚期肝细胞癌受试者的有效性与安全性的多中心、随机、双盲、双模拟 III 期临床试验》（版本号 V1.0）的期中分析部分：

“当观测到 50%的死亡事件数（97 例）时进行期中分析。根据期中分析的结果，申办方将考虑：

1.如果观测到.....则认为阿可拉定对比华蟾素有获益趋势，拟以此向 CFDA 申请有条件批准，同时试验将继续进行；”

在当时讨论背景下，.....是指全人群的期中分析，即全人群死亡事件数 50%为期中分析节点的期中分析。

在 2019 年 8 月和 2020 年 4 月进行沟通交流会后，已经在本试验中增加了富集设计，本次期中分析节点为富集人群达到死亡事件数 60%，对临床试验结果的分析为对富集人群的期中统计分析和对全人群的最终统计分析，且在最新版临床试验方案中，期中分析部分已经删掉“.....”。故该共识不再适用，对应的阿可拉定有条件批准上市的政策也不再适用。

四、发行人提出本试验不再适用优效设计的考虑因素，CDE 建议日后再沟通的原因；

（一）发行人提出本试验不再适用优效设计的考虑因素

截止到 2019 年 7 月 15 日盲态疗效数据分析显示，整体中位生存期为 347 天（11.5 个月），如果不包括 12 周内死亡比例则为 420 天（14 个月），原 III 期临床试验优效性设计假定中位生存期为 9 月 vs.6 月，把握度为 80%。因此，如果期中分析结果（揭盲后）显示试验组及对照组中位生存期都较长（例如 ≥ 10 个月），本试验优效设计不再适用。

（二）CDE 建议日后在沟通的原因

原则上完全批准需基于同一试验最终结束时的优效性结果，建议待期中分析结果最终确定后，双方再针对此问题进行沟通交流。

五、目前，发行人是否有就阿可拉定与 CDE 进一步沟通的计划，若有，说明具体安排；

发行人计划依据阳性的富集人群临床试验结果申请阿可拉定上市。发行人计划于 2021 年 1 月底向 CDE 递交 Pre-NDA 沟通交流申请，并拟申请阿可拉定进入优先审评审批程序，预计 2021 年 2-3 月份和 CDE 召开 Pre-NDA 沟通交流会议，预计 2021 年 3 月底递交 NDA 正式申请，具体 NDA 提交时间取决于 Pre-NDA 会议的召开时间和结果。

六、请发行人在招股说明书披露上述问题（3）、（5）；

发行人已于招股说明书之“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“⑤商业化计划”更新披露如下：

“B、截至 2020 年 9 月 30 日，阿可拉定对比华蟾素组 280 例全人群病人已经入组完成。

依据发行人与相关各方的最新沟通情况，发行人关于阿可拉定对比华蟾素组的临床试验进展和现阶段计划如下：

序号	已完成/计划工作	完成/计划时间	完成情况
1	入组 280 例完成	2020 年 9 月底	已完成
2	整体揭盲	2021 年 1 月 7 日	已完成
3	递交 Pre-NDA 申请	2021 年 1 月 30 日	已完成
4	Pre-NDA 会议	2021 年 3 月 12 日	已完成
5	取得临床试验期中分析报告 (终稿)、NDA 申请	2021 年 3 月 23 日	已完成

”

发行人已于招股说明书之“重大事项提示”之“七、阿可拉定药物研发机制的可行性，目前研发进度及与药监局的沟通情况”补充披露如下：

“发行人根据 2019 年 8 月和 2020 年 4 月进行的沟通交流会，已经在本试验中增加了富集设计，本次期中分析节点为富集人群达到死亡事件数 60%，对临床试验结果的分析为对富集人群的期中统计分析和对全人群的最终统计分析，且在最新版临床试验方案中，期中分析部分已经删掉“……”。故该共识不再适用，对应的阿可拉定有条件批准上市的政策也不再适用。”

4.3 根据问询回复，2019 年 8 月的沟通会议，CDE 建议申请人基于已有结果充分考虑按照原定期中分析时点（观察到 50% 的死亡事件数，97 例）可能存在的各方面风险；CDE 建议申请人可结合已有非临床研究结果，考虑采用适应性设计，进一步富集人群。

2020 年 4 月，发行人与 CDE 达成了期中分析节点调整的一致意见，期中分析从原来的全人群计划事件数 97 例，调整为以生物标志物为参照的富集人群总事件数达到 60%（64 例）。

受期中分析节点和临床方案调整影响，发行人相关临床试验的进度受到影响。方案改变后增加了依据富集人群分析审批上市的可能性，对比仅进行全人群分析，阿可拉定获批成功率会提高。

发行人设计的对比华蟾素临床试验的复合生物标志物包括 AFP 和 T 细胞相关因子，对比索拉非尼临床试验的入组人群为 PD-L1 阳性的肝癌患者。

请发行人补充披露：CDE 提出上述建议的原因，发行人后续调整期中分析条件的考虑因素，是否因发行人临床试验过程或非临床研究中显示了不利信号，

变更后的试验方案对临床试验结果的影响。

请发行人说明：两项 III 期临床试验的富集人群存在差异的原因。

回复：

一、请发行人补充披露：CDE 提出上述建议的原因，发行人后续调整期中分析条件的考虑因素，是否因发行人临床试验过程或非临床研究中显示了不利信号，变更后的试验方案对临床试验结果的影响

发行人已于招股说明书之“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验情况”之“D、阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验（2017 年 7 月至今）”补充披露如下：

“d、发行人调整临床方案、增加富集设计的相关情况

1、CDE提出上述建议的原因及背景

临床方案在方案实施过程中的不断调整和修正，是临床研究的特征，很多的临床试验包括大型国际 III 期临床试验都会进行多次调整和方案修改。一般而言，调整的方案对临床结果的评定应该是更可靠、更切合当下的临床实践和患者需求。重大的修改比如适应性富集设计的调整，要求必须与项目负责人，相关专家及监管部门充分沟通后达到共识后方可有效。

2019 年 8 月 CDE 沟通会并给出富集设计的建议和指导的背景及原因：1）阿可拉定小分子免疫调节最新进展和作用机制的研究进展；2）II 期临床结果的研究进展包括生物标志物与临床获益显著相关性；3）FDA 于 2019 发布了临床试验适应性富集设计指南，中国监管部门正在起草生物标志物富集设计指南，以推动和鼓励创新药研发。基于阿可拉定治疗晚期肝细胞癌的良好安全性特征，和晚期肝细胞癌患者的疾病风险和个体之间的异质性差异，考虑到阿可拉定对比华蟾素全人群优效设计方案的风险，使用生物标志物富集设计，可以提高阿可拉定 III 期临床成功率，让阿可拉定尽早用于晚期肿瘤临床患者。

11、发行人后续调整期中分析条件的考虑因素

进行期中分析，需要有足够的死亡事件数，一般来说为 50% 或者 60%，以达

到临床试验统计分析所需的数据量。

在发行人决定在临床试验中增加富集设计并在期中分析时对富集人群进行统计分析的情况下，为达到富集人群统计分析所需的数据量，发行人的期中分析节点从全人群50%调整至富集人群60%。

III、是否因发行人临床试验过程或非临床研究中显示了不利信号

临床试验方案进行调整时，阿可拉定对比华蟾素试验尚处于盲态，盲态生存期数据为347天（11.5个月），该方案设计之初的疗效假设预期（阿可拉定vs华蟾素，9个月vs6个月）可能与药品真实疗效有明显出入。

IV、变更后的试验方案对临床试验结果的影响

发行人认为阿可拉定在生物标志物富集人群中的疗效具有优势，故增加富集人群临床方案设计可能会增加发行人临床试验的成功率。”

二、请发行人说明：两项 III 期临床试验的富集人群存在差异的原因

阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验及阿可拉定对比索拉非尼临床试验，是两个独立的临床设计方案，富集人群的指标存在差异。阿可拉定对比华蟾素的富集设计指标为 AFP 高于 400 ng/mL 等三项指标，满足两项即为富集人群。阿可拉定对比索拉非尼的富集设计指标为肿瘤组织中表达 PD-L1 蛋白阳性（包括肿瘤细胞及免疫细胞）。两项临床试验的富集指标设计有不同的设计初衷，故富集指标不同。

（一）发行人在 2017 年设计阿可拉定对比索拉非尼 III 期临床试验方案时，设置了 PD-L1 富集指标主要基于：

1、阿可拉定的免疫治疗机理（抑制免疫检查点 PD-L1 表达）

2、II 期临床试验中，阿可拉定在 PD-L1 阳性人群中展示了较为优秀的生存期数据。

（二）发行人在 2019 年至 2020 年设计阿可拉定对比华蟾素的富集方案时，设置 AFP 等富集指标主要基于：

发行人基于前期临床 II 期生物标志物检测结果和阿可拉定机理研究的最新发现，以及阿可拉定临床研究入组人群特征并结合临床专家建议，设置了三个富

集指标。其中，AFP 高表达的临床意义代表了肝细胞癌肿瘤进展和预后差，AFP $\geq$ 400ng/ml 是晚期肿瘤负荷大、进展及预后差重要指标。指标 2 和指标 3 与 HBV 乙肝病毒感染及慢性肝病风险密切相关的炎症因子。指标 2 和指标 3 表达的临床意义在于提示晚期肝细胞癌患者基础肝病及炎症免疫风险，包括机体炎症、肝功能损伤、HBV 特异性免疫细胞（CD4、CD8 NK 细胞）的免疫平衡、炎症风暴、HBV 病毒再激活、肿瘤进展、转移和恶化。

（三）富集设计标志物人群与亚组分析人群的区别

富集设计标志物人群与亚组分析人群的区别较大，具体详见下表：

主要差异	富集设计标志物人群	亚组分析人群
监管 合规要求	1、前瞻性预设 2、富集标志物界定，必须经过与监管部门 CDE 沟通达成共识 3、预先规定在临床方案里如人群界定，入排标准，主要或次要终点 4、预先统计学设计在临床方案里	1、非前瞻性预设 2、不需要经过与监管部门沟通 3、目标人群没有界定在方案设计例，标志物不是设计的主要终点 4、没有预先的统计假设在方案里
操作流程	设计及数据产生是在盲态及锁库前	一般在非盲态、锁库后
数据处理	1、锁库数据的重要组成部分 2、数据产生及传输流程的合规 3、事先规定在统计 SAP 数据分析计划中 4、所有数据处理，由独立第三方盲态完成 5、专业统计师及统计软件合规	1、不一定是锁库数据的重要组成部分 2、数据产生传输没有合规要求 3、不需事先规定在统计分析计划 SAP 4、数据处理非独立第三方、非盲态 5、可以是非统计师及无统计软件
技术层面	1、方法学验证在数据产生前 2、标志物生产及分析数据流程必须有合规性	1、验证标准没有明确要求 2、可以是探索性生物分析标准 不一定要求 PCLP 合规核查
临床试验 总结报告 CSR	必须写进 CSR 报告：作为主要疗效终点，次要疗效终点	不强制写入 CSR，一般作为补充文件

发行人的临床试验属于前瞻性的富集设计，不属于亚组分析人群。亚组分析人群的统计结果分析由于容易出现“假阳性”，其统计分析结果的证据可靠性需要进一步分析，富集设计不存在此问题。

4.4 根据问询回复，在完成 280 例全人群病人入组后，若在富集人群中尚未观察到 106 例的死亡事件数，则继续入组富集人群。试验计划最终将纳入约 312 例受试者，并在纳入约 312 例受试者后，启动对富集人群的最终临床统计分析。在富集人群期中分析时，揭盲 280 例全人群患者（其中包括富集标志物阳性患者，预计约 90-100 例患者）。

截至 2020 年 9 月 30 日，发行人已经完成入组 280 例，达到富集人群期中统计分析和全人群最终统计分析的入组人数条件，发行人计划使用上述统计分析临床试验数据申请阿可拉定上市，计划于 2021 年 3 月提交 NDA 申请。

请发行人披露：（1）临床试验进展，已获得的临床试验结果及数据，后续规划和安排；（2）目前，阿可拉定计划以何种数据申请上市，发行人与 CDE 就获批条件的沟通情况，拟用于申请上市的数据是否满足前述条件。

请发行人说明：（1）是否需在纳入约 312 例受试者后才能申请上市；（2）后续是否将继续纳入患者以完成纳入约 312 例受试者的原定试验计划；（3）“完成 280 例全人群病人入组后，若在富集人群中尚未观察到 106 例的死亡事件数”与“揭盲 280 例全人群患者（其中包括富集标志物阳性患者，预计约 90-100 例患者）”的表述间是否存在矛盾。

回复：

一、补充披露（1）临床试验进展，已获得的临床试验结果及数据，后续规划和安排；（2）目前，阿可拉定计划以何种数据申请上市，发行人与 CDE 就获批条件的沟通情况，拟用于申请上市的数据是否满足前述条件

（一）临床试验进展及试验结果

阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验期中分析已完成，根据 2020 年 12 月 30 日独立数据监查委员会（IDMC）数据审核会通报的结果，该临床试验的富集人群期中分析达到临床试验预设目标，IDMC 给出富集试验有效提前终止临床试验的建议。

根据预设的统计学检验次序，当富集人群达到优效结果后，继续对总人群进行统计检验，但全人群分析未达到临床试验预设目标。

基于阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验富集设计的科学性，观察到的临床获益情况、统计学结果和安全性结果，发行人认为，该阳性的富集人群临床试验结果足够支撑阿可拉定获批上市。全人群分析未达到临床试验预设目标不影响阿可拉定根据富集人群临床试验结果获批上市。

已获得的临床试验结果及数据已经在招股说明书之“重大事项提示”及于“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验情况”之“D、阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验（2017 年 7 月至今）”处补充披露如下：“c、阿可拉定对比华蟾素临床试验结果

富集人群期中分析临床试验结果：2020年12月30日，根据独立数据监查委员会（IDMC）数据审核会通报的结果，阿可拉定对比华蟾素III期临床试验的期中分析达到其预设目标，IDMC给出富集试验有效提前终止临床试验的建议。期中分析揭盲显示阿可拉定临床疗效显著优于对照药，达到与CDE沟通并达成共识的预设统计学指标。富集人群相关临床试验结果如下：

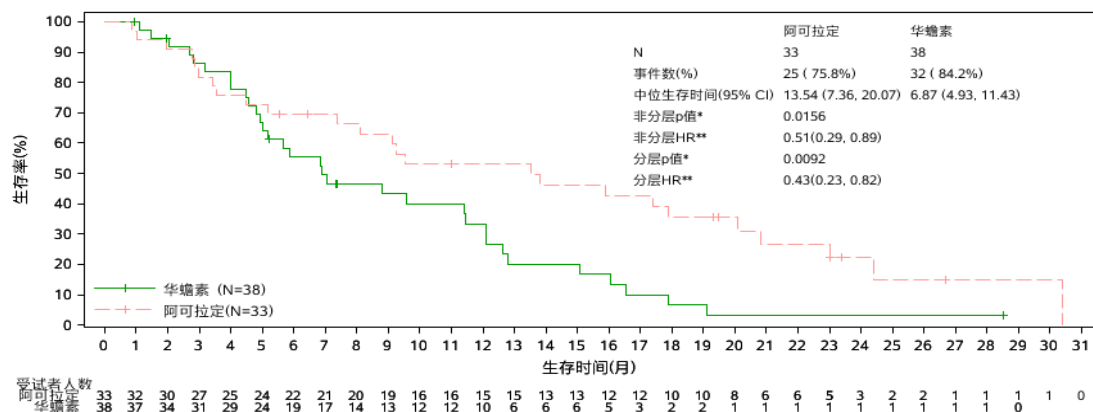
阿可拉定组：统计分析病例数N=33，中位生存期为13.54月，HR为0.43。研究者评估TTP中位3.65月，PFS中位2.8月，ORR为0.0%，DCR为48.5%，治疗中出现的研究药物相关的CTCAE毒性 ≥ 3 级的不良事件为15.2%。

华蟾素组：统计分析病例数N=38，中位生存期为6.87月，HR为0.43。研究者评估TTP中位1.84月，PFS中位1.8月，ORR为0.0%，DCR为26.3%，治疗中出现的研究药物相关的CTCAE毒性 ≥ 3 级的不良事件为31.6%。

富集人群具体疗效结果：

结果1：强阳富集人群n=71

阿可拉定vs. 华蟾素，mOSHR=0.43, p=0.0092

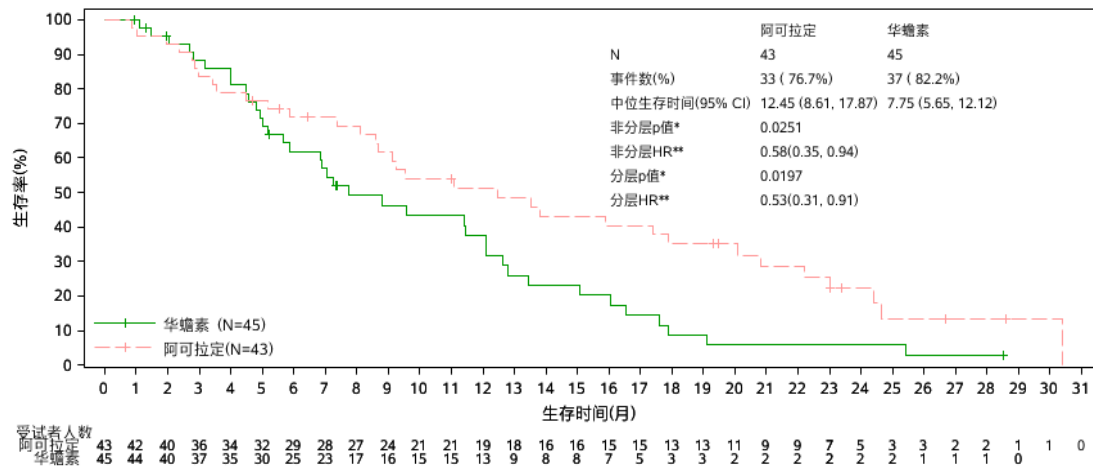


注：强阳性富集人群是指入组筛查时 AFP $\geq$ 400; IFN- γ $\geq$ 7.0; TNF- α <2.5 的人群，与 IDMC 会议上使用的“富集阳性人群”概念一致；

结果2. 阳性 (+++) 富集人群：n=88

阿可拉定vs. 华蟾素，mOSHR=0.53, p=0.0197

KMcurve:

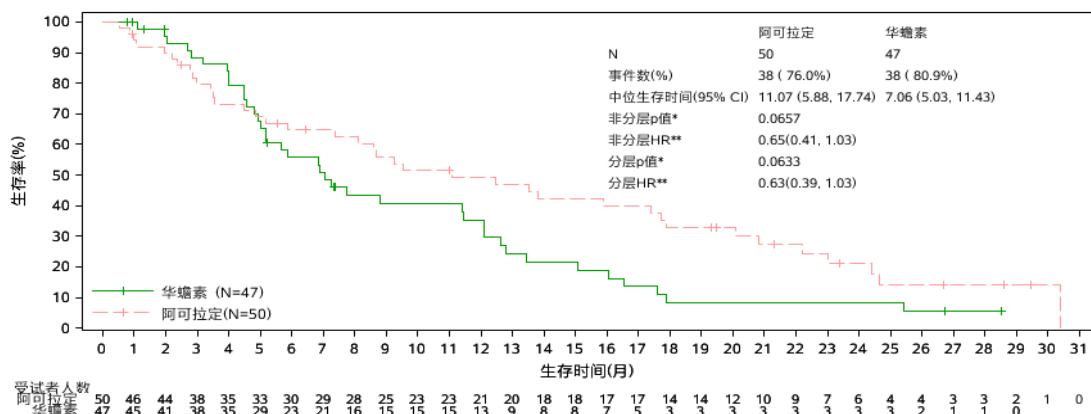


注：阳性 (++) 富集人群是指入组筛查时 AFP $\geq$ 400; IFN- γ $\geq$ 7.0; TNF- α <2.7 的人群，与 IDMC 会议上使用的“弱阳性人群-1”概念一致；

结果3. 阳性 (++) 富集人群，n=97

阿可拉定vs. 华蟾素，mOSHR=0.63, p=0.0633

KMcurve:

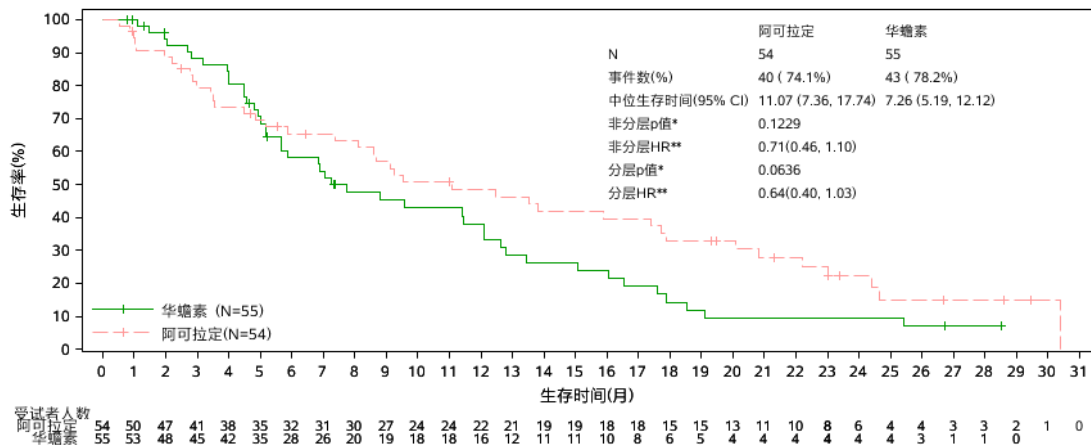


注：阳性（+++）富集人群是指入组筛查时 AFP $\geq$ 400; IFN- γ $\geq$ 10.0; TNF- α $<$ 3 的人群，与 IDMC 会议上使用的“弱阳性人群-1”概念一致；

结果4. 阳性（+）富集人群n=109

阿可拉定vs. 华蟾素，mOSHR=0.64, p=0.0636

KMcurve:



注：阳性（+）富集人群是指入组筛查时 AFP $\geq$ 400; IFN- γ $\geq$ 7.0; TNF- α $<$ 3 的人群，与 IDMC 会议上使用的“弱阳性人群-3”概念一致；

富集人群疗效分析结果：依据实际期中分析时观测到的事件数（N=57）统计分析计划预先确定，阿可拉定显著优于对照药的统计学目标为p值 $\leq$ 0.0328，IDMC通报的统计学指标为p值=0.0092，表明阿可拉定在富集人群中疗效显著优于对照药。

全人群分析临床试验结果：根据预设的统计学检验次序，当富集人群达到优效结果后，继续对总人群进行统计检验，但全人群分析未达到临床试验预设目标，无法得出阿可拉定在全人群中显著优于对照药的结论，全人群相关临床

试验结果如下：

全人群临床疗效：

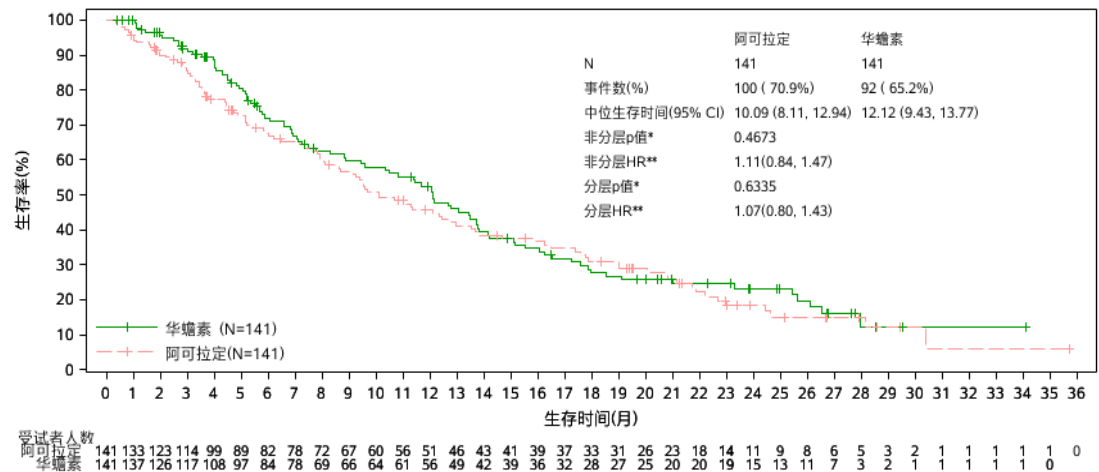
阿可拉定组：统计分析病例数N=141，中位生存期为10.09月，HR为1.07。研究者评估TTP中位3.65月，PFS中位2.8月，ORR为1.4%，DCR为48.9%，治疗中出现的研究药物相关的CTCAE毒性 ≥ 3 级的不良事件为12.1%。

华蟾素组：统计分析病例数N=141，中位生存期为12.12月，HR为1.07。研究者评估TTP中位为2.3月，PFS中位为2.3月，ORR为1.4%，DCR为45.4%，治疗中出现的研究药物相关的CTCAE毒性 ≥ 3 级的不良事件为26.2%。

全人群具体疗效结果：

阿可拉定vs. 华蟾素，mOSHR=1.07, p=0.6335

KMcurve：



全人群疗效分析结果：依据全人群观测到的事件数（N=192）统计分析计划预先设定，如果在富集人群中的期中分析结果显著（p值 ≤ 0.0328 ），将用双侧0.05对总人群进行假设检验。若总人群分析的p值 ≤ 0.05 ，则认为试验药物在总人群中的疗效显著优于对照药。IDMC通报的统计学指标为p值=0.6335，表明阿可拉定在全人群中疗效与对照药无统计学差异。

基于阿可拉定对比华蟾素III期临床试验富集设计的科学性，观察到的临床获益情况、统计学结果和安全性结果，发行人认为，该阳性的富集人群临床试验结果能够支撑阿可拉定获批上市。全人群分析未达到临床试验预设目标不影

响阿可拉定根据富集人群临床试验结果获批上市。”

按照国际惯例，阿可拉定临床试验主要研究者计划在 2021 年 5 月左右在 ASCO（美国临床肿瘤大会）年会公开发表 III 期临床数据。

（二）后续规划和安排

发行人已于招股说明书之“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“⑤商业化计划”处补充披露如下：

“A、后续计划和安排

关于新药上市：2020年12月30日，根据独立数据监查委员会（IDMC）数据审核会通报的结果，阿可拉定对比华蟾素III期临床试验的期中分析达到其预设目标，IDMC给出富集试验有效提前终止临床试验的建议。IDMC的统计分析显示富集人群中阿可拉定临床疗效显著优于对照药，达到与CDE沟通并达成共识的预设统计学指标。

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

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

发行人已根据沟通交流会中的要求完善材料，于2021年3月23日向国家药监局递交NDA申请材料，提出完全批准的新药上市申请及优先审评审批申请。国家药监局将在5个工作日内告知发行人是否受理、不予受理或者需要补正资料。5日内未告知的，自签收之日起即为受理。

关于临床试验：阿可拉定提交的新药上市申请为完全批准的新药上市申请，发行人已经完成与CDE的Pre-NDA会议沟通交流，已于2021年3月23日向国家药监局递交NDA申请材料，提出完全批准的新药上市申请及优先审评审批申请。

发行人尚需等待CDE给予最终的上市审评审批结论，根据CDE结论再决定阿可拉定对比华蟾素临床试验是否终止。故目前阿可拉定对比华蟾素临床试验尚未终止。

关于获批适应症：发行人计划依据阳性的富集人群临床试验结果申请阿可拉定上市。如阿可拉定在本次NDA申请后获批上市，预期获批的适应症为复合生物标志物富集阳性的晚期肝细胞癌患者一线治疗。综合临床试验回顾性分析结果及相关研究，发行人预计25%-40%的晚期肝细胞癌患者生物标志物富集。

发行人申请阿可拉定获批上述目标适应症的主要依据包括：1) IDMC的统计分析显示富集人群中阿可拉定临床疗效显著优于对照药，达到预设统计学指标；2) 阿可拉定对比华蟾素的III期临床试验入选标准为不适合或拒绝接受现有一线治疗的晚期肝细胞癌患者，不适合现有一线治疗的人群，是指血液细胞学或生化指标等异常或伴有基础疾病使用现有一线治疗药物有安全性风险的晚期肝癌患者。该人群同属于晚期肝癌一线人群，阿可拉定为一线治疗药物。3) 晚期肝细胞癌属于难治性恶性肿瘤，预后很差，而且具有高度的异质性，目前临床上尚无针对晚期肝细胞癌的精准治疗药物。阿可拉定对晚期肝细胞癌具有获益-风险比的综合优势和潜在的精准治疗临床价值。”

二、是否需在纳入约 312 例受试者后才能申请上市；

如果富集期中分析，未达到预期的统计学显著性，整体富集方案将继续，直到入组 312 例患者为止。2020 年 12 月 30 日，根据独立数据监查委员会（IDMC）数据审核会通报的结果，阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验的期中分析达到其预设目标，IDMC 给出富集试验有效提前终止临床试验的建议。IDMC 进行的统计分析显示富集人群中阿可拉定临床疗效显著优于对照药，达到与 CDE 沟通并达成一致的预设统计学指标。所以，IDMC 给出的结果已经证明阿可拉定疗效显著优于对照药，药物申请上市不需要 312 例入组完成。

三、后续是否将继续纳入患者以完成纳入约 312 例受试者的原定试验计划；

2020 年 12 月 30 日，IDMC 给出了富集试验有效提前终止临床试验的建议。发行人已经完成与 CDE 的 Pre-NDA 会议沟通交流，已于 2021 年 3 月 23 日向国家药监局递交 NDA 申请材料，提出完全批准的新药上市申请及优先审评审批申

请。

发行人尚需等待 CDE 给予最终的上市审评审批结论，根据 CDE 结论再决定阿可拉定对比华蟾素临床试验是否终止。故目前阿可拉定对比华蟾素临床试验尚未终止。

四、“完成 280 例全人群病人入组后，若在富集人群中尚未观察到 106 例的死亡事件数”与“揭盲 280 例全人群患者（其中包括富集标志物阳性患者，预计约 90-100 例患者）”的表述间是否存在矛盾

上述表述没有矛盾。106 例是指最终临床统计分析需要的“死亡事件总数”，90-100 例是指入组 280 例全人群后，预计其中富集人群的“入组人数”。

当入组病例数（全人群）达到 280 例（其中富集患者约 90-100 例患者）时，若在富集人群中尚未观察到 106 例的死亡事件数，则按 1:1 继续入组富集人群。在达到 106 例的富集人群死亡事件数时，临床试验最终将纳入约 312 例受试者（富集人群约 130 例）。

4.5 根据问询回复，根据发行人与 CDE 的沟通，CDE 同意阿可拉定两个 III 期试验任一个达到有条件上市标准，均同意批准有条件批准上市。

根据药品注册相关法规，对附条件批准的药品，持有人逾期未按照要求完成研究或者不能证明其获益大于风险的，国家药品监督管理局应当依法处理，直至注销药品注册证书。

请发行人补充披露：（1）结合上述问题 4.1-4.4，对招股说明书阿可拉定 II、III 期临床试验的相关章节进行修改、补充和完善，使投资者能全面了解阿可拉定的临床试验进度、具体情况、试验结果及数据；（2）结合已获得的临床试验进展、结果及数据、与主管部门的沟通情况等，对后续阿可拉定获批的可能性进行分析，并就获批的不确定性有针对性地提示相关风险；（3）在招股说明书“业务与技术-发行人主要产品情况-核心在研产品-阿可拉定”部分补充附条件上市后需进行的相关研究等工作以及可能被撤市的情况。

回复：

一、结合上述问题 4.1-4.4，对招股说明书阿可拉定 II、III 期临床试验的相关章节进行修改、补充和完善，使投资者能全面了解阿可拉定的临床试验进度、具体情况、试验结果及数据；

发行人已根据问题 4.1-4.4 的相关要求和回答，对阿可拉定 II、III 期临床试验的相关章节进行修改、补充和完善，进行了充分披露。

二、结合已获得的临床试验进展、结果及数据、与主管部门的沟通情况等，对后续阿可拉定获批的可能性进行分析，并就获批的不确定性有针对性地提示相关风险；

（一）后续阿可拉定获批可能性分析

1、临床试验结果

2020 年 12 月 30 日，根据独立数据监查委员会（IDMC）数据审核会通报的结果，阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验的富集人群期中分析达到其预设目标，IDMC 给出富集试验有效提前终止临床试验的建议。IDMC 进行的统计分析显示富集人群中阿可拉定临床疗效显著优于对照药，达到与 CDE 沟通并达成共识的预设统计学指标。

2、与主管部门沟通

就阿可拉定富集临床方案的设计已于 2019 年 8 月和 2020 年 4 月的沟通交流会上与主管部门进行了充分的沟通，并就临床方案预设目标的标准达成一致。

发行人计划依据阳性的富集人群临床试验结果申请阿可拉定上市。计划于 2021 年 1 月底向 CDE 递交 Pre-NDA 沟通交流申请，并拟申请阿可拉定进入优先审评审批程序，预计 2021 年 2-3 月份和 CDE 召开 Pre-NDA 沟通交流会议，预计 2021 年 3 月底递交 NDA 申请，具体 NDA 提交时间取决于 Pre-NDA 会议的召开时间和结果。**发行人已于 2021 年 3 月递交 NDA 申请。**

3、临床需求

近些年来，针对肝细胞癌研发上市的分子靶向药物、系统化疗药物和免疫检查点抑制剂延长了部分晚期肝细胞癌患者的生存期，但是仍有相当一部分的患者由于体质、肝功能及病情较晚较重等多种原因，不适合采用现有的靶向治疗、系

统化疗及免疫治疗，缺乏标准的一线治疗方案和药物，存在着较大的未被满足的临床需求。中国原发性肝癌登记调查研究（CLCS）表明，我国的肝细胞癌与欧美国家的在多方面存在明显不同，具有高度的异质性，大多数与乙型肝炎病毒感染密切相关，而且初诊时常常已经达到中晚期，失去了外科手术的机会，治疗棘手，预后恶劣，生存期短，其主要原因为患者的病情复杂，往往存在有基础肝病（包括肝炎、肝硬化、肝功能障碍及相关并发症）和免疫功能异常等状况。

针对以上特征的晚期肝细胞癌患者中，发行人设计了三项富集人群指标，专门针对预后差、疾病风险高的患者（AFP 高表达往往晚期肿瘤负荷大、进展及预后差。指标 2 和指标 3 提示晚期肝细胞癌患者基础肝病及炎症免疫风险，包括机体炎症、肝功能损伤、HBV 特异性免疫细胞（CD4、CD8 NK 细胞）的免疫平衡、炎症风暴、HBV 病毒再激活、肿瘤进展、转移和恶化。）。阿可拉定能够在一定程度上满足上述患者的临床需求，可以填补部分晚期肝细胞癌患者的治疗学空白。

4、国家对中药发展的支持鼓励政策

2019 年 10 月 20 日，《中共中央、国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》由中共中央、国务院发布实施。为贯彻落实《中共中央、国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》，2020 年 12 月 25 日，国家药监局发布《国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见》（下称《实施意见》）。《实施意见》中，“（八）改革完善中药审评审批制度。对临床定位清晰且具有明显临床价值，用于重大疾病、罕见病防治、临床急需而市场短缺、或属于儿童用药的中药新药申请实行优先审评审批。对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及国务院卫生健康或中医药主管部门认定为急需的中药，药物临床试验已有数据或高质量中药人用经验证据显示疗效并能预测其临床价值的，可以附条件批准。”

综上所述，基于阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验富集设计的科学性，观察到的显著的临床获益和统计学意义、稳健的统计学结果、显著的安全性结果，因此该阳性的富集人群临床试验结果足够支撑阿可拉定获批上市。

阿可拉定已经取得富集人群阳性的临床试验结果，达到与 CDE 沟通并达成共识的预设统计学指标；阿可拉定为部分不耐受现有肝细胞癌一线治疗患者临床急需的药品，具有一定临床应用的紧迫性；目前国家大力鼓励中药发展的行业政策

背景, 综上分析, 目前阿可拉定新药申请获批不存在重大障碍, 获批可能性较大。

(二) 就获批的不确定性有针对性地提示相关风险

发行人已在招股说明书之重大事项提示之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“1、阿可拉定研发失败风险”处增加如下披露

“(4) 阿可拉定获批不确定性的风险

2020年12月30日, 根据独立数据监查委员会 (IDMC) 数据审核会通报的结果, 阿可拉定对比华蟾素III期临床试验的期中分析达到其预设目标。后续发行人尚需进行的工作包括但不限于: ①Pre-NDA沟通交流会申请; ②与CDE进行Pre-NDA沟通交流会; ③准备申请NDA的资料; ④提交NDA申请; ⑤申请优先审评程序; ⑥接受临床试验, 生产现场核查 (视与CDE沟通情况); ⑦接受CDE技术审评。发行人如未能完成上述工作或发生重大失误, 可能对阿可拉定的获批产生延迟甚至影响阿可拉定的获批。虽然发行人的临床试验已经获得阳性结果, 但是仍存在后续药品上市获批不确定的风险。”

三、在招股说明书“业务与技术-发行人主要产品情况-核心在研产品-阿可拉定”部分补充附条件上市后需进行的相关研究等工作以及可能被撤市的情况。

发行人已于招股说明书之“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“(二) 发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“(1) 阿可拉定”之“⑤商业化计划”处更新披露如下:

“A、关于新药上市: 2020年12月30日, 根据独立数据监查委员会 (IDMC) 数据审核会通报的结果, 阿可拉定对比华蟾素III期临床试验的期中分析达到其预设目标, IDMC给出富集试验有效提前终止临床试验的建议。IDMC的统计分析显示富集人群中阿可拉定临床疗效显著优于对照药, 达到与CDE沟通并达成共识的预设统计学指标。

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

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

发行人已根据沟通交流会中的要求完善材料，于2021年3月23日向国家药监局递交NDA申请材料，提出完全批准的新药上市申请及优先审评审批申请。国家药监局将在5个工作日内告知发行人是否受理、不予受理或者需要补正资料。5日内未告知的，自签收之日起即为受理。”

5、关于市场空间

5.1 根据招股说明书（申报稿），公司分别于 2019 年 5 月和 2019 年 8 月获得国家药监局审批，可以开展 SNG1005 的临床试验。由于 SNG1005 的药物生产厂家生产的 SNG1005 未通过临床试验用药质量检测，合作方加拿大 Angiochem 公司拟更换 SNG1005 的生产厂家，公司计划于 2021 年 6 月启动临床试验。根据二轮问询回复，原定药品的生产计划推迟，发行人预计 2021 年 8 月可以取得药品，2021 年 11 月启动 SNG1005 的境内临床试验，于 2024 年第二季度完成临床试验，并于 2024 年底提交 NDA 申请。

请发行人进一步说明：（1）未能生产出符合质量要求的 SNG1005 临床试验用药的原因，采取的解决措施及有效性，后续生产是否存在实质性障碍；（2）SNG1005 相关临床试验批件的有效期，是否存在因药品质量问题无法如期开展临床试验导致批件过期的风险，若存在，说明继续开展研发所需采取的措施，并请补充相关风险。

回复：

一、未能生产出符合质量要求的 SNG1005 临床试验用药的原因，采取的解决措施及有效性，后续生产是否存在实质性障碍；

（一）Angiochem 公司基本情况

Angiochem 成立于 2003 年，总部位于加拿大蒙特利尔，是一家创新药物研发公司。

血脑屏障一直是开发治疗脑部和中枢神经系统疾病的有效药物的限制因素。Angiochem 设计了用于 LRP-1 受体的氨基酸专有序列 Angiopep。该序列将药物化合物与人体自身的 LRP-1 受体结合，作为药物化合物穿透血脑屏障的治疗通道。该技术已经取得专利、经过验证且高度通用。Angiochem 致力于开发上述肽-药物偶联物，可以利用 LRP-1 介导的途径透过血脑屏障治疗中枢神经系统相关疾病，包括原发性脑癌，脑转移瘤，溶酶体贮积病和疼痛疾病。

目前 Angiochem 共有 ANG1005（Angiopep+紫杉醇，治疗乳腺癌脑转移）、ANG4043（Aniopep+抗 HER2 单克隆抗体，治疗肿瘤）、ANG1007（Aniopep+阿

霉素，治疗肿瘤）和 ANG2002（Aniopep+神经降压素，缓解疼痛）四条产品管线。除 ANG1005 处于临床阶段外，其他产品处于临床前阶段。

（二）未能生产出符合质量要求的 SNG1005 临床试验用药的原因

对于 Cenexi 的制剂生产，未能生产合格药品的主要原因为：生产操作偏离生产工艺，如生产过程中关键的过滤时间在不同批次差异较大；所用的仪器不合格。

对于 Piramal 的制剂生产，Angiochem 的 GMP 批次未能生产合格药品的主要原因为：加入缓冲液时 SNG1005 与水接触导致 SNG1005 的不溶解；发行人的 GMP 批次未能生产合格药品的主要原因为：冷却器故障导致药物制剂长期（8 小时左右）在高温（35~42° C）下存放。

（三）采取的解决措施及有效性

1、2018 年起 Cenexi 未能生产出合格 SNG1005 的情况及解决方案

Angiochem 为从 Cenexi 的生产过程中找出不合格的原因，委托 Piramal 对 SNG1005 的生产工艺在实验室条件下进行验证，于 2019 年 10 月 11 日 Piramal 实验室规模生产出符合质量标准的 SNG1005 产品，将相关参数发送给 Cenexi 用于生产。2019 年 10 月 16 日，Cenexi 的 GMP 批次开始生产，最终仍未生产出合格的产品。

Angiochem 在准备变更生产厂商时，聘请第三方公司（Eckrich Consulting Services, LLC）于 2020 年 1 月 22 日至 23 日对 Piramal 进行了全面审查（Quality Audit），从多个方面如总体情况、质量组织和能力，分析测试，质量标准考察对 Piramal 是否适合成为新的 SNG1005 生产厂商，并于 2020 年 2 月 17 日出具了审查报告。在审查报告中：

针对质量标准：在 Piramal，在操作和质量检查工作完成之前，所有的生产材料都单独存放。一旦针对一个批生产的完整的 cGMP 审核（参照超过 50 条参数标准进行审核）完成后，质量检查人员将按以下方式处置此批次：1.符合质量标准放行；2. 放行进行稳定性检测；3.拒绝放行（不符合放行标准）；4.中止（如果批生产启动后未完成，则属于中止）。用于生产批质量放行和处置的方法是可靠的、全面的、并与 cGMP 标准保持一致。

针对客户投诉：Piramal 的 SOP QA006.06 文件（质量监控标准文件）涵盖了成品投诉。对此 SOP 进行的审查表明，PPS 的投诉处理方法符合客户要求，并且令人满意。

结合调查报告的正面内容，Angiochem 决定并实施生产厂商变更。

2、Piramal 未能成功生产 GMP 批次后的解决方案

详情请见招股说明书之“重大事项提示”之“二、SNG1005 药品生产延迟情况及相关风险”

（四）后续生产是否存在实质性障碍

对于 2018 年-2019 年的 Cenexi 生产与 2020 年以来的 Piramal GMP 批次生产未能获得成功的原因如下：

对于 Cenexi 的制剂生产，未能生产合格药品的主要原因为：生产操作偏移生产工艺，如生产过程中关键的过滤时间在不同批次差异较大；所用的仪器不合格。

对于 Piramal 的制剂生产，Angiochem 的 GMP 批次未能生产合格药品的主要原因为：加入缓冲液时 SNG1005 与水接触导致 SNG1005 的不溶解；发行人的 GMP 批次未能生产合格药品的主要原因为：冷却器故障导致药物制剂长期（8 小时左右）在高温（35~42° C）下存放。

上述生产失败原因主要为人为操作或设备故障，不涉及 SNG1005 本身工艺问题，故后续生产未有可预见的实质性障碍。

二、SNG1005 相关临床试验批件的有效期，是否存在因药品质量问题无法如期开展临床试验导致批件过期的风险，若存在，说明继续开展研发所需采取的措施，并请补充相关风险。

SNG1005 的制剂生产工艺流程较为复杂，要求较高。生产过程的操作需要严格遵守生产工艺，2018 年起比利时 Cenexi 以及 Piramal 已多次未能生产出合格药品。

对于 Cenexi 的制剂生产，未能生产合格药品的主要原因为：生产操作偏移生产工艺，如生产过程中关键的过滤时间在不同批次差异较大；所用的仪器不

合格。

对于 Piramal 的制剂生产，Angiochem 的 GMP 批次未能生产合格药品的主要原因为：加入缓冲液时 SNG1005 与水接触导致 SNG1005 的不溶解；发行人的 GMP 批次未能生产合格药品的主要原因为：冷却器故障导致药物制剂长期（8 小时左右）在高温（35~42° C）下存放。

虽然上述生产失败原因不涉及 SNG1005 本身工艺问题，但由于 SNG1005 的生产流程较为复杂，要求较高。提请投资者注意后续 Cenexi 生产出现操作失误或其他预期外情况，导致 SNG1005 的生产延后的风险。

SNG1005 的两项临床试验批件有效期分别至 2022 年 5 月 28 日和 2022 年 8 月 5 日，如 Cenexi 公司未能在 2022 年 5 月前生产出合格药品，则发行人无法在此之前开展临床试验，将导致第一项临床试验批件失效，发行人将及时重新申请临床试验批件以保证研发正常进行，重新申请临床试验批件不存在重大障碍。如 Cenexi 公司生产进度不符合预期，则存在临床试验批件失效的风险。

批件有效期风险已在招股说明书之“重大事项提示”处进行更新。

5.2 根据问询回复，目前在药监局已经批准包括华蟾素、康莱特、槐耳颗粒、艾迪注射液等多种现代中药制剂用于治疗肝癌。根据发行人测算，阿可拉定的年治疗费用约 20 万元/人。

请发行人说明：阿可拉定价格对市场空间的影响。

回复：

一、阿可拉定与现代中药制剂的区别

药监局目前已经批准包括华蟾素、康莱特、槐耳颗粒、艾迪注射液等多种现代中药制剂用于治疗肝癌，但上述现代中药制剂与阿可拉定存在较大差异。

首先，阿可拉定属于小分子免疫调节创新药（First-in-class），属于中药创新药，来源于中药材淫羊藿中提取的有效单体；华蟾素、康莱特等现代中药制剂传承自中药传统处方药，多来源于中药材提取的有效部位；其次，阿可拉定通过严谨设计，严格实施的 I 期，II 期，III 期临床试验确证了其对晚期肝细胞癌的有效性 & 安全性，而对于华蟾素等中药制剂，往往由于历史原因尚未有高质量临床试

验对其有效性和安全性进行统计学确证；第三，发行人阿可拉定与华蟾素对照试验临床 III 期期中分析结果已经证实了阿可拉定针对复合标志物富集人群临床疗效显著优于华蟾素。第四，阿可拉定拟申请临床适应症为生物标志物富集的肝细胞癌晚期一线治疗（含不适合或不能耐受标准一线治疗的患者），目前此部分市场尚存在较大未满足需求；华蟾素等现代中药制剂目前被国家卫计委“原发性肝癌诊疗规范（2019 年版）”中推荐用于系统治疗中的其他治疗（除了一线治疗 and 二线治疗）。

综上所述，阿可拉定作为中药创新药，与华蟾素等现代中药制剂存在本质区别。上述差异决定了现代中药制剂在研发成本、专利保护、作用疗效及市场空间等方面与阿可拉定的不同。现代中药制剂的相对低价不会对阿可拉定的市场空间造成显著影响。

二、阿可拉定定价情况及抗肿瘤药物市场情况

通常来说，一款拥有独占专利的抗肿瘤药物从研发到临床试验，再到成功上市审批，会耗费原研厂家较长的时间周期和巨额研发资金。其次，疗效较好的抗肿瘤药一般具有不可替代性，价格敏感性较低。因此在专利期内的抗肿瘤药物通常价格较高。

下表列示了目前国内上市的部分抗肿瘤药物在被纳入医保目录之前的价格及治疗费用：

序号	药物名称	公司名称	主要适应症	单价（元）	治疗费用
1	帕妥珠单抗注射液	罗氏	乳腺癌	18,800	2.5 万元/月
2	盐酸阿来替尼胶囊	罗氏	肺癌	49,980	5 万元/月
3	奥拉帕尼片	阿斯利康	卵巢癌	24,790	5 万元/月
4	瑞戈非尼	拜耳	直肠癌、肝细胞癌	10,080	3 万元/月
5	甲苯磺酸索拉非尼片	拜耳	肝细胞癌	12,180	2.4 万元/月
6	甲磺酸仑伐替尼胶囊	卫材	肝细胞癌	16,800	5 万元/月
7	泽布替尼胶囊	百济神州	淋巴瘤	11,300	2.3 万元/月
8	卡瑞利珠单抗	江苏恒瑞	淋巴瘤	19,800	4 万元/月

数据来源：公开数据整理

上表中治疗费用通过药品单盒价格及用量测算。目前国内上市的抗肿瘤药物专利期内的月治疗费用在 2.3 万-5 万之间，通常情况下针对部分经济困难患者会

有一定比例赠药政策优惠，综合考虑年治疗费用预计 15 万-30 万之间。

发行人结合阿可拉定的研发成本、药物疗效、毒副作用以及市场情况的综合考虑，预计阿可拉定上市初期月治疗费用为 3.6 万元/人，综合考虑赠药等政策年治疗费用约为 20 万元/人，该价格处于行业内抗肿瘤药物专利期内价格的合理区间。

另外，以仑伐替尼为例，得益于其较好的临床疗效，在索拉非尼纳入医保降价但仑伐替尼未纳入医保降价的情况下（甲磺酸仑伐替尼胶囊 2018 年第四季度进入中国市场，2020 年纳入医保目录，于 2021 年 3 月正式实施），其销售额的变化见下表：

时间	2018 年	2019 年	2020 年 1-9 月	2020 年年化
销售量（亿元）	1.11	7.93	7.29	9.72
增长率	-	614.41%	-	22.57%

数据来源：卫材公司年报

由于阿可拉定主要针对不适用/不耐受或拒绝使用现有标准一线治疗的肝细胞癌患者，并且现有临床试验结果已经验证其有效性和安全性优势。受益于其上述特征，阿可拉定还存在与多种现有抗肿瘤药物（如 PD1 抗体，CD137 抗体等）联合治疗的潜在优势。因此，考虑到阿可拉定自身优势，预计阿可拉定在一定幅度区间内价格敏感性较低。

阿可拉定成功上市后，发行人将积极参与国家医保谈判。发行人已经对阿可拉定进入医保降价后的市场渗透率进行预测。考虑阿可拉定降价的情况下，市场空间将会一定程度提升，详见本题之 5.3 问。

阿可拉定成功上市后，发行人也可以根据市场情况、患者需求紧迫性等对价格进行一定调整，以确定合适的市场价格。

5.3 请发行人按照《上海证券交易所科创板股票上市规则（2020 年 12 月修订）》第十二章中研发型上市公司的相关规定，对可预期的市场空间进行测算，并视情况提示风险。

回复：

一、《上市规则》的相关规定

根据《上海证券交易所科创板股票上市规则（2020年12月修订）》第12.4.2条：“上市公司出现下列情形之一的，本所对其股票实施退市风险警示：

1、最近一个会计年度经审计的扣除非经常性损益之前或者之后的净利润为负值且营业收入低于1亿元，或者追溯重述后最近一个会计年度扣除非经常性损益之前或者之后的净利润为负值且营业收入低于1亿元；

2、最近一个会计年度经审计的期末净资产为负值，或者追溯重述后最近一个会计年度期末净资产为负值；

.....

根据本规则第2.1.2条第五项市值及财务指标上市的公司（以下简称研发型上市公司）自上市之日起第4个完整会计年度起适用本条第一款第一项、第二项、第四项规定的情形。”

根据阿可拉定最新的III期临床试验结果，发行人拟申请适应症为生物标志物富集的晚期肝细胞癌一线治疗，预计于2025年阿可拉定产品获批后已实现一定时间的市场培育和推广；预计SNG1005于2021年11月开展两项临床试验，并于2025年进行商业化推广；ER- α 36诊断试剂盒目前已完成临床试验，拟于2021年第一季度提交上市申请，至2025年已实现一定时间的市场培育和推广。

二、根据《上市规则》相关规定进行市场空间测算

（一）阿可拉定的未来市场空间预测

1、市场空间的预测

根据阿可拉定对比华蟾素的III期临床试验的期中分析，富集人群获得阳性结果，阿可拉定已获附条件上市批准，将于2022年进行商业化推广。

根据《上海证券交易所科创板股票上市规则（2020年12月修订）》第十二章中研发型上市公司的相关规定，发行人对上市后第4个完整会计年度，即2025年阿可拉定可以达到的市场空间进行预测。

肝细胞癌患者人数 (万人)	适应症患者人数 (万人)	目标市场 渗透率	年治疗费用 (万元/人)	目标市场收入规模 (亿元)
1、进入医保，商业化较成功，实现较高市场渗透率				

42.61	7.7-12.3 ²	22%	8	13.50-21.60
2、进入医保，商业化一般，实现中等市场渗透率				
42.61	7.7-12.3	20%	8	12.27-19.63
3、进入医保，商业化较缓慢，实现较低市场渗透率				
42.61	7.7-12.3	18%	8	11.04-17.67
4、未纳入医保，商业化进展较不顺利				
42.61	7.7-12.3	3%	20	4.60-7.36

综上所述，基于对比华蟾素试验结果获批前提下，以“中性”预期预计阿可拉定 2025 年的销售收入 12.27-19.63 亿元；在阿可拉定未能纳入医保，商业化进展不顺利的情况下，预计不低于 4.60 亿元。

2、测算过程及相关数据测算依据

根据最近各年医保谈判的趋势及 2020 年医保谈判结果，医保谈判对于重点新品种更加有利，体现了国家对创新态度的鼓励。2020 年医保谈判共计 119 种药品谈判成功，成功率 73.46%；其中，符合创新药申报条件的共谈判成功 64 种，占比为 54%；国产药谈判成功 84 种，占比 71%；综合近年来医保谈判趋势和结果，发行人预计到 2025 年阿可拉定能够进入医保目录。

随着市场教育程度深入、国民支付能力上升以及医保支付支持，阿可拉定的商业化推广能够顺利开展，产品渗透率逐渐上升。根据对商业化效果“乐观”、“中性”和“悲观”的预测以及进入医保后续价格的调整幅度的不同情形下，对渗透率和治疗费用作敏感性分析。基于谨慎性原则，考虑到医保谈判的不确定性，以及阿可拉定作为中药创新药商业推广缺乏市场案例参考，发行人增加了对产品未纳入医保且推广不顺利情形的预测。

（1）目标患者数量

1) 肝细胞癌患者人数

根据国家癌症登记中心与世界卫生组织的数据，中国肝细胞癌新发病人数占到世界总体肝细胞癌发病人数的 48%。2018 年，中国肝癌新发病人数达到 40 万

² 测算公式：适应症患者预测数=肝细胞癌患者预测数*接受治疗比例*晚期无法手术治疗比例*生物标志物富集比例

例，根据《诊疗规范 2019》，肝细胞癌作为肝癌的主要亚型，大约占到所有肝癌病人的 90%。因此，2018 年我国肝细胞癌新发病约 36.02 万人。据 Frost&sullivan（弗若斯特沙利文咨询公司）预测，2018-2023E 年复合增长率为 2.5%，2023E-2030E，年复合增长率为 2.2%。以此推算，2025 年肝细胞癌新发病例约为 42.61 万人。

2) 目标患者人数

a、根据国家医保局公布《2019 年全国医疗保障事业发展统计公报》显示，全国基本医疗保险覆盖率超过 95%，综合考虑国民支付能力提升和市场教育程度推进，预计约 90%的肝细胞癌患者会接受治疗；

b、根据目前阿可拉定的临床试验设计，其目标人群为无法进行手术的晚期及终末期肝细胞癌患者。由于中国肝细胞癌病人大多数伴随病毒性肝炎或肝硬化等病史，疾病发展较为迅速，早期诊断难度大，约 80%的患者由于诊断较晚³，无法进行手术治疗；

c、生物标志物富集人群（主要包括 AFP 和 T 细胞相关因子，其与患者肝细胞癌和 HBV 相关的肝功能损伤、免疫异常、预后差密切相关）主要是根据患者入组后生化指标检测进行判断，依据为发行人阿可拉定 II/III 期临床试验回顾性分析结果。基于阿可拉定 II 期临床富集标志物检测结果比例约为 40%(N=18/44)；基于阿可拉定 III 期临床试验期中分析，其入组人群为 282 例（包含适用标准一线治疗患者及不适用标准一线治疗患者⁴），其中富集人群为 70-100 例，富集人群占比为 25%-39%；结合中国晚期肝癌流行病学调查研究，约 35.39%原发性晚期肝癌患者 AFP 大于 400ng/mL⁵（生物标志物富集指标），综合临床试验回顾性分析结果及相关研究，预计 25%-40%的晚期肝细胞癌患者生物标志物富集，患者人数约 7.7-12.3 万人。

³ 中国肝癌蓝皮书. 医药魔方. 2018

⁴ 试验入组限定为“不适合采用《原发性肝癌诊疗规范》推荐的晚期肝癌一线标准治疗的患者（因部分血液检查指标或轻度腹水等）；或者患者坚持拒绝接受现有的一线标准治疗（如认为自身体质状况较弱和/或经济限制），故临床试验 III 期入组人群包括适合现有一线标准治疗的人群，即全部不能手术或局部治疗的肝细胞癌晚期一线治疗

⁵. 原发性肝癌登记调查研究（CLCS）

测算公式：目标患者人数预测数（7.7-12.3）=肝细胞癌患者预测数（42.61）*接受治疗比例（90%）*晚期无法手术治疗比例（80%）*生物标志物富集比例（25%-40%）

（2）目标市场渗透率

1）目标患者市场渗透率预测

阿可拉定适用于生物标志物富集晚期肝细胞癌的一线治疗，在“中性”预期下，发行人预计 2025 年阿可拉定在目标市场的份额约为 20%。参考因素主要包括同大类药品销售情况以及肝癌治疗药物市场需求。

a、目前阿可拉定针对晚期肝细胞癌患者一线治疗市场主要竞品包括索拉非尼、仑伐替尼和 FOLFOX4 化疗方案等。根据 Frost&Sullivan 数据，索拉非尼 2019 年中国区销售额可达 12.8 亿元，较 2018 年增长 80.3%。根据仑伐替尼开发厂家日本卫材公司财报显示，仑伐替尼 2020 年 1-9 月中国市场销售额约合 7.29 亿元，2019 年约合 7.93 亿元，2018 年约合 1.11 亿元，持续保持高增长。根据 Frost & Sullivan 预测，2025 年国内肝细胞癌一线靶向药市场整体规模将达到 99.17 亿元。随着患者对肝癌药物认知的普及以及市场教育度的提升，晚期肝细胞癌市场一线治疗药物的渗透率会不断提高，整体规模也将持续快速增长。

b、晚期肝细胞癌的一线治疗存在巨大的未满足的临床需求。首先，目前靶向药难以适用所有患者人群；化疗方案通常会导致较强的不良反应，降低患者的生存质量；其次，由于我国肝癌患者通常伴随乙肝、肝硬化等基础疾病，肝功能基线情况较差，根据阿可拉定 III 期临床期中分析数据阳性结果显示，阿可拉定对于生物标志物富集患者显示出更显著的临床疗效；最后，阿可拉定中药创新药的属性在国内患者群体中接受度预期较高。因此，阿可拉定具有自身独特优势和市场需求。

c、目前针对生物标志物富集的晚期肝细胞癌患者用药选择较少。在国内，由于中国晚期肝细胞癌患者多为乙肝病毒携带者，通常伴随一定程度的肝损伤、肝功能较差等情况，针对这类人群，现代中药制剂在临床中被广泛应用，并证实具

有一定的疗效，能够改善患者生活质量和延长生存期⁶。目前在药监局已经批准包括华蟾素、康莱特、槐耳颗粒、艾迪注射液等多种现代中药制剂用于治疗肝癌。根据米内网公布的 2018 年全国重点城市公立医院药品销售数据⁷，华蟾素为 2.42 亿元，康莱特注射液为 6.70 亿元，槐耳颗粒为 1.61 亿元，艾迪注射液为 2.51 亿元。考虑到上述数据仅为北京、广州、南京等 9 大重点城市的统计样本数据，而 2017 年华蟾素片（胶囊）单一品种全国销售额已达 15.31 亿元，综上可以合理预计国内肝癌市场现代中药存在更大市场。

综上，预计“中性”预期下，阿可拉定 2025 年细分市场的市场渗透率可达 20%。在极端情况下，若阿可拉定未能顺利通过医保谈判进入医保目录，商业化进程会受到一定程度影响，审慎估计该情形下市场渗透率为 3%。

（3）治疗费用

根据发行人测算，阿可拉定上市初期月治疗费用约为 3.6 万元/人。出于对患者支付能力及需求急迫性的考虑，公司将结合一定比例的赠药政策，综合计算患者的年治疗费用约 20 万元/人。

考虑到：1）2019 年医保谈判成功的药品平均降幅约 60%；2）阿可拉定系国产独家中药创新药，晶型专利保护期至 2034 年，尚处于专利保护期内。综合预计阿可拉定进入医保后，降价 60%后为 8 万元/年。

3、预测过程中参数、底层数据的来源，相关参数、数据和所依据假设的来源及其客观性和权威性

阿可拉定的中国市场的预计收入规模测算模型中的参数、底层数据和所依据假设的来源、权威性、客观性如下表所示：

参数	底层数据	数据来源/依据	机构性质	权威性及客观性说明
目标患者人数	2018 年，中国肝癌新发病人达到了 40 万例，占全球肝癌新发病人数的 48%。	Frost&Sullivan	国际知名咨询公司	公司关于目标患者人数预测的底层数据主要来自政府部门、国际知名咨询公司、知名药品综合大数据平
	2018-2023E 年复合增长率为 2.5%，2023E-2030E，按			

⁶ CSCO 原发性肝癌诊疗指南（2018.V1）

参数	底层数据	数据来源/依据	机构性质	权威性及客观性说明
	年复合增长率为 2.2%。以此推算, 2025 年肝细胞癌新发病例约为 42.61 万人。			台、国际知名肿瘤协会学术报告以及学术论文等, 具有权威性和客观性; 基于上述数据做出的假设具有谨慎性和合理性
	原发性肝癌主要包括肝细胞癌 (HCC)、肝内胆管癌 (ICC) 和 HCC-ICC 混合型 3 种, 其中 HCC 占 85%-90%。	中国卫生健康委员会医政医管局原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版)	政府部门	
	2019 年参加全国基本医疗保险参保率稳定在 95% 以上	2019 年全国医疗保障事业发展统计公报	政府部门	
	约 80% 的患者由于诊断较晚, 无法进行手术治疗	中国肝癌蓝皮书 (2018 版)	药品综合大数据平台	
	阿可拉定 II 期临床富集标志物检测结果比例为 41%	发行人 II 期临床试验回顾性分析	-	
	阿可拉定 III 期临床富集人群占比为 25%-39%	发行人 III 期临床试验回顾性分析	-	
	约 35.39% 原发性晚期肝癌患者 AFP 大于 400 ng/mL	中国原发性肝癌临床登记调查 (CLCS)	中国临床肿瘤学会	
目标渗透率	目前晚期肝细胞癌一线治疗推荐药物 (1A 类证据) 包括索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼、阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗和 FOLFOX4 化疗方案	中国临床肿瘤学会 (CSCO) 原发性肝癌诊疗指南	全球领先的肿瘤协会	公司关于目标渗透率预测的底层数据主要来自政府部门、上市公司财报、行业协会等的统计数据等, 相应底层数据及数据来源具有权威性和客观性; 根据上述数据做出假设判断, 具有谨慎性和合理性
	仑伐替尼市场销量	国际知名医药企业年报	企业官网	
	国内肝细胞癌一线靶向药市场整体规模	Frost & Sullivan	国际知名咨询公司	
	相关产品全国重点城市公立医院药品销售数据	米内网公开数据	医药行业知名数据公司	

(二) 发行人其他产品市场空间预测

1、关于 ER-α36 诊断试剂盒

目前, 公司 ER-α36 诊断试剂盒已完成临床试验, 拟于 2022 年**第二季度**提交上市申请。审慎估计, ER-α36 诊断试剂盒市场规模预计不低于 240 万元。测算过程及依据详见发行人及保荐机构第二轮回复意见之“4、关于市场空间”之“二、结合 SNG1005 和 ER-α36 诊断试剂盒产品的适应症的患者人数、治疗人数的渗透率、与竞品的竞争优势和竞品 (如有) 的销售情况, 分别对其在可预

期的未来的市场空间进行测算”。

2、关于 SNG1005

根据对 SNG1005 研发规划的合理预计,发行人拟于 **2022 年 4 月开展 II/III 期临床试验**, 于 2025 年申请上市并开展商业化, 预计上市初期能够实现一定销售收入。

三、关于发行人的退市风险分析

至 2025 年, 发行人预计阿可拉定产品能够实现销售收入不低于 4.60 亿元, 考虑到阿可拉定与现有抗肿瘤药物联合治疗后续开发带来的适应症市场扩展, 预计能够带来一定增量收入; ER- α 36 诊断试剂盒销售收入预计不低于 240 万元, SNG1005 上市初期能够实现一定销售收入。综合考虑发行人现有产品管线以及未来阿可拉定联合治疗方案的扩展, 公司因营业收入低于 1 亿元且净利润为负而退市的风险较低。

此外, 发行人截至 **2021 年 12 月 31 日** 的期末净资产账面值为 **2.22 亿元**, 结合公司的预计收入规模、研发投入安排及营运成本等因素, 本次发行募集资金到位后, 发行人因净资产为负而退市的风险较低。

综上, 发行人因《上海证券交易所科创板股票上市规则(2020 年 12 月修订)》第十二章中研发型上市公司的强制退市条款而退市的风险较低。

发行人已在招股说明书之“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“(五) 财务风险”和“第四节 风险因素”之“六、财务风险”中补充披露:

“累计未弥补亏损、持续亏损导致短期无法进行分红甚至退市的风险

公司所有产品处于研发阶段, 尚未有药品上市, 无经常性营业收入产生。公司未来产生收入主要取决于公司主要产品的研发成功和商业化目标顺利实现。截至 **2021 年 12 月 31 日**, 公司累计未弥补亏损金额 **7.09 亿元**。预计公司首次公开发行后, 公司短期内仍无法盈利, 无法进行现金分红。

公司未来几年将持续较高的研发投入, 公司上市后未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损可能继续扩大。若公司出现阿可拉定销售不及预期、在研产品

临床进度不及预期等情况，可能导致公司在上市之日起第四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》第十二章中研发型上市公司的强制退市条款，即最近一个会计年度经审计扣除非经常性损益前后的净利润（含追溯重述）为负且营业收入（含被追溯重述）低于 1 亿元，或最近一年会计年度经审计的期末净资产（含追溯重述）为负，则可能导致公司存在退市风险。根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，公司触及退市标准的，股票将直接终止上市。”

6、关于资金使用

6.1 根据问询回复，发行人预计 2020 年和 2021 年上半年发行人经营活动现金净流出分别为 7,489.00 万元和 6,518.00 万元，现金流出远低于 2017 年-2019 年。2019 年发行人研发人员、管理人员职工薪酬达 7,905.72 万元。

请发行人进一步说明：（1）研发人员、管理人员职工薪酬远高于同行业可比公司的原因、合理性；（2）2020 年和 2021 年上半年发行人经营活动产生的现金流量净额的具体预测依据，经营活动现金净流出是否能覆盖发行人职工薪酬，是否能支持发行人正常开展研发活动；（3）进一步测算发行人自有资金、筹措资金是否可以覆盖截至本问询函回复之日起一年内的日常运营资金需求，具体说明测算过程及依据；（4）发行人应对流动性风险的具体措施。

回复：

一、研发人员、管理人员职工薪酬远高于同行业可比公司的原因、合理性；

（一）发行人研发人员及管理人员薪酬高于可比公司平均值，系发行人希望引进高水平研发和管理人才，提升发行人研发和管理水平。目前发行人聘请的研发和管理人员具备优秀的学历水平和工作履历，发行人认可其工作能力及潜在的示范效应。

（二）发行人作为新药研发企业，其核心产品为中药创新药，缺少案例参考，具备较强创新性，对发行人研发人员和管理人员的工作经验及工作能力提出了更高的要求。

（三）报告期内发行人核心产品阿可拉定的 III 期临床试验尚未有明确结果，在发行人核心产品未取得阶段性成果之前，发行人需要提供较其他成熟医药研发企业更具吸引力的薪酬待遇，以招聘高水平的员工，提升公司整体竞争优势。

（四）发行人员工中硕士及以上学历员工占比 **32.58%**，显著高于同行业公司平均值。通常来说，博士、硕士研究生薪酬较本科生高，此现象在医药行业尤其明显。

综上，发行人研发人员、管理人员职工薪酬高于可比公司平均值具备合理性。

二、2020 年和 2021 年上半年发行人经营活动产生的现金流量净额的具体预测依据，经营活动现金净流出是否能覆盖发行人职工薪酬，是否能支持发行人正常开展研发活动；

发行人的日常开支主要包括职工薪酬和研发投入等，日常开支主要按月结算，2020 年、2021 年和预计 2022 年发行人经营活动产生的现金流量净额的具体测算过程如下：

单位：万元

项目	2022 年预测	2021 年	2020 年
销售商品、提供劳务收到的现金	7,500.00	-	-
收到的税费返还	-	422.91	343.58
收到其他与经营活动有关的现金	5,905.00	16,276.29	4,410.75
经营活动现金流入小计	13,405.00	16,699.20	4,754.33
购买商品、接受劳务支付的现金	-2,595.00	-	-
支付给职工以及为职工支付的现金	-10,957.25	-5,722.66	-5,392.55
支付的各项税费	-958.85	-323.97	-348.53
支付其他与经营活动有关的现金	-11,382.05	-9,835.28	-6,877.81
经营活动现金流出小计	-25,893.15	-15,881.90	-12,618.89
经营活动产生的现金流量净额	-12,488.15	817.30	-7,864.57

2020 年、2021 年和预计 2022 年经营活动现金流入小计分别为 4,754.33 万元、16,699.20 万元和 13,405.00 万元，主要是与政府补助、增值税留抵退税、银行存款利息收入、销售商品和市场保证金等有关的现金流入。2020 年发行人新设子公司香港坤奥基收到香港欣诺康于 2020 年 11 月 16 日支付的 490 万美元以及利息收入 8.21 万美元（约人民币 3,250.77 万元），作为 2020 年收到其他与经营活动有关的现金。2021 年发行人子公司海南坤诺基医药科技有限公司（以下简称“海南坤诺基”）与杭州中美华东制药有限公司签订《战略合作框架协议书》，收取市场保证金人民币 10,000 万元，作为 2021 年收到其他与经营活动有关的现金。2022 年发行人子公司海南坤诺基预计收到人民币 7,500 万元阿可拉定销

售收入，作为 2022 年销售商品、提供劳务收到的现金；海南坤诺基收取杭州中美华东制药有限公司市场保证金人民币 5,000 万元，作为 2022 年收到其他与经营活动有关的现金。

发行人 2020 年和预计 2022 年经营活动现金净流出分别为 7,864.57 万元、12,488.15 万元，2021 年经营活动现金净流入为人民币 817.30 万元，2020 年经营活动现金流入预测包括发行人新设子公司香港坤奥基收到香港欣诺康于 2020 年 11 月 16 日支付的 490 万美元以及利息收入 8.21 万美元（合计约为人民币 3,250.77 万元），排除该事项的影响，2020 年经营活动使用的现金流量净额为 10,974.88 万元。2021 年现金流出低于 2020 年，主要原因是 2021 年发行人子公司海南坤诺基与杭州中美华东制药有限公司签订《战略合作框架协议书》，收取市场保证金人民币 10,000 万元，排除该事项的影响，2021 年经营活动使用的现金流量净额为人民币 9,182.70 万元。2022 年的经营活动使用的现金流量净额为人民币 12,488.15 万元。

发行人 2021 年和预测 2022 年的经营活动现金净流出考虑了职工薪酬的支出，其中，支付职工薪酬的金额为 5,722.66 万元和 10,957.25 万元。发行人 2021 年和预测 2022 年的经营活动现金净流出已考虑了公司主要研发活动，公司通过筹资股东借款和银行借款等方式，可以支持发行人正常开展研发活动。

综上所述，排除上述事项的影响和考虑年化的金额，发行人 2021 年和 2022 年经营活动现金净流出与 2019 年-2020 年相比，属于发行人的正常经营活动现金净流出范围。

三、进一步测算发行人自有资金、筹措资金是否可以覆盖截至本问询函回复之日起一年内的日常运营资金需求，具体说明测算过程及依据；

发行人的日常开支主要包括职工薪酬和研发投入等，日常开支主要按月结算，根据发行人报告期财务数据，未来一年的日常运营资金的具体测算过程如下：

单位：万元

项目	2022 年预测
销售商品、提供劳务收到的现金	7,500.00
收到其他与经营活动有关的现金	5,905.00
购买商品、接受劳务支付的现金	-2,595.00

项目	2022 年预测
支付给职工以及为职工支付的现金	-10,957.25
支付的各项税费	-958.85
支付其他与经营活动有关的现金	-11,382.05
经营活动产生的现金流量净额	-12,488.15
购置固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金	-1,674.00
投资支付的现金	-280.00
投资活动产生的现金流量净额	-1,954.00
取得借款收到的现金	13,500.00
偿付利息支付的现金	-558.39
偿还债务支付的现金	-1,930.00
支付其他与筹资活动有关的现金	-47.00
筹资活动产生的现金流量净额	10,964.61
现金及现金等价物净增加额	-3,477.54
期末现金及现金等价物余额	5,781.92

1、预计 2022 年发行人经营活动现金净流出为 12,488.15 万元，主要为支付的职工薪酬 10,957.25 万元和支付其他与经营活动有关的现金 11,382.05 万元，主要为管理费用和研发费用的支出，扣除了固定资产折旧，无形资产摊销和长期待摊费用摊销等非付现成本以及海南坤诺基支付的市场推广费用。

2022 年预测发行人子公司海南坤诺基收到人民币 7,500 万元的阿可拉定产品销售现金流入，作为 2022 年销售商品、提供劳务收到的现金。并预测海南坤诺基收到其他与经营活动有关的现金包括发行人子公司海南坤诺基与杭州中美华东制药有限公司签订《战略合作框架协议书》，收取市场保证金人民币 5,000 万元，作为收到其他与经营活动有关的现金。

2022 年预测的支付其他与经营活动有关的现金包括 2022 年上半年达到里程碑付款的开发合同。发行人预计于 2022 年 8 月支付 Angiochem 里程碑款项 210 万美元。发行人子公司海南坤诺基预计支付人民币 5,500 万市场推广费。预计 2022 年发行人经营活动现金净流出约为人民币 12,488.15 万元。

2、预计2022年发行人投资活动现金净流出为人民币1,954.00万元，其中购置固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金为人民币1,674.00万元，主要是发行人预计未来一年开始销售，对生产车间厂房进行改造，增加相关设备的投入；投资支付的现金为人民币280.00万元，为对北京恒诺基增资人民币280.00万元。

3、预计2022年发行人筹资活动现金净流入为人民币10,964.61万元，其中，预计取得借款收到现金人民币13,500.00万元，偿还借款支付现金人民币1,930万元，具体如下：

1) 发行人于2020年9月23日向北京银行中关村分行申请了流动资金贷款授信额度人民币4,000万元，以通州生产基地的房产和土地进行抵押。于2021年1月20日，发行人取得北京银行中关村分行银行借款人民币2,500万元，借款期限为2年，预计于2022年上半年取得银行借款人民币1,500万元；

2) 发行人于2021年11月29日向北京银行中关村分行申请了流动资金贷款授信额度人民币2,000万元，于2022年1月份取得银行借款人民币1,000万元；

3) 发行人向杭州银行北京分行申请了流动资金贷款授信额度人民币4,000万元，于2021年5月26日发行人取得杭州银行北京分行银行借款人民币950万元，借款期限为一年，于2021年7月23日发行人取得杭州银行北京分行银行借款人民币980万元，借款期限为6个月，剩余授信额度人民币2,070万元于2021年8月31日到期，发行人预计2022年上半年度重新申请授信并取得银行借款人民币980万元；

4) 发行人于2022年1月向民生银行北京分行申请了流动资金贷款授信额度人民币1亿元，预计于2022年取得银行借款人民币1亿元；

5) 发行人预计于2022年上半年度偿还发行人于2021年5月26日取得的杭州银行北京分行银行借款人民币950万元；

6) 发行人预计于2022年上半年度偿还发行人于2021年7月23日取得的杭州银行北京分行银行借款人民币980万元。

四、发行人应对流动性风险的具体措施

发行人应对流动性风险主要是通过向银行借款和股东借款，参见“问题 6.1”之“（3）进一步测算发行人自有资金、筹措资金是否可以覆盖截至本问询函回复之日起一年内的日常运营资金需求，具体说明测算过程及依据”。

五、请申报会计师核查 6.1 事项，并发表明确意见

（一）核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、了解发行人关于职工薪酬流程的内控制度，对于职工薪酬的审批、计提和发放流程进行了内部控制有效性测试；

2、对管理费用和研发费用中的职工薪酬进行实质性分析程序，检查了发行人员工名册、工资薪酬计算表、薪酬发放凭证等资料；

3、查阅可获取的相近研发阶段可比公司信息，分析发行人与相近研发阶段可比公司的管理人员和研发人员薪酬水平的差异原因。

4、访谈发行人董事长、财务负责人，询问了解发行人的发展规划及资金规划情况；

5、获取发行人 2020 年、2021 年以及 **2022 年**日常运营资金的测算过程，分析其合理性并测算其准确性，了解其主要预测假设是否具有合理性，与最近一年的经审计财务数据对比进行分析性复核，分析重大波动原因；

6、与发行人了解银行授信的安排，获取发行人已签订的借款合同、银行授信协议等，查阅借款合同和授信协议中的关键条款，包括授信额度、授信期限、借款金额、借款利率、借款期间等。

7、获取发行人与股东签订的承诺函，查阅承诺借款额度以及借款利率。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

1、发行人报告期内研发人员和管理人员的平均薪酬高于相近研发阶段可比公司的研发人员和管理人员的平均薪酬原因与申报会计师了解的信息一致。

2、发行人自有资金以及通过股东借款和银行借款等融资方法所提供或能提供的资金可以覆盖发行人截至本问询函回复之日起一年内的日常经营资金。

6.2 根据问询回复，发行人在报告期内存在以下与资金使用相关的公司治理缺陷：（1）发行人关键管理人员薪酬报告期内大幅增加，发行人针对有关董事、监事及高级管理人员的报酬事项未按公司章程规定履行内部决策程序；（2）对健赞生物拆出资金以及 2019 年将应收健赞生物款项转为预付租金未按公司章程规定履行内部决策程序。

请发行人：（1）测算并清晰列示报告期内发行人自有资金、各渠道融资金额，报告期内资金使用情况及其是否与发行人主营业务相关；（2）进一步说明发行人与资金使用相关的内部控制及其有效性。

请申报会计师核查 6.1 事项，并发表明确意见。请保荐机构核查报告期内发行人资金使用情况、最终支付对象，说明核查过程，并对 6.2 事项发表明确意见

回复：

一、测算并清晰列示报告期内发行人自有资金、各渠道融资金额，报告期内资金使用情况及其是否与发行人主营业务相关；

（一）报告期内货币资金情况及各渠道融资金额

报告期内发行人融资主要是通过股权融资、关联方借款及银行借款。其中股权融资到账金额累计为 **39,097.62** 万元。发行人转让武汉友芝友 2.83% 股权，收到相关款项 3,300 万元。发行人通过关联方借款累计为 **1,370.00** 万元，发行人均在报告期内偿还完毕。发行人收到银行借款累计为 **4,430.00** 万元。北京盛诺基收到杭州中美华东制药有限公司支付的 **10,000.00** 万元的首笔市场保证金。

报告期内发行人货币资金情况及各渠道融资金额如下表所示：

单位：万元

年度	项目	金额
2019 年	期初货币资金	3,424.01
	股权融资到账金额	38,397.62
	关联方借款	1,370.00
2020 年	期初货币资金	13,336.44

	股权融资到账金额	700.00
	转让武汉友芝友 2.83%股权	3,300.00
	期末货币资金	8,022.28
2021 年	期初货币资金	8,022.28
	银行借款	4,430.00
	期末货币资金	9,259.46

报告期内，赤壁欣诺康向发行人提供借款合计为 **1,370.00** 万元。报告期内关联方借款累计为 **1,370.00** 万元，发行人均在报告期内偿还完毕。上述关联方借款事项已经 2020 年 3 月 30 日公司第一届董事会第三次会议、2020 年 4 月 17 日公司 2020 年第一次临时股东大会补充审议通过。

2018 年 1 月 1 日和 **2021 年 12 月 31 日**，公司货币资金分别为 12,286.37 万元和 **9,259.46 万元**。考虑到汇率变动对现金及现金等价物的影响，报告期内发行人货币现金净流出 **52,362.17 万元**。

（二）报告期内资金使用情况

1、2019 年度资金使用情况

2019 年发行人资金使用情况如下表所示：

单位：万元			
最终支付对象	交易内容	金额	是否与主营业务相关
经营活动现金流出			
职工	职工工资、保险等	5,963.76	是
税务局	缴纳增值税、城市维护建设税等	193.39	是
香港欣诺康/Angiochem（注 1）	引进 SNG1005	4,277.44	是
税务局	引进 SNG1005 相关的企业所得税	476.03	是
保诺科技（北京）有限公司、上海润诺生物科技有限公司（注 2）	FTE 服务、临床前试验委托等	430.56	是
康龙化成（北京）新药技术有限公司	委外费用	258.85	是
莱芜格瑞公共资产运营有限公司	厂房租赁费	211.37	是
北京中关村生命科学园生物医药科技孵化有限公司	租赁费	206.41	是
青岛蓝色生物科技园发展有限责任公司	租赁费	252.29	是

最终支付对象	交易内容	金额	是否与主营业务相关
经营活动现金流出			
国富国鑫投资管理（北京）有限公司	融资服务费	202.00	是
广州金域医学检验中心有限公司	委外费用	104.03	是
亦康（北京）医药科技有限公司	委外费用	72.61	是
杭州泰格医药科技有限公司	委外费用	93.66	是
其他（注3）	委外费用、办公费等	4,349.36	是
合计		17,091.76	-
投资活动现金流出			
诺思格（长沙）医药科技有限公司、诺思格（北京）医药科技股份有限公司（注4）	临床试验委托服务、技术咨询	720.67	是
北京城建北方集团有限公司	工程款	450.00	是
莱芜格瑞公共资产运营有限公司	厂房回购	300.00	是
南京轻盈行健生物科技有限公司	临床	71.50	是
上海医药工业有限公司	临床	130.51	是
湖北诺克特药业股份有限公司	采购原材料	116.42	是
杭州英放生物科技有限公司	临床	113.20	是
上药康德乐（上海）医药有限公司	临床	94.50	是
平舆圣光华泰医药有限公司	临床	81.20	是
南通四建集团有限公司	工程款	30.60	是
健赞生物	资金拆借	308.04	否
其他（注3）	临床、工程款等	3,056.37	是
合计		5,473.01	-

注1：2020年香港欣诺康、发行人和香港坤奥基签署《境内独家许可协议补充协议》，就发行人历史上向香港欣诺康预先支付且香港欣诺康尚未向 Angiochem 支付的里程碑款项合计490万美元，以及经测算利息总计8.21万美元，香港欣诺康于2020年11月16日支付至香港坤奥基，作为2021年经营活动现金流入。

注2：保诺科技（北京）有限公司已与上海润诺生物科技有限公司合并计算支付金额。

注3：其他中所包含的最终支付对象2019年度支付现金金额均小于150万元。

注4：诺思格（长沙）医药科技有限公司已与诺思格（北京）医药科技股份有限公司合并计算支付金额。

2、2020年资金使用情况

2020年发行人资金使用情况如下表所示：

单位：万元

最终支付对象	交易内容	金额	是否与主营业务相关
经营活动现金流出			
职工	职工工资、保险等	5,392.55	是
税务局	缴纳增值税、城市维护建设税等	348.53	是
保仕健生物科技（上海）有限公司	技术实施许可	895.44	是
美国 Alopexx 公司	技术实施许可	346.37	是
健赞物业	物业费、绿植费等	318.92	是
康龙化成（北京）新药技术有限公司	委外费用	166.99	是
保诺科技（北京）有限公司、上海润诺生物科技有限公司（注 1）	FTE 服务、临床前试验委托等	177.71	是
北京中关村生命科学园生物医药科技孵化有限公司	租赁费、物业费等	184.87	是
其他（注 2）	委外费用、办公费等	4,787.51	是
合计		12,618.89	-
投资活动现金流出			
诺思格（长沙）医药科技有限公司、诺思格（北京）医药科技股份有限公司（注 3）	临床试验委托服务、技术咨询	151.15	是
南京轻盈行健生物科技有限公司	临床	116.58	是
上海医药工业有限公司	临床	132.56	是
杭州英放生物科技有限公司	临床	103.34	是
其他（注 2）	临床、工程款等	2,626.01	是
合计		3,129.64	-

注 1：保诺科技（北京）有限公司已与上海润诺生物科技有限公司合并计算支付金额。

注 2：其他中所包含的最终支付对象 2020 年度支付现金金额均小于 150 万元。

注 3：诺思格（长沙）医药科技有限公司已与诺思格（北京）医药科技股份有限公司合并计算支付金额。

3、2021 年资金使用情况

2021 年发行人资金使用情况如下表所示：

单位：万元

最终支付对象	交易内容	金额	是否与主营业务相关
经营活动现金流出			
职工	职工工资、保险等	5,722.66	是
税务局	缴纳增值税、城市维	323.97	是

最终支付对象	交易内容	金额	是否与主营业务相关
	护建设税等		
健赞物业	物业费、绿植费等	448.44	是
安永华明会计师事务所	审计费	184.36	是
上海钦缘企业管理咨询有限公司	财务顾问费	115.00	是
吉林医药食品工程有限公司	工程费	80.00	是
其他（注1）	委外费用、办公费等	9,007.47	是
合计		15,881.90	-
投资活动现金流出			
北京恒诺基	增资款	313.02	是
诺思格（长沙）医药科技有限公司、诺思格（北京）医药科技股份有限公司（注2）	临床试验委托服务、技术咨询	295.50	是
南京轻盈行健生物科技有限公司	临床	94.54	是
东部战区总医院秦淮医疗区	临床	72.57	是
其他（注1）	临床、工程款等	2,835.61	是
合计		3,611.24	-

注1：其他中所包含的最终支付对象2021年支付现金金额均小于150万元。

注2：诺思格（长沙）医药科技有限公司已与诺思格（北京）医药科技股份有限公司合并计算支付金额。

报告期内发行人融资主要是通过股权融资、关联方借款及银行借款等方式获得。其中股权融资到账金额累计为**39,097.62**万元。发行人转让武汉友芝友2.83%股权，收到相关款项3,300万元。发行人通过关联方借款累计为**1,370.00**万元，发行人均在报告期内偿还完毕。发行人收到银行借款累计为**4,430.00**万元。北京盛诺基收到杭州中美华东制药有限公司支付的**10,000.00**万元的首笔市场保证金。

2018年1月1日和**2021年12月31日**，公司货币资金分别为12,286.37万元和**9,259.46**万元。考虑到汇率变动对现金及现金等价物的影响，报告期内发行人货币现金净流出**52,362.17**万元。具体资金使用情况如下：

1、公司支付给职工以及为职工支付的现金累计为**17,078.97**万元，支付的各项税费合计为**865.89**万元。支付其他与经营活动有关的现金累计为**27,647.71**万元，主要是包括专利技术费、委外费用、直接材料投入、租赁费、办公费、中

中介机构费用等。公司经营活动流出的现金与主营业务相关。

2、公司购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金累计为 **11,584.82 万元**，主要是北京坤奥基、山东坤诺基、北京坤诺基用于购建固定资产、无形资产和其他长期资产。

北京坤奥基购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金流出主要用于阿可拉定 III 期临床试验研发活动。与发行人主营业务相关。

山东坤诺基购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金流出主要用于建设莱城工业区生物医药科技产业园。在阿可拉定临床试验阶段，山东坤诺基在莱城工业区生物医药科技产业园使用箭叶淫羊藿前提取物生产阿可拉定原料药。阿可拉定上市后，山东坤诺基将会在莱城工业区生物医药科技产业园生产原料药。山东坤诺基建设莱城工业务生物医药科技产业园与发行人主营业务相关。

北京坤诺基购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金主要用于建设通州生物医药产业基地。在阿可拉定临床试验阶段和上市初期，公司采用 MAH 模式，委托北京康尔福药业有限责任公司生产阿可拉定软胶囊制剂。阿可拉定上市并销售需求达到一定规模后，北京坤诺基将在通州生物医药产业基地生产阿可拉定软胶囊制剂。北京坤诺基建设通州生物医药产业基地与发行人主营业务相关。

北京盛诺基及其他子公司购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金主要用于购置机器设备、运输工具、电子设备等，与发行人主营业务相关。

3、报告期内，公司偿还债务支付的现金累计为 **7,765.90 万元**。公司偿还报告期内关联方借款 **7,765.90 万元**。与发行人主营业务相关。

4、报告期内，公司支付其他与投资活动有关的现金累计为 **316.04 万元**。报告期内健赞生物向北京盛诺基借款金额合计为 **316.04 万元**，用于健赞生物研发楼的建设。此研发楼为北京市昌平区科学园路 26 院 1 号楼-1 至 4 层 101，已取得京（2018）昌不动产权第 0040112 号房屋产权证。上述资金使用情况与发行人主营业务无关。

综上所述，报告期内公司主要资金使用情况与发行人主营业务相关。

（三）报告期内发行人资金使用相关的内部决策程序

2017 年 9 月 14 日盛诺基有限召开 2017 年第三次董事会，审议通过了《收购产品紫杉醇耦联物（SNG1005）的议案》，董事会同意发行人引进 SNG1005。

2020 年 3 月 30 日召开第一届董事会第三次会议，并于 2020 年 4 月 17 日召开 2020 年第一次临时股东大会，审议通过了《关于审议北京盛诺基医药科技股份有限公司 2017 年度、2018 年度、2019 年度关联交易情况的议案》，发行人董事会及股东大会对发行人 2017 年度、2018 年度、2019 年度与关键管理人员发生支付薪酬交易、报告期内发生的资金拆借及应收账款抵租金等关联交易事项进行补充审议并履行了决策程序。独立董事就上述关联交易发表了独立意见。

2020 年 4 月 16 日北京盛诺基召开了第一届董事会第四次会议，审议通过了《关于<引进项目 FGFR4 选择性激酶抑制>的议案》、《关于<引进项目抗 CD20-IL2 抗体细胞因子融合蛋白（D1-Leu16-IL2,AP101）>的议案》，公司向美国 Bioadis 公司引进 SNG203，向美国 Alopexx 公司引进 SNG2005。

2021年3月24日北京盛诺基召开了第一届董事会第十二次会议，审议通过了《关于向北京恒诺基医药科技有限公司增资的议案》，同意发行人及其股东刘伟按照各自所占的出资比例对北京恒诺基进行增资750.00万元，全部计入北京恒诺基注册资本，其中发行人出资382.50万元，刘伟出资367.50万元。

公司报告期内对资金使用情况相关的其他事项均按照《公司章程》、《总经理工作细则》等内部管理及控制制度，由总经理审批或者召开了总经理办公会议，履行相应的决策程序。

综上，报告期内发行人资金使用相关的事项已按照《公司章程》、《总经理工作细则》、《董事会议事规则》、《股东大会议事规则》等内部管理及控制制度，履行或者补充履行内部决策程序。

二、进一步说明发行人与资金使用相关的内部控制及其有效性。

发行人 2017 年已执行《财务管理制度》、《资产管理制度》、《差旅费与通信管理办法》、《资金管理办法》、《立项申报管理规定》、《公司印章管理规定》、《公司采购办法》、《公司招投标管理办法》、《合同管理制度》等，并在此基础上根据业务发展情况陆续更新了与财务报告相关的内控制度。报告期内，在实际工作中，发行人按照相关制度的规范要求开展各项工作。

2019 年发行人对财务内控管理再次进行梳理，并重新修订了一系列包括《财务管理制度》、《资产管理制度》、《资金管理制度》、《差旅费管理办法》、《关于项目专项资金财务管理办法》、《资金审批支付权限及流程管理制度》、《用友系统管理规定》、《采购管理制度》、《招标和招标项目管理制度》、《合同管理制度》等与财务报告相关的内控制度，并在后续运行过程中进行了修订完善。在实际工作中，发行人按照相关制度的规范要求开展各项工作。

发行人上述相关制度中包括但不限于：

要求对每项业务的合法性、真实性、手续完整性及资料准确性进行审核。编制会计凭证、财务报表时应经专人复核，重大事项应由财务负责人复核；公司应设立财务总监、会计主管、会计、出纳等岗位，严格执行不相容职务相分离原则；人员变动及离职要求做好工作交接；制度中亦对会计电算化的管理进行规定，如账套的设置及权限设置等；以及会计核算、财务报告等相关规定。此外，发行人每年聘请独立第三方中介机构进行年度财务报表审计和税务审计，由独立第三方专业机构对发行人的财务报表是否满足《企业会计准则》、税法等规范性要求进行审计评价并发表意见。

发行人已于申报财务报表截止日时点建立完善的财务内控制度。根据发行人出具的《北京盛诺基医药科技股份有限公司关于 **2021 年 12 月 31 日** 与财务报告相关的内部控制的评估报告》，发行人“按照《企业内部控制基本规范》（[2008]7 号）和相关规定的要求，与财务报表相关的内部控制于 **2021 年 12 月 31 日** 在所有重大方面是有效的，达到了内部控制的目标”。根据申报会计师出具的《北京盛诺基医药科技股份有限公司截至 **2021 年 12 月 31 日** 止的内部控制审核报告》（安永华明（2022）专字第 61410851_A01 号），申报会计师认为：于 **2021 年 12 月 31 日** 发行人在《北京盛诺基医药科技股份有限公司关于 **2021 年 12 月 31 日** 与财务报告相关的内部控制的评估报告》所述的与财务报表相关的内部控制在所有重大方面有效的保持了按照《企业内部控制基本规范》（[2008]7 号）建立的与财务报表相关的内部控制。

综上所述，发行人建立并执行有效的财务内控制度，在发行人报告期内的各项内控制度体系下，能够有效保证财务账务及财务报告的可靠性；发行人配备了专门的财务团队，根据内控制度进行核算及财务管理，发行人能够确保会计基础

工作规范、财务报告的可靠性。

三、核查程序及核查意见

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构履行以下核查程序：

- 1、前往银行打印交易流水记录，核查大额货币资金流出的业务背景；
- 2、查阅了报告期内发行人与主要供应商相关的合同及银行流水，抽查原始会计凭证；
- 3、对报告期内的主要供应商进行了实地走访，从对方取得了主要供应商营业执照、公司章程、与发行人相关的合同及对应的发票；
- 4、独立对发行人及其控股子公司的银行存款账户发函确认，独立对发行人报告期各期末往来款项余额发函确认；
- 5、查阅了发行人及其子公司的员工花名册、社保及住房公积金缴纳记录、工资表；
- 6、访谈发行人管理层关于内控制度设计及执行情况，查阅管理层对内部控制的自我评价意见以及申报会计师出具的内部控制审核报告；
- 7、查阅了发行人前身盛诺基有限报告期内经修订或重述的公司章程及合资经营合同，以及整体变更为股份有限公司后现行有效的公司章程及本次发行上市后生效的《公司章程（草案）》；
- 8、查阅了发行人制定的《资金审批支付权限及流程管理制度》、《资金管理规定》、《采购管理制度》和《研发项目管理标准操作规程》等制度，了解其内部控制制度的建立及运行情况。
- 9、取得了发行人就内部治理情况出具的书面确认。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为，发行人报告期内主要资金使用情况与主营业务相关，发行人于**2021年12月31日**按照《企业内部控制基本规范》在资金使用方面保持了有效的财务报告内部控制，合理保证财务报告的真实、准确、完整。

7、关于前次问询问题

根据发行人对问题 12.4 的回复，张泽源根据 37 号文的规定可能需要办理外汇登记，但在实践中存在因不满足办理要求而无法办理的情形，其因未办理 37 号文登记受到主管部门行政处罚的风险较低。根据发行人律师对该问题发表的意见，“根据 37 号文的规定，张泽源需要办理外汇登记，但在实践中存在因无法满足办理条件而无法办理的情形，其因未办理 37 号文登记受到行政处罚的风险较低”。

请发行人进一步说明：（1）请明确张泽源根据 37 号文的规定是否需要办理外汇登记，发行人律师发表的意见与发行人回复不一致的原因；（2）“实践中存在因无法满足办理条件而无法办理的情形”的具体情况，张泽源是否属于上述情形，该等情形是否存在被处罚的风险及依据。

回复：

一、请明确张泽源根据 37 号文的规定是否需要办理外汇登记，发行人律师发表的意见与发行人回复不一致的原因；

（一）张泽源根据 37 号文的规定需要办理外汇登记

根据 37 号文规定，“特殊目的公司”是指境内居民以投融资为目的，以其合法持有的境内企业资产或权益，或者以其合法持有的境外资产或权益，在境外直接设立或间接控制的境外企业。从文义解释的角度，“以投融资为目的”可解释为包含投资和融资行为，“合法持有的境外资产或权益”可解释为包括境外所得现金。

鉴于张泽源系以其境外所得现金收购 Sun Investment，并通 Sun Investment 投资盛诺基 BVI 及发行人，Sun Investment 符合 37 号文规定的特殊目的公司的定义，张泽源需要办理境内居民个人境外投资外汇登记。

（二）发行人回复与发行人律师发表的意见不一致系基于对实际操作情况的考虑，发行人已相应调整回复

根据《国家外汇管理局关于进一步简化和改进直接投资外汇管理政策的通知》（（汇发[2015]13 号），以下简称“13 号文”），自 2015 年 6 月 1 日起，取消境外

直接投资项下外汇登记核准行政审批，改由银行直接审核办理，国家外汇管理局及其分支机构通过银行对直接投资外汇登记实施间接监管，37号文相关的返程投资适用13号文规定。根据与国家外汇管理局北京外汇管理部的咨询，37号文登记应通过银行办理，相关事宜须咨询银行。根据对招商银行的咨询结果，相关工作人员答复如境内自然人设立的境外企业未在境外进行融资，则不满足办理37号文登记的要求。故此，张泽源在实际操作层面存在办理37号文的障碍。

发行人律师发表的意见为“需要办理”，是从严格文义解释角度对37号文规定进行理解；发行人回复“可能需要办理”系基于对实际操作情况的考虑。发行人将回复调整为“需要办理外汇登记”。

二、“实践中存在因无法满足办理条件而无法办理的情形”的具体情况，张泽源是否属于上述情形，该等情形是否存在被处罚的风险及依据

根据对招商银行的咨询，“实践中存在因无法满足办理条件而无法办理的情形”的具体情况之一为境外企业不存在融资行为。鉴于张泽源系通过 Sun Investment 进行投资活动，未在境外进行融资活动，符合上述情形。

根据《中华人民共和国外汇管理条例》第48条的规定，境内居民未按规定办理相关外汇登记、未如实披露返程投资企业实际控制人信息、存在虚假承诺等行为，外汇局责令改正，给予警告，对机构可以处30万元以下的罚款，对个人可以处5万元以下的罚款。据此，若外汇主管部门认定张泽源属于应办理而未办理外汇登记的情形，则其可能被处以5万元以下罚款。根据对发行人开户行厦门国际银行的咨询，具体经办人员回复：经与国家外汇管理局北京外汇管理部确认，针对张泽源的实际情况，由于张泽源系以境外合法所得投资且金额较小，不会触发37号文相关的处罚。

据此，张泽源属于“实践中存在因无法满足办理条件而无法办理的情形”；根据《中华人民共和国外汇管理条例》的规定，张泽源存在被处以5万元以下罚款的风险；根据厦门国际银行与国家外汇管理局北京外汇管理部的确认，张泽源被处罚的风险较低。

保荐机构总体意见：

对本回复材料中的发行人回复（包括补充披露和说明的事项），本保荐机构均已进行核查，确认并保证其真实、完整、准确。

（此页无正文，为北京盛诺基医药科技股份有限公司《关于北京盛诺基医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页）

北京盛诺基医药科技股份有限公司



2022 年 3 月 30 日

发行人董事长声明

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

董事长：


孟 坤

北京盛诺基医药科技股份有限公司



2022年3月30日

（本页无正文，为华西证券股份有限公司《关于北京盛诺基医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页）

保荐代表人：

马涛

马涛

杨武斌

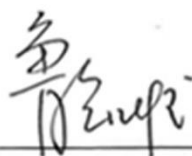
杨武斌



保荐机构（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读北京盛诺基医药科技股份有限公司本次审核问询函的回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：


鲁剑雄



2022 年 3 月 30 日