



**关于上海恒润达生生物科技股份有限公司
首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的
第二轮审核问询函的回复**

保荐机构（主承销商）



北京市朝阳区建国门外大街1号国贸大厦2座27层及28层

上海证券交易所：

贵所于 2023 年 1 月 20 日出具的《关于上海恒润达生生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函》（上证科审（审核）（2023）44 号）（以下简称“审核问询函”）已收悉。上海恒润达生生物科技股份有限公司（以下简称“恒润达生”、“公司”、“发行人”）与保荐机构中国国际金融股份有限公司（以下简称“保荐机构”、“保荐人”）、发行人律师北京市嘉源律师事务所（以下简称“发行人律师”）和申报会计师普华永道中天会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“会计师”、“申报会计师”）等相关各方对审核问询函所列问题进行了逐项落实、核查，现回复如下（以下简称“本问询回复”），请予审核。

除另有说明外，本回复中的简称或名词的释义与《上海恒润达生生物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）（以下简称“招股说明书”）中的含义相同。

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

在本问询函回复中，若合计数与各分项数值相加之和在尾数上存在差异，均为四舍五入所致。

目录

问题一 关于新药审批是否存在重大不确定性	3
问题二 关于主要在研产品的竞争优劣势和市场空间	26
问题三 关于主要在研产品的商业化	62
问题四 关于实际控制人及其一致行动人对外投资运营医疗企业	68
问题五 关于核心技术先进性及相关知识产权情况	81
问题六 关于采购与供应商	104
问题七 关于研发费用与合作研发	114
问题八 关于固定资产、在建工程与长期待摊费用	140
问题九 关于交易性金融资产	157
问题十 关于信息披露	162
问题十一 关于其他	172
保荐机构关于发行人回复的总体意见	174

问题一 关于新药审批是否存在重大不确定性

根据问询回复和申报材料，HR001 和 HR003 临床研发过程中，主管部门对临床试验方案、前景等方面提出了意见和建议，部分意见和建议未被发行人采纳。

请发行人说明：HR001 治疗 r/r B-NHL、HR003 治疗 r/r MM 适应症 II 期临床最新数据及与国内外同类产品临床数据的比较情况，并结合 HR001 和 HR003 临床研发过程中与主管部门的沟通交流情况、主管部门的意见和建议情况，公司未采纳部分意见和建议的主要考虑以及对后续临床研发的影响、我国新药评审标准或相关要求等因素，分析说明 HR001 治疗 r/r B-NHL、HR003 治疗 r/r MM 适应症后续临床研发的风险程度与获批可能性，如相关适应症无法获批，公司持续经营能力是否存在重大不确定性。

请保荐机构核查上述问题并对 HR001 和 HR003 临床研发是否存在重大不确定性以及对发行人持续经营能力的影响发表明确意见。

回复：

一、HR001 治疗 r/r B-NHL、HR003 治疗 r/r MM 适应症 II 期临床最新数据及与国内外同类产品临床数据的比较情况

HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症境内外已有同类产品获批上市，但不同产品的数据系通过不同临床试验所得，并非来源于头对头临床试验，且 HR001 仍处于临床试验阶段，最终数据结果以临床试验完成后的临床试验报告所载数据为准。最佳 ORR 指在评估过程中所有评估时点获得 PR 及以上响应的受试者比例，境外已获批同类 CAR-T 细胞治疗产品以最佳 ORR 作为产品的疗效衡量指标，故最佳 ORR 在同类产品疗效数据对比中具有参考意义。根据发行人与 CDE 的沟通共识，HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期临床试验以 3 个月时的 ORR 作为主要临床终点，3 个月时的 ORR 数据将作为药物监管部门未来审批 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症上市申请的主要审评指标。安全性方面，细胞因子释放综合症（CRS）和神经系统毒性（NT）是 CAR-T 细胞治疗的主要不良反应。CRS 是由于淋巴细胞活化，导致大量细胞因子释放所引发的临床综合征，随着 CAR-T 产品的临床应用推广，CRS 的临床预防、监测及处理等防治方案已逐渐完善。CAR-T 细胞相关 NT 的发生机制尚不明确，当前国内外针对 CAR-T 细胞相关 NT 的治疗尚无统一标准。国内外 CAR-T 产品的临床试验中将 CRS 及 NT 作为安全性的主要观

察指标。国内已获批上市的产品有奕凯达与倍诺达，奕凯达系由国外获批产品 Yescarta 通过完全技术转移引入中国生产的产品，倍诺达的 CAR 结构系从 Juno 公司引进，与国外获批产品 Breyanzi 相同。HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症与上述产品疗效和安全性数据对比如下：

数据类型	项目	HR001	Yescarta（Kite 公司）	Breyanzi（Juno 公司）	奕凯达（复星凯特）	倍诺达（药明巨诺）
适应症		r/r B-NHL	r/r LBCL	r/r LBCL	r/r LBCL	r/r LBCL
有效性数据	可评估患者数	62	101	192	24	58
	3 个月时的 ORR	50%	N/A	49% ^{注 1}	42%	60%
	最佳 ORR	66%	72%	73%	79%	76%
安全性数据	可评估患者数	62	108	268	24	59
	3 级以上 CRS	8%	13%	4%	4%	5%
	3 级以上 NT	2%	31%	12%	8%	3%

注：1、数据来源为 Abramson J S, Palomba M L, Gordon L I, et al., Blood, 2017, 130（Supplement 1）：581.，观测人数 55 人；2、HR001 的有效性及安全性数据为第三方 CRO 统计结果，截至 2023 年 1 月 31 日，最终结果应以临床试验完成后的临床试验报告为准；3、除注释数据外，Yescarta、Breyanzi、奕凯达及倍诺达的有效性、安全性数据来源于其对应的药品说明书；4、根据 Yescarta、Breyanzi、奕凯达、倍诺达的药品说明书，其最佳 ORR 数据未披露具体统计区间，且非头对头试验数据，与公司 HR001 的数据之间不能做简单比较；5、除上表所列产品外，Kymriah 已获 FDA 批准用于治疗 r/r DLBCL 成人患者，Kymriah 或其关联产品未在中国境内获批上市，上表未进行列示对比

根据上表所示，截至 2023 年 1 月 31 日，根据第三方 CRO 统计，HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的疗效、安全性数据与同类产品相当，3 个月时的 ORR 为 50%，高于 Breyanzi 及奕凯达，低于倍诺达；最佳 ORR 为 66%，低于 Yescarta、Breyanzi、奕凯达及倍诺达；3 级以上 CRS 为 8%，低于 Yescarta，高于 Breyanzi、奕凯达及倍诺达；3 级以上 NT 为 2%，低于 Yescarta、Breyanzi、奕凯达及倍诺达。截至 2023 年 3 月 15 日，HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症 II 期确证性临床试验已完成全部受试者入组及回输，实际入组和回输 103 例，正在等待完成临床试验的疗效评估。根据 CRO 及研究者评估的数据统计，HR001 在治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期确证性临床试验可评估 3 个月疗效的患者为 86 例，可评估部分占确证性临床需评估总数的 83.50%，可评估部分 3 个月时的 ORR 为 48%（41/86），已有 41 例在 3 个月时评估为客观缓解（即 OR）。

HR003 治疗 r/r MM 适应症境内外已有同类产品获批上市或申请 NDA，但不同产品

的数据系通过不同临床试验所得，并非来源于头对头临床试验，且 HR003 仍处于临床试验阶段，样本量相对较少，最终数据结果以临床试验完成后的临床试验报告所载数据为准。考虑到新疗法治疗 MM 的缓解率较高，国际骨髓瘤工作组（IMWG）于 2016 年制定了细化的疗效标准，包括严格意义的完全缓解（sCR）、完全缓解（CR）、非常好的部分缓解（VGPR）和部分缓解（PR）等。根据发行人与 CDE 的沟通共识，HR003 治疗 r/r MM 适应症的 II 期临床试验以 3 个月时的 ORR 作为主要临床终点，3 个月时的 ORR 数据将作为药物监管部门未来审批 HR003 治疗 r/r MM 适应症上市申请的主要审评指标。在同一适应症上，国内已有 CT053、CT103A 及 LCAR-B38M（传奇生物与强生公司合作开发，已获 FDA 批准上市，商品名为 Carvykti）提交 NDA。HR003 在 r/r MM 适应症与上述产品疗效和安全性数据对比如下：

数据类型	项目	HR003		Carvykti（传奇生物/强生公司）	CT053（科济药业）	CT103A（驯鹿生物）	LCAR-B38M（传奇生物/强生公司）
	适应症	r/r MM（II 期临床）	r/r MM（I 期临床）	r/r MM	r/r MM	r/r MM	r/r MM
有效性数据	可评估患者数	4	22	97	102	100	48
	3 个月时的 ORR	100%	77%（II 期推荐剂量 81%）	N/A	N/A	N/A	N/A
	最佳 ORR	100%	91%（II 期推荐剂量 94%）	98%	92%	95%	90%
	CR/sCR	75%	45%（44%）	78%	45%	74%	77%
	VGPR	0%	36%（44%）	17%	40%	17%	13%
	PR	25%	9%（6%）	3%	7%	4%	0%
安全性数据	可评估患者数	4	22	97	102	103	48
	3 级以上 CRS	N/A	9%	5%	7%	1%	35%
	3 级以上 NT	N/A	5%	11%	0%	N/A	0%

注：1、HR003 的 I 期临床试验数据来源于临床试验报告，II 期临床试验数据统计截至 2023 年 1 月 31 日，均为研究者评估，IRC 暂未进行评估，II 期临床试验的 3 级以上 CRS 及 3 级以上 NT 暂无统计数据；2、LCAR-B38M 与 Carvykti 为传奇生物与强生公司合作开发的同一产品，LCAR-B38M 为中国临床研发代号，上表数据为中国临床数据，来源于 Mi J Q, Zhao W, Jing H, et al., Journal of Clinical Oncology, 2022: JCO. 22.00690., Carvykti 为 FDA 批准上市的商品名，上表数据为国际临床数据，来源于 FDA 的药品说明书；3、CT053 数据来源于科济药业于 2022 年 12 月发布的公告；4、CT103A 数据来源于 ASH（美国血液学协会年会）公开报告；5、各同类产品未披露 3 个月时的 ORR 数据；6、CT103A 未披露具体 NT 及 3 级以上 NT 发生率；7、根据 Carvykti、CT053、CT103A 及 LCAR-B38M 的药品说明书及相关公告资料，其最佳 ORR 数据未披露具体统计区间，且非头对头试验数据，与公司 HR003 的数据之间不能做简单比较；8、除上表所列产品外，Abecma 已获 FDA 批准用于治疗 r/r MM 成人患者，Abecma 或其关联产品未在中国境内提交 NDA 或获批上市，上表未进行列示对比

根据上表所示，HR003 治疗 r/r MM 适应症的疗效、安全性数据与同类产品相当，I 期临床试验 II 期推荐剂量下的最佳 ORR 为 94%，高于 CT053 及 LCAR-B38M，低于 Carvykti 及 CT103A；I 期临床试验 II 期推荐剂量下的 CR/sCR 为 44%，低于 Carvykti、CT053、CT103A 和 LCAR-B38M；I 期临床试验 II 期推荐剂量下的 VGPR 为 44%，高于 Carvykti、CT053、CT103A 和 LCAR-B38M；I 期临床试验 II 期推荐剂量下的 PR 为 6%，高于 Carvykti、CT103A 和 LCAR-B38M，低于 CT053；I 期临床试验的 3 级以上 CRS 为 9%，低于 LCAR-B38M，高于 Carvykti、CT053 及 CT103A；I 期临床试验的 3 级以上 NT 为 5%，高于 CT053 及 LCAR-B38M，低于 Carvykti。II 期临床试验可评估疗效的 4 例受试者经研究者评估的 3 个月时的 ORR 和最佳 ORR 为 100%，均较同类产品高。

二、HR001 和 HR003 临床研发过程中与主管部门的沟通交流情况、主管部门的意见和建议情况，公司未采纳部分意见和建议的主要考虑以及对后续临床研发的影响

（一）HR001 临床研发过程中与主管部门的沟通交流情况、主管部门的意见和建议情况及发行人的应对措施

HR001 治疗复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（r/r B-NHL）适应症于 2018 年 6 月获得临床批件，2021 年 1 月向 CDE 申请 I 期进入 II 期临床试验的沟通交流会，并于 2021 年 3 月获准开展 II 期临床试验。HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症临床研发过程中主管部门在临床批件、2019 年 11 月向 CDE 申请的沟通交流会、2021 年 1 月向 CDE 申请的沟通交流会及 2023 年 1 月与 CDE 的一般性技术问题的沟通交流中提出了主要的沟通交流意见和建议，主要情况如下：

1、临床试验批件中的沟通交流情况、意见和建议情况

在临床试验批件中，CDE 对于药学、非临床及临床等方面提出了意见和建议，发行人均已采纳并按要求执行，主要情况如下：

类别	CDE 主要的意见和建议	发行人的应对措施及主要考虑
药学方面	生产工艺方面，继续完善 CAR-T 细胞生产工艺；质量研究方面，继续完善质量研究与方法学开发，持续关注临床患者安全性风险；稳定性方面，继续规范开展稳定性研究等	已按要求执行
非临床方面	建议 I 期临床研究期间进一步评价本品的脱靶毒性；根据临床试验进程，进行支持后续临床试验的更长周期毒性研究等；逆转录病毒载体基因插入整合位点分析，评价基因插入后可能存在的潜在风险；在临床试验期间进一	已按要求执行

类别	CDE 主要的意见和建议	发行人的应对措施及主要考虑
	步完善本品体内致瘤性风险评估；建议申请人比较非临床研究中所用样品与临床拟用样品的异同，并请药学专业关注临床前样品与临床拟用样品的差异	
临床方面	申请人提供的前期临床研究结果对本品的参考价值有限，不足以支持本品按照补充资料中的方案 1 开展 I 期临床试验，建议申请人在方案 2（即原 I 期临床试验方案）的基础上，科学设计并开展规范的剂量探索研究	已按要求执行，发行人已基于方案 2（即原 I 期临床试验方案）开展规范的剂量探索研究 注：方案 1 为采用起始剂量为 2×10^6 CAR ⁺ T 细胞/kg，首剂量入组 6 例受试者，若符合安全性要求则确定为 II 期推荐剂量进入 II 期临床试验，否则降低剂量至 1×10^6 CAR ⁺ T 细胞/kg，按照相同 DLT 评估方案再进行入组安全性评估；方案 2 为受试者按照先后顺序依次进入 0.5×10^6 、 1×10^6 、 2×10^6 CAR ⁺ T 细胞/kg 的剂量组，且在上一剂量完成 DLT 评估前不能入组下一剂量的剂量递增方案
	临床试验过程注意以下问题：（1）申请人应在剂量探索研究中设置合理的受试者入组时间间隔，以保证每一位受试者在细胞回输后有足够的安全性观察时间	已按要求执行
	（2）申请人应在随访期内设置合理的监测点，以充分观察本品在体内的药代特征、安全性和有效性情况	已按要求执行
	（3）临床试验期间如出现严重且非预期的不良反应等重大安全性事件，请按照规定向药品审评部门报告	已按要求执行
	（4）建议申请人在完成本品的 I 期试验阶段后，与药品审评中心就试验结果以及后续临床试验方案进行沟通交流	已按要求执行，发行人与 CDE 进行沟通交流，CDE 同意本品进入 II 期临床试验，现正在按照要求开展 II 期临床试验

2、2019 年 11 月向 CDE 申请的沟通交流会中的沟通交流情况、意见和建议情况

I 期临床试验方案中，需按照剂量分别为 0.5×10^6 CAR⁺T 细胞/kg、 1×10^6 CAR⁺T 细胞/kg、 2×10^6 CAR⁺T 细胞/kg 的方案从低剂量开始依次入组受试者，且在上一剂量完成 DLT 评估前不能入组下一剂量。出于加快 I 期临床试验进度的考虑，发行人在开展 I 期注册临床试验后，按照《非注册类临床试验用于药品注册审评的几点思考》中的相关要求同步开展了一项回输例数 6 例、可评估例数 3 例的研究者发起的临床研究（以下简称“2019 年 IIT”），计划以 2019 年 IIT 中的数据替代 I 期临床试验中的高剂量组。在完成低、中剂量的 I 期临床试验和 2019 年 IIT 后，发行人于 2019 年 11 月向 CDE 提出沟通交流，申请就临床试验进展、临床试验方案及适应症调整等情况进行沟通，CDE 对于上述问题的意见和建议主要情况如下：

类别	CDE 主要的意见和建议	发行人的应对措施及主要考虑
药学方面	(1) 关于细胞治疗产品生产设施和设备的要求, 建议申请人参考细胞治疗产品 GMP 附录 (征求意见稿) 的通用要求评估可行性; (2) 建议根据产品的特性和适应症、检测方法本身的变异性和验证结果、质量属性与临床风险获益的相关性等, 综合评估判定产品质量稳定性的可接受标准; (3) 对于产品安全性相关指标的控制, 建议采用《中国药典》收载的分析方法, 如采用快速放行方法应规范进行方法学验证, 同时留样采用药典方法进行回顾性分析, 并制定相应的临床风险控制措施	已按要求执行
药理毒理方面	临床试验期间完成批件中的相关问题; 若产品后续发生工艺变更, 应进行质量对比研究, 评估工艺变更对本品有效性与安全性产生的潜在影响, 必要时应进行非临床体外/体内研究, 以提供产品有效性与安全性的支持信息	已按要求执行
临床方面	问题: 基于 2019 年 IIT 提供的第三剂量组数据, 目前开展的注册临床研究是否能够减免第三剂量组 (可评价病例数 ≥ 3 例), 即停止 I 期注册临床研究, 关闭中心, 启动 II 期注册临床试验? CDE 答复意见: 申请人提供的非注册临床试验高剂量组受试者的安全性结果不足以代替本品 I 期临床试验高剂量组的安全性结果, 不同意申请人采用非注册临床研究数据替代注册 I 期临床研究的第三剂量组, 建议申请人在充分评估中低剂量组受试者安全性的基础上, 按照批准的临床试验方案开展高剂量组安全性探索研究 问题: I 期临床试验方案中规定入选病例需满足“病理证实为 CD19 阳性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤”的标准, II 期临床试验方案中拟删除“CD19 阳性”的要求, 同时临床试验中将同步采集患者 CD19 的表达数据, 纳入统计分析中, 请问是否可行? CDE 答复意见: 中心不反对在 II 期临床试验方案中删除“CD19 阳性”的要求。如 II 期临床试验方案中删除“CD19 阳性”的要求, 是否可能进一步降低本品的缓解率, 增加临床试验失败风险, 建议申请人慎重考虑。如果 II 期临床试验方案中删除“CD19 阳性”的要求, 主要疗效终点将依据 FAS 集及 PPS 集结果进行分析, 不能将 CD19 阳性亚组作为主要疗效终点的分析集	CDE 反馈发行人提供的 2019 年 IIT 的受试者的安全性结果不足以代替 HR001 的 I 期临床试验高剂量组的安全性结果, 不同意发行人采用 2019 年 IIT 数据替代 I 期临床研究的第三剂量组。发行人已按照 CDE 的要求, 在临床试验中按照已批准的临床试验方案开展了高剂量组 (2×10^6 CAR⁺T 细胞/kg) 安全性探索研究 (1) 发行人删除“CD19 阳性”的主要考虑因素: 研究表明, 95% 以上¹ 的 B-NHL 患者 CD19 表达阳性, 国际同类产品 Kymriah 和 Yescarta 在临床试验方案中的入选标准对“CD19 阳性”未做要求, 且 Kymriah 和 Yescarta 的临床试验结果表明, 部分 CD19 阴性的患者对 CAR-T 仍然有响应 (由于检测方法的限制, CD19 阴性检测结果可能不代表患者的 CD19 完全不表达²)。发行人在 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期临床试验方案中删除了“CD19 阳性”的要求, 可扩大受试者的入组范围从而在产品获批后可使得更多患者受益。发行人在临床试验过程中仍会检测受试者的 CD19 表达情况, 用于后续分析; (2) 发行人依据 CDE 要求不将 CD19 阳性亚组作为主要疗效终点的分析集;

¹ Cao Y, Lu W, Sun R, et al., Frontiers in oncology, 2019, 9: 767.

² Neelapu S S, Locke F L, Bartlett N L, et al., N Engl J Med, 2017, 377 (26) : 2531-44

类别	CDE 主要的意见和建议	发行人的应对措施及主要考虑
		(3) 根据现有 II 期临床试验数据, 根据 CRO 及研究者评估的数据统计, 截至 2023 年 3 月 15 日, HR001 在治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期确证性临床试验可评估 3 个月疗效的患者为 86 例, 可评估部分占确证性临床需评估总数的 83.50%, 可评估部分 3 个月时的 ORR 为 48% (41/86), 已有 41 例在 3 个月时评估为客观缓解 (即 OR), 临床研发失败的风险程度较低
	问题: I 期临床研究的适应症为“复发/难治性 CD19 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤”, 拟在 II 期临床研究中将适应症扩大为“复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤”, 请问是否可行? CDE 答复意见: 原则上同意申请人在复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者中开展 II 期临床试验, 纳入的不同亚型患者的比例应与临床发病率情况基本一致。申请人应详细记录受试者疾病分型等基线信息, 并针对不同亚型受试者的疗效和安全性结果进行分层分析, 以充分评价本品在受试者中的疗效和安全性	已按要求执行, II 期临床试验入组病理分型为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (PMBCL)、转化的滤泡性淋巴瘤 (TFL) 和高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBCL)
	问题: 根据样本量计算, II 期临床研究拟纳入 65 例受试者, 以评估本品的有效性和安全性, 请问 65 例受试者是否满足上市的病例数要求? CDE 答复意见: 申请人应提供 II 期临床试验的统计学假设及主要终点等, 并在此基础上合理估算临床试验的样本量。样本量应在满足临床试验主要终点的统计学假设的基础上, 充分反映本品在受试者中的安全性情况	后续沟通交流中 CDE 要求将 II 期临床试验的回输例数调整为不少于 100 例, 已按要求执行
	问题: 对于受试者治疗后的随访, 希望在临床试验病人给药后完成 2 年的安全性和有效性观察时, 停止现有临床试验, 将所有 I 期和 II 期受试者纳入另外的安全性长期随访观察研究中。请问是否可行? CDE 答复意见: 请申请人提供安全性长期随访观察研究的具体计划	已按要求执行, 在目前正在开展的 II 期临床试验方案中已设计了扩展随访期, 细胞回输的受试者将进行长期随访疾病状况、生存情况、不良事件等, 直至回输后 15 年或疾病进展开始新的抗肿瘤治疗或死亡, 以先发生者为准。发行人并将按照计划进行随访

发行人根据 CDE 的要求, 在关注临床试验质量 (即尽量避免失访情况、严格规范受试者入排标准等) 的前提下, 继续按照已批准的临床试验方案开展了高剂量组安全性探索研究。在完成高剂量组研究后, 发行人于 2021 年 1 月向 CDE 申请了进一步开展 II 期临床试验的沟通交流会。

3、2021年1月向CDE申请的沟通交流会中的沟通交流情况、意见和建议情况

2021 年 1 月，在按照已批准的方案完成完整的 I 期临床试验后，发行人向 CDE 提出进一步开展 II 期临床试验的沟通交流申请，就临床试验进展及临床试验方案等情况进行沟通，于 2021 年 3 月与 CDE 召开了沟通交流会，发行人与 CDE 对于上述问题达成共识并形成了经 CDE 确认的会议纪要，主要情况如下：

类别	CDE 主要的意见和建议	发行人的应对措施及主要考虑
临床方面	CDE 建议在开展 II 期试验前，在 I 期试验相应剂量水平适当扩大入组，但不反对申请人基于现有 I 期试验结果开展 II 期临床试验。如申请人在现有临床结果基础上开展 II 期试验，须自行评估 II 期试验失败的风险	(1) 2019 年 IIT 可与 I 期临床试验高剂量组的有效性数据合并考量，合并后的 3 个月时的 ORR 已达到 CDE 要求 2019 年 11 月，CDE 因存在患者失访、入组人群基线中的肿瘤分期不同等原因认为 2019 年 IIT 的安全性结果不足以替代 I 期临床试验的高剂量组研究，未同意发行人为加快 I 期临床试验而提出的上述替代方案，建议发行人按照批准的临床试验方案开展高剂量组安全性探索研究。发行人考虑到 2019 年 IIT、I 期及 II 期临床试验方案均未对其 NHL 的肿瘤分期进行具体限制，2019 年 IIT、I 期及 II 期临床试验中可评估疗效的受试者的 NHL 肿瘤分期除 III/IV 期外，亦包含 I 期、II 期或其他分期。且 2019 年 IIT 和 I 期临床试验高剂量组中可评估疗效的 6 例患者的临床用药剂量、生产工艺及质量控制均相同，因此发行人在内部评估时将上述患者的有效性数据合并。上述 6 例可评估患者的 3 个月时的 ORR 为 50% (3/6)，已达到 CDE 关于 3 个月时的 ORR 不低于 40% 的要求； (2) 发行人正在进行的 II 期临床试验阶段性数据提示预计可满足 CDE 有效性预期值要求 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症 II 期确证性临床试验已完成全部 103 例受试者入组及回输，正在等待完成临床试验的疗效评估。根据 CRO 及研究者评估的数据统计，截至 2023 年 3 月 15 日，HR001 在治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期确证性临床试验可评估 3 个月疗效的患者为 86 例，可评估部分占确证性临床需评估总数的 83.50%，可评估部分 3 个月时的 ORR 为 48% (41/86)，已有 41 例在 3 个月时评估为客观缓解（即 OR）； (3) 发行人进行的工艺优化探索预计可提升产品临床表现，后续药学变更已获得 CDE 认可并应用于 II 期临床用药生产中 在 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的 I 期临床试验患者入组治疗的过程中，发行人根据《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指南》《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》的要求，结合既往研究经验，对 HR001 的生产工艺进行了持续优化调整（包括封闭工艺等），预计将在 II 期临床试验样品生产中运

类别	CDE 主要的意见和建议	发行人的应对措施及主要考虑
		用；同时，发行人于 2020 年启动符合商业化生产要求的金山生产基地建设，预计该基地将于 2021 年下半年左右完成建设并投入后续 II 期临床用药生产。发行人研发团队根据既往研发经验，预计生产工艺的持续优化和金山 GMP 生产基地的投入使用将进一步提升临床试验样品的质量，从而提升临床疗效，可以满足 HR001 的上市审评要求。自 2021 年 12 月起，HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期临床试验的临床用药由金山生产基地生产，发行人的上述工艺改进已于 2022 年 10 月向 CDE 申请药学变更并获得认可； （4）I 期临床试验、研究者发起的临床试验的数据已初步显示产品疗效与国外已获批产品相当 在此次沟通交流时，I 期临床试验中 II 期推荐剂量组受试者数据有 3 例，最佳 ORR 为 66.7%（2/3），在 2015 年 IIT 可评估疗效的 18 例中最佳 ORR 为 72%，在 2019 年 IIT 可评估疗效的 3 例中最佳 ORR 为 100%，已初步显示产品疗效。同类 CAR-T 细胞产品（当时已有 Kymriah、Yescarta 及 Breyanzi 等同类 CAR-T 产品获 FDA 批准）在推荐剂量水平治疗同类适应症的 ORR 在 50%-73%之间。境外已获批同类 CAR-T 细胞治疗产品以最佳 ORR 作为产品的疗效衡量指标，HR001 的 I 期临床试验中 II 期推荐剂量组及 2015 年 IIT 的最佳 ORR 处于境外已获批产品的同一区间，2019 年 IIT 最佳 ORR 为 100%，显示 HR001 的产品疗效与国外已获批产品相当； （5）I 期临床试验已达到主要研究目的，具备开展 II 期临床试验的基本条件 I 期临床试验的主要研究目的为评价 HR001 的安全性和耐受性，主要关注产品安全性，基于当时提交的 I 期临床数据，受试者均未发生 DLT，均未发生严重不良事件，无非预期不良事件，研究药物使用后总体安全性和耐受性较好，已达到主要研究目的，具备开展 II 期临床试验的基本条件； 综上所述，发行人基于上述因素综合考虑，经评估后对于 HR001 在治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期临床试验的疗效数据具有信心，发行人认为开展 II 期临床研发失败的风险程度较低，故采用 I 期临床试验的高剂量进一步推进产品的 II 期临床试验
	CDE 不建议对单臂试验进行期中分析，如果申请人自行开展期中分析，CDE 不接受期中分析结果作为附条件批准上市的依据。审评结论将基于 II 期临床试验完成后	已按要求执行，目前正在按照 CDE 对于 HR001 临床试验方案的要求开展临床试验

类别	CDE 主要的意见和建议	发行人的应对措施及主要考虑
	的完整临床试验数据的审评结果	
	对于 II 期临床试验方案，申请人已按照 CDE 的建议进行了调整： （1）将 3 个月末 ORR 不低于 40%作为主要疗效终点的预期值； （2）将 II 期临床试验的回输例数调整为不少于 100 例； （3）入选标准中，复发难治受试者的既往治疗除美罗华外，增加了蒽环类药物可以按照以上调整后的临床试验方案开展 II 期临床试验	已按要求执行，在 II 期临床方案中进行了相应调整

4、2023年1月与CDE的一般性技术问题的沟通交流情况、意见和建议情况

2023 年 1 月，发行人已完成 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症 II 期临床试验的全部受试者入组，向 CDE 提交了 II 期临床阶段性的有效性和安全性数据，询问 HR001 的后续审评审批相关安排。2023 年 2 月，CDE 反馈如下：

类别	CDE 主要的意见和建议	发行人的应对措施及主要考虑
临床方面	问题：发行人在遵照相关法规规定完成 II 期确证性临床试验、落实会议纪要的各项要求，达到预期疗效终点及安全性风险可控的前提下，是否可按照《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》的程序要求提出附条件批准上市申请？ CDE 回复：关于申请人基于 II 期确证性临床试验提出附条件批准上市申请的事宜，建议申请人在按照会议纪要的要求完成 II 期确证性临床试验后，按照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的要求提交 Pre-NDA 沟通交流申请，并将相关研究数据一并提交。	发行人已遵照相关法规规定及与 CDE 达成的共识进行 II 期确证性临床试验，目前已完成全部受试者的入组及回输。CDE 建议发行人在按照会议纪要的要求完成 II 期确证性临床试验后，按照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的要求提交 Pre-NDA 沟通交流申请，并将相关研究数据一并提交

根据 CDE 的意见，CDE 认可发行人在遵照相关法规规定、落实会议纪要的各项要求并完成目前的 II 期确证性临床试验后，即可满足 CDE 对于 II 期确证性临床试验的要求，发行人可按照相关法规等要求，开展 Pre-NDA 沟通等药品上市流程。

（二）HR003 临床研发过程中与主管部门的沟通交流情况、主管部门的意见和建议情况及发行人的应对措施

HR003 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤（r/r MM）适应症于 2018 年 12 月获得临床批件，2022 年 3 月向 CDE 申请 I 期进入 II 期临床试验的沟通交流会并于 2022 年 4 月获准开展 II 期临床试验。HR003 治疗 r/r MM 适应症临床研发过程中主管部门在临床试

验批件、2021 年 3 月向 CDE 申请的沟通交流会及 2022 年 3 月向 CDE 申请的沟通交流会中提出了主要的沟通交流意见和建议，主要情况如下：

1、临床试验批件中的沟通交流情况、意见和建议情况

在临床试验批件中，CDE 对于药学、药理毒理及临床等方面提出了意见和建议，发行人均已采纳并按要求执行，主要情况如下：

类别	CDE 主要的意见和建议	发行人的应对措施及主要考虑
药学方面	上游构建方面，建立产毒株工作细胞库并完成检定，按照中国药典相关要求，完成相关检测 and 安全性评估；生产工艺方面，建议持续关注病毒载体生产工艺相关情况；质量研究方面，加强培养法检测 RCR 的方法学研究及验证，继续积累数据评价 CD107a、感染效率和临床疗效之间的相关性，持续关注临床患者体内 RCR、基因插入位点等潜在病毒载体安全性风险等；稳定性与内包材方面，规范开展本品中间体、病毒载体、CAR-T 细胞相关稳定性研究及包材相容性研究	已按要求执行
药理毒理方面	参考同类产品信息制定相应的风险控制措施；进一步完善本品的药效学研究；进行支持后续临床的更长周期毒性研究，完善其潜在的毒性机制及相关毒性信息；逆转录病毒载体基因插入整合位点分析，建议在临床试验期间，增加逆转录病毒载体基因插入整合位点分析的样本数，以评价基因插入后可能存在的潜在风险；建议在临床试验期间进一步完善本品体外与体内致瘤性风险评估；建议申请人比较非临床研究中所用样品与临床拟用样品的异同，并请关注临床前所用样品与临床拟用样品的差异，如果存在重大变更，必要时建议进行桥接研究，以评价其对本品有效性与安全性产生的潜在影响	已按要求执行
临床方面	临床试验开展前请申请人进一步完善临床研究方案，包括剂量探索方案、入排标准、回输标准、DLT 定义等。建议严格按照“3+3”策略进行剂量探索；建议入选明确为至少进行过三线治疗，并应用过蛋白酶抑制剂和免疫调节剂，目前缺乏有效标准治疗手段的病人；在排除标准中，若不排除中枢神经系统受侵者，应关注 CAR-T 治疗对这部分患者可能产生的神经毒性，并在风险控制计划中制定相应抢救措施；细胞回输前应针对回输前病人状态进行评估，即患者疾病情况，包括合并症和不良反应恢复情况	已按要求执行，已按要求修订方案，方案已在 CDE 药物临床试验登记与信息公示平台提交，后续按要求执行
	本品采用成品快检法用于放行，建议申请人完善放行风险控制措施。如果临床研究期间发生后续培养法确证阳性，无论受试者是否发生相关不良反应，申请人应立即向药品审评部门报告	已按要求执行，发行人对于临床试验样品均采用快检法和培养法并行的方式，截止目前未出现培养法确证阳性的情况，如有相关情况，将按照监管要求进行报告
	临床试验开始前，申请人应按相关规定在药审中心门户网站药物临床试验登记与信息公示平台登记相关信息	已按要求执行，I 期和 II 期临床试验均已按要求登记
	申请人应及时评估药物安全性相关信息，对于药物临床试验期间发生的可疑且非预期严重不良反应和毒理研究等提示的重大安全性风险，应按要求递交安全性报告	已按要求执行，发行人已建立相应的药物警戒体系，出现的非预期严重不良反应等已按照 CDE

类别	CDE 主要的意见和建议	发行人的应对措施及主要考虑
		的要求进行管理和上报
	在完成I期临床试验后，申请人应向药品审评中心提出沟通交流会议申请	已按要求执行，I 期临床试验完成后，已与 CDE 进行沟通交流申请进入 II 期，并获得 CDE 的同意

2、2021 年 3 月向 CDE 提出的沟通交流申请中的沟通交流情况、意见和建议情况

2021 年 3 月，发行人按照 I 期临床试验方案在目标剂量已完成 3 例受试者的基础上，向 CDE 提出沟通交流申请对临床试验进展、临床试验方案等情况进行沟通，CDE 对于上述问题的意见和建议主要情况如下：

类别	CDE 的意见和建议	发行人的应对措施及主要考虑
临床方面	申请人初步完成了抗人 BCMA T 细胞注射液 I 期临床试验，经讨论，达成以下共识： 本品 I 期临床试验中，RP2D 完成的患者数量较少，从积累更多稳定的安全性数据、完善风险控制措施、降低 II 期临床试验风险的角度，CDE 建议，虽然可以不进行高剂量组的爬坡研究，但是需要在目标剂量水平中增加对于安全性的考察，提供更完善的控制措施，从各个方面加强对于风险的控制	已按要求执行，为进一步降低确证性临床试验中可能的风险，依照 CDE 的建议，计划根据已有临床数据完善《风险评估及安全使用手册》后，按照原有 I 期方案，在目标剂量已完成 3 例受试者的基础上，在探索性临床试验中继续对 II 期推荐剂量的安全性进行扩展性研究，在获得 13 例患者安全性数据后，与 CDE 进行了第二次沟通交流申请进入 II 期临床试验，并获得了 CDE 的同意
	对于未来确证性试验临床中心的选择，因 CAR-T 产品是高风险产品，因此需要选择符合血液科 GCP 资质的临床中心，并要对于其急救处理设施和经验及 CAR-T 产品经验方面予以考虑	已按要求执行，发行人 HR003 治疗 r/r MM 的 II 期临床试验中对临床中心进行进一步筛选，临床中心均具有血液科 GCP 资质，II 期临床计划在 16 家临床中心进行。截至 2023 年 1 月 31 日，已经与 8 家临床中心签订合同，II 期临床将有选择、分批次的启动临床中心

3、2022 年 3 月向 CDE 提出的沟通交流申请中的沟通交流情况、意见和建议情况

2022 年 3 月，发行人在完成 2021 年 3 月与 CDE 沟通会议要求的基础上，向 CDE 提出沟通交流申请对临床试验进展、临床试验方案等情况进行沟通，CDE 对于上述问题的意见和建议主要情况如下：

类别	CDE 的意见和建议	发行人的应对措施及主要考虑
临床方面	同意本品按照补充提交的方案开展治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的确证性临床试验。请在临床试验开展前关注以下问题：（1）明确主要终点为 IRC 评估的“3 个月时”这一时间点的总缓解率	已按要求执行，在方案中进行了相应调整

类别	CDE 的意见和建议	发行人的应对措施及主要考虑
	(2) 申请人在前期方案修改过程中删除了 BCMA 表达率这一入组标准，删除入选标准：病理检测结果阳性，或流式检测证明骨髓或浆细胞瘤中恶性浆细胞的 BCMA 表达$\geq$30%的患者	(1) 关于方案变更，发行人考虑如下：目前尚无文献报道 MM 患者接受抗 BCMA CAR-T 治疗的 BCMA 阳性标准，部分 BCMA 检测结果为阴性或者比例较低的患者在靶向 BCMA 的 CAR-T 治疗中获益。Bluebird 的靶向 BCMA 的 CAR-T 的 II 期临床试验数据显示，BCMA 表达$\geq$50%和$<$50%的 MM 患者的客观缓解率无显著差异，目前国内批准正在进行的 3 项同类临床试验中，其他两项 I/II 期试验也没有设置 BCMA 数值的入选标准。纳入不同 BCMA 比例的患者将有助于收集更多数据，以探索受试者 BCMA 表达比例与临床安全性和疗效的相关性，为上市应用做准备； (2) 发行人在方案调整前已在 CDE 申请人之窗“一般性技术问题”中进行了咨询，并获得了 CDE 的同意，将在 NDA 时结合 II 期临床试验数据一并提交支持性资料
	(3) 建议方案中应统一明确清淋标准和本品的回输标准，严格按照试验方案入组复发难治的多发性骨髓瘤患者；建议在临床试验过程中加强风险管理，尤其注意感染包括迟发的感染及神经毒性（包括 ICANS 和其他神经毒性）的识别和控制；建议申请人高度重视并分析发生肝衰竭导致的 SAE 的原因及其与本品治疗的相关性，并在后续试验过程中加强此类风险的控制，必要时可进行药理毒理研究、修改入排标准和或风险控制措施。在本品提交上市申请时，为全面评估的安全性和有效性，药审中心将基于本品确证性临床试验不少于 100 例的数据进行评价	已按要求执行，方案中明确了清淋标准和回输标准。将严格按照试验方案入组复发难治的多发性骨髓瘤患者，对于临床实验过程中出现的风险及处理措施均已与 CDE 沟通，并且按照 CDE 的要求将已识别的风险纳入风险评估手册，后续临床试验过程中将继续对相应风险加强关注和控制。确证性临床试验将按照不少于 100 例的数据进行研究

三、我国新药评审标准或相关要求以及 HR001、HR003 的符合情况

按照药品研发和申报的免疫细胞治疗产品应符合《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》《中华人民共和国药典》（简称《中国药典》）等相关法律法规的要求。免疫细胞治疗产品的非临床研究过程中应该符合《药物非临床研究质量管理规范》（简称 GLP）的要求；临床研究过程中应该符合《药物临床试验质量管理规范》（简称 GCP）等的要求；生产过程应当符合《药品生产质量管理规范》（简称 GMP）、《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》的基本原则和相关要求；生物安全性方面应符合国家相关法律法规要求；人体组织、细胞、基因的来源和处理应符合国家人类遗传资

源管理的相关法律法规要求。

在申报上市阶段，药学方面应在符合上述法规和《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则（试行）》《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》等指导原则的基础上，通过充分的工艺开发和研究，建立成熟稳定的商业化生产工艺，能持续稳定地生产出安全、有效、质量可控的产品。商业化生产工艺应经过全面的工艺验证，严格控制生产用材料的质量，明确关键生产步骤、关键工艺参数范围、关键过程控制项目和可接受标准。经过充分的质量研究、方法学验证和稳定性研究，建立合理的质量标准。根据规范的稳定性研究和包材相容性研究，制定产品有效期，明确运输、使用过程中的条件和时长，以及确定合适的包装容器/材料。非临床研究方面应满足《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则（试行）》等指导原则的要求。临床研究方面应满足《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》等一系列指导原则的要求。

HR001治疗r/r B-NHL适应症和HR003治疗r/r MM适应症与评审相关的主要法规和相关指导原则要求的具体对比如下：

（一）《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》

项目	具体内容	与 CDE 沟通的背景、与 CDE 达成的共识/CDE 要求、发行人相关情况	是否符合要求
受试人群	免疫细胞治疗产品在体内的存活和作用持续时间较长，除存在短期安全性风险外，长期安全性风险尚不明确，且细胞采集和产品给药往往需要有创操作，可能增加受试者的安全性风险，因此，免疫细胞治疗产品的临床试验通常不考虑在健康志愿者中进行	与 CDE 沟通的背景： HR001：在与 CDE 进行进一步开展 II 期临床试验沟通交流会议时对该一问题进行了确认 HR003：未就此项内容进行额外沟通 CDE 的要求： HR001：II 期临床试验入选标准中，复发难治受试者的既往治疗除美罗华外，增加了蒽环类药物 发行人相关情况： 发行人按照这一要求调整了 HR001 的临床试验方案，符合 CDE 对于受试人群的要求； HR003 的临床试验方案符合 CDE 对于受试人群的要求	符合要求
安全性	细胞免疫疗法正处于快速发展期，对于其安全性风险的认识和处置能力	发行人相关情况： 发行人已将 CAR-T 细胞治疗相关的	符合要求

项目	具体内容	与 CDE 沟通的背景、与 CDE 达成的共识/CDE 要求、发行人相关情况	是否符合要求
	也在不断完善，建议申请人及时参考国内外最新的临床共识或重要研究，以及时更新完善其风险控制措施，提高试验方案的科学性和合理性。例如，国内外研究者对 CAR-T 细胞治疗相关的常见不良反应，如 CRS、ICANS、或 HLH 等积累了较丰富的临床经验，其分级和处置方法也在国内外研究者中达成很多共识，对于有效控制临床试验中的安全性风险有重要的借鉴价值	常见不良反应，如 CRS、ICANS、或 HLH 等和相应的处置方法纳入风险管理计划，更新完善其风险控制措施	
	长期随访： 对于有外源基因表达、而且表达载体存在基因整合或有基因重组风险的免疫细胞治疗产品，建议对受试者观察不少于 15 年	发行人相关情况： 发行人临床试验方案中均按照这一要求设置了长期随访检测点	符合要求
疗效	如果盲法不可行，如 SAT，应设立不受研究者影响的独立审评委员会（Independent Review Committee, IRC），对临床终点进行判读并作为主要终点的判定标准，或对研究者评估的结果进行敏感性分析	发行人相关情况： HR001 治疗 r/r B-NHL 及 HR003 治疗 r/r MM 的主要临床终点以 IRC 评估的结果作为最终判定标准	符合要求
	确证性试验的临床终点还应关注疗效的持续时间。例如，在 CAR-T 治疗淋巴瘤组织和造血系统恶性肿瘤的临床试验中，相对于最佳缓解率，在第三个月时的持续缓解率更能反应患者的长期获益	与 CDE 沟通的背景： 发行人产品 HR001 与 HR003 在与 CDE 进行进一步开展 II 期临床试验沟通交流会议时对这一临床疗效预期终点进行了确认 与 CDE 达成的共识： HR001：将 3 个月末 ORR 不低于 40% 作为主要疗效终点的预期值；HR003：明确主要终点为 IRC 评估的“3 个月时”这一时间点的总缓解率 发行人相关情况： 发行人按照这一要求调整了两个品种的临床试验方案，符合法规和 CDE 对于确证性临床试验的要求	符合要求

（二）《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》

项目	具体内容	与 CDE 沟通的背景、与 CDE 达成的共识/CDE 要求、发行人相关情况	是否符合要求
试验设计	晚期无药可治的肿瘤患者，生命受到疾病威胁，存在急迫的治疗需求；一旦早期数据已提示试验药物存在非常突出的疗效时，则希望入组的受试者均能接受试验治疗，得到潜在的抗肿瘤治疗机会，因此不再要	发行人相关情况： HR001、HR003 进入 II 期临床试验阶段的适应症分别为 r/r B-NHL、r/r MM，属于“严重危及生命且缺乏有效标准治疗手段的难治疾病”，且在早期探索性研究中疗效相比历史数	符合要求

项目	具体内容	与 CDE 沟通的背景、与 CDE 达成的共识/CDE 要求、发行人相关情况	是否符合要求
	求采用安慰剂/BSC 对照，可以采用单臂试验设计，以历史数据作为对照。因此，原则上，单臂试验适用于治疗严重危及生命且缺乏有效标准治疗手段的难治疾病或罕见疾病，并在早期探索性研究中初步显示突出疗效的单药治疗	据较为突出，满足单臂试验设计的要求（且同时满足附条件批准上市的要求）。HR001 治疗 r/r B-NHL、HR003 治疗 r/r MM 的 II 期临床试验方案已在进一步开展 II 期临床试验沟通交流会议中获得 CDE 认可	
	在某些瘤种中，由于生存期越来越长，还有后续治疗的影响，为了缩短临床试验时间，使药物及早上市满足更多患者的治疗需求，可能选择与生存获益相关的替代终点作为研究终点……当计划以替代终点作为主要终点时，首先应该确认和证明所采用的替代终点，与该瘤种患者的生存获益是明确相关的，避免患者延长生存时间的根本获益受损	与 CDE 沟通的背景： 发行人产品 HR001 与 HR003 在与 CDE 进行进一步开展 II 期临床试验沟通交流会议时对 3 个月时的 ORR 这一临床疗效预期终点进行了确认 与 CDE 达成的共识： HR001：将 3 个月时的 ORR 不低于 40%作为主要疗效终点的预期值； HR003：明确主要终点为 IRC 评估的 3 个月时的总缓解率 发行人相关情况： 发行人临床试验方案中规定的疗效评估终点为 3 个月时的 ORR，临床试验方案设计满足 CDE 和法规要求	符合要求
	期中分析定义为正式完成临床试验前，根据事先制定的分析计划，对临床数据的有效性和安全性进行分析。期中分析的目的，主要在于对有关结果进行初步判断，如果安全性数据有问题，可以因安全性问题而终止试验；如有效性达到预设终点，也可以提前终止试验；在有多个组别的临床试验中，也可以提前终止无效或低效的试验组。在抗肿瘤药物的关键性试验中，宜考虑建立临床试验数据监察委员会（Data Monitoring Committee, DMC）进行期中分析	与 CDE 沟通的背景： 发行人在关于 HR001 的与 CDE 进行进一步开展 II 期临床试验的沟通交流会议时对期中分析的需求进行了确认 与 CDE 达成的共识： 审评结论将基于 II 期临床试验完成后的完整临床试验数据的审评结果 发行人相关情况： 发行人已按照 CDE 的要求进行完整的临床试验研究，将基于 II 期临床试验完成后的完整临床试验数据进行上市申请，不会以期中分析结果作为附条件批准上市的依据	符合要求

（三）《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》

项目	具体内容	与CDE沟通的背景、与CDE达成的共识/CDE要求、发行人相关情况	是否符合要求
附条件批准上市的前提条件	（一）药物临床试验期间，符合以下情形的药品，可以申请附条件批准： 1、治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及公共卫生方面急需的药品，药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价	与 CDE 沟通的背景： 根据初步统计的临床试验数据，发行人于 2023 年 1 月向 CDE 提出一般性技术问题，就 HR001 附条件批准上市的相关要求进行了沟通 与 CDE 达成的共识： 发行人基于 II 期确证性临床试验提出	符合要求

项目	具体内容	与CDE沟通的背景、与CDE达成的共识/CDE要求、发行人相关情况	是否符合要求
	值的	附条件批准上市申请的事宜，CDE 建议发行人在按照会议纪要的要求完成 II 期确证性临床试验后，按照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的要求提交 Pre-NDA 沟通交流申请，并将相关研究数据一并提交 发行人相关情况： HR001 的适应症为“r/r B-NHL”，属于“严重危及生命且缺乏有效标准治疗手段的难治疾病”，且在临床试验中疗效数据相比历史数据较为突出，符合附条件批准上市的要求； HR003 的适应症为“r/r MM”，属于“严重危及生命且缺乏有效标准治疗手段的难治疾病”，且在临床试验中疗效数据中疗效相比历史数据较为突出，预计可符合附条件批准上市的要求	
	（一）附条件批准上市的药品应能提供有效治疗手段，具体应满足下列条件之一： 1、与现有治疗手段相比，对疾病的预后有明显改善作用； 2、用于对现有治疗手段不耐受或无疗效的患者，可取得明显疗效		
附 条 件 批 准 上 市 的 临 床 终 点 要 求	对于符合附条件批准情形的药品，可基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而附条件批准上市。申请人应充分评估说明所选择的替代终点、中间临床终点或选择早期临床试验数据与预期的临床获益之间的相关性、合理性，并提供相应的证据； 在关键注册临床试验中，如果应用预先设定的很可能预测临床获益的替代终点指标评价疗效并获得阳性结果的，可申请附条件批准上市	与CDE沟通的背景： 发行人HR001在与CDE进行进一步开展II期临床试验的沟通交流会议时对期中分析的需求进行了确认 与CDE达成的共识： HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症将以3个月时的 ORR 作为 II 期临床试验的主要临床终点 发行人相关情况： 发行人已按照CDE的要求，将3个月时的ORR作为HR001治疗r/r B-NHL及HR003治疗r/r MM适应症II期临床试验的主要临床终点	符合要求
附 条 件 批 准 上 市 的 程 序 要 求	鼓励申请人根据药物开发的实际情况，在拟用于支持附条件批准上市的临床试验开展前，与药审中心进行沟通交流	与CDE沟通的背景： 发行人HR001和HR003项目均在开展II期临床试验前与CDE召开了进一步开展II期临床试验的沟通交流会议，对临床试验方案等进行了确认 与CDE达成的共识： 参见本问询回复“问题一 关于新药审评是否存在重大不确定性”之“二、HR001和HR003临床研发过程中与主管部门的沟通交流情况、主管部门的意见和建议情况，发行人未采纳部分意见和建议的主要考虑以及对后续临床研发的影响” 发行人相关情况： 已按照CDE的要求开展II期临床试验	符合要求
	申请附条件批准上市前，申请人应当就已获得的临床试验数据、药学	发行人相关情况： 发行人将在递交NDA前申请Pre-NDA	符合要求

项目	具体内容	与CDE沟通的背景、与CDE达成的共识/CDE要求、发行人相关情况	是否符合要求
	和药理毒理学数据、申请附条件批准上市的意向以及上市后临床试验的设计和实施方案、上市后风险管理计划等与药审中心进行沟通。沟通交流前，申请人应向药审中心提交已经完成的所有临床试验结果、申请附条件批准的理由和依据、上市后临床试验方案及完成期限、上市后风险管理计划等，经沟通交流认为符合附条件批准要求的，可提出药品上市许可（NDA）申请	会议，在会议中与CDE对于已获得的临床试验数据及其他方面是否符合附条件批准要求进行确认	

四、HR001 治疗 r/rB-NHL、HR003 治疗 r/rMM 适应症后续临床研发的风险程度与获批可能性，如相关适应症无法获批，公司持续经营能力是否存在重大不确定性

（一）HR001治疗r/r B-NHL、HR003治疗r/r MM适应症后续临床研发的风险程度与获批可能性

根据本题回复中 HR001 治疗 r/rB-NHL 适应症和 HR003 治疗 r/rMM 适应症临床研发过程中与主管部门的沟通交流情况、主管部门的意见和建议情况、HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期临床试验的初步临床数据、HR003 治疗 r/r MM 适应症的 I 期临床试验数据及 II 期临床试验的初步临床数据情况，HR001 治疗 r/r B-NHL、HR003 治疗 r/r MM 适应症预计符合 CDE 要求，主要情况如下：

1、HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症

序号	与主管部门沟通及达成的主要共识	发行人临床试验符合情况
1	发行人在现有 I 期临床结果基础上开展 II 期试验，须自行评估 II 期试验失败的风险	经发行人自主评估后认为：I 期临床试验高剂量组及 2019 年 IIT 的 3 个月时的 ORR 已达到 CDE 要求，进行的工艺优化探索预计可提升产品临床表现，I 期临床试验及研究者发起的临床试验的数据已初步显示产品疗效与国外已获批产品相当，I 期临床试验已达到主要研究目的，具备开展 II 期临床试验的基本条件等原因，且根据 CRO 及研究者评估的数据统计，主要临床终点 3 个月时的 ORR 为 48%（41/86），预计达到 CDE 预期值的可能性较高，HR001 治疗 r/r B-NHL 项目在 I 期临床试验中未进一步扩大样本量具有合理性，II 期试验失败的风险较低，已按照与 CDE 确认后的 II 期确证性临床方案开展临床试验
2	CDE 不接受期中分析结果作为附条件批准	发行人将基于 II 期临床试验完成后的完整临床试

序号	与主管部门沟通及达成的主要共识	发行人临床试验符合情况
	上市的依据。审评结论将基于 II 期临床试验完成后的完整临床试验数据的审评结果	验数据提交附条件批准上市申请，不会以期中分析结果作为附条件批准上市的依据
3	CDE 同意 II 期临床试验方案中：（1）将 3 个月末 ORR 不低于 40% 作为主要疗效终点的预期值；（2）将 II 期临床试验的回输例数调整为不少于 100 例；（3）入选标准中，复发难治受试者的既往治疗除美罗华外，增加了蒽环类药物 可以按照以上调整后的临床试验方案开展 II 期临床试验	（1）截至 2023 年 3 月 15 日，已完成全部受试者的入组和回输，实际入组回输 103 例，已满足 CDE 的 II 期临床试验的回输例数不少于 100 例的要求； （2）根据 CRO 及研究者评估的数据统计，截至 2023 年 3 月 15 日，HR001 在治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期确证性临床试验可评估 3 个月疗效的患者为 86 例，可评估部分占确证性临床需评估总数的 83.50%，可评估部分 3 个月时的 ORR 为 48%（41/86），已有 41 例在 3 个月时评估为客观缓解（即 OR）。在尚未完成全部入组回输患者评估（尚有 17 例入组患者因回输未满 3 个月无法评估主要疗效终点）的情况下，以目前已客观缓解病例数除以 II 期确证性临床试验最终入组回输数计算，已接近达到 CDE 对于 II 期确证性临床试验主要临床终点 3 个月时的 ORR 不低于 40% 的预期值要求（41/103=40%），且预计该有效性终点数据将随着可评估 3 个月疗效患者数的增加继续上升；（3）II 期临床方案的入选标准中，复发难治受试者的既往治疗除美罗华外，增加了蒽环类药物

2、HR003 治疗 r/r MM 适应症

序号	与主管部门沟通及达成的主要共识	发行人临床试验符合情况
1	CDE 同意 HR003 进入确证性临床试验	已按照 CDE 要求开展临床试验
2	主要终点为 IRC 评估的“3 个月时”总缓解率	已按照 CDE 要求开展临床试验
3	在提交上市申请时，为全面评估的安全性和有效性，CDE 将基于本品确证性临床试验不少于 100 例的数据进行评价	已按照 CDE 要求开展临床试验，截至 2023 年 1 月，已回输 5 例，可评估疗效 4 例（3 个月时的 ORR 为 100%）

结合 HR001 治疗 r/r B-NHL 与 HR003 治疗 r/r MM 适应症符合我国免疫细胞治疗新药评审标准或相关要求情况，HR001 治疗 r/r B-NHL、HR003 治疗 r/r MM 适应症后续临床研发失败的风险程度较低，获批可能性较大。

（二）如相关适应症无法获批，公司持续经营能力是否存在重大不确定性

发行人正在开展包括 CAR-T、CAR-NK 等技术在内的 10 个主要产品对应的 11 个在研项目。其中，HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症已处于 II 期临床试验阶段，预计分别于 2023 年三季度、2024 年三季度提交 NDA。目前，HR001

治疗 r/r B-NHL 适应症和 HR003 治疗 r/r MM 适应症的 II 期临床试验主要临床终点的初步数据符合 CDE 要求，且其适应症、临床方案、疗效等方面符合我国免疫细胞治疗新药评审标准及相关要求，后续临床试验不存在重大不利事项和实质性障碍，获批上市不存在重大不确定性。然而，如相关适应症无法获批上市，可能对发行人的业务造成不利影响。发行人已在招股说明书“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“（一）发行人是一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司”之“2、公司无法保证取得新药上市批准，在研产品上市存在不确定性”及“第三节 风险因素”之“一、发行人相关的风险”之“（一）研发风险”之“7、核心产品上市不确定性风险”中进行了相关风险提示并补充披露如下：

“

截至本招股说明书签署日，公司在研产品 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症正处于 II 期临床试验阶段。由于后续临床试验和新药审评审批环节存在不确定性，公司距离提交新药上市申请仍需一定时间，且上市前需取得监管机构的批准。如公司在研药品出现后续临床试验和获批时间较公司预期有较大延迟、在研药品无法获得新药上市批准、该等批准包含重大限制、被撤销附条件上市批准或存在由于安全性问题或生产经营过程中因违反法律法规等情形导致药品上市批准被撤销等情形，则将对公司的业务经营造成重大不利影响。

公司进展最快的在研项目为 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症，已处于 II 期确证性临床试验阶段，分别预计于 2023 年三季度及 2024 年三季度提交 NDA 申请。若上述两个项目均无法获批上市，公司其他产品管线距离商业化仍需一段时间，公司短期内无法通过产品销售获取现金流入，有可能导致公司运营资金短缺或难以对在研产品进行持续研发投入等，从而对公司的业务经营造成重大影响。

”

结合发行人的产品管线布局、外部融资及货币资金及产品管线对外授权、转让与合作等情况，如相关适应症无法获批，发行人将通过以下方式提升持续经营能力：

1、发行人具有较为丰富且层次分明的产品管线布局，预计可不断推进产品研发进展

截至本问询回复出具日，发行人正在开展包括 CAR-T、CAR-NK 等技术在内的 10

个主要产品对应的 11 个在研项目，其中，HR001 治疗 r/r B-ALL 适应症已处于 I 期临床试验阶段；HR004 是 CD19-CD22 双靶点 CAR-T 细胞治疗产品，治疗 r/r B-ALL 适应症已处于 I 期临床试验阶段；针对实体瘤的 HR010、针对恶性血液病的 DASH CAR-T HR016 预计于 2023 年提交 IND；针对实体瘤的 HR011、针对恶性血液病的 DASH CAR-T HR017 及针对 r/r MM 的 CAR-NK HR012 预计于 2024 年提交 IND；针对实体瘤的 CAR-NK HR018、针对恶性血液病的 HR014 预计于 2025 年提交 IND。

随着发行人未来在研项目的临床进展的推进乃至获批上市，未来发行人的持续经营能力将得到提升。

2、发行人可通过外部融资结合现有货币资金，满足一定期间内营运资金需求

发行人是一家专注于突破性免疫细胞治疗产品研发与生产的创新生物医药公司，主要聚焦恶性血液病和实体肿瘤等治疗领域。发行人建立了完整的自主创新核心技术平台支持细胞治疗产品全流程的研发与生产，涵盖抗体筛选和验证平台、CAR 结构设计平台、病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台及质量检验放行平台等多个核心技术平台，具备自主推进各项免疫细胞治疗产品从早期研发到商业化生产的持续研发和转化能力。发行人发展前景较好，后续可以通过进一步的股权融资和债权融资补充营运资金。此外，截至 2022 年末，发行人账面可动用货币资金及短期投资余额为 33,246.63 万元（未经审计）。发行人可通过外部融资结合现有货币资金，满足一定期间内营运资金需求。

综上所述，随着发行人层次分明的产品管线临床研发进展的持续推进乃至获批上市，未来发行人的持续经营能力将得到提升；可通过外部融资结合现有货币资金，满足一定期间内营运资金需求。

五、请保荐机构核查上述问题并对 HR001 和 HR003 临床研发是否存在重大不确定性以及对发行人持续经营能力的影响发表明确意见

回复：

（一）核查程序

1、获取第三方 CRO 关于 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症 II 期临床试验的项目进展报告及发行人关于 HR003 治疗 r/r MM 适应症的 II 期临床试验临床数据的相关说明；

2、查阅了发行人与 CDE 就 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症临床研发相关问题的沟通情况，了解 CDE 对于 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症临床研发的相关要求；

3、获取了 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症的 I 期临床试验方案、临床试验总结报告以及 II 期临床试验方案等，访谈发行人高级管理人员、核心技术人员、注册部及医学部项目经理，了解两个在研项目对 CDE 要求的执行情况；

4、通过登录 NMPA 及 CDE 网站、查询公开资料，查询发行人产品被纳入“优先审评审批程序”或“突破性治疗药物程序”等药物快速审评程序情况，了解我国免疫细胞治疗新药评审相关法规，分析发行人的 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症与《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》等指导原则中要求的符合情况；

5、访谈发行人管理层，了解未来 12 个月的营运资金需求、测算过程、资金缺口的解决方式，取得发行人关于银行授信情况的相关文件，分析测算合理性及未来无法获得融资的相关风险；

6、访谈发行人高级管理人员、核心技术人员，了解发行人在相关适应症无法获批时的应对措施。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人主要在研产品 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症的临床试验研究符合 CDE 要求，HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症已被纳入 CDE “优先审评审批程序”、HR003 治疗 r/r MM 适应症已被纳入 CDE “突破性治疗药物程序”。

HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期确证性临床试验已完成全部受试者的入组和回输，实际入组和回输 103 例，正在等待完成临床试验的疗效评估。根据 CRO 及研究者评估的数据统计，截至 2023 年 3 月 15 日，HR001 在治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期确证性临床试验可评估 3 个月疗效的患者为 86 例，可评估部分占确证性临床需评估总数的 83.50%，可评估部分 3 个月时的 ORR 为 48%（41/86），已有 41 例在 3 个月时评估为客观缓解（即 OR）。HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期确证性临床试验预计可以满足 CDE 沟通会要

求中对入组人数（不少于100例）、主要有效性终点（3个月时的ORR不低于40%）等主要方面的要求。发行人就HR001治疗r/r B-NHL适应症产品与CDE的最新（2023年2月）阶段性沟通亦确认了该产品的后续上市申请流程和要求。

结合HR001治疗r/r B-NHL适应症与HR003治疗r/r MM适应症与免疫细胞治疗新药评审标准或CDE达成共识的满足情况，HR001治疗r/r B-NHL适应症及HR003治疗r/r MM适应症两项II期确证性临床试验不存在重大不利事项和实质性障碍，获批上市不存在重大不确定性。

2、发行人进展最快的在研项目为HR001治疗r/r B-NHL适应症及HR003治疗r/r MM适应症，已处于II期确证性临床试验阶段，分别预计于2023年三季度及2024年三季度提交NDA申请。尽管上述两个项目不存在重大不利事项和实质性障碍，获批上市不存在重大不确定性，但若均无法获批上市，发行人其他产品管线距离商业化仍需一段时间，发行人短期内无法通过产品销售获取现金流入，有可能导致发行人运营资金短缺或难以对在研产品进行持续研发投入等，从而对发行人的业务经营造成重大影响。针对上述两个项目若无法获批对发行人的形成的风险，发行人已在招股说明书“第二节 概览”之“一、重大事项提示”及“第三节 风险因素”中对相关风险提示进行了完善及补充。

问题二 关于主要在研产品的竞争优势和市场空间

根据招股说明书和问询回复，（1）国内已有两款针对 r/r NHL 适应症的 CAR-T 产品获批上市，一款 ADC 产品上市，此外包括 HR001 在内还有 9 款处于 II 期临床试验及以后研究阶段的各类型在研药物；国内已有针对 r/r B-ALL 适应症的 ADC 和双抗产品上市，还有四款 CAR-T 产品的临床试验进度快于 HR001；国内已有针对 r/r MM 适应症的 ADC 和小分子抑制剂获批上市，已有三款 CAR-T 产品申报 NDA；（2）HR001 和 HR003 与同类已上市或申报上市 CAR-T 产品预计治疗费用相当，但现有临床数据与上述竞品存在差距，具体为 ORR 低且 3 级以上 CRS 发生率高。相比于其他类型药物，HR001 和 HR003 具备一定疗效优势，但治疗费用高。CAR-T 治疗费用包括 CAR-T 产品费用和其他治疗费用，其中 CAR-T 产品费用超过百万元，其他治疗费用约为 20 万元；（3）国内已上市两款 CAR-T 产品均未纳入国家医保，发行人认为通过惠民保、百万医疗险等保险能够提升患者支付能力。

请发行人说明：（1）将公司产品临床数据与同类产品的平均值比较而非与国内已上市或申报上市产品进行比较是否能客观反映公司产品的竞争力；国内外新药评审标准是否存在差异。公司对比 HR001 治疗 r/r B-NHL 与同类产品的临床数据时，是否已全部列举当前已获批全部同类产品的相关数据，其中国外上市产品的临床数据如 ORR、CRS 标准与国内上市产品是否完全一致；（2）获批时间顺位、产品质量、疗效、价格、时效性以及管理水平等因素对市场竞争力和占有率的影响是否纳入计算过程。在已有数款同类和其他类型竞品已经上市或申报上市的情况下，公司主要在研产品的竞争优势；（3）公司产品纳入“惠民保”、商业保险等赔付目录的流程及准入门槛。接受公司产品治疗后是否需要多个疗程/多次治疗，“惠民保”、商业保险能否重复赔付。“惠民保”、商业保险的人群覆盖范围，赔付比例。公司产品价格与其他三线疗法相关产品的价格差异，其他三线疗法是否纳入医保目录。以上因素对公司产品未来需求的影响；（4）国内同类竞品上市后的销售数量及变化趋势，主要受限于需求、产能还是其他因素；（5）“现货”存储型异体细胞治疗产品如上市对公司主要在研产品市场空间的影响；（6）市场占有率的考虑因素、测算依据、过程；（7）招股说明书及回复中对市场空间的预测、市场占有率的计算主要基于灼识咨询的研究报告，相关报告是否有偿取得，数据是否客观真实；（8）结合上述问题，说明发行人对市场空间的预测是否准确客观。

请保荐机构对发行人主要在研产品的市场空间及相关依据进行审慎核查，并发表明确意见。

回复：

一、将公司产品临床数据与同类产品的平均值比较而非与国内已上市或申报上市产品进行比较是否能客观反映公司产品的竞争力；国内外新药评审标准是否存在差异。公司对比 HR001 治疗 r/r B-NHL 与同类产品的临床数据时，是否已全部列举当前已获批全部同类产品的相关数据，其中国外上市产品的临床数据如 ORR、CRS 标准与国内上市产品是否完全一致

（一）将公司产品临床数据与同类产品的平均值比较而非与国内已上市或申报上市产品进行比较是否能客观反映公司产品的竞争力

国内已获批上市的产品有奕凯达与倍诺达，奕凯达系由国外获批产品 Yescarta 通过完全技术转移引入中国生产的产品，倍诺达的 CAR 结构系从 Juno 公司引进，与国外获批产品 Breyanzi 相同。HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症与上述产品疗效和安全性数据对比如下：

数据类型	项目	HR001	Yescarta（Kite 公司）	Breyanzi（Juno 公司）	奕凯达（复星凯特）	倍诺达（药明巨诺）
	适应症	r/r B-NHL	r/r LBCL	r/r LBCL	r/r LBCL	r/r LBCL
有效性数据	可评估患者数	62	101	192	24	58
	3 个月时的 ORR	50%	-	49% ^{注 1}	42%	60%
	最佳 ORR	66%	72%	73%	79%	76%
安全性数据	可评估患者数	62	108	268	24	59
	3 级以上 CRS	8%	13%	4%	4%	5%
	3 级以上 NT	2%	31%	12%	8%	3%

注：1、数据来源为 Abramson J S, Palomba M L, Gordon L I, et al., Blood, 2017, 130(Supplement 1):581., 观测人数 55 人；2、HR001 的有效性 & 安全性数据统计为第三方 CRO 统计结果，截至 2023 年 1 月 31 日，最终结果应以临床试验完成后的临床试验报告为准；3、除注释数据外，Yescarta、Breyanzi、奕凯达及倍诺达的有效性、安全性数据来源于其对应的药品说明书；4、非头对头试验数据，与发行人 HR001 的数据之间不能做简单比较；5、除上表所列产品外，Kymriah 已获 FDA 批准用于治疗 r/r DLBCL 成人患者，Kymriah 或其关联产品未在中国境内提交 NDA 或获批上市，上表未进行列示对比

根据上表所示，截至 2023 年 1 月 31 日，根据第三方 CRO 统计，HR001 治疗 r/r B-NHL

适应症 3 个月时的 ORR 为 50%，高于 Breyanzi 及奕凯达，低于倍诺达；最佳 ORR 为 66%，低于 Yescarta、Breyanzi、奕凯达及倍诺达；3 级以上 CRS 为 8%，低于 Yescarta，高于 Breyanzi、奕凯达及倍诺达；3 级以上 NT 为 2%，低于 Yescarta、Breyanzi、奕凯达及倍诺达。截至 2023 年 3 月 15 日，HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症 II 期确证性临床试验已完成全部受试者入组及回输，实际入组和回输 103 例，正在等待完成临床试验的疗效评估。根据 CRO 及研究者评估的数据统计，HR001 在治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期确证性临床试验可评估 3 个月疗效的患者为 86 例，可评估部分占确证性临床需评估总数的 83.50%，可评估部分 3 个月时的 ORR 为 48%（41/86），已有 41 例在 3 个月时评估为客观缓解（即 OR）。

在同一适应症上，国内已有 CT053、CT103A 及 LCAR-B38M（传奇生物与强生公司合作开发的 BCMA CAR-T 产品，FDA 已于 2022 年批准其上市用于治疗 r/r MM，商品名为 Carvykti）提交 NDA。HR003 在 r/r MM 适应症与上述产品疗效和安全性数据对比如下：

数据类型	项目	HR003		Carvykti（传奇生物/强生公司）	CT053（科济药业）	CT103A（驯鹿生物）	LCAR-B38M（传奇生物/强生公司）
	适应症	r/r MM（II 期临床）	r/r MM（I 期临床）	r/r MM	r/r MM	r/r MM	r/r MM
有效性数据	可评估患者数	4	22	97	102	100	48
	3 个月时的 ORR	100%	77%（II 期推荐剂量 81%）	N/A	N/A	N/A	N/A
	最佳 ORR	100%	91%（II 期推荐剂量 94%）	98%	92%	95%	90%
	CR/sCR	75%	45%（44%）	78%	45%	74%	77%
	VGPR	0%	36%（44%）	17%	40%	17%	13%
	PR	25%	9%（6%）	3%	7%	4%	0%
安全性数据	可评估患者数	4	22	97	102	103	48
	3 级以上 CRS	N/A	9%	5%	7%	1%	35%
	3 级以上 NT	N/A	5%	11%	0%	N/A	0%

注：1、HR003 的 I 期临床试验数据来源于临床试验报告，II 期临床试验数据统计截至 2023 年 1 月 31 日，均为研究者评估，IRC 暂未进行评估，II 期临床试验的 3 级以上 CRS 及 3 级以上 NT 暂无统计数据；2、LCAR-B38M 与 Carvykti 为传奇生物与强生公司合作开发的同一产品，LCAR-B38M 为中国临床研发代号，上表数据为中国临床数据，来源于 Mi J Q, Zhao W, Jing H, et al., Journal of Clinical Oncology, 2022: JCO. 22.00690., Carvykti 为 FDA 批准上市的商品名，上表数据为国际临床数据，来源于 FDA 的药品说明书；3、CT053 数据来源于科济药业于 2022 年 12 月发布的公告；4、

CT103A 数据来源于 ASH（美国血液学协会年会）公开报告；5、各同类产品未披露 3 个月时的 ORR 数据；6、CT103A 未披露具体 NT 及 3 级以上 NT 发生率；7、非头对头试验数据，与发行人 HR003 的数据之间不能做简单比较；8、除上表所列产品外，Abecma 已获 FDA 批准用于治疗 r/r MM 成人患者，Abecma 或其关联产品未在中国境内提交 NDA 或获批上市，上表未进行列示对比

根据上表所示，HR003 治疗 r/r MM 适应症的疗效、安全性数据与同类产品相当，I 期临床试验 II 期推荐剂量下的最佳 ORR 为 94%，高于 CT053 及 LCAR-B38M，低于 Carvykti 及 CT103A；I 期临床试验 II 期推荐剂量下的 CR/sCR 为 44%，低于 Carvykti、CT053、CT103A 和 LCAR-B38M；I 期临床试验 II 期推荐剂量下的 VGPR 为 44%，高于 Carvykti、CT053、CT103A 和 LCAR-B38M；I 期临床试验 II 期推荐剂量下的 PR 为 6%，高于 Carvykti、CT103A 和 LCAR-B38M，低于 CT053；I 期临床试验的 3 级以上 CRS 为 9%，低于 LCAR-B38M，高于 Carvykti、CT053 及 CT103A；I 期临床试验的 3 级以上 NT 为 5%，高于 CT053 及 LCAR-B38M，低于 Carvykti。II 期临床试验可评估疗效的 4 例受试者经研究者评估的 3 个月时的 ORR 和最佳 ORR 为 100%，均较同类产品高。

为进一步详实地反映发行人产品与同类产品的竞争力情况，发行人已在招股说明书“第五节 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“3、恶性血液病在研产品情况”之“（1）临床阶段在研产品”中发行人产品与同类产品的平均值比较的相关表述调整为与各同类产品的相关指标的具体对比，具体补充披露情况如下：

“

1) CAR-T HR001

.....

安全性方面，细胞因子释放综合症（CRS）和神经系统毒性（NT）是 CAR-T 细胞治疗的主要不良反应。CRS 是由于淋巴细胞活化，导致大量细胞因子释放所引发的临床综合征，随着 CAR-T 产品的临床应用推广，CRS 的临床预防、监测及处理等防治方案已逐渐完善。CAR-T 细胞相关 NT 的发生机制尚不明确，当前国内外针对 CAR-T 细胞相关 NT 的治疗尚无统一标准。国内外 CAR-T 产品的临床试验中将 CRS 及 NT 作为安全性的主要观察指标。国内已获批上市的产品有奕凯达与倍诺达，奕凯达系由国外获批产品 Yescarta 通过完全技术转移引入中国生产的产品，倍诺达的 CAR 结构系从 Juno 公司引

进，与国外获批产品 Breyanzi 相同。HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症与上述产品疗效和安全性数据对比如下：

数据类型	项目	HR001	Yescarta(Kite公司)	Breyanzi (Juno公司)	奕凯达(复星凯特)	倍诺达(药明巨诺)
适应症		r/r B-NHL	r/r LBCL	r/r LBCL	r/r LBCL	r/r LBCL
有效性数据	可评估患者数	62	101	192	24	58
	3个月时的 ORR	50%	N/A	49% ^{注1}	42%	60%
	最佳 ORR	66%	72%	73%	79%	76%
安全性数据	可评估患者数	62	108	268	24	59
	3级以上 CRS	8%	13%	4%	4%	5%
	3级以上 NT	2%	31%	12%	8%	3%

注：1、数据来源为 Abramson J S, Palomba M L, Gordon L I, et al., Blood, 2017, 130（Supplement 1）：581.，观测人数 55 人；2、HR001 的有效性 & 安全性数据来源于第三方 CRO，截至 2023 年 1 月 31 日，最终结果应以临床试验完成后的临床试验报告为准；3、除注释数据外，Yescarta、Breyanzi、奕凯达及倍诺达的有效性、安全性数据来源于其对应的药品说明书；4、根据 Yescarta、Breyanzi、奕凯达、倍诺达的药品说明书，其最佳 ORR 数据未披露具体统计区间，且非头对头试验数据，与公司 HR001 的数据之间不能做简单比较；5、除上表所列产品外，Kymriah 已获 FDA 批准用于治疗 r/r DLBCL 成人患者，Kymriah 或其关联产品未在中国境内提交 NDA 或获批上市，上表未进行列示对比

根据上表所示,截至 2023 年 1 月 31 日,根据第三方 CRO 统计,HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的疗效、安全性数据与同类产品相当，3 个月时的 ORR 为 50%，高于 Breyanzi 及奕凯达，低于倍诺达；3 级以上 CRS 为 8%，低于 Yescarta，高于 Breyanzi、奕凯达及倍诺达；3 级以上 NT 为 2%，低于 Yescarta、Breyanzi、奕凯达及倍诺达。

”

“

2）CAR-T HR003

……在同一适应症上，国内已有 CT053、CT103A 及 LCAR-B38M（传奇生物与强生公司合作开发，已获 FDA 批准上市，商品名为 Carvykti）提交 NDA。HR003 在 r/r MM 适应症与境内外已获批上市或申请 NDA 的同类产品疗效和安全性数据对比如下：

数据类型	项目	HR003	Carvykti (传奇生物/强生公司)	CT053 (科济药业)	CT103A (驯鹿生物)	LCAR-B38M (传奇生物/强生公司)
------	----	-------	----------------------	--------------	---------------	-----------------------

数据类型	项目	HR003		Carvykti (传奇生物/强生公司)	CT053 (科济药业)	CT103A (驯鹿生物)	LCAR-B38M (传奇生物/强生公司)
适应症		r/r MM (II 期临床)	r/r MM (I 期临床)	r/r MM	r/r MM	r/r MM	r/r MM
有效性数据	可评估患者数	4	22	97	102	100	48
	3 个月时的 ORR	100%	77% (II 期推荐剂量 81%)	-	-	-	-
	最佳 ORR	100%	91% (II 期推荐剂量 94%)	98%	92%	95%	90%
安全性数据	可评估患者数	4	22	97	102	103	48
	3 级以上 CRS	N/A	9%	5%	7%	1%	35%
	3 级以上 NT	N/A	5%	11%	0%	-	0%

注：1、HR003 有效性数据、安全性数据来源于 I 期临床试验报告，II 期临床试验数据统计截至 2023 年 1 月 31 日，均为研究者评估，IRC 暂未进行评估，II 期临床试验的 3 级以上 CRS 及 3 级以上 NT 暂无统计数据；2、LCAR-B38M 与 Carvykti 为传奇生物与强生公司合作开发的同一产品，LCAR-B38M 为中国临床研发代号，上表数据为中国临床数据，来源于 Mi J Q, Zhao W, Jing H, et al., Journal of Clinical Oncology, 2022: JCO. 22. 00690., Carvykti 为 FDA 批准上市的商品名，上表数据为国际临床数据，来源于 FDA 的药品说明书；3、CT053 数据来源于公司于 2022 年 12 月发布的公告；4、CT103A 数据来源于 ASH（美国血液学协会年会）公开报告；5、各同类产品未披露 3 个月时的 ORR 数据；6、CT103A 未披露具体 NT 及 3 级以上 NT 发生率；7、根据 Carvykti、CT053、CT103A 及 LCAR-B38M 的药品说明书及相关公告资料，其最佳 ORR 数据未披露具体统计区间，且非头对头试验数据，与公司 HR003 的数据之间不能做简单比较；8、除上表所列产品外，Abecma 已获 FDA 批准用于治疗 r/r MM 成人患者，Abecma 或其关联产品未在中国境内提交 NDA 或获批上市，上表未进行列示对比

根据上表所示，HR003 治疗 r/r MM 适应症的疗效、安全性数据与同类产品相当，I 期临床试验 II 期推荐剂量下的最佳 ORR 为 94%，高于 CT053 及 LCAR-B38M，低于 Carvykti 及 CT103A；I 期临床试验 3 级以上 CRS 为 9%，低于 LCAR-B38M，高于 Carvykti、CT053 及 CT103A；I 期临床试验 3 级以上 NT 为 5%，高于 CT053 及 LCAR-B38M，低于 Carvykti。II 期临床试验可评估疗效的 4 例受试者经研究者评估的 3 个月时的 ORR 和最佳 ORR 为 100%，均较同类产品高。

”

（二）国内外新药评审标准是否存在差异

根据现行抗肿瘤药物临床试验设计的相关指导文件，用于支持药物批准的临床终点通常应当是反应临床获益的指标。抗肿瘤药物的临床试验终点选择经历长期发展，形成

了以生存期改善为主要临床获益的评价标准。但由于肿瘤通常是严重危及生命的疾病，临床用药很大程度上存在未被满足的需求，抗肿瘤药物的临床研发有其特殊性，需结合具体适应症、治疗线数等具体情况进行有针对性的试验，因此需要根据所研究的药物类别、肿瘤类型、当前临床治疗状况以及开发目标等综合考虑，选择合适的主要和次要疗效观察指标。

在抗肿瘤药物领域，国内外新药评审关注的临床终点较为类似。根据美国 FDA 发布的《抗肿瘤药物临床试验终点行业指南》（Clinical Trial Endpoints Approval Cancer Drugs Biologics Guidance for Industry）与 NMPA 发布的《抗肿瘤药物临床试验重点技术指导原则》相关内容，抗肿瘤新药临床试验研究终点常见类型包括总生存期（Overall Survival, OS）、基于肿瘤测量的终点、涉及症状评估的终点等。ORR 等指标属于基于肿瘤测量的终点中的肿瘤反应终点，主要作为支持药物加速批准的替代终点（Surrogate End Point）。根据 NMPA 发布的《抗肿瘤药物临床试验重点技术指导原则》，当某种药物用于治疗严重或威胁生命的疾病、对现有治疗有明显改进、或填补治疗空白时，在一定条件下可采用替代终点支持该药物的上市申请。

对于 CAR-T 细胞治疗产品的评审标准，国内外存在一定差异。国外产品、国内产品分别主要以最佳 ORR、3 个月时的 ORR 作为上市审评的主要临床终点。在申请上市审评时，对临床试验终点评估及药物副反应分级均应采用标准化的指标进行，并在试验方案中进行定义。

（三）公司对比 HR001 治疗 r/r B-NHL 与同类产品的临床数据时，是否已全部列举当前已获批全部同类产品的相关数据，其中国外上市产品的临床数据如 ORR、CRS 标准与国内上市产品是否完全一致

1、公司对比HR001治疗r/r B-NHL与同类产品的临床数据时，是否已全部列举当前已获批全部同类产品的相关数据

截至本问询回复出具日，经查询 FDA 及 NMPA 网站等公开资料，已获 FDA 或 NMPA 批准靶向 CD19 的 CAR-T 产品包括 Kymriah、Yescarta、Tecartus、Breyanzi、奕凯达与倍诺达。Tecartus 获批适应症为 r/r MCL 与 r/r B-ALL，Kymriah、Yescarta、Breyanzi、奕凯达与倍诺达与 HR001 治疗 r/r B-NHL（具体病理分型包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）、转化的滤泡性淋巴瘤（TFL）

和高级别 B 细胞淋巴瘤（HGBCL）的适应症类似。发行人目前产品主要针对国内市场，考虑到产品对比的针对性，发行人在比较同类产品具体临床数据时列举了同类适应症中国内已上市（奕凯达与倍诺达）、已提交 NDA 的 CAR-T 产品及其技术引进来源的国际已获批产品（奕凯达、倍诺达分别对应 Yescarta、Breyanzi）的临床数据，对境外上市且未在国内申请临床及上市（Kymriah）或适应症不同（Tecartus）的 CAR-T 产品未具体列示。

根据《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》，在 CAR-T 治疗淋巴组织和造血系统恶性肿瘤的临床试验中，相对于最佳缓解率（最佳 ORR），在第三个月时的持续缓解率（3 个月时的 ORR）更能反应患者的长期获益；建议长期随访以获得缓解持续时间（DOR）、无进展生存时间（PFS）、总生存时间（OS）等反映该产品有效性持续时间的指标，以更好的了解产品特征和长期获益。根据发行人与 CDE 确认的 II 期临床试验方案，HR001 治疗 r/r B-NHL 的 II 期临床试验主要终点为 3 个月时的 ORR，次要终点为 DOR、PFS、OS、疾病控制率（DCR，最佳总体缓解为 PR、CR 或 SD 患者合计例数占总病例数的比例）、安全性（AE、SAE、生化、血常规等异常情况，尤其关注 CAR-T 相关的细胞因子释放综合症（CRS）和神经毒性等不良反应）、药代动力学及药效动力学。发行人对比 HR001 治疗 r/r B-NHL 与同类产品的临床数据时，在招股说明书等申报文件中已列举了主要临床终点及 CAR-T 产品安全性主要关注的 3 级以上 CRS 和 3 级以上 NT 发生率的数据。国内已获批上市的产品有奕凯达与倍诺达，奕凯达系由国外获批产品 Yescarta 通过完全技术转移引入中国生产的产品，倍诺达的 CAR 结构系从 Juno 公司引进，与国外获批产品 Breyanzi 相同。HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症与上述产品疗效和安全性数据对比如下：

数据类型	项目	HR001	Yescarta (Kite 公司)	Breyanzi (Juno 公司)	奕凯达（复星凯特）	倍诺达（药明巨诺）
	适应症	r/r B-NHL	r/r LBCL	r/r LBCL	r/r LBCL	r/r LBCL
有效性数据	可评估患者数	62	101	192	24	58
	3 个月时的 ORR	50%	N/A	49% ^{注 1}	42%	60%
	最佳 ORR	66%	72%	73%	79%	76%
	中位 DOR	NE	9.2 月	16.7 月	3.4 月	8.0 月
	中位 PFS	5.3 月	5.8 月 ^{注 2}	6.8 月 ^{注 4}	3.1 月	7.0 月
	中位 OS	NE	25.8 月 ^{注 3}	21.1 月 ^{注 4}	NE	NE
	DCR	76%	N/A ^{注 10}	85% ^{注 4}	N/A	83% ^{注 5}

数据类型	项目	HR001	Yescarta (Kite 公司)	Breyanzi (Juno 公司)	奕凯达 (复星 凯特)	倍诺达 (药明 巨诺)
安全性数据	可评估患者数	62	108	268	24	59
	3 级以上 CRS	8%	13%	4%	4%	5%
	3 级以上 NT	2%	31%	12%	8%	3%

注：1、数据来源为 Abramson J S, Palomba M L, Gordon L I, et al., Blood, 2017, 130 (Supplement 1) : 581., 观测人数 55 人;2、数据来源为 Neelapu S S, Locke F L, Bartlett N L, et al. N Engl J Med, 2017, 377 (26): 2531-44., 观测人数 101 人;3、数据来源为 Jacobson C, Locke F L, Ghobadi A, et al., Blood, 2021, 138 (Supplement 1) : 1764., 观测人数 101 人;4、数据来源为 Abramson J S, Palomba M L, Gordon L I, et al. Lancet, 2020, 396(10254): 839-52., 观测人数为 256 人;5、Ying Z, Yang H, Guo Y, et al., Cancer medicine, 2021, 10 (3) : 999-1011.;6、HR001 的 3 个月时的 ORR、最佳 ORR、3 级以上 CRS、3 级以上 NT 及观测人数数据来源于第三方 CRO 统计,截至 2023 年 1 月 31 日,最终结果应以临床试验完成后的临床试验报告为准;7、HR001 的中位 PFS、DCR 为发行人初步统计结果,中位 DOR、中位 OS 尚未达到,最终结果应以临床试验完成后的临床试验报告为准;8、除注释数据外,Yescarta、Breyanzi、奕凯达及倍诺达的有效性、安全性数据来源于其对应的药品说明书;非头对头试验数据,与发行人 HR001 的数据之间不能做简单比较;9、DCR,疾病控制率,最佳总体缓解为 PR、CR 或 SD 患者合计例数占总病例数的比例;10、Yescarta 暂无与其最佳 ORR 评估方法一致的 DCR 数据;11、NE 为 Not estimated,表明该数据未评估到;12、除上表所列产品外,Kymriah 已获 FDA 批准用于治疗 r/r DLBCL 成人患者,Kymriah 或其关联产品未在中国境内提交 NDA 或获批上市,上表未进行列示对比

2、国外上市产品的临床数据如ORR、CRS标准与国内上市产品是否完全一致

CAR-T 细胞治疗为新兴疗法,其临床试验相关的 ORR 评价标准和 CRS 分级标准亦逐渐完善。由于国内外已上市产品临床试验开始时间不同,各个临床试验评价 ORR 和 CRS 的分级标准存在部分差异,相关 ORR 评价标准和 CRS 分级标准如下:

产品	HR001	Kymriah	Yescarta	Breyanzi	奕凯达	倍诺达
临床试验名称	HRAIN01-N HL01-II	JULIET	ZUMA-1	TRANSCEND	FKC876-2018-001	JWCAR029-002
主要疗效终点	3 个月的 ORR	ORR	ORR	ORR	ORR	3 个月的 ORR、3 个月的完全缓解率 (CRR)
ORR 评价标准	由 IRC 基于 Lugano2014 标准评估 ^{注1}	由 IRC 基于 Lugano2014 标准评估	研究者基于 Cheson 2007 标准评估 ^{注2}	由 IRC 基于 Lugano2014 标准评估	研究者基于 Lugano2014 标准评估	研究者基于 Lugano2014 标准评估
CRS 分级标准	ASTCT2018 分级标准 ^{注3}	Penn 分级标准 ^{注4}	Lee 分级标准 ^{注5}	Lee 分级标准	Lee 分级标准	Lee 分级标准

注：1、Cheson B D, Fisher R I, Barrington S F, et al., J Clin Oncol, 2014, 32 (27) : 3059-68.;2、Cheson B D, Pfistner B, Juweid M E, et al., J Clin Oncol, 2007, 25 (5) : 579-86. 在 FDA 的评审资料中,采用了 IRC 的评估数据;3、Lee D W, Santomaso B D, Locke F L, et al., Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4): 625-38.;4、Porter D L, Hwang W T, Frey N V, et al., Sci Transl Med, 2015, 7(303): 303ra139.;5、Lee D W, Gardner R, Porter D L, et al., Blood, 2014, 124 (2) : 188-95.;6、主要疗效终点、ORR 评价标准及 CRS 分级标准来源于各产品用于上市审评的临床试验数据

（1）ORR评价标准的情况

淋巴瘤 ORR 评价标准在逐步完善过程中，Cheson 等于 2007 年修订了 1999 年的淋巴瘤疗效评价标准，形成 Cheson 2007 标准。此后，2013 年召开的第 12 届恶性淋巴瘤国际会议上对疗效评估标准进行了修改，形成 Lugano 2014 标准。该标准消除了以往淋巴瘤临床试验标准应用中的不明确性，评估建议符合临床应用，还为疗效缓解数据的分析提供了标准指南，便于患者间的诊断结果比较。Lugano 2014 标准是目前国际公认的淋巴瘤疗效评价标准，已获批 CAR-T 产品中 Kymriah、Breyanzi、奕凯达及倍诺达等均采用 Lugano 2014 标准。

根据 2021 年 2 月发布的《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》中说明“如果盲法不可行，如单臂试验，应设立不受研究者影响的独立审评委员会（Independent Review Committee, IRC），对临床终点进行判读并作为主要终点的判定标准或对研究者评估的结果进行敏感性分析”。《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》发布后，CAR-T 产品的临床试验 ORR 评价标准多采用 IRC 进行评估。

（2）CRS 分级标准的情况

自 CAR-T 细胞治疗应用于临床以来，已有多种类的 CRS 分级标准，如早期的 Lee 分级标准和 Penn 分级标准，分级标准不同不利于比较和学术探讨。由于 Lee 分级标准和 Penn 分级标准中部分定义不够明确，同一个分级标准中临床医生可作出不同的主观判断。对于同一个患者，采用不同的分级标准，CRS 的级别也可能不同。此外，Lee 分级标准和 Penn 分级标准依赖于某些指标检测（如肝功能、肾功能等），检测结果的滞后性不利于临床中迅速确定 CRS 级别。2018 年，在美国移植和细胞治疗协会 ASTCT（American Society for Transplantation and Cellular Therapy）的支持下，来自该领域各学科的专家召开会议，制定了免疫细胞疗法相关的 CRS 新的分级标准，该标准根据体温、血压、血氧来进行分级，简单易行，该分级标准已经被国内外诸多指南采用，如美国临床肿瘤学会的《Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline》《北京大学肿瘤医院嵌合抗原受体 T 细胞治疗淋巴瘤全流程管理原则》《嵌合抗原受体 T 细胞治疗多发性骨髓瘤中国血液临床专家共识（2022 年版）》《嵌合抗原受体 T 细胞治疗成人急性 B 淋巴细

胞白血病中国专家共识（2022 年版）》《嵌合抗原受体 T 细胞治疗药物临床应用技术规范（2022 版）》等。发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的 CRS 评级采用 ASTCT2018 分级标准，Kymriah 采用 Penn 分级标准，Breyanzi、奕凯达及倍诺达等采用 Lee 分级标准。

发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的临床试验中的 ORR 评价标准及 CRS 分级标准均采用现行国际权威标准。

二、获批时间顺位、产品质量、疗效、价格、时效性以及管理水平等因素对市场竞争力和占有率的影响是否纳入计算过程。在已有数款同类和其他类型竞品已经上市或申报上市的情况下，公司主要在研产品的竞争优势

（一）获批时间顺位、产品质量、疗效、价格、时效性以及管理水平等因素对市场竞争力和占有率的影响是否纳入计算过程

根据 2015 年发表于 Nature Reviews Drug Discovery 的相关文献对美国市场药品份额峰值和市场推广费用占比关系进行研究，选取样本包括在 1998-2009 年间由美国 FDA 标准审查（剔除突破性疗法等疗效有明显优势的品种）获批上市且至少可获取 4 年销售数据的 50 个药品，包括 29 个同类第二款获批、13 个同类第三款获批和 8 个同类第四款获批，研究结果表明，同类第二、第三、第四药品的平均市场份额峰值分别为 34%、17%、12%。发行人基于获批时间顺位、质量与疗效情况、价格、关键原材料自主供应情况、时效性、管理水平、已上市产品开展二线治疗研究情况等因素，对发行人产品市场占有率进行了预测，具体如下：

1、考虑因素

（1）获批时间顺位

截至 2022 年 12 月 31 日，针对末线治疗 r/r B-NHL 适应症，国内已有 2 款获批上市的用于的 CAR-T 产品，尚无已提交 NDA 的同适应症在研 CAR-T 产品；针对末线治疗 r/r MM 适应症，国内尚无获批上市的用于的 CAR-T 产品，已有 3 款 CAR-T 在研管线提交 NDA 申请。发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症预计于 2023 年三季度提交 NDA、2024 年三季度获批上市，有望成为末线治疗 r/r B-NHL 适应症中国第三款、国产第一款 CAR-T 产品；HR003 治疗 r/r MM 适应症预计于 2024 年三季度提交 NDA、2025 年三季度获批上市，有望成为末线治疗 r/r MM 适应症中国第四款获批的 CAR-T 产品。

创新药的上市时间及排名对其市场份额具有一定的影响，但在新兴疗法市场下，由于市场尚未成熟、医患教育尚未普及以及推广模式尚未达到最优等因素，市场的开拓者通常需要培育市场，后进入者可以借助开拓者所建立的市场基础快速形成规模化销售。后来上市的创新药，尤其是对价格高昂的 CAR-T 产品而言，亦可凭借可惠及更多患者的定价、良好的临床效果、专业的销售服务团队及销售推广策略，迅速提升其市场份额。

在中国医药市场，进入市场的顺序并非为所能占据的市场份额的决定因素。以 PD-1 单抗及 TNF- α 抗体为例，PD-1 单抗市场中，第四、五位获批上市的信迪利单抗注射液、注射用卡瑞利珠单抗 2021 年的市场份额排名分别为第二、第一，而获批较早的 BMS 及默沙东的国外引进产品 2021 年的市场份额排名分别为第五、第三；TNF- α 抗体市场中，第三位获批的安健宁 2021 年的市场份额排名为第一。通过上述案例情况，可以体现进入市场的顺序并非占据的市场份额的决定因素，一款药品尽管获批顺位靠后，但凭借较强的本土市场拓展及销售能力、较为灵活的定价等因素，仍可能获得较大市场份额。上述案例的具体情况如下：

药物类别	药物名称	生产厂商	获批时间	获批顺位	2021 年市场份额 (%)	2021 年市场份额排名
PD-1 单抗	纳武利尤单抗注射液	BMS	2018 年 6 月	1	9.3	5
	帕博利珠单抗注射液	默沙东	2018 年 7 月	2	20.8	3
	特瑞普利单抗注射液	君实生物	2018 年 12 月	3	5.1	6
	信迪利单抗注射液	信达生物	2018 年 12 月	4	23.2	2
	注射用卡瑞利珠单抗	恒瑞医药	2019 年 5 月	5	27.9	1
	替雷利珠单抗注射液	百济神州	2019 年 12 月	6	12.5	4
TNF- α 抗体	阿达木单抗注射液(修美乐)	艾伯维	2010 年 6 月	1	35.3	2
	阿达木单抗注射液(格乐立)	百奥泰	2019 年 11 月	2	11.2	4
	阿达木单抗注射液(安健宁)	海正药业	2019 年 12 月	3	39.2	1
	阿达木单抗注射液(苏立信)	信达生物	2020 年 9 月	4	11.4	3
	阿达木单抗注射液(汉达远)	复宏汉霖	2020 年 12 月	5	2.9	5

信息来源：米内网公立医疗机构数据库以及城市实体药店数据库，灼识咨询

(2) 质量与疗效

HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症、HR003 治疗 r/r MM 适应症的疗效和安全性与同类产品相当，上述两个项目与国内竞品的对比情况如下：HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症 3

个月时的 ORR 高于奕凯达，低于倍诺达；安全性上，HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症 3 级以上 CRS 高于奕凯达及倍诺达，3 级以上 NT 低于奕凯达及倍诺达；HR003 治疗 r/r MM 适应症 I 期临床试验 II 期推荐剂量下的最佳 ORR 为 94%，高于 CT053 及 LCAR-B38M，低于 CT103A；I 期临床试验 3 级以上 CRS 为 9%，低于 LCAR-B38M，高于 CT053 及 CT103A；I 期临床试验 3 级以上 NT 为 5%，高于 CT053 及 LCAR-B38M。II 期临床试验可评估疗效的 4 例受试者经研究者评估的 3 个月时的 ORR 和最佳 ORR 为 100%，均较同类产品高。

（3）价格

我国已上市的两款 CAR-T 产品定价分别为 120 万元和 129 万元。生产成本较高是导致 CAR-T 产品价格高昂的主要因素。自体免疫细胞治疗产品的生产工艺复杂，其中病毒载体是当前产品生产中的关键原材料，行业内的病毒载体制备/采购成本高，是 CAR-T 产品成本高的主要原因之一。发行人通过研发病毒载体规模化生产平台，可实现规模化、低成本、批次间稳定的病毒载体制备，采用自主研发生产的病毒载体进行 CAR 基因转导，结合细胞治疗产品规模化生产平台及质量检验放行平台等核心技术平台，有望实现以较低成本大规模生产 CAR-T 细胞治疗产品，为发行人产品未来的商业化定价提供更高的灵活性。

根据药明巨诺定期报告，药明巨诺已上市产品倍诺达于完成回输时确认收入、结转成本。2022 年 1-6 月倍诺达共涉及为患者开具 77 张处方，完成 64 例回输，故其于 2022 年 1-6 月完成的产品生产介于 64 至 77 例之间，年化产量约为 128 至 154 例之间，单位生产成本约为 66.99 万元，高于发行人年产 150 例下的单位成本。截至本问询回复出具日，发行人金山生产基地一层、二层、四层已全面投入使用，三层 14 个生产车间已全部投入使用，理论年产能将达 650 例 CAR-T 产品制备。预计在五层 42 个生产车间全部投入使用后，理论年产能约为 2,600 例 CAR-T 产品制备。发行人的生产具有规模效应，随产量增加生产成本进一步下降。

发行人当前对于行业价格的预测为中性预测，假设 CAR-T 产品价格于 2024 年下降 5%至约 114 万元，随后每年以 5%的速度下降，2030 年下降至约 84 万元。受可支付能力等因素影响，目标患者人数对 CAR-T 产品售价较为敏感。考虑到发行人产品的成本优势较为明显，定价将有较高灵活度。在假设行业价格每年下降 5%的基础上，初步测算如发行人产品上市首年价格较行业价格分别进一步下降 5%、10%和 20%，HR001

（2024 年上市）目标患者人数将分别增加 16%、31%和 62%，HR003（2025 年上市）目标患者人数将分别增加 13%、26%和 51%。

目前发行人同类竞品倍诺达等尚未降价，如未来行业价格未降价或下降幅度弱于发行人预期（每年 5%速度下降），则发行人定价优势将更为明显。成本优势赋予的灵活定价将显著提升目标市场规模和发行人产品竞争力。

（4）关键原材料自主供应

病毒载体的产能是目前 CAR-T 产品供应的主要限制因素之一。根据麦肯锡于 2022 年 3 月发布的研究报告《Viral-vector therapies at scale: Today's challenges and future opportunities》，病毒载体作为 CAR-T 产品的主要原料，全球病毒载体供应面临着产能短缺的问题，进而限制了 CAR-T 的产能。此外，根据蓝鸟（BLUE.NASDAQ）的年报披露，CAR-T 生产的关键原材料（如病毒载体、质粒等）的供应商数量有限，且其面临原材料供应短缺的风险。根据药明巨诺（2126.HK）公告，其认为慢病毒载体的可持续供应对最终产品的顺利生产及供应而言至关重要，其正不断在建立自主生产载体的能力方面进行投资。发行人已建立病毒载体规模化生产平台，该平台可提高病毒载体批次间稳定性和均一性，年产能可满足 10,000 例以上细胞治疗产品的生产需求，具有工艺流程简单、自动化封闭化、容易进行产业化工艺放大、批次间稳定性好等特点，可以实现关键原材料病毒载体的自主供应，有效解决行业痛点，为未来拓展产品商业化空间提供有力支持，可提升发行人产品的市场占有率。

（5）时效性

CAR-T 产品的治疗流程主要包括单采、桥接治疗（如需）、清淋、回输和不良反应观察及处理五个环节。各治疗环节在医院等专业医疗机构进行，其时效及费用主要受实际治疗过程中患者具体情况与医疗机构技术水平的影响。发行人主要负责 CAR-T 细胞治疗产品的制备，制备过程主要受制于细胞培养扩增阶段所需时间，从患者采样到最终完成产品制备和质检放行所需时间与目前已获批 CAR-T 细胞治疗产品无显著差异。自体 CAR-T 制备时间一般在 2-4 周，其中无菌快检等放行检测需要 1 周左右。在大规模生产状态下，如何保障病毒载体及时供应、检测自主性和时效性从而保证病毒载体及时供应，保证患者的产品按时放行，是在大规模生产阶段实现大量患者 CAR-T 生产时面临的重大挑战。凭借核心技术平台，发行人在大规模生产阶段可保障产品供应的时效

性，可保证患者的产品按时放行，有望提升发行人产品的市场占有率。

（6）管理水平

管理水平是发行人预测产品市场占有率时的重要考虑因素。发行人的综合管理水平较高，表现在商业化、研发、生产、成本和期间费用控制等方面。在商业化方面，发行人计划自建专业性高的独立商业化团队。在产品研发上，发行人拥有完整的自主创新核心技术平台，能够有效控制研发过程、灵活调整研究方案、高效推进研发进程，持续推出创新免疫细胞治疗产品。在产品生产上，发行人的核心技术平台可为商业化生产奠定了坚实基础。在成本费用控制上，发行人核心管理人员在知名科研机构、生物医药公司积累了丰富的管理经验，具有扎实的运营管理能力，能够有效控制成本费用。

（7）已上市产品开展二线治疗 r/r B-NHL 适应症研究/申请上市

截至目前，国内同类 CAR-T 产品奕凯达已提交二线治疗大 B 细胞淋巴瘤（LBCL，DLBCL 是其主要亚型）的 NDA 申请，倍诺达正在开展相应二线适应症的临床试验。考虑 LBCL 的二线治疗中已有标准治疗方案且可选择药物较多、CAR-T 产品市场培育程度较低、定价相对较高且产能供应短缺等因素，短期内二线适应症患者使用 CAR-T 的占比仍然较小，其余绝大部分患者仍可能进展到三线治疗。在尚无标准治疗方案的三线治疗领域，CAR-T 产品的疗效优势更为明显，患者接受程度较高。因此，国内同类竞品获批二线治疗适应症短期内不会对 CAR-T 产品三线治疗的患者规模和使用情况产生重大不利影响。发行人预计 HR001 将在 NDA 时与 CDE 沟通开展二线治疗适应症的研究，进一步进入二线治疗市场，提高产品竞争力。

2、峰值市场占有率预测的具体情况

（1）HR001 治疗 r/r B-NHL

HR001 治疗 r/r B-NHL 的峰值市场占有率预计为 25%。HR001 预计有望成为末线治疗 r/r B-NHL 适应症中第三个获批上市、首个国产的 CAR-T 产品。HR001 具有以下竞争优势，预计将达到更高的峰值市场占有率：

1) 产品成本具有优势、定价灵活性更高。受可支付能力等因素影响，目标患者人数对 CAR-T 产品售价较为敏感。当前产量下，发行人的成本较倍诺达低约 31.5%，优势明显，且随产量的增加具有较为明显的规模效应，可以进一步降低生产成本。成本优势赋予的灵活定价将显著提升目标市场规模、市场份额和发行人产品竞争力，进一步提

高产品收入。

2) HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的疗效和安全性与国内同类产品相当, 3 个月时的 ORR 为高于奕凯达, 低于倍诺达; 3 级以上 CRS 高于奕凯达及倍诺达; 3 级以上 NT 低于奕凯达及倍诺达。

3) 病毒载体的产能是目前 CAR-T 产品供应的主要限制因素之一。发行人建立的病毒载体规模化生产平台可提高病毒载体批次间稳定性和均一性, 年产能可满足 10,000 例以上细胞治疗产品的生产需求, 保障病毒载体的自主供应, 为未来拓展产品商业化空间提供有力支持。

4) 凭借核心技术平台, 发行人在大规模生产阶段可保障产品供应的时效性。

5) 发行人将自建独立专业性高的商业化团队, 有利于拓宽产品的市场空间。

6) 发行人综合管理水平较高, 为 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的研发、生产及商业化保驾护航。

(2) HR003 治疗 r/r MM

HR003 治疗 r/r MM 的峰值市场占有率预计为 30%。HR003 预计有望成为末线治疗 r/r MM 适应症中第四个获批上市的 CAR-T 产品。HR003 具有以下竞争优势, 预计会达到更高的峰值市场占有率:

1) HR001 适应症 r/r NHL 和 HR003 适应症 r/r MM 同属于恶性血液病, 且两个产品的预计商业化时间间隔较短, HR003 上市后可应用发行人通过 HR001 产品搭建的商业化团队、销售网络及商业化经验, 提高市场化推广效率, 并结合自主检测放行等潜在的时效性优势, 有利于产品上市后迅速提升市场份额。CAR-T 产品需要深度熟悉产品特性的专业化独立销售团队方能胜任, 发行人将自建独立专业性高的商业化团队, 完善销售体系, 助力发行人获得差异化竞争优势和扩大市场份额。

2) 产品成本具有优势、定价灵活性更高。受可支付能力等因素影响, 目标患者人数对 CAR-T 产品售价较为敏感。当前产量下, 发行人的成本较倍诺达低约 31.5%, 优势明显, 且随产量的增加具有较为明显的规模效应, 可以进一步降低生产成本。成本优势赋予的灵活定价将显著提升目标市场规模、市场份额和发行人产品竞争力, 进一步提高产品收入。

3) HR003 治疗 r/r MM 适应症的疗效和安全性与国内同类产品相当, I 期临床试验 II 期推荐剂量下的最佳 ORR 高于 CT053 及 LCAR-B38M, 低于 CT103A; I 期临床试验 3 级以上 CRS 低于 LCAR-B38M, 高于 CT053 及 CT103A; I 期临床试验 3 级以上 NT 高于 CT053 及 LCAR-B38M。II 期临床试验可评估疗效的 4 例受试者经研究者评估的 3 个月时的 ORR 和最佳 ORR 为 100%, 均较同类产品高。

4) 病毒载体的产能是目前 CAR-T 产品供应的主要限制因素之一。发行人建立的病毒载体规模化生产平台可提高病毒载体批次间稳定性和均一性, 年产能可满足 10,000 例以上细胞治疗产品的生产需求, 为未来拓展产品商业化空间提供有力支持。

5) 凭借核心技术平台, 发行人在大规模生产阶段可保障产品供应的时效性。

6) 发行人综合管理水平较高, 为 HR003 治疗 r/r MM 适应症的研发、生产及商业化保驾护航。

(二) 在已有数款同类和其他类型竞品已经上市或申报上市的情况下, 公司主要在研产品的竞争优劣势

发行人主要在研产品的竞争优劣势情况如下:

1、HR001 治疗 r/r B-NHL 及 HR003 治疗 r/r MM 适应症上已有同类获批产品或 NDA 获批产品, 发行人产品获批上市后预计面临已上市产品的竞争。截至 2022 年 12 月 31 日, 国内已有 2 款获批的末线治疗 r/r B-NHL 适应症的 CAR-T 产品, 分别为复星凯特的奕凯达(获批时间 2021 年 06 月)与药明巨诺的倍诺达(获批时间 2021 年 09 月), 国内尚无已提交 NDA 的在研管线, HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症目前处于 II 期临床试验阶段, 预计于 2023 年三季度提交 NDA 申请, 预计 HR001 是末线治疗 r/r B-NHL 适应症中第三个获批的 CAR-T 产品。截至 2022 年 12 月 31 日, 国内尚无获批的末线治疗 r/r MM 适应症的 CAR-T 产品, 已有 3 款 CAR-T 在研管线提交 NDA 申请。HR003 目前处于 II 期临床试验阶段, 预计于 2024 年三季度提交 NDA 申请, 预计 HR003 是末线治疗 r/r MM 适应症中第四个获批的 CAR-T 产品。

2、根据已有的临床试验数据, 核心产品 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症和 HR003 治疗 r/r MM 适应症的疗效和安全性与国内同类产品相当: (1) 疗效上, HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症 3 个月时的 ORR 高于奕凯达, 低于倍诺达; 安全性上, HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症 3 级以上 CRS 高于奕凯达及倍诺达, 3 级以上 NT 低于奕凯达及倍诺

达；（2）HR003 治疗 r/r MM 适应症 I 期临床试验 II 期推荐剂量下的最佳 ORR 为 94%，高于 CT053 及 LCAR-B38M，低于 CT103A；I 期临床试验 3 级以上 CRS 低于 LCAR-B38M，高于 CT053 及 CT103A；I 期临床试验 3 级以上 NT 高于 CT053 及 LCAR-B38M。II 期临床试验可评估疗效的 4 例受试者经研究者评估的 3 个月时的 ORR 和最佳 ORR 为 100%，均较同类产品高。此外，在产品机制上，HR003 具有创新的 CAR 结构，采用工程化细胞免疫扩增刹车技术（EIEBS），在 CAR 结构中引入“安全开关”，临床可通过给药 EGFR 单抗干预 CAR-T 细胞体内过量增殖，产品的安全性得以提高。

3、发行人具有一定的成本优势，可以采取更灵活的定价策略，提升产品的商业竞争力。得益于自主研发的病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台和质量检验放行平台，发行人的核心在研产品具有一定的成本优势。公司定价时考虑产品价格较现有产品年化 5%左右的降幅，HR001 在 2024 年上市时预测价格为 114 万元，较目前倍诺达售价下降约 12%，HR003 在 2025 年上市时预测价格为 108 万元，较目前 CAR-T 产品倍诺达售价下降约 16%，两款产品在 2030 年预测价格为 84 万元，较目前倍诺达售价下降约 35%。公司产品未来的商业化定价具有更高的灵活性，公司可依据行业情况对产品价格进行进一步调整，提高产品的商业化竞争优势。

4、发行人在大规模生产阶段可保障产品供应的时效性，具体理由包括：（1）病毒载体规模化生产平台可实现病毒载体的大规模供应；（2）开发了可复制性病毒检测技术，可实现该关键项目的自主检测，无需依赖第三方专业检测机构的支持，检测时效可控；（3）建立了针对 CAR-T 细胞治疗产品的无菌、支原体、病毒复制性的快速检验方法，可以满足商业化规模生产阶段的产品检验放行需求，保证患者的产品按时放行，可提升发行人产品的市场占有率。凭借核心技术平台，公司在大规模生产阶段可保障产品供应的时效性，可保证患者的产品按时放行，有望提升公司产品的市场占有率。

5、发行人自主研发的病毒载体规模化生产平台可实现批次间稳定、大规模、低成本的病毒载体制备，有利于实现商业化生产。CAR-T 产品的核心原材料病毒载体成本高昂，研究报告表明，病毒载体的生产占细胞治疗与基因治疗（Cell and Gene Therapy, CGT）研发投入 1/3 以上的费用³。发行人的病毒载体生产工艺流程简单，起始生产物料仅需产毒细胞库细胞，控制因素少，发行人每批次病毒载体生产可满足超过 500 例 CAR-T 产品制备需求，单批次病毒载体产量高。通过病毒载体规模化生产平台，发行

³ 兴业证券研究报告《病毒载体——CGT 关键原料，关注外包生产》

人已可实现批次间稳定、大规模、低成本的病毒载体生产。

6、发行人预计在短时间内连续推进同属恶性血液病领域的 HR001 治疗 r/r NHL 和 HR003 治疗 r/r MM 的商业化，提高市场化推广效率，且预计自建专业性高的独立商业化团队，有利于产品上市后迅速提升市场份额。一方面，HR001 适应症 r/r NHL 和 HR003 适应症 r/r MM 同属于恶性血液病，且两个产品的预计商业化时间间隔较短，HR003 上市后可应用发行人通过 HR001 产品搭建的商业化团队、销售网络及商业化经验，提高市场化推广效率，并结合自主检测放行等潜在的时效性优势，有利于产品上市后迅速提升市场份额。另一方面，目前已获批上市或 NDA 的 CAR-T 产品及发行人产品均为自体 CAR-T 产品，需要深度熟悉产品特性的专业化独立销售团队方能胜任，发行人预计自建独立专业性高的商业化团队，可为患者提供全流程药事服务，且对医生、行业专家等进行专业学术推广，公司差异化的自主 CAR-T 推广模式将有助于建立 CAR-T 恶性血液病市场口碑和自主可控覆盖度，助力公司获得差异化竞争优势和扩大市场份额。

7、发行人拥有一支专业水平高、经验丰富、执行力强的人才团队，具备扎实的研发能力和商业化优势，能够快速推动在研管线的研发进度，可有效控制成本。发行人的管理团队拥有多年医疗行业从业经验，对行业有着深刻见解，同时发行人将持续搭建商业化团队、建设销售渠道。发行人综合管理水平较高，持续为核心产品的研发、生产及商业化保驾护航。

三、公司产品纳入“惠民保”、商业保险等赔付目录的流程及准入门槛。接受公司产品治疗后是否需要多个疗程/多次治疗，“惠民保”、商业保险能否重复赔付。“惠民保”、商业保险的人群覆盖范围，赔付比例。公司产品价格与其他三线疗法相关产品的价格差异，其他三线疗法是否纳入医保目录。以上因素对公司产品未来需求的影响

（一）公司产品纳入“惠民保”、商业保险等赔付目录的流程及准入门槛

“惠民保”全称为城市定制型商业医疗保险，由地方政府牵头、保险公司承保，属于普惠型补充医疗保险产品，定位是在基本医保和大病保险之后提供二次保障，主要为转移医保内大病大额自付费用的开销而设。商业健康保险是由市场运作、商保承办，解决多层次、多样化、个性化医疗保障需求，是基本医疗保险的重要补充。总体来看，“惠民保”、商业保险所保障的特药大多为抗肿瘤药，少数为罕见病用药。《商业健康保险

目录的标准制定与长期发展》于 2021 年制定实施，以促进创新药品、疗法的优先纳入，CAR-T 产品是创新的肿瘤免疫疗法，属于可纳入赔付目录的潜在产品。

CAR-T 产品纳入“惠民保”和商业保险的流程类似，主要包括评估、谈判、确定特药范围和发行。通常，特药服务商或保险公司依托自身医药领域优质资源，进行药品评估，考察药品可惠及人群、平衡药品成本和疗效、确保“惠民保”或商保基金可承担风险，为“惠民保”或商保等确定特药目录。中国上市的两款 CAR-T 产品都已被纳入商保覆盖范围，包括 30 余个省市的城市惠民保和 50 余家商业保险机构，说明众多“惠民保”和商业保险经评估后认可 CAR-T 产品纳入相关保险目录的价值。根据药明巨诺、复星凯特的官网资料或公告，截至 2022 年 6 月，倍诺达已被列入 52 个商业保险产品 and 28 个地方政府的补充医疗保险计划中；截至 2022 年 7 月，奕凯达已被列入 44 个城市惠民保和超过 50 家商业保险机构报销目录中。

(二) “惠民保”、商业保险的人群覆盖范围和赔付比例

自 CAR-T 药物上市后，部分地区的“惠民保”将其纳入覆盖范围，保险公司也陆续推出针对性的商业保险，主要包括百万医疗险和细胞免疫疗法医疗保险，有效提升了患者的支付能力。“惠民保”和商业保险的主要情况：

产品	惠民保	商业保险	
		百万医疗险	细胞免疫疗法医疗保险 ²
人群覆盖数量 ^{注1}	约 10,117 万人	超 9,000 万人	未披露
人群覆盖要求	一般无年龄、职业、健康等限制，大多既往症可投保	健康告知相对严格，对年龄、职业也有限制	健康告知相对严格，对年龄也有限制
产品保费	较低，一般采取单一定价，价格在几十到几百元不等，主要集中于 60-100 元区间，一般一年缴纳一次，基本是一年期产品	中等，一般保费从一百元至两千元浮动，受被保险人年龄、性别、有无社保、产品、挑选的保障责任等影响，一般一年缴纳一次，大多是一年期产品，少数长期续保	较低，一般保费从几元到几百元浮动，受被保险人年龄影响，一般一年缴纳一次，基本是一年期产品
免赔额	不等，目前以 2 万元为主	不等，目前以 1 万元为主	一般免赔额为 0
赔付比例	不等，目前在赔付限额内以 70%-80%为主	不等，目前在赔付限额内以 100%为主	不等，目前在赔付限额内以 100%为主，部分为 50%
赔付限额	不等，以 50-100 万元为主	不等，以 100-300 万元为主	不等，以 50-200 万元为主

注：1、惠民保人群覆盖数量为 2021 年上市的有效惠民保产品累计参保人数，百万医疗人群覆盖数量为 2020 年的用户数量；2、细胞免疫疗法医疗保险为保险责任中仅含细胞免疫疗法的医疗保险

信息来源：中国保险业协会，《2022 年惠民保可持续发展趋势洞察》，《2021 年中国百万医疗险行业发展白皮书》，灼识咨询

在人群覆盖数量上，根据《2022 年惠民保可持续发展趋势洞察》，2021 年上市的有效“惠民保”产品累计参保人数 10,117 万，较 2020 年的 4,011 万增长 152%。目前涵盖 CAR-T 疗法的商业健康保险主要为医疗险中的百万医疗险和细胞免疫疗法医疗保险。根据《2021 年中国百万医疗险行业发展白皮书》，2019 年百万医疗险用户规模约 6,300 万人，2020 年突破 9,000 万人。细胞免疫疗法医疗保险的覆盖人数未获得公开披露的数据。中国商业健康保险行业近年来发展迅速，全国保费收入从 2017 年的 4,398 亿元增长到 2021 年的 8,447 亿元。预计随着可支配收入、保险意识和健康意识的提高，“惠民保”和商业保险未来发展态势良好，预计人群覆盖数量将不断提升。

在投保人群要求上，“惠民保”不存在年龄、职业、健康限制，基本只需参保当地基本医疗保险，相比商业保险呈现出低门槛与普惠的特征。而商业医疗保险有年龄限制，首次投保一般为 60-70 岁以下，对投保人健康状况有限制，且存在等待期。

保费方面，惠民保的保费较低，一般采取单一定价，价格在几十到几百元不等，主要集中于 60-100 元区间，一般一年缴纳一次，基本是一年期产品。商业保险中，百万医疗险的保费中等，一般保费从一百元至两千元浮动，受被保险人年龄、性别、有无社保、产品、挑选的保障责任等影响，一般一年缴纳一次，大多是一年期产品，少数长期续保；细胞免疫疗法医疗保险的保费较低，保费受投保人的年龄影响大，保费一般从几元至几百元不等，一般一年缴纳一次，大多是一年期产品。

中国上市的两款 CAR-T 产品都已被纳入“惠民保”和商业保险的覆盖范围，包括 30 余个省市的城市“惠民保”和 50 余家商业保险机构。根据复星凯特和药明巨诺的公司公告，截至 2022 年 6 月，倍诺达已被列入 52 个商业保险产品和 28 个地方政府的补充医疗保险计划中；截至 2022 年 7 月，奕凯达已被列入 44 个城市“惠民保”和超过 50 家商业保险机构报销目录中。

在赔付方面，“惠民保”对 CAR-T 产品的赔付比例、免赔额和最高赔付额度视产品而定，根据灼识咨询数据，惠民保的赔付限额主要为 50-100 万，总体而言赔付力度较大，可以提高患者的支付能力。例如，上海市的“沪惠保”2022 年的保障范围新增了 CAR-T 治疗，不限既往症人群，参保人将享 0 免赔，赔付比例为 100%，年赔付限额 50 万元；山西省太原市的“万户健康保”也将 CAR-T 免疫治疗纳入赔付范围，非特定既往症（特定既往症包括恶性肿瘤、脑梗死等）的参保人享受 0 免赔，赔付比例为 80%，年赔付限额 100 万元。

商业保险的保额从 100 万元到 600 万元不等，赔付比例多为 100%。例如，复星联合健康保险（复星医药旗下）的“超越保 2020”对院外特药清单拓展了 CAR-T 治疗，该保险的标准版规定免赔额为 1 万元，针对被保险人以参加基本医疗保险身份投保并就诊结算的赔付比例为 100%，未使用基本医疗保险身份就诊并结算赔付比例为 60%，赔付限额为 400 万元。而平安人寿推出的“平安细胞免疫疗法医疗保险”的免赔额为 0，赔付比例为 100%，赔付限额为 200 万元。

（三）接受公司产品治疗后是否需要多个疗程/多次治疗，“惠民保”、商业保险能否重复赔付

发行人主要在研产品只需要对患者进行一次治疗。“惠民保”和商业保险在规则上未明确限制重复使用 CAR-T 产品是否能重复赔付，实际赔付中会受到“既往症”（指投保前已经患有的疾病）和最高赔付限额等条款的限制。如上海市的“沪惠保”规定 CAR-T 治疗的赔付，不限既往症人群，参保人将享 0 免赔，在最高保额 50 万元以内的赔付比例为 100%，一次或多次使用赔付额不超过 50 万。

由于商业保险一般针对健康人群，故在购买商业保险前已确诊且接受过一次 CAR-T 治疗的患者一般不具备商业保险的购买资格。对于具有购买资格的人群，且在商业保险有效期内经历过一次 CAR-T 治疗，仍在保险有效期内继续需要第二次 CAR-T 治疗的情况，商业保险的重复赔付情况受最高赔付限额等条款的限制。

（四）公司产品价格与其他三线疗法相关产品的价格差异，其他三线疗法是否纳入医保目录

发行人进入临床试验阶段的在研产品包括 HR001、HR003 及 HR004，目标适应症具体包括 r/r B-NHL 适应症、r/r MM 适应症及 r/r B-ALL 适应症，在上述同类适应症领域其他三线疗法相关产品的价格差异及纳入国家医保目录情况如下：

1、NHL 适应症

截至 2022 年 12 月 31 日，在与发行人产品 HR001 的目标适应症 r/r B-NHL（具体病理分型包括：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）、转化的滤泡性淋巴瘤（TFL）和高级别 B 细胞淋巴瘤（HGBCL））的同类适应症中，中国已获批药物的价格及纳入国家医保目录情况如下：

药物类型	产品名称	适应症	国内获批时间	有效性数据	安全性数据	用药特点	治疗费用（万元） ^{注1}	是否纳入国家医保
细胞治疗	奕凯达	r/r LBCL	2021年6月	3个月时的 ORR 42%，最佳 ORR 79%	3级以上 CRS 4%，3级以上 NT 8%	单次输注	120	否
	倍诺达	r/r LBCL	2021年9月	3个月时的 ORR 60%，最佳 ORR 76%	3级以上 CRS 5%，3级以上 NT 3%	单次输注	129	否
	HR001	r/r B-NHL	/	3个月时的 ORR 50%，最佳 ORR 66%	3级以上 CRS 8%，3级以上 NT 2%	单次输注	参考同行业情况灵活定价	否

注：1、治疗费用为 CAR-T 产品定价；2、HR001 的有效性 & 安全性数据统计为第三方 CRO 统计结果，截至 2023 年 1 月 31 日，最终结果应以临床试验完成后的临床试验报告为准

信息来源：灼识咨询

在发行人产品 HR001 的目标适应症 r/r B-NHL 的同类适应症中，有两款 CAR-T 治疗产品获批上市，发行人产品 HR001 的 3 个月时的 ORR 高于奕凯达，低于倍诺达，3 级以上 CRS 高于奕凯达及倍诺达；3 级以上 NT（神经毒性）低于奕凯达及倍诺达，预计获批上市后将凭借成本优势参考同行业情况进行灵活定价。HR001 的目标适应症 r/r B-NHL 的主要亚型 r/r DLBCL 尚无标准治疗方案，相对于现有的挽救治疗，HR001 等 CAR-T 治疗产品可显著提高患者的临床获益。

2、MM 适应症

截至 2022 年 12 月 31 日，在与发行人产品 HR003 的目标适应症 r/r MM 的同类适应症中，中国已获批药物的价格及纳入国家医保目录情况如下：

药物类型	产品名称	适应症	国内获批时间	有效性数据	安全性数据	用药特点	治疗费用（万元） ^{注1}	是否纳入国家医保
SINE 抑制剂	希维奥（Selinexor）	r/r MM	2021 年 12 月	ORR 26%	严重不良反应 ^{注2} 发生率 58%	每周口服两次	18	否
单抗	兆珂（Darzalex）	r/r MM	2019 年 10 月	ORR 29%	严重不良反应 ² 发生率 33%	多次输注	医保前：22 医保后：12	是
细胞治疗	HR003	r/r MM	-	I 期临床试验 II 期推荐剂量：ORR 94%，3 个	3 级以上 CRS 9%，3 级以上 NT 5%	单次输注	-	-

药物类型	产品名称	适应症	国内获批时间	有效性数据	安全性数据	用药特点	治疗费用 (万元) ^{注1}	是否纳入国家医保
				月时的 ORR81%；II期 临床试验 ORR 100%，3个月时 的 ORR100%				

注：1、此处价格为该产品完整治疗周期下的一般治疗费用，完整治疗周期按中位无进展生存期（PFS）计算；2、严重不良反应是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应：（1）导致死亡；（2）危及生命；（3）致癌、致畸、致出生缺陷；（4）导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤；（5）导致住院或者住院时间延长；（6）导致其他重要医学事件，如不进行治疗可能出现上述所列情况；3、HR003的I期临床试验数据来源于临床试验报告，I期临床试验II期推荐剂量评估例数为16例，II期临床试验数据统计截至2023年1月31日，评估例数为4例，均为研究者评估，IRC暂未进行评估，3级以上CRS及3级以上NT发生率来源于I期临床试验报告，II期临床试验的3级以上CRS及3级以上NT暂无统计数据

信息来源：灼识咨询

在发行人产品HR003的目标适应症r/r MM的同类适应症中，有SINE抑制剂希维奥（Selinexor）及单抗兆珂（Darzalex）产品获批上市，发行人产品HR003的ORR及3个月时的ORR均显著高于上述产品的ORR，可显著提高患者的临床获益，HR003获批上市后预计将参考市场上同类适应症细胞治疗产品的情况，凭借成本优势进行灵活定价。

3、ALL适应症

截至2022年12月31日，在与发行人产品HR001及HR004的目标适应症r/r B-ALL的同类适应症中，中国已获批药物的价格及纳入国家医保目录情况如下：

药物类型	产品名称	适应症	国内获批时间	有效性数据	安全性数据	用药特点	治疗费用 (万元) ¹	是否纳入国家医保
双抗	倍利妥	r/r B-ALL 成人患者	2021年 8月	CR 34%	严重不良 反应 ² 发生 率 61%	多次 输注	82	否
ADC	贝博萨 (Besponsa)	r/r B-ALL 成人患者	2021年 12月	CR 35.8%	严重不良 反应发生 率 49%	多次 输注	109	否

注：1、此处价格为该产品完整治疗周期下的一般治疗费用，完整治疗周期按中位无进展生存期（PFS）计算；2、严重不良反应是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应：（1）导致死亡；（2）危及生命；（3）致癌、致畸、致出生缺陷；（4）导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤；（5）导致住院或者住院时间延长；（6）导致其他重要医学事件，如不进行治疗可能出现上述所列情况

信息来源：灼识咨询

在发行人产品 HR001 及 HR004 的目标适应症 r/r B-ALL 的同类适应症中，有双抗倍利妥及 ADC 贝博萨（Besponsa）产品获批上市，发行人产品 HR001 及 HR004 获批上市后预计将参考同类适应症市场上细胞治疗产品的情况，凭借成本优势进行灵活定价。

（五）以上因素对公司产品未来需求的影响

1、“惠民保”、商业保险等相关因素对发行人产品未来需求的影响

“惠民保”及商业保险的赔付目录中所保障的特药大多为抗肿瘤药，少数为罕见病用药。CAR-T 细胞治疗产品目前主要针对复发难治性的恶性血液病，且临床疗效显著，可满足患者的临床需求，临床价值高，可进入“惠民保”及“百万医疗险”等保险的赔付目录。

中国上市的两款 CAR-T 产品都已被纳入“惠民保”及商保覆盖范围，包括 30 余个省市的城市“惠民保”和 50 余家商业保险机构。根据《2022 年惠民保可持续发展趋势洞察》，2021 年上市的有效惠民保产品累计参保人数 10,117 万，较 2020 年的 4,011 万增长 152%；根据《2021 年中国百万医疗险行业发展白皮书》，2019 年百万医疗险用户规模约 6,300 万人，2020 年突破 9,000 万人。根据灼识咨询数据，不同城市的“惠民保”及不同的商业保险的赔付比例及保额不同：“惠民保”赔付比例在赔付限额内主要以 70%-80% 为主，赔付限额范围主要集中在 50 万元至 300 万元之间，以 100 万元为主；商业保险赔付比例在赔付限额内赔付比例以 100% 为主，赔付限额从 100 万元到 600 万元不等。

随着“惠民保”及商业保险的进一步推广和完善，把 CAR-T 产品纳入赔付范围的保险项目将不断增加，其覆盖人群范围将继续扩大，CAR-T 产品的患者可及性将逐步提升，有利于提升发行人产品的未来需求。

2、发行人产品价格与其他三线疗法相关产品的价格差异对发行人产品未来需求的影响

在发行人产品 HR001 的目标适应症 r/r B-NHL 的同类适应症中，有两款细胞治疗产品获批上市，发行人产品 HR001 的 3 个月时的 ORR 高于奕凯达，低于倍诺达，预计获批上市后将凭借成本优势参考同行业情况进行灵活定价，确保商业化竞争优势。

在发行人产品 HR003 的目标适应症 r/r MM 的同类适应症中，有 SINE 抑制剂希维

奥（Selinexor）及单抗兆珂（Darzalex）产品获批上市，发行人产品 HR003 的 ORR 及 3 个月时的 ORR 均显著高于上述产品，HR003 获批上市后预计将参考同类适应症市场上细胞治疗产品的情况，凭借成本优势进行灵活定价，预计治疗费用高于希维奥（Selinexor）及单抗兆珂（Darzalex）的完整疗程治疗费用。尽管 Selinexor 及 Darzalex 的完整疗程治疗费用相对较低，但临床数据表明发行人产品 HR003 具有较为明显的疗效优势，且患者在接受希维奥（Selinexor）及单抗兆珂（Darzalex）治疗后复发，仍可使用 HR003，预计希维奥（Selinexor）及单抗兆珂（Darzalex）与 HR003 的定价差异不会对产品未来需求造成重大不利影响。

在发行人产品 HR001 及 HR004 的目标适应症 r/r B-ALL 的同类适应症中，有双抗倍利妥及贝博萨（Besponsa）产品获批上市，发行人产品 HR001 及 HR004 获批上市后预计将参考同类适应症市场上细胞治疗产品的情况，凭借成本优势进行灵活定价。倍利妥及贝博萨（Besponsa）的完整疗程治疗费用与细胞治疗产品价格相近，预计其定价差异不会对产品未来需求造成重大不利影响。

综上所述，发行人产品价格与其他三线疗法相关产品的价格差异不会对发行人产品未来需求造成重大不利影响。

四、国内同类竞品上市后的销售数量及变化趋势，主要受限于需求、产能还是其他因素

截至 2022 年 12 月 31 日，国内已上市同类竞品有奕凯达（适应症为 r/r LBCL）、倍诺达（适应症为 r/r LBCL、r/r FL），国内暂无 r/r MM 和 r/r B-ALL 适应症已获批的 CAR-T 产品，分别为上市后销售情况见下表：

产品名称	首次获批时间	适应症	生产公司	销售金额（万元）		价格（万元）
				2021 年	2022 H1	
奕凯达	2021 年 6 月	r/r LBCL	复星凯特	N/A	N/A	120
倍诺达	2021 年 9 月	r/r LBCL、r/r FL	药明巨诺	3,080	6,601	129

注：奕凯达、倍诺达 2022 年的下半年销售金额暂未披露

信息来源：公开资料，灼识咨询

倍诺达于 2021 年 9 月获批上市，2021 年 9 月获批适应症为 r/r LBCL，2022 年 10 月第二个获批适应症为 r/r FL，首年四个月内销售金额为 3,080 万元，次年上半年增长

至 6,601 万元。同类竞品在上市后的销售金额呈快速增长态势。

目前，国内 CAR-T 产品的销量同时受包括需求和产能在内的多种因素影响：

需求方面，患者和医生对 CAR-T 的认知、患者的可支付能力和 CAR-T 适应症均影响了患者对 CAR-T 产品的需求，主要为：（1）国内首款 CAR-T 产品于 2021 年 6 月获批上市，上市时间较短，且 CAR-T 属于创新的肿瘤免疫疗法，当前医生和患者对 CAR-T 产品的疗效和优势的认知有待提升。未来，随着 CAR-T 治疗被纳入多部专家共识和诊疗指南，如《CSCO 淋巴瘤诊疗指南 2021》等，同时随着行业市场教育程度不断提升，医生及患者对 CAR-T 产品的接受程度及产品需求将逐步提高；（2）CAR-T 治疗因生产成本低、生产流程复杂和规模效应等因素价格较高，国内两款已获批的 CAR-T 产品奕凯达和倍诺达定价分别为 120 万元和 129 万元，高昂的产品价格一定程度上限制了患者可及性；（3）目前中国已上市 CAR-T 的适应症均为针对复发难治的三线及以上的患者，因此适应人群上也存在一定的局限性，需求尚未全部释放。目前已有针对前线治疗的适应症获批及相关临床试验，预计未来 CAR-T 产品的需求将进一步提升。

产能方面，病毒载体的产能是主要限制因素之一。根据麦肯锡于 2022 年 3 月发布的研究报告《Viral-vector therapies at scale: Today's challenges and future opportunities》，全球病毒载体供应面临着产能短缺的问题，病毒载体作为 CAR-T 产品的主要原料，进而限制了 CAR-T 的产能。此外，根据蓝鸟（BLUE.NASDAQ）的年报披露，CAR-T 生产的关键原材料（如病毒载体、质粒等）的供应商数量有限，且其面临原材料供应短缺的风险。根据药明巨诺（2126.HK）公告，其认为慢病毒载体的可持续供应对最终产品的顺利生产及供应而言至关重要，其正不断在建立自主生产载体的能力方面进行投资。发行人已建成病毒载体规模化生产平台，可实现批次间稳定、大规模、低成本的病毒载体生产，有望解决病毒载体产能短缺的行业痛点。

五、“现货”存储型异体细胞治疗产品如上市对公司主要在研产品市场空间的影响

（一）“现货”存储型异体细胞治疗产品的研发情况

1、“现货”存储型异体细胞治疗产品管线的研发尚未有产品获批

UCAR-T（Universal CAR-T）是异体 CAR-T 细胞治疗。UCAR-T 细胞治疗从健康供体外周血提取、诱导多能干细胞分化等来源的 T 细胞进行基因修饰并表达 CAR，进

一步扩增后分批储存，待到患者需要治疗时可以及时输注。UCAR-T 的研发目前主要处于较早期阶段，主要面临以下难点：异体 T 细胞表达的 TCR 可能会引发危及受者生命的移植物抗宿主病（GvHD）；异体 CAR-T 细胞对于宿主免疫系统属于外来“异物”，存在受体排异反应（HVG）导致被迅速清除，降低疗效的持久性。截至 2022 年 12 月 31 日，中国有 1 项 UCAR-T 项目获得临床默示许可。

CAR-NK 治疗中的 NK 细胞来源多样，包括外周血 NK 细胞、脐带血 NK 细胞、干细胞分化 NK 细胞及 NK 细胞系。与 CAR-T 相比，CAR-NK 具备更好的通用型产品潜力，是异体通用式 CAR 治疗的研发方向之一。CAR-NK 细胞治疗的研发主要存在以下难点：NK 细胞体外培养扩增、设计及选择合适的 CAR 结构、探索可保证 NK 细胞的存活率和细胞毒性的冷冻保存策略及 NK 细胞可能被 T 细胞污染导致 GvHD 或淋巴增殖性疾病。相比于 CAR-T 治疗，CAR-NK 治疗的管线布局较少，截至 2022 年 12 月 31 日，中国有 1 项 CAR-NK 项目获得临床默示许可。

国内已上市 CAR-T 细胞治疗产品倍诺达及奕凯达从获得临床默示许可至获批上市约需 4 年时间，结合国内 UCAR-T 及 CAR-NK 的研究进展，预计短期内 UCAR-T 与 CAR-NK 等异体通用型细胞治疗产品不会与发行人产品产生直接竞争。

2、“现货”存储型异体细胞存在研发难点

（1）“现货”存储型异体细胞治疗的有效性有待提升

相比自体 CAR-T 细胞，异体 CAR-T 细胞在体内的持久性较低。一方面，异体 CAR-T 细胞对于宿主免疫系统属于外来异物，存在宿主抗移植物病（HVG）导致被迅速清除，降低疗效的持久性的问题。另一方面，体外培养体系中的细胞因子、CAR-T 细胞共刺激域成分的选择也是影响 CAR-T 细胞亚群占比和细胞功能的重要因素，目前 UCAR-T 在这些方面的选择还有待优化。CAR-NK 在体内的持久性较低，因为外源性 NK 细胞暴露在细胞因子缺乏的环境中保持细胞活性的难度较大。同时 NK 细胞对冻融过程敏感，解冻后 NK 细胞的存活率降低。基于 NK 细胞的特点，不同来源 CAR-NK 细胞体内存续时间较短，不易形成免疫记忆，且重复给药易因异体免疫原性形成药物耐受，因此 CAR-NK 在体内治疗的持久程度及疗效有待提升。

（2）“现货”存储型异体细胞治疗的安全性亟待解决

文献表明⁴, UCAR-T 治疗主要挑战是患者对 UCAR-T 细胞的免疫排斥以及 UCAR-T 细胞攻击宿主组织器官。由异体 T 细胞表达的 TCR 介导的识别和攻击, 将可能引发危及受者生命的移植物抗宿主病 (GvHD)。对于异体 CAR-NK 而言, 临床 GvHD 风险同样存在。

3、“现货”存储型异体细胞治疗的商业化生产存在挑战

“现货”存储型异体细胞治疗的批量商业化生产存在如下挑战: 一是需要探索通用型异体细胞治疗的细胞来源, 尽管理论上可以通过诱导干细胞体外扩增或寻找可靠的细胞供体实现, 但通过上述途径批量化生产“现货”存储型异体细胞治疗产品的可持续性仍待研究; 二是“现货”存储型细胞治疗涉及更为复杂的体外基因改造工序, 技术挑战更大, 生产规模扩大后, 基因改造设计、脱靶毒性控制、临床风险监控等方面的管控要求更加严格, 目前相应的工艺开发尚不成熟; 三是规模生产仍存在生产稳定性、产能释放、污染风险等难点, 传统的手动开放或半自动操作的工艺流程将无法新的生产需求, 模块化或整合功能的自动化全密闭设备有待更新。

(二) “现货”存储型异体细胞治疗产品对公司主要在研产品市场空间的影响

“现货”存储型异体细胞治疗产品处于临床阶段的研发管线数量较少且进度尚处于早期阶段, 成药性未被验证。“现货”存储型异体细胞治疗的技术尚未成熟, 在有效性和安全性上存在异体免疫排斥、体内持久性等技术难点。在商业化生产上, “现货”存储型异体细胞治疗涉及更为复杂的体外基因改造工序, 技术上存在更大挑战。综合来看, “现货”存储型异体细胞治疗产品的上市和商业化不确定性较大, 短期内获批上市的可能性较低, 不会对发行人主要在研产品的市场空间产生显著影响。

发行人已布局 CAR-NK 领域, 靶向 BCMA 治疗 r/r MM 的 CAR-NK HR012 预计于 2024 年提交 IND, 靶向 CD276 治疗实体肿瘤的 HR018 预计于 2025 年提交 IND。通过布局 CAR-NK 在研管线及相关技术研发, 发行人有望进入“现货”存储型异体细胞治疗市场。

六、市场占有率的考虑因素、测算依据、过程

发行人对核心产品市场占有率的预测主要基于行业竞争格局、发行人生产成本、关

4 Huang Y, Hu KJ, Hu YX, Huang H. [Universal chimeric antigen receptor T cells therapy: current status and future perspectives]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2021 Sep 14;42 (9):782-786.

键原材料病毒载体的自主供应情况、核心产品的疗效及安全性情况、产品大规模供应的时效性保障、发行人商业化和水平等情况，并参考已上市产品的销售情况作为客观依据。上述市场占有率的考虑因素及市场占有率测算具体分析如下：

（一）HR001 用于治疗 r/r B-NHL 的市场占有率

发行人预计 HR001 用于治疗 r/r B-NHL 获批上市后，上市首年市场占有率为 5%，峰值市场占有率 25%，达峰时间为 6 年，随后保持稳定，2030 年的市场占有率为 25%。上述预测的具体依据和过程如下：

1、上市首年市场占有率

HR001 治疗 r/r B-NHL 目前处于 II 期临床试验阶段，已被纳入 NMPA“优先审评审批程序”，在国内同类在研产品中进展较快。国内市场仅有 2 款产品奕凯达和倍诺达获批上市，HR001 预计于 2023 年三季度 NDA，2024 年三季度获批上市，有望成为国内第三款获批用于治疗 NHL 的 CAR-T 产品。上市前发行人将初步完成 HR001 核心销售团队的搭建和上市准备，且在 HR001 的临床试验期间，医生已初步建立了对于 HR001 的良好认知，有利于产品获批上市后的销售，预计 2024 年即可实现初步放量。同时参考美国市场情况，Kite/Gilead 的 CAR-T 细胞治疗产品 Tecartus 于 2020 年 7 月获批，是全球第三款获批治疗 NHL 的 CAR-T 细胞治疗产品，其上市首年在美国 CAR-T 产品 NHL 市场的占有率约为 4%。发行人 HR001 上市首年价格预测为 114 万元，较目前倍诺达售价下降约 12%，考虑发行人可制定灵活的定价策略，保守预计 HR001 治疗 r/r B-NHL 上市首年的市场占有率为 5%。

2、峰值市场占有率

目前，国内 CAR-T 治疗 r/r B-NHL 领域仅有两款产品获批，存在较多未被满足的临床需求。HR001 治疗 r/r B-NHL 的峰值市场占有率为 25%。HR001 预计有望成为末线治疗 r/r B-NHL 适应症中第三个获批上市、首个国产的 CAR-T 产品。HR001 的峰值市场占有率主要考虑因素详情参见本问询回复“问题二 关于主要在研产品的竞争优势和市场空间”之“二、获批时间顺位、产品质量、疗效、价格、时效性以及管理水平等因素对市场竞争力和占有率的影响是否纳入计算过程。在已有数款同类和其他类型竞品已经上市或申报上市的情况下，公司主要在研产品的竞争优势”之“（一）获批时间顺位、产品质量、疗效、价格、时效性以及管理水平等因素对市场竞争力和占有率的

影响是否纳入计算过程”之“2、峰值市场占有率预测的具体情况”之“（1）HR001 治疗 r/r B-NHL”。

3、达到峰值市场占有率的时间

在 HR001 治疗 r/r B-NHL 获批上市后，发行人将尽快完成商业化团队的完整搭建，结合持续的学术推广活动和医患教育，完成院内和院外各级渠道的完善布局。同时，参考 Nature 的一项研究⁵，新药上市后达到销售峰值的平均年数为 6 年。因此，发行人保守预计 HR001 治疗 r/r B-NHL 在获批上市后 6 年可达峰值市场占有率。

市占率达峰前，参考已上市产品的药物销售额曲线及文献研究模型⁶，大多数已上市药物的销售额曲线满足增速递减的模式，故假设发行人产品的市占率增长模式亦满足增长率递减的模式。

（二）HR003 用于治疗 r/r MM 的市场占有率

发行人预计 HR003 用于治疗 r/r MM 获批上市后，上市首年市场占有率为 6%，峰值市场占有率 30%，达峰时间为 6 年，随后保持稳定，2030 年的市场占有率为 30%。上述预测的具体依据和过程如下：

1、上市首年市场占有率

HR003 治疗 r/r MM 适应症目前处于 II 期临床试验阶段，于 2022 年 7 月被纳入 CDE “突破性治疗药物程序”。截至 2022 年 12 月 31 日，国内市场尚未有产品获批上市，已有 3 款产品的 NDA 获受理，HR003 预计于 2024 年三季度申报 NDA、2025 年三季度产品上市。上市前发行人将初步完成 HR003 核心销售团队的搭建和上市准备，且在 HR003 的临床试验期间，医生已初步建立了对于 HR003 的良好认知，有利于产品获批上市后的销售，HR001 适应症 r/r NHL 和 HR003 适应症 r/r MM 同属于恶性血液病，在 HR003 上市时，发行人已借助 HR001 的商业化布局建立了覆盖全国主要血液科的专业化 CAR-T 销售推广团队，预计 2025 年即可实现初步放量。此外，HR003 具备成本优势，届时发行人可以根据行业发展和竞争格局等因素，采取更加灵活的定价策略，提高产品的商业竞争力。发行人 HR003 上市首年价格预测为 108 万元，较目前可参考的 CAR-T 产品倍诺达售价下降约 16%，考虑发行人可制定灵活的定价策略，保守预计

⁵ Drug launch curves in the modern era. Nature Reviews Drug Discovery

⁶ Park JH, Shin K. R&D Project Valuation Considering Changes of Economic Environment: A Case of a Pharmaceutical R&D Project. Sustainability. 2018; 10 (4) :993.

HR003 治疗 r/r MM 上市首年的市场占有率为 6%。

2、峰值市场占有率

目前,国内 CAR-T 治疗 r/r MM 领域尚无产品获批,已有三款产品的 NDA 获受理,存在较多未被满足的临床需求。HR003 治疗 r/r MM 的峰值市场占有率预计为 30%。HR003 预计有望成为末线治疗 r/r MM 适应症中第四个获批上市的 CAR-T 产品。HR003 的峰值市场占有率主要考虑因素详情参见本问询回复“问题二 关于主要在研产品的竞争优势和市场空间”之“二、获批时间顺位、产品质量、疗效、价格、时效性以及管理水平等因素对市场竞争力和占有率的影响是否纳入计算过程。在已有数款同类和其他类型竞品已经上市或申报上市的情况下,公司主要在研产品的竞争优势”之“(一)获批时间顺位、产品质量、疗效、价格、时效性以及管理水平等因素对市场竞争力和占有率的影响是否纳入计算过程”之“2、峰值市场占有率预测的具体情况”之“(2)HR003 治疗 r/r MM”。

3、达到峰值市场占有率的时间

在 HR003 获批上市后,发行人将基于 HR001 产品商业化团队的基础上进一步完善商业化团队的完整搭建,结合持续的学术推广活动和医患教育,完成院内和院外各级渠道的完善布局。同时,参考 Nature 的一项研究⁵,新药上市后达到销售峰值的平均年数为 6 年。因此,发行人预计 HR003 治疗 r/r MM 在获批上市后 6 年可达峰值市场占有率。

市占率达峰前,参考已上市产品的药物销售额曲线及文献研究模型⁶,大多数已上市药物的销售额曲线满足增速递减的模式,故假设发行人产品的市占率增长模式亦满足增长率递减的模式。

七、招股说明书及回复中对市场空间的预测、市场占有率的计算主要基于灼识咨询的研究报告,相关报告是否有偿取得,数据是否客观真实

灼识咨询为独立的第三方行业研究与分析机构,其服务包括行业顾问咨询、商业尽职调查、战略咨询等。灼识咨询对相关行业进行调研后提供了行业研究报告,相关报告为发行人有偿取得,部分行业数据和分析内容已在其官方网站公开披露,完整版报告可以通过公开渠道付费购买。灼识咨询数据具有客观性和真实性,具体论述如下:

1、灼识咨询在业内具有较高的认可度。灼识咨询是一家服务于投融资领域的咨询公司,公司总部位于上海,并在北京、香港设有分支机构。灼识咨询专注于为各行业公

司融资及境内外上市提供行业咨询,以及为国内外企业提供战略咨询服务。在生物医药、医疗健康行业,康希诺(688185.SH)、前沿生物(688221.SH)、联影医疗(688271.SH)及华大智造(688114.SH)等已上市公司在招股说明书中亦引用了灼识咨询的数据,灼识咨询在业内的认可度较高。

2、灼识咨询行业研究报告的相应基础数据(例如恶性血液病患者人数、NHL 总患者人数、MM 复发和治疗进展比例等)主要参考公开的数据来源,出处包括政府机构、上市公司、美国临床肿瘤学会等行业协会、JNCC(Journal of the National Cancer Center)、Global Burden of Disease、《中华血液学杂志》和各从事细胞治疗研发的医药上市企业公开披露信息等。此外,灼识咨询通过对基础数据的整理分析及与主要行业专家和行业主要参与者的访谈印证等,最终形成行业研究报告。上述数据具有客观性和真实性。

第三方咨询机构相关预测数据的假设前提、重要参数和基础数据来源,及其客观性、真实性情况如下:

项目	参数	数据来源/依据	机构性质	客观性说明
目标患者人数	恶性血液病患者人数	灼识咨询	国内知名咨询公司	灼识咨询为独立的第三方行业研究与分析机构,其服务包括行业顾问咨询、商业尽职调查、战略咨询等。受发行人委托,灼识咨询对相关行业进行调研后提供了市场数据。灼识咨询利用各种资源进行了一手和二手研究。主要研究包括采访主要行业专家和行业主要参与者。二手研究涉及对取自可公开查阅的数据来源(如中国国家统计局、国家药品监督管理局、世界卫生组织、行业协会、上市公司公告等)的数据进行分析,灼识咨询提供的所有统计数字均为可靠及基于其可得之资料,在行业内具备较高的认可度
	NHL、MM、ALL 总患者人数	JNCC、Global Burden of Disease、灼识咨询	肿瘤专业学术期刊、国内知名咨询公司	1、JNCC(Journal of the National Cancer Center)是由国家卫健委主管、国家癌症中心主办的肿瘤领域专业期刊,具有权威性和客观性; 2、Global Burden of Disease 由全球超过 156 个国家和地区的 7,000 多名研究人员组成的联盟收集和分析数据,这些数据涵盖了 195 个国家从 1990 年至今按年龄和性别分列的 350 多种疾病和伤害导致的死亡和残疾,具有客观性
	NHL 各亚型占比、复发和治疗进展比例	ASCO、Leukemia & Lymphoma、灼识咨询	医学专业学术期刊、国内知名咨询公司	1、ASCO(American Society of Clinical Oncology,美国临床肿瘤学会)是世界上最大的肿瘤学专业团体,具有权威性和客观性 2、Leukemia & Lymphoma 是英国专业学术期刊,具有客观性
	MM 复发和治疗进展比例	Annals of Hematology、	医学专业学术期刊、国内知名	Annals of Hematology 是由德国血液学和医学肿瘤学协会等机构主办的专业学术期刊,具有

项目	参数	数据来源/依据	机构性质	客观性说明
		灼识咨询	咨询公司	客观性
	ALL 复发和治疗进展比例	《中华血液学杂志》、灼识咨询	医学专业学术期刊、国内知名咨询公司	《中华血液学杂志》是由中国科学协会主管，中华医学会主办的专业学术期刊，具有客观性
目标渗透率	CAR-T 产品渗透率及定价	已上市产品公司年报、NMPA、及灼识咨询	行业公开信息、国内知名咨询公司	1、年报是相关公司依法披露的公开信息； 2、NMPA 是国家药品和医疗器械监管机构； 3、CAR-T 产品在临床应用中的认可程度等主要来源于灼识咨询对行业专家和行业主要参与者的访谈
目标患者花费	目标患者支付能力	国家统计局、灼识咨询	政府部门、国内知名咨询公司	国家统计局是国务院主管全国统计和国民经济核算的直属机构，国家统计局负责组织和协调全国的统计工作，发布包括人口、经济、社会科技和资源环境等统计数据，具有客观性

灼识咨询基于预测时点在研产品适应症情况及临床进展、相关适应症流行病学、疾病治疗后进展比例等基础数据，并结合文献资料、专家访谈、市场行业信息等客观行业数据进行交叉复核、综合判断，最终形成包括 CAR-T 细胞治疗产品市场规模及未来预测等在内的相关行业报告，数据客观真实。但由于 CAR-T 产品产能供给情况、行业在研管线的获批进展及外部影响等多项因素难以准确预计，且预测时间跨度较大，预测结果与未来实际情况可能存在差异。

综上，灼识咨询在业内具有较高的认可度，根据来源于政府机构、上市公司、行业协会及权威文献资料等基础数据，通过整理及分析，并与行业专家或其他第三方数据交叉复核，形成相关报告。相应数据来源及计算分析过程不受发行人影响，相应数据不限于发行人使用、不属于发行人定制的数据，数据客观真实。

八、结合上述问题，说明发行人对市场空间的预测是否准确客观

发行人充分考虑了细胞治疗行业的发展趋势、国内支付体系与患者支付能力、行业竞争环境、同类竞品上市后销售情况、发行人及发行人主要在研产品的优劣势等因素对市场空间的影响。“现货”存储型异体细胞治疗产品的上市和商业化不确定性较大，短期内不会对发行人主要在研产品的市场空间产生显著影响。CAR-T 产品符合纳入“惠民保”和商业保险赔付目录的要求，已覆盖 CAR-T 产品的“惠民保”和商业保险对其赔付比例较高，而“惠民保”具有低门槛、普惠和保费较低的特征，商业保险发展态势良好，预计未来人群覆盖范围将更加广泛，从而可有效提高患者的可支付能力。同类竞

品上市后销售呈现快速增长趋势，CAR-T 产品的销量同时受到包括需求和产能在内的多种因素的影响。需求方面包括医生和患者对 CAR-T 产品的认知程度、患者可支付能力和 CAR-T 产品的适应症线数等因素；产能方面，主要为病毒载体的产能受限。发行人主要在研产品获批时间顺位、产品质量、疗效、价格、时效性和管理水平等因素已纳入市占率预测的考虑范围，发行人主要在研产品 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症的临床数据与同类产品相比各有高低，总体而言疗效及安全性相当；发行人凭借病毒载体规模化生产平台等核心技术平台，可实现大规模病毒载体的自主供应，主要在研产品具有成本优势，未来可制定灵活的价格策略并转化为商业化优势。

发行人核心产品市场空间测算过程中涉及的流行病学数据、复发/难治患者占比、治疗后进展率以及目标患者人数等相关数据主要来源于国内外知名医疗行业数据库、专业学术杂志、诊疗指南、知名咨询公司等，相应数据具有客观性和真实性。

综上所述，发行人综合考虑了可能影响市场空间的各项因素，所引用的数据具有客观性和真实性。

九、请保荐机构对发行人主要在研产品的市场空间及相关依据进行审慎核查，并发表明确意见

回复：

（一）核查程序

- 1、查阅了行业研究报告、学术文章、行业研究机构灼识咨询提供的研究报告等；
- 2、查阅了发行人核心产品的临床试验方案、临床试验总结报告等，了解主要在研产品临床应用场景、适应症目标患者等；
- 3、通过公开资料及专业数据库查询适应症相关诊疗指南、学术文献，了解其治疗方式；
- 4、通过公开资料及文献资料查询发行人核心产品同适应症已上市竞品的临床数据、获批时间、价格及市场销售情况及在研竞品的临床数据、研发进度等情况，分析发行人核心产品与同适应症竞争产品的竞争态势；
- 5、通过公开资料查阅部分“惠民保”及商业保险的产品说明书，访谈发行人分管产品商业化的高级管理人员，查阅“惠民保”及商业保险相关的行业报告，查阅药明巨

诺的定期报告，了解“惠民保”及商业保险对 CAR-T 产品的商业化及市场空间的影响；

6、通过公开资料查阅“现货”存储型异体细胞治疗产品的国内研发进展，查阅行业研究机构灼识咨询提供的研究报告及相关文献资料，了解“现货”存储型异体细胞治疗产品对 CAR-T 产品市场空间的影响；

7、查阅了行业研究机构灼识咨询提供的研究报告并复核引用文献数据；

8、了解发行人产品市场占有率的考虑因素及测算依据。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：发行人主要在研产品HR001治疗r/r B-NHL适应症及HR003治疗r/r MM适应症的临床数据与同类产品相比各有高低，总体而言疗效相当；发行人主要在研产品具有成本优势，可制定灵活的价格策略并转化为商业化优势；“惠民保”及商业保险可提高CAR-T产品的患者可及率，提高发行人产品未来需求；“现货”存储型异体细胞治疗产品仍处于较早期的研发阶段，且仍有部分研发难点亟需进一步突破，短期内对发行人主要在研产品市场空间无重大影响；发行人市场空间的预测及市场占有率的测算系依据权威数据、文献资料或灼识咨询调研结果，具有客观性及真实性。综上，发行人主要在研产品所处的市场空间大，相关依据具有客观性及真实性。

问题三 关于主要在研产品的商业化

根据招股说明书和问询回复，（1）患者向DTP药房交付CAR-T产品全部费用后进行单采，单采后进行CAR-T细胞制备。CAR-T产品制备完毕后对患者进行预处理治疗，预处理治疗耐受则可进行回输治疗；（2）自体CAR-T属于个性化治疗产品。

请发行人说明：（1）公司CAR-T产品未来规划的销售模式，主要面向院内市场还是院外市场，与已上市产品的比较情况。CAR-T产品的临床使用是否对相关医疗机构（如医院、药房）等有特殊资质、认证要求或需要经过特定培训，若需要，难易程度如何。同一医疗机构能够开展的CAR-T产品临床使用是否有品种数量上的限制，同一机构已使用了其他CAR-T产品对公司产品销售使用的影响；（2）公司对CAR-T产品大规模商业化生产是否存在瓶颈，如原材料、设备、人工、生产场所、生产及管理水平、医院端现有医疗条件等；（3）结合上述问题，分析说明对公司CAR-T产品商业化和市场空间的影响。

回复：

一、公司CAR-T产品未来规划的销售模式，主要面向院内市场还是院外市场，与已上市产品的比较情况。CAR-T产品的临床使用是否对相关医疗机构（如医院、药房）等有特殊资质、认证要求或需要经过特定培训，若需要，难易程度如何。同一医疗机构能够开展的CAR-T产品临床使用是否有品种数量上的限制，同一机构已使用了其他CAR-T产品对公司产品销售使用的影响

（一）公司CAR-T产品未来规划的销售模式，主要面向院内市场还是院外市场，与已上市产品的比较情况

发行人CAR-T产品获批上市后，发行人将采用自主进行产品商业化推广的方式进行销售，将采用直销与经销相结合的模式。直销模式下，发行人计划与影响力大、覆盖范围广及患者管理能力强的DTP药房展开直接合作，患者凭借医生处方到DTP药房购买；此外，发行人计划探索进入院内市场的可能性。经销模式下，发行人计划与分销网络广、具有专业配送能力的经销商合作，由经销商向全国各地患者提供专业配送服务。由于CAR-T产品当前价格相对较高且进入院内销售通常需要经过较长时间的准入程序，在CAR-T产品上市初期，发行人计划面向院内医生及潜在患者人群、院外DTP药房等进行学术推广及产品教育，主要通过DTP药房进行销售，主要面向院外市场。在CAR-T产品

上市后较成熟阶段，发行人将凭借产品的成本优势，制定灵活的定价策略，致力于促进产品进入院内市场。

目前，已上市产品的销售模式为患者向DTP药房交付CAR-T产品的全部费用后进行单采，亦主要面向院外市场。药明巨诺与上药康德乐（上海）医药有限公司（以下简称“上药康德乐”）合作，上药康德乐作为药明巨诺的全国经销商，提供产品配送服务。发行人的CAR-T产品上市初期亦会采取与国内已上市产品当前类似的销售模式，与现有已上市产品的销售模式不存在重大差异。

（二）CAR-T 产品的临床使用是否对相关医疗机构（如医院、药房）等有特殊资质、认证要求或需要经过特定培训，若需要，难易程度如何。同一医疗机构能够开展的 CAR-T 产品临床使用是否有品种数量上的限制，同一机构已使用了其他 CAR-T 产品对公司产品销售使用的影响

1、CAR-T产品的临床使用是否对相关医疗机构（如医院、药房）等有特殊资质、认证要求或需要经过特定培训，若需要，难易程度如何

目前我国监管机构尚未对可以进行CAR-T临床使用的医疗机构进行统一的规定，CAR-T产品的上市许可人负责对医疗机构的评估和认证工作，开展针对医务人员的教育培训并保证培训效果等。

根据NMPA于2022年10月发布的《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》，其规定了医疗机构资格、对医疗机构的认可程序、合格机构名单和质量档案等方面要求，具体为：针对医疗机构资格，企业应当选择具有合法资质的医疗机构作为供者材料采集和细胞产品使用的机构，并明确双方职责。质量管理部门应当对医疗机构进行质量评估，并会同企业有关部门对医疗机构进行现场质量审计，以确保医疗机构供者筛查、供者材料采集以及产品的使用符合相关要求。针对医疗机构的认可程序，企业应当建立对医疗机构进行质量评估和批准的操作规程，明确医疗机构的资质、选择的原则、质量评估方式、评估标准及合格医疗机构认可的程序，并明确现场质量审计的内容、周期、审计人员组成及资质。针对合格机构名单和质量档案，企业质量管理部门应当指定专人负责医疗机构的现场质量审计，确定经认可的合格医疗机构名单，并建立每家医疗机构的质量档案。

根据CDE于2022年01月发布的《嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）治疗产品申报上市

临床风险管理计划技术指导原则》，上市许可持有人对医疗机构的评估和认证应至少包括单采（如需）、输注前处理（如复融、稀释等）、输注、不良反应处理（如急救人员、设备、药品等）等过程的硬件、软件、人员资质等方面。针对具备一定资质和条件的医院，上述培训属于CAR-T治疗产品用药相关的基础培训，难度较低。

国内已上市的两款CAR-T产品的制造商复星凯特和药明巨诺分别在官网上公布了已通过使用培训和认证的医疗机构名单，分别有131家（截至2022年12月12日）和106家（截至2022年10月31日）。

2、同一医疗机构能够开展的CAR-T产品临床使用是否有品种数量上的限制，同一机构已使用了其他CAR-T产品对公司产品销售使用的影响

目前，根据相关法规要求，同一医疗机构能够开展的CAR-T产品临床使用的品种数量暂无限制。从目前已上市的CAR-T产品制造商复星凯特和药明巨诺公开的已通过使用培训和认证的医疗机构名单来看，有80余家医疗机构同时接受复星凯特和药明巨诺的培训和认证。因CAR-T产品使用流程相似，发行人如选择具有商业化经验的医疗机构，此类医疗机构的医护团队已拥有CAR-T治疗的相关经验，可以缩短发行人CAR-T产品销售对接科室及医院的流程，促进市场推广。

二、公司对 CAR-T 产品大规模商业化生产是否存在瓶颈，如原材料、设备、人工、生产场所、生产及管理水平、医院端现有医疗条件等

发行人CAR-T细胞治疗产品的关键生产流程包括病毒载体生产及CAR-T细胞生产。其中，病毒载体生产流程主要包括从主细胞库或工作细胞库获取细胞株、细胞复苏、初级扩大培养、生物反应器扩大培养、病毒液收集、过滤灌装和冻存，CAR-T细胞生产流程主要包括从患者处单采血、外周血单个核细胞分离、T细胞分选活化、病毒载体转导引入CAR基因、扩大培养、制剂灌装和冻存。

发行人已在上海市金山区按GMP标准建立起具有商业化生产能力的病毒载体和CAR-T细胞治疗产品的生产车间和相关配套设施，同时也建立了符合商业化产品检验放行的质检平台，发行人现有条件能够支持CAR-T产品商业化生产，具体如下：

（一）原材料及设备方面

发行人根据研发项目及生产经营目标确定采购内容，按照《采购管理规程》《招标管理规程》等内部控制制度实施采购，建立了供应商信息库，制定供应商的评估准入规

则、年度考核标准等，确保发行人采购物资及服务的质量符合发行人要求。发行人采购的原材料及设备主要为通用型原材料及设备，与主要供应商建立了长期稳定的合作关系，保证采购的及时性，同时市场上可供选择的供应商数量较多、供应量充足。

（二）人员方面

截至 2022 年 6 月 30 日，发行人拥有 77 名生产技术人员，并在持续扩充生产团队，能够满足现阶段及产品初上市后商业化生产需要。发行人的生产技术人员专业能力强，在产品临床试验阶段已接受了体系化培训，CAR-T 产品生产的熟练度高。发行人注重人才的培养和团队的建设，根据生产经营需要预先进行人员招聘及培训，为每位员工制定适合其发展的职业通道和培训计划，提供有竞争力的薪酬和全面的激励机制以鼓励人才、吸引并留住人才，为人才提供职业发展与价值实现的平台。

（三）生产场所方面

发行人于金山建造的符合 GMP 标准的生产基地建筑面积约为 1.10 万平方米，自 2022 年起，发行人的临床试验产品均在金山生产基地车间进行生产。截至 2022 年末，发行人已启用 14 个 CAR-T 产品生产车间和 3 个病毒载体生产车间，并配备了必要的生产设备，CAR-T 产品制备产能达到 650 例/年，可以满足临床试验用药制备及产品初上市后商业化生产需要。此外，该生产基地尚有 42 个生产车间处于规划设计阶段，预计全部投入使用后，年产能约为 2,600 例 CAR-T 产品制备。

（四）生产及管理水平方面

发行人已经建立完善的生产管理制度并在临床试验用药生产的过程中得到了有效执行，生产主要管理人员均拥有丰富的生产管理经验及出色的管理能力。其中，李国栋拥有药剂学博士学位及 26 年高校及生物医药领域工作经验，曾从事多年药物的 CMC 研究及负责生产基地建设和管理的工作，现任恒润达生副总经理、达生制药总经理，全面负责达生制药的管理、金山生产基地的筹建及运营管理等工作；何凤拥有分子生物学和生物化学学历背景及超过 15 年生物医药领域工作经验，现任恒润达生生产高级总监，曾作为发行人的 CMC 负责人推动完成 4 项 CAR-T 产品的 IND 申报获批，作为主要专利发明人取得 15 项发明专利授权，并发表多篇免疫细胞治疗领域专业文章，负责生产团队组建及生产管理等。

（五）医院端现有医疗条件方面

患者接受 CAR-T 产品治疗，其单采（提供单采血和血浆）、CAR-T 复苏和回输过程均在医院端完成。发行人将根据 NMPA 于 2022 年 10 月发布的《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》，建立对医疗机构进行质量评估和批准的操作规程并对医疗机构进行相关用药培训，选择符合要求的医疗机构。发行人的 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症、HR003 治疗 r/r MM 适应症现均有近 20 个临床试验中心，产品分别预计在 2024 年、2025 年获批上市销售。随着研发进程的推进，发行人将持续拓展合作医院范围，医院端医疗条件能够满足产品大规模商业化的需要。

综上，发行人对 CAR-T 产品大规模商业化生产不存在瓶颈，在原材料、设备、人工、生产场所、生产及管理水平、医院端现有医疗条件等方面能够支持 CAR-T 产品商业化生产。

三、结合上述问题，分析说明对公司 CAR-T 产品商业化和市场空间的影响

（一）发行人 CAR-T 产品未来短期内主要面向院外市场的影响

在商业化初期，发行人 CAR-T 产品主要面向 DTP 药房等院外市场。创新药进入公立医院内销售受到医院配备药品数量情况、医院药品准入程序及药品采购周期等多重因素的影响，可能使得获准在院内销售的时间周期较长。相较之下，DTP 药房等院外市场的进入流程较简便，可在 CAR-T 产品获批上市后的较短时间内向患者销售，树立产品品牌，抢占市场份额。

（二）CAR-T 产品的临床使用对相关医疗机构要求的影响

目前我国监管机构尚未对可以进行 CAR-T 临床使用的医疗机构进行统一的规定，CAR-T 产品的上市许可人负责对医疗机构的评估和认证工作，开展针对医务人员和患者的教育培训并保证培训效果等。根据公开资料，国内已上市的两款 CAR-T 产品奕凯达和倍诺达的制造商分别在官网上公布了已通过使用培训和认证的医疗机构名单，分别有 131 家（截至 2022 年 12 月 12 日）和 106 家（截至 2022 年 10 月 31 日），国内符合 CAR-T 产品的临床使用要求的医疗机构已有一定规模，且临床使用的培训属于 CAR-T 治疗产品用药相关的基础培训，难度较低。此外，同一医疗机构能够开展的 CAR-T 产品临床使用无品种数量上的限制。CAR-T 产品的临床使用对相关医疗机构要求对发行人 CAR-T 产品商业化和市场空间不存在重大影响。

（三）CAR-T产品大规模商业化生产条件的影响

发行人已在上海市金山区按 GMP 标准建立起具有商业化生产能力的病毒载体和 CAR-T 细胞治疗产品的生产车间及相关配套设施，同时也建立了符合商业化产品检验放行的质检平台，在原材料、设备、人工、生产场所、生产及管理水平、医院端现有医疗条件等方面现有条件能够支持 CAR-T 产品商业化生产，不存在瓶颈。

问题四 关于实际控制人及其一致行动人对外投资运营医疗企业

根据问询回复，（1）李国顺与李国清、陈良和及其关联方目前及曾经直接和间接控制、投资和经营的医疗养老服务、医疗器械及医药领域实体一共 51 家；（2）上述 51 家主体中，李国顺、李国清等人持股或担任董监高的企业大多未实际经营业务，已陆续注销；李国顺、李国清等人曾经协助运营 15 家医疗行业类企业，包括协助开展业务推广、日常运营管理等，并从上述企业获得经营收益；（3）新闻报道的 40 家李国顺旗下产业或医院，其中有 16 家主体，中介机构未取得该等主体的回函确认等；（4）恒润泰生系李国清持股 69% 的企业，主要从事植物药研发。

请发行人说明：（1）李国顺等人曾经协助运营医疗行业类企业的具体情况，包括但不限于自行投资的企业大多未实际经营而协助他人运营企业的背景及原因，协助运营期间的主要工作内容，李国顺等人在上述企业经营过程中发挥的作用，是否实际控制上述企业的经营，退出后是否与上述企业还存在其他业务往来，上述企业目前的经营情况，是否存在因上述企业及其经营活动相关事项承担个人责任的风险；（2）新闻报道的其他 16 家主体的情况，除股权关系外，李国顺等人是否与该等主体存在其他业务往来，是否存在因上述主体及其经营活动相关事项承担个人责任的风险；（3）植物药业务的具体情况，目标疾病领域。

请保荐机构、发行人律师对上述事项进行核查，说明核查过程、核查依据和核查结论，针对未取得回函确认的主体，是否采取其他核查方式及有效性，并对上述事项发表明确意见，对李国顺等人是否存在重大负面舆情发表明确意见。

回复：

一、李国顺等人曾经协助运营医疗行业类企业的具体情况，包括但不限于自行投资的企业大多未实际经营而协助他人运营企业的背景及原因，协助运营期间的主要工作内容，李国顺等人在上述企业经营过程中发挥的作用，是否实际控制上述企业的经营，退出后是否与上述企业还存在其他业务往来，上述企业目前的经营情况，是否存在因上述企业及其经营活动相关事项承担个人责任的风险

（一）李国顺三人自行投资而未实际经营的企业主要在 2014 年之后成立，而非三人协助他人运营医疗企业期间

根据对李国顺、李国清、陈良和的访谈，查阅三人填写的调查问卷等资料，并经公

开信息渠道查询确认，李国顺、李国清、陈良和经商创业的主要历程分为三个阶段：90年代初，三人从事个人经商创业，投资领域包括医疗器械、医疗服务等；2002年至2014年间，国内医疗服务市场进行改革，对于经营管理人才的需求扩大，三人凭借早期积累的资源开始协助他人运营医疗企业，同时李国顺也涉足房地产开发业务；随后因民营医疗行业的竞争日益激烈，三人于2014年陆续退出医疗企业运营进行业务转型，在此后陆续设立了包括发行人在内的数家企业，逐渐将经营管理重心投入到发行人及其子公司。

如下表所示，李国顺、李国清、陈良和自行投资但未实际经营的医疗领域主体大多成立于2014年之后，而非其协助他人运营医疗企业期间，具体如下：

序号	名称	成立时间	投资关系	主营业务	注销时间
1	上海恒润生物医疗技术研究所（普通合伙）（以下简称“恒润研究所”）	1999.02	李国清于1999年2月至2001年7月持有100%合伙份额，于2001年7月至2019年1月持有90%合伙份额并担任执行事务合伙人的企业	未实际经营业务	2019.07 注销
2	上海恒润医疗科技有限公司（以下简称“恒润医疗”）	2016.06	李国清曾经持股30%并担任执行董事兼总经理的企业 恒润研究所曾经持股10%的企业	未实际经营业务	2022.07 注销
3	上海恒润医药科技有限公司（以下简称“恒润医药”）	2017.05	恒润研究所曾经持股10%的企业 恒润医疗曾经持股90%的企业	未实际经营业务	2022.01 注销
4	上海恒润医疗器械有限公司（以下简称“恒润器械”）	2016.03	李国清曾经持股70%并曾经担任执行董事兼经理的企业 恒润研究所曾经持股10%的企业 恒润医疗曾经持股90%的企业	未实际经营业务	2019.04 注销
5	黑龙江欧菲妇产医院有限公司（以下简称“黑龙江欧菲”）	2016.09	李国顺曾经持股80%，陈良和曾经持股10%并担任执行董事的企业	未实际经营业务	2018.10 注销
6	成都恒润昶通医学检验所（有限合伙）（以下简称“成都恒润昶通”）	2018.01	李国顺曾经持有35%合伙份额的企业	未实际经营业务	2018.11 注销

该等企业未实际经营业务的原因如下：（1）恒润研究所系李国清拟为便于对外开拓业务而设立，但设立后李国清未实际通过恒润研究所对外进行业务往来、签署业务合同，而于2015年后转为对外投资并持有企业股权，因此未实际经营业务；（2）恒润医疗、恒润医药均为李国清进行业务转型过程中于2016年后参与设立的持股平台，曾用于对外投资并持有企业股权，因此未实际经营业务；（3）恒润器械系李国清设立并拟用于从事医疗器械经营业务，后因发行人尚处于设立初期，李国清将主要精力投入在发

行人，因此该企业未实际经营并注销；（4）黑龙江欧菲、成都恒润昶通系李国顺、陈良和因第三方邀请共同设立，后因发行人尚处于设立初期，李国顺、陈良和将主要精力投入在发行人，因此前述企业未实际经营并注销。

综上，李国顺、李国清、陈良和三人自行投资而未实际经营的企业主要在 2014 年之后成立，而非三人协助他人运营医疗企业期间（2002 年至 2014 年），具有合理性。

（二）李国顺三人从事协助运营医疗企业的背景和原因

李国顺、李国清、陈良和三人中，陈良和毕业于福建省妇幼卫生学校，具有医疗服务行业教育背景。如上文所述，三人从 90 年代开始陆续从事个人经商及医疗相关行业创业，积累了一定医疗行业资源和经营管理经验。

2000 年，国务院发布《关于城镇医药卫生体制改革的指导意见》，文件指出城镇医药卫生体制改革的目标是建立适应社会主义市场经济要求的城镇医药卫生体制，促进卫生机构和医药行业健康发展，让群众享有价格合理、质量优良的医疗服务，提高人民的健康水平。为了落实这一目标，相关主管部门陆续出台了一系列配套政策。配套政策出台后，各地相应实施了一些改革举措，医疗服务市场也呈现快速增长趋势，对于经营管理人才的需求扩大。

三人在了解到医疗服务市场改革政策后，借鉴在当时各地改革实践的运营管理模式，凭借自身优势与民营医疗企业投资人进行接洽，协助其运营相关医疗企业，并根据相关医疗企业的实际经营情况及三人的贡献情况获取一定比例的经营收益权。

（三）协助运营期间的主要工作内容，李国顺三人在上述企业经营过程中发挥的作用，是否实际控制上述企业的经营，退出后是否与上述企业还存在其他业务往来

根据李国顺等三人曾协助运营 15 家医疗企业（以下简称“相关医疗企业”）的工商档案资料，对李国顺、李国清、陈良和以及协助运营期间该等医疗企业的实际控制人（以下简称“相关实际控制人”）的访谈，并经相关医疗企业书面确认，自 2002 年开始，李国顺等三人进入民营医疗服务市场，与相关实际控制人进行接洽，各方约定：相关实际控制人对医疗企业进行投资并享有包括股权等财产权利，对医疗企业的经营管理有最终的决定权，有权决定医疗企业的重大经营决策、重要人事任命等事项，并有权监督医疗企业运营及收支情况；而李国顺等三人负责对医疗企业提供运营管理服务，提高医疗企业的医疗服务质量和运营效益，并可基于医疗企业经营情况和贡献程度获得经营

收益。

李国顺、李国清、陈良和三人的具体工作内容包括：基于对医疗企业当地医疗服务市场的了解，对医疗企业前期的建设方案提供方向性建议，包括医院的选址、科室的选择以及基础设备或耗材的采购；并于医院建设完成后，利用人脉向相关实际控制人举荐或公开招募具有相应专业资格、独立完成专科任务能力的医疗技术人才、协助聘请医疗专家会诊以提升医疗企业诊疗水平，协助医疗企业招聘、培训运营管理人才以改善医疗企业的日常运营效率；针对医疗企业日常运营期间的经营问题，三人向相关实际控制人提出完善设施、人员构成等方面的建议。

综上，李国顺、李国清、陈良和系曾经协助相关实际控制人运营医疗企业，协助招纳人才并参与日常事务的经营管理。相关医疗企业的重大经营决策、重要人事任命等事项均由相关实际控制人决定，三人未实际控制相关医疗企业的经营。

根据对李国顺、李国清、陈良和以及相关实际控制人的访谈，以及相关医疗企业的书面确认，并经核查李国顺、李国清、陈良和自发行人设立至报告期末的银行流水，李国顺、李国清、陈良和自 2014 年退出上述医疗企业的运营后，未再提供任何运营管理服务或通过其他方式参与投资、经营相关医疗企业，相关医疗企业与李国顺、李国清、陈良和不存在其他业务往来。

（四）上述企业目前的经营情况，是否存在因上述企业及其经营活动相关事项承担个人责任的风险

1、上述企业目前的经营情况

根据李国顺、李国清、陈良和曾协助运营相关医疗企业提供的工商档案及书面确认，并经查询国家企业信用信息公示系统（<https://www.gsxt.gov.cn/>，下同）、企查查（<https://www.qcc.com/>，下同），截至本问询回复出具日，相关医疗企业的经营情况如下：

序号	企业名称	主营业务	经营情况
1	青岛新阳光妇产医院	妇科专科医疗业务	正常存续经营
2	福清仲山医院（曾用名：福清中山医院）	综合医疗服务	正常存续经营
3	杭州萧山萧然医院有限公司（曾用名：杭州萧山萧然医院）	综合医疗康复服务	正常存续经营
4	济南妇儿医院（曾用名：济南真爱妇科医院）	综合医疗服务	正常存续经营

序号	企业名称	主营业务	经营情况
5	泉州丰泽新阳光医院（曾用名：泉州丰泽新阳光妇科医院）	综合医疗服务	正常存续经营
6	厦门欧菲医疗美容医院有限公司（前身：厦门思明欧菲医疗美容门诊部）	医疗整形美容业务	正常存续经营
7	福州长乐区中康医院（曾用名：长乐中山妇科医院）	妇科专科医疗业务	正常存续经营
8	青岛诺德医学美容医院有限公司	医疗整形美容业务	正常存续经营
9	长春阳光妇科医院	妇科专科医疗业务	正常存续经营
10	黑龙江九洲妇科医院有限公司	妇科专科医疗服务	正常存续经营
11	西安胃泰消化病医院有限责任公司（曾用名：西安新城东环医院）	消化道专科医疗业务	正常存续经营
12	长春都市丽人医院（普通合伙）	综合医疗服务	正常存续经营
13	济南阳光女子医院	医疗服务	2021.10 注销
14	福清阳光医院	医疗服务	2021.01 注销
15	黑龙江阳光妇儿医院有限公司（曾用名：黑龙江阳光女子专科医院有限公司）	医疗服务	2020.12 注销

2、是否存在因上述企业及其经营活动相关事项承担个人责任的风险

根据对李国顺、李国清、陈良和以及相关实际控制人的访谈，并查阅各方于 2014 年陆续签署的退出运营协议，李国顺等三人协助运营期间，相关医疗企业不涉及因重大违法违规行为受到行政处罚的情况，三人依据协议及法律法规规定亦无需对该等医疗企业于协助运营期间之外受到的行政处罚事项承担个人责任，具体分析如下：

（1）退出协议已约定责任划分机制，退出后三人依照约定无需承担责任

根据对李国顺、李国清、陈良和以及相关实际控制人的访谈，各方于 2014 年陆续签署的退出运营协议，约定三人退出运营后，相关医疗企业的一切事务由相关实际控制人自行负责，所有盈亏亦由其自行享有和承担，与李国顺等三人无关；相关实际控制人同时承诺，协议签署前其已就医院运营情况和收支情况做充分的了解和确认，不以该协议签署前的任何事项或任何原因追究李国顺等三人的任何责任。

（2）相关医疗企业及其实际控制人已确认，退出后三人无需承担责任

15 家相关医疗企业均已出具确认，上述医疗企业目前的经营及盈亏均与李国顺等三人无关，李国顺等三人不存在因曾协助运营相关医疗企业事项承担个人责任的潜在纠

纷，未来亦不会因上述医疗企业或其经营活动相关事项要求三人承担个人责任；根据对相关实际控制人的访谈，其承诺若三人因曾经协助运营上述医疗企业相关事项而实际承担个人责任，将对三人进行全额补偿。

(3) 三人退出后，与相关医疗企业实际已无业务、资金往来，相关医疗企业的行政处罚与三人无关

根据对三人自发行人设立至报告期末的资金流水核查，自三人退出相关医疗企业运营至报告期末，三人与相关医疗企业不存在任何资金、业务往来，相关医疗企业在三人退出后受到行政处罚并非三人造成，三人无需对该等行政处罚承担个人责任。

(4) 退出协议签署或履行相关纠纷已过诉讼时效，三人不存在潜在纠纷

李国顺等三人系于 2014 年退出相关医疗企业的运营，迄今已超过 8 年。根据《中华人民共和国民法典》的规定，向人民法院请求保护民事权利的诉讼时效期间为 3 年，如因退出运营协议的签署或者三人协助运营期间的责任承担等协议履行事宜产生任何纠纷，已超过诉讼时效。截至报告期末，不存在因相关医疗企业及其经营活动相关事项导致三人需承担个人责任的情形，亦不存在任何第三方就三人承担个人责任提出权利主张，李国顺等三人不存在因曾协助运营相关医疗企业事项承担个人责任的潜在纠纷。

综上，李国顺等三人协助运营期间，相关医疗企业不涉及因重大违法违规行为受到行政处罚的情况；三人于 2014 年 12 月已全部终止与相关实际控制人的合作，且自 2015 年起与相关医疗企业无资金、业务往来；因此，各方终止合作后，相关医疗企业的违规行为与李国顺等三人无关，李国顺等三人无需承担个人责任。

3、李国顺、李国清、陈良和曾协助运营上述医疗企业，不构成本次发行上市的法律障碍

经对比《证券法》《首次公开发行股票注册管理办法》（以下简称“《注册管理办法》”）的相关规定，李国顺、李国清、陈良和符合对于发行人控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员在本次发行上市中应当满足的合法合规性要求，三人曾协助运营上述医疗企业的情况不构成本次发行上市的法律障碍，具体分析如下：

(1) 15 家相关医疗企业经营合法合规情况之分析

根据公开信息渠道检索、查阅相关医疗企业的工商档案资料、退出协议、三人自发

行人设立至报告期末的银行流水，并经相关医疗企业及相关实际控制人的确认，李国顺、李国清、陈良和协助运营期间，相关医疗企业不涉及因重大违法违规行为受到行政处罚的情况；三人于 2014 年 12 月已全面终止与相关实际控制人的合作，且自 2015 年起与相关医疗企业无资金、业务往来；终止合作后，相关医疗企业的违规行为与李国顺等三人无关，李国顺等三人无需承担个人责任。

（2）李国顺等三人已开具无犯罪记录证明，且征信情况良好

李国顺和陈良和已取得莆田市公安局开具的无犯罪记录证明，确认两人自出生之日起至报告期末，不存在犯罪记录；李国清已取得上海市公安局开具的无犯罪记录证明，确认其自出生之日起至报告期末，不存在犯罪记录。此外，根据中国人民银行个人征信中心查询的个人信用报告，李国顺等三人征信情况良好，不存在逾期贷款记录。

（3）李国顺等三人符合本次发行上市相关合法合规性要求

根据发行人的工商档案、历次出资凭证、李国顺等三人的身份证明文件及其确认，三人为具有民事行为能力的自然人，以合法资金出资并合法拥有发行人的股份，截至报告期末，不存在法律法规规定不得担任公司股东的情形。根据三人的无犯罪记录证明、个人信用报告及其确认，并经查询企查查、中国裁判文书网（<https://wenshu.court.gov.cn/>，下同）、中国市场监管行政处罚文书网（<https://cfws.samr.gov.cn/>，下同）、中国执行信息公开网（<http://zxgk.court.gov.cn/>，下同）、信用中国（<https://www.creditchina.gov.cn/>，下同）、中国证监会（<http://www.csrc.gov.cn/>，下同）、证券期货市场失信记录查询平台（<https://neris.csrc.gov.cn/shixinchaxun/>，下同）、上海证券交易所（<http://www.sse.com.cn/>，下同）、深圳证券交易所（<http://www.szse.cn/>，下同）、北京证券交易所（<https://www.bse.cn/>，下同）等网络公开信息，最近三年内，李国顺、李国清、陈良和均不存在《证券法》《注册管理办法》法规规定的犯罪、重大违法行为、行政处罚或立案侦查、调查等情形。

综上，李国顺、李国清、陈良和符合《证券法》《注册管理办法》对于发行人控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员应当满足的上市合法合规性要求，三人曾协助运营上述医疗企业的情况不构成本次发行上市的法律障碍。

二、新闻报道的其他 16 家主体的情况，除股权关系外，李国顺等人是否与该等主体存在其他业务往来，是否存在因上述主体及其经营活动相关事项承担个人责任的风险

根据对李国顺、李国清、陈良和的访谈，并经核查，新闻报道（指华尔街见闻，<https://wallstreetcn.com/articles/3672756>，下同）中有 26 家主体李国顺、李国清、陈良和目前及曾经未涉及投资或运营。就其中 16 家未书面确认与李国顺、李国清、陈良和不存在股权关系或业务往来的实际存在的主体（以下简称“16 家新闻报道主体”），经核查，确认上述 16 家新闻报道主体与李国顺、李国清、陈良和之间不存在股权关系或其他业务往来，具体说明如下：

（一）通过百度（<https://www.baidu.com/>，下同）、企查查、启信宝（<https://www.qixin.com/>，下同）等公开信息渠道查询该等主体是否存在相应或相似名称的主体（以下简称“公开检索后主体”），并核查公开检索后主体公开披露的企业类型、出资情况及人员任职情况；通过卫健委全国医疗机构查询系统、医保定点医疗机构查询系统查询该等公开检索后主体的基本信息、负责人情况等；

（二）根据尚存续的公开检索后主体公开披露的联系地址进行实地走访，勘察该等主体的实际经营情况，并咨询了解该等主体与李国顺、李国清、陈良和及发行人是否存在关联关系；

（三）补充取得东营中西医结合医院法定代表人出具的确认函，确认目前及曾经李国顺、李国清、陈良和与该主体不存在持股关系、关联关系、收益权分配或其他利益输送安排；

（四）对公开检索后主体公开披露的联系地址发函，函证内容为请其复函确认李国顺、李国清、陈良和目前及曾经是否涉及投资或经营。截至本问询回复出具日，未有任何主体进行回函；

（五）对李国顺、李国清、陈良和进行访谈，三人确认目前及曾经未持有该等主体的相应股权/份额/权益/收益权，也不存在其他业务往来；

（六）核查李国顺、李国清、陈良和自发行人设立至报告期末的相关银行流水，确认不存在与相关主体的资金往来。

经核查，16 家新闻报道主体的基本信息如下：

序号	新闻报道主体名称	经核查后的主体名称	经核查后的主体类型	经核查后的主体出资情况	经核查后的主体法定代表人/负责人
1	福建省军区机关医院	福建省军区机关医院	医疗机构	/	/
2	福州空军医院	中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院仓山院区	医疗机构	/	/
3	解放军 307 医院	中国人民解放军总医院第五医学中心	医疗机构	/	/
4	第三军医大学新桥医院	陆军军医大学第二附属医院	医疗机构	/	/
5	石狮科盾医院	科盾医院	医疗机构	/	/
6	解放军 81 医院	中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区	医疗机构	/	/
7	贵阳 44 医院妇产中心	中国人民解放军联勤保障部队第九二五医院	医疗机构	/	/
8	武警重庆总队医院妇产科	中国人民武装警察部队重庆市总队医院	医疗机构	/	/
9	陕西红十字会友好医院	西安雁塔友好医院	医疗机构	/	贺思远
10	四川生殖健康中心专科医院	四川省生殖健康研究中心附属生殖专科医院	民办非企业单位	/	张伦
11	东营中西医结合医院	东营中西医结合医院，已撤销	民办非企业单位	/	李兴华
12	长春关东妇科医院	长春航天生殖健康医院	民办非企业单位	/	苏群山
13	长春协和妇科医院	长春和谐妇科医院	民办非企业单位	/	黄伟锋
14	湖州阳光妇科医院	湖州阳光妇科医院有限公司，已于 2021.05 被吊销营业执照	有限责任公司（自然人投资或控股）	刘国武（70%） 曾子显（30%）	刘国武
15	深圳怡康妇科医院	深圳怡康妇产医院	有限责任公司	林素萍（90%） 林素珍（10%）	林素萍
16	新疆华莎矿业股份有限公司	新疆华莎能源股份有限公司，已于 2020.04 注销	其他股份有限公司（非上市）	陈振华（55%） 王美芬（15%） 陈康（15%） 陈祥熙（15%）	陈志芳

综上，经核查，16 家新闻报道主体与李国顺、李国清、陈良和不存在股权关系或其他业务往来，三人不存在因上述主体及其经营活动相关事项承担个人责任的风险。

三、植物药业务的具体情况，目标疾病领域

恒润泰生于 2017 年 8 月设立，设立至今与发行人不存在任何持股关系，截至本问询回复出具日，恒润泰生的基本情况如下：

名称	北京恒润泰生医药科技有限公司
统一社会信用代码	91110106MA00HFFJ18
公司类型	其他有限责任公司
住所	北京市丰台区菜户营南路 139 号院 1 号楼-2 至 8 层 101 内 8 层 807A 号
法定代表人	卢斌
注册资本	1,000 万元
营业期限	2017 年 8 月 25 日至 2037 年 8 月 24 日
经营范围	一般项目：技术服务、技术开发、技术咨询、技术交流、技术转让、技术推广；医学研究和试验发展；食品销售（仅销售预包装食品）；保健食品（预包装）销售；特殊医学用途配方食品销售；化工产品销售（不含许可类化工产品）；互联网销售（除销售需要许可的商品）；企业管理咨询；健康咨询服务（不含诊疗服务）；货物进出口；技术进出口。（除依法须经批准的项目外，凭营业执照依法自主开展经营活动）许可项目：药品生产；药品委托生产；食品生产；保健食品生产；特殊医学用途配方食品生产；药品零售；药品批发；食品互联网销售；食品销售。（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动，具体经营项目以相关部门批准文件或许可证件为准）（不得从事国家和本市产业政策禁止和限制类项目的经营活动。）
股权结构	李国清持股 69%，彭师奇持股 21%，卢斌持股 10%

根据对恒润泰生的访谈及其出具的确认函，恒润泰生自设立以来的主营业务为植物药研发，即从植物中提取活性成分群并将相应植物提取物制剂成药，目标疾病领域包括逆转肺纤维化、保肝护肝、防治血栓、消炎镇痛等；此外，恒润泰生亦从事小分子化学药的研发，目标疾病领域包括治疗血栓、消炎镇痛等。恒润泰生与发行人在研产品的类型及目标疾病领域存在较大差异，截至本问询回复出具日，恒润泰生的在研产品管线均未开展临床试验，尚处于临床前研究阶段。

根据恒润泰生控股股东李国清出具的确认函，截至本问询回复出具日，恒润泰生由其现行管理团队独立运营，与发行人在人员、资产、组织架构和运营管理等方面均保持相互独立，与发行人的在研管线不涉及竞争关系，未来恒润泰生亦不会与发行人研发相同或相似产品，双方不存在同业竞争的风险或潜在风险。

四、李国顺等人是否存在重大负面舆情

根据李国顺、李国清、陈良和的无犯罪记录证明、个人信用报告及其本人确认，三人不存在犯罪记录，个人征信良好，不存在影响其股东资格及担任发行人董事、监事、高级管理人员任职资格的重大违法违规行为，且最近三年内，三人不存在《证券法》第十二条第一款第（四）项、《公司法》第一百四十六条、《注册管理办法》第十三条第二款、第三款规定的禁止性情形，不存在对本次发行上市产生重大不利影响的相关情形。

经查询中国裁判文书网、信用中国、中国市场监管行政处罚文书网、中国执行信息公开网、百度新闻(<https://news.baidu.com/>，下同)、搜狗(<https://www.sogou.com/wapindex/>，下同)、微信搜索等网络公开信息，截至本问询回复出具日，不存在关于三人重大未决诉讼、重大违法违规行为或被政府部门调查等的重大负面舆情，亦不存在其他对本次发行上市产生重大不利影响的情况。关于三人的新闻报道主要系针对其户籍背景和对外投资情况，发行人已依据本次发行上市相关法律法规要求披露李国顺、李国清、陈良和的基本信息、对外投资及兼职情况，新闻报道中所述的李国顺相关对外投资情况与实际情况不符，前述新闻报道不影响本次发行上市申请材料信息披露的完整性。

综上，截至本问询回复出具日，李国顺、李国清、陈良和不存在影响发行人信息披露的重大负面舆情，发行人符合本次发行上市的信息披露要求。

五、核查程序及核查意见

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下主要核查程序：

1、对李国顺、李国清、陈良和进行访谈，取得并查阅李国顺、李国清、陈良和填写的调查问卷及确认函，并通过企查查、国家企业信用信息公示系统核查李国顺、李国清、陈良和的对外投资和经营企业的情况，并了解其投资或运营企业未实际经营业务的背景和原因；

2、查询企查查、中国市场监管行政处罚文书网、中国执行信息公开网、信用中国、中国证监会、证券期货市场失信记录查询平台、上海证券交易所、深圳证券交易所、北京证券交易所等网络公开信息，核查确认，最近三年内，李国顺、李国清、陈良和以及三人曾协助运营医疗企业是否存在违反《证券法》第十二条第一款第（四）项、《公司法》第一百四十六条、《注册管理办法》第十三条第二款、第三款规定的相关情形；

3、获取并审阅李国顺、李国清、陈良和的无犯罪记录证明、个人信用报告及其确认，确认最近三年内，前述三人是否存在违反《证券法》第十二条第一款第（四）项、《公司法》第一百四十六条、《注册管理办法》第十三条第二款、第三款规定的相关情形；

4、对于李国顺、李国清、陈良和协助运营的 15 家医疗企业，（1）取得并查阅李国顺、李国清、陈良和退出运营的相关协议；（2）取得并查阅 15 家医疗企业的工商档案，并查询国家企业信用信息公示系统、企查查等，核查前述企业目前的经营情况；（3）对李国顺、李国清、陈良和以及 15 家医疗企业的相关实际控制人、股东进行访谈，并取得 15 家医疗企业及其股东出具的确认函，了解协助运营的背景、协助运营期间的主要工作内容，三人是否控制上述企业的经营，是否存在其他业务往来，以及是否存在承担个人责任的风险；（4）核查李国顺、李国清、陈良和自发行人设立至报告期末的银行流水，核查是否存在业务往来；

5、对于 16 家新闻报道主体，（1）通过百度、企查查、启信宝等公开信息渠道查询该等主体是否存在相应或相似名称的主体，并核查公开检索后主体公开披露的企业类型、出资情况及人员任职情况；通过卫健委全国医疗机构查询系统、医保定点医疗机构查询系统查询该等公开检索后主体的基本信息、负责人情况等；（2）根据尚存续的公开检索后主体公开披露的联系地址进行实地走访，勘察该等主体的实际经营情况，并咨询了解该等主体与李国顺、李国清、陈良和及发行人是否存在关联关系；（3）补充取得东营中西医结合医院法定代表人出具的确认函，确认目前及曾经李国顺、李国清、陈良和与该主体不存在持股关系、关联关系、收益权分配或其他利益输送安排；（4）对公开检索后主体公开披露的联系地址发函，函证内容为请其复函确认李国顺、李国清、陈良和目前及曾经是否涉及投资或经营。截至本问询回复出具日，未有任何主体进行回函；（5）对李国顺、李国清、陈良和进行访谈，三人确认目前及曾经未持有该等主体的相应股权/份额/权益/收益权，也不存在其他业务往来；（6）核查李国顺、李国清、陈良和自发行人设立至报告期末的相关银行流水，确认不存在与相关主体的资金往来；

6、对恒润泰生进行访谈，取得并查阅恒润泰生以及李国清出具的确认函，并查阅其官网公开信息；

7、查询中国裁判文书网、信用中国、中国市场监管行政处罚文书网、中国执行信息公开网、百度新闻、搜狗、微信搜索等网络公开信息，收集并查阅关于李国顺等三人

的新闻报道。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、李国顺、李国清、陈良和自行投资的企业未实际经营而协助运营相关医疗企业具有合理性；协助运营期间，李国顺、李国清、陈良和未实际控制相关医疗企业的经营，退出后与该等企业不存在其他业务往来，李国顺、李国清、陈良和不存在因该等企业及其经营活动相关事项承担个人责任的风险；李国顺、李国清、陈良和符合《证券法》《公司法》《注册管理办法》关于上市合法合规性要求，三人曾协助运营相关医疗企业，不构成本次发行上市的法律障碍。

2、李国顺、李国清、陈良和与 16 家新闻报道主体不存在股权关系或其他业务往来，也不存在因前述主体及其经营活动相关事项承担个人责任的风险。

3、恒润泰生与发行人在研产品的类型及目标疾病领域存在较大差异，双方不存在同业竞争的风险或潜在风险。

4、截至本问询回复出具日，李国顺、李国清、陈良和不存在影响发行人信息披露的重大负面舆情，发行人符合本次发行上市的信息披露要求。

问题五 关于核心技术先进性及相关知识产权情况

5.1 根据问询回复，（1）在 HR001 的 CAR 结构设计中，发行人考虑到 CAR 结构稳定性、CAR 的表达效率以及共刺激信号稳定传导等因素，自主开发了 CD8 α /CD28 的铰链区/共刺激域结构，并在 CD3 ζ 信号转导结构域进行了优化调整；（2）发行人采用稳转细胞株生产的逆转录病毒载体，具有生产工艺简单，工艺参数可控性高，批次间稳定性、均一性好、成本较低等优点。此外，对于慢病毒载体的可复制性病毒检测培养法而言，由于阳性对照毒株培养需要在生物安全防护三级实验室（P3 实验室）中进行，对实验环境要求高，行业内企业通常委托外部供应商进行检测，检测耗时长；而逆转录病毒载体，仅需在 P2 级别实验室中即可进行检测。目前全球已上市的 8 款 CAR-T 细胞治疗产品中 3 款采用稳定转染技术生产的逆转录病毒载体，5 款采用瞬时转染技术生产的慢病毒载体；（3）根据公开资料，相较病毒载体的制备工艺，非病毒载体在制备成本、毒性反应等方面都具有较高的优势。目前非病毒载体的 CAR-T 疗法，处在临床前及临床实验阶段；（4）受限于国内上游行业的技术水平，在高端设备和试剂耗材方面，免疫细胞治疗产品对于进口设备及耗材存在一定依赖。发行人生产环节设备和材料的进口采购比例高达 69.91%和 82.07%，主要系该等设备和材料符合现有细胞治疗产品生产环节相关技术参数及 GMP 生产要求，且相对于国产设备和材料在技术品质积淀和客户认可度上存在优势。

请发行人说明：（1）发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 与同类产品和技术路径上是否存在重大差异，其与国内两款已上市产品的临床表现差异是否说明其技术、工艺等方面存在差距；（2）自主开发的铰链区/共刺激域结构以及对信号转导结构域进行的优化调整在发行人 CAR-T 产品性能和技术优势上的具体体现；（3）采用稳定转染技术生产逆转录病毒载体相比瞬时转染技术生产慢病毒载体是否具有更高的技术壁垒；在稳定转染技术具备更多优点的情况下，已上市的 CAR-T 产品多数采用瞬时转染技术的原因；（4）非病毒载体 CAR-T 疗法的技术发展及研发进展情况，在有效性、安全性、生产成本等方面与病毒载体 CAR-T 疗法的比较情况，对发行人 CAR-T 产品未来商业化进展产生的影响；（5）主要生产设备和材料采购单价与市场价格的比较情况，是否存在较大差异及其原因，进一步分析主要设备和材料未来价格波动对发行人生产经营产生的影响；结合贸易形势及疫情影响，说明是否存在境外采购风险，发行人针对主要生产设备和材料存在进口依赖所采取的计划和措施。

请保荐机构核查上述问题并发表明确意见。

回复：

一、发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 与同类产品在技术路径上是否存在重大差异，其与国内两款已上市产品的临床表现差异是否说明其技术、工艺等方面存在差距

（一）发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 与同类产品在技术路径上是否存在重大差异

HR001 是一种靶向 CD19 的 CAR-T 细胞治疗产品，技术路径按研发与生产流程主要包括 CAR 结构设计、CAR 转导方式及 CAR-T 细胞生产工艺等方面，HR001 治疗 r/r B-NHL 与国内外已获批上市的同适应症 CAR-T 产品技术路径情况对比如下：

产品名称	CAR 结构设计	CAR 转导方式		CAR-T 细胞生产工艺
HR001	基于分子克隆技术	病毒载体转导	稳定转染生产的逆转录病毒载体	封闭工艺
Kymriah			瞬时转染生产的慢病毒载体	
Yescarta			稳定转染生产的逆转录病毒载体	
Breyanzi			瞬时转染生产的慢病毒载体	
奕凯达			稳定转染生产的逆转录病毒载体	
倍诺达			瞬时转染生产的慢病毒载体	

由上表可知，HR001 治疗 r/r B-NHL 与国内外已获批上市的同适应症 CAR-T 产品技术路径不存在重大差异。

（二）其与国内两款已上市产品的临床表现差异是否说明其技术、工艺等方面存在差距

HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症与国内两款已上市产品相比，临床主要数据各有高低。其中，HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症主要临床终点 3 个月时的 ORR 高于奕凯达，低于倍诺达；3 级以上 CRS 高于奕凯达及倍诺达；3 级以上 NT（神经毒性）低于奕凯达与倍诺达。具体情况如下：

数据类型	项目	HR001	奕凯达	倍诺达
适应症		r/r B-NHL	r/r LBCL	r/r LBCL
有效性数据	可评估患者数	62	24	58
	3 个月时的 ORR	50%	42%	60%
	最佳 ORR	66%	79%	76%

数据类型	项目	HR001	奕凯达	倍诺达
安全性数据	可评估患者数	62	24	59
	3 级以上 CRS	8%	4%	5%
	3 级以上 NT	2%	8%	3%

注：1、HR001 的有效性 & 安全性数据统计为第三方 CRO 统计结果，截至 2023 年 1 月 31 日，最终结果应以临床试验完成后的临床试验报告为准；2、奕凯达及倍诺达的有效性、安全性数据来源于其对应的药品说明书；非头对头试验数据，与发行人 HR001 的数据之间不能做简单比较

HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症与国内两款已上市产品相比，临床主要数据各有高低，疗效与安全性相当。由于缺乏随机头对头临床试验数据，各产品的临床数据差异受临床试验方案中的入排标准、疗效评估标准、CRS 分级标准等多种因素的综合影响，仅仅比较临床主要数据难以体现技术、工艺等方面存在的差异。其中，HR001 与国内两款已上市产品用于上市审评的临床试验中的入排标准、疗效评估标准、CRS 分级标准等主要比较情况如下：

项目		HR001	奕凯达	倍诺达
入排标准	复发/难治性定义	1、复发难治的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤，经规范的一线治疗且二线治疗至少 2 疗程未缓解和复发者（既往须曾使用过 CD20 靶向药物及蒽环类药物）；2、B 细胞非霍奇金淋巴瘤经过干细胞移植后复发者，不受之前采用的其他治疗方法影响	既往须曾使用过利妥昔单抗及蒽环类药物，至少 2 线治疗后复发/难治或自体干细胞移植失败或不适合自体干细胞移植	原发难治（一线治疗后最佳反应为 PD，或者 4 疗程后最佳反应为 SD 且 SD 维持时间距最后一疗程不超过 6 个月）；二线或更多线难治（最佳反应为 PD，至少 2 疗程最佳反应为 SD 且 SD 维持时间距最后一疗程不超过 6 个月）；自体干细胞移植在≤12 月内复发（必须活检证实复发），或对移植后复发的挽救治疗无反应或最后一线后复发。既往须曾使用过 CD20 靶向药物（除非 CD20 阴性）及蒽环类药物，不允许使用靶向 CD19 的药物，不允许使用异体干细胞移植。对于转化的滤泡淋巴瘤（TFL）的受试者，先前已经接受滤泡淋巴瘤（FL）化疗，随后转化为 DLBCL 后具有对化疗难治性疾病
	病理分型	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）、原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）、转化的滤泡	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）、原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）、转化的滤泡	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）、原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）、转化的滤泡

项目	HR001	奕凯达	倍诺达
	性淋巴瘤（TFL）和高级别 B 细胞淋巴瘤（HGBCL）	性淋巴瘤（TFL）和高级别 B 细胞淋巴瘤（HGBCL）	性淋巴瘤（TFL）、3B 级滤泡性淋巴瘤和高级别 B 细胞淋巴瘤（HGBCL）
ECOG（体力评分标准）	0-2	0-1	0-1
年龄	≥18	18~65	≥18
中性粒细胞绝对计数	≥1000/μL	N/A	>1000/μL
淋巴细胞绝对计数	N/A	≥100/μL	≥100/μL
血红蛋白	≥80g/L	N/A	N/A
血小板计数	≥75000/μL	N/A	≥75000/μL
肾功能	血清肌酐≤1.5 倍正常值上限 或 肌酐清除率 ≥50mL/min（GockcroftGault 公式）	肌酐清除率>60mL/min	血清肌酐≤1.5 倍正常值上限或肌酐清除率（Cockcroft 和 Gault）>50mL/min
肝功能	总胆红素≤1.5 倍正常值上限（Gilbert 综合征≤5 倍正常值上限），谷丙转氨酶和谷草转氨酶≤3 倍正常值上限（肝转移患者≤5 倍正常值上限）	肝转氨酶≤2.5 倍正常值上限，总胆红 1.5 倍正常值上限	谷丙转氨酶（ALT）≤5 倍正常值上限且总胆红素 <2.0mg/dL
左心室射血分数	>50%	≥50%	≥50%
血压饱和度	>92%	>92%	≥92%
是否允许桥接	允许	不允许	允许
清淋方案	环磷酰胺 500mg/m ² /d，×2d 和氟达拉滨 30mg/m ² /d，×3d	环磷酰胺 500mg/m ² ×3d+氟达拉滨 30mg/m ² ×3d	环磷酰胺 250mg/m ² ×3d 氟达拉滨 25mg/m ² ×3d
疗效评估方式	由独立评审委员会（IRC）基于 Lugano2014 标准评估	由研究者基于 Lugano2014 标准评估	由研究者基于 Lugano2014 标准评估
CRS 分级标准	ASTCT 2018 分级标准	Lee 分级标准	Lee 分级标准

注：HR001 数据来源于 II 期临床试验方案；奕凯达、倍诺达的数据来源于药物临床试验登记与信息公示平台、产品申请上市技术审评报告中公示的用于上市审评的临床试验方案

根据上表所示，由于临床试验方案中的入排标准、疗效评估方式、CRS 分级标准并不完全一致，在缺乏来自随机头对头临床试验的直接证据的情况下，已上市产品与发行人产品 HR001 的数据之间不能做简单比较。其中，差异情况对临床数据的影响举例如下：

1、ECOG 评分标准 Zubrod-ECOG-WHO（ZPS，5 分法），是从患者的体力来了解

其一般健康状况和对治疗耐受能力的指标，评分越高，患者的体力状况越差。HR001 入组患者的 ECOG 评分标准为 0-2 分，而奕凯达与倍诺达 ECOG 评分标准为 0-1 分。入组患者较差的体力状况对临床疗效及安全性数据可能存在一定影响。

2、在疗效评估时，根据 2021 年 1 月发布的《抗肿瘤药临床试验影像评估程序标准技术指导原则》，“在开放性设计的临床试验中，研究者可能对试验组受试者产生倾向获益的预期，由此可能导致研究的影像评估结果出现潜在的偏倚或倾向性。……当拟支持注册的关键研究存在以下情况时，建议使用独立影像评估：(1)单臂设计的试验……”。目前临床试验中疗效评估方式主要包括 IRC 评估或研究者评估，IRC 独立于各临床试验中心（医疗机构）及试验发起机构/人，IRC 评估是一种对主观临床试验数据进行独立评估的、科学的试验数据评估方法，可能提高评估结果的客观性。根据《抗肿瘤药临床试验影像评估程序标准技术指导原则》《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》中说明等相关要求，单臂试验应设立不受研究者影响的独立审评委员会（IRC），对临床终点进行判读并作为主要终点的判定标准或对研究者评估的结果进行敏感性分析，HR001 治疗 r/r NHL 的 II 期临床试验疗效评估由独立评审委员会（IRC）基于 Lugano2014 标准评估，而奕凯达、倍诺达在上市申请技术审评报告中主要疗效终点是由研究者基于 Lugano2014 标准评估。不同的疗效评估方式对临床疗效数据可能存在一定影响。

3、在 CRS 分级评估时，早期 CAR-T 细胞治疗临床试验中，常用 Lee 分级标准和 Penn 分级标准，目前主要采用 2018 年在美国移植和细胞治疗协会 ASTCT（American Society for Transplantation and Cellular therapy）制定的免疫细胞疗法相关的 CRS 新的分级标准 ASTCT2018 评级标准，不同的分级标准可能会影响 CRS 的分级数据。Lee 分级标准和 Penn 分级标准中部分定义不够明确，同一个分级标准中临床医生可作出不同的主观判断。对于同一个患者，采用不同的分级标准，CRS 的级别也可能不同。ASTCT2018 评级标准根据体温、血压、血氧等指标来进行分级，简单易行，该分级标准已经被国内外诸多指南采用。HR001 治疗 r/r NHL 的 CRS 分级评估标准为目前 CAR-T 细胞治疗临床试验中最新国际通用的 ASTCT 2018 分级标准，而奕凯达、倍诺达在上市申请技术审评报告中 CRS 分级评估标准是早期 CAR-T 细胞治疗临床试验采用的 Lee 分级标准。不同的 CRS 分级标准对临床疗效数据可能存在一定影响。

综上，HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症与国内两款已上市产品相比，临床主要数据各

有高低，疗效与安全性相当。由于缺乏随机头对头临床试验数据，各产品的临床数据差异受临床试验方案中的入排标准、疗效评估标准、CRS 分级标准等多种因素的综合影响，仅仅比较临床主要数据难以体现技术、工艺等方面存在的差异。

二、自主开发的铰链区/共刺激域结构以及对信号转导结构域进行的优化调整在发行人 CAR-T 产品性能和技术优势上的具体体现

发行人考虑到 CAR 结构稳定性、CAR 的表达效率以及共刺激信号稳定传导等因素，在 HR001 结构上自主开发了 CD8 α /CD28 的铰链区/共刺激域结构，并对 CD3 ζ 信号转导结构域进行了优化调整。

铰链区的功能是为 CAR 分子提供克服空间障碍的灵活性，允许抗原结合域进入目标表位。铰链区长度和组成的差异会影响 CAR 分子的表达、柔韧性，以及信号传导和表位识别效率等方面，最终影响 CAR 分子的功能。CAR 分子中的共刺激结构域负责给 T 细胞提供第二个激活信号，CAR-T 细胞治疗产品中最常见的共刺激域是 CD28 和 4-1BB。CAR 分子中的信号转导结构域可启动 T 细胞激活信号，CD3 ζ 为最常用的 CAR 分子信号转导结构域。发行人基于对 CAR 结构的理解，分别对 CAR 分子结构中铰链区以及 CD3 进行了设计调整，具体如下：

（一）发行人在铰链区的结构设计以提高 CAR 结构稳定性及 CAR-T 细胞的靶向性

CAR-T 细胞活化与铰链区长度有关，调整铰链区的长度可以使 CAR-T 细胞和靶细胞处于合适距离⁷。发行人认为更长的铰链区，有利于 scFv 克服空间位阻，进而有效结合抗原。基于上述考虑，发行人自主开发了区别于已上市产品的 CD8 α /CD28 的铰链区/共刺激域结构，适当延长了铰链区长度，以提高 CAR 结构稳定性及 CAR-T 细胞的靶向性。

（二）发行人在 CD3 ζ 信号转导结构域做了调整，以实现 CAR 信号稳定传导，从而实现 CAR-T 细胞的平稳激活，提高其在体内的存续时间

CD3 ζ 参与 CAR 同源二聚体的形成，有助于 CAR 分子的活化，但过度二聚化也可能导致 CAR 分子的过度激活，进而导致 CAR-T 细胞过快的耗竭及过多的细胞因子的释放，影响 CAR-T 产品在体内的续存时间和临床疗效，且可能导致更严重的毒副作用。

⁷ Guest R D, Hawkins R E, Kirillova N, et al., Journal of immunotherapy, 2005, 28 (3) : 203-211.

发行人对 CD3 ζ 结构氨基酸序列进行了优化调整，以调低 CAR 分子的二聚化，减缓 CAR-T 细胞的过度激活及其引起的过多的细胞因子释放带来的毒副作用，提高 CAR-T 细胞在体内的存续时间。

（三）发行人在 CD28 共刺激域的结构设计有望降低 CAR 分子的内化，提高 CAR 分子的稳定表达，从而增强 CAR-T 细胞的功能

CAR-T 细胞表面 CAR 分子的内化对 CAR-T 细胞的功能产生一定影响。当患者的 CAR-T 细胞接触抗原后，可诱导 CAR-T 细胞表面的 CAR 分子内化，CAR 的内化可进一步引起 CAR 降解，从而导致 CAR-T 细胞功能减弱⁸。发行人在 CD28 共刺激域结构中对两个氨基酸做了调整，以降低 CAR 分子的内化效应，提高 CAR 分子在细胞表面的稳定表达，从而增强 CAR-T 细胞功能。

发行人研究结果显示，HR001 的 CAR-T 细胞在不同效靶比情况下，均有明显的杀伤作用，对靶细胞的杀伤能力逐渐增强（效靶比为 1:1，3:1，10:1 时的杀伤效率分别为 14.26%，64.39%，89.39%）；与靶细胞共培养后，细胞因子 IFN- γ 和 IL-2 阳性比例分别上升到 78.1%、58.1%，CAR-T 细胞与 CD19⁺细胞共培养组均有明显增殖，扩增倍数可达 8 倍左右。上述结果提示了采用了自主开发的铰链区/共刺激域结构以及对信号转导结构域优化调整后的 HR001 的药物开发价值。结合前期 IIT 数据、I 期及 II 期临床试验中已获得的数据，HR001 的安全性及有效性已得到初步验证。

三、采用稳定转染技术生产逆转录病毒载体相比瞬时转染技术生产慢病毒载体是否具有更高的技术壁垒；在稳定转染技术具备更多优点的情况下，已上市的 CAR-T 产品多数采用瞬时转染技术的原因

（一）稳定转染技术生产逆转录病毒载体与瞬时转染技术生产慢病毒载体的技术壁垒

生产 CAR-T 的关键步骤之一是往 T 细胞内导入 CAR 基因，从而使得 T 细胞具备靶向杀伤肿瘤和特异性增殖的功能，目前已获批上市的 CAR-T 产品所采用 CAR 转导方式均为病毒载体。病毒载体类型主要有慢病毒载体和逆转录病毒载体，其生产方式主要包括瞬时转染技术及稳定转染技术。

稳定转染技术与瞬时转染技术由于其技术特点不同，两者的技术壁垒主要体现在

⁸ 《CAR-T 细胞免疫治疗学》，黄河、徐开林、周剑锋等

CAR-T 细胞成药的不同阶段。相较而言，稳定转染技术的技术壁垒主要体现在产品开发初期研发阶段（IND 申报前），瞬时转染技术的技术壁垒主要体现在产品开发后期（较大规模临床试验）及商业化阶段。稳定转染与瞬时转染两种技术路径目前在学术界和工业界均有应用，在不同应用场景中各有优劣，稳定转染技术的基因可持续稳定表达，更适用于长期应用及大规模产业化生产阶段；瞬时转染技术中基因瞬时短暂表达，灵活便捷，更适用于小规模实验级研发阶段。两种技术路径的壁垒体现在病毒载体研发生产的不同阶段，具体如下：

稳定转染技术生产病毒载体的技术壁垒主要体现在产品开发初期研发阶段（IND 申报前）建立完整的稳转细胞株技术平台及质控体系，在研发阶段构建、筛选单克隆稳转细胞株并在 GMP 环境下建立稳转细胞株三级细胞库，具体包括：1、建立高效的稳转细胞构建体系，获得 CAR 阳性率高、细胞状态良好的稳转细胞群；2、建立完善的单克隆稳转细胞株筛选和评价体系，筛选出产毒能力高且在连续传代几十代次后仍可稳定生长并保持高产毒能力的单克隆稳转细胞株；3、在 GMP 环境下建立单克隆稳转细胞株三级细胞库及其质量控制体系，得到可规模化制备病毒载体、质量均一、细胞活性好的三级细胞库。发行人已经建立了成熟的稳转细胞株开发系统，可以实现针对不同的 CAR-T 产品快速开发相应的稳转细胞株。

瞬时转染技术生产病毒载体的技术壁垒主要体现在产品开发后期（较大规模临床试验）及商业化阶段病毒载体需求量大时，如何在GMP环境下规模放大，生产批间差异小的病毒载体，具体包括：1、建立宿主细胞库和相应的质量控制体系；2、建立需独立场地的多个质粒的菌株库、大规模发酵平台、质粒纯化及相应的质控体系；3、建立宿主细胞大规模培养工艺平台、多质粒瞬时转染技术平台；4、建立病毒载体的收集、纯化和浓缩平台，以去除大量过剩的质粒和转染试剂、病毒载体浓缩和除菌过滤等。开发上述系统需要多个GMP场地、大量GMP转染试剂，建立多个工序的工艺体系，生产流程长，质量控制节点多。每个产品不同批次的病毒载体生产均需从宿主细胞扩增开始，进行瞬时转染、病毒载体纯化等环节，批次间稳定性控制难度较大，需要通过大量工艺优化实验，控制其批间差异，满足产品的质量规范。

（二）在稳定转染技术具备更多优点的情况下，已上市的 CAR-T 产品多数采用瞬时转染技术的原因

瞬时转染技术及稳定转染技术均为 CAR-T 产品病毒载体生产应用的主流技术，目

前全球已上市的 8 款 CAR-T 细胞治疗产品中，3 款采用稳定转染技术，5 款采用瞬时转染技术，稳定转染技术和瞬时转染技术均是病毒载体制备的主要方式。稳定转染技术的基因可持续稳定表达，更适用于长期应用及大规模产业化生产阶段。根据公开资料，2022 年全球销售额最高的 CAR-T 产品为 Yescarta，其全年销售额为 11.6 亿美元，该产品采用稳定转染技术生产逆转录病毒载体。已上市的 CAR-T 产品采用瞬时转染技术的原因主要为：

瞬转技术路径不需要建立和优化稳转细胞株及三级细胞库，可以快速包装出病毒载体用于药效学研究，而稳转技术路径需要先掌握稳转细胞株及三级细胞库技术，需要较长的时间和专业的经验。在早期 CAR-T 研究中，病毒载体的需求量不高，大规模制备病毒载体技术通常不是优先考虑因素，瞬转技术可以更快推动前期研究和临床验证，因此被较多公司采用。商业化阶段需要大规模的病毒载体，此时规模化生产可能成为瓶颈。根据蓝鸟（BLUE.NASDAQ）的年报披露，CAR-T 生产的关键原材料（如病毒载体、质粒等）的供应商数量有限，且其面临原材料供应短缺的风险。但是对于早期采用瞬时转染技术申报并开展临床试验的产品，如其在后续研发中将瞬时转染技术变更为稳定转染技术，将会涉及关键原料的重大工艺变更，实现变更的难度大。

CRB Horizons 的细胞基因治疗报告中指出，虽然超过 80%的调查对象仍采用瞬时转染技术生产病毒载体，但有 65%的受访者表示鉴于稳定转染技术更低的原材料成本及更容易规模化生产，正在开发或打算开发稳定转染技术。同时，开展稳定转染技术的研究与开发工作需要考虑开发稳定转染技术的时间成本。企业在选择病毒载体生产路径时需结合自身企业情况与研发时间成本及商业化生产阶段成本因素进行综合考量。

发行人在早期研发阶段对 Juno Therapeutics、Kite Pharma 和诺华公司的病毒载体制备技术路径进行了分析，认为稳定转染技术生产的病毒载体批次间稳定性好，更适合大规模商业化生产。发行人从技术可实现性、研发时间成本和产品未来商业化阶段规模化生产综合考虑，选择了稳定转染技术路径。凭借具有分子生物学及细胞生物学等专业背景的技术团队，发行人在 HR001 的药学研究过程中，经过大量实验经验积累、技术优化及工艺开发，攻克了稳转细胞株构建、单克隆细胞株筛选与评价、三级细胞库质量控制体系等一系列技术难点。在 HR001 进行 IND 申报时，发行人已经掌握了病毒载体的稳定转染技术，并应用于 HR001 的 IND 申报及后续产品的研发中。

四、非病毒载体 CAR-T 疗法的技术发展及研发进展情况，在有效性、安全性、生产成本等方面与病毒载体 CAR-T 疗法的比较情况，对发行人 CAR-T 产品未来商业化进展产生的影响

（一）非病毒载体 CAR-T 疗法的技术发展及研发进展情况

非病毒载体 CAR-T 疗法为无需使用病毒载体将 CAR 分子基因转导到 T 细胞的 CAR-T 疗法⁹，非病毒载体主要分为转座子载体、mRNA、定点基因编辑系统等。根据 CDE 数据显示，截至 2022 年 12 月 31 日，有 1 项登记关于非病毒载体 CAR-T 疗法的临床试验，具体情况如下：

产品名称	申办者	适应症	靶点	临床进展
非病毒载体靶向 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液	上海细胞治疗集团	CD19 阳性的成人 r/r DLBCL	CD19	I 期

注：上海邦耀生物的靶向 CD19 非病毒 PD1 定点整合 CAR-T 细胞注射液于 2023 年 1 月 29 日的临床试验在 CDE 公示

信息来源：灼识咨询

根据上表所示，中国非病毒载体 CAR-T 疗法的临床研发项目数量较少，进入临床的项目仍处于早期临床试验阶段，疗效及安全性尚未得到临床验证，其商业化存在不确定性。

（二）非病毒载体 CAR-T 疗法在有效性、安全性、生产成本等方面与病毒载体 CAR-T 疗法的比较情况

1、非病毒载体 CAR-T 疗法在有效性及安全性方面与病毒载体 CAR-T 疗法的比较

有效性方面，非病毒载体 CAR-T 疗法已经在研究者发起的临床试验中显示出一定的有效性^{10,11,12}，但能否展现出与病毒载体 CAR-T 疗法可比的疗效仍需要进一步用于药品审评的临床试验验证。目前，中国境内尚无已披露的非病毒载体 CAR-T 用于药物审评的临床试验数据。

安全性方面，整体而言，非病毒载体比病毒载体潜在的安全性风险较低，但非病毒载体 CAR-T 疗法的安全性仍有待进一步临床试验的验证。具体而言，转座子载体中的

⁹ Moretti A, Ponzo M, Nicolette CA,. Front Immunol. 2022 Jun 9;13:867013.
¹⁰ Zhang J, Hu Y, Yang J, et al., Nature, 2022, 609 (7926) : 369-374.
¹¹ Kebriaei P, Singh H, Huls M H, et al., J Clin Invest, 2016, 126 (9) : 3363-76.
¹² Magnani C F, Gaipa G, Lussana F, et al., J Clin Invest, 2020, 130 (11) : 6021-6033.

Sleeping Beauty (SB) 转座系统通过随机方式将外源基因整合入细胞基因组中，无基因位点偏好性¹³，理论致瘤风险较病毒载体低；PiggyBac (PB) 转座系统外源基因插入位点偏好性与病毒载体类似¹⁴；mRNA 载体通常不会将外源基因整合入细胞基因组中，脱靶毒性持续时间短，理论致瘤风险低^{15,16}；定点基因编辑技术外源基因随机插入致癌相关基因的风险较低，然而存在一定的脱靶风险¹⁷。

2、非病毒载体 CAR-T 疗法在生产成本方面与病毒载体 CAR-T 疗法的比较

一般而言，非病毒载体生产的制造成本较病毒载体低¹⁸。然而，非病毒载体常用电穿孔技术，可造成细胞大量损伤和死亡，影响后续 CAR-T 细胞扩增和活性，此外，经 mRNA 转导的 CAR 基因表达持续时间短，相应 CAR-T 产品需重复给药¹⁹，上述问题导致 CAR-T 产品生产成本仍可能较高。目前市场上尚无已商业化的非病毒载体 CAR-T 疗法，其商业化时的生产成本与病毒载体 CAR-T 疗法的比较仍有待进一步验证。

综上，非病毒载体 CAR-T 疗法的研发处于较为早期的阶段，疗效及安全性尚未得到临床验证，其商业化存在较大不确定性。一般而言，非病毒载体生产的制造成本较病毒载体低，非病毒载体 CAR-T 疗法可能存在 CAR 阳性率较低等问题，且尚未商业化，其商业化时的生产成本与病毒载体 CAR-T 疗法的比较仍有待进一步验证。短期内，非病毒载体 CAR-T 疗法不会对发行人 CAR-T 产品未来商业化产生重大不利影响。

五、主要生产设备和材料采购单价与市场价格的比较情况，是否存在较大差异及其原因，进一步分析主要设备和材料未来价格波动对发行人生产经营产生的影响；结合贸易形势及疫情影响，说明是否存在境外采购风险，发行人针对主要生产设备和材料存在进口依赖所采取的计划和措施

（一）主要生产设备和材料采购单价与市场价格的比较情况，是否存在较大差异及其原因，进一步分析主要设备和材料未来价格波动对发行人生产经营产生的影响

截至报告期末，发行人主要生产设备采购价格与市场价格的比较情况如下：

序号	设备名称	账面原值 (万元)	数量 (台)	采购均价 (万元)	市场价格 (万元)	差异率
----	------	--------------	-----------	--------------	--------------	-----

¹³ Vigdal T J, Kaufman C D, Izsvák Z, et al., J Mol Biol, 2002, 323 (3) : 441-52.

¹⁴ Sandoval-Villegas N, Nurieva W, Amberger M, et al., Int J Mol Sci, 2021, 22 (10) .

¹⁵ Tchou J, Zhao Y, Levine B L, et al., Cancer Immunol Res, 2017, 5 (12) : 1152-1161.

¹⁶ Bozza M, De Roia A, Correia M P, et al., Sci Adv, 2021, 7 (16) .

¹⁷ Wienert B, Cromer M K, Frontiers in Genome Editing, 2022.

¹⁸ Magnani CF, Gaipa G, Lussana F, et al., J Clin Invest. 2020 Nov 2;130 (11) :6021-6033.

¹⁹ Maus M V, Haas A R, Beatty G L, et al., 2013, 1: 26-31.

序号	设备名称	账面原值 (万元)	数量 (台)	采购均价 (万元)	市场价格 (万元)	差异率
1	细胞处理仪	514.24	6	85.71	99.12	-13.53%
2	无菌接管机	430.97	11	39.18	42.92	-8.72%
3	磁力架	245.50	7	35.07	36.23	-3.18%
4	细胞计数仪	141.77	9	15.75	20.36	-22.61%
5	摆床/生物反应器	140.18	3	46.73	43.79	6.70%
6	流式细胞仪	133.62	1	133.62	115.05	16.15%
7	离心机	111.12	12	9.26	9.51	-2.58%
8	全自动洁净服洗衣机	90.27	4	22.57	23.89	-5.52%
9	无菌隔离器	85.84	1	85.84	99.55	-13.77%
10	尘埃粒子计数器	84.96	12	7.08	8.85	-20.00%

注：主要生产设备为截至报告期末账面原值前十大生产设备；市场价格为采购同期该设备生产商面向终端市场常规销售价格上下限平均值或同一设备其他供应商向发行人的平均报价

截至报告期末，发行人主要生产设备中细胞计数仪采购价格较市场价格低 22.61%、尘埃粒子计数器采购价格较市场价格低 20.00%、无菌隔离器采购价格较市场价格低 13.77%、细胞处理仪采购价格较市场价格低 13.53%，主要系向相应设备供应商采购金额较大且有持续采购意向，获得较优的采购折扣；流式细胞仪采购价格较市场价格高 16.15%，主要系采购设备在标准配置的基础上选配更多功能，价格较高。其他设备采购价格与市场价格差异较小，均在 10%以内。发行人主要生产设备采购单价与市场价格不存在重大差异。

2021 年下半年，发行人 CAR-T 临床试验用药的生产逐步由张江实验基地转移至金山生产基地，2022 年起全部于金山生产基地生产。2022 年 1-6 月，发行人生产环节中的主要材料采购价格与市场价格的比较情况如下：

序号	原材料名称	采购金额 (万元)	采购数量	采购均价 (元)	市场价格 (元)	差异率
1	细胞处理仪套件	120.35	480	2,507.37	3,097.30	-19.05%
2	冻存袋	65.29	2,952	221.16	239.20	-7.54%
3	重组人纤连蛋白片段	54.61	48	11,377.43	12,010.10	-5.27%
4	变性乙醇	40.01	1,242	322.12	340.69	-5.45%
5	一次性使用囊式过滤器	30.18	550	548.67	606.20	-9.49%
6	支原体检测试剂盒	27.92	8	34,897.35	36,911.05	-5.46%

序号	原材料名称	采购金额 (万元)	采购数量	采购均价 (元)	市场价格 (元)	差异率
7	细胞培养袋	24.72	359	688.50	733.60	-6.15%
8	储液袋	22.94	1,080	212.39	194.70	9.09%
9	过氧化氢溶液	21.85	492	444.16	442.50	0.38%
10	磁珠	21.24	4	53,097.35	59,654.05	-10.99%

注：主要原材料为 2022 年 1-6 月生产环节采购的前十大原材料；市场价格为采购同期该原材料生产商面向终端市场常规销售价格上下限平均值或同一原材料其他供应商向发行人的平均报价

2022 年 1-6 月，发行人采购原材料种类超过 700 种，采购内容较为分散，生产环节主要材料中细胞处理仪套件采购价格较市场价格低 19.05%、磁珠采购价格较市场价格低 10.99%，主要系向相应材料供应商采购金额较大且有持续采购意向，获得较优的采购折扣。其他生产环节主要材料采购价格与市场价格差异较小，均在 10%以内，不存在重大差异。

发行人采购的原材料及设备主要为通用型原材料及设备，与主要供应商建立了长期稳定的合作关系，保证采购的及时性，同时市场上可供选择的供应商数量较多、供应量充足，市场竞争比较充分。发行人 2022 年临床试验用药生产、培训、工艺转移等完整生产批次已超过 150 次。根据发行人的成本拆分，在 150 例/年的产量下，直接材料、设备折旧合计占比为 32.93%，相对较低；假设材料、设备价格均上浮 10%，直接材料、设备折旧合计占比约为 35.07%，增加 2.14%，影响较小，预计主要生产设备和材料未来价格波动对发行人生产经营不会产生重大不利影响。

（二）结合贸易形势及疫情影响，说明是否存在境外采购风险，发行人针对主要生产设备和材料存在进口依赖所采取的计划和措施

报告期内，发行人采购进口材料设备等产品并非向国外供应商直接进口，而是通过国内代理商或经销商采购，采购内容主要为通用型材料设备，代理商或经销商在国内设有仓库并储备一定的库存。目前发行人对材料设备的采购均正常进行，未受到进口限制。截至 2022 年末，发行人金山生产基地已启用 14 个 CAR-T 产品生产车间和 3 个病毒载体生产车间，并配备了必要的生产设备，CAR-T 产品制备产能达到 650 例/年，可以满足临床试验用药制备及产品初上市后商业化生产需要，预计未来 2 年内无大规模采购生产设备的需求。发行人对关键材料进行安全库存管理，备货足够满足 6 个月的生产需要。报告期内，发行人未出现因国际贸易形势变化、疫情影响导致相关商品采购价格大幅上

涨或延迟到货、断供从而影响正常生产经营的情形，境外采购风险相对较小。

为进一步降低针对主要生产设备和材料的进口风险、降低进口采购对公司生产经营的影响，发行人采取了以下主要措施：1、积极拓展国外不同地区的生产商、国内的代理商或经销商，多元化生产地、采购地，降低因不可控因素导致的采购风险；2、根据生产经营计划及市场环境，动态调整安全库存储备量，保障生产经营的稳健开展；3、积极探索国产替代并制定实施方案，目前双扉脉动真空灭菌柜、无菌隔离器、生物安全柜、冻存袋、储液袋等主要材料设备已逐步实现国产替代，细胞处理仪及套件、无菌接管机、离心机、细胞培养袋等主要材料设备计划在 2023 年内完成国产产品的试用论证，稳步推进国产替代。

六、请保荐机构核查上述问题并发表明确意见

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构履行了以下主要核查程序：

1、访谈发行人核心技术人员，了解发行人产品的核心技术路径情况、CAR 结构设计情况及病毒载体生产技术情况等；

2、查看发行人已授权专利，核查发行人自主开发的铰链区/共刺激域结构以及对信号转导结构域进行的优化调整的具体情况；

3、通过公开资料及访谈发行人核心技术人员了解 CAR-T 产品的技术路径；

4、通过药物试验登记与信息公示平台、获取奕凯达、倍诺达的上市技术审评报告及药品说明书，了解奕凯达、倍诺达的临床试验入排标准、疗效评估方式及 CRS 标准等方面与发行人产品的差异；

5、通过药物试验登记与信息公示平台，查询境内非病毒载体 CAR-T 疗法的研发进展，并通过公开资料、学术文献及相关研究报告，了解非病毒载体 CAR-T 疗法的机制原理及在有效性、安全性和生产成本等方面与病毒载体 CAR-T 疗法的比较情况；

6、获取发行人固定资产台账及主要生产设备和材料的采购明细，查阅发行人主要生产设备和材料的生产商或代理商提供的市场价格资料、其他供应商向发行人出具的报价，分析与发行人的采购价格存在差异的原因及合理性；

7、访谈发行人采购负责人及管理层，了解报告期内主要生产设备和材料采购价格

波动情况、贸易形势及疫情对采购及生产经营的影响，分析境外采购风险；

8、访谈发行人管理层，了解针对主要生产设备和材料存在一定进口依赖所采取的计划 and 措施。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、HR001 治疗 r/r B-NHL 与已获批上市的同类 CAR-T 产品技术路径不存在重大差异。HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症与国内两款已上市产品相比，临床主要数据各有高低，疗效与安全性相当。由于缺乏随机头对头临床试验数据，各产品的临床数据差异受临床试验方案中的入排标准、疗效评估标准、CRS 分级标准等多种因素的综合影响，仅仅比较临床主要数据难以体现技术、工艺等方面存在的差异；

2、自主开发的铰链区/共刺激域结构以及对信号转导结构域调整后的 HR001，结合前期 IIT 数据、I 期及 II 期临床试验中已获得的数据，HR001 的安全性及有效性已得到初步验证；

3、稳定转染与瞬时转染两种技术的壁垒体现在病毒载体研发生产的不同阶段，已上市的 CAR-T 产品有 5 款采用瞬时转染技术，主要原因为：瞬转技术路径不需要建立和优化稳转细胞株及三级细胞库，可以快速包装出病毒载体用于药效学研究；

4、非病毒载体 CAR-T 疗法的研发处于较为早期的阶段，疗效及安全性尚未得到临床验证，其商业化存在较大不确定性。在短期内，非病毒载体 CAR-T 疗法不会对发行人 CAR-T 产品未来商业化产生重大不利影响；

5、发行人主要生产设备和材料采购价格与市场价格不存在重大差异，预计主要生产设备和材料未来价格波动对发行人生产经营不会产生重大不利影响。发行人已针对主要生产设备和材料存在一定进口依赖采取计划和措施，境外采购风险相对较小。

5.2 根据问询回复,行业内针对 CAR-T 领域的专利布局主要集中在前端技术研发、产业链布局以及平台型技术等方面,发行人亦针对上述方面取得了发明专利等知识产权,发行人 HR001、HR003、HR004 的 CAR 序列、载体工具、工序,在中国地区享有自由实施权,其技术方案没有落入现有第三方中国授权有效专利权利要求的保护范围。

请发行人说明:除 CAR 序列、载体工具、工序外,CAR-T 从研发到制备和检测等其他环节所需的发明专利等知识产权情况,如生产工艺等,公司在上述环节的专利布局情况,是否依赖第三方的底层技术及相关知识产权,是否存在侵权风险。

请保荐机构、发行人律师核查上述问题并发表明确意见。

回复:

一、除 CAR 序列、载体工具、工序外,CAR-T 从研发到制备和检测等其他环节所需的发明专利等知识产权情况,如生产工艺等,公司在上述环节的专利布局情况,如生产工艺等,公司在上述环节的专利布局情况,是否依赖第三方的底层技术及相关知识产权,是否存在侵权风险

(一)除 CAR 序列、载体工具、工序外,CAR-T 从研发到制备和检测等其他环节所需的发明专利等知识产权情况

CAR-T 的研发环节主要包括抗体序列筛选和验证、CAR 结构设计及 CAR 细胞功能检测,其中主要涉及 CAR 结构(包括《恒润达生-核心在研产品 FTO 分析报告》中涉及的发行人已进入临床试验阶段的研发管线产品对应的 CAR 序列)及各功能域的设计、抗体筛选技术、抗体功能检测评价方法、CAR 或 CAR-T 细胞功能检测评价方法等知识产权。

CAR-T 的制备环节主要包括病毒载体制备、细胞制备,其中主要涉及 CAR-T 产品相关的病毒载体、细胞制备工序(包括《恒润达生-核心在研产品 FTO 分析报告》中涉及的发行人已进入临床试验阶段的研发管线产品使用的逆转录病毒载体及工序)以及相关物料、设备等知识产权。

CAR-T 的检测环节主要包括产毒细胞株、病毒液和 CAR-T 细胞注射液的检测,其中涉及 CAR-T 产品及其相关病毒载体、细胞的放行检测方法等知识产权。

在 CAR-T 从研发到制备和检测各环节中，对于 CAR 结构及各功能域设计、CAR 或 CAR-T 细胞功能检测及评价方法、病毒载体制备工序、细胞制备工序、制备环节相关物料与设备、CAR-T 产品及其相关病毒载体和细胞放行检测方法，发行人通过申请专利进行保护并相应取得部分知识产权；由于 CAR-T 细胞治疗药物的临床安全性、有效性和可重复性与 CAR-T 细胞制备过程中的活性控制密切相关，对工艺流程和质控标准较高，对于前述环节中涉及的工艺设计、生产工艺参数数值、操作条件、配方等关键技术信息，发行人通过商业秘密的形式予以保护。

（二）发行人在上述环节的专利布局情况

截至 2022 年 6 月 30 日，发行人在上述 CAR-T 产品研发、制备及检测环节的境内专利布局情况如下：

1、研发环节

发行人共拥有与 CAR 结构及各功能域设计相关的 17 项已授权境内发明专利，申请中境内发明专利 46 项，在 CAR 或 CAR-T 细胞功能检测及评价方法相关的申请中境内发明专利共 10 项。

序号	专利名称	专利号/申请号	专利状态
与 CAR 结构及各功能域设计相关的已授权、申请中境内发明专利			
1	靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途	201610377871.4	已授权
2	靶向 GPC3 的嵌合抗原受体及其用途	201610504698.X	已授权
3	靶向间皮素的嵌合抗原受体及其用途	201610835658.3	已授权
4	靶向 CD123 的嵌合抗原受体及其用途	201610858454.1	已授权
5	靶向 CD22 的嵌合抗原受体及其用途	201610913527.2	已授权
6	靶向 BCMA 的嵌合抗原受体及其用途	201610932365.7	已授权
7	靶向 B 细胞成熟抗原的嵌合抗原受体及其用途	201610943985.0	已授权
8	靶向 CD19-41BB-tEGFR 的嵌合抗原受体及其用途	201610987904.7	已授权
9	靶向 CD19-CD28-tEGFR 的嵌合抗原受体及其用途	201611026631.6	已授权
10	一种培养 CD19CAR-iNKT 细胞方法及用途	201611116333.6	已授权
11	一种混合 CART 细胞的制备方法和应用	201611202661.8	已授权
12	靶向 CD19 嵌合抗原受体并对其双重修饰的方法及其用途	201710040361.2	已授权
13	靶向 mesothelin 的嵌合抗原受体并对其双重修饰的方法和用途	201710158195.6	已授权
14	靶向 mesothelin 的第四代嵌合抗原受体的制备方法和用途	201710160415.9	已授权

序号	专利名称	专利号/申请号	专利状态
15	靶向 mesothelin 的嵌合抗原受体并联合表达 IL-15 的方法和用途	201710264202.0	已授权
16	抗人 MSLN 抗体以及靶向 MSLN 的免疫效应细胞	202010683324.5	已授权
17	一种特异性结合 CD276 的抗体或其抗原结合片段及其制备方法和应用	202111178993.8	已授权
18	靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途	201910012631.8	申请中
19	靶向 CD19 的嵌合抗原受体并联合表达 IL-15 的方法和用途	201710269071.5	申请中
20	靶向 CD19 的嵌合抗原受体及联合表达抗 PD1 抗体可变区的方法和及其用途	201710341236.5	申请中
21	靶向 NY-ESO-1 的 T 细胞受体联合表达 PD1 抗体可变区及其用途	201710341203.0	申请中
22	一种靶向 Mesothelin 的嵌合抗原受体并对其两种修饰的方法及其用途	201710345016.X	申请中
23	靶向 Mesothelin 的嵌合抗原受体并联合表达抗 PD1 抗体的方法及其用途	201710459212.X	申请中
24	一种等比例混合两种靶点 CART 细胞的制备方法及应用	201710686416.7	申请中
25	一种双靶向嵌合抗原受体及其用途	201710737920.5	申请中
26	靶向人源化 mesothelin 的嵌合抗原受体的方法和用途	201710834900.X	申请中
27	一种靶向人源化 mesothelin 的嵌合抗原受体的方法和用途	201710835539.2	申请中
28	一种靶向全人源化 mesothelin 的嵌合抗原受体的方法和用途	201710843745.8	申请中
29	靶向人源化间皮素的嵌合抗原受体方法和用途	201810390014.7	申请中
30	靶向 CD19 和 CD22 嵌合抗原受体及其用途	201810503222.3	申请中
31	靶向 GD2 的嵌合抗原受体及其用途	201810514895.9	申请中
32	靶向 ROR1 的嵌合抗原受体及其用途	201810523957.2	申请中
33	一种靶向 ROR1 的嵌合抗原受体及其用途	201810524376.0	申请中
34	靶向 CD30 的嵌合抗原受体及其用途	201810557762.X	申请中
35	靶向 CD33 的嵌合抗原受体及其用途	201810557900.4	申请中
36	靶向 MUC1 的嵌合抗原受体及其用途	201810558091.9	申请中
37	一种靶向 CD30 的嵌合抗原受体及其用途	201810560686.8	申请中
38	靶向 EGFR 的嵌合抗原受体及其用途	201810568227.4	申请中
39	靶向 CLL-1 嵌合抗原受体及其用途	201810633724.8	申请中
40	靶向 EGFRVIII 的嵌合抗原受体及其用途	201810755468.X	申请中
41	靶向鼠源的嵌合抗原受体及其用途	201810755811.0	申请中
42	靶向 GPC3 和 CD19 双靶点的嵌合抗原受体方法和用途	201810775724.1	申请中
43	靶向 mesothelin 和 CD19 双靶点的嵌合抗原受体方法和用途	201810776008.5	申请中
44	靶向嵌合抗原受体和嵌合共刺激受体方法和用途	201810811466.8	申请中

序号	专利名称	专利号/申请号	专利状态
45	一种靶向 EGFR 和 CD19 双靶点的嵌合抗原受体方法	201810951164.0	申请中
46	靶向 BCMA 和 CD19 嵌合抗原受体及其用途	201810755381.2	申请中
47	靶向新型 BCMA 的嵌合抗原受体及其用途	201811113018.7	申请中
48	靶向 APRIL 的嵌合抗原受体及其用途	201811113025.7	申请中
49	靶向 CD19 和 CD22 嵌合抗原受体	201811119156.6	申请中
50	靶向 CD123-BBz-IL1RN 的嵌合抗原受体	201811119865.4	申请中
51	靶向新型 GPC3 和 CD19 双靶点的嵌合抗原受体方法	201811264054.3	申请中
52	靶向间皮素和 CD19 双靶点的嵌合抗原受体方法	201811264059.6	申请中
53	混合 CD19 和 CD22 靶点 CART 细胞的制备方法	201811264060.9	申请中
54	一种靶向 CD22 的嵌合抗原受体方法及用途	201811412589.0	申请中
55	P60 抑制剂与 cart 细胞联合应用	201811562498.5	申请中
56	抗人 PD-1 抗体及其用途	202010493897.1	申请中
57	一种新型抗人 MSLN 抗体及其用途	202010683342.3	申请中
58	新型抗人 MSLN 抗体及其用途	202010683343.8	申请中
59	基于全人源及鼠源单链抗体的靶向 BCMA 的嵌合抗原受体及其用途	202110912161.8	申请中
60	一种特异性结合 Trop2 的抗体或其抗原结合片段及其制备方法和应用	202210664693.9	申请中
61	一种特异性结合人 CD318 的 VHH 抗体或其抗原结合片段及其制备方法和应用	202210664867.1	申请中
62	抗 CD70 纳米抗体及其用途	202210682312.X	申请中
63	抗 Trop2 纳米抗体及其用途	202210744603.7	申请中
与 CAR 或 CAR-T 细胞功能检测及评价方法相关的申请中境内发明专利			
64	一种评估 CART 细胞有效性的方法	201810888570.7	申请中
65	一种评估 CART 细胞安全性的方法	201810888439.0	申请中
66	一种评估 CART 细胞体内代谢的方法	201810889028.3	申请中
67	一种检测 CART 细胞针对靶抗原细胞因子的分泌的方法	201810535762.X	申请中
68	嵌合抗原受体亲和力检测方法	201810951161.7	申请中
69	一种嵌合抗原受体亲和力检测方法	201810951162.1	申请中
70	一种评估 CART 细胞输注后免疫毒性检测方法	201811113042.0	申请中
71	BCMA-CAR 亲和力检测方法	201811561839.7	申请中
72	CD19-CAR 亲和力检测方法	201811562172.2	申请中
73	一种 Nur77 GFP Jurkat 报告细胞系的构建方法及用途	202011638023.7	申请中

2、制备环节

发行人病毒载体制备技术对应的申请中境内发明专利共 4 项；细胞制备技术对应的申请中境内发明专利共 4 项；细胞制备相关物料对应的申请中境内发明专利共 1 项。

序号	专利名称	申请号	专利状态
病毒载体制备技术对应的申请中境内发明专利			
1	一种悬浮驯化 293T 细胞的方法	201710602248.9	申请中
2	一种检测 CAR 病毒相关滴度的方法	201811264042.0	申请中
3	靶向治疗血液病恶性肿瘤的研究方法	201811362951.8	申请中
4	一种假型化病毒载体颗粒	202110527705.9	申请中
细胞制备技术对应的申请中境内发明专利			
5	一种 CART 细胞制备方法	201810888988.8	申请中
6	膜整合型融合蛋白、含有其的细胞及用途	202210682304.5	申请中
7	纯化 T 细胞的方法及其用途	202210682294.5	申请中
8	一种快速制备 T 细胞的方法	202210705608.9	申请中
细胞制备相关物料对应的申请中境内发明专利			
9	一种嵌合抗原受体 T 细胞制剂及其低温保存制剂制备方法	201810390012.8	申请中

3、检测环节

放行检测方法对应的申请中境内发明专利共 3 项。

序号	专利名称	申请号	专利状态
1	一种 CART 细胞的放行检测方法	201710737326.6	申请中
2	一种 CART 细胞冻存液检定方法	201811362945.2	申请中
3	用于输注的 CART 细胞放行检测方法	201811362960.7	申请中

（三）是否依赖第三方的底层技术及相关知识产权

在 CAR-T 从研发到制备和检测环节中，发行人建立了完整的自主创新核心技术平台支持 CAR-T 细胞治疗产品全流程的研发与生产，主要包括抗体筛选和验证平台、CAR 结构设计平台、病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台和质量检验放行平台。前述核心技术平台系发行人基于行业通用技术进行独立研发、改进和创新取得的技术成果，发行人在上述环节中自主研发取得的主要突破具体如下：

序号	相关环节	核心技术平台	在通用技术基础上取得的主要突破
1	研发	抗体筛选和验证平台	基于行业通用的噬菌体展示技术等，发行人对高效感受态制备、文库连接效率技术及电转技术等步骤的参数进行了优化调整，构建超高效率感受态细胞，形成了大容量、高效率的抗体库构建技术，建立了 10^9 - 10^{11} 库容的全人源抗体库及纳米抗体库
			基于行业通用的 Tonic Signal 筛选技术、细胞共培养法、流式细胞术等，发行人结合自主构建的细胞系（Jurkat-Nur77-GFP、BxPC3 luc-GFP、U251 luc-GFP），建立了高效、可靠的 CAR-T 细胞体外功能验证体系
2		CAR 结构设计平台	基于行业通用的分子克隆技术等，发行人将自主研发的解决方案 Dualstim CAR [®] 、Thunderball CAR 等进行应用，实现了创新的 CAR 结构设计
3	制备	病毒载体规模化生产平台	基于行业通用的稳定转染技术、单克隆筛选技术等，发行人通过对病毒载体包装构成稳转细胞株的关键参数等工艺参数的精准调控及优化，建立自主的稳转细胞株构建、筛选及质量控制体系，可对细胞株进行高效的单克隆筛选、评价和检定，从而获得病毒载体包装能力高、稳定性好、病毒载体感染效率高的单克隆细胞株
			基于行业通用的产毒细胞株培养技术，发行人通过对于细胞培养工艺的进一步探究，摸索并优化细胞培养密度关键工艺参数，自主设计并建立三维多层矩阵式培养技术，可以为更大规模的细胞生长提供空间，从而提高了单位容积的病毒载体密度，在实现大规模病毒载体制备的同时还增加了病毒载体滴度
4		细胞治疗产品规模化生产平台	基于行业通用的细胞制备工艺，发行人通过对于相关工艺的进一步探究，根据临床试验期间生产端和临床端反馈的数据进行工艺优化，建立人员、设备、原材料、方法、环境等体系化的操作规程，并结合行业监管政策的相关要求，自主设计并建立了封闭化 CAR-T 细胞治疗产品制备系统、互不交叉的空气净化系统、信息化追溯系统及规模化细胞样品存储系统，降低了 CAR-T 细胞治疗产品引入污染的风险以及生产过程中出现的交叉和混淆的风险，并实现了发行人产品的可追溯管理以及细胞样品和产品的规模化存储，确保样品和产品的质量稳定性
5	检测	质量检验放行平台	基于行业通用的逆转录病毒检测技术以及质量源于设计（Quality by Design, QbD）的理念，结合国内外各项指导原则，发行人自主设计了针对逆转录病毒载体的序列特异性引物，独立开发了可复制性逆转录病毒（RCR）培养法和快检法的检测方法，对生产中的关键过程控制及终端产品检验放行进行了规范，全面保障产品的安全性

发行人在 CAR-T 细胞治疗产品的研发、制备和检测环节涉及的核心技术主要为发行人基于行业通用技术进行独立研发、改进和创新取得的技术成果，发行人 CAR-T 从研发到制备和检测等其他环节的核心技术和相应专利的形成不依赖于第三方的专有底层技术或知识产权。

（四）是否存在侵权风险

截至本问询回复出具日，发行人不存在侵犯第三方专利的情形，发行人侵犯第三方专利的风险较低，主要原因如下：

1、在 CAR-T 从研发到制备和检测各环节中，对于 CAR 结构及各功能域设计、CAR 或 CAR-T 细胞功能检测及评价方法、病毒载体制备工序、细胞制备工序、制备环节相关物料与设备、CAR-T 产品及其相关病毒载体和细胞放行检测方法，发行人通过申请专利进行保护。截至 2022 年 6 月 30 日，发行人已获得 17 项发明专利授权；

2、对于 CAR-T 从研发到制备和检测各环节涉及的工艺设计、生产工艺参数数值、操作条件、配方等 CAR-T 细胞产品生产的关键技术信息，发行人基于自主研发掌握并通过商业秘密的形式予以保护；

3、根据北京市嘉源律师事务所上海分所出具的《恒润达生-核心在研产品 FTO 分析报告》，发行人已进入临床试验阶段的研发管线产品对应的 CAR 结构组成（即序列）、所使用病毒载体工具（即逆转录病毒载体）、制备 CAR-T 生产过程/生产步骤（即工序）在中国境内不落入他人有效专利的保护范围；

4、发行人在 CAR-T 细胞治疗产品的研发、制备和检测环节涉及的核心技术主要为发行人基于行业通用技术进行独立研发、改进和创新取得的技术成果，发行人 CAR-T 从研发到制备和检测等其他环节的核心技术和相应专利的形成不依赖于第三方的专有底层技术或知识产权；

5、经公开信息检索，并结合上海市公共信用信息服务中心及上海仲裁委员会分别出具的《法人公共信用信息报告》及《涉仲案件查询回执》，截至本问询回复出具日，发行人不存在因知识产权侵权引起的诉讼、仲裁或其他纠纷，也不存在因涉及知识产权的侵权违法行为而受到行政处罚的情形；

6、发行人聘请了专职人员负责知识产权的申报、检索及风险监控等相关事宜，并制定一系列内部规章制度，明确规定了发行人的知识产权管理流程。根据发行人内部的知识产权管理规定，在开展研发工作前，均会对同领域的专利情况进行检索，在研发中规避可能涉及侵权的技术路线，以避免发行人产品在研发及未来上市销售过程中的侵权风险；

7、发行人对其在 CAR-T 细胞治疗产品的研发、制备和检测等相关环节涉及的技术进行了专利侵权风险自查，确认相关技术不落入第三方有效专利的保护范围，侵犯第三

方知识产权的风险较低。

二、核查程序及核查意见

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下主要核查程序：

- 1、查阅发行人的专利证书，提供的专利清单，以及查询知识产权局网站等信息，核查发行人申请的专利情况；
- 2、查询发行人的研发资料，了解其生产工艺设计、生产工艺参数设置等信息形成过程，访谈发行人的专利经理确认知识产权保护方式等；
- 3、查阅发行人专利经理对发行人在 CAR-T 细胞治疗产品的研发、制备和检测等相关环节涉及的技术专利侵权风险出具的自查报告；
- 4、查阅北京市嘉源律师事务所上海分所出具的《恒润达生-核心在研产品 FTO 分析报告》；
- 5、检索中国及多国专利审查信息查询网站（<http://cpquery.cnipa.gov.cn/>），查询发行人已进入临床阶段的 HR001、HR003 及 HR004 产品的核心技术对应的专利状态；
- 6、检索中国裁判文书网、中国执行信息公开网、中国市场监管行政处罚文书网、信用中国、企查查，查询发行人是否存在涉及知识产权侵权等的诉讼、争议或纠纷；
- 7、取得发行人出具的对于不涉及知识产权侵权等的重大诉讼、仲裁及行政处罚、对于其截至 2022 年 6 月 30 日申请中或已授权专利保护内容、其相关产品的研发设计和生产不依赖于第三方知识产权的说明。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

发行人对于 CAR-T 从研发到制备和检测等其他环节所涉及的核心技术和相应专利的形成不依赖于第三方的知识产权，截至本问询回复出具日，发行人不存在侵犯第三方专利的情形，发行人侵犯第三方专利的风险较低，发行人已于招股说明书之“第三节 风险因素”之“一、发行人相关的风险”之“（一）研发风险”之“8、知识产权保护风险”之“（2）侵犯第三方知识产权的风险”中披露了知识产权相关风险。

问题六 关于采购与供应商

根据申报材料，发行人现阶段原材料采购主要为研发试验用试剂、耗材等。报告期内，原材料采购金额分别为 964.48 万元、882.97 万元、3,011.77 万元和 1,460.62 万元。2019、2020 年，公司原材料采购金额相对较小，2021 年度，随发行人在研管线研发进度的推进，原材料采购金额大幅提升。

请发行人说明：（1）发行人向原材料主要供应商的采购模式、材料规格、采购价格与同行业可比公司是否存在显著差异；同类材料不同供应商价格是否存在显著差异；发行人与主要供应商之间的合作是否具备稳定性；（2）发行人对采购、消耗、结存原材料与研发进程匹配性的量化分析，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定；（3）发行人与原材料主要供应商之间是否存在关联关系或其他利益安排。

请保荐机构、申报会计师核查上述问题并发表明确意见。

回复：

一、发行人向原材料主要供应商的采购模式、材料规格、采购价格与同行业可比公司是否存在显著差异；同类材料不同供应商价格是否存在显著差异；发行人与主要供应商之间的合作是否具备稳定性

（一）发行人向原材料主要供应商的采购模式、材料规格、采购价格与同行业可比公司是否存在显著差异

1、采购模式

发行人向原材料主要供应商的采购模式与可比公司对比如下：

公司名称	采购模式
发行人	发行人制定了《采购管理规程》《招标管理规程》等相关操作规程，明确采购流程、合同审批执行及质量控制相关指引，确保采购决策流程透明；建立了完善的供应商评估和准入制度，确定合格供应商清单，确保物资或服务的质量；采购过程中关注采购方式、价格合理性、供应商的资信情况、采购数量是否与研发项目及生产经营目标相匹配，物资的规格、型号、技术指标是否满足行业标准和操作要求，是否有效控制库存等。采购执行人员根据不同情况选择合适的采购方式，包括比质比价、招标采购、议价采购、定向采购、直接采购以及紧急采购等
药明巨诺	公司从全球多个供货商采购原材料及物资，选择供货商时会考虑其质量、行业声誉及对相关监管机构的合规情况等要素，并将根据供应连续性风险评估与替代供货商建立必要的合作关系
科济药业	公司根据内部采购政策选择供货商时会考虑其成本及能力、产能、质量、交付、供货商资料及监管合规情况等要素；公司为运营采购的主要物资有充足的替代来源且质量及价格可比较，公司将制定替代的采购策略并在需要时与替代来源建立必要的业务关系

公司名称	采购模式
神州细胞	公司采购部门制定了公司《采购制度》《临床项目服务采购制度》《工程服务采购制度》和《供应商管理制度》，采购工作询价、比价、执行、付款等阶段均需要履行公司制定的相应审批程序；采购部门根据经审核批准的需求订单制定相应的采购计划并执行采购；采购人员根据需求部门提交的采购申请，综合考虑各物料的交货期、库存量确定订货时间，按需制定分批到货计划，在保证生产的情况下控制公司库房的储货量，确保公司通过对采购端的有效管理实现成本控制、质量保证以及相关风险管理
君实生物	公司下设采购部，按照 GMP 管理规范的要求对主要起始物料、辅料、包装材料进行采购，公司根据物料对产品质量影响程度的大小将物料分为关键物料 A 级、关键物料 B 级和一般物料等三类，其中对于关键物料 A 级和关键物料 B 级的采购需要选择经质量保证部门评估、审计、批准的合格供应商按批准的请购单进行采购；公司研发部门所用的化学试剂、关键耗材由研发部门自行按需采购；生产用的设施和设备、检验用的仪器由使用部门提出申请，审批后采购
微芯生物	公司已制定《供货商管理办法操作规程》《采购标准操作规程》《临床服务的外包及管理》等相关操作程序，明确采购流程、合同执行及质量控制等问题的指引，确保透明的采购决策流程，并修正采购流程中的缺陷；根据相关内部政策，采购部门根据年度供货商表现评估来管理采购的实施及供货商名单、优化采购管理流程、监督采购管理的实施

资料来源：可比公司招股说明书、定期报告等公开披露资料

综上，发行人向原材料主要供应商的采购模式与可比公司不存在显著差异。

2、采购材料规格及价格

发行人原材料的采购内容主要包括细胞处理仪套件、细胞培养容器等研发生产用试剂、耗材。根据公开资料，同行业可比公司中药明巨诺采购原材料主要包括人体血清白蛋白及人体血清、激活珠、筛选珠、培养基、慢病毒载体等，科济药业采购原材料主要包括血清及培养基等，神州细胞采购原材料主要包括临床试验用药、试剂、耗材等，君实生物采购原材料主要包括培养基干粉、除病毒载体过滤器、储液袋、搅拌袋、亲和填料、层析填料等，微芯生物采购原材料主要包括西达本胺原料药、聚维酮 K30、乳糖、微晶纤维素等，相关公司均未详细披露采购材料的规格型号及对应价格。除微芯生物主要从事分子药物研发，且无细胞治疗相关产品管线，采购原材料类型与发行人存在较大差异外，其他可比公司与发行人在材料采购类型上较为接近。

报告期内，发行人向原材料前十大供应商采购主要材料情况及与市场价格比较情况如下：

单位：元

序号	供应商名称	采购主要材料	采购均价	市场价格	差异率
1	上海韵飞生物科技有限公司	磁珠	5,308.78	5,838.13	-9.07%
2	格来赛生命科技（上海）有限公	细胞处理仪套件	2,522.23	2,912.95	-13.41%

序号	供应商名称	采购主要材料	采购均价	市场价格	差异率
	司				
3	无锡启镭医疗耗材有限公司	变性乙醇	322.12	340.69	-5.45%
4	上海优宁维生物科技股份有限公司	MSD 试剂盒	125,848.89	128,350.00	-1.95%
5	上海硕凌科技有限公司	四连体无菌服	31.94	30.09	6.17%
6	上海百赛生物技术股份有限公司	重组人纤连蛋白片段	11,431.44	12,010.10	-4.82%
7	北京泽平科技有限责任公司	无血清培养基	1,102.62	1,761.00	-37.39%
8	上海达科为生物技术有限公司	抗体	1,807.90	1,915.80	-5.63%
9	成都奥林利贸易有限公司	细胞培养袋	703.47	732.25	-3.93%
10	北京桐康佳润医疗器械有限公司	储液袋	204.11	194.70	4.84%

注：市场价格为采购同期该原材料生产商面向终端市场常规销售价格上下限平均值或同一原材料其他供应商向发行人的平均报价；采购主要材料为向该供应商采购金额最大的原材料

报告期内，发行人向北京泽平科技有限责任公司采购无血清培养基均价较市场价格低 37.39%、向格来赛生命科技（上海）有限公司采购细胞处理仪套件均价较市场价格低 13.41%，主要系向供应商采购金额较大且有持续采购意向，获得较优的采购折扣，向上述其他供应商采购主要材料价格与市场价格差异较小，均在 10%以内。

（二）同类材料不同供应商价格是否存在显著差异

报告期内，发行人采购原材料种类超过 3,000 种，采购内容高度分散，合计采购的前十大原材料的采购情况及在不同供应商的采购均价区间如下：

序号	原材料名称	采购金额 (万元)	占原材料采购 总额的比例	不同供应商的采购 均价（元）	供应商名称
1	细胞处理仪套件	305.51	4.83%	2,385.06-2,537.05	通用电气医疗系统贸易发展（上海）有限公司、格来赛生命科技（上海）有限公司
2	细胞处理仪套件 B	186.70	2.95%	4,519.06-4,799.82	格来赛生命科技（上海）有限公司、通用电气医疗系统贸易发展（上海）有限公司
3	无血清培养	179.84	2.85%	1,102.62	北京泽平科技有限责任公司
4	托珠单抗注射液	156.10	2.47%	801.13-1,500.00	泰州佩齐诊所、安徽天星药房连锁有限公司等
5	磁珠	153.83	2.43%	5,290.94-5,309.73	上海韵飞生物科技有限公司、上海乐秉生物科技有限公司
6	支原体检测试剂盒	134.49	2.13%	32,087.54-34,344.25	上海乐秉生物科技有限公司、上

序号	原材料名称	采购金额 (万元)	占原材料采购 总额的比例	不同供应商的采购 均价 (元)	供应商名称
					海韵飞生物科技有限公司
7	变性乙醇	131.81	2.09%	322.12	无锡启镒医疗耗材有限公司、上海硕凌科技有限公司
8	胎牛血清	108.32	1.71%	5,309.73- 6,371.68	上海韵飞生物科技有限公司、上海佰舜泰生物科技有限公司
9	MSD 试剂盒	100.68	1.59%	125,848.89	上海优宁维生物科技股份有限公司
10	冻存袋	99.61	1.58%	207.61-220.27	上海易励医疗器械有限公司、上海优宁维生物科技股份有限公司
合计		1,556.90	24.64%	/	/

报告期内，发行人采购的主要原材料中除托珠单抗注射液外，在不同供应商的采购价格差异较小或仅从一家供应商采购。托珠单抗注射液与不同供应商的采购均价差异较大主要系发行人于 2019 年因临床试验需要向非主要供应商紧急采购一批次注射液，采购均价 1,500.00 元，合计金额 4.80 万元，除此之外发行人向不同供应商的采购托珠单抗注射液的均价区间为 801.13 元-970.87 元，不存在重大差异。

（三）发行人与主要供应商之间的合作是否具备稳定性

发行人与报告期内原材料前十大供应商的合作情况如下：

序号	供应商名称	主营业务	合作起始时间
1	上海韵飞生物科技有限公司	实验室设备、化工原料及产品、仪器仪表销售等	2015 年
2	格来赛生命科技（上海）有限公司	医疗器械经营，机电设备、实验分析仪器销售等	2020 年
3	无锡启镒医疗耗材有限公司	医疗器械、通用机械设备及配件、实验室设备销售等	2019 年
4	上海优宁维生物科技股份有限公司	医疗器械经营，专用化学产品、实验分析仪器、仪器仪表销售等	2015 年
5	上海硕凌科技有限公司	医疗器械、化工产品、实验室设备、仪器仪表、电子设备及相关零部件销售等	2017 年
6	上海百赛生物技术股份有限公司	医疗器械经营，科研用配套仪器及用品的销售等	2015 年
7	北京泽平科技有限责任公司	医疗器械经营，化工产品、机械设备、仪器仪表销售等	2016 年
8	上海达科为生物技术有限公司	仪器仪表、化工原料及产品销售等	2015 年
9	成都奥林利贸易有限公司	医疗器械、电子产品、化工产品销售等	2019 年

序号	供应商名称	主营业务	合作起始时间
10	北京桐康佳润医疗器械有限公司	医疗器械销售等	2019 年

发行人与主要供应商经过多年合作，建立起了稳定的合作关系。报告期内，发行人未发生向上述供应商采购产品因质量问题发生退换货、对方交货不及时影响正常生产经营等情形；发行人严格按照采购合同的相关约定，在约定期限内向对方及时支付款项，双方合作良好。发行人经过多年发展，采购规模逐年增加，业务能力、公司声誉等取得了供应商的广泛认可。发行人与主要供应商之间的合作具备稳定性。

二、发行人对采购、消耗、结存原材料与研发进程匹配性的量化分析，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定

（一）报告期内原材料变动情况与研发进程匹配性的量化分析

报告期内，发行人采购的原材料主要用于 CAR-T 细胞治疗产品的研发和临床试验用药的生产制备，于采购时全部计入研发费用。采购的原材料包括各类试剂、耗材等。根据原材料采购与领用明细表，发行人报告期各期原材料的采购与实际消耗情况如下：

单位：万元

项目	2022 年 1-6 月	2021 年度	2020 年度	2019 年度
期初尚未实际消耗的原材料	1,135.01	519.20	595.37	657.80
当期采购	1,460.62	3,011.77	882.97	964.48
当期实际消耗	-1,191.60	-2,395.96	-959.15	-1,026.91
期末尚未实际消耗的原材料	1,404.03	1,135.01	519.20	595.37

其中，报告期各期消耗的原材料主要用于研发活动和临床试验用药的生产制备，主要在研管线/方向材料实际消耗情况如下：

单位：万元

在研管线	2022 年 1-6 月				2021 年度			
	研发实际消耗材料金额	生产实际消耗材料金额	合计实际材料消耗金额	占比	研发实际消耗材料金额	生产实际消耗材料金额	合计实际材料消耗金额	占比
HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症	101.45	505.97	607.42	50.97%	302.08	846.08	1,148.16	47.92%
工艺及平台	70.41	-	70.41	5.91%	603.70	-	603.70	25.20%

在研管线	2022 年 1-6 月				2021 年度			
	研发实际 消耗材料 金额	生产实际 消耗材料 金额	合计实际 材料消耗 金额	占比	研发实际 消耗材料 金额	生产实际 消耗材料 金额	合计实际 材料消耗 金额	占比
开发								
其他临床前 研究项目	322.76	-	322.76	27.09%	261.58	-	261.58	10.92%
其他临床研究 项目	66.64	124.37	191.01	16.03%	249.55	132.97	382.52	15.96%
合计	561.26	630.34	1,191.60	100.00%	1,416.91	979.05	2,395.96	100.00%

(续表)

在研管线	2020 年度				2019 年度			
	研发实际 消耗材料 金额	生产实际 消耗材料 金额	合计实际 材料消耗 金额	占比	研发实际 消耗材料 金额	生产实际 消耗材料 金额	合计实际 材料消耗 金额	占比
HR001 治疗 r/rB-NHL 适 应症	189.30	99.06	288.36	30.06%	218.05	91.75	309.80	30.17%
工艺及平台 开发	104.33	-	104.33	10.88%	100.96	-	100.96	9.83%
其他临床前 研究项目	316.32	-	316.32	32.98%	329.62	-	329.62	32.10%
其他临床研 究项目	61.47	188.67	250.14	26.08%	135.98	150.55	286.53	27.90%
合计	671.42	287.73	959.15	100.00%	784.61	242.30	1,026.91	100.00%

HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症是发行人研发进度最快的在研管线，于 2018 年 6 月取得临床试验批件，预计将在 2023 年三季度提交 NDA。该管线生产实际消耗的材料主要用于临床试验用药、生产工艺转移的验证、培训相关生产活动，报告期各期生产批次分别为 17 批、18 批、60 批、38 批。2021 年度，发行人启用金山生产基地并运用细胞封闭工艺进行后续制备，当年完成工艺从张江试验基地到金山生产基地的转移相关生产批次较多。受金山生产基地试生产消耗部分材料、启用封闭工艺后材料耗用增加、金山生产基地面积较大且符合 GMP 标准导致耗用的清洁消毒耗材增加等因素影响，单位材料成本增加幅度较大。该管线研发实际消耗的材料主要用于临床试验产品的检测和放行、CAR-T 产品回输后的 PK/PD 检测和检测用抗体纯化工艺及方法学研究等研发活动。

工艺及平台开发项目 2019 年度主要开展抗体筛选、质粒构建等研究，2020 年度主

要开展细胞封闭化工艺研究，2021 年主要开展细胞封闭化工艺研究和病毒载体封闭化工艺研究并完成工艺由张江试验基地到金山生产基地的转移，2022 年以来持续对封闭化工艺进行优化。

其他临床前研究项目开展的研发工作主要包括体外药效学试验、动物试验、毒理试验、药理试验和质量研究等，其他临床研究项目主要包括 HR003、HR004、HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 适应症，其中 HR003 于 2022 年 8 月完成首例 II 期临床试验患者入组，其他项目目前均处于临床 I 期试验阶段，实际消耗的材料金额相对较小。

报告期各期末，发行人尚未实际消耗的原材料均为发行人结合目前在研管线的研发进度，为保证研发及生产活动的顺利进行，合理储备的试剂、耗材等。报告期内，各期末尚未实际消耗的原材料的金额分别为 595.37 万元、519.20 万元、1,135.01 万元及 1,404.03 万元，约为发行人根据研发计划拟于未来半年耗用的原材料总额。储备的主要原因包括：（1）为保证临床批次用药生产投入的原料和参数的一致性，提前且合理的采购备货量；（2）考虑外部因素的影响，为保证其生产顺利进行的安全备货。报告期内，发行人原材料的采购主要根据材料耗用及储备需求相应开展。

综上，报告期内发行人采购、消耗、结存原材料与研发进程具有匹配性。

（二）相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定

根据《企业会计准则——基本准则》第三章资产第二十一条规定，“符合本准则第二十条规定的资产定义的资源，在同时满足以下条件时，确认为资产：（一）与该资源有关的经济利益很可能流入企业；（二）该资源的成本或者价值能够可靠地计量。”

根据《企业会计准则第 1 号——存货》第三条和第四条规定，“存货，是指企业在日常活动中持有以备出售的产成品或商品、处在生产过程中的在产品、在生产过程或提供劳务过程中耗用的材料和物料等；存货同时满足下列条件的，才能予以确认：1. 与该存货有关的经济利益很可能流入企业；2. 该存货的成本能够可靠地计量。”

发行人作为医药研发型企业，尚未有产品获批上市。年末尚未实际消耗的原材料全部是用于 CAR-T 细胞治疗产品的研发及临床阶段用药的生产制备，由于这部分原材料仅可用于研发用途，不存在将临床试验的药品及相关原料以合法的方式对外销售的可能性，经济利益流入具有重大不确定性，也并非在生产商品或提供劳务过程中耗用的物料，不满足资产和存货的定义，因此发行人于原材料采购时即计入研发费用。

综上，发行人的相关会计处理符合《企业会计准则》的规定。

三、发行人与原材料主要供应商之间是否存在关联关系或其他利益安排

通过查询上述原材料主要供应商的工商登记信息等公开资料、发行人董监高及主要股东调查问卷、与供应商的访谈问卷等资料，发行人确认与上述原材料主要供应商之间不存在关联关系或其他利益安排。

四、请保荐机构、申报会计师核查上述问题并发表明确意见

（一）核查程序

就上述问题，保荐机构履行了以下主要核查程序：

1、查阅同行业可比公司资料，分析其原材料采购模式、采购内容与发行人是否存在显著差异。查阅发行人主要原材料采购的市场价格资料，分析与发行人的采购价格存在差异的原因及合理性；

2、获取发行人主要原材料的采购明细表，访谈发行人采购负责人，了解同种材料向不同供应商采购价格存在差异的原因，分析合理性；

3、查阅报告期内主要原材料供应商的公开信息，访谈发行人采购负责人、主要原材料供应商，了解合作历史、合作情况、合作稳定性等；

4、获取报告期内主要原材料的采购明细，抽样选取明细核对至采购合同、入库单据及领用凭证等，检查材料费用是否计入了正确的会计期间；获取报告期内主要管线原材料采购、消耗、结存情况统计，访谈发行人研发负责人、生产负责人、财务负责人，分析报告期内原材料采购与研发进度的匹配性；

5、访谈发行人管理层，查询原材料主要供应商工商登记信息等公开资料及发行人董事、监事、高级管理人员及主要股东调查问卷，走访原材料主要供应商，对发行人及关联方、董监高的资金流水进行核查，核查发行人与原材料主要供应商之间是否存在关联关系或其他利益安排。

就上述问题，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、了解并评价与采购及付款和存货相关的内部控制流程，并测试关键控制的有效性；

2、访谈发行人采购负责人，询问采购原材料的具体流程，询问了采购原材料的模式、规格、采购定价的方式，获取相关报价单等资料，确认采购商业合理性以及定价公允性；

3、查阅同行业可比公司资料，分析其原材料采购模式、采购内容与发行人是否存在显著差异。查阅发行人主要原材料采购的市场价格资料；

4、获取发行人主要原材料的采购明细表，访谈发行人采购负责人，了解同种材料向不同供应商采购价格存在差异的原因；

5、获取报告期内主要原材料的采购明细，通过抽样检查的方式将发生的明细核对至采购合同、入库单据及领用凭证；抽样检查财务报表日前后支付的材料费用，对材料费用进行截止性测试，确认其是否计入了正确的会计期间；获取报告期内主要管线原材料采购、消耗、结存情况统计，访谈发行人研发部负责人、生产部负责人，分析报告期内原材料采购与研发进度的匹配性；

6、查询报告期内原材料主要供应商工商登记信息等公开资料及发行人董事、监事、高级管理人员及主要股东调查问卷，走访原材料主要供应商，核查发行人与原材料主要供应商之间是否存在关联关系或其他利益安排；取得发行人及发行人董事、监事、高级管理人员等人员报告期内的资金流水，核查发行人与原材料的主要供应商之间是否存在除采购原材料以外的其他利益安排。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人向原材料主要供应商的采购模式、采购内容与同行业可比公司不存在显著差异，同种原材料向不同供应商采购价格存在差异的原因具有合理性，发行人与主要供应商之间的合作具有稳定性；

2、报告期内发行人原材料的采购、消耗、结存与研发进程具有匹配性，相关会计处理符合《企业会计准则》的规定；

3、发行人与原材料主要供应商之间不存在关联关系或其他利益安排。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人向原材料主要供应商的采购模式、采购内容与同行业可比公司不存在显

著差异，同种原材料向不同供应商采购价格存在差异的原因具有合理性。发行人说明中关于与主要供应商之间的合作情况与我们在审计申报财务报表及执行检查程序中取得的资料和信息一致，基于我们了解的信息，发行人与主要供应商之间的合作具有稳定性；

2、发行人说明中对采购、消耗、结存原材料与研发进程匹配性的量化分析与我们在审计申报材料报表及执行检查程序中取得的资料和信息一致，基于我们了解的信息，报告期内发行人原材料的采购、消耗、结存与研发进程具有匹配性，相关会计处理符合《企业会计准则》的规定；

3、发行人说明中发行人与原材料主要供应商之间的情况披露，与我们在审计申报材料报表及执行检查程序中取得的资料和信息一致，基于我们了解的信息，发行人与原材料主要供应商之间不存在关联关系或其他利益安排。

问题七 关于研发费用与合作研发

根据申报材料，（1）发行人的药物研发环节主要包括药物发现阶段、临床前研究阶段、临床试验阶段、病毒载体生产阶段、CAR-T 细胞生产阶段。报告期内，各环节研发服务采购金额分别为 652.82 万元、833.82 万元、6,713.55 万元、31.11 万元及 197.99 万元；（2）发行人与 CytoImmuneTherapeutics, LLC、上海科技大学、镓铁生物等企业或高校进行合作研发，拓宽管线布局。

请发行人说明：（1）发行人与各环节研发服务主要供应商的合作历史、选取标准、服务内容，相关采购价格是否公允，是否符合研发费用确认条件，发行人与主要合作方是否存在关联关系或其他利益安排；（2）各项合作研发的商业背景、与在研主要产品的关系、研发投入预算、研发进展、已投入规模，发行人与合作方关于研发费用分摊、支付的具体约定，相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定；（3）合作研发是否存在与合作方对合作项目涉及的知识产权归属、付款安排或实际履行情况存在争议等情况，是否存在因发行人与合作方之间产生争议或纠纷从而延迟甚至终止公司合作研发项目的研究、开发或商业化进程的风险，相关风险是否充分披露；（4）主要在研产品预计研发费用、研发投入规模与进展情况与市场上同类产品是否存在显著差异，结合发行人核心产品目标市场的竞争格局、竞争态势、定价策略、医保覆盖和已上市药品的销售情况等，说明发行人核心产品是否具备竞争优势，是否存在市场空间拓展障碍，相关风险是否充分披露；（5）结合公司日常生产经营、研发投入、固定资产投资等活动，测算未来 12 个月营运资金需求，满足营运资金需求的方式，说明发行人是否能够支持公司在至少未来 12 个月的正常运营、研发及生产活动，若无法获得额外融资，是否存在可能无法完成在研产品开发及商业化的风险，相关风险是否充分披露。

请保荐机构、发行人律师核查问题（3）并发表明确意见，请保荐机构、申报会计师核查其他问题并发表明确意见。

回复：

一、发行人与各环节研发服务主要供应商的合作历史、选取标准、服务内容，相关采购价格是否公允，是否符合研发费用确认条件，发行人与主要合作方是否存在关联关系或其他利益安排

（一）发行人与各环节研发服务主要供应商的合作历史、选取标准、服务内容、是否存在关联关系或其他利益安排

发行人制定了《采购管理规程》，对供应商的选取及考核作出明确规定，确保供应商具有相应资质；制定了《招标管理规程》对供应商相关服务的招投标流程进行规范。发行人通常采用供应商比价模式进行采购，并综合考虑不同供应商的工作经验、报价水平及不同项目需求、工作量，按照市场原则定价。发行人制定了较为严格的服务供应商遴选机制，充分考察供应商团队人员的项目实施经验和过往合作历史，保证其能够按照合同要求提供相关服务。在合同执行过程中，发行人各项目经理按照合同对项目执行进度进行管理，对研发服务供应商所提供的服务质量进行监督和工作复核，保证实施服务能够符合项目整体要求。

报告期内，发行人与各环节研发服务主要供应商的合作历史、选取标准、服务内容情况如下：

单位：万元

环节/工序	主要供应商	合作起始时间	服务内容	报告期内采购金额	占该环节报告期内研发服务采购总额的比例	是否为公司关联方	是否与公司存在其他利益安排
药物发现阶段	上海镓铁生物科技有限责任公司	2021 年	合作研发	396.04	60.67%	否	否
	晶能生物技术（上海）有限公司	2018 年	其他检测	70.40	10.78%	否	否
	上海南方模式生物科技股份有限公司	2015 年	动物实验	68.17	10.44%	否	否
	生工生物工程（上海）股份有限公司	2015 年	其他检测	25.34	3.88%	否	否
	苏州金唯智生物科技有限公司	2019 年	其他检测	17.36	2.66%	否	否
	合计	/	/	577.31	88.43%	/	/
临床前研究阶段	昭衍（苏州）新药研究中心有限公司	2017 年	动物实验	169.95	20.38%	否	否
	上海赛笠生物科技有限公司	2020 年	其他检测	67.79	8.13%	否	否
	上海臣成医药科技有限公司	2019 年	CRC 服务	57.40	6.88%	否	否
	武汉珈创生物技术股份有限公司	2016 年	其他检测	52.85	6.34%	否	否
	上海润诺生物科技有限公司	2019 年	动物实验	47.92	5.75%	否	否
	合计	/	/	395.91	47.48%	/	/
临床试验阶段	昆拓信诚医药研发（北京）有限公司	2018 年	CRO 服务	1,402.87	20.90%	否	否
	上海精翰生物科技有限公司	2021 年	PK/PD 检测	606.86	9.04%	否	否
	诺为泰医药科技（上海）有限公司（原名：上海百利佳生医药科技有限公司）	2019 年	CRO 服务	463.01	6.90%	否	否
	上海臣成医药科技有限公司	2019 年	CRC 服务	368.04	5.48%	否	否
	上海药明康德新药开发有限公司	2019 年	PK/PD 检测	335.62	5.00%	否	否
	合计	/	/	3,176.40	47.31%	/	/

环节/工序	主要供应商	合作起始时间	服务内容	报告期内采购金额	占该环节报告期内研发服务采购总额的比例	是否为公司关联方	是否与公司存在其他利益安排
病毒载体生产	武汉珈创生物技术股份有限公司	2016 年	其他检测	30.78	98.93%	否	否
	合计	/	/	30.78	98.93%	/	/
CAR-T 细胞生产	上海赛笠生物科技有限公司	2020 年	其他检测	97.05	49.02%	否	否
	武汉珈创生物技术股份有限公司	2016 年	其他检测	50.14	25.32%	否	否
	上海爱准计量检测有限公司	2020 年	其他检测	25.19	12.72%	否	否
	通标标准技术服务（上海）有限公司	2020 年	其他检测	10.20	5.15%	否	否
	上海绿邹检测有限公司（原名：上海绿邹检测技术中心）	2021 年	其他检测	3.96	2.00%	否	否
	合计	/	/	186.54	94.22%	/	/

报告期内，发行人与上述供应商合作良好。除镓铁生物外，上述其他供应商的选取均为结合发行人研发进展需求，通过比价方式确定。镓铁生物由发行人前员工于 2021 年 1 月创业设立，专注 TCR-T 细胞治疗方向研究。发行人在 TCR-T 方面的技术积累处于起步阶段，且主要精力集中于 CAR-T 临床阶段管线的推进；考虑镓铁生物由发行人前员工参与设立，发行人对其背景情况较为熟悉，决定与镓铁生物针对 KRAS 突变的 TCR-T 细胞治疗药品开展合作研发，并于 2022 年 6 月在接收镓铁生物交付的前期阶段性委托研发成果后结束了双方的研发合作，发行人后续自主开展 TCR-T 研发工作。

（二）发行人与各环节研发服务主要供应商的采购价格是否公允，是否符合研发费用确认条件

报告期内，发行人根据各研发管线的不同研发进展需求，以研发服务公司的技术实力及团队人员的经验能力为基础，根据多方市场询价，综合考虑技术方案可行性、技术能力、业界口碑等因素确定研发服务商，研发服务采购价格公允。研发服务的定价涉及的相关内部控制如下：（1）研发项目经理根据项目研发需求，制定研发技术方案框架；（2）根据制定技术方案框架，在行业中甄选合适的研发服务商提供具体的技术方案、服务报价；（3）项目管理部组织公司相关部门审查研发项目，根据技术方案可行性、服务价格、技术能力、业界口碑等因素最终确定受托方，并与之签订合同。

报告期内，发行人各环节研发服务主要供应商的采购价格定价依据及研发费用的确认方式如下：

序号	服务内容	主要供应商名称	定价依据	研发费用确认方式
1	合作研发	上海镓铁生物科技有限责任公司	基于预计的研发投入及研发成果的权利划分，经双方协商确定	根据相关服务合同的项目进度予以确认费用
2	CRO 服务	昆拓信诚医药研发（北京）有限公司、诺为泰医药科技（上海）有限公司（原名：上海百利佳生医药科技有限公司）	根据项目适应症、计划入组人数、服务事项、试验设计、实施周期和实施难度的不同，对该项目所需人员及工作量进行预估，并以预估的工作量为基础，结合预估的不同职务人员的基准单价进行定价	根据相关服务合同的项目进度予以确认费用
3	CRC 服务	上海臣成医药科技有限公司		按照实际投入人员数量和工时为基础，予以确认费用
4	PK/PD 检测	上海精翰生物科技有限公司、上海药明康德新药开发有限公司	根据不同检测项目对应的工作内容，按照工作量进行定价	根据相关服务合同的项目进度予以确认费用
5	其他检测	晶能生物技术（上海）有限公司、苏州金唯智生物科技		

序号	服务内容	主要供应商名称	定价依据	研发费用确认方式
		有限公司、上海赛笠生物科技有限公司、武汉珈创生物技术股份有限公司、上海爱准计量检测有限公司、通标标准技术服务（上海）有限公司、上海绿邹检测有限公司（原名：上海绿邹检测技术中心）		
6	动物实验	上海南方模式生物科技股份有限公司、上海润诺生物科技股份有限公司	根据不同动物实验方案和报告内容，按照工作量进行定价	根据相关服务合同的项目进度予以确认费用

根据财政部于 2007 年 9 月发布的《关于企业加强研发费用财务管理的若干意见》（财企[2007]194 号）第一条规定，企业研发费用指企业在产品、技术、材料、工艺、标准的研究、开发过程中发生的各项费用，包括“（七）通过外包、合作研发等方式，委托其他单位、个人或者与之合作进行研发而支付的费用。”报告期内发行人采购研发服务的内容包括合作研发、CRO 服务、CRC 服务、PK/PD 检测、其他检测及动物实验等，与研发活动直接相关，将支付的相关费用计入研发费用符合相关规定。

综上，报告期内发行人发生的研发服务费用符合研发费用确认条件。

二、各项合作研发的商业背景、与在研主要产品的关系、研发投入预算、研发进展、已投入规模，发行人与合作方关于研发费用分摊、支付的具体约定，相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定

（一）各项合作研发的商业背景、与在研主要产品的关系、研发投入预算、研发进展、已投入规模

报告期内，发行人各项合作研发的商业背景、与在研主要产品的关系、研发投入预算、研发进展、已投入规模如下：

1、发行人与 CytoImmune Therapeutics, LLC（以下简称“CytoImmune”）合作研发项目

商业背景	CytoImmune 是一家位于美国的专注于新型癌症免疫治疗产品的开发和商业化的生物制药公司，FLT3 是其最主要且进度较快的管线。研究表明，FLT3 信号通路、表观遗传学、Bcl-2 靶向治疗在急性髓系白血病的治疗中展现出较好的应用前景，但是仍然要探索相关药物在临床实践中的确切作用、与传统化疗联合使用、靶向治疗的时机等。为拓展在 FLT3 领域的相关研究，2019 年 12 月，发行人与 CytoImmune 签署《License Agreement》，就靶点为 FLT3 的嵌合抗原受体 T 细胞
------	--

	产品开展合作，推动许可产品的开发、制造和商业化，发行人具有其大中华区开发及商业化权利
与在研主要产品的关系	发行人针对该合作研发项目立项了靶向 FLT3 的针对恶性血液病适应症的 CAR-T 在研产品管线 HR014
研发投入预算	HR014 研发预算金额 2,980.00 万元（该预算为临床前研究阶段的投入总额，均为发行人自行研发投入的支出）
研发进展	临床前研究阶段，正在开展 IIT 研究的病例筛选以验证临床价值
报告期内已投入规模	270.61 万元

注：报告期内已投入规模包括发行人基于合作协议发生的费用支出和自行研发投入的支出，下同

2、发行人与上海科技大学合作研发项目

商业背景	上海科技大学（以下简称“上科大”）在一项论文研究中验证了 CAR 胞内部分氨基酸突变后，T 细胞在小鼠体内存续时间显著延长，肿瘤杀伤能力显著优于没有突变的 CAR-T 对照组。发行人拟将 CAR 胞内突变部分应用到逆转录病毒载体上（泛素化缺失），同样进行 CD19 CAR-T 的体外实验和体内药效验证。如能证实与预期一致，则可以将该技术应用于未来管线，提升持续肿瘤杀伤能力和治疗效果。2020 年 12 月，发行人与上科大签署《专利授权许可协议》《技术转让合同》，发行人获得上科大关于“一种泛素化缺失的嵌合抗原受体及其用途”相关的专利和技术的许可，以利用该许可技术进行产品的开发和商业化
与在研主要产品的关系	该合作研发是一项技术研究，与在研主要产品管线无关，旨在研究 CAR 接触抗原激活后的下调反应，是否能提升持续肿瘤杀伤能力和治疗效果。若研究结果满足预期，后续可将此技术广泛运用于早期研发管线中
研发投入预算	135.00 万元（该预算中含发行人基于协议需要支付给上科大的 50 万元，剩余款项为发行人自行研发投入的支出）
研发进展	目前处于慢病毒载体 CD19 CAR-T 的体外实验和体内药效验证过程中，后根据验证结果数据设计下一步的研究方案
报告期内已投入规模	31.61 万元

3、发行人与镓铁生物合作研发项目

商业背景	TCR-T 与 CAR-T 具有一定的相似性，发行人综合考虑平台技术的通用性、团队背景等因素，将 TCR-T 作为实体瘤的研究方向之一。镓铁生物是一家聚焦 TCR T 技术研究的生物医药企业。2021 年 1 月，发行人与镓铁生物签署《项目开发合作合同》，主要针对 KRAS 突变的 TCR-T 细胞治疗药品开展合作研发
与在研主要产品的关系	TCR-T 项目处于临床前早期研发阶段，尚未形成主要在研产品管线。TCR-T 与 CAR-T 具有一定的相似性，该项合作研发主要针对实体瘤，是对其他在研管线覆盖适应症的拓展
研发投入预算	TCR-T 管线研发预算金额 4,575.00 万元（该预算为临床前研究的投入总额，其中包括基于研发合作协议支付给镓铁生物 400 万元，剩余款项为发行人自行研发投入的支出）
研发进展及成果	2022 年 6 月，发行人经与镓铁生物协商一致签署《补充协议》，在接受镓铁生物交付的前期阶段性委托研发成果后结束双方的研发合作，发行人将独立开展后续研究

报告期内已投入规模	762.37 万元
-----------	-----------

(二) 发行人与合作方关于研发费用分摊、支付的具体约定, 相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定

发行人与合作方关于研发费用分摊、支付的具体约定及报告期内已支付款项、服务及损益确认情况如下:

合作方	研发费用分摊、支付的具体约定	已支付的款项	服务提供及损益确认的期间	费用科目
CytoImmune	发行人应在 2021 年至 2028 年积极推进完成临床试验, 临床试验阶段费用均由发行人承担, 协议中无相关预付款、开发里程碑付款、销售额里程碑付款、专利和技术许可使用费及有效期约定, 仅对未来商业化后的收益分成进行了约定	未发生	不适用	不适用
上科大	发行人所负责的合作研发区域的实际研发成本由发行人自行承担, 发行人应向上海科技大学支付预付款、开发里程碑付款、销售里程碑付款	20.00 万元	2021 年度	研发费用
镔铁生物	原协议约定发行人应向镔铁生物支付预付款、开发里程碑付款, 后通过补充协议对费用约定进行修改, 发行人已支付、结算的款项, 镔铁生物无需返还, 镔铁生物亦不得向发行人要求支付额外的费用	400.00 万元	2021 年度	研发费用

报告期内, 发行人所进行的合作研发项目均处于前期研发探索阶段, 对未来是否能带来经济流入存在很大不确定性, 不满足研发支出资本化的要求, 故发行人按照权责发生制原则计入当期损益。

报告期内, 发行人各合作研发项目相关支出符合企业会计准则及发行人会计政策的要求。

三、合作研发是否存在与合作方对合作项目涉及的知识产权归属、付款安排或实际履行情况存在争议等情况, 是否存在因发行人与合作方之间产生争议或纠纷从而延迟甚至终止公司合作研发项目的研究、开发或商业化进程的风险, 相关风险是否充分披露

(一) 合作研发是否存在与合作方对合作项目涉及的知识产权归属、付款安排或实际履行情况存在争议等情况

报告期内, 发行人与 CytoImmune、上科大及镔铁生物存在合作研发, 双方签署协

议及合作研发项目情况如下：

1、2019 年 12 月，发行人与 CytoImmune 签署《License Agreement》，就靶点为 FLT3 的嵌合抗原受体 T 细胞产品开展合作，推动许可产品的开发、制造和商业化；

2、2020 年 12 月，发行人与上科大签署《专利授权许可协议》《技术转让合同》，发行人获得上科大关于“一种泛素化缺失的嵌合抗原受体及其用途”相关的专利和技术的许可，以利用该许可技术进行产品的开发和商业化；

3、2021 年 1 月，发行人与镓铁生物签署《项目开发合作合同》，主要针对 KRAS 突变的 TCR-T 细胞治疗药品开展合作研发；2022 年 6 月，发行人考虑自身研发承接能力、研发效率以及对研发进程的掌控力，经与镓铁生物协商一致签署《补充协议》，双方同意在接收镓铁生物交付的前期阶段性委托研发成果后结束双方的研发合作。

根据上述合作方出具的合同询证函确认书、对上述合作方的访谈以及通过公开渠道查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网、企查查进行核查确认，截至本问询回复出具日，发行人与上述合作方未因知识产权归属、付款安排或实际履行等情况产生争议。

（二）是否存在因发行人与合作方之间产生争议或纠纷从而延迟甚至终止公司合作研发项目的研究、开发或商业化进程的风险，相关风险是否充分披露

截至本问询回复出具日，发行人与各合作方之间合作研发项目的进程如下：

1、发行人与 CytoImmune 合作研发的靶向 FLT3 的 CAR-T 在研产品尚处于早期临床前研究阶段，计划于 2025 年提交 IND，尚不涉及商业化或收益分成；

2、发行人与上科大合作研发中，上科大许可发行人的许可技术仍处于临床前早期实验数据分析阶段，尚未在发行人的在研产品中使用，尚不涉及商业化或收益分成；

3、发行人与镓铁生物合作研发项目已于 2022 年 6 月结束，未来不再涉及就前述合作研发项目与镓铁生物进行合作研发、开发或商业化。

综上，发行人与 CytoImmune、上科大的合作研发尚处于早期阶段，发行人与镓铁生物的合作研发已结束，且发行人与各合作方均未产生争议或纠纷，因此发行人与合作方之间产生争议或纠纷从而导致延迟或终止发行人合作研发项目的研究、开发或商业化进程的风险较低。

就发行人与合作方之间产生争议或纠纷从而延迟甚至终止发行人合作研发项目的

研究、开发或商业化进程的风险，发行人已在招股说明书“第三节 风险因素”之“一、发行人相关的风险”之“（五）法律风险”进行补充披露如下：

“

5、公司与合作方之间产生争议或纠纷从而延迟甚至终止公司合作研发项目的研究、开发或商业化进程的风险

报告期内，公司与第三方开展多项合作研发，若双方在合作协议履行过程中，出现合作方延迟提供约定资源、未能如期履行合同义务、放弃合作项目或合作项目产生的知识产权归属、里程碑付款的条件存在争议等情况，可能导致双方之间产生争议或纠纷，从而导致公司对该合作研发项目的研究、开发或商业化进度发生延迟甚至终止，进而可能对公司业务造成不利影响。

”

四、主要在研产品预计研发费用、研发投入规模与进展情况与市场上同类产品是否存在显著差异，结合发行人核心产品目标市场的竞争格局、竞争态势、定价策略、医保覆盖和已上市药品的销售情况等，说明发行人核心产品是否具备竞争优势，是否存在市场空间拓展障碍，相关风险是否充分披露

（一）主要在研产品预计研发费用、研发投入规模与进展情况与市场上同类产品是否存在显著差异

发行人现有 4 个在研管线处于临床试验阶段，其项目预算、报告期内及未来研发费用投入规模、研发进展情况如下：

单位：万元

在研药物名称	靶点	目标适应症	整体预算	报告期内研发投入	目前所处的研发阶段	预计研发投入计划及预期进展			
						2022 年 7-12 月	2023 年	2024 年	2025 年
HR001	CD19	r/r B-NHL	34,000.00	16,654.26	II 期	7,241.97 (临床 II 期)	4,426.74 (临床 II 期、NDA)	-	-
		r/r CD19 阳性 B-ALL	33,000.00	3,218.61	I 期	278.86 (临床 I 期)	2,059.65 (临床 I 期)	15,026.55 (临床 II 期)	11,659.32 (临床 II 期、NDA)
HR003	BCMA	r/r MM	35,000.00	5,811.52	II 期	2,582.20 (临床 II 期)	17,977.82 (临床 II 期)	6,052.93 (临床 II 期、NDA)	-
HR004	CD19-CD22	r/r B-ALL	35,500.00	4,167.85	I 期	600.96 (临床 I 期)	4,194.65 (临床 I 期)	4,255.60 (临床 I、II 期)	14,302.66 (临床 II 期)

经查阅公开资料，发行人可比公司披露的同类产品的研发投入规模与进展情况如下：

公司名称	在研产品名称	靶点	目标适应症	披露时点	管线进展	研发投入
药明巨诺	Relma-cel	CD19	3L DLBCL、3L FL、3L MCL、2L DLBCL、3L ALL、3L CLL	2020 年 10 月	BLA、II 期、II 期、I 期、IND	拟投入 8.07 亿港元募集资金用于 Relma-cel 后续研发
	JWCAR129	BCMA	r/r MM	2020 年 10 月	临床前	拟投入 1.21 亿港元募集资金用于 JWCAR129 后续研发至临床阶段
传奇生物	LCAR-B38M/JNJ-4528	BCMA	r/r MM	2020 年 6 月	中国 I 期，美国、欧洲、日本 III 期	拟投入 1.60-1.85 亿美元募集资金用于 LCAR-B38M/JNJ-4528 后续研发
科济药业	CT053	BCMA	r/r MM	2021 年 6 月	中国 II 期、美国（及加拿大）I 期	拟投入 8.39 亿港元募集资金用于 CT053 后续研发，其中 1.12 亿港元用于亚太地区临床试验、4.47 亿港元用于美国临床试验、2.80 亿港元用于欧洲临床试验

资料来源：可比公司招股说明书

发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症、HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 适应症、HR003、HR004 的整体研发预算介于 3.30 亿元至 3.55 亿元之间，研发阶段覆盖临床前研究、I 期及 II 期临床试验。市场同类产品未详细披露整体研发预算，与发行人的整体预算无法进行准确比较，结合其公开披露的管线进度及 IPO 募集资金使用计划，发行人整体研发投入金额具有合理性。

（二）结合发行人核心产品目标市场的竞争格局、竞争态势、定价策略、医保覆盖和已上市药品的销售情况等，说明发行人核心产品是否具备竞争优势，是否存在市场空间拓展障碍，相关风险是否充分披露

1、发行人核心产品目标市场的竞争格局、竞争态势

（1）HR001 治疗 r/r B-NHL

截至 2022 年 12 月 31 日，针对末线治疗 r/r B-NHL（具体病理分型包括：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）、转化的滤泡性淋巴瘤（TFL）和高级别 B 细胞淋巴瘤（HGBCL））适应症，国内已获批上市的药物情况具体如下：

药物类型	产品名称	首次获批时间	靶点	生产公司	获批适应症
细胞治疗	奕凯达	2021 年 6 月	CD19	复星凯特	r/r LBCL 成人患者
	倍诺达	2021 年 9 月	CD19	药明巨诺	r/r LBCL 成人患者

信息来源：灼识咨询

截至 2022 年 12 月 31 日，针对末线治疗 r/r B-NHL 适应症，国内处于 II 期临床试验及以后研究阶段的在研药物主要包括细胞治疗类、小分子药物类、重组蛋白类及双抗类药物等，具体情况如下：

药物类型	产品名称/代号	申办者	适应症	进展
细胞治疗	CNCT19	合源生物科技（天津）有限公司	r/r NHL	II 期临床
	抗人 CD19 T 细胞注射液（HR001）	恒润达生	r/r B-NHL	II 期临床
	CT032	上海科济制药有限公司	r/r B-NHL	I/II 期临床
	IM19	北京艺妙医疗科技有限公司	CD19 阳性 r/r 侵袭性 NHL	I/II 期临床
	全人源抗 CD19 和 CD22 自体 T 细胞注射液（CT120）	南京驯鹿医疗技术有限公司	r/r B-NHL	I/II 期临床
	抗 CD19/CD20 嵌合抗原受体自体 T 细胞注射液	西比曼生物科技（上海）有限公司	r/r B-NHL	I/II 期临床
小分子	艾贝司他	徐诺药业（南京）有限公司	r/r DLBCL	II 期临床
	BEET-908	广州必贝特医药技术有限公司	r/r DLBCL	II 期临床
	普依司他	贵州百灵企业集团制药股份有限公司	r/r DLBCL	II 期临床

药物类型	产品名称/代号	申办者	适应症	进展
	HH2853	上海海和药物研究开发有限公司	r/r NHL	I/II 期临床
	MS-553	深圳明赛瑞霖药业有限公司	r/r B-NHL	I/II 期临床
ADC	MK-2140	默沙东研发（中国）有限公司	r/r DLBCL	II 期临床
	BN301	Sutro Biopharma, Inc./烨辉医药科技（上海）有限公司/ Piramal Pharma Solutions Inc.	r/r B-NHL	I/II 期临床
重组蛋白	IMM01*	宜明昂科生物医药技术（上海）有限公司	r/r B-NHL	II 期临床
双抗	REGN1979	再鼎医药（上海）有限公司	r/r B-NHL	II 期临床

注：1、按照研发及 CDE 临床试验的首次公示信息日期排序，*表示不能确定是否为末线治疗；2、深圳普瑞金生物药业有限公司的靶向 BCMA 的嵌合抗原受体 T 细胞注射液已于 2023 年 2 月公示进入 II 期临床试验阶段

信息来源：CDE，灼识咨询

截至 2022 年 12 月 31 日，同适应症中国内共有两款 CAR-T 产品奕凯达和倍诺达获批上市，发行人的 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症预计于 2023 年三季度提交 NDA 申请，于 2024 年三季度获批上市，已临近商业化。HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症 3 个月时的 ORR 高于奕凯达，低于倍诺达，与同类产品无明显差异；3 级以上 CRS 高于奕凯达及倍诺达；3 级以上 NT 低于奕凯达与倍诺达。此外，凭借自主研发的病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台和质量检验放行平台，发行人有望实现以较低成本大规模生产 CAR-T 细胞治疗产品，核心产品具有一定的成本优势。未来，发行人可以根据行业发展和竞争格局等因素，采取更加灵活的定价策略，提高产品的商业竞争力和发行人的盈利能力，惠及更多患者。

在三线的 r/r B-NHL 适应症中，患者占比最高的 r/r DLBCL 尚无标准的治疗方案，挽救治疗的疗效有限，发行人主要在研产品 HR001 表现出显著的疗效优势（ORR 大幅高于挽救治疗，HR001 的 ORR 为 66%²⁰，而 r/r DLBCL 挽救治疗的 ORR 仅为 26%）。此外，CAR-T 产品回输至患者体内后，能够在体内继续扩增，疗效维持时间较长，部分 CAR-T 细胞亦可能在体内形成免疫记忆，形成持续的杀伤力，单次输注后即可使患者临床获益，有望减少因过高剂量和给药频次导致的副作用，CAR-T 细胞在清除肿瘤的过程中，肿瘤细胞裂解释放出的肿瘤抗原会进一步刺激体内免疫细胞因子的释放，协

²⁰ 数据来源为第三方 CRO 统计，截至 2023 年 1 月 31 日

同激活其他免疫细胞的免疫应答，从而进一步增强抗肿瘤效应。发行人主要在研产品 HR001 有望成为末线治疗 r/r B-NHL 适应症中国内第三款、国产第一款 CAR-T 产品，可满足广大患者的临床需求，提高其临床获益。

（2）HR003 治疗 r/r MM

截至 2022 年 12 月 31 日，在末线治疗 r/r MM 适应症中，国内有单抗及 SINE 抑制剂等类型药物获批上市，具体如下：

类型	产品名称	首次获批时间	靶点	生产公司	获批适应症
单抗	兆珂（Darzalex）	2019 年 10 月	CD38	Janssen-Cilag AG	r/r MM 成人患者
SINE 抑制剂	希维奥（Selinexor）	2020 年 12 月	XPO1	Karyopharm Therapeutics	r/r MM 成人患者

信息来源：灼识咨询

截至 2022 年 12 月 31 日，针对末线治疗 r/r MM 适应症，国内处于 II 期临床试验及以后研究阶段的在研药物主要包括细胞治疗类、小分子类、双抗、重组蛋白及 SINE 抑制剂等，具体情况如下：

药物类型	产品名称/代号	申办者	适应症	进展
细胞治疗	CT103A	南京驯鹿生物医药有限公司	r/r MM	NDA
	CT053	科济药业	r/r MM	NDA
	LCAR-B38M	传奇生物	r/r MM	NDA
	抗人 BCMA T 细胞注射液（HR003）	恒润达生	r/r MM	II 期临床
	C-CAR088	西比曼生物科技（上海）有限公司	r/r MM	I/II 期临床
小分子	Venetoclax	AbbVie Inc.	r/r MM	III 期临床
双抗	Elranatamab*	Pfizer Inc.	r/r MM	III 期临床
	Talquetamab	Janssen Research & Development, LLC	r/r MM	III 期临床
	EMB-06*	上海岸迈生物科技有限公司	r/r MM	I/II 期临床
	CM336	康诺亚生物医药科技（成都）有限公司	r/r MM	I/II 期临床
重组蛋白	重组变构人肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体	武汉海特生物制药股份有限公司	r/r MM	NDA
	IMM01*	宜明昂科生物医药技术（上海）有限公司	r/r MM	II 期临床
SINE 抑制剂	ATG-016*	Karyopharm Therapeutics Inc.	r/r MM	I/II 期临床

注：按照研发及 CDE 临床试验的首次公示信息日期排序，*表示不能确定是否为末线治疗
信息来源：CDE，灼识咨询

截至 2022 年 12 月 31 日，同适应症中国内尚无 CAR-T 产品获批上市，已有 3 款 CAR-T 产品 NDA 获受理，发行人的 HR003 治疗 r/r MM 适应症预计于 2024 年三季度提交 NDA 申请，于 2025 年三季度获批上市。HR003 治疗 r/r MM 适应症 I 期临床试验 II 期推荐剂量下的最佳 ORR 高于 CT053 及 LCAR-B38M，低于 CT103A；I 期临床试验 3 级以上 CRS 低于 LCAR-B38M，高于 CT053 及 CT103A；I 期临床试验 3 级以上 NT 高于 CT053 及 LCAR-B38M。II 期临床试验可评估疗效的 4 例受试者经研究者评估的最佳 ORR 为 100%，高于其他同类产品。HR003 带有“安全开关”，临床可通过给药 EGFR 单抗干预 CAR-T 细胞体内过量增殖，产品的安全性得以提高。此外，凭借自主研发的病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台和质量检验放行平台，发行人有望实现以较低成本大规模生产 CAR-T 细胞治疗产品，核心产品具有一定的成本优势。未来，发行人可以根据行业发展和竞争格局等因素，采取更加灵活的定价策略，提高产品的商业竞争力和发行人的盈利能力，惠及更多患者。

在三线及以上的末线 r/r MM 适应症中，尚无标准的治疗方案，同一治疗线数上国内已获批药物主要为 CD38 达雷妥尤单抗和 SINE 抑制剂塞利尼索，两款药物 ORR 均不超过 30%，疗效有限，发行人主要在研产品 HR003 表现出显著的疗效优势（I 期临床试验的 ORR 为 91%，其中 II 期推荐剂量组为 94%），可提高患者的临床获益。此外，CAR-T 产品回输至患者体内后，能够在体内继续扩增，疗效维持时间较长，部分 CAR-T 细胞亦可能在体内形成免疫记忆，形成持续的杀伤力，单次输注后即可使患者临床获益，有望减少因过高剂量和给药频次导致的副作用，CAR-T 细胞在清除肿瘤的过程中，肿瘤细胞裂解释放出的肿瘤抗原会进一步刺激体内免疫细胞因子的释放，协同激活其他免疫细胞的免疫应答，从而进一步增强抗肿瘤效应。

2、定价策略、医保覆盖和已上市药品的销售情况等

（1）定价策略

发行人将进行充分的市场调研，了解行业的销售及定价策略、主要竞品的销售情况，再根据自有产品的临床价值、产品质量、营销策略进行综合性定价。发行人将凭借一定的成本优势保持灵活定价，提高商业化竞争力。

（2）医保覆盖

由于国家基本医疗保险以“保基本，广覆盖”为核心，而 CAR-T 治疗因生产成本低、生产流程复杂和规模相应等因素价格较高，目前尚未被纳入医保目录。NHL 适应症、MM 适应症和 ALL 适应症的部分三线疗法已被纳入医保目录，发行人产品价格与该等产品的价格差异可参见本问询回复“问题二 关于主要在研产品的竞争优势和市场空间”之“三、公司产品纳入“惠民保”、商业保险等赔付目录的流程及准入门槛。接受公司产品治疗后是否需要多个疗程/多次治疗，“惠民保”、商业保险能否重复赔付。“惠民保”、商业保险的人群覆盖范围，赔付比例。公司产品价格与其他三线疗法相关产品的价格差异，其他三线疗法是否纳入医保目录。以上因素对公司产品未来需求的影响”之“（四）公司产品价格与其他三线疗法相关产品的价格差异，其他三线疗法是否纳入医保目录”。

（3）已上市药品的销售情况

国内已上市的同类竞品的销售情况可参见本问询回复“问题二 关于主要在研产品的竞争优势和市场空间”之“四、国内同类竞品上市后的销售数量及变化趋势，主要受限于需求、产能还是其他因素”。

3、发行人核心产品是否具备竞争优势，是否存在市场空间拓展障碍，相关风险是否充分披露

（1）发行人核心产品具备差异化竞争优势

发行人核心产品具备差异化竞争优势，主要包括：1）发行人核心产品在疗效与安全性上与国内竞争产品相当，核心临床指标各有高低；2）凭借自主研发的病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台和质量检验放行平台，发行人有望实现以较低成本大规模生产 CAR-T 细胞治疗产品，核心产品具有一定的成本优势。未来，发行人可以根据行业发展和竞争格局等因素，采取更加灵活的定价策略，提高产品的商业竞争力和发行人的盈利能力；3）发行人预计自建独立专业性高的商业化团队，差异化的自主 CAR-T 推广模式将有助于建立 CAR-T 恶性血液病市场口碑和自主可控覆盖度，助力发行人获得差异化竞争优势和扩大市场份额；4）发行人已建立病毒载体规模化生产平台，该平台可实现关键原材料病毒载体的自主供应，有效解决行业痛点，为未来拓展产品商业化空间提供有力支持；5）凭借核心技术平台，发行人在大规模生产阶段可

保障产品供应的时效性，可保证患者的产品按时放行；6）发行人综合管理水平较高，为 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的研发、生产及商业化保驾护航。

（2）发行人核心产品不存在市场空间拓展的实质性障碍

国内首款 CAR-T 产品于 2021 年 6 月获批上市，上市时间较短，且 CAR-T 属于创新的肿瘤免疫疗法，当前医生和患者对 CAR-T 产品的疗效和优势的认知有待提升，且价格相对较高，患者的可及性亦有待提升。而随着 CAR-T 治疗陆续作为推荐药物进入各适应症的诊疗指南及专家共识，进入“惠民保”等补充医疗保险及“百万医疗险”等商业健康保险的覆盖范围，医生和患者对 CAR-T 产品的疗效和优势的认知、患者支付能力均将逐步得到提高，从而增强 CAR-T 治疗的可及性。发行人积极建设商业化团队，推动产品纳入“惠民保”、商业保险等的赔付目录，凭借成本优势制定灵活的价格策略，以减轻患者经济负担，提升患者支付能力和增加产品需求，预计可快速开拓市场空间。

综上所述，发行人核心产品具备差异化竞争优势，市场空间拓展不存在实质性障碍。由于发行人核心产品上市前仍需取得监管机构的批准，上市后面临多方面竞争，且发行人尚无商业化销售产品的经验等因素，发行人的研发与经营面临一定不确定因素，相关风险已在招股说明书“第三节 风险因素”之“一、发行人相关的风险”之“（一）研发风险”之“7、核心产品上市不确定性风险”、“（二）产品商业化风险”及“二、与行业相关的风险”之“（三）市场竞争风险”中披露。

五、结合公司日常生产经营、研发投入、固定资产投资等活动，测算未来 12 个月营运资金需求，满足营运资金需求的方式，说明发行人是否能够支持公司在至少未来 12 个月的正常运营、研发及生产活动，若无法获得额外融资，是否存在可能无法完成在研产品开发及商业化的风险，相关风险是否充分披露

（一）结合公司日常生产经营、研发投入、固定资产投资等活动，测算未来 12 个月营运资金需求，满足营运资金需求的方式，说明发行人是否能够支持公司在至少未来 12 个月的正常运营、研发及生产活动

1、结合公司日常生产经营、研发投入、固定资产投资等活动，测算未来 12 个月营运资金需求

自 2023 年 1 月 1 日起，未来 12 个月，发行人预计无产品完成商业化上市销售，无生产活动开支。除研发活动外，日常生产经营资金需求主要为经营管理活动的支出，包

括职工薪酬费用、中介机构费用、租赁及物业费、业务招待费、办公费等；研发活动方面，发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症预计将完成临床试验并申报 NDA，HR003 预计将大规模开展 II 期临床试验，HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 适应症、HR004 预计将持续开展 I 期临床试验，是研发支出的主要投入方向；固定资产投资方面，发行人预计将根据生产经营需要对张江实验基地、金山生产基地设备等进行采购更新。资金需求具体测算情况如下：

单位：万元

活动类型	费用类型	自 2023 年 1 月 1 日起未来 12 个月营运资金需求（未经审计）	测算依据
日常生产经营资金需求	职工薪酬费用	3,195.26	以最近一年职工薪酬费用的发生额为基础，并考虑合理涨幅及未来一年招聘计划的影响进行预估
	租赁及物业费	359.65	根据租赁合同进行预估
	中介机构费用	324.42	根据已经签署尚未执行完毕及未来 12 个月内拟采购和使用的中介机构服务进行预估
	业务招待费	189.60	以最近一年业务招待费发生额为基础，并考虑业务发展的需求影响进行预估
	差旅会议费	181.38	以最近一年差旅会议费发生额为基础，并考虑业务发展的需求影响进行预估
	办公费	135.24	以最近一年办公费用发生额为基础，并考虑业务发展的需求影响进行预估
	其他	573.47	以根据最近一年其他杂项支出发生额为基础，并考虑业务发展的需求影响进行预估
	小计	4,959.02	/
研发投入的资金需求	临床试验费	13,181.44	根据已经签署尚未执行完毕以及未来 12 个月内拟采购和使用的临床试验服务合同进行预估
	职工薪酬费用	11,710.11	以最近一年职工薪酬费用发生额为基础，考虑合理涨幅及未来一年的招聘计划的影响进行预估
	材料费用	3,866.12	根据未来 12 个月的生产和研发材料投入及采购计划匹配研发进度进行预估
	临床前试验费	1,091.98	根据已经签署尚未执行完毕以及未来 12 个月内拟采购和使用的临床前试验服务合同进行预估
	水电能源费	1,082.74	以最近一年水电能源费发生额为基础，并考虑未来 12 个月的生产和研发活动需求进行预估
	其他	2,295.62	以最近一年其他杂项支出发生额为基础，并考虑业务发展的需求影响进行预估
	小计	33,228.01	/
固定资产建设资金需求	张江设备、软件	738.10	根据目前实验室配置或产能以及新项目的需求，预估新增或替代的相关设备和软件
	金山设备、软件	921.24	根据目前实验室配置或产能以及新项目的需求，预估新增或替代的相关设备和软件
	小计	1,659.34	/

活动类型	费用类型	自 2023 年 1 月 1 日起未来 12 个月营运资金需求 (未经审计)	测算依据
2022 年末预计应付未付款项		2,101.00	/
2023 年末预计应付未付款项		-2,731.30	根据最近一年余额考虑当年度费用增加幅度进行预估
营运资金总需求合计		39,216.07	/

注：资金需求测算系发行人根据目前业务规划做出，不构成盈利预测

2、发行人满足营运资金需求的方式

根据上述测算，发行人自 2023 年 1 月 1 日起未来 12 个月的营运资金需求约为 39,216.07 万元。截至 2022 年末，发行人账面可动用货币资金及短期投资余额为 33,246.63 万元（未经审计）。截至本问询回复出具日，发行人资信状况良好，合计已取得 15,000.00 万元银行贷款授信，并使用其中 4,000.00 万元额度并收到款项。其中，发行人于 2023 年 2 月与兴业银行股份有限公司上海浦东支行签署额度为 12,000.00 万元的授信协议、金额为 4,000.00 万元的流动资金借款合同，与招商银行股份有限公司上海分行签署额度为 3,000.00 万元的授信协议。同时，发行人正在积极与其他银行洽谈授信贷款业务，并将根据未来的资金需求安排签署相应授信合同。

综上，发行人利用自有资金及银行贷款可以满足未来 12 个月的正常运营、研发及生产活动资金需求。

（二）若无法获得额外融资，是否存在可能无法完成在研产品开发及商业化的风险，相关风险是否充分披露

发行人目前尚无产品商业化销售，在管线产品未产生销售收入前，需要完成临床前研究、临床开发、监管审批、市场推广等经营活动，并需要通过融资进一步取得资金。若无法获得额外融资，发行人存在可能无法完成在研产品开发及商业化的风险，相关风险在招股说明书“第三节 风险因素”之“一、发行人相关风险”之“（四）财务风险”之“1、公司无法获得足够营运资金的风险”披露如下：

“公司目前有多个管线产品处于临床试验或更早期研发阶段。在管线产品未产生销售收入前，公司需要完成临床前研究、临床开发、监管审批、市场推广等经营活动。公司自成立以来，持续进行研发投入，业务运营已耗费大量资金。报告期各期，公司经营

活动产生的现金流量净额分别为-8,792.16 万元、-6,340.70 万元、-16,625.05 万元及-8,086.82 万元。

公司将在药物发现、推动在研药品的临床开发及商业化等诸多方面继续投入大量资金，需要通过融资进一步取得资金。如果公司未能及时获得足够资金，或虽获得融资但公司筹措的资金未能按计划配置使用，或资金使用效率未能达到预期，可能给公司带来流动性风险，并使得公司被迫推迟、削减或取消公司的研发项目或在研产品的商业化进度，影响公司长远发展。”

此外，发行人已在招股说明书之“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“（一）发行人是一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司”补充披露相关风险如下：

“

3、公司仍需持续对外融资，未来若无法获得融资可能面临流动性风险

截至本招股说明书签署日，公司产品管线均处于临床试验或更早期研发阶段。在管线产品未产生销售收入前，公司需要完成临床前研究、临床开发、监管审批、市场推广等经营活动。公司自成立以来，持续进行研发投入，业务运营已耗费大量资金。报告期各期，公司经营活动产生的现金流量净额分别为-8,792.16 万元、-6,340.70 万元、-16,625.05 万元及-8,086.82 万元。公司将在药物发现、推动在研药品的临床开发及商业化等诸多方面继续投入大量资金，需要通过融资进一步取得资金。如果公司未能及时获得足够资金，或虽获得融资但公司筹措的资金未能按计划配置使用，或资金使用效率未能达到预期，可能给公司带来流动性风险，并使得公司被迫推迟、削减或取消公司的研发项目或在研产品的商业化进度，影响公司长远发展。

”

六、请保荐机构、发行人律师核查问题（3）并发表明确意见，请保荐机构、申报会计师核查其他问题并发表明确意见

（一）核查程序

就上述问题，保荐机构履行了以下主要核查程序：

1、获取发行人采购、研发支出相关的管理制度，了解关键内控程序，核查相关内控制度是否得到有效执行；

2、访谈发行人采购负责人、研发负责人、财务负责人，走访研发服务主要供应商，了解合作历史、供应商选取标准、采购服务内容、定价依据、研发费用确认方式、交易的定价依据等，分析采购价格公允性；

3、访谈发行人管理层，查询研发服务主要供应商工商登记信息等公开资料及发行人董事、监事、高级管理人员及主要股东调查问卷，走访主要供应商，对发行人及关联方、董监高的资金流水进行核查，核查发行人与主要供应商之间是否存在关联关系或其他利益安排；

4、获取报告期内研发服务采购明细表，结合大额和随机原则，抽样核查至对应原始凭证及支持性文件，确认明细表记录内容、金额与实际发生情况一致；

5、结合研发服务合同条款和临床试验情况，评估主要服务项目进度的合理性，复核费用确认金额准确性。通过函证、走访确认报告期内研发服务主要合同的执行进度、费用确认金额，验证相关费用是否计入恰当的期间；

6、取得发行人与 CytoImmune、上科大、镓铁生物签署的合作研发协议，关于研发费用分摊、支付的具体约定，对前述合作方进行访谈确认合作研发项目的真实性；

7、访谈发行人研发负责人、财务负责人，获取项目立项资料等文件，了解合作研发的商业背景、与在研主要产品的关系、研发投入预算、研发进展、已投入规模、相关会计处理等，分析合理性、会计处理是否符合《企业会计准则》规定；

8、访谈发行人研发负责人、财务负责人，了解主要在研产品预计研发费用、研发投入规模与进展情况。查阅同行业可比公司资料，分析发行人研发投入规模与进展情况与市场上同类产品是否存在显著差异；

9、查阅灼识咨询出具的行业研究报告等行业资料、国内外已上市竞品的价格和销售情况及在研竞品的研发进度、访谈发行人管理层，分析发行人核心产品竞争优势、市场空间拓展障碍、相关风险披露情况；

10、访谈发行人管理层，了解未来 12 个月的营运资金需求、测算过程、资金缺口的解决方式并分析合理性，取得发行人银行授信及借款合同、借款入账凭证，分析资金短缺风险；

11、查询 CytoImmune、上科大的官网，取得并查阅镓铁生物的工商外档及章程，

了解其基本信息；

12、取得并查阅发行人与 CytoImmune、上科大、镓铁生物签署的合作研发协议和付款凭证，分析条款约定和主要里程碑付款节点，核查付款金额；

13、取得上科大、镓铁生物出具的合同询证函确认书，并对 CytoImmune、上科大、镓铁生物访谈，核查双方的合同履行情况，确认是否存在争议或纠纷；

14、查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网、企查查，核查确认发行人与 CytoImmune、上科大及镓铁生物是否存在任何争议或纠纷。

就上述问题，发行人律师履行了以下主要核查程序：

1、查询 CytoImmune、上科大的官网，取得并查阅镓铁生物的工商外档及章程，了解其基本信息；

2、取得并查阅发行人与 CytoImmune、上科大、镓铁生物签署的合作研发协议和付款凭证，分析条款约定和主要里程碑付款节点，核查付款金额；

3、取得上科大、镓铁生物出具的合同询证函确认书，并对 CytoImmune、上科大、镓铁生物访谈，核查双方的合同履行情况，确认是否存在争议或纠纷；

4、查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网、企查查，核查确认发行人与 CytoImmune、上科大及镓铁生物是否存在任何争议或纠纷。

就上述问题，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、了解、评价有关采购、研发支出的内部控制，并对其关键控制是否有效运行进行测试；

2、获取报告期内主要研发服务的采购明细，通过抽样检查的方式将发生的明细核对合同、发票及付款单据等；针对临床前试验费及临床试验费，采用抽样方式通过函证程序确认临床前试验费及临床试验费相关的支出金额及合同执行进度，并验证相关费用是否计入恰当的期间；结合试验测试情况和合同条款，检查并评估主要服务项目进度的合理性；抽取样本根据合同执行进度重新计算相关费用的确认；分析采购主要研发服务内容及供应商情况，汇总报告期各期向前五大供应商采购的主要内容及金额、了解对应的研发项目、研发及生产的阶段及交易背景；

3、访谈发行人采购负责人、研发负责人、财务负责人，对主要供应商进行走访，

了解合作历史、供应商的选取标准、服务内容、交易的定价依据等，分析合理性；

4、访谈发行人管理层，查询研发服务主要供应商工商登记信息等公开资料及发行人董事、监事、高级管理人员及主要股东调查问卷，走访主要供应商；对报告期内发行人及发行人所关联的自然人进行了资金流水核查，核查发行人与研发服务主要供应商之间是否存在关联关系或其他利益安排的情形；

5、获取发行人与 CytoImmune、上科大、镆铁生物签署的合作研发协议，检查并分析合同条款和主要里程碑付款节点；

6、获取并审阅上述合作研发项目的立项资料等，与合作研发项目的负责人及发行人管理层进行访谈，了解合作研发项目的商业背景，与在研主要产品的关系，研发投入预算，进展情况；

7、对 CytoImmune、上科大及镆铁生物进行访谈，了解合作研发背景，以及实际合同履行情况；

8、了解发行人研发投入归集和核算方法，检查开发合同项目研发投入的归集明细，评估费用归集的合理性；针对报告期内大额的开发合同费用支出，检查合同义务、付款条款及银行回单，结合许可合同规定的里程碑付款节点分析是否达到支付条件，并取得相关支持性依据，并复核其相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定；

9、访谈发行人管理层，了解发行人核心产品竞争优势及市场空间拓展障碍等信息；查阅招股说明书中关于发行人核心产品的披露内容及其相关风险披露情况；

10、获取并审阅发行人管理层编制的发行人在未来十二个月内的资金需求，分析资金需求预测基础数据假设的合理性；获取并检查发行人已签署的授信合同、借款合同及提款水单等。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人与各环节研发服务主要供应商的合作历史、选取标准、服务内容披露准确，相关采购价格公允，研发服务费用符合研发费用确认条件，发行人与主要合作方不存在关联关系或其他利益安排；

2、发行人各项合作研发的情况披露准确，相关会计处理符合《企业会计准则》规

定；

3、截至本问询回复出具日，发行人与合作方对合作项目未因知识产权归属、付款安排或实际履行等情况产生争议，发行人与合作方之间产生争议或纠纷从而导致延迟或终止发行人合作研发项目的研究、开发或商业化进程的风险较低，发行人已在招股说明书中对因发行人与合作方之间产生争议或纠纷而可能导致的相关风险进行补充披露；

4、发行人主要在研产品研发投入与进展情况匹配，整体研发投入金额具有合理性，发行人核心产品具备竞争优势，不存在市场空间拓展重大障碍，发行人对相关风险进行披露；

5、发行人利用自有资金及银行贷款可以满足自 2023 年 1 月 1 日起未来 12 个月的正常运营、研发及生产活动资金需求，若无法获得额外融资，存在可能无法完成在研产品开发及商业化的风险。发行人已对相关风险进行披露。

经核查，发行人律师认为：

1、截至本问询回复出具日，发行人与合作方对合作项目未因知识产权归属、付款安排或实际履行等情况产生争议。

2、发行人与合作方之间产生争议或纠纷从而导致延迟或终止发行人合作研发项目的研究、开发或商业化进程的风险较低，发行人已在招股说明书中对因发行人与合作方之间产生争议或纠纷而可能导致的相关风险进行补充披露。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人说明中与各环节研发服务主要供应商的合作历史、选取标准、服务内容的相关说明与我们在审计申报财务报表及执行检查程序中取得的资料和信息一致，基于我们了解的信息，发行人与各环节研发服务主要供应商的合作历史、选取标准、服务内容披露准确；采购价格具备公允性，各环节研发服务符合研发费用确认条件；基于我们了解的信息，发行人与主要合作方不存在关联关系或其他利益安排；

2、发行人说明中对商业背景、与在研主要产品的关系、研发投入预算、研发进展、已投入规模，发行人与合作方关于研发费用分摊、支付的具体约定的相关说明与我们在审计申报财务报表及执行检查程序中取得的资料和信息一致，基于我们了解的信息，发行人对各项合作研发的情况披露准确；各研发项目相关支出的会计处理符合《企

业会计准则》的规定；

3、发行人说明中对于发行人核心产品是否具备竞争优势、是否存在市场空间拓展障碍及相关风险披露的充分性的说明与我们在审计申报财务报表及执行检查程序中取得的资料 and 了解的信息一致；

4、发行人自 2023 年 1 月 1 日起未来 12 个月营运资金测算中采用的假设合理，发行人关于期后取得银行授信的相关信息与我们在执行检查程序中取得的资料 and 了解的信息一致。发行人的未来 12 个月营运资金测算结合其于期后取得的银行授信显示能支持其在至少未来 12 个月的正常运营、研发及生产活动。

问题八 关于固定资产、在建工程与长期待摊费用

根据申报材料和问询回复，（1）报告期各期末，发行人固定资产账面价值分别为 2,336.89 万元、2,201.50 万元、4,615.46 万元及 5,201.44 万元，主要系实验专用设备，账面价值为 4,835.65 万元，其中生产用设备账面价值为 2,613.15 万元。发行人预计 2022 年下半年将新增 2,000 余万元的生产设备采购，预计年产能约为 650 例 CAR-T 产品制备；（2）报告期各期末，公司在建工程余额分别为 124.78 万元、8,737.69 万元、681.45 万元及 153.82 万元。2020 年末在建工程余额大幅增加主要系当年金山生产基地厂房改造施工，发生投入较大所致；（3）报告期各期末，公司长期待摊费用余额分别为 525.08 万元、177.86 万元、9,034.90 万元及 8,389.01 万元，均为租入房屋及建筑物后进行改造及装修发生的相关费用，2021 年末，长期待摊费用大幅增加主要系金山生产基地于 2021 年 8 月完成竣工验收，结转至长期待摊费用科目核算所致。

请发行人说明：（1）2021 年及 2022 年新增固定资产投资的具体情况，固定资产投入及预计产能与同行业可比公司的比较情况，并进一步分析在研管线研发、商业化进程及产能与新增固定资产投入的匹配性；（2）报告期内金山生产基地具体建设情况，包括建设背景、建造方式、开工与竣工时间、实际工期及与计划工期的差异、预算金额、实际金额及其变动情况、工程进度、在建工程结转长期待摊费用的具体时点、金额、累计及当期利息资本化的情况（如有）、资金来源、与募投项目“总部及产业化基地（一期）项目”及原有生产基地之间的关系、项目建设完成后相关产能的消化计划及执行情况；（3）报告期内在建工程是否存在相关支出已发生但未及时入账、在建工程已达到预定可使用状态但未及时结转的情形；（4）报告期各期长期待摊费用的构成及摊销的核算情况，已入账在建工程及对应长期待摊费用入账金额是否准确，会计处理是否符合《企业会计准则》相关规定；（5）以表格形式列示报告期内在建工程、长期待摊费用的支出明细、支付对象以及入账依据，是否混入其他支出，是否均为工程相关供应商；（6）与固定资产及在建工程相关内控制度是否健全且得到有效执行。

请保荐机构、申报会计师对上述问题进行核查并发表明确意见。

回复：

一、2021 年及 2022 年新增固定资产投资的具体情况，固定资产投入及预计产能与同行业可比公司的比较情况，并进一步分析在研管线研发、商业化进程及产能与新增

固定资产投入的匹配性

（一）2021 年及 2022 年新增固定资产投资的具体情况

1、2021 年及 2022 年新增固定资产投资的整体情况

发行人于 2018 年 8 月成立达生制药子公司，并筹建符合 GMP 标准的金山生产基地，承接未来在研管线临床试验用药生产及后续产品上市后的商业化生产。发行人金山生产基地建筑面积超 11,000 平方米，占地面积 2,200 余平方米，总共规划 56 个细胞生产车间。2021 年下半年，金山生产基地完成竣工验收并启用部分细胞生产车间，发行人将自动化、封闭化及规模化病毒载体生产工艺、CAR-T 细胞封闭化制备工艺、可复制性病毒的检测方法等核心技术及工艺由实验室制备转移至金山生产基地。发行人金山生产基地共规划有 56 个 CAR-T 产品生产车间、3 个病毒载体生产车间，截至 2022 年末，已有 14 个 CAR-T 产品生产车间和 3 个病毒载体生产车间投入使用。

金山生产基地启用前，发行人主要在研管线均未开展临床二期入组，早期临床试验用药的生产于张江实验基地进行，张江实验基地能够满足早期研究小批量、个性化灵活的制备需求，不具备大批量生产的能力。金山生产基地正式投入使用后，发行人的临床试验用药均在金山生产基地车间进行生产，逐步具备大批量生产的能力。为保障金山生产基地的顺利投入使用，发行人于 2021 年度及 2022 年度分别采购 2,525.38 万元、3,236.77 万元生产设备，占年度新增固定资产投资的比例分别为 73.07%、85.07%，具体如下：

单位：万元

项目	2021 年新增投资金额	2022 年新增投资金额	2022 年末账面原值
实验专用设备	3,185.81	3,695.26	10,640.21
其中：研发设备	660.42	458.49	4,335.18
生产设备	2,525.38	3,236.77	6,305.03
电子设备	145.75	107.85	404.34
办公设备	16.44	1.93	149.86
运输工具	108.12	-	221.28
合计	3,456.12	3,805.04	11,415.70

注：2022 年度数据未经审计，下同

2、2021 年新增生产设备与产能情况

发行人 CAR-T 细胞治疗产品的关键生产流程包括病毒载体生产及 CAR-T 细胞生产。其中，病毒载体生产流程主要包括从主细胞库或工作细胞库获取细胞株、细胞复苏、初级扩大培养、生物反应器扩大培养、病毒液收集、过滤灌装和冻存，CAR-T 细胞生产流程主要包括从患者处单采血、外周血单个核细胞分离、T 细胞分选活化、病毒载体转导引入 CAR 基因、扩大培养、制剂灌装和冻存，生产过程中对中间品及产成品需进行质检。由于发行人的生产过程涉及多重环节，需要多种设备协同运作，单一设备的增加不会直接提高生产产能。2021 年发行人启用金山生产基地并购置生产设备，年末完成 2 条病毒载体生产线、4 个细胞生产间设备配置并投入使用，另有 10 个细胞生产车间进行了部分设备配置，故当年生产设备新增采购金额与产能提升不具备线性匹配关系。

2021 年，发行人购置的生产设备主要用于金山生产基地车间建设，主要包括：

单位：万元

序号	主要设备名称	平均采购单价	采购数量	采购总额	占生产设备采购的比例
1	细胞处理仪	86.73	3	260.18	10.30%
2	无菌隔离器	82.17	2	164.34	6.51%
3	双扉脉动真空灭菌柜	36.73	4	146.90	5.82%
4	摆床/生物反应器	46.73	3	140.18	5.55%
5	磁力架	34.34	4	137.35	5.44%
6	无菌接管机	40.71	3	122.12	4.84%
合计				971.07	38.45%

注：上表列示设备为单价超过 30 万元的生产设备

截至 2021 年末，发行人共有 2 条病毒载体生产线投入使用，年产能超过 10,000 例；4 个细胞生产间投入使用，年产能约为 185 例；质量检测能力能够满足上述产能下病毒载体及 CAR-T 产品检测需求，配备的主要生产设备及与对应生产过程、生产能力的匹配情况如下：

生产模块	序号	主要设备名称	设备数量（台）	账面原值（万元）	生产能力匹配情况
病毒载体 主要生产 设备	1	摆床/生物反应器	3	140.18	发行人有两条生产线，每条生产线同时间段开展一批病毒液的生产制备，一批病毒液的生产制备周期
	2	封管机	4	77.88	
	3	无菌接管机	4	44.25	

生产模块	序号	主要设备名称	设备数量（台）	账面原值(万元)	生产能力匹配情况
	4	细胞计数器	2	31.50	约 20 天，每个月每个车间生产一批，一年按照 12 个月计算，预计年产能超过 10,000 例
CAR-T 细胞主要生产设备	1	细胞处理仪	4	339.92	按照现有产品生产工艺周期，单批次产品生产周期为 10-13 天左右，每个车间同时期安排两批生产（批与批之间进行清场，一批结束之后再进行另外一批的生产操作），一个月一个车间可以进行 4 批次产品生产。截至 2021 年末发行人有 4 个生产车间投入使用，可以达到年产能约为 185 例 CAR-T 产品制备。另有 10 个生产车间正在按计划进行设备配置，42 个生产车间预留
	2	无菌接管机	4	146.02	
	3	磁力架	4	137.35	
	4	双扉脉动真空灭菌柜	3	113.72	
	5	离心机	14	94.85	
	6	全自动洁净服洗衣机	4	90.27	
	7	二氧化碳培养箱	21	72.89	
	8	细胞计数器	4	63.01	
	9	尘埃粒子计数器	7	49.56	
	10	生物安全柜	10	38.08	
	11	浮游菌采样器	7	37.17	
	12	过氧化氢灭菌机	3	36.52	
	13	降温仪	2	30.44	
质检设备	1	无菌隔离器	2	164.34	能够满足年检测 10,000 例病毒载体、185 例 CAR-T 产品需求
	2	流式细胞仪	1	133.62	
	3	生物安全柜	27	92.67	
	4	双扉脉动真空灭菌柜	2	60.62	
	5	离心机	9	57.59	
	6	电导率测试仪	1	54.28	
	7	细胞计数器	4	50.45	
	8	尘埃粒子计数器	4	31.58	
	9	荧光定量 PCR 仪	1	30.50	
合计				2,219.24	/

注：主要生产设备指截至 2021 年末账面原值合计超过 30 万元的生产设备

3、2022 年新增生产设备与产能情况

2022 年，发行人购置的生产设备主要用于金山生产基地车间建设，主要包括：

单位：万元

序号	主要设备名称	平均采购单价	采购数量	采购总额	占生产设备采购的比例
1	细胞处理仪	89.04	10	890.42	27.51%
2	无菌接管机	40.71	14	569.91	17.61%
3	磁力架	37.15	10	371.52	11.48%
4	微生物检测系统	219.59	1	219.59	6.78%
5	流式细胞仪	150.44	1	150.44	4.65%
6	LMS 监测系统	125.27	1	125.27	3.87%
7	荧光定量 PCR 仪	66.90	1	66.90	2.07%
8	蒸汽灭菌器	35.49	1	35.49	1.10%
合计				2,429.54	75.06%

注：上表列示设备为单价超过 30 万元的生产设备

截至 2022 年末,发行人共有 2 条病毒载体生产线投入使用,年产能超过 10,000 例;共有 14 个细胞生产间投入使用,年产能约为 650 例 CAR-T 产品制备;质量检测能力能够满足上述产能下病毒载体及 CAR-T 产品检测需求,配备的主要生产设备及与对应生产过程、生产能力的匹配情况如下:

生产模块	序号	主要设备名称	设备数量 (台)	账面原值 (万元)	生产能力匹配情况
病毒载体 主要生产 设备	1	摆床/生物反应器	3	140.18	发行人有两条生产线,每条生产线同时段开展一批病毒液的生产制备,一批病毒液的生产制备周期约 20 天,每个月每个车间生产一批,一年按照 12 个月计算,预计年产能超过 10,000 例
	2	无菌接管机	6	125.66	
	3	封管机	4	77.88	
	4	灌装系统	2	44.25	
	5	细胞计数仪	2	31.50	
CAR-T 细 胞主要生 产设备	1	细胞处理仪	14	1,230.34	按照现有产品生产工艺周期,单批次产品生产周期为 10-13 天左右,每个车间同时期安排两批生产(批与批之间进行清场,一批结束之后再进行另外一批的生产操作),一个月一个车间可以进行 4 批次产品生产。截至 2022 年末发行人有 14 个生产车间投入使用,可以达到年产能约为 650 例 CAR-T 产品制备。制备中心目前正在规划的 42 个车间投入使用后,预计年产能约为 2,600 例 CAR-T
	2	无菌接管机	16	634.51	
	3	磁力架	14	508.86	
	4	细胞计数仪	14	220.53	
	5	离心机	19	147.91	
	6	LMS 监测系统	1	125.27	
	7	双扉脉动真空灭菌柜	3	113.72	
	8	二氧化碳培养箱	28	97.67	
	9	全自动洁净服洗衣机	4	90.27	

生产模块	序号	主要设备名称	设备数量 (台)	账面原值 (万元)	生产能力匹配情况
	10	便携式热合机	16	73.63	产品制备
	11	生物安全柜	17	61.96	
	12	尘埃粒子计数器	7	49.56	
	13	浮游菌采样器	7	37.17	
	14	过氧化氢灭菌机	3	36.52	
	15	蒸汽灭菌器	1	35.49	
	16	降温仪	2	30.44	
质检设备	1	流式细胞仪	2	284.06	能够满足年检测 10,000 例病毒载体、650 例 CAR-T 产品需求
	2	微生物检测系统	1	219.59	
	3	无菌隔离器	2	164.34	
	4	荧光定量 PCR 仪	2	97.40	
	5	生物安全柜	27	92.67	
	6	双扉脉动真空灭菌柜	2	60.62	
	7	离心机	9	57.59	
	8	电导率测试仪	1	54.28	
	9	细胞计数仪	4	50.45	
	10	尘埃粒子计数器	4	31.58	
合计				5,025.91	/

注：主要生产设备指截至 2022 年末账面原值合计超过 30 万元的生产设备（未经审计）

4、发行人未来生产设备投资及产能扩充计划

截至 2022 年末，发行人金山生产基地已启用 14 个生产车间，产能可达 650 例/年 CAR-T 产品制备，达到产能目标。发行人目前研发进度最快的管线为 HR001 治疗复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（r/r B-NHL）适应症，预计于 2024 年三季度获批上市；其次为 HR003 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤（r/r MM）适应症，预计于 2025 年三季度获批上市。根据发行人对产品上市后的产量测算，发行人目前的产能能够满足 2025 年及之前的生产需要，短期内没有明确的生产设备投资计划，生产设备投入主要为生产设备替换、增加自主检测项目采购检测设备，预计不会发生大规模的设备投资。此外，发行人亦有 42 个生产车间在规划设计阶段，在未来将根据产能需要进行改造建设，进一步扩充产能。

（二）固定资产投入及预计产能与同行业可比公司的比较情况

发行人同行业可比公司披露的固定资产及细胞治疗产品产能情况与发行人对比如下：

单位：万元

公司	实验专用设备/机器设备		产能
	账面原值	账面价值	
发行人	10,640	6,400	截至 2022 年末，产能可达 650 例/年 CAR-T 产品制备，预计基地全部投产后产能可达年产 2,600 例
药明巨诺	12,032	9,439	未披露产能实现情况。截至 2022 年 6 月末，设计产能 2,500 例/年 CAR-T 产品制备，目前尚未达到
科济药业	13,988	8,154	未披露产能实现情况。截至 2022 年 6 月末，上海徐汇区生产工厂年产能可支持 200 名患者的 CAR-T 细胞治疗；完成了位于上海金山区的商业化规模生产工厂的建设，估计产能可支持每年最多 2,000 例患者的 CAR-T 细胞治疗，未披露产能实现情况
神州细胞	35,593	15,789	未披露细胞治疗产品产能情况
君实生物	95,330	72,050	未披露细胞治疗产品产能情况
微芯生物	9,166	7,016	未披露细胞治疗产品产能情况

注：发行人财务数据截至 2022 年末（未经审计），可比公司信息截至 2022 年 6 月末

截至 2022 年末，发行人金山生产基地共规划 56 个细胞产品生产间，其中 14 个细胞生产间投入使用，CAR-T 产品的年产能达到 650 例，预计细胞产品生产间全部启用后年产能可达 2,600 例。截至 2022 年 6 月末，科济药业上海徐汇区生产工厂年产能可支持 200 名患者的 CAR-T 细胞治疗；完成了位于上海金山区的商业化规模生产工厂的建设，估计产能可支持每年最多 2,000 例患者的 CAR-T 细胞治疗，未披露生产设备投入进度和产能实现情况；药明巨诺未披露生产设备投入进度和产能实现情况，设计年产能 2,500 例目前尚未实现；神州细胞、君实生物、微芯生物未披露细胞治疗产品相关产能情况。发行人固定资产中机器设备账面原值低于药明巨诺、科济药业、神州细胞、君实生物，高于微芯生物，与同行业可比公司不存在较大差异，具有合理性。

（三）在研管线研发、商业化进程及产能与新增固定资产投入的匹配性

发行人目前尚无产品商业化上市销售，生产活动均为 CAR-T 临床试验用药的生产，

临床进度最快的 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症管线预计于 2023 年申报 NDA，于 2024 年获批上市，发行人目前的产能水平能够满足各在研管线研发及 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症上市后商业化初期的市场需求。固定资产投入能够支持在研管线研发、商业化进程及产能需求。

二、报告期内金山生产基地具体建设情况，包括建设背景、建造方式、开工与竣工时间、实际工期及与计划工期的差异、预算金额、实际金额及其变动情况、工程进度、在建工程结转长期待摊费用的具体时点、金额、累计及当期利息资本化的情况（如有）、资金来源、与募投项目“总部及产业化基地（一期）项目”及原有生产基地之间的关系、项目建设完成后相关产能的消化计划及执行情况

（一）报告期内金山生产基地的建设背景、建造方式、开工与竣工时间、实际工期及与计划工期的差异

发行人 HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 和治疗 r/r B-NHL 于 2018 年 6 月取得临床试验批件，HR003 于 2018 年 12 月取得临床试验批件，同年 8 月发行人成立达生制药子公司，拟作为规模化生产基地，主要承接未来 HR001 与 HR003 的 II 期临床试验大批量患者入组的 CAR-T 临床试验用药制备和后续产品上市后的商业化生产需求。金山生产基地一至四楼的装修工程项目采用委托第三方施工的方式，拟于 2020 年 1 月开工，总建设工期约 12 个月，实际于 2020 年 4 月开工，于 2021 年 8 月竣工，实际工期与计划工期的差异主要原因为外部因素及消防验收审批流程延长等。

（二）报告期内金山生产基地的预算金额、实际金额及其变动情况、工程进度、在建工程结转长期待摊费用的具体时点、金额、累计及当期利息资本化的情况、资金来源

发行人金山生产基地一至四楼装修工程项目的预算投资金额为 9,210.00 万元，实际投资金额为 9,448.76 万元，较预算投资金额增加 2.59%，差异较小。报告期内，金山生产基地一至四楼装修工程项目的建设支出进度如下：

单位：万元

年度	期初	本年增加	本年转入长期待摊费用	期末	期末工程进度
2019 年	48.43	76.35	-	124.78	1.35%
2020 年	124.78	8,612.91	-	8,737.69	94.87%

年度	期初	本年增加	本年转入长期待摊费用	期末	期末工程进度
2021 年	8,737.69	711.07	-9,448.76	-	100.00%

金山生产基地分为五层，一楼主要用于 CAR-T 产品降温冻存仓储、辅助工程设施；二楼主要用于为病毒载体检验、细胞检验等产品及中间品质检；三楼主要用于 CAR-T 产品生产和病毒载体生产；四楼为办公区和机房设施；五楼计划用于 CAR-T 产品生产，目前尚未装修。其中四楼办公区域的装修工程于 2021 年 2 月达到可使用状态转入长期待摊费用，一楼、二楼、三楼及四楼的机房设施区域的装修工程均于 2021 年 8 月达到可使用状态转入长期待摊费用，相关装修工程的建设资金来源为自有资金及政府补助款，无外部借款，因此不存在利息资本化的情况。

（三）金山生产基地与募投项目“总部及产业化基地（一期）项目”及原有生产基地之间的关系、项目建设完成后相关产能的消化计划及执行情况

发行人在金山生产基地启用前，临床试验用药的生产于张江实验基地开展。随着在研管线的推进、临床入组人数的增加，发行人于 2018 年 8 月成立达生制药子公司，并筹建金山生产基地，承接未来在研管线临床试验用药生产及后续产品上市后的商业化生产。自 2022 年起发行人的临床试验用药均在金山生产基地车间进行生产，张江实验基地主要用于临床前研究和 I 期临床试验研究，满足早期研究小批量、个性化灵活的制备需求。

截至 2022 年末，发行人金山生产基地 CAR-T 产品年产能达到 650 例/年，待金山生产基地五楼正在规划的 42 个车间全部投入使用后，预计年产能约为 2,600 例，能够满足发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症上市后商业化初期的市场需求。

总部及产业化基地（一期）项目计划投资 60,256 万元，项目建筑规模约 36.9 亩，总体规划包括细胞药物高端制造中心、研发中心、总部中心及生活配套等建筑工程和配套设施，具体建筑类型分为生产厂房、办公研发及生活配套（综合楼）。办公研发及生活配套（综合楼）主要涉及总部中心及研发中心，承担公司管理、营销和商务拓展、技术研发与创新成果转化等方面的重要职责；生产厂房即细胞药物高端制造中心为发行人预留的厂房，在总部及产业化基地（一期）项目中仅完成基础的建筑工程，不涉及生产车间的建设装修和设备购置，是发行人视后续产品研发及商业化进度，为满足进一步的

产能需求而做好提前的布局。

三、报告期内在建工程是否存在相关支出已发生但未及时入账、在建工程已达到预定可使用状态但未及时结转的情形

报告期各期末，发行人在建工程余额情况如下：

单位：万元

类型	2022年6月末	2021年末	2020年末	2019年末
机器设备	153.82	681.45	-	-
金山生产基地	-	-	8,737.69	124.78
合计	153.82	681.45	8,737.69	124.78

注：各期末的机器设备均在期后达到预定可使用状态时及时转固

发行人建立了资产相关管理制度，对资产的日常使用与管理作出了明确规定，明确了各部门的职责分工与授权审批，规范了资产取得与验收，使用与维护，处置与转移、盘点等流程。

报告期内，发行人严格按照合同、工程进度等进行财务核算。对于金山生产基地的一至四楼装修工程建设项目支出，发行人按照与施工方确认的工程进度核算相关支出并及时入账，对在建期间发生的零星必要费用于发生时及时入账；对于机器设备支出，发行人对已入库但未验收的设备进行及时记录并入账，定期关注设备验收情况并及时转固。2021年末及2022年6月末，部分设备尚未达到预定可使用状态，于在建工程科目核算。

综上，发行人不存在在建工程相关支出已发生但未及时入账、在建工程已达到预定可使用状态但未及时结转的情形。

四、报告期各期长期待摊费用的构成及摊销的核算情况，已入账在建工程及对应长期待摊费用入账金额是否准确，会计处理是否符合《企业会计准则》相关规定

报告期各期，发行人长期待摊费用的构成及摊销情况如下：

单位：万元

项目	原值	入账日期	摊销截至日	摊销月份	摊销额			
					2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度
金山生产基地（一楼、二楼、三楼及四楼机房）	9,128.61	2021年8月	2028年12月	88	622.41	414.94	-	-

项目	原值	入账日期	摊销截至日	摊销月份	摊销额			
					2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度
设施的装修工程)								
金山生产基地(四楼办公区的装修工程)	320.15	2021年2月	2028年12月	94	20.44	34.06	-	-
其他装修工程等	960.28	2015年8月-2022年6月	2020年6月-2027年7月	24-74	8.09	161.16	347.22	295.30
合计	/	/	/	/	650.93	610.16	347.22	295.30

根据《企业会计准则——应用指南》（财会〔2006〕18号）的规定，长期待摊费用科目核算企业已经发生但应由本期和以后各期负担的分摊期限在1年以上的各项费用，如以经营租赁方式租入的固定资产发生的改良支出等，建议将租赁资产改良支出作为长期待摊费用处理。分摊期限在一年以上的各项费用，按预计受益期间分期平均摊销，并以实际支出减去累计摊销后的净额列示。

发行人报告期内的长期待摊费用主要为租赁场地的装修工程，即为使用权资产改良、经营租入固定资产改良及其他已经发生但应由本年和以后各期负担的费用，符合长期待摊费用的定义。发行人的长期待摊费用在受益期内按直线法分期摊销，并按照合同约定的剩余租赁期限与预计尚可使用年限孰短确定租入固定资产改造支出、装修摊销年限，具体如下：

项目	摊销年限判断依据
金山生产基地（除四楼办公区及五楼预留区外的装修工程）	预计尚可使用年限及租赁期孰短
金山生产基地（四楼办公区的装修工程）	预计尚可使用年限及租赁期孰短
其他装修工程等	预计尚可使用年限及租赁期孰短

根据《企业会计准则应用指南（2006）附录》的规定，企业购入不需要安装的固定资产，按应计入固定资产成本的金额入账，对于购入需要安装的固定资产，先记入在建工程科目，达到预定可使用状态时再转入固定资产科目；针对自行建造的长期资产，按建造该项资产达到预定可使用状态前所发生的必要支出，作为入账价值，对于达到预定可使用状态但尚未办理竣工决算手续的资产，应按估计价值入账，待确定实际成本后再进行调整。

发行人按照会计准则的相关要求，将金山生产基地一至四楼装修工程项目建设支出按建造该项资产达到预定可使用状态前所发生的全部必要支出作为长期待摊费用的入账价值，在工程安装或建设完成达到预定可使用状态时将在建工程转入长期待摊费用。对于建造的已达到预定可使用状态、但尚未办理竣工决算的金山生产基地，自达到预定可使用状态之日起，根据工程预算、造价或者工程实际成本等，先按估计的价值转入长期待摊费用，并按摊销年限分期平均摊销，待办理竣工决算后，再按实际成本调整原来的暂估价值。

综上，报告期内发行人已入账在建工程及长期待摊费用入账金额准确，会计处理符合《企业会计准则》相关规定。

五、以表格形式列示报告期内在建工程、长期待摊费用的支出明细、支付对象以及入账依据，是否混入其他支出，是否均为工程相关供应商

（一）报告期内在建工程的支出情况

报告期内，发行人在建工程的支出明细、主要支付对象情况如下：

单位：万元

类型	采购内容	主要支付对象	2022年 1-6月	2021 年度	2020 年度	2019 年度	合计
金山 生产 基地	工程施工	中国电子系统工程第四建设有限公司	-	32.52	6,616.26	36.08	6,684.86
		上海敏旻建筑工程有限公司	-	-	220.18	-	220.18
		上海沪辰自动化系统工程有限公司	-	45.41	137.61	-	183.03
		其他	-	6.08	29.18	-	35.26
	工程建设 用能源	国网上海市电力公司	-	144.69	359.23	-	503.92
		上海金联热电有限公司	-	195.16	138.32	-	333.48
		其他	-	14.11	7.97	-	22.07
	工程建设 相关服务	上海朗脉洁净技术股份有限公司	-	90.05	135.80	-	225.85
		上海誓炬医药科技有限公司	-	52.41	136.27	-	188.68
		上海申亚律师事务所	-	17.82	30.55	30.55	78.93
		天俱时工程科技集团有限公司	-	-	48.11	-	48.11
		其他	-	12.17	22.56	9.71	44.43
	工程项目 待调试安 装设备	上海雨元仪器仪表有限公司	-	-	290.67	-	290.67
		无锡零界净化设备股份有限公司	-	-	48.07	-	48.07

类型	采购内容	主要支付对象	2022 年 1-6 月	2021 年度	2020 年度	2019 年度	合计
		上海臻燊实业有限公司	-	7.30	29.21	-	36.51
		其他	-	2.58	-	-	2.58
	工程监理	上海福达工程建设监理咨询有限公司	-	52.83	219.70	-	272.53
	装修绿化工程	莆田市万紫千红园林景观有限公司	-	-	113.86	-	113.86
		其他	-	7.31	25.31	-	32.62
	其他	其他	-	30.64	4.05	-	34.68
	小计		-	711.07	8,612.91	76.35	9,400.33
机器设备	待调试安装设备	上海启胜医疗器械有限公司	41.44	290.98	-	-	332.42
		格来赛生命科技（上海）有限公司	77.31	235.33	-	-	312.64
		上海逐典生物科技有限公司	-	92.71	-	-	92.71
		上海硕凌科技有限公司	-	39.82	-	-	39.82
		其他	35.07	22.61	-	-	57.68
		小计	153.82	681.45	-	-	835.27
合计			153.82	1,392.52	8,612.91	76.35	10,235.60

注：列示主要的支付对象系报告期内合计采购金额超过 30 万元的供应商

发行人在建工程科目核算建造资产达到预定可使用状态前所发生的必要支出，包括金山生产基地工程以及待调试安装机器设备，入账依据为合同、工程验收结算单、工程变更单、固定资产验收单、发票、银行回单等，未混入其他支出，主要支付对象均为工程相关或设备相关供应商。

（二）报告期内长期待摊费用的支出情况

报告期内，发行人长期待摊费用的支出明细、主要支付对象情况如下：

单位：万元

采购内容	支付对象	2022 年 1-6 月	2021 年	2020 年	2019 年	合计
金山生产基地	具体参见在建工程支出情况	-	9,448.76	-	-	9,448.76
其他装修工程	上海喆鑫建筑装饰工程有限公司	-	-	-	158.96	158.96
	其他	5.05	18.44	-	69.73	93.22
合计		5.05	9,467.20	-	228.70	9,700.94

报告期内，发行人长期待摊费用核算范围使用权资产/租入固定资产改良，入账依据为合同、验收单、发票、银行回单等，未混入其他支出，主要支付对象均为工程施工相关供应商。

六、与固定资产及在建工程相关内控制度是否健全且得到有效执行

发行人制定了《仪器设备管理制度》《办公资产管理制度》《采购管理规程》《财务管理制度》等内部控制制度，明确了各部门的职责分工与授权审批，对固定资产及在建工程的采购与验收、款项支付与财务核算、使用与维护等方面进行规范管理，具体如下：

1、采购审批

业务部门根据需求发起申购流程，研发用仪器设备由部门主管、设备工程部及总经理审批，办公用电子设备由部门主管、信息化管理部及总经理审批，工程由部门主管及总经理审批，批准后交由采购部门进行采购。采购部门通过询比价等方式确定采购方案及供应商，并发起合同审批流程，经采购部、法务部、财务部、总经理审批后与供应商签订采购合同、执行采购。

2、验收入库

固定资产到货后，研发用仪器设备由业务部门、设备工程部及质量部进行验收，办公用电子设备由信息化管理部进行验收，并详细记录固定资产名称、规格型号、数量、金额、存放位置、供货厂商等信息，与购货发票一起交给采购部，采购部核对验收单与申购单、购货发票、合同等是否一致，核对无误后交付财务部进行账务处理，填写固定资产卡片，更新台帐。在建工程新增时，工程部或需求部门提交合同以及完工阶段验收情况，经部门主管、财务部门、总经理审批通过复核无误后，财务部门进行入账。在建工程竣工时，工程部联合相关部门进行验收，填写《竣工验收报告》，注明工程名称、地点、内容、完成情况，竣工日期及验收日期等，财务部根据验收单在系统中结转至固定资产、长期待摊费用或无形资产等科目。

3、款项支付

采购人员核对验收单、采购合同、检验合格报告、申购单、验收报告、发票等材料后填写付款申请单，经部门主管、财务部、总经理审批后交由出纳付款。若采购需预付一定比例货款，由采购人员核对合同等填写付款申请单，经部门主管、财务部、总经理审批后交由出纳付款。

4、使用和维护

使用部门对固定资产的完整、安全负责，若财产损坏，需及时报告主管部门进行维修、保养。各部门负责人为所在部门财产管理的第一责任人，负责本部门的财产登记、变更、报废和盘点等管理工作。若因业务需要或其他原因导致固定资产需在各部门之间进行调拨，应填写固定资产移交表留存。若需进行固定资产报废，由设备部、行政部填写固定资产报废申请单，经部门主管、财务部、分管领导、总经理审批后进行合理处置。固定资产每半年盘点一次，盘亏的固定资产在查明原因后由责任人承担相关责任。

报告期内，发行人固定资产及在建工程相关的内控制度健全并得到有效执行。

七、请保荐机构、申报会计师对上述问题进行核查并发表明确意见

（一）核查程序

就上述问题，保荐机构履行了以下主要核查程序：

1、获取发行人报告期内的固定资产明细清单，对发行人固定资产盘点过程进行监盘，抽查大额固定资产的入账凭证及采购合同、验收单据、发票等资料，检查固定资产的使用状态、入账时点准确性，分析固定资产变动的合理性及与产能的对应关系；

2、访谈发行人生产负责人、财务负责人，了解发行人产能需求、产能情况及与主要生产设备的匹配关系。查阅同行业可比公司资料，分析发行人固定资产投入及预计产能与可比公司的差异；

3、访谈发行人管理层，获取金山基地建设相关的审批文件、主要的工程合同、竣工验收报告，了解并核查金山生产基地具体建设情况、与募投项目“总部及产业化基地（一期）项目”及原有生产基地之间的关系、产能的消化计划及执行情况；

4、获取发行人报告期内在建工程及长期待摊费用明细表，复核在建工程及长期待摊费用具体项目初始入账成本、入账日期、摊销年限及摊销金额等，抽查大额入账凭证，检查相关合同、验收单据、发票等，检查入账金额及入账时点的准确性等。通过实地勘察等方式核查在建工程是否存在已达到预定可使用状态但未及时结转的情形；

5、通过企查查等网络检索，检查长期待摊费用及在建工程主要支出对象的经营范围，核查是否均为工程相关供应商；

6、获取发行人与固定资产及在建工程相关内控制度，判断内控制度是否健全。通

过执行内控测试核查内控制度在报告期内的执行情况。

就上述问题，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、获取发行人报告期内固定资产的明细清单，查阅发行人固定资产的分类及折旧政策、各年度新增固定资产的类型，并分析固定资产变动的合理性；抽样检查大额固定资产的入账凭证，检查相关合同、验收单据、发票等，检查入账金额及入账时点的准确性；并结合期末抽样盘点和实地查看资产的方式，查看资产的使用状态；

2、访谈发行人生产负责人、财务负责人，了解发行人产能需求、产能情况及与主要生产设备的匹配关系。查阅同行业可比公司资料，分析发行人固定资产投入及预计产能与可比公司的差异；

3、获取发行人长期待摊费用及在建工程的明细表，复核长期待摊费用及在建工程具体项目初始入账成本、入账日期、摊销年限及摊销金额等，抽查大额入账凭证，检查相关合同、验收单据、发票等，检查入账金额及入账时点的准确性等。通过期末实地勘察的方式，核查在建工程是否存在已达到预定可使用状态但未及时结转的情形；

4、通过企查查等网络检索，检查长期待摊费用及在建工程主要支付对象的经营范围，核查是否均为工程相关服务商；

5、访谈发行人的管理层，了解金山生产基地具体建设情况、募投项目“总部及产业化基地（一期）项目及原有生产基地之间的基本情况，以及项目建设完成后相关产能的消化计划及执行情况；

6、获取金山基地建设的相关董事会、股东会决议、主要的工程合同、竣工验收报告等，了解整个金山基地建设的规划情况，验证与管理层了解情况的一致性；

7、获取发行人固定资产及在建工程相关内控制度，判断内控制度是否健全；对关键控制点执行内控测试，核查内控制度在报告期内的执行情况。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人固定资产投入及预计产能与同行业可比公司情况披露准确，在研管线研发、商业化进程及产能与固定资产投入相匹配；

2、发行人报告期内金山生产基地具体建设情况、与募投项目“总部及产业化基地

（一期）项目”及原有生产基地之间的关系披露准确，金山生产基地能够满足临床试验用药制备及产品初上市后商业化生产需要，总部及产业化基地（一期）项目完成后不会直接提升产能；

3、发行人报告期内在建工程不存在相关支出已发生但未及时入账、在建工程已达到预定可使用状态但未及时结转的情形；

4、发行人报告期内已入账在建工程及对应长期待摊费用入账金额准确，会计处理符合《企业会计准则》相关规定；

5、发行人报告期内在建工程、长期待摊费用的支出中未混入其他无关支出，主要支付对象均为工程施工相关或设备相关供应商；

6、发行人报告期内固定资产及在建工程相关内控制度健全并得到有效执行。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人说明中 2021 年及 2022 年固定资产投入及预计产能与同行业可比公司的比较情况、在研管线研发、商业化进程及产能与新增固定资产投入的匹配性与我们在审计申报财务报表及执行检查程序中取得的资料和信息一致，基于我们了解的信息，发行人在研管线研发、商业化进程及产能与固定资产投入具有匹配性；

2、发行人说明中金山生产基地具体建设情况、募投项目“总部及产业化基地（一期）项目”和原有生产基地的基本情况，以及项目建设完成后相关产能的消化计划及执行情况与我们在审计申报财务报表及执行检查程序中取得的资料和信息一致；在建工程结转长期待摊费用的具体时点及金额准确；

3、发行人报告期内在建工程不存在相关支出已发生但未及时入账、在建工程已达到预定可使用状态但未及时结转的情形；

4、发行人报告期各期在建工程及对应长期待摊费用入账金额准确，会计处理符合《企业会计准则》相关规定；

5、基于我们了解的信息及获取的资料，发行人报告期内在建工程、长期待摊费用的支出中未混入其他支出，主要支付对象中不存在非工程相关供应商；

6、发行人报告期内固定资产及在建工程相关内控制度健全且得到有效执行。

问题九 关于交易性金融资产

根据申报材料，报告期各期末，公司交易性金融资产金额分别为 2,001.20 万元、11,039.96 万元、53,255.84 万元及 42,175.77 万元，全部为结构性存款。

请发行人说明：（1）报告期各期末理财产品的具体情况，包括但不限于相关银行、产品的类型、风险情况、利率、收益起止日期、期限、收益金额等；（2）上述理财产品的投资方向，是否存在投向发行人相关方、供应商及其相关方的情形，是否存在理财产品质押或设定其他他项权利的情形。

请保荐机构、申报会计师对上述问题进行核查并发表明确意见。

回复：

一、报告期各期末理财产品的具体情况，包括但不限于相关银行、产品的类型、风险情况、利率、收益起止日期、期限、收益金额等

报告期各期末，发行人交易性金融资产金额分别为 2,001.20 万元、11,039.96 万元、53,255.84 万元及 42,175.77 万元，均为使用暂时闲置资金购买的结构性存款。报告期各期，发行人交易性金融资产实现投资收益分别为 0.00 万元、78.00 万元、927.57 万元及 516.83 万元，产生的公允价值变动收益分别为 1.20 万元、39.96 万元、255.84 万元及 175.77 万元。报告期各期，发行人交易性金融资产的购买、赎回情况、投资收益及公允价值变动损益情况如下：

单位：万元

年度	购买金额	赎回金额	投资收益	公允价值变动损益
2019 年度	2,000.00	-	-	1.20
2020 年度	27,500.00	18,500.00	78.00	39.96
2021 年度	155,000.00	113,000.00	927.57	255.84
2022 年 1-6 月	62,500.00	73,500.00	516.83	175.77

报告期各期末，发行人交易性金融资产的相关银行、产品的类型、风险情况、利率、收益起止日期、期限等具体情况如下：

1、2019 年末

单位：万元

序号	银行	产品类型	账面价值	预期年化收益率	起息日	到期日	风险情况
1	招行荣科路支行	结构性存款	2,000.00	1.35%或 3.65% 或 3.85%	25/12/2019	25/03/2020	保本 浮动 收益
合计			2,000.00	/	/	/	/

2、2020 年末

单位：万元

序号	银行	产品类型	账面价值	预期年化收益率	起息日	到期日	风险情况
1	招行荣科路支行	结构性存款	5,000.00	1.35%或 2.85% 或 3.55%	14/10/2020	14/01/2021	保本 浮动 收益
2	中信张江支行	结构性存款	3,000.00	1.48%或 2.6% 或 3.0%	30/11/2020	26/02/2021	保本 浮动 收益
3	招行荣科路支行	结构性存款	3,000.00	1.35%或 2.7% 或 3.08%	18/12/2020	18/03/2021	保本 浮动 收益
合计			11,000.00	/	/	/	/

3、2021 年末

单位：万元

序号	银行	产品类型	账面价值	预期年化收益率	起息日	到期日	风险情况
1	兴业浦东支行	结构性存款	3,000.00	1.50%或 3.10% 或 3.26%	13/10/2021	13/01/2022	保本 浮动 收益
2	兴业浦东支行	结构性存款	8,000.00	1.5%或 3.15% 或 3.31%	02/11/2021	10/02/2022	保本 浮动 收益
3	兴业浦东支行	结构性存款	9,000.00	1.50%或 3.22% 或 3.38%	03/11/2021	09/05/2022	保本 浮动 收益
4	招行荣科路支行	结构性存款	3,000.00	1.60%或 3.10% 或 3.30%	09/11/2021	09/02/2022	保本 浮动 收益
5	工商银行孙桥支行	结构性存款	10,000.00	1.5%~3.22%	03/11/2021	09/05/2022	保本 浮动 收益

序号	银行	产品类型	账面价值	预期年化收益率	起息日	到期日	风险情况
6	中信张江支行	结构性存款	5,000.00	1.48%或 3.15% 或 3.55%	05/11/2021	09/02/2022	保本 浮动 收益
7	建设银行	结构性存款	10,000.00	1.8%~3.2%	03/11/2021	10/05/2022	保本 浮动 收益
8	建设银行	结构性存款	5,000.00	1.6%~3.15%	09/12/2021	31/03/2022	保本 浮动 收益
合计			53,000.00	/	/	/	/

4、2022 年 6 月末

单位：万元

序号	银行	产品类型	账面价值	预期年化收益率	起息日	到期日	风险情况
1	兴业浦东支行	结构性存款	6,000.00	1.5%或 3.05%或 3.27%	11/05/2022	11/08/2022	保本 浮动 收益
2	兴业浦东支行	结构性存款	3,000.00	1.5%或 3.08%或 3.31%	02/04/2022	04/07/2022	保本 浮动 收益
3	建设银行	结构性存款	5,000.00	1.6%~3.15%	12/05/2022	30/08/2022	保本 浮动 收益
4	中信张江支行	结构性存款	7,000.00	1.6%或 3.05%或 3.45%	12/05/2022	12/08/2022	保本 浮动 收益
5	招行荣科路支行	结构性存款	3,000.00	1.6%或 3.05%或 3.25%	17/05/2022	16/08/2022	保本 浮动 收益
6	工商银行孙桥支行	结构性存款	3,000.00	1.3%~3.0%	12/05/2022	18/08/2022	保本 浮动 收益
7	兴业浦东支行	结构性存款	3,000.00	1.5%或 3.05%或 3.27%	13/05/2022	15/08/2022	保本 浮动 收益
8	兴业浦东支行	结构性存款	10,000.00	1.8%或 3.1%或 3.32%	13/05/2022	14/11/2022	保本 浮动 收益
9	中信张江支行	结构性存款	2,000.00	1.6%或 2.99%或 3.39%	15/06/2022	13/09/2022	保本 浮动 收益
合计			42,000.00	/	/	/	/

报告期内，发行人为提高资金利用效率，增加公司现金资产收益，使用部分暂时闲置的资金购买理财产品，购买的理财产品均为保本型结构性存款，期限较短、风险较低、流动性较好。

二、上述理财产品的投资方向，是否存在投向发行人相关方、供应商及其相关方的情形，是否存在理财品质押或设定其他他项权利的情形

报告期内，发行人购买理财产品均为结构性存款，发行方为招商银行、中信银行、兴业银行、建设银行等大型商业银行，主要投资于银行存款等固定收益类产品，以及黄金市场交易价格、利率、汇率、指数等衍生金融工具，为商业银行发行的标准化产品，并非为发行人定制，不存在投向发行人相关方、供应商及其相关方的情形，不存在理财品质押或设定其他他项权利的情形。

三、请保荐机构、申报会计师对上述问题进行核查并发表明确意见

（一）核查程序

就上述问题，保荐机构履行了以下主要核查程序：

- 1、获取发行人资金管理制度，了解与货币资金及理财产品购买、赎回等相关的内部控制，并对其是否有效运行进行测试；
- 2、获取公司的企业征信报告，核实企业资信状况以及是否存在担保抵押的情形；
- 3、访谈发行人财务负责人，了解报告期内购买理财产品的原因及具体情况；
- 4、获取报告期内发行人投资支付与收到的现金明细表、购买的理财产品说明书、购买及赎回对应的银行回单、银行流水等资料，复核公允价值变动损益、投资收益计算是否准确，检查理财产品的风险情况、投资方向等是否存在异常，核查是否存在投向发行人相关方、供应商及其相关方的情形；
- 5、对公司报告期各期末理财产品余额实施函证程序，核查了理财产品真实性、期末余额的准确性、是否存在理财品质押或设定其他他项权利的情形。

就上述问题，申报会计师履行了以下主要核查程序：

- 1、获取发行人资金管理制度，了解与货币资金及理财产品购买、赎回等相关的内部控制，并对其是否有效运行进行测试；

2、获取公司的企业征信报告，核实企业资信状况以及是否存在担保抵押的情形；

3、获取发行人报告期内投资支付与收到的现金明细表、理财产品说明书、理财产品协议书、购买及赎回对应的银行回单、银行流水等，检查理财产品名称、发行方、主要条款、金额、资金来源、购买日、期限、到期日、利率、投资收益、理财产品资金流向等内容是否存在异常，核查是否存在投向发行人相关方、供应商及其相关方的情形；

4、访谈发行人财务负责人，了解公司购买理财产品的原因及资金来源；

5、获取报告期内理财产品购买和赎回交易记录及收益明细，复核公允价值变动损益、投资收益计算是否准确；检查相关会计处理是否符合企业会计准则的规定；

6、对发行人报告期各期末理财产品余额实施函证程序，核查了理财产品真实性、期末余额的准确性、是否存在理财产品质押或设定其他他项权利的情形。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

发行人报告期内理财产品情况披露准确，不存在投向发行人相关方、供应商及其相关方的情形，不存在理财产品质押或设定其他他项权利的情形。

经核查，申报会计师认为：

发行人报告期内理财产品情况披露准确，基于我们了解的信息及获取的资料，不存在投向发行人相关方、供应商及其相关方的情形，不存在理财产品质押或设定其他他项权利的情形。

问题十 关于信息披露

10.1 根据申报材料，目前 CAR-T 产品用于治疗血液瘤。请发行人披露：CAR-T、TCR-T 在治疗恶性肿瘤领域的差异，CAR-T 相较 TCR-T 在实体瘤治疗领域是否存在缺陷，TCR-T 未来是否存在替代 CAR-T 的可能，充分披露相关信息并揭示风险。

回复：

发行人已在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业及其监管政策”之“（五）肿瘤免疫细胞治疗行业情况”之“1、肿瘤免疫细胞治疗概况”之“（4）CAR-T 与其他类别细胞治疗在临床应用上的差异及优劣势对比”中补充披露如下：

“

CAR-T 与其他类别细胞治疗在临床应用上主要在细胞来源、细胞获取方式、应用范围、细胞体内存续性、主要治疗副作用以及适应症领域等方面存在差异，其具体差异及优劣势对比情况如下：

项目	CAR-T	CAR-NK	TCR-T	TIL
细胞来源	自体或异体	自体或异体	自体或异体	自体
细胞获取方式	自血液中分离	多种来源途径	自血液中分离	自肿瘤组织中分离
应用范围	无 MHC 依赖，目前主要为个性化产品，可开发通用型 ²¹	无 MHC 依赖，易开发通用型	有 MHC 依赖，需要配型成功 ²²	目前仅有自体来源
识别抗原范围	主要为细胞表面抗原	主要为细胞表面抗原	主要为细胞表面及胞内抗原	主要为细胞表面及胞内抗原
细胞体内存续性	在体内留存时间较长	在体内留存时间较短	在体内留存时间较长	在体内留存时间较长
主要治疗副作用	细胞因子释放综合征、神经毒性	细胞因子释放综合征和神经毒性的发生率较低 ²³	细胞因子释放综合征、神经毒性	血小板计数降低、发冷、贫血、发热性中性粒细胞减少
适应症领域	针对恶性血液病的治疗较为成熟，实体肿瘤领域处于开发阶段	恶性血液病、实体肿瘤领域均处于开发阶段	恶性血液病、实体肿瘤领域均处于开发阶段	主要针对实体肿瘤，目前处于开发阶段

信息来源：Cells, Blood Cancer Journal, The Journal of clinical investigation, 灼识咨询

1) CAR-T 细胞治疗相较 TCR-T 细胞治疗在治疗恶性肿瘤领域的差异

²¹ 《通用型嵌合抗原受体 T 细胞治疗的研究进展》，中华血液学杂志，Sep 2021，Vol.42，No.9:782-786

²² Evolution of CD8+ T Cell Receptor (TCR) Engineered Therapies for the Treatment of Cancer. Cells. 2021 Sep 10;10 (9) :2379.

²³ CAR-NK cells: A promising cellular immunotherapy for cancer. EBioMedicine. 2020 Sep;59:102975.

CAR-T 细胞治疗与 TCR-T 细胞治疗同属于免疫细胞疗法，两者均通过在 T 细胞中表达能够识别 TAA/TSA 的结构单元，使得 T 细胞获得特异性杀伤肿瘤的能力。两者的主要差异为：CAR-T 细胞通过 CAR 靶向肿瘤细胞，主要借助抗体识别肿瘤细胞表面抗原；而 TCR-T 细胞采用经改造的 T 细胞受体（TCR）靶向肿瘤细胞，TCR 介导识别 MHC-抗原肽复合物，靶点为经 MHC 呈递于细胞表面的胞内外抗原。在治疗恶性肿瘤领域方面两者的主要差异如下：

①MHC 依赖性

TCR-T 细胞通过经改造的 TCR 介导识别 MHC-抗原肽复合物。MHC 分子具有多态性，TCR 仅能在配型相同的患者中发挥治疗效果，限制了 TCR-T 细胞临床应用。CAR-T 细胞通过 CAR 靶向肿瘤细胞，主要借助抗体单链可变区（scFv）识别肿瘤细胞表面抗原，不受 MHC 依赖性的限制。

②可识别抗原范围

CAR-T 细胞的靶向性主要由 CAR 结构中的 scFv 结构域决定，可识别抗原范围主要为肿瘤细胞表面抗原。TCR-T 细胞靶向 MHC-抗原肽复合物，理论上全部肿瘤抗原降解形成的肽段均可能与 MHC 分子形成复合物，呈递在细胞表面，并被 TCR 识别，故 TCR-T 细胞可识别抗原范围较广。

2) CAR-T 细胞治疗相较于 TCR-T 细胞治疗在实体瘤治疗领域的差异

相较于恶性血液病，实体瘤具有肿瘤物理屏障、抗原异质性、免疫抑制性肿瘤微环境等问题，使得细胞治疗产品在实体瘤领域的研发难度较高。CAR-T 细胞治疗及 TCR-T 细胞治疗在实体瘤治疗领域均具备一定的潜力，但亦存在各自的限制。

CAR-T 细胞治疗在实体瘤治疗中的主要问题包括可识别抗原有限、肿瘤浸润性差及存在免疫抑制等问题²⁴。CAR-T 细胞治疗的实体瘤领域研发主要集中在寻找特异性靶点以提高细胞靶向性，通过瘤内给药等手段改善免疫细胞浸润，解除肿瘤及肿瘤微环境对免疫细胞的抑制等方面。

TCR-T 细胞治疗在实体瘤治疗中的主要问题包括非肿瘤组织毒性、肿瘤微环境调控及外源性 TCR 单链与内源性 TCR 单链的错配等问题。TCR-T 细胞疗法在实体瘤领域研发

²⁴ Salmon, H. et al. (2012). Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors. The Journal of clinical investigation, 122 (3), 899-910.

关键点主要为选择肿瘤特异性高的靶点，以及筛选亲和力适中的受体，从而提高 T 细胞对肿瘤细胞的特异性识别和杀伤能力，并降低 T 细胞对非肿瘤组织的毒性。

3) TCR-T 未来是否存在替代 CAR-T 的可能

截至 2022 年 4 月，全球进入临床阶段的 TCR-T 疗法超过 60 项²⁵，适应症主要针对实体瘤领域，尚无产品获批。CAR-T 临床管线超过 500 项，在恶性血液病和实体瘤领域均有布局。截至 2022 年 6 月 30 日，CAR-T 细胞治疗针对恶性血液病的产品已经较为成熟，已有 8 款产品获批上市和商业化，实体瘤管线已有产品进入临床 II 期。

CAR-T 在实体瘤范围内的应用主要受限于其有限的可识别靶点以及缺少提高肿瘤浸润、解除免疫抑制的有效方法。TCR-T 细胞在抗原识别范围等方面优于 CAR-T。但 TCR-T 的研发和产业化仍面临诸多挑战，例如筛选合适的受体分子等。两种细胞治疗方法均已在部分实体瘤临床试验中展现出一定的治疗效果，未来的应用和商业化前景仍需进一步临床数据的支持。

综上，TCR-T 仍处于研发过程之中，短期内尚不会对 CAR-T 细胞治疗产品造成重大不利影响。CAR-T 在恶性血液病领域已获得临床验证和商业化，具备先发优势，在实体瘤领域亦具备治疗潜力，未来被 TCR-T 替代的风险较小。

”

发行人已在招股说明书之“第三节 风险因素”之“一、发行人相关风险”之“（一）研发风险”之“10、免疫细胞治疗技术升级迭代的风险”中进行了相关风险提示。

10.2 根据申报材料，发行人以 CAR-T 的生产过程中涉及的设备、材料和人力等成本构成可能影响公司产品获批上市后的商业化策略，披露后可能严重损害公司的利益为由，对首轮回复中临床用药生产成本构成、生产成本具体测算及与同行业公司的比较信息申请豁免披露。

请发行人说明：上述信息豁免披露的必要性，是否符合相关规定，豁免替代方式是否对投资者作出价值判断及投资决策是否构成重大障碍。

请保荐机构对上述问题进行核查并发表明确意见。

回复：

²⁵ Saez-Ibañez AR, Upadhyaya S, Partridge T, Shah M, Correa D, Campbell J. Landscape of cancer cell therapies: trends and real-world data. Nat Rev Drug Discov. 2022 Sep;21 (9) :631-632.

一、信息豁免披露的必要性

发行人就首轮问询回复之“问题四 关于核心技术先进性”之“三、结合 CAR-T 的生产过程，以及过程中涉及的设备、材料和人力及其国产化程度等因素，分析说明 CAR-T 的成本构成，限制其成本降低的主要因素和环节，行业内和公司在降低产品成本方面的主要措施和成果，公司在产品成本具有优势的具体体现”涉及的临床用药生产成本构成、生产成本具体测算及与同行业公司的比较等信息申请豁免披露，主要原因如下所示：

（一）发行人临床用药生产成本构成、生产成本具体测算等信息是发行人竞争优势的体现，系发行人产品商业化的核心商业秘密。若公开进行披露，则发行人客户可通过公开信息将发行人相关产品成本与发行人的报价进行比较，进而使得发行人在未来商业谈判中处于不利地位，对发行人后续商业活动中的议价能力及产品销售情况产生不利影响。

（二）若发行人披露临床用药生产成本构成等信息，发行人竞争对手能够对发行人潜在客户进行更具有针对性的竞争性报价，发行人潜在客户也可进行针对性比价，从而可能导致发行人流失客户或损失商业机会，进而对发行人造成不利影响。

综上，发行人就临床用药生产成本构成、生产成本具体测算及与同行业公司的比较信息申请豁免披露具有必要性。

二、信息豁免披露申请是否符合相关规定

（一）申请豁免披露的依据

1、根据《上海证券交易所科创板股票上市规则（2020 年 12 月修订）》（以下简称“《上市规则》”）第五章“信息披露一般规定”之第二节“信息披露一般要求”的规定，“上市公司和相关信息披露义务人拟披露的信息属于商业秘密、商业敏感信息，按照本规则披露或者履行相关义务可能引致不当竞争、损害公司及投资者利益或者误导投资者的，可以按照本所相关规定暂缓或者豁免披露该信息。”

2、根据《上海证券交易所股票发行上市审核规则》（以下简称“《上市审核规则》”）第四十条的规定，“发行上市申请文件和对本所发行上市审核机构审核问询的回复中，拟披露的信息属于国家秘密、商业秘密，披露后可能导致其违反国家有关保密的法律法规或者严重损害公司利益的，可以豁免披露。发行人应当说明豁免披露的理由，本所认

为豁免披露理由不成立的，发行人应当按照规定予以披露。”

3、根据《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 57 号——招股说明书》（以下简称“《格式准则第 57 号》”）第七条的规定，“发行人有充分依据证明本准则要求披露的某些信息涉及国家秘密、商业秘密及其他因披露可能导致违反国家有关保密法律法规规定或严重损害公司利益的，可按程序申请豁免披露。”

4、根据《〈首次公开发行股票注册管理办法〉第十二条、第十三条、第三十一条、第四十四条、第四十五条和〈公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 57 号——招股说明书〉第七条有关规定的适用意见——证券期货法律适用意见第 17 号》（以下简称“《证券期货法律适用意见第 17 号》”）第六条的规定：“

1、商业秘密符合下列情形之一，且尚未公开、未泄密的，原则上可以豁免披露：

（1）商业秘密涉及产品核心技术信息；

（2）商业秘密涉及客户、供应商等他人经营信息、且披露该信息可能导致发行人或者他人受到较大国际政治经济形势影响。

2、商业秘密涉及发行人自身经营信息（如成本、营业收入、利润、毛利率等）、披露后可能损害发行人利益的，如该信息属于《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 57 号——招股说明书》、证券期货法律适用意见、监管规则适用指引等中国证监会和交易所相关规则要求披露的信息，原则上不可以豁免披露。

3、涉及商业秘密或者其他因披露可能严重损害公司利益的，发行人关于信息豁免披露的申请文件应当逐项说明：

（1）申请豁免披露的信息、该信息是否依据内部程序认定为商业秘密，发行人关于商业秘密的管理制度、认定依据、决策程序等；

（2）申请豁免披露的信息是否属于已公开信息或者泄密信息；相关信息披露文件是否符合《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 57 号——招股说明书》及相关规定要求，豁免披露是否对投资者决策判断构成重大障碍。

”

（二）信息豁免披露申请符合上述规定

1、根据《中华人民共和国反不正当竞争法》第九条的相关规定，“商业秘密”是

指不为公众所知悉、具有商业价值并经权利人采取相应保密措施的技术信息、经营信息等商业信息。根据《上海恒润达生生物科技股份有限公司信息披露暂缓与豁免事务管理制度》（以下简称“《信息披露暂缓与豁免事务管理制度》”），“商业秘密”是指国家有关反不正当竞争法律法规及部门规章规定的，不为公众所知悉、能为权利人带来经济利益、具有实用性并经权利人采取保密措施的技术信息和经营信息。本次豁免披露申请的信息符合上述“商业秘密”的定义，且该等申请豁免披露的信息的披露可能引致不当竞争、损害公司及投资者利益。

2、本次豁免披露申请的信息涉及发行人单个核心产品的生产成本构成、生产成本具体测算，不属于《格式准则第 57 号》、证券期货法律适用意见、监管规则适用指引等中国证监会和交易所相关规则要求披露的信息，并已采取相应豁免替代方案。豁免披露后，投资者仍可以了解发行人产品在同行业产品中的成本优势、发行人 CAR-T 产品的生产成本构成占比等关键信息，前述豁免披露不会对投资者决策判断构成重大障碍。

3、根据《信息披露暂缓与豁免事务管理制度》，发行人已建立信息披露暂缓与豁免事务有关的内部管理制度，该制度已明确公司信息披露豁免相关的内部审核程序。发行人已根据《信息披露暂缓与豁免事务管理制度》的相关规定就本次豁免披露申请履行了内部审核程序。

4、发行人已建立了内部保密制度，采取了相应的保密防护措施，本次豁免披露申请的信息被发行人严格保密，不属于已公开信息或者泄密信息。综上，本次信息豁免披露申请符合《上市规则》《上市审核规则》《招股书》《格式准则第 57 号》《证券期货法律适用意见第 17 号》等相关规定。

三、豁免替代方式是否对投资者作出价值判断及投资决策是否构成重大障碍

对于首轮问询回复之“问题四 关于核心技术先进性”之“三、结合 CAR-T 的生产过程，以及过程中涉及的设备、材料和人力及其国产化程度等因素，分析说明 CAR-T 的成本构成，限制其成本降低的主要因素和环节，行业内和公司在降低产品成本方面的主要措施和成果，公司在产品成本具有优势的具体体现”涉及的豁免替代方式，发行人补充披露如下：

“

三、结合 CAR-T 的生产过程，以及过程中涉及的设备、材料和人力及其国产化程

度等因素，分析说明 CAR-T 的成本构成，限制其成本降低的主要因素和环节，行业内和公司在降低产品成本方面的主要措施和成果，公司在产品成本具有优势的具体体现

（一）结合 CAR-T 的生产过程，以及过程中涉及的设备、材料和人力及其国产化程度等因素，分析说明 CAR-T 的成本构成

CAR-T 的生产过程可分为病毒载体制备、病毒载体检验、细胞制备和细胞检验等。2022 年 1-6 月，发行人主要在研管线仍处于临床试验阶段尚未商业化，临床用药生产成本中按成本科目分类，直接人工、直接材料、设备折旧和制造费用的占比分别为 25.13%、21.23%、10.59%和 43.06%；按生产过程分类，病毒载体制备、病毒检验、细胞制备和细胞检验的占比分别为 5.50%、3.03%、56.06%及 35.42%。由于发行人主要在研管线目前均处于临床试验阶段，尚未实现产品的商业化上市，现阶段临床试验用药的生产规模相对较小，生产成本中制造费用占比较高。预计未来随生产规模增加、规模效应显现，制造费用、设备折旧等占比将呈显著下降趋势，单位生产成本相应降低。

.....

（二）限制其成本降低的主要因素和环节，行业内和公司在降低产品成本方面的主要措施和成果，公司在产品成本具有优势的具体体现

.....

5、发行人的生产成本测算及与同行业公司的比较

（1）发行人的生产成本测算

发行人已在上海市金山区按 GMP 标准建立起具有商业化生产能力的逆转录病毒载体和 CAR-T 细胞治疗产品的生产车间和相关配套设施，同时也建立了符合商业化产品检验放行的质检平台。自 2022 年起，发行人的临床试验产品均在 GMP 标准建设的车间进行生产，该生产基地可以满足临床试验用药制备及产品初上市后商业化生产需要。发行人的生产基地分为五层，其中一楼主要用于 CAR-T 产品降温冻存仓储、辅助工程设施；二楼主要用于为病毒载体检验、细胞检验等产品及中间品质检；三楼主要用于 CAR-T 产品生产和病毒载体生产，包括 14 个 CAR-T 产品生产车间和 3 个病毒载体生产车间；四楼主要用于办公；五楼计划用于 CAR-T 产品生产，包括 42 个 CAR-T 产品生产车间，目前尚在规划设计阶段。

截至本问询回复出具日，生产基地一层、二层、四层已全面投入使用，三层 14 个生产车间中已有 7 个投入使用，预计 2022 年末起 14 个生产车间将全部投入使用，年产能将达 650 例 CAR-T 产品制备。预计在五层 42 个生产车间全部投入使用后，年产能约为 2,600 例 CAR-T 产品制备。随 CAR-T 产品产量的增加，产品成本中分摊的一层、二层、四层固定成本将呈下降趋势。

发行人 2022 年临床试验用药生产、培训、工艺转移等完整生产批次已超过 150 次，基于生产车间投入设备、人力、生产材料等测算，在 500 例/年、1,000 例/年及 2,000 例/年的产量下，生产成本构成如下：

项目	年产 150 例 (7 个车间)	年产 500 例 (14 个车间)	年产 1,000 例 (28 个车间)	年产 2,000 例 (42 个车间)
直接人工	23.16%	29.81%	28.98%	28.15%
直接材料	23.43%	31.24%	38.13%	46.80%
设备折旧	9.51%	9.60%	9.75%	8.74%
制造费用	43.90%	29.34%	23.14%	16.32%
其中：折旧摊销	22.30%	13.66%	9.94%	6.80%
水电能源	9.10%	7.75%	6.62%	4.38%
辅助人工	5.12%	3.91%	2.72%	1.96%
其他	7.38%	4.03%	3.86%	3.19%
总计	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

注：其他主要包括设备维护费等

随着产量增加，发行人单批生产耗用的直接材料金额降幅相对较小，但由于总成本下降，直接材料成本占比大幅上升。随着产量增加，单位制造费用显著降低，体现出生产具有规模效应。

(2) 同行业公司的生产成本及与发行人的对比情况

根据药明巨诺定期报告，药明巨诺已上市产品倍诺达于完成回输时确认收入、结转成本。2021 年度，倍诺达共涉及为患者开具 54 张处方，完成 30 例回输，故其于 2021 年度完成的产品生产介于 30 至 54 例之间，考虑倍诺达于 2021 年 9 月获批上市，其年化产量约为 90 至 162 例之间，单位生产成本约为 72.51 万元。2022 年 1-6 月倍诺达共涉及为患者开具 77 张处方，完成 64 例回输，故其于 2022 年 1-6 月完成的产品生产介于 64 至 77 例之间，年化产量约为 128 至 154 例之间，单位生产成本约为 66.99 万元。

由于药明巨诺未于 2022 年半年度报告详细披露费用结构，故以其 2021 年度生产成本结构与发行人对比分析如下：

项目	药明巨诺单位成本构成 (年化产量 90 至 162 例下)	发行人单位成本构成 (年产 150 例下)
雇员福利开支（直接人工）	9.14%	23.16%
材料及消耗品（直接材料）	53.15%	23.42%
其他	37.69%	53.18%
总计	100.00%	100.00%

注：药明巨诺雇员福利开支、材料及消耗品系按性质划分的该类支出金额减去计入研发开支、一般及行政开支、销售开支中该类费用后的余额；总计数为生产成本

发行人产品成本中直接材料占比大幅低于倍诺达，主要系产品生产的关键原材料病毒载体的生产成本高昂，倍诺达的病毒载体制备采用瞬时转染技术，生产工艺环节多，需要多个用于菌株发酵、质粒纯化、宿主细胞培养和瞬时转染、病毒载体浓缩的 GMP 车间、仪器设备和试剂，累积的生产成本较高。发行人在研发初期即从商业化角度布局，搭建病毒载体规模化生产平台，通过稳转工艺制备病毒载体，生产流程短、大型设备需求较低，容易实现病毒载体规模化生产，提升产能规模，降低单位产品的病毒载体成本，产品成本具有一定优势。

”

综上，发行人在豁免替代方案中披露了发行人在产品成本具有优势的具体体现，主要对临床用药生产成本构成、生产成本具体测算等具体量化数据申请豁免披露，不会对投资者作出价值判断及投资决策构成重大障碍。

四、请保荐机构对上述问题进行核查并发表明确意见

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构履行了以下主要核查程序：

- 1、查阅发行人开展业务的项目资料、CAR-T 产品的成本构成及生产成本测算，分析信息披露豁免的合理性；
- 2、访谈发行人管理团队，了解发行人保密信息内部管理制度的建立及执行情况；
- 3、获取发行人履行豁免披露申请的审批文件，分析信息披露豁免的程序正当性。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

发行人就其 CAR-T 产品的成本构成、生产成本具体测算申请信息披露豁免，信息披露豁免的依据合理、充分。截至本问询回复出具日，发行人的信息披露替代方式对投资者判断发行人价值不存在重大障碍，符合《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 57 号—招股说明书》的基本要求。

问题十一 关于其他

请发行人说明公司设立以来历轮融资估值情况。

回复：

发行人于 2015 年 7 月 20 日设立，设立时注册资本为 500 万元，股权结构如下：

序号	股东名称/姓名	认缴出资额（万元）	认缴出资比例（%）	出资方式
1	李国顺	204.0000	40.8000	货币
2	上海寓庸	108.0000	21.6000	货币
3	李国清	102.0000	20.4000	货币
4	上海觉海	52.0000	10.4000	货币
5	恒润研究所	34.0000	6.8000	货币
合计		500.0000	100.0000	--

发行人设立后，分别于 2015 年 9 月、2017 年 10 月发生股权转让，前述股权转让完成后，发行人的股权结构如下：

序号	股东名称/姓名	认缴出资额（万元）	认缴出资比例（%）	出资方式
1	李国顺	187.0185	37.4037	货币
2	李国清	109.5525	21.9105	货币
3	上海寓庸	97.2592	19.4518	货币
4	上海觉海	75.0000	15.0000	货币
5	陈良和	31.1698	6.2340	货币
合计		500.0000	100.0000	--

2017 年 10 月，发行人上述全体股东按照持股比例等比例对发行人进行增资，增资价格为 1 元/注册资本，发行人注册资本由 500 万元增加至 6,000 万元。自 2018 年起，发行人开始进行外部融资，共开展 5 轮外部融资，具体情况如下所示：

序号	融资轮次	融资时间	投资方	融资金额（万元）	定价依据	增资价格（元/注册资本）	投前估值（万元）	投后估值（万元）
1	A 轮	2018 年 4 月 11 日	安捷医疗	4,000	协商确定	12.67	76,000	80,000
2	A+轮	2018 年 7 月 24 日	深创投、杭州红土	6,000	协商确定	18.05	114,000	120,000

序号	融资轮次	融资时间	投资方	融资金额 (万元)	定价依据	增资价格 (元/注册 资本)	投前估值 (万元)	投后估值 (万元)
3	B 轮	2019 年 11 月 13 日	杭州红土、深 创投、红土医 疗、金山红土、 威海红土、漳 龙海发、衢州 博为、君宸达 陆号、择遇基 金、阳明康怡、 上海雍润	19,000	协商确定	22.56	150,000	169,000
4	B+轮	2020 年 10 月 12 日	东台崇业、新 余上润、晶浩 基金、张江火 炬、中新伍号、 君宸达玖号、 恒振中心、顺 帆投资	17,800	在经国资 监管部门 备案的评 估值基础 上，协商 确定	22.56	169,000	186,800
5	C 轮	2021 年 4 月 27 日	盈科吉运、盈 科价值、张江 燧锋、陕西君 盈、新时代资 本、阳明创业、 晋江轩弘、四 川鼎祥、诚敬 和一、启德华 明、嘉兴砥荃、 十月投资、芜 湖康启、苑博 泰康	67,300	在经国资 监管部门 备案的评 估值基础 上，协商 确定	43.48	360,000	427,300

注：上表中的融资时间为各轮融资的工商登记办理完毕之日

保荐机构关于发行人回复的总体意见

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。

（以下无正文）

（本页无正文，为上海恒润达生生物科技股份有限公司《关于上海恒润达生生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函的回复》之签章页）

上海恒润达生生物科技股份有限公司



2023年3月20日

发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于上海恒润达生生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函的回复》的全部内容，审核问询函的回复不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长、法定代表人：



李国顺

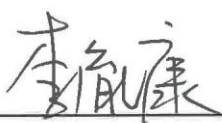
上海恒润达生生物科技股份有限公司



2023 年 3 月 20 日

（本页无正文，为中国国际金融股份有限公司《关于上海恒润达生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函的回复》之签章页）

保荐代表人：


李胤康


潘宗辉



2023年 3 月 20 日

保荐人法定代表人声明

本人已认真阅读上海恒润达生生物科技股份有限公司本次审核问询函回复的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，审核问询函回复不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

法定代表人：



沈如军

