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
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 2022 年 11 月 11 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审核问询函》（上证科审（审核）〔2022〕486 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（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（简称“保荐机构”）、发行人律师北京市嘉源律师事务所（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）（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 关于免疫细胞疗法 3
问题二 关于主要在研产品及其临床试验情况 24
问题三 关于主要在研产品市场空间 56
问题四 关于核心技术先进性 103
问题五 关于核心技术来源 135
问题六 关于免疫细胞治疗的行业监管 166
问题七 关于实际控制人及其一致行动人 196
问题八 关于历史沿革 231
问题九 关于采购与供应商 268
问题十 关于研发费用 281
问题十一 关于合作研发 301
问题十二 关于股份支付 308
保荐机构关于发行人回复的总体意见 324

问题一 关于免疫细胞疗法

根据招股说明书和公开信息，（1）发行人从事肿瘤免疫细胞治疗药物研发，目前主要研发自体型 CAR-T 等产品；（2）目前肿瘤领域的主要治疗方式包括化疗、靶向疗法和免疫疗法等，免疫细胞疗法属于免疫疗法的一种；（3）肿瘤免疫细胞疗法按照细胞类别不同，主要包括 CAR-T、CAR-NK、TCR-T 和 TIL 等；按照细胞来源不同可分为自体细胞治疗和异体细胞治疗。目前自体细胞治疗费用在百万元以上，对其推广使用构成较大限制。异体细胞治疗又称为通用型或现货型细胞治疗，是免疫细胞疗法发展的重要趋势之一，预期可以大幅降低治疗费用；（4）根据胞内结构域不同，CAR-T 可被划分为五代；根据抗体不同，可分为人源化和鼠源化抗体的 CAR-T 等；（5）免疫细胞疗法的治疗过程与传统药物存在较大差异，尤其是自体型产品制备周期长，患者在等待中可能发生疾病进展或死亡。因此治疗前的患者筛选、桥接治疗和清淋方案以及治疗时的产品制备成功率、回输时间等均对产品竞争力有较大影响。

请发行人披露：（1）免疫细胞治疗和 CAR-T 的基本概念，与细胞治疗、基因治疗及免疫治疗等之间的联系和区别；（2）免疫细胞疗法相对于其他肿瘤治疗方式在治疗原理、适应症广泛度、临床应用成熟度、制备方式、制备成本、给药形式、不良反应以及安全性风险等方面的特点，其他肿瘤治疗方式近年来的突破与进展，对免疫细胞疗法竞争力的影响；（3）免疫细胞疗法中不同类别细胞疗法的研发进展情况，CAR-T 与其他类别细胞疗法在临床应用上的差异及优劣势；（4）异体细胞（通用型、现货型）疗法目前研发进展情况，异体细胞疗法在有效性、安全性、生产成本等方面与自体细胞疗法的比较情况；（5）CAR-T 不同代际、种类的划分依据、优劣势比较和研发进展情况，公司目前主要在研产品属于第几代或何种类产品、胞外抗原结合域的抗体来源；（6）结合主要在研产品治疗过程，说明其患者人群、桥接治疗、清淋方案，产品制备成功率、回输时间和用法用量以及其他关键临床指标，对依从性和产品竞争力的影响；（7）结合上述问题，分析说明肿瘤免疫细胞疗法的发展趋势和方向，获得更大范围临床应用需要进一步突破的问题和壁垒，公司在不同技术路径或产品类别方面的布局规划、研发进度和各方面准备，与同行业主要竞争对手的比较情况；（8）结合上述问题及发行人实际情况，修改完善招股说明书业务与技术等章节相关内容，并揭示相关风险。

回复：

一、免疫细胞治疗和 CAR-T 的基本概念，与细胞治疗、基因治疗及免疫治疗等之间的联系和区别

（一）免疫细胞治疗和 CAR-T 的基本概念

发行人在招股说明书“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”中补充披露如下：

“

免疫细胞治疗是利用患者自身或供者来源的免疫细胞，经过体外培养扩增、活化或生物改造等操作，再回输到患者体内，激发或增强机体的免疫功能，从而达到控制疾病的治疗方法[1]。肿瘤免疫细胞治疗基于免疫学和细胞生物学等原理与方法，采集人体细胞进行体外诱导、培养和扩增，以赋予其针对肿瘤的靶向性和增强其杀伤功能，免疫细胞治疗产品在被输注人体后，在直接杀伤肿瘤细胞的同时，实现体内扩增，并通过激发机体针对肿瘤的免疫应答，抑制肿瘤生长。

”

发行人在招股说明书“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“（3）肿瘤免疫细胞治疗作用机制”之“1）CAR-T 细胞治疗”中补充披露如下：

“

CAR-T 是指通过病毒等载体导入 T 细胞，从而表达嵌合抗原受体（CAR）而形成的一种可以识别某种特定抗原、在体内增殖和活化的 T 细胞。CAR-T 细胞输注到患者体内后，可与肿瘤细胞表面特异性抗原相结合并激活，直接杀伤肿瘤细胞，达到治疗肿瘤的目的[2]。CAR 表面 scFv 主要识别靶细胞表面蛋白，如 CD19、BCMA 等，CAR 胞内结构域在 CAR-T 细胞靶点特异性增殖和活化过程中发挥作用。CAR-T 细胞治疗是目前临床试验数量最多，且商业化最成熟的肿瘤免疫细胞治疗方法。截至 **2022 年 12 月 31 日**，全球范围内已有 8 款已上市的 CAR-T 细胞治疗产品，上市或处于临床试验阶段的 CAR-T 细胞治疗的适应症主要为恶性血液病，常见的如非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴

[1]《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》
[2]《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》

细胞白血病、多发性骨髓瘤等。

”

（二）免疫细胞治疗与细胞治疗、基因治疗及免疫治疗等之间的联系和区别

发行人在招股说明书“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“（7）免疫细胞治疗与细胞治疗、基因治疗及免疫治疗等之间的联系和区别”中补充披露如下：

“

细胞治疗是应用人体来源的活细胞产品进行疾病治疗的方法[3]。细胞治疗产品是经过适当的体外操作（如分离、培养、扩增、基因修饰等）而制备的人源活细胞产品，包括经过或未经过基因修饰的细胞，如自体或异体的免疫细胞、干细胞、组织细胞或细胞系等[4]。免疫细胞治疗属于免疫细胞来源的细胞治疗，隶属于细胞治疗。

基因治疗是通过将外源基因导入（或通过基因编辑工具修饰）目标细胞或组织，替代、补偿、阻断、修正、增加或敲除特定基因以发挥治疗作用的方法，可分为体内基因导入和体外基因导入两种方式[5]。其中体外基因导入是在人体外，采用基因工程技术构建的修饰系统,可有效地将遗传物质等转入特定目的细胞，用于修饰目的细胞的遗传物质、改变基因表达方式或调节细胞生物特性，最终经回输以发挥治疗作用[6]。对于经过基因修饰和编辑的免疫细胞产品，如经体外基因导入的CAR-T和TCR-T等，兼具基因治疗产品的特性。

免疫治疗是通过使用药物刺激或抑制免疫系统以帮助身体对抗肿瘤、感染和其他疾病的治疗方法的统称。免疫细胞治疗是免疫治疗的一种，免疫治疗还包括免疫检查点抑制剂、肿瘤特异性疫苗、单克隆抗体等[7]。

”

[3]《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》
[4]《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》
[5]《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》
[6]《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则（试行）》
[7] National Cancer Institution；Cancer Research UK

二、免疫细胞疗法相对于其他肿瘤治疗方式在治疗原理、适应症广泛度、临床应用成熟度、制备方式、制备成本、给药形式、不良反应以及安全性风险等方面的特点，其他肿瘤治疗方式近年来的突破与进展，对免疫细胞疗法竞争力的影响

（一）免疫细胞疗法相对于其他肿瘤治疗方式的特点

发行人在招股说明书“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“（8）免疫细胞疗法相对于其他肿瘤治疗方式的特点”中补充披露如下：

“

项目	免疫细胞治疗	化疗	靶向治疗	免疫治疗
治疗原理	免疫细胞治疗通过对免疫细胞进行体外扩增、活化或改造后回输到患者体内，激发或增强机体的免疫功能以治疗肿瘤	化疗通过使用传统细胞毒性药物杀灭肿瘤细胞	靶向治疗使用能够针对分子异常特征的靶向药物进行肿瘤治疗[注]	免疫治疗通过药物刺激或抑制免疫系统进行肿瘤治疗
适应症广泛度	已获批用于恶性血液病治疗，对实体肿瘤治疗也表现出了较大的治疗潜力	化疗适应症最广泛，已被用于多种恶性肿瘤的治疗	靶向治疗的适应症较广，但仅限于具有明确基因突变或异常表达患者的治疗	免疫治疗已被应用于多种癌症及自身免疫疾病等疾病的治疗
临床应用成熟度	临床应用成熟度不断提高，截至 **2022 年 12 月 31 日**，全球有 8 款 CAR-T 及少数 CIK、DC 等产品获批上市	较免疫细胞治疗、靶向治疗及免疫治疗而言应用最早，成熟度最高	临床应用成熟度高，全球已有多款靶向药物获批上市	临床应用成熟度高，全球已有多种免疫治疗药物和方法获批上市
制备方式	免疫细胞治疗从患者或供者体内提取细胞，经体外扩增及改造后获得免疫细胞治疗产品	化疗药物通过化学合成等手段制备，可工业化生产	小分子类靶向药与化疗药物相似，通过化学合成生产；大分子靶向药主要为抗体类药物，通过细胞培养方法生产	免疫治疗根据治疗方法的不同所用药物有所差别，以抗体类药物的应用占比最高；抗体类药物主要通过细胞培养方法生产
制备成本	目前已商业化的免疫细胞治疗产品主要为自体 CAR-T 产品，制备复杂，生产成本高，规模效应明显	原料成本相对较低，大规模生产成本较低	小分子靶向药物与化疗药物相近，大规模生产成本较低 抗体类靶向药物生产过程较复杂，总体生产成本较高	抗体类药物的生产过程较复杂，生产成本较高；其他免疫治疗药物生产过程较复杂，生产成本较高
主要给药形式	注射	口服或注射	口服或注射	口服或注射
不良反应以及安全性风险	细胞因子释放综合征（常见症状包括发热、低血压、低血氧等）和神经毒性（常见症状包括震颤、失语、记忆力	通常损伤正常组织细胞，常见不良反应包括骨髓抑制、消化道毒性、肝肾毒性等	相对化疗药物不良反应程度轻，常见不良反应包括皮肤损伤、心脏毒性、肝脏毒性等	免疫相关不良反应，如免疫性肠炎、免疫性肺炎和免疫性肾炎等

项目	免疫细胞治疗	化疗	靶向治疗	免疫治疗
	减退等）等			

注：部分资料把抑制血管生成的药物也列入靶向治疗的范畴，这类药物没有靶向突变靶点

信息来源：国家药品监督管理局；National Cancer Institution；Cancer Research UK；公开资料；灼识咨询

”

（二）其他肿瘤治疗方式近年来的突破与进展，对免疫细胞疗法竞争力的影响

发行人在招股说明书“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“（9）其他肿瘤治疗方式近年来的突破与进展及其对免疫细胞疗法竞争力的影响”中补充披露如下：

“

1）其他肿瘤治疗方式近年来的突破与进展

①化疗

对化疗药物的研究高峰集中于上世纪70年代，之后对肿瘤治疗的研究开始逐渐转向靶向治疗[8]和新兴的免疫治疗。目前化疗联合靶向治疗、免疫治疗为肿瘤的研究和临床应用带来了新的突破，是未来化疗药物的发展方向。

②靶向治疗

靶向药物一直是抗肿瘤药物研发的热点。近年来随着研究的深入，肿瘤新靶点不断被发现与验证，抗肿瘤药物研发取得了很多突破性进展，FDA批准的肿瘤靶向治疗药物涉及靶点已超过50种[9]。我国抗肿瘤靶向药物的应用和研发晚于美国等发达国家，但近年来发展迅速，2021年在研管线已经超过500项，以HER2、EGFR等成熟靶点为主[10]。

③免疫治疗

近年来，多种类型免疫治疗药物取得突破，其可显著提高肿瘤患者的生存率，包括

[8] A history of cancer chemotherapy. Cancer Res. 2008 Nov 1;68（21）:8643-53.
[9] FDA-Approved Small Molecule Compounds as Drugs for Solid Cancers from Early 2011 to the End of 2021. Molecules. 2022 Mar 31;27（7）:2259.
[10] Evolution of innovative drug R&D in China. Nat Rev Drug Discov. 2022 Aug;21（8）:553-554.

免疫细胞治疗、免疫检查点抑制剂、肿瘤特异性疫苗、单克隆抗体等。其中以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂单药或联合治疗在多种实体肿瘤中观察到持续缓解和显著生存期延长，并被批准应用于多种肿瘤的二线或一线治疗。肿瘤免疫治疗具有高效、特异、使机体免于治疗性伤害等优势，日益成为肿瘤治疗的重要手段。

2）其他肿瘤治疗方式近年来的突破与进展对免疫细胞治疗竞争力的影响

①肿瘤市场未满足临床需求大，其他肿瘤治疗方式的突破与进展可共同扩展抗肿瘤药物的市场空间

根据灼识咨询数据，中国2021年新发肿瘤病例数466.5万，占全球总发病数的23.6%。尽管中国肿瘤新发人数较高，但中国肿瘤治疗的临床效益仍有较大提升空间。国家癌症中心截至2015年的调查数据显示，中国癌症患者的整体五年生存率为40.5%；而2017年美国癌症患者的整体五年生存率为68.1%，中国肿瘤市场存在较多未满足临床需求。化疗、靶向治疗、免疫治疗以及多种治疗方法的联合用药等多种肿瘤治疗方式近年来的突破与进展，为治疗无效的肿瘤患者提供了新的治疗方案。常规疗法与免疫治疗的联合，包括与以CAR-T为代表的免疫细胞治疗的联合成为肿瘤临床治疗的潜在方式之一，可在不同适应症、不同治疗线数等方面满足肿瘤患者的临床需求，共同扩展抗肿瘤药物的市场空间。

②免疫细胞治疗疗效突出，末线治疗患者临床获益高

在适应症范围内，免疫细胞治疗相比其他肿瘤治疗方式表现出更好的疗效。根据灼识咨询数据，已上市的CAR-T细胞治疗产品在NHL、MM适应症末线治疗中的最佳ORR分别超过50%、70%，提高了末线治疗患者的临床获益，具有独特的竞争优势。

因肿瘤治疗领域存在大量未被满足的临床需求，患者对能带来临床获益、安全性良好、延长生存期和提高生活质量的创新疗法需求迫切，免疫细胞治疗和其他肿瘤治疗方式有着广阔的市场空间；此外，免疫细胞治疗在其它治疗方式失败的末线患者的治疗中疗效突出，临床获益明显，具有独特的竞争优势。综上，其他肿瘤治疗方式对免疫细胞治疗的竞争力影响较小，甚至未来可能通过联用扩展适用范围。

”

三、免疫细胞疗法中不同类别细胞疗法的研发进展情况，CAR-T 与其他类别细胞疗法在临床应用上的差异及优劣势

（一）CAR-NK/TCR-T/TIL 等其它类别细胞疗法的概念特点，各类免疫细胞疗法的研发进展情况

发行人在招股说明书“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“（1）各类别细胞治疗的概念特点及研发进展”中补充披露如下：

“

免疫细胞治疗主要包括CAR-T、CAR-NK、TCR-T和TIL细胞治疗等，相关细胞治疗类别的概念和特点如下表所示：

细胞治疗类别	概念特点	研发进展情况
CAR-T	CAR-T 细胞治疗产品是一种经工程化改造的具有靶抗原特异性、可在体内增殖和活化的 T 细胞制剂，其中 CAR 表面 scFv 主要识别靶细胞表面蛋白，如 CD19、BCMA 等，CAR 胞内结构域在 CAR-T 细胞靶点特异性增殖和活化过程中发挥作用	CAR-T 细胞治疗是目前临床试验数量最多，且商业化最成熟的肿瘤免疫细胞治疗方法，全球已有 8 款药物获批，国内已有四款 CAR-T 产品提交 NDA
CAR-NK	CAR-NK 细胞治疗通过工程化改造 NK 细胞，使改造后的 NK 细胞能特异性地识别、杀伤肿瘤细胞。NK 细胞是机体最先响应外源病原体和病变细胞的免疫效应细胞，具有 MHC 非依赖性肿瘤识别机制，不表达 TCR，临床 GvHD 风险较低，较适合改造为通用型免疫细胞治疗药物	处于研发阶段，尚无药物获批或提交 BLA/NDA
TCR-T	TCR-T 细胞治疗是对 T 细胞进行工程化改造的另一种免疫细胞治疗方法。TCR-T 通过筛选和鉴定能够特异性结合靶点抗原的 TCR 序列，使其特异性识别和杀伤表达抗原的肿瘤细胞，从而达到治疗肿瘤的目的。TCR-T 能够识别肿瘤表面抗原和胞内抗原	处于研发阶段，尚无药物获批或提交 BLA/NDA
TIL	TIL 细胞治疗通过收集肿瘤组织内部的肿瘤浸润淋巴细胞（TIL），然后将 T 细胞活化、离体扩增后注入患者体内，识别并杀伤肿瘤	处于研发阶段，Iovance Biotherapeutics 的 Lifileucel 已向 FDA 提交滚动生物制品许可申请（rolling BLA）

信息来源：灼识咨询

”

（二）CAR-T 与其他类别细胞疗法在临床应用上的差异及优劣势对比

发行人在招股说明书“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[11]	无 MHC 依赖，易开发通用型	有 MHC 依赖，需要配型成功[12]	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[13]	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：中华血液学杂志，Cells，灼识咨询

”

四、异体细胞（通用型、现货型）疗法目前研发进展情况，异体细胞疗法在有效性、安全性、生产成本等方面与自体细胞疗法的比较情况

发行人在招股说明书“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“（6）异体细胞（通用型、现货型）治疗的研发进展及与自体细胞治疗的比较”中补充披露如下：

[11]《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

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

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

“

1）异体细胞治疗的研发进展

异体细胞治疗的研究方向主要为UCAR-T、CAR-NK等。

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[14]。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公司产品产生直接竞争。

2）异体细胞疗法与自体细胞疗法的比较情况

①有效性

根据文献中报告的临床试验结果，自体细胞治疗的总体应答率比异体细胞治疗更高[15]。由于人体的自身免疫限制，异体CAR-T细胞可能迅速被患者自身的免疫细胞识别并消灭，从而限制其抗肿瘤活性。相较于异体细胞，自体细胞不易引起免疫排异反应，具

[14] Harnessing natural killer cells for cancer immunotherapy: dispatching the first responders. Nat Rev Drug Discov. 2022 Aug;21（8）:559-577.

[15] Will allogeneic CAR T cells for CD19+ malignancies take autologous CAR T cells 'off the shelf'? Nat Rev Clin Oncol. 2021 Apr;18（4）:195-196.

有更强的体内扩增能力。在接受自体细胞治疗后较长一段时间内，患者体内仍可能存在自体CAR-T细胞，可长期杀伤肿瘤细胞，后期肿瘤复发的可能性也相对较低。

②安全性

自体细胞治疗的安全性较异体细胞治疗更高。异体细胞治疗输入患者的异体细胞可能对宿主进行攻击，导致危及患者生命的移植物抗宿主病（GvHD）。自体细胞治疗从患者体内提取细胞，能够降低GvHD的发生风险。经修饰后的异体T细胞治疗虽然避免了GvHD的风险，但工序复杂，而且修饰后脱靶效应产生的风险已经在目前的初期临床数据有所提示，成为潜在的治疗风险。

③生产成本

现获批上市的自体免疫细胞治疗产品的生产需要采集患者自身细胞，且采集后需2-4周时间进行制备，生产周期长；自体细胞治疗产品具有定制化的特点，生产、质量控制、存储运输等成本均相对较高。异体产品可批量化生产，在规模化生产的前提下成本有望较自体产品进一步降低。

”

五、CAR-T 不同代际、种类的划分依据、优劣势比较和研发进展情况，公司目前主要在研产品属于第几代或何种类产品、胞外抗原结合域的抗体来源

（一）CAR-T 不同代际、种类的划分依据、优劣势比较和研发进展

发行人在招股说明书“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“（3）肿瘤免疫细胞治疗作用机制”之“1）CAR-T 细胞治疗”之“①CAR 结构”中补充披露如下：

“

依据胞内结构域设计的不同，CAR-T可划分为五个代际，第二代CAR结构在恶性血液病领域的成药性已得到验证，第三、四、五代CAR结构的成药性有待进一步验证。目前已上市CAR-T产品均采用第二代CAR结构。全球处于临床阶段的CAR-T产品中，约70%采用第二代CAR结构，近30%采用第三代或第四代CAR结构[16]，不同代际CAR-T的

[16] Moreno-Cortes E et al. Critical Reviews in Oncology Hematology 2021

具体情况如下：

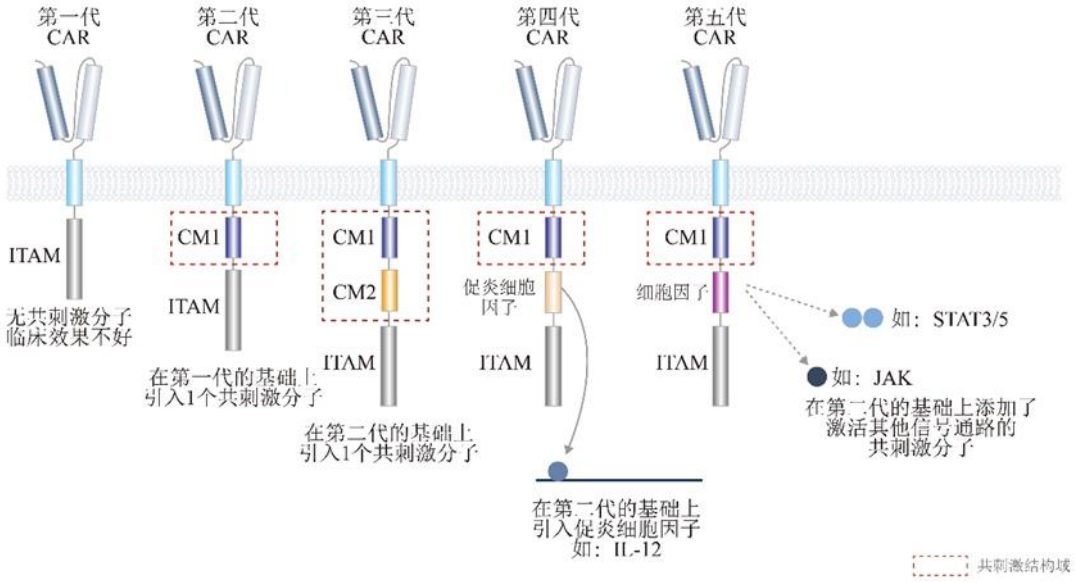
项目	第一代	第二代	第三代	第四代	第五代
划分依据	只含有 CD3ζ 信号转导结构域，不含共刺激分子	在第一代基础上引入共刺激分子 CD28 或 4-1BB	在第二代的基础上增加一个共刺激分子	在第二代的基础上引入促炎因子	在第二代的基础增加激活其他信号通路的共刺激分子
优劣势比较	T 细胞无法在体内长时间存活，不具备持续抗肿瘤能力	T 细胞能够被完全活化并释放细胞因子，具备持续抗肿瘤的能力，毒性相对可控	预计具有较强的抗肿瘤效果和增殖能力，但可能存在 T 细胞刺激阈值的降低、T 细胞活化过度、细胞因子过量释放等风险[17]	预计可进一步强化免疫应答，缓解免疫抑制，具有更强的抗肿瘤效果和增殖能力；但存在促炎因子在正常组织中释放导致副反应增加的风险[18]	预计多个共刺激分子的激活可提供协同信号，驱动 T 细胞的激活和增殖，进一步增强抗肿瘤效果；但 CAR 结构复杂化可能增加制备难度；安全性仍处于早期探索阶段
研发进展	因抗肿瘤效果弱且无法增殖，临床研究中一般不采用第一代结构	目前已上市 CAR-T 产品均采用第二代结构。全球处于临床阶段的 CAR-T 产品中，约 70%采用第二代结构	全球处于临床阶段的 CAR-T 产品中，近 15%采用第三代结构	全球处于临床阶段的 CAR-T 产品中，近 15%采用第四代结构	全球处于临床阶段的 CAR-T 产品中，较少采用第五代结构

信息来源：Critical Reviews in Oncology/Hematology；British Journal of Cancer

[17] Structural evolution and prospect of chimeric antigen receptor T cell （CAR-T cell）. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2020 Nov 14;41（11）:964-968.

[18] TRUCKs: the fourth generation of CARs. Expert Opin Biol Ther. 2015;15（8）:1145-54.

不同代际 CAR 结构



信息来源：灼识咨询

注：ITAM（Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif, ITAM）指胞内免疫受体酪氨酸活化基序，CM（Costimulatory Molecule）指共刺激分子

”

（二）公司目前主要在研产品属于第几代或何种类产品、胞外抗原结合域的抗体来源

发行人在招股说明书“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“（3）肿瘤免疫细胞治疗作用机制”之“1）CAR-T 细胞治疗”之“①CAR 结构”中补充披露如下：

“

公司目前主要在研产品的代际及胞外抗原结合域的抗体来源情况具体如下：

在研项目名称	靶点	细胞产品类别	CAR-T 代际	胞外抗原结合域的抗体来源
HR001	CD19	CAR-T	第二代 CAR	鼠源
HR003	BCMA	CAR-T	第二代 CAR	鼠源
HR004	CD19-CD22	CAR-T	第二代 CAR	鼠源

在研项目名称	靶点	细胞产品类别	CAR-T 代际	胞外抗原结合域的抗体来源
HR010	CD70	CAR-T	第二代 CAR	纳米抗体
HR011	CD276	CAR-T	第四代 CAR	纳米抗体
HR014	FLT3	CAR-T	第二代 CAR	鼠源
HR016	CD19	DASH CAR-T	第二代 CAR	鼠源
HR017	BCMA	DASH CAR-T	第二代 CAR	人源
HR012	BCMA	CAR-NK	不适用	人源
HR018	CD276	CAR-NK	不适用	纳米抗体

”

六、结合主要在研产品治疗过程，说明其患者人群、桥接治疗、清淋方案，产品制备成功率、回输时间和用法用量以及其他关键临床指标，对依从性和产品竞争力的影响

（一）主要在研产品治疗过程

发行人在招股说明书“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“5、主要在研产品治疗的关键因素及其对患者依从性和产品竞争力的影响”中补充披露如下：

“

（1）主要在研产品的治疗过程

公司目前主要在研的3个产品的4个适应症进入临床试验阶段。在临床试验中，具体治疗阶段及治疗内容如下：

治疗阶段	治疗内容
筛选期	进行各项筛选检查以评估受试者是否适合参加临床试验，经筛选检查证实受试者符合临床研究方案要求的所有入选标准且不符合所有排除标准后，即为筛选成功
单采（入组）/细胞制备期	使用单采机器对受试者进行外周血单个核细胞（Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs）的采集，旨在获取受试者外周血中的 T 细胞，采集的单采血将送至公司生产车间进行 CAR-T 细胞的制备
清淋预处理期	对受试者清淋预处理；清淋化疗预处理结束后受试者进入休息评估期，以确认受试者可以回输 CAR-T 细胞
休息评估期	对受试者进行休息评估，确认受试者可以回输 CAR-T 细胞
细胞回输	将 CAR-T 细胞输注入受试者体内

治疗阶段	治疗内容
住院观察期	将进行多项检查，以保证受试者的安全
随访期	根据方案的要求，将在计划的访视时间点对受试者进行检查
扩展随访期	主要进行有复制能力的逆转录病毒（Replication Competent Retrovirus, RCR）检测等安全性统计

”

（二）主要在研产品的患者人群、桥接治疗、清淋方案、产品制备成功率、回输时间和用法用量以及其他关键临床指标

发行人在招股说明书“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“5、主要在研产品治疗的关键因素及其对患者依从性和产品竞争力的影响”中补充披露如下：

“

（2）主要在研产品治疗过程中关键因素

1）患者人群

目前，公司进入临床试验阶段的主要在研产品目标患者人群主要为复发/难治的恶性血液病患者。

2）桥接治疗

在单采后到回输前的等待期间，患者通常会接受桥接治疗，目的是控制疾病进展或预防疾病恶化。由于疾病进展较快或肿瘤负荷高的患者发生严重CRS等不良事件的可能性更高，如果在回输前采取有效的桥接治疗方案，有利于降低高级别CRS等不良事件的风险。

3）清淋方案

回输前的清淋治疗可使转移的T细胞更高效地植入、扩增，降低抗CAR免疫应答。清淋治疗可以激活自然免疫、增强单核细胞趋化蛋白1（MCP1）、IL-7和IL-15等稳态细胞因子的产生，减少髓源性抑制细胞和调节性T细胞等免疫调节细胞的数量，创造较好的免疫环境。

4）产品制备成功率、回输时间及用法用量

目前自体产品的制备成功率已达90%以上，回输时间不超过1小时，单次回输，给药方式为静脉输注。

”

（三）对依从性和产品竞争力的影响

发行人在招股说明书“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“5、主要在研产品治疗的关键因素及其对患者依从性和产品竞争力的影响”中补充披露如下：

“

（3）对患者依从性和产品竞争力的影响

目前，免疫细胞治疗产品主要针对末线治疗患者，其可选择的治疗方案有限，且疾病进展恶化的可能性高，因此患者配合治疗的主观意愿较强。在免疫细胞的治疗过程中，产品的疗效是显著影响患者的依从性和产品竞争力的重要因素。由于CAR-T治疗的有效率高，通常只需单次回输，且回输后可能在患者体内持续存在，一般无需后续给药，因此患者依从性较高。由于患者可能在等待回输期间发生疾病进展，较短的制备时间以及较高的产品制备成功率有利于降低患者在回输前疾病快速恶化或死亡的风险，提高CAR-T细胞治疗产品的可及性和可应用性。此外，合理有效的桥接治疗方案能较大程度降低部分受试者因肿瘤负荷较高或疾病进展较快而导致的临床风险，提高依从性。

”

七、结合上述问题，分析说明肿瘤免疫细胞疗法的发展趋势和方向，获得更大范围临床应用需要进一步突破的问题和壁垒，公司在不同技术路径或产品类别方面的布局规划、研发进度和各方面准备，与同行业主要竞争对手的比较情况

（一）肿瘤免疫细胞疗法的发展趋势和方向

发行人在招股说明书“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“4、肿瘤免疫细胞治疗的发展趋势和方向”中补充披露如下：

“

（1）自体化CAR-T细胞治疗产品的快速制备

自体化CAR-T细胞治疗产品的制备流程较为复杂，主要包括分离和富集T细胞、T细胞活化、CAR转导、体外CAR-T细胞扩增，以及末端生产和冷冻保存，整个制造周期一般需要2-4周，自体化CAR-T制备时间是限制患者接受治疗的重要因素之一。CAR-T细胞的快速制备，有利于缩短患者等待时间，增加患者的治疗机会，可提高CAR-T细胞治疗产品的患者可及性及产品竞争力。

（2）异体细胞治疗产品的应用

异体细胞治疗产品无需从患者体内分离和改造免疫细胞，而是直接从供体取得细胞，通过体外改造后进行大规模培养。异体细胞治疗产品“现货”存储，即时使用，能显著缩短治疗周期，患者可减少因等待产品制备而疾病进展的可能性。通用型CAR-T细胞和CAR-NK细胞由于不需进行配型，在异体细胞治疗产品制备中有较好的发展潜力，是细胞治疗产品未来的发展方向之一。

（3）免疫细胞治疗产品在实体肿瘤中应用

目前已上市的多款免疫细胞治疗产品主要为CAR-T细胞治疗，均针对恶性血液病，且大部分在研产品的适应症仍然针对恶性血液病，实体肿瘤领域的免疫细胞治疗研发仍未取得重大疗效突破。免疫细胞治疗实体肿瘤治疗研究进展缓慢，主要受肿瘤细胞靶点异质性、肿瘤微环境等因素的影响[19]。目前在研免疫细胞治疗中常见的实体肿瘤靶点包括CLDN18.2、MSLN、CD70、HER2、MUC1、EGFR/EGFRvIII和PSMA等，随着新靶点的开发，免疫细胞治疗的应用将在实体肿瘤领域进一步拓展。

”

（二）获得更大范围临床应用需要进一步突破的问题和壁垒

发行人在招股说明书“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“5、肿瘤免疫细胞治疗获得更大范围临床应用需要进一步突破的问题和壁垒”中补充披露如下：

“

（1）免疫细胞治疗的价格高昂

美国上市的CAR-T产品定价范围为37-48万美元，中国上市的两款CAR-T产品定价

[19] CAR T cell therapy in solid tumors: A review of current clinical trials. EJHaem. 2021 Dec 7;3（Suppl 1）:24-31.

分别为120万元和129万元，高昂的产品价格一定程度上限制其临床应用。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。因此，有效降低免疫细胞治疗产品成本成为进一步推广临床应用的迫切需求。

（2）免疫细胞治疗的制备时间长

目前已上市及大多数临床阶段的免疫细胞治疗产品均为自体免疫细胞治疗产品，每个患者在单采血后通常要等待2-4周的制备周期才可以得到回输治疗。患者在制备周期的等待中可能出现疾病进展，这也是限制患者接受免疫细胞治疗的重要因素。

（3）免疫细胞治疗存在一定的安全性风险

虽然免疫细胞治疗在肿瘤治疗中有优异的临床缓解率，但也存在一定的安全性风险。免疫细胞治疗过程中会出现多种不良反应，CAR-T细胞治疗最常见的不良反应是细胞因子释放综合征和神经毒性，其他副作用包括过敏反应、B细胞发育不良、脱靶效应等。目前在临床应用中减少安全性风险的方法包括对患者进行筛选、在CAR-T细胞输注前降低肿瘤负荷及降低CAR-T细胞输注剂量等方法[20]。部分在研试验通过对CAR-T细胞进行基因改造[21]以及使用不良反应相对较轻的CAR-NK细胞等方法降低安全性风险。

（4）免疫细胞治疗的适应症尚待扩展

目前已上市的多款免疫细胞治疗产品主要为CAR-T细胞治疗，均针对恶性血液病，但由于实体肿瘤的抗原异质性及抗原逃逸影响CAR-T疗效、缺乏合适的肿瘤特异性抗原导致CAR-T治疗脱靶毒性、实体肿瘤物理屏障限制CAR-T细胞对肿瘤的浸润、肿瘤微环境的免疫抑制不利于CAR-T存活和发挥效力等因素，尚未有针对实体肿瘤的CAR-T细胞治疗产品获批。实体肿瘤适应症广，患者群体规模大，未满足的临床需求大。目前，CAR-T治疗实体瘤的新策略正在积极研发中，例如提高CAR-T对实体瘤肿瘤抗原的识别能力、靶向两种或多种不同肿瘤相关抗原、采用瘤内给药方式和与免疫检查点抑制剂联用等。此外，TCR-T通过改造天然T细胞受体（TCR），使其可识别肿瘤相关抗原（TAA），杀死肿瘤细胞。TCR-T与MHC抗原复合物结合，识别胞内抗原的敏感度高，适用于实体肿瘤中低表达的肿瘤相关抗原，根据灼识咨询数据，全球尚未有TCR-T药物获批上市。

[20] 《我如何诊疗 CAR-T 细胞相关细胞因子释放综合征》,中华血液学杂志，2018 Jun; 39（6）

[21] A safe and potent anti-CD19 CAR T cell therapy. Nat Med 25, 947–953 （2019）

若免疫细胞治疗在实体肿瘤适应症中取得突破性进展，将会获得更大范围的临床应用。

”

（三）公司在不同技术路径或产品类别方面的布局规划、研发进度和各方面准备，与同行业主要竞争对手的比较情况

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“三、行业竞争情况及发行人在行业中的地位”之“（二）发行人与同行业可比公司的比较情况”之“3、技术路径或产品类别的研发布局对比”中补充披露如下：

“

面向免疫细胞治疗产品的发展趋势，公司已在多种技术路径或产品类别中进行了布局，其中针对恶性血液病已有3个产品4个适应症进入临床试验阶段。除现有处于临床试验阶段针对恶性血液病的管线外，公司还积极布局了针对实体肿瘤的CAR-T**在研管线HR010及HR011（其中HR010的IND申请已于2023年4月19日获受理）**、整合序列优化的免疫调控因子的Thunderball CAR-T、可快速制备的DASH CAR-T、可异体使用的“现货型”CAR-NK等其他国际前沿细胞治疗的早期管线，形成了涵盖恶性血液病及实体肿瘤且具有差异化的免疫细胞治疗产品在研管线。

同行业可比公司在不同技术路径或产品类别的研发布局情况如下：

（1）药明巨诺

根据公开披露资料，药明巨诺在恶性血液病领域，布局有2个免疫细胞治疗产品**8**项在研管线，其中瑞基奥仑赛注射液3线治疗LBCL适应症**及3线治疗FL适应症**已获批上市，其余**6项**已进入临床试验阶段；在实体瘤领域，布局有**6**个产品**7**项在研管线，**其中3项在研管线进入临床试验阶段，其余**处于临床前或研究者发起的临床试验研究阶段。药明巨诺基于优瑞科及Lyell公司的技术，布局了TCR-T及T细胞抗衰竭功能技术等。

（2）科济药业

根据公开披露资料，科济药业在恶性血液病领域，布局**5**个免疫细胞治疗产品**7**项在研管线，其中**CT053已于2022年10月NDA获NMPA受理，4**项进入临床试验阶段，**其余处于临床前研究阶段**；在实体瘤领域，布局有**7**个免疫细胞治疗产品**9**项在研管线，其中**7**项进入临床试验阶段，其余处于临床前或研究者发起的临床试验研究阶段。科济药业布局

有同种异体CAR-T及共表达细胞因子的CAR-T等产品管线。

（3）传奇生物

根据公开披露资料，传奇生物在恶性血液病领域布局**5**个免疫细胞治疗产品11项在研管线，其中Cilta-cel（**商品名：Carvykti**）已在美国获批用于r/r MM适应症的治疗，**该产品（中国临床研发代号为LCAR-B38M）的NDA于2022年12月获NMPA受理，其余8项管线**处于临床试验阶段、**1项处于临床前研究阶段**；在实体瘤领域，布局有**6**个免疫细胞治疗产品**6**项在研管线，其中**2**项进入临床试验阶段、**4项处于临床前研究阶段**。传奇生物布局了同种异体CAR-T及CAR-NK等产品管线。

（4）神州细胞

根据公开披露资料，神州细胞在恶性血液病领域布局1个免疫细胞治疗产品1项在研管线，仍处于临床前阶段。

”

八、结合上述问题及发行人实际情况，修改完善招股说明书业务与技术等章节相关内容，并揭示相关风险

（一）修改完善招股说明书业务与技术等章节相关内容

发行人已根据“问题一 关于免疫细胞疗法”中的相关内容在招股说明书业务与技术等章节中进行了补充披露和完善，具体披露情况参见本题上文回复。

（二）公司关于免疫细胞疗法相关的风险披露

发行人在招股说明书“第三节 风险因素”之“二、与行业相关的风险”中补充披露如下：

“

（三）市场竞争风险

公司在肿瘤免疫细胞治疗产品领域面临多方面的竞争，部分竞争对手可能拥有更雄厚的财务、研究及其他资源，更强的技术实力，更灵活的定价，更易受到市场接受的营销策略，更高的品牌知名度以及成功将药物商业化的经验，并可能通过提高其产品品质或降低产品成本以更快适应新技术或客户需求的变化。

公司进展最快的在研项目为 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症**已完成 II 期临床试验**，HR003 治疗 r/r MM 适应症处于 II 期临床试验阶段。截至本招股说明书签署日，国内已有针对 r/r B-NHL 的同类药物获批上市销售，已有针对 r/r MM 的同类药物提交 NDA，且有多个同类药物处于不同的临床试验阶段。HR001、HR003 未来获批上市销售后，不仅面临与上述品种的直接竞争，还将与同适应症的其他药物展开竞争。相比 HR001 和 HR003，已上市产品在市场推广、权威目录指南、医生用药习惯等方面的竞争优势，可能将加大公司产品面临的市场竞争难度。除 HR001 和 HR003 外，公司其他在研药品亦存在临床试验进度比公司更快或相当的潜在竞争产品。此外，化疗、靶向治疗及免疫治疗（除免疫细胞治疗）等其他肿瘤治疗方式近年来也有研究进展，部分药物可能成为公司在研药品上市后的潜在竞争产品。

尽管目前免疫细胞治疗在末线患者的临床中已显示出对比其他肿瘤治疗方式较好的疗效，但是若其他肿瘤治疗方式未来取得重要突破，综合临床获益高于公司产品，公司产品的市场空间可能会被挤占。此外，若公司重要在研药品临床进展和审批进度不及预期，公司无法建立有效的商业化销售团队或委托专业的商业化团队进行销售，产品的销售收入可能无法达到预期，从而对公司的业务、财务状况、经营业绩及前景产生不利影响。

”

发行人在招股说明书“第三节 风险因素”之“一、发行人相关的风险”之“（一）研发风险”中补充披露如下：

“

10、免疫细胞治疗技术升级迭代的风险

创新药物及治疗方法的开发及商业化可能受到快速及重大的技术变革的影响，免疫细胞治疗技术亦处于不断研发和进展中。在CAR-T细胞治疗领域中，目前已有学术研究/临床试验对异体化（通用型）CAR-T、快速制备CAR-T等进行探索开发。此外，全球范围内CAR-NK、TCR-T及TIL等其他类别的免疫细胞治疗产品也已进入临床研发阶段。尽管上述方向尚未有产品获批上市、技术成熟度低于CAR-T且在临床应用上与CAR-T各有优劣，但若部分竞争对手在免疫细胞治疗技术领域取得重大突破，开发出进一步满足患者临床需求的产品，且在较短时间内获批上市，公司在研产品可能面临市场空间被

挤占的风险，从而对公司的盈利能力产生不利影响。

”

问题二 关于主要在研产品及其临床试验情况

根据招股说明书及公开信息，（1）免疫细胞疗法的临床及非临床研究与传统药物存在较大差异。免疫细胞疗法的临床试验仅分为早期临床试验和确证性临床试验。免疫细胞治疗产品在体内具有长期存活及持久性作用，遗传毒性和致瘤性等不确定较高，患者治疗结束后应对疗效和安全性长期随访；（2）发行人主要在研产品 HR001 的 r/rB-NHL 适应症和 HR003 的 r/rMM 适应症已处于确证性临床试验阶段，且分别被纳入优先审评和突破性疗法，预计分别于 2023 年和 2024 年提交 NDA。HR001 和 HR003 的其他适应症已进入 I 期注册临床阶段；（3）目前已获批和在研的 CAR-T 产品大多能取得较高的客观缓解率，但安全性是限制其推广使用的重要因素。对于 HR003，发行人认为其疗效与同类产品相当，安全性更有保障，但未说明具体依据。对于 HR001，发行人仅说明其优于挽救治疗，未与同类产品具体对比。

请发行人披露：（1）免疫细胞疗法的研发和审评要求及与传统药品的主要差异，免疫细胞疗法确证性临床试验与传统药物开展的关键 II 期临床和确证性临床试验的区别，免疫细胞疗法确证性临床试验完成后能否取得完全批准及影响，公司主要在研产品其他适应症目前正在开展的 I 期注册临床是否为支持药品上市申请的注册性临床，请明确其含义；（2）主要在研产品被纳入特别审评程序的原因以及对后续研发、审评和上市的影响；（3）主要在研产品确证性临床试验的方案设计和进展情况，包括主要入排标准、主要疗效终点、次要终点、治疗方式、样本量和统计假设等，试验入组进展、预计完成入组时间、已取得的试验数据/结果（如有）、预计完成试验时间和上市时间等，与主管部门沟通及达成的共识情况等；（4）对已完成治疗患者的长期随访情况，是否符合主管部门要求，是否存在重大疗效或安全性风险；（5）结合主要在研产品已有的疗效和安全性数据及其与主要竞品的比较情况，分析说明公司产品在疗效和安全性方面是否具有优势，安全性更有保障、疗效相当等表述是否有充分依据；（6）结合上述问题以及公司主要在研产品的实际情况，分析说明其临床研发是否存在重大不确定性，在有效性和安全性等方面相对于主要竞品的优劣势，修改完善招股说明书业务与技术等章节相关内容，并揭示相关风险。

请提供与药品主管部门的沟通纪要等作为监管备查文件。

回复：

一、免疫细胞疗法的研发和审评要求及与传统药品的主要差异，免疫细胞疗法确证性临床试验与传统药物开展的关键 II 期临床和确证性临床试验的区别，免疫细胞疗法确证性临床试验完成后能否取得完全批准及影响，公司主要在研产品其他适应症目前正在开展的 I 期注册临床是否为支持药品上市申请的注册性临床，请明确其含义

回复：

（一）免疫细胞疗法的研发和审评要求及与传统药品的主要差异

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业及其监管政策”之“（二）行业主管部门、行业监管体制和主要法律法规政策”之“2、行业主要法律法规政策”之“（9）细胞治疗的监管要求及与传统药品的主要差异”中补充披露如下：

“

1）药品研发

根据《细胞治疗产品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）》《基因修饰细胞治疗产品非临床研究与评价技术指导原则（试行）》《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》等，免疫细胞疗法的研发和审评要求可分为药学研究、非临床研究和临床研究三个方面，同时因其特殊的生物学特性，与传统药品存在差异。

①药学研究

免疫细胞治疗产品的药学研究遵循药品研发的一般规律，贯穿产品的整个生命周期。该类产品个性化较强、工艺复杂多样、对环境敏感、非冷冻状态下有效期较短，同时细胞本身具备体内生存、自主增殖和/或分化、细胞间相互作用等能力，其药学研究应充分考虑产品的以上基本特征和特殊性，主要差异如下：

序号	免疫细胞治疗与传统药品在药学研究上的主要差异	对免疫细胞治疗产品研发与生产企业的具体要求
1	（1）起始原材料来源多样（如自体来源、同种异体来源、人源细胞系来源等） （2）供者材料来源于人体	（1）企业应按照《中国药典》的相关要求进行风险评估和质量控制，建立良好、规范的生产用原材料的质量管理体系；供者细胞来源应符合国家相关的法律法规和伦理的要求 （2）建立生物安全管理制度和记录，具有保证生物安全的设施、设备，预防和控制产品生产过程中的生物安全风险，防止引入、传播病原体

序号	免疫细胞治疗与传统药品在药学研究上的主要差异	对免疫细胞治疗产品研发与生产企业的具体要求
2	医疗机构作为供者材料采集和细胞产品使用的机构[2]	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。质量管理部门应当定期对医疗机构进行质量评估，并根据情况会同企业有关部门对医疗机构进行现场质量审计，以确保医疗机供者筛查和检测、供者材料采集以及产品的使用符合相关要求
3	（1）供者材料的质量受其来源、类型、特性等因素影响，具有差异性 （2）自体细胞产品生产工艺需要充分考虑供者材料个体化差异的影响	自体细胞产品生产工艺需要充分考虑供者材料个体化差异的影响，制定合理的工艺步骤和参数并在经批准的范围内实施生产
4	（1）运输和储存条件要求,温度和时限对供者材料和产品的质量具有更为显著的影响 （2）制备失败或延迟可能导致受试者无法按计划接受治疗	通过优化工艺等方式提高制备成功率；（1）对从供者材料的接收直至成品储存运输的全过程进行风险评估，并制定相应的风险控制策略，以保证产品的安全、有效和质量可控 （2）在供者材料运输、接收及产品生产、储存、运输全过程中监控供者材料、产品或生产环境的温度及操作时限，确保在规定的温度和时限内完成相应的操作。通过优化工艺等方式提高制备成功率
5	细胞产品为活细胞，包含维持细胞生存的营养物质，供者材料采集后的生产过程受到污染后更利于微生物的繁殖和扩散，且无法终端灭菌，污染不易去除	产品生产全过程应当尤其关注防止微生物污染或交叉污染
6	自体细胞产品或采用异体供者材料生产的需与患者配型使用的产品，一旦发生混淆或差错，造成供者材料或细胞产品与患者之间的不匹配，可能会对患者产生危及生命的严重后果	从供者材料采集到患者使用的全过程中，供者材料、中间产品或成品应当予以正确标识且可追溯，防止混淆和差错

信息来源：1、《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》；2、《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》；3、《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》

②非临床研究

由于免疫细胞治疗产品物质组成和作用方式与一般的化学药品和生物制品有明显不同，传统的标准非临床研究策略和方法通常并不适用于免疫细胞治疗产品。免疫细胞治疗产品的非临床研究评价内容取决于细胞类型及临床用途，与细胞来源、种类、生产过程、基因修饰/改造、处方中非细胞成分等因素密切相关，还与研发计划及相应的临床试验方案有关。

与小分子或生物大分子药物相比，免疫细胞治疗产品的临床前动物实验数据外推存在局限性，如受选择的动物模型、免疫应答的种属差异、给药途径等多种因素影响，在生物分布、免疫应答、脱靶效应以及致瘤性等方面无法提供相对明确的依据；动物实验

或体外数据可能可以判断起始细胞剂量的风险水平，但对人体安全起始剂量的预测可能不如其他药物精确，通常是同靶点、同机制的同类或相关产品的既往临床经验（即使采用不同给药途径或不同适应症）更有助于临床起始剂量的选择。此外，对于免疫细胞治疗产品，应尽可能采用多种方法评估其靶点相关毒性和脱靶毒性风险。

③临床研究

当细胞治疗产品进入临床试验阶段时，应遵循《药物临床试验质量管理规范》（GCP）的要求。由于细胞治疗产品的特殊性，传统的Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期等临床研究分期设计不能完全适用于细胞治疗产品开展临床研究，一般按研究进度可分为早期临床试验阶段和确证性临床试验阶段两部分。其中，免疫细胞治疗产品的早期探索性试验，尤其是首次人体试验，主要目的是安全性和耐受性，研究内容原则上应包括初步的安全性评价、药代动力学研究、初步的药效学研究和剂量探索研究；免疫细胞治疗产品的确证性研究的目的是确认探索性研究中初步提示的疗效和安全性，为注册提供关键的获益/风险评估证据。确证性临床研究阶段应继续监测安全性风险，分析重要的已知和潜在的风险信息，包括迟发性不良事件（如致瘤性）的发生率、严重性和危险因素等，并有必要采取措施使风险最小化。在临床研究中涉及的主要研究差异如下：

序号	免疫细胞治疗与传统药品在临床研究上的主要差异	对免疫细胞治疗产品研发与生产企业的具体要求
1	往往需要伴随用药（如淋巴细胞清除等预处理）	如果免疫细胞治疗产品的制备及给药程序需要血细胞单采、淋巴细胞清除预处理或人组织相容性抗原（HLA）配型等程序，试验方案中还应明确受试者在单采前、预处理前和细胞治疗产品回输前的安全性标准和评估程序，以降低受试者参加临床试验的风险
2	不良反应的发生率、持续时间和严重性、细胞在人体内增殖存活和免疫原性的不确定性	（1）申请人应利用科学合理的药代动力学评估方法，监测细胞活力、增殖/分化（例如细胞表型和功能性标记物）、持续存在（例如血药浓度-时间曲线下面积）、致瘤性、免疫原性、体内分布、异位灶、组织嗜性/迁移以及细胞/产品预期存活期内的功能（或其替代指标）等特性；如果一种方法不能完全反映细胞在体内的PK特性，建议申请人采用多种方法监测细胞在体内的增殖和存活情况 （2）应对临床试验期间接受治疗的所有受试者进行适当长期随访，关注临床试验期间接受治疗的所有受试者生存、新发或继发癌症、感染、免疫功能变化及迟发性不良反应等安全性风险，以及非临床或临床数据提示需要关注的潜在风险，并观察产品在体内的持续存在时间、转基因表达时间（如有）、是否有致瘤性、免疫原性等
3	可复制性病毒、遗传毒性、致瘤性的不确定性	应对临床试验期间接受治疗的所有受试者进行适当的长期随访，关注临床试验期间接受治疗的所有受试者生存、新发或继发癌症、感染、免疫功能变化及迟发性不良反应等安全性风险，以及非临床或临床数据提示需要关注的潜在风险，并观察产品
4	免疫细胞在体内可能长期存活和持续作用	

序号	免疫细胞治疗与传统药品在临床研究上的主要差异	对免疫细胞治疗产品研发与生产企业的具体要求
		在体内的持续存在时间、转基因表达时间（如有）、是否有致瘤性、免疫原性等

信息来源：《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》

”

（二）免疫细胞疗法确证性临床试验与传统药物开展的关键 II 期临床和确证性临床试验的区别，免疫细胞疗法确证性临床试验完成后能否取得完全批准及影响

1、免疫细胞疗法确证性临床试验与传统药物开展的关键 II 期临床和确证性临床试验的区别

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（三）发行人主营业务模式”之“1、研发模式”之“（2）免疫细胞治疗产品临床试验与审批情况”中补充披露如下：

“

1）免疫细胞疗法确证性临床试验与传统药物开展的关键性II期临床和确证性临床试验的区别

根据2017年12月国家药监局发布的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》以及CDE对其对应的解读《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）相关问题解读》，传统的I、II、III期临床研究分期设计不能完全适用于细胞治疗产品开展临床研究。申请人可根据拟申请产品的具体特性自行拟定临床研究分期和研究设计，一般按研究进度可分为早期临床试验阶段和确证性临床试验阶段两部分。根据2021年2月国家药品监督管理局药品审评中心发布的《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》，免疫细胞治疗产品的早期探索性试验，主要目的是安全性和耐受性评估；免疫细胞治疗产品的确证性研究的目的是确认探索性研究中初步提示的疗效和安全性，为注册提供关键的获益/风险评估证据。

根据2017年1月发布的《药物临床试验的一般考虑指导原则》以及2020年12月发布的《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则（试行）》等文件，药物临床试验通常采用两种方法进行分类：按研发阶段分类，临床试验分为I、II、III、IV期；按研究目的分

类，临床试验分为临床药理学研究、探索性临床试验、确证性临床试验及上市后研究。两个分类系统都有一定的局限性，但两个分类系统互补形成一个动态的有实用价值的临床试验网络。其中，确证性临床试验的研究目的是确证有效性和安全性，为支持注册提供获益/风险关系评价基础，同时确定剂量与效应的关系。

从目的性来看，免疫细胞治疗确证性临床试验与传统药物的确证性临床试验均为验证药物的有效性和安全性，为注册提供关键的获益/风险评估证据。

关键性临床试验（Pivotal Clinical Trial）是指用于获得新药上市批准的临床试验。一般药物的关键性临床试验通常为III期临床试验，一些药物为治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药品，药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值时，其II期临床试验可能作为关键性临床试验，即关键II期临床试验。传统药物的关键II期临床试验通常采用临床可替代终点（如ORR）代替随机对照试验常用终点，根据替代终点申请附条件批准上市，上市许可持有人应当在药品上市后采取相应的风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成确证性临床试验等相关研究。对于免疫细胞治疗产品而言，其在申请附条件上市前即进行确证性临床试验，在获批附条件上市后按要求进行上市后临床研究。

”

2、免疫细胞疗法确证性临床试验完成后能否取得完全批准及影响

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（三）发行人主营业务模式”之“1、研发模式”之“（2）免疫细胞治疗产品临床试验与审批情况”中补充披露如下：

“

2）公司免疫细胞治疗产品确证性临床试验完成后的药物审批情况

根据《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》，公司进入确证性临床试验阶段的免疫细胞治疗产品均用于治疗复发/难治的恶性血液病，其适应症符合“严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病”要求，且临床试验数据已体现确切疗效，符合“药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值”要求，可申请附条件批准上市程序。在获批上市后仍需按照所附特定条件，在规定期限内完成新的或正在进行的药物临床试验。根据公司与CDE关于HR001治疗r/r B-NHL适应症及关于HR003治疗r/r MM适应症的

沟通交流，公司HR001治疗r/r B-NHL适应症及HR003治疗r/r MM适应症已进入确证性临床阶段，在完成确证性临床试验后，根据试验数据结果提交附条件上市申请。

目前，国内已获批上市的CAR-T细胞治疗产品瑞基奥仑赛注射液（倍诺达）通过在境内完成的I期和II期临床试验获得了附条件批准上市，更多的有效性和安全性数据待上市后研究提供。公司产品通过II期临床试验附条件上市后，还需按照药品注册证书中所附的特定条件，开展上市后临床研究，以确认预期的临床获益。

”

（三）公司主要在研产品其他适应症目前正在开展的 I 期注册临床是否为支持药品上市申请的注册性临床，请明确其含义

根据《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）相关问题解读》，为更好满足我国公众用药需求，推进临床急需新药在我国尽早上市，根据《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》等相关规定结合细胞治疗产品注册监管实际情况，基于科学评价、减少重复研究、有利于患者的原则可以不同程度接受非注册临床试验数据，用于支持药品在中国的注册上市以及上市后安全有效性信息的更新。国内很多医药企业通过开展不以药品注册上市为目的的非注册类临床试验，积累较多与细胞治疗有关的研究数据和临床经验，同时可根据非注册临床试验中的临床试验药品的生产工艺稳定性、临床试验合规性、临床试验信息的完整性和数据质量等方面的要求符合情况，将非注册临床试验数据用于支持产品的注册审评。

发行人在研产品目前正在开展的 I 期临床系区别于上述非注册类临床试验，均已获得《药物临床试验批准通知书》，为支持药品上市申请的临床试验。发行人在完成 I 期试验后，还需进一步开展 II 期试验后提交药品上市申请。

为避免表述歧义，发行人已将招股说明书中“I 期注册临床”表述调整为“I 期临床”，并将相关可能出现歧义的内容进行了相应调整。

二、主要在研产品被纳入特别审评程序的原因以及对后续研发、审评和上市的影响

（一）HR001 治疗 r/r B-NHL 被纳入优先审评审批程序的原因以及对后续研发、审评和上市的影响

发行人在招股说明书“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”之“1）CAR-T HR001”之“⑥HR001 治疗 r/r B-NHL 被纳入优先审评审批程序的原因以及对后续研发、审评和上市的影响”中补充披露如下：

“

根据2017年12月发布的《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》，公司HR001治疗r/r B-NHL适应症符合优先审评审批范围中规定的以下条款：“（一）具有明显临床价值，符合下列情形之一的药品注册申请”之“3、使用先进制剂技术、创新治疗手段、具有明显治疗优势的药品注册申请”；“（二）防治下列疾病且具有明显临床优势的药品注册申请”之“5、恶性肿瘤”。

同时，根据2020年1月发布的《药品注册管理办法》第六十八条规定，“药品上市许可申请时，以下具有明显临床价值的药品，可以申请适用优先审评审批程序：（一）临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药；（二）符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型和规格；（三）疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗；（四）纳入突破性治疗药物程序的药品；（五）符合附条件批准的药品；（六）国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情形。”公司HR001符合上述条款第（一）项与第（五）项要求。

HR001治疗r/r B-NHL适应症已显示出较明显疗效，有效性优于挽救治疗。HR001作为临床急需且具有明显治疗优势的创新药，满足纳入优先审评的条件。经公司申请和CDE审核通过，2018年1月，CDE已将HR001治疗r/r B-NHL适应症纳入优先审评审批程序。

根据《药品注册管理办法》规定，对纳入优先审评审批程序的药品上市许可申请，药品上市许可申请的审评时限为一百三十日（工作日）。相比于通过正常审评审批程序申请上市的药品，优先审评审批程序的上市审批时间相对可控，一般较正常程序的审批

时间更短。因此，优先审评审批程序有望进一步缩短公司产品上市申请所需时间。

”

（二）HR003 治疗 r/r MM 被纳入突破性治疗程序的原因以及对后续研发、审评和上市的影响

发行人在招股说明书“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”之“2）CAR-T HR003”之“⑥HR003 治疗 r/r MM 被纳入突破性治疗程序的原因以及对后续研发、审评和上市的影响”中补充披露如下：

“

根据2020年7月发布的《突破性治疗药物审评工作程序（试行）》，HR003同时符合突破性治疗药物的要求的两个条件：“1、用于防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病”及“2、对于尚无有效防治手段的，该药物可以提供有效防治手段；或者与现有治疗手段相比，该药物具有明显临床优势，即单用或者与一种或者多种其他药物联用，在一个或者多个具有临床意义的终点上有显著改善”中的“尚无有效防治手段的，该药物与安慰剂或者良好证据的历史对照相比，在重要临床结局上具有显著临床意义的疗效”和“与现有治疗手段相比，该药物具有更显著或者更重要的治疗效果”。

HR003用于治疗r/r MM，属于用于防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病。已有临床数据表明，HR003对于r/r MM可能体现出较现有治疗手段显著的临床获益。HR003满足CDE“突破性治疗药物程序”的相关条件。经公司申请和CDE审核通过，2022年7月，CDE已将HR003治疗r/r MM适应症纳入“突破性治疗药物程序”。

《突破性治疗药物审评工作程序（试行）》规定，“药审中心对纳入突破性治疗药物程序的药物优先配置资源进行沟通交流，加强指导并促进药物研发。药物临床试验期间的沟通交流包括首次沟通交流、因重大安全性问题/重大技术问题而召开的会议、药物临床试验关键阶段会议以及一般性技术问题咨询等，药审中心予以优先处理”，“对于纳入突破性治疗药物程序的品种，申请人经评估符合相关条件的，也可以在申请药品上市许可时提出附条件批准申请和优先审评审批申请。”**《药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范（试行）》**规定，**对于**纳入突破性治疗药物程序的创新药，**申请人应按照本工作规范要求提出沟通交流申请及上市许可申请，无需额外提出纳入本工作**

规范的申请。沟通交流时限为30日，品种审评时限同优先审评品种时限为130日，**按照单独序列管理**。《药品上市许可优先审评审批工作程序》规定，“对纳入优先审评审批程序的药品上市许可申请，需要进行核查、检验和核准通用名称的，药品核查中心、药品检验机构和国家药典委员会应优先进行核查、检验和核准通用名称。”

HR003针对r/r MM适应症已获得CDE“突破性治疗药物品种”资格，根据上述规定，被纳入“突破性治疗药物程序”可进一步提升公司与CDE的沟通交流效率，并可加速产品的研发和上市申请进程。

”

三、主要在研产品确证性临床试验的方案设计和进展情况，包括主要入排标准、主要疗效终点、次要终点、治疗方式、样本量和统计假设等，试验入组进展、预计完成入组时间、已取得的试验数据/结果（如有）、预计完成试验时间和上市时间等，与主管部门沟通及达成的共识情况等

（一）HR001 治疗 r/r B-NHL 确证性临床试验的方案设计和进展情况、与主管部门沟通及达成的共识情况等

发行人在招股说明书“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”之“1）CAR-T HR001”之“⑤临床及临床前结果概要”中补充披露如下：

“

临床 II 期试验

《评估抗人 CD19 T 细胞注射液在复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤受试者中的有效性和安全性的 II 期临床研究》（登记号：CTR20211909）是一项针对 r/r B-NHL 受试者开展的开放、单臂临床 II 期试验，主要目的是评价 HR001 用于治疗 r/r B-NHL 受试者的有效性；次要研究目的为评价 HR001 用于治疗 r/r B-NHL 受试者的安全性、药代动力学和药效动力学。

受试者为经规范的一线治疗且二线治疗至少 2 疗程未缓解和复发的，以及经过干细胞移植后复发的 B-NHL 患者（具体为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者、原发性纵隔大 B 细

胞淋巴瘤患者、转化的滤泡性淋巴瘤患者和高级别 B 细胞淋巴瘤患者），**目前 II 期临床试验已完成，已回输全部受试者 103 例**。

临床试验的方案设计和进展情况：

题目	评估抗人 CD19 T 细胞注射液在复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤受试者中的有效性和安全性的Ⅱ期临床研究
入选标准	（1）年龄≥18 岁，性别不限； （2）预期生存时间超过 12 周； （3）ECOG 评分 0-2 分； （4）根据 WHO2016 标准经细胞学或病理组织学确诊为 B 细胞非霍奇金淋巴瘤，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） （5）病理证实为 B 细胞非霍奇金淋巴瘤且满足下列条件之一者： 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； （6）可建立采集所需的静脉通路，满足血红蛋白≥80g/L，中性粒细胞≥1.0×10^9/L，血小板≥75×10^9/L，经研究者判断可进行单个核细胞采集； （7）参照 2014 版 Lugano 治疗反应标准，应至少有一个可测量的肿瘤灶； （8）肝肾功能、心肺功能满足以下要求: 1）血清肌酐≤1.5×ULN 或肌酐清除率≥50mL/min（GockcroftGault 公式）； 2）心脏射血分数>50%，未检出具有临床意义的心包积液，未检出具有临床意义的胸腔积液； 3）基线血氧饱和度>92%； 4）总胆红素≤1.5×ULN（Gilbert 综合征≤5×ULN）； 5）ALT 和 AST≤3×ULN（肝转移患者 AST 和 ALT≤5×ULN）。 （9）能理解本试验并已签署知情同意书
排除标准	（1）筛选前 5 年内患有弥漫性大 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）以外的恶性肿瘤，除外充分治疗的宫颈原位癌、基底细胞或鳞状上皮细胞皮肤癌、根治术后的局部前列腺癌、根治术后的导管原位癌、根治后的甲状腺癌； （2）乙肝表面抗原（HBsAg）或乙肝核心抗体（HBcAb）阳性且外周血 HBVDNA 阳性，或滴度高于研究中心正常值范围上限的受试者；丙型肝炎病毒（HCV）抗体阳性且外周血 HCVRNA 阳性者；人体免疫缺陷病毒（HIV）抗体阳性者；梅毒检测阳性者； （3）任何不稳定的系统性疾病：包括但不限于活动性感染（局部感染除外）、不稳定型心绞痛、脑血管意外或短暂性脑缺血（筛选前 6 个月内）、心肌梗死（筛选前 6 个月内）、充血性心力衰竭（纽约心脏病协会[NYHA]分类≥III 级）、需要药物治疗的严重心律失常、肝脏、肾脏或代谢性疾病； （4）其他妨碍参与试验的任何未控制的活动期疾病； （5）任何研究者认为会损害受试者的安全性或干扰研究目的情况； （6）已怀孕或哺乳者，或在治疗期间或治疗结束后 1 年内计划妊娠者或伴侣在其细胞回输后 1 年内计划妊娠的男性受试者； （7）在入组前 14 天内，存在需要全身治疗的活动性感染或不可控感染（简单泌尿道感染或上呼吸道感染除外）； （8）入组前 14 天内正在接受系统性类固醇治疗且经研究者判定治疗期间需要长期使用系统性类固醇治疗的受试者（吸入性或局部使用除外）或接受任何全身性抗肿瘤治疗的受试者（局部抗肿瘤治疗除外）；

	（9）入组前接受过 CAR-T 治疗或其他基因修饰细胞治疗者； （10）有中枢神经系统或脑转移症状或入组前 3 个月内接受过针对中枢神经系统或脑转移的治疗（放疗、手术治疗或其他治疗）； （11）身患疾病影响签署书面知情同意书或无法遵守研究程序者；或不愿或不能遵守研究要求者； （12）研究者认为不宜参加本试验者
主要疗效终点	由独立评审委员会（IRC）基于 lugano2014 标准评价的 3 个月（D90±7）的客观缓解率（ORR）：包括完全缓解（CR）和部分缓解（PR）
次要终点	（1）给药后的缓解持续时间（DOR）：是指肿瘤第一次评估完全缓解或部分缓解开始到第一次评估为疾病进展或任何原因死亡的时间； （2）给药后的无进展生存期（PFS）：指从细胞回输后开始到第一次评估为肿瘤进展或任何原因死亡的时间； （3）给药后的总生存期（OS）：从细胞回输后开始至因任何原因引起死亡的时间； （4）疾病控制率（DCR）：最佳总体缓解为 PR 或 CR 或 SD 患者例数占总病例数的比例； （5）安全性：不良事件、ECOG 体能评分、实验室检查、心电图、生命体征、体格检查等； （6）药代动力学：给药后抗人 CD19T 细胞在外周血中扩增的最高浓度（Cmax），到达最高浓度的时间（Tmax）及 28 天的曲线下面积 $AUC_{0\text{-}28d}$； （7）药效动力学：各时间点外周血 CD19 阳性 B 细胞的清除程度
治疗方式	单次回输，静脉给药，剂量 2×10^6 个 CAR+T 细胞/kg
样本量	计划回输不少于 100 例受试者
统计假设	基于受试者细胞回输后目标 ORR 是否大于 40%进行样本量估计，α 为 0.025，power 为 90%，预计实际 ORR 为 60%，则需要的有效例数为 64 例。考虑脱落情况，则需回输至少 92 例受试者。为充分观察试验药物的疗效和安全性，计划回输不少于 100 例受试者
试验入组进展	截至本招股说明书签署日，已完成全部受试者入组及回输，实际入组和回输 103 例
预计完成入组时间	已完成全部受试者入组及回输
已取得的试验数据/结果	截至 **2023 年 5 月 30 日，根据第三方 CRO 统计，**在 HR001 在 r/rB-NHL 的 II 期临床试验的 3 个月时的 ORR 为 **48%（49/103）**
预计完成试验时间	**截至 2023 年 5 月 30 日，已完成 II 期临床试验**
预计 NDA 时间	2023 年三季度
预计上市时间	2024 年三季度

入选及排除标准是临床试验方案中的关键因素之一。一般情况下，入排标准主要考虑因素主要包括：研究适应症及相应适应症的目标人群特性，受试者的年龄、身体基础条件、预计生存期、签署知情同意书情况、疾病特征及病灶可评估情况，受试者给药对伦理要求的符合情况，受试者的既往用药史的限制情况（如对同类药物、可能影响疗效和安全的药物使用情况）以及受试者的合并疾病限制（如存在合并疾病可能影响受试者的安全性，干扰研究药物的疗效评估）等。公司在确证性临床试验方案中根据目标适应

症的特性，限定受试者的肿瘤类型、曾接受前线治疗方案（一般为前线标准治疗方案）情况、既往用药史中可能影响临床试验的情况、受试者身体状况等条件，在满足临床试验评估要求及伦理要求的条件下，制定了接近临床实践的入排标准，受试者人群在目标适应症中具有代表性。国内同类已上市产品奕凯达与倍诺达的临床试验方案中亦根据其目标适应症特点设置了类似的入排标准。

公司与 CDE 就 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症进行沟通，达成的主要共识情况包括：公司在现有 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；CDE 不建议对单臂试验进行期中分析，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；CDE 同意 II 期临床试验方案中将 3 个月末 ORR 不低于 40%作为主要疗效终点的预期值，将 II 期临床试验的回输例数调整为不少于 100 例等。

按照 CDE 要求的将 3 个月末 ORR 不低于 40%作为主要疗效终点的预期值，根据 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期临床试验方案，上述沟通要点的主要考虑因素为：基于受试者细胞回输后目标 ORR 是否大于 40%进行样本量估计，设定 α 为 0.025、power 为 90%[22]，预计实际 ORR 为 60%，则需要的有效例数为 64 例。考虑脱落率为 30%，则需回输至少 92 例受试者。为充分观察试验药物的疗效和安全性，计划回输不少于 100 例受试者。考虑到存在细胞制备失败，或细胞制备期间因疾病进展快速而无法进行细胞回输等情形，II 期临床试验参与细胞制备的受试者可能多于计划的病例数。截至 **2023 年 5 月 30 日，根据**第三方 CRO 统计，**HR001 在治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期临床试验全部 103 例患者的 3 个月时的 ORR 为 48%（49/103），已满足 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**。

”

（二）HR003 治疗 r/r MM 确证性临床试验的方案设计和进展情况、与主管部门沟通及达成的共识情况等

发行人在招股说明书“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”之“2）CAR-T HR003”之“⑤临床及临床前结果概要”中补充披露

[22] α 为原假设为真，拒绝正确假设的错误概率；power 为原假设为假应该被拒绝的情况下，假设检验拒绝的概率。

如下：

“

II 期临床试验

《评估抗人 BCMA T 细胞注射液在复发/难治性多发性骨髓瘤受试者中的有效性和安全性的II期临床研究》（登记号：CTR20221684）是一个单臂、开放、非随机化的 II 期临床研究，主要目的是评价 HR003 用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤受试者的有效性。该项 II 期临床试验正在进行中。

临床试验的方案设计和进展情况：

题目	评估抗人 BCMA T 细胞注射液在复发/难治性多发性骨髓瘤受试者中的有效性和安全性的Ⅱ期临床研究
入选标准	（1）自愿参加临床研究：了解、知情本研究并自愿签署知情同意书，愿意完成所有试验程序； （2）年龄 18~75 周岁（包括界值），性别不限； （3）预期生存时间超过 12 周； （4）既往以 IMWG criteria 明确诊断为多发性骨髓瘤患者； （5）满足以下检测指标之一者： 1）血清 M 蛋白≥5 g/L； 2）尿液 M 蛋白≥200 mg/24h； 3）受累血清游离轻链≥100 mg/L 且血清游离轻链比值异常； （6）复发/难治的多发性骨髓瘤患者，满足： 1）至少接受过 3 线抗多发性骨髓瘤治疗，至少包含一种蛋白酶体抑制剂和一种免疫调节剂； 2）距最近的抗骨髓瘤治疗之后 12 个月内有进展记录，或者在最近的抗骨髓瘤治疗后 60 天内疗效评估未达到 MR 及以上或进展； （7）ECOG 评分 0-2 分； （8）进行自体造血干细胞移植或自体造血干细胞移植后复发，但根据研究者的判断需要接受进一步治疗； （9）肝肾功能、心肺功能满足以下要求： 1）肌酐清除率（由 Cockcroft Gaultra 公式估算）≥40 mL/min； 2）总胆红素≤2×ULN；ALT≤2.5×ULN、AST≤2.5×ULN； 3）左室射血分数>50%； 4）基线末梢血氧饱和度>95%； （10）可建立采集所需的静脉通路，无白细胞采集禁忌症，满足：血红蛋白≥70g/L，血小板≥50×10^9/L，中性粒细胞≥1×10^9/L，经研究者判断可进行单个核细胞采集
排除标准	（1）有中枢神经系统（CNS）疾病病史，如癫痫发作，麻痹，失语，中风，严重脑损伤，痴呆，帕金森病，精神病；已知活动性中枢神经系统（CNS）受累或有该病史或表现出多发性骨髓瘤脑膜/脊髓膜受累的临床体征； （2）患有浆细胞白血病、华氏巨球蛋白血症、POEMS 综合征或原发性轻链淀粉样变性； （3）伴随有其它未控制的恶性肿瘤（除外充分治疗的宫颈原位癌、基底细胞或鳞状上皮细胞皮肤癌、根治术后的局部前列腺癌、根治术后的导管原位癌、根治术后的甲状腺癌）； （4）任何不可控的活动性感染，包括但不限于活动性结核；在入组前 14 天内，存

	在或怀疑无法控制的或需要全身静脉给药治疗的真菌、细菌、病毒或其他感染； （5）乙肝表面抗原（HBsAg）或乙肝核心抗体（HBcAb）阳性，且乙型肝炎病毒（HBV）DNA 滴度高于研究中心正常值范围下限的受试者；丙型肝炎病毒（HCV）抗体阳性且外周血 HCV RNA 阳性者；人体免疫缺陷病毒（HIV）抗体阳性者；梅毒检测阳性者； （6）任何不稳定的系统性疾病：包括但不限于不稳定型心绞痛、脑血管意外或短暂性脑缺血（筛选前 6 个月内）、心肌梗死（筛选前 6 个月内）、充血性心力衰竭（纽约心脏病协会[NYHA]分类≥III级）、未受良好控制的糖尿病（筛选时经治疗后糖化血红蛋白 HbAlc＞8%）、药物控制不佳的严重心律失常、肝脏、肾脏或代谢性疾病； （7）有心脏起搏器、脑起搏器病史； （8）既往接受过 CAR-T 治疗或其他基因修饰细胞治疗者，以及已经接受过其他 BCMA 靶点的药品； （9）在筛选前两个月内进行的任何造血干细胞移植，或在筛查期内进行的造血干细胞移植由于移植物抗宿主病而进行的任何免疫抑制治疗； （10）筛选入组前 14 天内正在接受系统性类固醇治疗且经研究者判定治疗期间需要长期使用系统性类固醇治疗的受试者（吸入性或局部使用除外）或接受任何全身性抗肿瘤治疗的受试者（局部抗肿瘤治疗除外）； （11）在单采前 4 周内接种过减毒活疫苗； （12）在过去 2 年内因自身免疫性疾病（如克罗恩病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮）导致终末器官受损，或需要系统性应用免疫抑制或其他系统性控制疾病药物； （13）已怀孕或哺乳者，或在治疗期间或治疗结束后 1 年内计划妊娠者或伴侣在其细胞回输后 1 年内计划妊娠的男性受试者；生育适龄期受试者愿意在研究治疗后 1 年内采用非常有效可靠的方法避孕； （14）身患疾病影响签署书面知情同意书或无法遵守研究程序者；不愿或不能遵守研究要求者； （15）曾对本研究中所要使用任何药物有严重的速发型超敏反应； （16）研究者认为不宜参加本试验者
主要疗效终点	独立评审委员会（IRC）评价的 3 个月的客观缓解率（ORR），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）
次要终点	（1）给药后的缓解持续时间（DOR）：是指肿瘤第一次评估部分缓解及以上疗效开始到第一次评估为疾病进展或任何原因死亡的时间； （2）给药后的无进展生存期（PFS）：指从细胞回输后开始到第一次评估为肿瘤进展或任何原因死亡的时间； （3）给药后的总生存期（OS）：从细胞回输开始至因任何原因引起死亡的时间； （4）研究者评估的 3 个月的客观缓解率（ORR）； （5）IRC 评估的 6 个月时的客观缓解率（ORR）； （6）微小残留疾病（MRD）阴性比例及持续时间（MRD 阴性为治疗后检测骨髓中 10^5 个浆细胞中少于 1 个克隆性浆细胞）； 安全性：不良事件、ECOG 体能评分、实验室检查、心电图、生命体征、体格检查； 药代动力学：给药后抗人 BCMA T 细胞在外周血或骨髓中扩增的最高浓度（Cmax），到达最高浓度的时间（Tmax）及 28 天的曲线下面积 AUC0-28d； 药效动力学：抗人 BCMA T 细胞注射液输注后各时间点外周血中可溶性 BCMA（Soluble BCMA, sBCMA）浓度水平，外周血中 CAR-T 细胞相关血清细胞因子如 CRP、IL-6 等的浓度水平； 免疫原性：ADA 阳性比例，Nab 阳性比例
治疗方式	单次回输，静脉给药，剂量 6×10^6 个 CAR+T 细胞/kg
样本量	计划回输不少于 100 例受试者
统计假设	假设检验基于 3 个月时的 ORR 是否大于 35%进行，即 H_0: $p\leq0.35$ vs H_1: $p>0.35$。假定全分析集人群中的 3 个月时的 ORR 为 60%，在单侧 $\alpha=0.025$ 下，采用二项精确法

	检验，则意向治疗分析集（ITT）中至少需要 34 例受试者保证至少有 80%把握度拒绝原假设。考虑到制备失败制备完成后受试者不适合继续回输、回输后脱落等原因退出本研究，假定脱落情况，则在研究初始阶段应至少入组 49 例符合入排标准的受试者。为充分观察试验药物的疗效和安全性，计划回输不少于 100 例受试者
试验入组进展	**截至 2023 年 5 月 24 日，已回输 27 例，可评估 3 个月疗效 5 例**
预计完成入组时间	2023 年末
已取得的试验数据/结果	**截至 2023 年 5 月 24 日，经公司初步统计的临床数据表明，HR003 在 r/r MM 的 II 期临床试验的 3 个月时的 ORR 为 100%（5/5）**
预计完成试验时间	2024 年二季度
预计 NDA 时间	2024 年三季度
预计上市时间	2025 年三季度

公司在确证性临床试验方案中根据目标适应症的特性，限定受试者的肿瘤类型、曾接受前线治疗方案（一般为前线标准治疗方案）情况、既往用药史中可能影响临床试验的情况、受试者身体状况等条件，在满足临床试验评估要求及伦理要求的条件下，制定了接近临床实践的入排标准，受试者人群在目标适应症中具有代表性。

公司与 CDE 就 HR003 治疗 r/r MM 适应症进行沟通，达成的主要共识情况包括：CDE 同意 HR003 进入确证性临床试验；主要终点为 IRC 评估的“3 个月时”总缓解率，在提交上市申请时，药审中心将基于确证性临床试验不少于 100 例的数据进行评价。

按照 CDE 要求的 II 期临床试验主要终点为 IRC 评估的“3 个月时”总缓解率，根据 HR003 治疗 r/r MM 适应症的 II 期临床试验方案，上述沟通要点的主要考虑因素为：该药物前期研究的疗效结果显示，对于复发难治性多发性骨髓瘤，接受细胞回输的 22 例受试者中，随访 1 个月的 ORR 为 90.9%（20/22），3 个月时的 ORR 为 77.3%（17/22）。参考既往文献中至少 3 线治疗后复发难治多发性骨髓瘤人群目前国内已获批药物的治疗结果，ORR 均小于 35%。基于受试者细胞回输后 3 个月时的 ORR 是否大于 35%进行样本量估计，假定全分析集人群中的 3 个月时的 ORR 为 60%，在单侧 α=0.025 下[23]，采用二项精确法检验，则意向治疗分析集（ITT）中有效例数至少需要 34 例。考虑到制备失败、病情进展快速等原因退出本研究，同时受试者给药后也可能因其它原因退出本研究，假定脱落率为 30%，则在研究初始阶段应至少入组 49 例符合入排标准的受试者。为充分观察试验药物的疗效和安全性，计划回输不少于 100 例受试者。目前公司正在根

[23] α 为原假设为真，拒绝正确假设的错误概率

据与 CDE 达成的共识开展 HR003 治疗 r/r MM 适应症的 II 期临床试验，**截止 2023 年 5 月 24 日，已回输 27 例，可评估 3 个月疗效 5 例，**预计可于 2024 年二季度完成。

”

四、对已完成治疗患者的长期随访情况，是否符合主管部门要求，是否存在重大疗效或安全性风险

（一）免疫细胞治疗产品治疗患者的长期随访法规要求及发行人临床试验方案中的具体要求

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业及其监管政策”之“（二）行业主管部门、行业监管体制和主要法律法规政策”之“2、行业主要法律法规政策”之“（8）免疫细胞治疗产品治疗患者的长期随访法规要求”中补充披露如下：

“

《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》指出，由于免疫细胞治疗产品的长期存活及持久性作用，申请人应对临床试验期间接受治疗的所有受试者进行适当的长期随访，关注受试者生存、新发或继发癌症、感染、免疫功能变化及迟发性不良反应等安全性风险，以及非临床或临床数据提示需要关注的潜在风险，并观察产品在体内的持续存在时间、转基因表达时间（如有）、是否有致瘤性、免疫原性等。随访时间主要取决于免疫细胞治疗产品的风险水平、体内的存活和作用时间、疾病进程的认识等，应足以观察到可能由于产品特性、暴露性质等导致的受试者风险，并不应短于迟发不良事件的预期发生时间。

在CAR-T细胞治疗产品的制备过程中，通常利用逆转录病毒载体或慢病毒载体将CAR基因高效地导入T细胞中，存在可复制性逆转录病毒或可复制性慢病毒（Replication Competent Lentivirus，RCL）污染的潜在风险。公司所用的病毒载体是逆转录病毒，会在生产阶段对CAR-T细胞进行RCR检测，以确保药品质量和用药安全。在临床试验的访视点，也会按计划检测RCR检测。《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》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。

根据《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》等法规要求，公司按处

于临床试验阶段在研项目经监管机构临床方案制定的随访计划对已完成治疗患者进行随访，临床方案中具体随访内容如下：

临床试验	随访内容
HR001 治疗 r/r B-NHL 的 I 期临床试验	1、随访期（90 天-2 年）：安全性评价、受试者状况、肿瘤评估、骨髓检查（如适用）、PK/PD 检测、RCR 检测、HAMA 检测、AE 及合并用药等。每 3 个月一次至 2 年 2、扩展随访期（2 年-15 年）：如果受试者因疾病进展或开始新的抗肿瘤治疗等（符合退出标准）因素退出研究，研究者也应按方案规定继续完成 RCR 检测，除非受试者拒绝接受；按既定计划进行 RCR 检测。每年一次
HR001 治疗 r/r B-NHL 的 II 期临床试验	1、随访期（60 天-2 年）：安全性评价、受试者状况、合并用药/不良事件、肿瘤评估、骨髓检查（如适用）、PK/PD 检测、RCR 检测、ADA/Nab 检测等。回输后第 60 天、第 90 天、每季度一次至 2 年 2、扩展随访期（2 年-15 年）：如果受试者因疾病进展或开始新的抗肿瘤治疗等（符合退出标准）因素退出研究，研究者也应按方案规定继续完成 RCR 检测，除非受试者拒绝接受；所有接受抗人 CD19 T 细胞（HR001）回输的受试者，均应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；按既定计划进行 RCR 检测。每年一次
HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 的 I 期临床试验	1、随访期（2 月-24 月）：（1）首年每月一次，第二年每 2 月一次：体格检查、生命体征、ECOG 评分、血清免疫球蛋白检测、外周血淋巴细胞亚型检测、血常规、血生化、尿常规、血涂片检查、骨髓检查；（2）2 月、3 月、6 月、9 月、12 月、18 月、24 月时点检测：PK/PD 检测、免疫原性检测；（3）2 月、3 月时点检测：炎症因子检测；（4）3 月、6 月、12 月、24 月时点检测：RCR 检测；（5）影像学评估（如适用） 2、扩展随访期（24 月-15 年）：如果受试者因疾病进展或开始新的抗肿瘤治疗等（符合退出标准）因素退出研究，研究者也应按方案规定继续完成 RCR 检测，除非受试者拒绝接受；按既定计划进行 RCR 检测。每年一次
HR003 治疗 r/r MM 的 I 期临床试验	1、随访期（29 天-24 月）：安全性评价、免疫原性分析、受试者状况、合并用药/不良事件、肿瘤评估、骨髓检查、外周血淋巴细胞亚型检测等 PK/PD 检测、RCR 检测等。回输后 29 天-6 月每月 1 次，7 月-24 月每 3 月一次；RCR 检测时间点为 3 月、6 月、12 月、24 月 2、扩展随访期（2 年-15 年）：每年进行扩展随访期访视，继续观察患者安全性，于访视期间采集 5 mL 静脉血送往中心实验室进行 RCR 检测，若有临床指征怀疑存在 RCR，则可按需进行 RCR 检测；如果受试者退出研究、疾病进展或开始新的抗肿瘤治疗，仍建议研究者按照方案规定进行 RCR 的随访，除非受试者拒绝接受。每年一次
HR003 治疗 r/r MM 的 II 期临床试验	1、随访期（29 天-24 月）：安全性评价、免疫原性分析、受试者状况、合并用药/不良事件、肿瘤评估、骨髓检查、外周血淋巴细胞亚型检测等 PK/PD 检测、RCR 检测等。回输后 29 天-6 月每月 1 次，7 月-24 月每 3 月一次；RCR 检测时间点为 3 月、6 月、12 月、18 月、24 月 2、扩展随访期（2 年-15 年）：继续观察患者安全性，于访视期间采集 5 mL 静脉血送往中心实验室进行 RCR 检测，若有临床指征怀疑存在 RCR，则可按需进行 RCR 检测；如果受试者退出研究、疾病进展或开始新的抗肿瘤治疗，仍建议研究者按照方案规定进行 RCR 的随访，除非受试者拒绝接受。2 年-5 年内，RCR 随访时间点为 2.5 年、3 年、4 年、4.5 年及 5 年；5 年-15 年内，每年一次

临床试验	随访内容
HR004 治疗 r/r B-ALL 的 I 期临床试验	1、随访期（2 月-24 月）：（1）首年每月一次，第二年每 2 月一次：体格检查、生命体征、ECOG 评分、血清免疫球蛋白检测、外周血淋巴细胞亚型检测、血常规、血生化、尿常规、血涂片检查、骨髓检查；（2）2 月、3 月、6 月、9 月、12 月、18 月、24 月时点检测：PK/PD 检测、免疫原性检测；（3）2 月、3 月时点检测：炎症因子检测；（4）3 月、6 月、12 月、24 月时点检测：RCR 检测；（5）影像学评估（如适用） 2、扩展随访期（24 月-15 年）：如果受试者因疾病进展或开始新的抗肿瘤治疗等（符合退出标准）因素退出研究，研究者也应按方案规定继续完成 RCR 检测，除非受试者拒绝接受；按既定计划进行 RCR 检测。2 年-5 年内，RCR 随访时间点为每半年一次；5 年-15 年内，每年一次

”

（二）对已完成治疗患者的长期随访情况，是否符合主管部门要求，是否存在重大疗效或安全性风险

1、HR001 治疗 r/r B-NHL 已完成治疗患者的长期随访情况

发行人在招股说明书“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”之“1）CAR-T HR001”之“⑦HR001 治疗 r/r B-NHL 的长期随访情况”中补充披露如下：

“

临床方案中的随访计划包括随访期及扩展随访期，目前公司按照计划进行样本采集，后续将按计划进行样本检测和数据统计分析。公司将于HR001相关适应症提交NDA申请时递交临床试验期间的随访检测数据，后续随访数据将根据随访计划进行检测统计并与CDE持续沟通。HR001治疗r/r B-NHL适应症已获取的主要随访数据如下：

经公司初步统计，I期临床试验已取得的RCR检测结果均为阴性，在最近随访日（2022年6月1日），$2.0x10^6$个CAR^+T细胞/kg剂量组（II期推荐剂量组）均存活，最长生存时间为21.5月，PFS的中位数为3.03月（95%C1:0.00-6.39），OS的中位数为未达到。

经公司初步统计（最终结果以临床试验完成后的临床试验报告为准），截至2023年2月2日，在II期临床试验回输的前62例患者中，中位随访时间6.30月（95%CI：4.76-7.84），PFS的中位数为5.27月（95%CI：1.86-8.67），OS的中位数为未达到，DOR的中位数为未达到。

”

2、HR003 治疗 r/r MM 已完成治疗患者的长期随访情况

发行人在招股说明书“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”之“2）CAR-T HR003”之“⑦HR003 治疗 r/r MM 的长期随访情况”中补充披露如下：

“

临床方案中的随访计划包括随访期及扩展随访期，目前公司按照计划进行样本采集，后续将按计划进行样本检测和数据统计分析。公司将于HR003相关适应症提交NDA申请时递交临床试验期间的随访检测数据，后续随访数据将根据随访计划进行检测统计并与CDE持续沟通。HR003治疗r/r MM适应症已获取的主要随访数据如下：

经公司初步统计，I期临床试验已取得的RCR检测结果均为阴性，在最近随访日（2022年11月29日），6×10^6个CAR^+T细胞/kg剂量组（II期推荐剂量组）的PFS中位数、OS中位数和DOR中位数均未达到。

”

3、HR004 治疗 r/r B-ALL 已完成治疗患者的长期随访情况

发行人在招股说明书“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”之“3）CAR-T HR004”之“⑥HR004 治疗 r/r B-ALL 的长期随访情况”中补充披露如下：

“

临床方案中的随访计划包括随访期及扩展随访期，目前公司按照计划进行样本采集，后续将按计划进行样本检测和数据统计分析。公司将于HR004相关适应症将于提交NDA申请时递交临床试验期间的随访检测数据，后续随访数据将根据随访计划进行检测统计并与CDE持续沟通。

”

4、是否符合主管部门要求，是否存在重大疗效或安全性风险

发行人已根据《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》等法规要求在临床方案中制定了严谨的随访计划，遵循计划对已完成治疗患者进行随访。主要随访数据参见本问回复之“（二）对已完成治疗患者的长期随访情况，是否符合主管部门要求，是否存在重大疗效或安全性风险”。

在 HR001 治疗 r/r B-NHL 的 I 期临床研究中，CRS 发生率为 88.9%（8/9），3 级以上 CRS 发生率为 11%（1/9），未发生 4 级和 5 级 CRS，未观察到神经系统毒性，受试者均未发生剂量限制性毒性（Dose-Limiting Toxicity，DLT），均未发生严重不良事件（Serious Adverse Event ，SAE）；**截至 2023 年 5 月 24 日**，II 期临床研究中，3 级以上 CRS 发生率为**5.8%（6/103）**，3 级以上 NT 发生率为**1.9%（2/103）**，显示了良好的安全性。截至**2023 年 5 月 30 日**，第三方 CRO 统计的临床数据表明，HR001 在 r/r B-NHL 的 II 期临床试验的 3 个月时的 ORR 为**48%（49/103）**，显示了较好的疗效。

在 HR003 治疗 r/r MM 的 I 期临床研究中，CRS 发生率为 81.8%（18/22），3 级 CRS 发生率为 9.1%（2/22），未发生 4 级和 5 级 CRS，神经系统相关症状发生率为 9.1%（2/22）。在 II 期临床试验推荐剂量下，CRS 发生率为 75.0%（12/16），3 级 CRS 发生率为 6.3%（1/16），神经系统相关症状发生率为 12.5%（2/16）。受试者均未发生剂量限制性毒性（DLT），临床评估血液系统不良事件中 CAR-T 对造血抑制并未显著强于其他化疗药物，非血液系统不良事件严重程度均在临床可控范围，整体评估 HR003 治疗 r/r MM 患者安全性较好。HR003 在 MM 的临床 I 期试验的 3 个月时的 ORR 为 77%（17/22），其中，对应的 II 期临床试验推荐剂量下的 3 个月时的 ORR 为 81%（13/16）。**截至 2023 年 5 月 24 日，HR003 治疗 r/r MM 的 II 期临床试验可评估 3 个月疗效的 5 例受试者经研究者评估的 3 个月时的 ORR 和最佳 ORR 为 100%。**

HR001 治疗 r/r B-NHL 及 HR003 治疗 r/r MM 的 I 期临床试验数据已提交 CDE 审评，CDE 根据上述数据已同意 HR001 治疗 r/r B-NHL 及 HR003 治疗 r/r MM 进一步开展 II 期临床试验。

综上，发行人已根据《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》等法规要求、临床方案对已完成治疗患者进行随访，临床数据显示其具有确切疗效及良好的安全性，出现重大疗效及安全性风险的可能性较低。

五、结合主要在研产品已有的疗效和安全性数据及其与主要竞品的比较情况，分析说明公司产品在疗效和安全性方面是否具有优势，安全性更有保障、疗效相当等表述是否有充分依据

（一）主要在研产品已有的疗效和安全性数据及其与主要竞品的比较情况

1、HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症已有的疗效和安全性数据及其与主要竞品的情况

发行人在招股说明书“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”之“1）CAR-T HR001”之“⑤临床及临床前结果概要”之“A、r/r B-NHL”中补充披露如下：

“

临床 II 期试验

……

有效性：根据第三方 CRO 统计（最终结果以临床试验完成后的临床试验报告为准），截至 **2023 年 5 月 30 日**，本项目的 II 期临床试验**全部 103** 例患者中有 **49** 例达到客观缓解，3 个月时的 ORR 为 **48%**。

安全性：根据第三方 CRO 统计（最终结果以临床试验完成后的临床试验报告为准），截至 **2023 年 5 月 24 日**，本项目 II 期临床试验**全部 103 例**患者 CRS 发生率为 **94.2%（97/103）**，其中 3 级以上 CRS 发生率为 **5.8%（6/103）**；神经毒性事件（头晕等神经系统症状）发生率为 **32.0%（33/103）**，3 级以上神经毒性事件发生率为 **1.9%（2/103）**，**41** 例受试者发生严重不良事件（SAE）。

HR001治疗r/r B-NHL适应症在境外及境内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。**HR001治疗r/r B-NHL适应症已完成II期临床试验，相关数据仍需要进一步清理及统计分析，**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中获得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	**103**	101	192	24	58
	3 个月时的 ORR	**48%**	N/A	49%[注1]	42%	60%
	最佳 ORR	**68%**	72%	73%	79%	76%
安全性数据	可评估患者数	**103**	108	268	24	59
	3 级以上 CRS	**6%**	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 的有效性数据为第三方 CRO 统计结果，截至 2023 年 5 月 30 日**，最终结果应以临床试验完成后的临床试验报告为准；**3、HR001 的安全性数据为第三方 CRO 统计结果，截至 2023 年 5 月 24 日**，最终结果应以临床试验完成后的临床试验报告为准；4、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；5、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；6、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5月30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48%，高于奕凯达，略低于Breyanzi，低于倍诺达；**截至2023年5月24日，**3级以上CRS为**6%**，低于Yescarta，略高于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、HR003 治疗 r/r MM 适应症已有的疗效和安全性数据及其与主要竞品的情况

发行人在招股说明书“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”之“2）CAR-T HR003”之“⑤临床及临床前结果概要”中补充披露如下：

“

I 期临床试验

《评估抗人 BCMA T 细胞注射液在复发/难治性多发性骨髓瘤受试者安全性及临床疗效的 I 期临床研究》（登记号：CTR20191141）是一个单臂、开放、剂量递增的 I 期临床研究，主要目的是评价 HR003 用于治疗 r/r MM 受试者的安全性和耐受性，探索 II 期临床适用剂量和给药方案。

有效性：HR003 治疗 r/r MM 的 I 期临床试验研究结果显示，接受细胞回输的 22 例受试者中，3 个月时的 ORR 为 77%。其中，II 期推荐剂量 6×10^6 个 CAR^+T 细胞/kg 剂量组共 16 例受试者，3 个月时 13 例受试者获得客观缓解，3 个月时的 ORR 为 81%；3×10^6 个 CAR^+T 细胞/kg 剂量组共 6 例受试者，3 个月时 4 例受试者获得客观缓解，3 个月时的 ORR 为 67%。**截至 2023 年 5 月 24 日，**HR003 治疗 r/r MM 的 II 期临床试验**可评估 3 个月疗效的 5 例**受试者经研究者评估的 3 个月时的 ORR 和最佳 ORR 为 100%。

安全性：HR003 治疗 r/r MM 的 I 期临床研究结果显示，CRS 发生率为 81.8%（18/22），其中 3 级 CRS 发生率为 9.1%（2/22），未发生 4 级和 5 级 CRS；神经系统相关症状发生率为 9.1%（2/22）。受试者均未发生剂量限制性毒性（DLT），9 例受试者发生严重不良事件（SAE）。在 II 期临床试验推荐剂量下，CRS 发生率为 75.0%（12/16），其中 3 级 CRS 发生率为 6.3%（1/16）；神经系统相关症状发生率为 12.5%（2/16）。

综上所述，HR003 在 r/r MM 受试者中安全性良好，未发生剂量限制性毒性（DLT），且初步疗效显著。

HR003 治疗 r/r MM 适应症在境外及境内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。最佳 ORR 指在评估过程中所有评估时点中获得 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，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）**
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	**5**	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	**5**	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 5 月 24 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5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）公司产品在疗效和安全性方面是否具有优势，安全性更有保障、疗效相当等表述是否有充分依据

发行人已进入确证性临床阶段的产品 HR001 和 HR003 与同类产品在疗效及安全性数据平均值上差别较小，部分数据高于同类产品平均值，安全性更有保障、疗效相当等表述的具体依据如下：

在研项目	招股说明书表述		相关依据
HR001	概述	HR001 显示出良好的安全性、确切的疗效，并有望惠及更多患者	具体依据参见“有效性相关表述”和“安全性相关表述”
	有效性相关表述	HR001 有确切疗效，有效性优于挽救治疗	1、目前，针对二线治疗后复发或者难治性以及自体干细胞移植后早期复发的 B-NHL 患者的主要治疗手段疗效不佳。文献表明，二线治疗后复发/难治性或移植后 12 个月内复发的 B 细胞淋巴瘤患者，挽救治疗的客观缓解率（Objective Response Rate， ORR）为 26%，其中完全缓解（Complete Response，CR）率仅为 7%，总生存期（Overall Survival，OS）仅为 6.3 个月。截至 **2023 年 5 月 30 日**，根据第三方 CRO 统计，HR001 在 r/r B-NHL 的 II 期临床试验的**全部 103 例受试者 3 个月时的 ORR 为 48%（49/103）**，已显示出较明显疗效，有效性优于挽救治疗。 2、HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症与 Kymriah、Yescarta、Breyanzi、奕凯达及倍诺达等国内外已获批上市同类产品在疗效及安全性数据上差别较小，并在部分核心指标上高于部分国内外已获批上市同类产品。 综上，“HR001 有确切疗效，有效性优于挽救治疗”表述依据充分。
	安全性相关表述	HR001 显示良好的安全性	1、在 HR001 治疗 r/r B-NHL 的 I 期临床研究中，CRS 发生率 88.9%，3 级 CRS 发生率为 11.1%，未发生 4 级和 5 级 CRS，未观察到神经系统毒性。受试者均未发生剂量限制性毒性（Dose-Limiting Toxicity，DLT），均未发生严重不良事件（Serious Adverse Event，SAE），显示了良好的安全性。 2、在 HR001 治疗 r/r B-NHL 的 II 期临床研究中，**截至 2023 年 5 月 24 日，**CRS 发生率 **94.2%**，3 级以上 CRS 的发生率

在研项目	招股说明书表述		相关依据
			为**5.8%**，3 级以上 NT 发生率为**1.9%**，显示了良好的安全性。 综上，“HR001 显示良好的安全性”表述依据充分。
HR003	概述	已完成的临床前和临床研究表明，HR003 治疗 r/r MM 显示出与同类产品相当的疗效和良好的安全性	具体依据参见“有效性相关表述”和“安全性相关表述”
	有效性相关表述	与同类产品相当	1、百时美施贵宝公司已上市的产品 Idecabtagene vicleucel（Abecma）的 II 期试验中 ORR 为 72%，传奇生物/强生的已上市的产品 Ciltacabtagene autoleucel（Carvykti）的 II 期试验中 ORR 为 98%。临床数据表明，HR003 在 MM 的临床 I 期试验的最佳 ORR 为 91%（N=22），其中，对应的 II 期临床试验推荐剂量下的最佳 ORR 为 94%（N=16）。 2、HR003 的 I 期临床试验数据显示，II 期推荐剂量下最佳 ORR 为 94%，明显高于 Abecma 的 72%，与其余同类产品无明显差异，**截至 2023 年 5 月 24 日，HR003 II 期临床试验可评估 3 个月疗效的 5 例受试者最佳 ORR 为 100%，高于其他同类产品**。 综上，HR003“疗效与同类产品相当”表述依据充分。
	安全性相关表述	携带“安全开关”的 HR003 安全性更有保障	1、在 HR003 治疗 r/r MM 的 I 期临床研究中，CRS 发生率为 81.8%，3 级 CRS 发生率为 9.1%，未发生 4 级和 5 级 CRS，神经系统相关症状发生率为 9.1%。在 II 期临床试验推荐剂量下，CRS 发生率为 75.0%，3 级 CRS 发生率为 6.3%，神经系统相关症状发生率为 12.5%。受试者均未发生剂量限制性毒性（DLT），临床评估血液系统不良事件中 CAR-T 对造血抑制并未显著强于其他化疗药物，非血液系统不良事件严重程度均在临床可控范围，整体评估 HR003 治疗 r/r MM 患者安全性较好。 2、公司基于自主研发的 EIEBS 系统开发 HR003，其表面表达截短的人表皮生长因子受体（Truncated Epidermal Growth Factor Receptor，tEGFR）元件。当 HR003 过度激活时，用 EGFR 单抗（如西妥昔单抗）进行干预，通过拮抗 CAR-T 细胞表面的 tEGFR，阻止其过度增殖。 3、对于 EIEBS 的有效性，公司在小鼠体内进行了验证，试验结果显示：与对照组相比，给予西妥昔单抗的试验组小鼠外周血中的 T 细胞（CD3+，CD45+细胞）比例和 CAR-T 细胞（mFab+细胞）比例均显著减少。对于骨髓和脾脏细胞的检测结果显示，与对照组相比脾脏中的 T 细胞数量和 CAR-T 细胞数量也显著减少。 综上，“携带‘安全开关’的 HR003 安全性更有保障”表述依据充分。

发行人在招股说明书“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”之“2）CAR-T HR003”之“③产品特点及优势”中补充披露如下：

“

百时美施贵宝公司已上市的产品 Idecabtagene vicleucel（Abecma）的 II 期试验中 ORR 为 72%，传奇生物/强生的已上市的产品 Ciltacabtagene autoleucel（Carvykti）的 II 期试验中 ORR 为 98%。临床数据表明，HR003 在 MM 的临床 I 期临床试验的最佳 ORR 为 91%（N=22），其中，对应的 II 期临床试验推荐剂量下的最佳 ORR 为 94%（N=16），从 ORR 数据上看，与同类产品相当。

”

发行人在招股说明书“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”之“2）CAR-T HR003”之“③产品特点及优势”中补充披露如下：

“

C、携带“安全开关”的 HR003 具有可控制 CAR-T 细胞过度激活的作用机制，使其安全性更有保障

”

六、结合上述问题以及公司主要在研产品的实际情况，分析说明其临床研发是否存在重大不确定性，在有效性和安全性等方面相对于主要竞品的优劣势，修改完善招股说明书业务与技术等章节相关内容，并揭示相关风险

（一）结合上述问题以及公司主要在研产品的实际情况，分析说明其临床研发是否存在重大不确定性

免疫细胞治疗产品的临床试验费用较高、时间较长、参与方较多，导致免疫细胞治疗产品的临床结果存在一定不确定性。虽然免疫细胞治疗产品的临床研发阶段存在一定不确定性，但公司稳步推进在研产品的临床研发阶段，确证性临床阶段在研产品的临床试验情况满足 CDE 要求且被纳入了特别审评审批程序，不存在重大不确定性，具体分析如下：

1、公司进入临床研发阶段的在研产品进展情况

HR001 治疗 r/r B-NHL **已完成** II 期临床试验，预计将在 2023 年三季度提交 NDA；HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 已处于 I 期临床试验阶段，预计将在 2023 年进入 II

期临床试验阶段。

HR003 治疗 r/r MM 已处于 II 期临床试验阶段，预计将在 2024 年三季度提交 NDA。

HR004 治疗 r/r B-ALL 已处于 I 期临床试验阶段，预计将在 2024 年进入 II 期临床试验阶段。

2、公司进入临床研发阶段的在研产品与主管部门沟通及达成的共识的情况

公司进入临床研发阶段的在研产品中，HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 及 HR004 治疗 r/r B-ALL 仍在 I 期临床试验阶段，尚未与主管部门就临床进展及审评审批要求进行沟通。HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症与主管部门沟通及达成的共识情况具体如下：

（1）HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症

根据公司与 CDE 就 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的沟通，双方达成的主要共识如下：

序号	与主管部门沟通及达成的主要共识	公司临床试验满足情况
1	公司在现有 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	经公司自主评估后，已按照 CDE 要求开展临床试验
2	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 期临床试验完成后的完整临床试验数据的审评结果	公司将基于 II 期临床试验完成后的完整临床试验数据提交附条件批准上市申请
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**	**已按要求执行，在 II 期临床方案中进行了相应调整：** **（1）截至 2023 年 5 月 30 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）根据第三方 CRO 统计，截至 2023 年 5 月 30 日，HR001 在治疗 r/r B-NHL 适应症的 II 期临床试验全部 103 例患者的 3 个月时的 ORR 为 48%（49/103），已满足 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；** **（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

根据公司与 CDE 就 HR003 治疗 r/r MM 适应症的沟通，双方达成的主要共识如下：

序号	与主管部门沟通及达成的主要共识	公司临床试验满足情况
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

3、公司进入临床研发阶段的在研产品被纳入特殊审评审批程序情况

HR001 作为临床急需且具有明显治疗优势的创新药，满足纳入优先审评的多项条件。经发行人申请和 CDE 审核通过，2018 年 1 月，CDE 已将 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症纳入“优先审评审批程序”。

HR003 用于治疗 r/r MM，该适应症属于用于防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病。已有临床数据表明，HR003 对于 r/r MM 可能体现出较现有治疗手段显著的临床改善。HR003 满足 CDE“突破性治疗药物程序”的相关条件。经发行人申请和 CDE 审核通过，2022 年 7 月，CDE 已将 HR003 治疗 r/r MM 适应症纳入“突破性治疗药物程序”。

公司在研产品 HR001 被纳入“优先审评审批程序”及在研产品 HR003 被纳入“突破性治疗药物程序”可进一步提升发行人与 CDE 的沟通交流效率，并可加速产品的研发和上市申请进程。

综上，公司主要在研产品临床研发不存在重大不确定性。

（二）公司主要在研产品有效性和安全性等方面相对于主要竞品的优劣势

根据现有临床试验数据，公司 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症与国内外已获批上市同类产品在疗效及安全性数据上相当，并在部分核心指标数据上较高于同类产品平均值。

关于公司主要在研产品有效性和安全性等方面相对于主要竞品的优劣势的具体情况参见本题回复之“五、结合主要在研产品已有的疗效和安全性数据及其与主要竞品的比较情况，分析说明公司产品在疗效和安全性方面是否具有优势，安全性更有保障、疗

效相当等表述是否有充分依据”。

（三）修改完善招股说明书业务与技术等章节相关内容，并揭示相关风险

1、修改完善招股说明书业务与技术等章节相关内容

发行人已根据“问题二 关于主要在研产品及其临床试验情况”中的相关内容在招股说明书业务与技术等章节中进行了补充披露，并进行了完善，具体披露情况参见本题上文回复。

2、公司关于主要在研产品及其临床试验情况相关的风险披露

发行人在招股说明书“第三节 风险因素”之“一、发行人相关的风险” 之“（一）研发风险”中补充披露如下：

“

4、在研管线临床试验患者出现严重不良反应的风险

目前，同行业公司开展的 CAR-T 临床试验最显著的不良反应包括被认为与细胞因子释放综合征（CRS）相关的症状，例如发烧、低血压及呼吸困难等，此外部分患者亦可能出现神经毒性相关的不良反应，由 CAR-T 引起的最严重不良反应可能危及生命；在长期随访过程中，也可能出现由 CAR-T 引起的迟发性不良反应。与其他 CAR-T 临床试验类似，公司的在研管线临床试验中，亦出现了与其他公司及学术机构 CAR-T 临床试验相似的不良反应。此外，公司目前的在研 CAR-T 细胞治疗产品主要针对于末线的肿瘤患者，临床试验中患者的病情较重且健康状况差，容易出现使用临床用药、自身病情过重或其他与临床用药无关的因素导致的严重不良反应。

若公司在研管线在临床试验中出现临床试验受试者的严重不良反应，可能导致伦理委员会、NMPA 或其他监管机构出于各类原因延迟、暂停、搁置或终止临床试验，甚至使得公司在研管线的上市申请失败，或导致市场出现不利舆论从而使得产品上市时难以获得市场认可。上述情况的发生可能对公司业务及持续经营能力造成不利影响。

5、在研管线申请附条件上市/无法取得完全批准上市的相关风险

截至本招股说明书签署日，HR001治疗r／r B-NHL适应症**已完成II期临床试验，**HR003治疗r／r MM适应症处于II期临床试验阶段。在完成II期临床试验阶段后，公司将依据II期临床试验的研究结果提交附条件上市申请，而获得附条件批准上市需要满足药

物监管机构的相关要求。若公司在研药品的II期临床试验结果无法满足药物主管部门的疗效、安全性或其他关键指标要求，公司可能无法获得药品监管机构附条件上市批准，从而对公司在研药品的上市时间及商业化进展造成不利影响。

此外，即使公司在研药品通过II期临床试验数据获得附条件上市批准，还需按照药品注册证书中所附的特定条件，开展新的或继续正在进行的临床试验，以确认预期的临床获益。因此，公司在研药品获得附条件批准上市后，若未在规定期限内按照要求完成药物临床试验，或相关试验未能证实预期临床获益的，公司在研药品可能无法获得完全批准甚至被撤销附条件上市批准，从而对公司在研药品的上市时间及商业化进展造成不利影响。

”

七、请提供与药品主管部门的沟通纪要等作为监管备查文件

已将发行人与药品主管部门的临床试验沟通纪要作为附件提交。

问题三 关于主要在研产品市场空间

根据招股说明书和公开信息，（1）发行人主要在研产品 HR001 的 r/rB-NHL 适应症和 HR003 的 r/rMM 适应症预计分别于 2023 年和 2024 年提交 NDA；（2）发行人主要在研产品均针对相关适应症的末线治疗。相关适应症的标准及二线治疗中包含化疗、靶向治疗、免疫疗法和 CAR-T 在内的多种疗法，末线治疗中包括已获批上市或研发进度快于发行人的 CAR-T 产品，同时有多款与发行人处于同一研发阶段的同类产品。近年来，其它疗法如双抗、抗体偶联物的发展迅速，多款靶向 CD19 的双抗、抗体偶联物在研；（3）境外上市 CAR-T 产品的治疗费用约为 40 万美元，国内治疗费用约为 120 万元人民币，定价高昂是限制 CAR-T 产品推广使用的重要因素，同时国内市场在支付环境上与境外存在较大差异；（4）CAR-T 产品生产成本较高，目前已上市 CAR-T 产品的销售毛利率约为 30%；（5）根据招股说明书引用的灼识咨询测算数据，2021 年，我国 CAR-T 细胞治疗产品市场规模为 1 亿元，预计 2030 年增长至 325 亿元。2021 年 CAR-T 细胞治疗 NHL 市场规模为 1 亿元，预计 2030 年增长至 184 亿元。2023 年 CAR-T 细胞治疗 MM 市场规模为 2 亿元，2030 年增长至 71 亿元。

请发行人说明：（1）结合公司主要产品目标适应症的治疗方式、患者初治后死亡或疾病进展情况、公司产品的患者筛选标准以及目标患者的支付能力等因素，说明公司产品潜在目标患者数量和临床需求情况；（2）结合目标适应症治疗路径、同一治疗线数已上市和在研药品情况以及公司产品相对于同类产品和其他疗法的优劣势等因素，说明公司产品面临的竞争环境对未来市场空间的影响，使用其他 CAR-T 治疗后疾病进展或复发的患者，是否能继续使用公司产品；（3）CAR-T 产品治疗疗程和收费模式，目标患者是否均可完成全部疗程，除药品费用之外，桥接治疗和清淋等其他治疗环节的费用情况，国内同类产品针对 CAR-T 定价高昂的情况采取的解决措施及成果，公司未来可能采取的定价方式和商业策略。国内支付体系对市场空间的影响；（4）结合上述情况分析公司相关产品的市场空间，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，相关测算是否客观。

请保荐机构核查上述问题，并对发行人主要在研产品是否市场空间大发表明确意见。

回复：

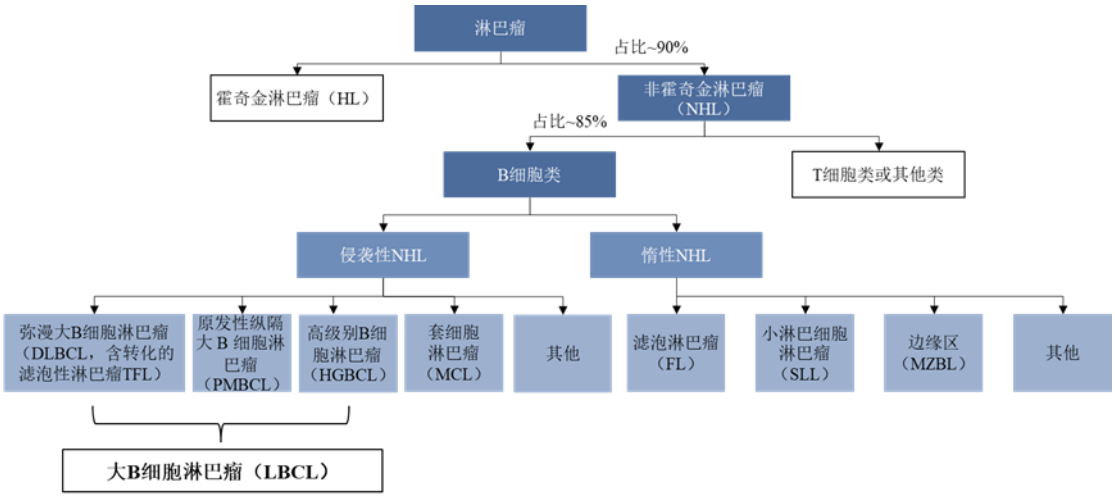
一、结合公司主要产品目标适应症的治疗方式、患者初治后死亡或疾病进展情况、公司产品的患者筛选标准以及目标患者的支付能力等因素，说明公司产品潜在目标患者数量和临床需求情况

（一）NHL 适应症

1、治疗方式

NHL 治疗方法的选择应综合考虑患者年龄、临床分期、病理类型、分子遗传学特征和国际预后指数（International Prognostic Index，IPI）等因素。根据 WHO 淋巴瘤分类，NHL 分为不同的类型，如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）、滤泡性淋巴瘤（FL）、套细胞淋巴瘤（MCL）等。DLBCL 是 NHL 中最常见的类型。**淋巴瘤的分型图如下：**

淋巴瘤的分型



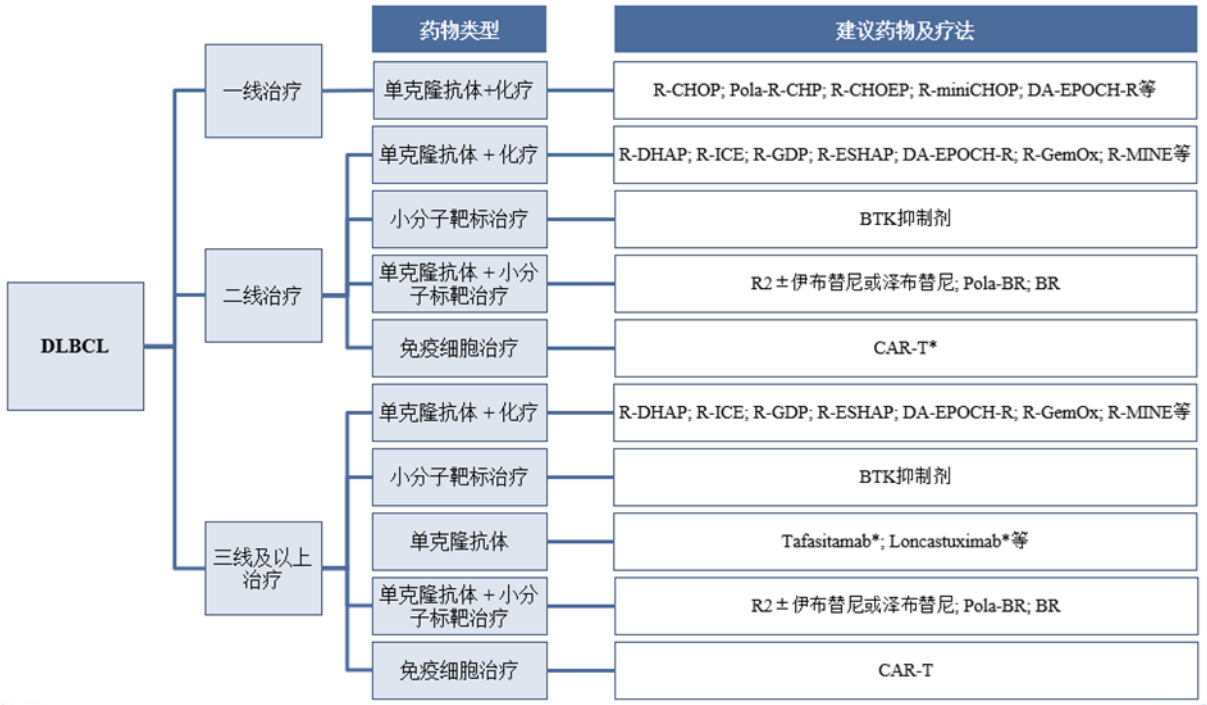
注：大 B 细胞淋巴瘤（LBCL）是 NHL 中的一种类别，根据第五版 WHO 血淋巴肿瘤分类（WHO-HAEM5），LBCL 包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL，含转化的滤泡性淋巴瘤 TFL）、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）、高级别 B 细胞淋巴瘤（HGBCL）等
信息来源：诊断学理论与实践杂志；第五版 WHO 血淋巴肿瘤分类（WHO-HAEM5）；灼识咨询（2023 年 3 月更新）

目前，DLBCL 的一线治疗以 R-CHOP 方案为核心，但治疗后仍有较高概率进展为 r/r DLBCL。r/r DLBCL 根据是否符合移植条件进行分层治疗。如果患者具备移植条件且达到了 CR 或 PR，则进行自体造血干细胞移植；如果患者不具备移植条件（例如 40-50%的患者因化疗不耐受无法进行移植），则需进行药物的二线或三线治疗。若治疗后仍为疾病稳定或疾病进展，则进行姑息治疗或最佳支持治疗。在中国，CAR-T **主要**为该适应症的三线及以上治疗方案，相较于传统治疗方案，可显著提高患者响应率，并改善患

者预后。

目前，中国 DLBCL 的治疗方案以及其相应特征如下：

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）治疗方案



注：R-CHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松）；Pola-R-CHP（泊洛妥珠单抗、环磷酰胺、阿霉素、泼尼松）；R-CHOEP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、依托泊苷、泼尼松）；DA-EPOCH-R（利妥昔单抗、依托泊安、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）；R-miniCHOP（利妥昔单抗、较低剂量的 CHOP）；R-DHAP（利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷、顺铂）；R-ESHAP（利妥昔单抗、依托泊苷、甲基泼尼松龙、阿糖胞苷、顺铂）；R-GemOx（利妥昔单抗、吉西他滨、奥沙利铂）；RICE（利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）；RMINE（利妥昔单抗、梅斯纳、异环磷酰胺、依托泊苷、米托蒽醌）；R-GDP（利妥昔单抗、吉西他滨、地塞米松、顺铂）；R2（利妥昔单抗、来那度胺）；Pola-BR（泊洛妥珠单抗、苯达莫司汀、利妥昔单抗）；BR（苯达莫司汀、利妥昔单抗）；Tafasitamab（一种人源化靶向 CD19 的 Fc 修饰单克隆抗体）；Loncastuximab tesirine（一种抗体偶联药物，包含与吡咯并苯二氮卓二聚体毒素偶联的人源化抗 CD19 单克隆抗体）；*CAR-T（二线治疗），Tafasitamab，Loncastuximab 在国内尚未获批，但已列入 CSCO 指南

信息来源：CSCO 淋巴瘤诊疗指南 2022；淋巴瘤诊疗指南（2022 年版）；灼识咨询（2023 年 3 月更新）

2、患者初治后死亡或疾病进展情况

根据灼识咨询数据，2021 年 NHL 存量患者人数约为 52.50 万人，预计 2030 年将达

72.59 万人。DLBCL 是 NHL 中最常见的类型，占比约 40%[24]。由于 DLBCL 疾病本身的异质性，约 50%-60%[25]的患者会出现难治或复发的情况。DLBCL 一线治疗后的死亡率约 20%[26]，二线治疗后无缓解或进展率约为 50%[27]。

3、公司产品的患者筛选标准

发行人 HR001 产品针对 NHL 适应症的患者主要筛选标准为：确诊为复发/难治的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤，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），且经规范的一线治疗和二线治疗至少 2 疗程未缓解和复发的患者。预计 HR001 于 2024 年获批的适应症为 r/r DLBCL。

4、适应症患者数量

中国需要接受三线治疗的 r/r DLBCL 患者可由中国 NHL 存量患者人数、NHL 一线治疗覆盖率、DLBCL 占 NHL 的比例、r/r DLBCL 占 DLBCL 的比例、患者治疗后疾病进展情况等测算，数据源自相关专业文献及灼识咨询。根据灼识咨询测算，该患者群体人数将从 2021 年 4.62 万人增长到 2030 年 **6.25** 万人。

5、CAR-T 产品的渗透率

CAR-T 产品的渗透率受到 CAR-T 产品的疗效及安全性、医生对 CAR-T 产品的认可度、患者支付能力、其他疗法的竞争等多种因素的影响。根据灼识咨询测算，基于国内已获批 CAR-T 产品的销量，国内 CAR-T 产品 2021 年在 r/r DLBCL 总体目标患者中的实际渗透率为 0.15%。

患者支付能力是影响 CAR-T 产品渗透率的重要因素。考虑居民可支配收入增长、商业保险覆盖率提升、CAR-T 产品价格未来有望下降等因素，患者支付能力有望逐渐提升：（1）根据国家统计局数据，全国居民人均可支配收入从 2002 年的 4,532 元增长到 2021 年的 35,128 元，复合增长率为 11.38%。预计居民人均可支配收入将保持增长态势，支付能力亦不断提高。（2）惠民保、百万医疗险等保险能够提升患者支付能力。

[24] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗进展. 中华血液学杂志,2013,34（05）: 458-460.
[25] EPOCH 方案治疗复发难治侵袭性非霍奇金淋巴瘤 32 例. 白血病 淋巴瘤, 2015, 24（11） : 692-693.
[26] Evaluation of treatment patterns and survival among patients with diffuse large B-cell lymphoma in the USA. Future Oncol. 2019 Mar;15（9）:1021-1034.
[27] Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma （DLBCL） and follicular lymphoma （FL）in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. Leuk Lymphoma. 2022 Jan;63（1）:54-63.

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。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。预计商业保险覆盖率将保持增长态势，患者对 CAR-T 产品的支付能力将随之提升。（3）因研发周期长、研发难度大、制备成本高等因素，目前已获批上市的细胞治疗产品价格均较昂贵，国内两款 CAR-T 产品奕凯达和倍诺达定价分别为 120 万元和 129 万元。限制 CAR-T 生产成本降低的主要因素包括关键原材料病毒载体的生产成本高昂、进口生产设备和试剂耗材采购成本较高、CAR-T 细胞治疗产品质检成本高、商业化早期无法实现规模效应等。随着病毒载体生产技术的发展、生产设备和试剂耗材逐步国产化，质量检测方法发展和规模效应逐渐显现，CAR-T 产品的价格有望下降。在价格下降的趋势下，居民的 CAR-T 产品支付能力将不断提高。

综上，随着患者支付能力的提升、医生对 CAR-T 产品认可度提高等，CAR-T 产品的渗透率预计将不断提升。根据灼识咨询测算，2030 年在需要三线治疗的 r/r DLBCL 患者中的 CAR-T 产品的渗透率将提升至 **16.46%**。

6、目标患者数量和临床需求情况

根据以上基础数据及参数，可以测算 CAR-T 产品治疗 r/r DLBCL 的目标患者数量。根据测算结果，目标患者（调整后需三线治疗的 r/r DLBCL 存量患者）数量将从 2021 年的 4.62 万人增长到 2030 年的 **6.25** 万人，预计接受 CAR-T 产品治疗 r/r DLBCL 目标患者数量将从 2021 年的 0.01 万人逐渐增长到 2030 年的 **1.03** 万人。具体测算过程可见下表：

	中国 CAR-T 产品治疗 r/r B-NHL 的目标患者人数												
序号	参数	单位	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	来源/依据
1	NHL 的存量患者人数	万人	52.50	55.17	57.75	60.22	62.58	64.82	66.95	68.95	70.83	72.59	相关文献研究 [1]
2	一线治疗覆盖率	%	80	81	82	83	84	86	87	88	89	90	相关文献研究 [2]
3	DLBCL 占 NHL 比例	%	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	相关文献研究 [3]
4	r/r DLBCL 占 DLBCL 比例	%	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	相关文献研究 [4]
5=1*2*3*4	r/r DLBCL 的存量患者人数	万人	9.24	9.85	10.45	11.04	11.63	12.20	12.76	13.31	13.85	14.37	NHL 的存量患者人数乘以上述三个比例计算可得
6	二线治疗后无缓解或进展率	%	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	相关文献研究 [5]
7=5*6	需三线治疗的 r/r DLBCL 存量患者人数	万人	4.62	4.92	5.22	5.52	5.81	6.10	6.38	6.66	6.93	7.19	r/r DLBCL 的存量患者人数乘以二线治疗后无缓解或进展率
8	调整后需三线治疗的 r/r DLBCL 存量患者人数	万人	4.62	4.92	5.20	**5.48**	**5.73**	**5.94**	**6.12**	**6.24**	**6.29**	**6.25**	考虑剔除经估算已接受 CAR-T 治疗的患者人群
9	CAR-T 产品在需三线治疗的 r/r DLBCL 存量患者中的渗透率	%	0.15	**0.76**	**1.08**	**1.81**	**2.93**	**4.37**	**6.39**	**9.22**	**12.82**	**16.46**	考虑患者支付能力、医生认可程度等
10=8*9	预计接受 CAR-T 产品治疗 r/r DLBCL 目标患者数量	万人	0.01	0.04	0.06	**0.10**	**0.17**	**0.26**	**0.39**	**0.58**	**0.81**	**1.03**	-

信息来源：1、Global Burden of Disease; Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016. Journal of the National Cancer Center, 2022, 2（1）: 1-9.；2、灼识咨询专家访谈；3、American Cancer Society；4、马莉，苏丽萍，赵瑾等. EPOCH 方案治疗复发难治侵袭性非霍奇金淋巴瘤 32 例. 白血病 淋巴瘤，2015，24（11）: 692-693.；5、Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon E Arnason. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma（DLBCL）and follicular lymphoma（FL）in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. Leuk Lymphoma. 2022 Jan;63（1）:54-63.；6、灼识咨询测算**（2023 年 3 月更新）**

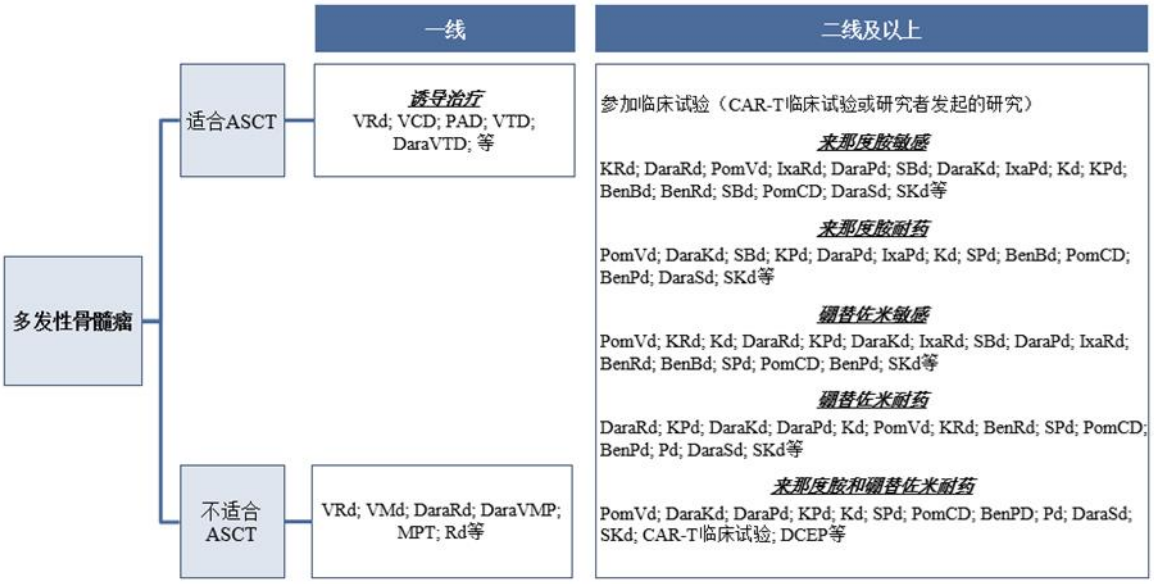
（二）MM 适应症

1、治疗方式

MM 治疗方法的选择取决于患者疾病分期及是否适合移植等因素，分期系根据血红蛋白、血钙、白蛋白等各项检查结果等决定。《中国多发性骨髓瘤诊治指南（2022 年修订）》将 MM 的治疗分为：新诊断 MM 的治疗、复发 MM 的治疗、原发耐药 MM 的治疗和支持治疗。目前化疗、免疫调节剂和蛋白酶体抑制剂仍然是 MM 的主要治疗手段。

当前**中国** MM 的治疗方案如下所示：

多发性骨髓瘤治疗方案



注：ASCT（自体造血干细胞移植）；**VRd（硼替佐米、来那度胺、地塞米松）；VCD（硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松）；PAD（硼替佐米、阿霉素、地塞米松）；BCD（硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松）；DaraVTD（达雷妥尤单抗、硼替佐米、沙利度胺、地塞米松）；VTD（硼替佐米、沙利度胺、地塞米松）；VMd（硼替佐米、美法仑、地塞米松）；DaraRd（达雷妥尤单抗、来那度胺、地塞米松）；DaraVMP（达雷妥尤单抗、硼替佐米、美法仑、泼尼松）；MPT（美法仑、泼尼松、沙利度胺）；Rd（lenalidomide、地塞米松）；KRd（卡非佐米、来那度胺、地塞米松）；PomVd（泊马度胺、硼替佐米、地塞米松）；IxaRd（Ixazomib、来那度胺、地塞米松）；DaraKd（达雷妥尤单抗、卡非佐米、地塞米松）；DaraPd（达雷妥尤单抗、泊马度胺、地塞米松）；IxaPd（伊沙佐米、泊马度胺、地塞米松）；Kd（卡非佐米、地塞米松）；SBd（塞利尼索、硼替佐米、地塞米松）；KPd（卡非佐米、泊马度胺、地塞米松）；IxaRd（伊沙佐米、来那度胺、地塞米松）；BenBd（硼替佐米、苯达莫司汀、地塞米松）；BenRd（来那度胺、苯达莫司汀、地塞米松）；PomCD（泊马度胺、环磷酰胺、地塞米松）；BenPd（泊马度胺、苯达莫司汀、地塞米松）DaraSd（达雷妥尤单抗、塞利尼索、地塞米松）；SKd（塞利尼索、卡非佐米、地塞米松）；SPd（塞利尼索、泊马度胺、地塞米松）；Pd（泊马度胺、地塞米松）；DCEP（地塞米松、环磷酰胺、依托泊苷、顺铂）**

信息来源：**CSCO 恶性血液病诊疗指南 2022；灼识咨询（2023 年 3 月更新）**

2、患者初治后死亡或疾病进展情况

根据灼识咨询数据，2021 年 MM 存量患者人数约为 11.67 万人，预计 2030 年将达 25.40 万人。目前，临床上 MM 尚不可治愈，几乎所有的 MM 患者最终都会复发[28]。初次治疗后，约有 10%的患者死亡[29]。MM 五年生存率约 60%，复发难治率约 80%[30]。r/r MM 患者二线治疗后无缓解或进展率为 45%，三线治疗后无缓解或进展率为 55%[31]。

3、公司产品的患者筛选标准

发行人 HR003 产品针对 MM 适应症的患者主要筛选标准为：复发/难治多发性骨髓瘤，至少接受过三线抗多发性骨髓瘤治疗或进行自体造血干细胞移植或自体造血干细胞移植后复发需接受进一步治疗的患者。

4、适应症患者数量

中国需要接受四线治疗的 r/r MM 患者可由中国 MM 存量患者人数、MM 一线治疗覆盖率、$BCMA^+$ MM 占 MM 的比例、r/r MM 占 MM 的比例及患者治疗后疾病进展情况等测算，数据源自相关专业文献及灼识咨询。根据灼识咨询测算，该患者群体人数将从 2021 年的 1.72 万人增长到 2030 年的 **3.50** 万人。

5、CAR-T 产品的渗透率

目前，国内暂无针对 MM 适应症的 CAR-T 产品上市。根据国内 CAR-T 治疗产品在 MM 适应症领域的研发进度，驯鹿生物与信达生物联合研发的伊基仑赛注射液、科济药业的 CT053 及传奇生物的 LCAR-B38M 已分别于 2022 年 6 月、2022 年 10 月、2022 年 12 月 NDA 获受理，预测国内首款获批针对 r/r MM 适应症的 CAR-T 治疗产品将于 2023 年上市。根据灼识咨询数据，参考美国市场情况，Abecma 是首款获批 r/r MM 适应症的 CAR-T 产品，Abecma 上市首年在 r/r MM 适应症领域的渗透率为 1%。此处合理预测国内 CAR-T 治疗产品在需四线治疗的 r/r MM 存量患者中，2023 年的渗透率为

[28] 复发难治性多发性骨髓瘤治疗的现状与挑战. 肿瘤防治研究, 2019, 46（9）: 759-765.
[29] Early mortality in myeloma patients treated with first-generation novel agents thalidomide, lenalidomide, bortezomib at diagnosis: A pooled analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Oct;130:27-35.
[30] NIH：Cancer Stat Facts: Myeloma
[31] Survival and treatment patterns of patients with relapsed or refractory multiple myeloma in France - a cohort study using the French National Healthcare database （SNDS）. Ann Hematol. 2021 Jul;100（7）:1825-1836.

0.29%。

此后，随着患者支付能力的提升、医生对 CAR-T 产品认可度提高等，根据灼识咨询测算，预计 2030 年 CAR-T 治疗产品在 r/r MM 需四线治疗的患者中的渗透率可提升至 **21.56%**。关于患者支付能力的分析详见本问回复之“（一）NHL 适应症”之“5、CAR-T 产品的渗透率”。

6、目标患者数量和临床需求情况

根据以上基础数据及参数，可以测算 CAR-T 产品治疗 r/r MM 的目标患者数量。根据测算结果，目标患者（调整后需四线治疗的 r/r MM 存量患者）数量将从 2021 年的 1.72 万人逐渐增长到 2030 年的 **3.50** 万人，预计接受 CAR-T 产品治疗 r/r MM 目标患者数量将从 2023 年的 0.01 万人逐渐增长到 2030 年的 **0.75** 万人。具体测算过程可见下表：

	中国 CAR-T 产品治疗 r/r MM 的目标患者人数												
序号	参数	单位	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	来源/依据
1	MM 存量患者人数	万人	11.67	12.70	13.83	15.06	16.41	17.89	19.52	21.30	23.25	25.40	相关文献研究 [1]
2	一线治疗覆盖率	%	75	76	77	78	79	81	82	83	84	85	相关文献研究 [2]
3	$BCMA^+$ MM 比例	%	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	相关研究文献 [3]
4	r/r MM 占 MM 比例	%	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	相关研究文献 [4]
5=1*2*3*4	r/r MM 存量患者人数	万人	6.93	7.66	8.46	9.34	10.33	11.42	12.62	13.96	15.45	17.10	MM 存量患者人数乘以上述三个比例计算可得
6	二线治疗后无缓解或进展率	%	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	相关文献研究 [5]
7=5*6	需三线治疗的 r/r MM 存量患者人数	万人	3.12	3.45	3.81	4.21	4.65	5.14	5.68	6.28	6.95	7.70	r/r MM 存量患者人数乘以二线治疗后无缓解或进展率计算可得
8	三线治疗后无缓解或进展率	%	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	相关文献研究 [5]
9=7*8	需四线治疗的 r/r MM 存量患者人数	万人	1.72	1.90	2.09	2.31	2.56	2.83	3.12	3.46	3.82	4.23	需三线治疗的 r/r MM 存量患者人数乘以三线治疗后无缓解或进展率计算可得
10	调整后需四线治疗的 r/r MM 存量患者人数	万人	1.72	1.90	2.09	2.31	**2.54**	**2.78**	**2.99**	**3.19**	**3.35**	**3.50**	考虑剔除经估算已接受 CAR-T 治疗的患者人群
11	CAR-T 治疗在需四线治疗的 r/r MM 存量患者中的渗透率	%	-	-	**0.29**	**1.01**	**2.82**	**6.76**	**10.23**	**14.25**	**18.31**	**21.56**	考虑患者支付能力、医生认可程度等
12	预计 CAR-T 产品治疗 r/r MM 目标患者数量	万人	-	-	**0.01**	**0.02**	**0.07**	**0.19**	**0.31**	**0.45**	**0.61**	**0.75**	

信息来源：1、Global Burden of Disease; Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016. Journal of the National Cancer Center, 2022, 2（1）: 1-9.；2、专家访谈；3、Dogan A, Siegel D, Tran N, Fu A, Fowler J, Belani R, Landgren O. B-cell maturation antigen expression across hematologic cancers: a systematic literature review. Blood Cancer J. 2020 Jun 30;10（6）:73.；4、WAN Yike, HOU Jian. Current Status and Challenges in Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2019, 46（9）: 759-765.；5、Touzeau C, Quignot N, Meng J, Jiang H, Khachatryan A, Singh M, Taieb V, Chauny JV, Désamériicq G. Survival and treatment patterns of patients with relapsed or refractory multiple myeloma in France - a cohort study using the French National Healthcare database （SNDS）. Ann Hematol. 2021 Jul;100（7）:1825-1836；6、灼识咨询测算**（2023 年 3 月更新）**

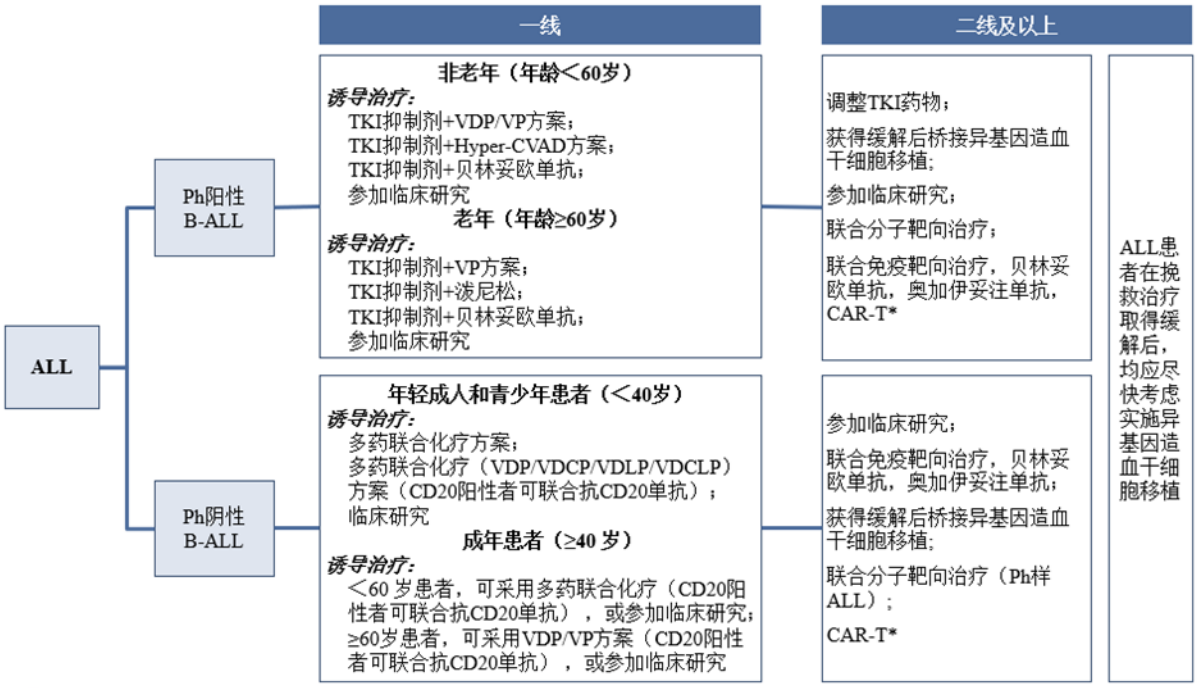
（三）ALL 适应症

1、治疗方式

ALL 的治疗主要分为诱导治疗、巩固强化治疗、维持治疗等阶段，具体治疗方案的选择取决于 ALL 类型及患者所处的年龄段。ALL 可分为 B-ALL 及 T-ALL，其中 B-ALL 包括 PH 阳性 B-ALL 和 PH 阴性 B-ALL 两个类型。对于 ALL 初治患者，目前大多采取化疗的手段进行治疗。多药物化疗可以使大多数患者获得 CR，且患者可以通过进一步强化治疗或维持治疗实现长期疾病控制，但仍有部分患者在缓解后的数月或数年内面临复发的问题。全球范围内，CAR-T 可用于 ALL 的二线及以上治疗，目前中国暂无针对 ALL 适应症的 CAR-T 产品上市。

目前中国 ALL 的治疗方案如下：

急性淋巴细胞白血病（ALL）治疗方案



注：临床试验（新药临床试验、各种靶点的 CAR-T 细胞治疗、研究者发起的临床研究）；TKI（酪氨酸激酶抑制剂）；异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)；***CAR-T 用于 ALL 治疗尚未在国内获批，但已纳入 CSCO 指南**

信息来源：**CSCO 恶性血液病诊疗指南 2022；灼识咨询（2023 年 3 月更新）**

2、患者初治后死亡或疾病进展情况

根据灼识咨询数据，2021 年 ALL 存量患者人数约为 11.64 万人，预计 2030 年将达

15.29 万人。儿童 ALL 患者（0-19 岁）约占新发患者总数的 74%[32]，初治诱导治疗后，约有 30%[33]的患者死亡。儿童 ALL 患者复发率约 10%[34]，五年生存率约 89%。成人 ALL 患者复发率约为 50%[35]，五年生存率为 40%[36]。r/r ALL 患者二线治疗后无缓解或进展率为 35%[37]。

3、公司产品的患者筛选标准

发行人 HR001 产品针对 ALL 适应症的患者筛选标准为：复发/难治 CD19 阳性 B 细胞急性淋巴细胞白血病，经二线治疗后的患者。发行人 HR004 产品针对 ALL 适应症的患者筛选标准为：复发/难治 B 细胞急性淋巴细胞白血病，CD19 或/和 CD22 阳性，经二线治疗后的患者。

4、适应症患者数量

中国需要接受三线治疗的 r/r B-ALL 患者可由中国 ALL 存量患者人数、B-ALL 占 ALL 的比例、一线治疗覆盖率、$CD19^+$ B-ALL 占 B-ALL 的比例、r/r B-ALL 占 B-ALL 的比例、患者治疗后疾病进展情况等测算，数据源自相关专业文献和灼识咨询。根据灼识咨询测算，该患者群体人数将从 2021 年 1.29 万人增长到 2030 年 **1.58** 万人。

5、CAR-T 产品的渗透率

目前，国内暂无针对 ALL 适应症的 CAR-T 产品上市。根据国内 CAR-T 治疗产品在 ALL 适应症领域的研发进度，合源生物的 CNCT191 细胞注射液治疗成人 r/r B-ALL 适应症已于 2022 年 12 月 NDA 获受理，预测国内首款获批 r/r B-ALL 适应症的 CAR-T 治疗产品将于 2023 年上市。由于国内市场暂无治疗 r/r B-ALL 的 CAR-T 产品获批上市，首年渗透率可参考美国市场 Abecma 上市首年在 r/r MM 适应症领域的渗透率 1%，合理预测国内 CAR-T 治疗产品在需要三线治疗的 r/r B-ALL 患者中，2023 年的渗透率为 **0.23%**。

此后，随着患者支付能力的提升、医生对 CAR-T 产品认可度提高等，预计 2030 年 CAR-T 治疗产品在需三线治疗的 r/r B-ALL 患者中的渗透率可提升至 **17.64%**。关于

[32] American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2020
[33] 年长儿童及青少年急性淋巴细胞白血病多中心临床研究. 中华血液学杂志,2018,39 （9）: 717-723.
[34] Novel Treatments for Pediatric Relapsed or Refractory Acute B-Cell Lineage Lymphoblastic Leukemia: Precision Medicine Era. Front Pediatr. 2022 Jun 23;10:923419.
[35] Treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Clin Adv Hematol Oncol. 2019 Mar;17（3）:166-175.
[36] ASCO：Leukemia - Acute Lymphocytic - ALL
[37] 成年人复发/难治性急性淋巴细胞白血病的研究进展. 国际输血及血液学杂志,2018,41 （2）: 180-185.

患者支付能力的分析详见本问回复之“（一）NHL 适应症”之“5、CAR-T 产品的渗透率”。

6、目标患者数量和临床需求情况

根据以上基础数据及参数，可以测算 CAR-T 产品治疗 r/r B-ALL 的目标患者数量。根据测算结果，目标患者（调整后需三线治疗的 r/r B-ALL 存量患者）数量将从 2021 年的 1.29 万人逐渐增长到 2030 年的 **1.58** 万人，预计接受 CAR-T 产品治疗 r/r B-ALL 目标患者数量将从 2023 年的**不足 100** 人逐渐增长到 2030 年的 **0.28** 万人。具体测算过程可见下表：

	中国 CAR-T 产品治疗 r/r B-ALL 的目标患者人数												
序号	参数	单位	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	来源/依据
1	ALL 的存量患者人数	万人	11.64	12.08	12.52	12.95	13.37	13.78	14.18	14.56	14.93	15.29	相关文献研究[1]
2	B-ALL 占 ALL 比例	%	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	相关文献研究[2]
3=1*2	B-ALL 的存量患者人数	万人	9.31	9.67	10.02	10.36	10.70	11.03	11.34	11.65	11.94	12.23	ALL 的存量患者人数乘以 B-ALL 占比
4	一线治疗覆盖率	%	80	81	82	83	84	86	87	88	89	90	相关文献研究[3]
5	$CD19^+$ B-ALL 占 B-ALL 的比例	%	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	相关文献研究[4]
6	r/r B-ALL 占 B-ALL 比例	%	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	相关文献研究[5]
7=3*4*5*6	r/r B-ALL 的存量患者人数	万人	3.69	3.88	4.08	4.27	4.47	4.67	4.87	5.06	5.26	5.45	B-ALL 的存量患者人数乘以上述三个比例计算可得
8	二线治疗后无缓解或进展率	%	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	相关文献研究[6]
9=7*8	需三线治疗的 r/r B-ALL 存量患者人数	万人	1.29	1.36	1.43	1.50	1.57	1.63	1.70	1.77	1.84	1.91	r/r B-ALL 的存量患者人数乘以二线治疗后无缓解或进展率
10	调整后需三线治疗的 r/r B-ALL 存量患者人数	万人	1.29	1.36	1.43	1.49	**1.56**	**1.61**	**1.64**	**1.64**	**1.63**	**1.58**	考虑剔除经估算已接受 CAR-T 治疗的患者人群
11	CAR-T 治疗在需要三线治疗的 r/r B-ALL 患者中的渗透率	%	-	-	**0.23**	**0.80**	**2.14**	**4.43**	**6.83**	**9.66**	**13.18**	**17.64**	考虑医生对 CAR-T 治疗认可程度、患者支付能力等
12=10*11	预计 CAR-T 产品治疗 r/r ALL 目标患者人数	万人	-	-	**0.00**	**0.01**	**0.03**	**0.07**	**0.11**	**0.16**	**0.21**	**0.28**	

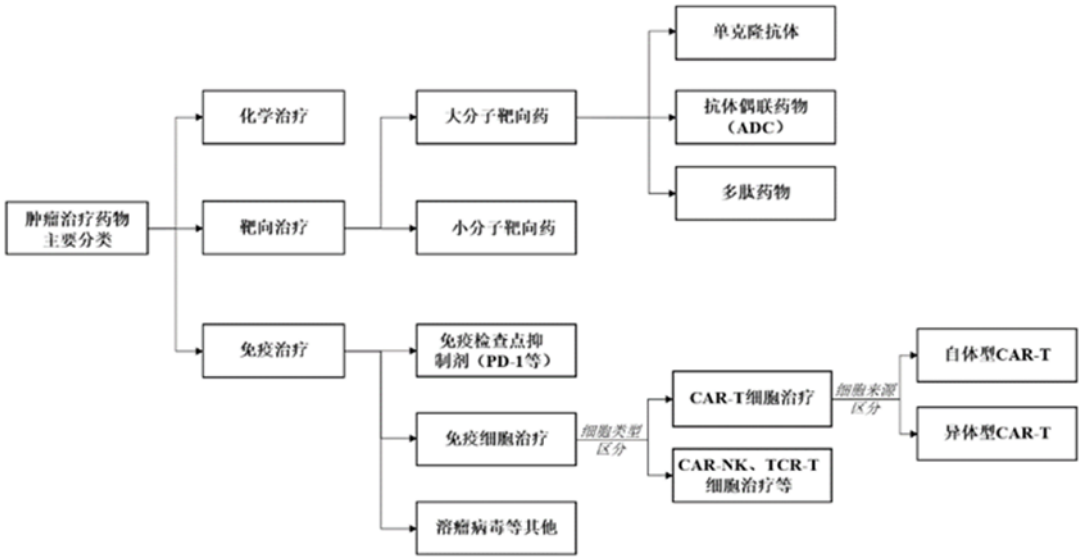
信息来源：1、Global Burden of Disease; Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016. Journal of the National Cancer Center, 2022, 2（1）: 1-9.；2、秘营昌.我如何诊断和治疗成人急性淋巴细胞白血病[J].中华血液学杂志,2019（07）:541-546.；3、专家访谈；4、Ronson A, Tvito A, Rowe JM. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Curr Oncol Rep. 2016 Jun;18（6）:39.；5、宋洋，秘营昌. 成年人复发/难治性急性淋巴细胞白血病的研究进展. 国际输血及血液学杂志,2018,41 （2）: 180-185.；6、Novartis five-year Kymriah® data show durable remission and long-term survival maintained in children and young adults with advanced B-cell ALL；**7、灼识咨询测算（2023 年 3 月更新）**

二、结合目标适应症治疗路径、同一治疗线数已上市和在研药品情况以及公司产品相对于同类产品和其他疗法的优劣势等因素，说明公司产品面临的竞争环境对（公司产品）未来市场空间的影响，使用其他 CAR-T 治疗后疾病进展或复发的患者，是否能继续使用公司产品

传统肿瘤治疗药物主要为化学治疗。随着分子生物学、细胞生物学等学科的发展，一些特异性作用于肿瘤分子靶点的药物得以被开发，靶向治疗于 80 年代初逐步走向临床，肿瘤患者的生存率和生活质量因此显著提高。21 世纪后，免疫学和基因工程的研究为临床肿瘤学引入了革命性的治疗理念和实践方案，即使用免疫治疗手段治疗恶性肿瘤。由于具备安全性好、缓解率高、疗效持久等特点，免疫疗法成为肿瘤治疗中继化学治疗、靶向治疗之后的抗肿瘤药物的创新治疗方法，是目前肿瘤治疗最有效的方案之一。近年来伴随着包括 CAR-T 免疫细胞治疗在内的多种创新肿瘤免疫治疗药物的陆续获批，肿瘤患者获得越来越多更有效的治疗选择。

肿瘤免疫细胞疗法按照细胞类别不同，主要包括CAR-T、CAR-NK、TCR-T等，CAR-T细胞治疗是目前临床试验数量最多，且商业化最成熟的肿瘤免疫细胞治疗方法；按照细胞来源不同，CAR-T细胞治疗可分为自体型CAR-T产品和异体型CAR-T产品，目前全球范围内已获批上市的CAR-T产品均属于自体型CAR-T产品，我国临床研发阶段的CAR-T产品亦主要为自体型CAR-T产品，异体型CAR-T产品尚处于临床早期阶段，尚未获批上市。

肿瘤治疗药物主要分类如下图所示：



（一）同一治疗线数已上市和在研药品情况

1、NHL 适应症

截至 2023 年 5 月 31 日，在三线治疗的 r/r DLBCL 对应的适应症中，目前尚无标准治疗方案，国内已获批的药物仅有两款国外引进的 CAR-T 产品，与发行人在研产品 HR001 的情况对比如下：

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 48%，最佳 ORR 68%	3 级以上 CRS 6%，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 的有效性及安全性数据统计为第三方 CRO 统计结果，有效性数据截至 2023 年 5 月 30 日，安全性数据截至 2023 年 5 月 24 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

截至**2023 年 5 月 31 日**，针对末线治疗 r/r B-NHL 适应症，国内处于**I/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、小分子、SINE 抑制剂、单抗、ADC、重组蛋白及双抗**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（已完成）
	CT032	科济药业	r/r B-NHL	I/II 期临床
	IM19	北京艺妙医疗科技有限公司	r/r B-NHL	I/II 期临床
	CT120	南京驯鹿生物医药有限公司	CD19 阳性 r/r 侵袭性 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
	U16 注射液	上海优卡迪生物医药科技有限公司	r/r 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
	BEBT-908	广州必贝特医药技术有限公司	r/r DLBCL	II 期临床
	盐酸安罗替尼胶囊	江苏正大天晴药业股份有限公司	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
	Tazemetostat Hydrobromide	和记黄埔医药（上海）有限公司/ Patheon Pharmaceuticals Inc.	r/r NHL	II 期临床
	HH2853	上海海和药物研究开发有限公司	r/r NHL	I/II 期临床
	MAK68 胶囊*	Novartis Pharma AG/诺华（中国）生物医学研究有限公司	r/r DLBCL	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
SINE 抑制剂	ATG-010	Karyopharm Therapeutics Inc./上海德琪医药科技有限公司/ Catalent CTS, LLC	r/r DLBCL	II 期临床
单抗	ADG106*	天演药业（苏州）有限公司	r/r NHL	Ib/II 期临床
	重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体注射液	山东新时代药业有限公司	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
ADC	Loncastuximab tesirine	ADC Therapeutics SA/ 领路药业(上海)有限责任公司/ BSP Pharmaceuticals S.p.A./Fisher Clinical Services Inc.	r/r DLBCL	II 期临床
	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，*表示未公开披露其适应症是否为末线治疗；2、上表所示的 ATG-010 及重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体注射液临床试验需联合用药治疗，已开展临床 II/III 期试验，其适应症为至少 1 线但不超过 3 线复发的 r/r DLBCL；3、Loncastuximab tesirine 已开展临床 III 期试验，其适应症为至少经过一种多药联合的系统性治疗方案治疗后复发或难治性患者

信息来源：CDE，灼识咨询

2、MM 适应症

截至 2023 年 5 月 31 日，在三线及以上治疗 r/r MM 对应的适应症中，尚无标准治疗方案，国内已获批的药物主要包括 SINE 抑制剂塞利尼索和 CD38 达雷妥尤单抗，其与发行人在研产品 HR003 的情况对比如下：

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 级以上 CRS 9%，3 级以上 NT	单次输注	参考同行业情况灵活	否

				3 个月时的 ORR81%；II 期临床试验 ORR 100%,3 个月时的 ORR100%	5%		定价	

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 5 月 24 日，评估例数为 5 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

截至 2023 年 5 月 31 日，针对末线治疗 r/r MM 适应症，国内处于 I/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、小分子、双抗、重组蛋白及 ADC 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
	CART-BCMA	深圳普瑞金生物药业有限公司/普瑞金（深圳）生物技术有限公司/江苏普瑞金生物医药有限公司	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
	CX13-608	宁波圣健生物医药科技有限公司	r/r MM	II 期临床
	ICP-490*	北京诺诚健华医药科技有限公司	r/r MM	II 期临床
	CB-5339 胶囊	凯信远达医药（中国）有限公司	r/r MM	I/IIa 期临床
双抗	Elranatamab*	Pfizer Inc.	r/r MM	Ib/II 期临床[2]
	Talquetamab*	Janssen Research & Development, LLC	r/r MM	II 期临床[3]
	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
ADC	LM-305*	礼新医药科技（上海）有限公司	r/r MM	I/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，*表示未公开披露其适应症是否为末线治疗；2、Elranatamab 已开展临床 III 期试验，其适应症为至少经过 1 线治疗的 r/r MM；3、Talquetamab 已开展临床 III 期试验，其适应症为至少经过 1 线治疗的 r/r MM

信息来源：CDE，灼识咨询

3、ALL 适应症

截至 2023 年 5 月 31 日，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，国内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

截至 **2023 年 5 月 31 日**，针对末线治疗 r/r ALL 适应症，国内处于 I 期临床试验及以后研究阶段的在研药物主要为细胞治疗类药物，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 ALL	NDA
	pCAR-19B	重庆精准生物技术有限公司	CD19 阳性 r/r ALL	II 期临床
	GC007g	亘喜生物科技（上海）有限公司/苏州亘喜生	异基因移植后 r/r CD19 阳性 B-ALL	I/II 期临床

		物科技有限公司		
	IM19	北京艺妙医疗科技有限公司	CD19 阳性 r/r ALL	**I/II 期临床**
	抗人 CD19T 细胞注射液（HR001）	恒润达生	r/r CD19 阳性 B-ALL	**I 期临床**
	HD CD19 CAR-T 细胞	华道（上海）生物医药有限公司	r/r B-ALL	**I 期临床**
	ssCART-19	上海优卡迪生物医药科技有限公司	r/r CD19 阳性 B-ALL	**I 期临床**
	抗 CD19 单链抗体嵌合抗原受体 T 细胞注射液	北京永泰瑞科生物科技有限公司	r/r CD19 阳性 B-ALL	**I 期临床**
	GC019F	亘喜生物科技（上海）有限公司**/苏州亘喜生物科技有限公司**	r/r CD19 阳性 B-ALL	**I 期临床**
	抗人 CD19-CD22 T 细胞注射液（HR004）	恒润达生	r/r B-ALL	**I 期临床**
	JWCAR029	上海明聚生物科技有限公司	r/r B-ALL	**I 期临床**
	Senl_B19	河北森朗生物科技有限公司	r/r CD19 阳性 B-ALL	**I 期临床**
双抗	**CN201***	**同润生物医药（上海）有限公司**	**r/r B-ALL**	**Ib/II 期**

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

信息来源：灼识咨询

（二）公司产品相对于同类产品和其他疗法的优劣势

1、公司产品相对于同类产品的优劣势情况

（1）公司产品相对于同类产品的疗效和安全性情况

HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症已有的疗效和安全性数据及其与同类产品的比较情况如下：

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	**103**	101	192	24	58
	3 个月时的 ORR	**48%**	N/A	49%[注1]	42%	60%
	最佳 ORR	**68%**	72%	73%	79%	76%
安全性数据	可评估患者数	**103**	108	268	24	59
	3 级以上 CRS	**6%**	13%	4%	4%	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）
	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 的有效性数据为第三方 CRO 统计结果，截至 2023 年 5 月 30 日**，最终结果应以临床试验完成后的临床试验报告为准；**3、HR001 的安全性数据为第三方 CRO 统计结果，截至 2023 年 5 月 24 日**，最终结果应以临床试验完成后的临床试验报告为准；4、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；**5、**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；**6、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 5 月 30 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 48%，高于奕凯达，略低于 Breyanzi，低于倍诺达；截至 2023 年 5 月 24 日，3 级以上 CRS 为 6%，低于 Yescarta，略高于 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。

HR003 在 r/r MM 适应症已有的疗效和安全性数据及其与同类产品的比较情况如下：

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	**5**	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	**5**	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 5 月 24 日，均为研究者评估，IRC 暂未进行评估，3 个月时的 ORR 可评估患者数为 5 例，该 5 例患者的最佳 ORR 为 100%，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 3 个月疗效的 5 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。

（2）公司产品相对于同类产品的成本情况

凭借病毒载体规模化生产平台，公司可实现规模化、低成本、批次间稳定的病毒载体制备，公司产品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，有望实现以较低成本大规模生产 CAR-T 细胞治疗产品，为公司产品未来的商业化定价提供更高的灵活性，有望惠及更多患者。

2、公司产品相对于其他疗法的优劣势情况

（1）疗效突出，末线治疗患者临床获益高

在 NHL、MM 等适应症范围内，免疫细胞治疗相比其他肿瘤治疗方式表现出更好的疗效。根据灼识咨询数据，已上市的 CAR-T 细胞治疗产品在 NHL、MM 适应症末线治疗中的最佳 ORR 分别超过 50%、70%，提高了末线治疗患者的临床获益，具有显著的疗效优势。

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，同一治疗线数上国内获批药物仅有 CAR-T 产品，其临床 ORR 大幅高于挽救治疗（国内外已获批 CAR-T 产品的 ORR 已超过 50%，而 r/r DLBCL 挽救治疗的 ORR 仅为 26%）。

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，根据国外已获批及国内已提交 NDA 的 CAR-T 产品的临床数据，ORR 均超过 70%，显著高于 CD38 单抗和 SINE 抑制剂。

因相关适应症治疗领域存在大量未被满足的临床需求，患者对能带来临床获益、安全性良好、延长生存期和提高生活质量的创新疗法需求迫切，多项临床研究表明 CAR-T 细胞治疗在其它治疗方式失败的末线患者的治疗中疗效优势显著，患者的临床获益明显，医生及患者的接受程度较高。

HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症已有的疗效和安全性数据与同一治疗线数上其他疗法的主要产品比较情况如下：

数据类型	项目	HR001	Tafa-Len	Pola-BR	Selinexor
-	药物种类	CAR-T	单抗	ADC	SINE 抑制剂
-	适应症	r/r B-NHL	r/r DLBCL	r/r DLBCL	r/r DLBCL
有效性数据	可评估患者数	**103**	81	40	134
	ORR	**最佳 ORR：68%；3 个月时的 ORR：48%**	58%	63%	29%
-	国内获批情况	未获批	未获批	未获批	未获批

注：HR001 的有效性及安全性数据来源于第三方 CRO，最终结果应以试验临床完成后的临床试验报告为准；Tafa-Len、Pola-BR 和 Selinexor 的有效性、安全性数据均来源于公开文献及灼识咨询

HR003 治疗 r/r MM 适应症已有的疗效和安全性数据与同一治疗线数上其他疗法的主要产品比较情况如下：

数据类型	项目	HR003	Darzalex	Blenrep	Tecvayli	Selinexor
-	药物种类	CAR-T	单抗	ADC	双抗	SINE 抑制剂
-	适应症	r/r MM	r/r MM	r/r MM	r/r MM	r/r MM
有效性数据	可评估患者数	22	106	**97**	110	122
	ORR	最佳 ORR：I 期临床的 II 期推荐剂量 94%，**II 期临床 100%**；3 个月时的 ORR：I 期临床的 II 期推荐剂量	29%	31%	62%	26%

数据类型	项目	HR003	Darzalex	Blenrep	Tecvayli	Selinexor
		81%，**II 期临床 100%**				
-	国内获批情况	未获批	已获批	未获批	未获批	已获批

注：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 5 月 24 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**；Darzalex、Blenrep、Tecvayli 和 Selinexor 的有效性、安全性数据均来源于公开文献及灼识咨询

从上述表格可知，发行人产品的 ORR 高于同一治疗线数上其他疗法的主要产品，疗效突出。在中国，HR001 同一治疗线数上暂无已获批上市的单抗、双抗、ADC 等疗法产品；HR003 同一治疗线数上存在 Darzalex、Selinexor 等已获批上市的产品，但其 ORR 均大幅低于 HR003。

（2）“活”着的药物，可在体内持续扩增，**靶向性高且抗肿瘤效应强**

CAR-T 治疗产品基于免疫学、细胞生物学等原理与方法，采集人体自身 T 细胞进行体外改造、培养和扩增，以赋予其针对肿瘤的靶向性和增强其杀伤功能，CAR-T 治疗产品在被输注到人体后，在直接杀伤肿瘤细胞的同时，实现体内扩增，并通过激发机体针对肿瘤的免疫应答，抑制肿瘤生长。不同于传统药物在体内半衰期较短，CAR-T 细胞治疗产品作为“活”的药物，其在患者体内能扩增长达数周或数月，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。相对而言，患者在接受传统的化疗或单克隆抗体药物时需要经过多个周期的（一般为六至八个周期）治疗，容易诱发耐药性。相比治疗早线恶性血液病常用的干细胞移植，发行人 CAR-T 产品治疗后也无需长期服用免疫抑制药物。**此外，CAR-T 细胞治疗能精准靶向肿瘤特异性抗原（TSA）或肿瘤相关性抗原（TAA），杀伤表达相应抗原的肿瘤细胞，临床“脱靶毒性”风险可控。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。**

综上，与其他疗法相比，发行人主要在研产品 HR001 及 HR003 在相关适应症领域均表现出一定的疗效优势，CAR-T 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，减少了给药的次数，一定程度上可降低不良反应发生的风险，**靶向性高且**

抗肿瘤效应强。

（三）公司产品面临的竞争环境对未来市场空间的影响

1、肿瘤市场未满足临床需求大，多种治疗方式拓宽市场空间

根据灼识咨询数据，中国2021年新发肿瘤病例数466.5万，占全球总发病数的23.6%。中国肿瘤新发人数较高，中国肿瘤治疗的临床效益存在较大提升空间。国家癌症中心截至2015年的调查数据显示，中国癌症患者的整体五年生存率为40.5%；而2017年美国癌症患者的整体五年生存率为 68.1%，中国肿瘤市场存在较多未满足临床需求。化疗、靶向治疗、免疫治疗以及多种治疗方法的联合用药等多种肿瘤治疗方式近年来的突破与进展，为治疗无效的肿瘤患者提供了新的治疗方案，可在不同适应症、不同治疗线数等方面满足肿瘤患者的临床需求，共同扩展抗肿瘤药物的市场空间。

2、CAR-T细胞治疗为新兴治疗方式，市场发展迅速

中国首款CAR-T细胞治疗产品奕凯达于2021年获批上市后，中国CAR-T治疗市场规模预计迅速扩大。根据灼识咨询数据，中国CAR-T治疗市场规模预计于2030年增长至**283**亿元，2025至2030年的复合年增长率为**50.9%**。此外，随着CAR-T治疗被纳入多部专家共识及诊疗指南，患者支付能力提升、监管环境利好、及药物适应症拓展，医生及患者对CAR-T产品的接受程度及治疗意愿将逐步提高，进一步带动市场规模扩大，有利于发行人产品未来市场空间的增长。

3、免疫细胞治疗疗效突出，商业化竞争力有望进一步提升

肿瘤治疗领域内，除CAR-T治疗外还有其他新型治疗方式如单抗药物、ADC药物、双抗等。从疗效数据来看，在同一适应症范围内发行人产品具有更好的疗效。HR001在r/r B-NHL的II期临床试验的最佳ORR为**68%（70/103）**，HR003治疗MM的临床I期临床试验的最佳ORR为90.9%（N=22），对应的II期临床试验推荐剂量（RP2D）下的最佳ORR为93.8%，**II期临床试验的可评估3个月疗效的5例受试者最佳ORR为100%**，高于同一治疗线数下的单抗、ADC及双抗等药物。从患者依从性角度考虑，CAR-T细胞是一种“活”的药物，在回输治疗后可在体内继续扩增，形成免疫记忆，避免患者反复接受治疗，提高了患者的治疗依从性。此外，随着国内临床医生和患者对于CAR-T细胞治疗的认知水平逐渐提高、国内医疗支付体系逐步完善，CAR-T 细胞治疗商业化环境将逐步改善，有利于发行人产品的商业化竞争力进一步提升。

4、发行人主要产品研发进展较快，具有差异化竞争优势

发行人产品涵盖的适应症包括 NHL、ALL 和 MM。中国上市的两款 CAR-T 产品奕凯达和倍诺达均用于治疗 r/r NHL，目前中国暂无产品获批用于治疗 r/r ALL 和 r/r MM。

根据现有临床试验数据，发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症与国内外已获批上市/已 NDA 受理的同类产品在疗效及安全性数据上相当，并在部分核心指标数据上较优于同类产品平均值。发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症临床进展较快，**HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症已完成 II 期临床试验，HR003 治疗 r/r MM 适应症已处于 II 期临床试验阶段**，分别被纳入了 CDE“优先审评审批程序”和“突破性治疗药物程序”，可通过特别审评审批程序缩短上市时长，加快进入商业化阶段。

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。HR004 是 CD19-CD22 双靶点 CAR-T 产品，目前中国尚无双靶点 CAR-T 产品获批上市。双靶点 CAR-T 通过同时靶向两种抗原的协同效应，能够发挥更强的功效，在临床前试验中表现出良好的有效性和安全性。与此同时，双靶点 CAR-T 可为单靶点 CAR-T 治疗后复发患者提供新的治疗选择，具有针对未满足临床需求的潜在价值。此外，凭借病毒载体规模化生产平台，发行人可实现规模化、低成本、批次间稳定的病毒载体制备，发行人产品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，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，有望惠及更多患者。

综上，发行人产品面临的肿瘤市场未满足临床需求大，多种治疗方式的进展可共同满足临床需求，拓宽市场空间，发行人产品较其他治疗方式疗效突出，与同类产品具有差异化竞争优势，预计未来市场空间广阔。

（四）使用其他 CAR-T 治疗后疾病进展或复发的患者，是否能继续使用公司产品

根据发行人已进入临床阶段的免疫细胞治疗产品临床试验方案的入选及排除标准，接受过 CAR-T 治疗或其他基因修饰细胞治疗者不可继续使用发行人的免疫细胞治疗产品。

已有研究发现，对于首次接受 CAR-T 治疗后无应答或复发的患者，使用 CAR-T 进行二次治疗可能起效，甚至可达到完全缓解，且剂量的提升不会显著增加不良反应发生率。一项对复发或第一次输注难治的 B 细胞恶性肿瘤患者第二次输注 CAR-T 的临床研究结果显示，39%的患者获得缓解（其中 20%完全缓解），且即使第二次输注的 CAR-T 细胞剂量高于第一次输注，但报告的严重细胞因子释放综合征（CRS）和神经毒性发生率也相对较低，分别为 9%和 11%[38]。

双靶点 CAR-T 可为单靶点 CAR-T 治疗后复发患者提供新的治疗选择。根据 2020 年发表于《Nature Medicine》的论文，单靶点 CAR-T 治疗后复发的受试者，在接受双靶点 CAR-T 治疗后仍能获益。发行人 HR004 靶向 CD19 及 CD22，理论上可为单靶点 CAR-T 治疗后复发患者提供新的治疗选择。

三、CAR-T 产品治疗疗程和收费模式，目标患者是否均可完成全部疗程，除药品费用之外，桥接治疗和清淋等其他治疗环节的费用情况，国内同类产品针对 CAR-T 定价高昂的情况采取的解决措施及成果，公司未来可能采取的定价方式和商业策略。国内支付体系对市场空间的影响

（一）治疗流程

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，各环节具体流程及耗时如下表所示：

治疗流程	具体流程及耗时
单采	1、单采前需评估前序治疗的洗脱情况及体力状态、血管情况、血氧饱和度、感染情况与电解质等； 2、采集患者的全血中的单个核细胞成分，再将红细胞、血小板、血浆等其他成分还输给患者； 3、单采后将采集样本从医院送至工厂/实验室加工
细胞制备	1、将从患者处采集样本在工厂/实验室中进行外周血单个核细胞分离、T 细胞分选活化、病毒载体引入 CAR 基因、扩大培养、制剂灌装冻存、产品放行检测等环节； 2、在制备过程中需严格遵守样本可追溯、不混淆原则； 3、目前完成 CAR-T 细胞制备通常约需 2-4 周
桥接治疗（如需）	1、桥接治疗的目的是在 CAR-T 细胞输注前充分控制疾病，同时尽量避免脏器功能受损或产生其他不良反应而影响后续淋巴细胞清除化疗以及 CAR-T 细胞输注； 2、等待回输期间，为控制预防疾病快速进展，进行放疗、化疗、靶向治疗、免疫疗法等治疗。桥接治疗非必须进行，无标准化方法，治疗方案视患者个体情况而定。常用桥接治疗药物有利妥昔单抗和奥妥珠单抗、甲氨蝶呤单药、长春新碱加门冬酰

[38]Factors associated with outcomes after a second CD19-targeted CAR T-cell infusion for refractory B-cell malignancies. Blood. 2021 Jan 21;137（3）:323-335.

治疗流程	具体流程及耗时
	胺酶加类固醇等（适应症不同桥接治疗方案可能存在一定差异）； 3、在清淋开始前至少 1-2 周应停止使用桥接化疗
清淋	1、清淋的目的是通过清除免疫抑制因素创造一个有利于 CAR-T 细胞增殖的免疫微环境，防止免疫排斥； 2、清淋治疗一般在回输前的 5-7 天，连续 3-4 天以化疗为主；常用的清淋方案为环磷酰胺+氟达拉滨等
回输前评估	在 CAR-T 细胞产品复苏和回输前，需对患者再次进行综合评估，以确保患者适合进行输注
回输	CAR-T 产品制备完成送至医院后，将其输注到患者体内，回输时间在 1 小时以内
不良反应观察及处理	患者回输后需接受 2-4 周的观察，如果出现细胞因子综合征（CRS）或免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）等严重不良反应需给予对症治疗

（二）收费模式

1、CAR-T 产品收费模式

根据灼识咨询数据，CAR-T 治疗费用包括 CAR-T 产品费用和其他治疗费用，以 CAR-T 产品费用为主，其他治疗费用相对较低，其收费模式及流程如下：

患者向 DTP 药房（Direct to Patient，直接面向患者提供更有价值的专业服务的药房，主要销售新特药、自费药、专业药等）交付 CAR-T 产品的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（清淋治疗等），预处理治疗耐受则可进行回输治疗。患者可参与惠民保等商业保险，需先交付全部 CAR-T 产品费用后再由保险公司进行赔付。

2、其他治疗收费模式

根据灼识咨询数据，CAR-T 治疗的其他治疗费用约为 20 万元，包括除 CAR-T 产品费用外的其他在医院发生的治疗费，如单采、桥接治疗、清淋治疗、回输、不良反应观察及处理等。此类治疗费用按一般医疗收费模式，由医院向患者收取，医保范围内可报销。其中，桥接治疗、清淋治疗及不良反应观察及处理费用情况如下：

（1）桥接治疗

桥接治疗参照一般治疗收费模式，根据治疗方案进行药物选择，费用在几千元至几万元不等。桥接治疗费用一般可由国家医保报销。

（2）清淋治疗

清淋治疗的治疗方案相对固定且治疗费用较低，一般可由国家医保报销。

（3）不良反应观察及处理

根据灼识咨询数据，不良反应观察及处理费用占 CAR-T 治疗除产品费用外其他费用的比例较高，具体费用视不良反应严重情况而定。若使用单抗药物治疗 CAR-T 不良反应 CRS，单抗药物的单次治疗费用一般不超过 1 万元，治疗次数依患者不良反应程度而定，一般不超过 4 次。

（三）目标患者是否均可完成全部疗程

目前，在临床试验中目标患者无法完成治疗的主要原因包括因疾病进展而无法继续输注 CAR-T 细胞治疗产品以及 CAR-T 细胞治疗产品制备不成功。根据灼识咨询数据，因疾病进展而无法继续输注 CAR-T 细胞治疗产品的目标患者约占总目标患者的 5%，CAR-T 细胞治疗产品的制备成功率较高。国内 90%以上目标患者可完成全部疗程。

（四）国内同类产品针对 CAR-T 定价高昂的情况采取的解决措施及成果

目前，国内已上市的同类产品奕凯达和倍诺达定价分别为 120 万元和 129 万元。针对其定价高昂的问题，支付方式创新是此类产品生产企业采取的解决措施，具体形式包括疗效险、分期付款或贷款、惠民保产品、商业保险等。其中惠民保产品由于相较于商业保险产品保费低、不限投保年龄、不设健康告知的特点，已逐渐成为低收入、老年、重大疾病人群医疗保障的有力补充。2020 年及 2021 年，全国惠民保覆盖率分别达到 2.8%及 7.2%。上海、湖南、北京、山西等 30 余个省市的惠民保产品将 CAR-T 产品列入报销目录。

此外，中国上市的两款 CAR-T 产品都已进入商保覆盖范围，已有 50 余家商业保险机构将其列入报销名录。药明巨诺对其 CAR-T 产品倍诺达建立创新支付项目“倍诺新生”，该项目同时涵盖保险、分期付费等多种创新支付方式。项目中的患者若在回输后 1 个月内发生 CRS 和 ICANS 等严重不良反应的治疗费用可进行理赔；治疗一年内因疾病进展导致身故，可获赔最高 100 万元；同时允许两名家属申请 12 期免利息、免手续费的分期付款。多种创新支付方式的不断完善可提升患者对于 CAR-T 治疗费用的支付能力。根据药明巨诺公开披露资料，倍诺达已被列入 **56** 个商业保险以及 **75** 个地方政府的补充医疗保险计划。

（五）公司未来可能采取的定价方式和商业策略

CAR-T 产品定价主要考虑的因素包括产品生产成本、临床价值和中国市场创新药定价特点。目前，复星凯特的阿基仑赛注射液（奕凯达）定价为 120 万元/支，药明巨诺的瑞基奥仑赛注射液（倍诺达）定价为 129 万元/支。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。同时，发行人自主掌握全流程生产研发体系，在病毒载体生产、质量检测等方面可有效降低单剂 CAR-T 细胞治疗产品成本。发行人将基于成本优势，结合患者临床需求、实际负担能力、临床获益以及纳入医保目录的可能性等因素，采取灵活的定价方式，并结合多种创新支付方式，推动产品纳入“惠民保”、商业保险等的赔付目录，探索将产品纳入医保目录或商业保险覆盖范围的可能性，以满足更多患者的临床需求并减轻患者经济负担，提升产品的需求和有效支付能力。商业策略方面，发行人计划组建自有销售团队和营销团队，覆盖具有细胞治疗资质的医院或其他医疗机构，参加或举行学术会议，获得临床医生及患者的广泛认可，建立品牌知名度。

（六）国内支付体系对市场空间的影响

1、美国医疗支付体系概况

美国的医保体制主要由两大部分组成，一是政府主导的老年和残障健康保险（Medicare）、联邦政府对各州医疗援助资助（Medicaid）、儿童健康保险（CHIP）和其他保险，例如军人医疗保险、印第安人健康保险等。其中惠及面最广的是 Medicare 和 Medicaid; 另一个是商业医保。其中，商业医保在美国医疗保险体系中占据主导地位，2020 年美国商业医疗保险覆盖率达 66.5%。

美国医保及商业保险对于创新药的覆盖更为及时和完善。2019 年，美国医疗保险和医疗补助服务中心（Centers for Medicare and Medicaid Services，CMS，美国医保的主要支付方之一）宣布将 CAR-T 细胞治疗纳入 Medicare 公共医保支付范畴，美国商业医疗保险也基本完成对 CAR-T 治疗的覆盖。

2、国内医疗支付体系概况

国内医疗支付方主要包括患者自费、医疗保险和商业保险，其中医保基金是医疗支出的主要来源。根据《“十四五”全民医疗保障规划》，我国的医疗保障制度是以基本医疗保险为主体，医疗救助为托底，补充医疗保险、商业健康保险、慈善捐赠、医疗互

助等共同发展的多层次医疗保障制度。其中，基本医疗保险由政府主导、医保承办，保障基本医疗需求；补充医疗保险主要包括大病保险、大中型企业自主为员工建立的企业补充保险和惠民保等，倾斜性保障大额医疗费用。目前，补充医疗保险、商业健康保险对 CAR-T 已有一定覆盖。

惠民保由地方政府牵头、保险公司承保，面向基本医保参保人员，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负费用的开销而设。总体来看，“惠民保”投保门槛低、保费低、保额高，主要保障住院费用和特定药品。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，100%赔付，保额最高为 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，80%赔付，年赔付限额 100 万元。

商业健康保险由市场运作、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。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。商业保险可以提高患者的支付能力，如部分百万医疗险将 CAR-T 纳入了保障范围。

3、国内医疗支付体系对 CAR-T 市场空间的影响

由于国家基本医疗保险以“保基本，广覆盖”为核心，短期内 CAR-T 治疗因生产成本高、生产流程复杂和规模相应等因素，CAR-T 价格较高且难以下调。因此 CAR-T 进入基本医保覆盖范围的可能性较低，对患者支付能力要求较高，对其市场空间拓展造成一定影响。长期考虑生产成本因规模效应降低等因素，若 CAR-T 治疗价格下降，则有望被纳入医保目录，从而提高产品可及性，市场空间将扩大。

同时，CAR-T 治疗陆续进入了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，中国上市的两款 CAR-T 产品都已进入城市补充医疗保险和商保覆盖范围，涵盖 30 余个省市的城市惠民保和 50 余家商业保险机构。预计未来 CAR-T 产品的城市补充医疗保险和商保覆盖率将进一步提升，且居民参保率逐渐提高，这将有效提高患者支付能力，从而增强 CAR-T 治疗的可及性，提高其市场渗透率，对 CAR-T 市场空间产生积极影响。

四、结合上述情况分析公司相关产品的市场空间，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，相关测算是否客观

（一）HR001 的市场空间测算

HR001 是一种靶向 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）制剂，用于治疗复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（r/r B-NHL）以及复发/难治性 CD19 阳性 B 细胞急性淋巴细胞白血病（r/r B-ALL）。

1、HR001 用于治疗 r/r B-NHL 的未来销售收入测算

发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症被纳入 NMPA“优先审评审批程序”，目前**已完成** II 期临床试验，预计于 2023 年**三季度**申报 NDA，于 2024 年产生收入。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，预计 2024 年即可实现初步商业化。

（1）目标患者人群预估

HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症具体为复发/难治的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤，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），即 r/r DLBCL。预计 HR001 针对 r/r B-NHL 适应症，在中国接受 CAR-T 产品治疗的 r/r DLBCL 目标患者人数将由 2021 年的 0.01 万人增长至 2030 年的 **1.03** 万人。详见本问回复之“一”之“（一）NHL 适应症”之“6、目标患者数量和临床需求情况”。

（2）市场竞争

截至 **2023 年 5 月 31 日**，中国已有两款针对 NHL 适应症的 CAR-T 产品获批上市，分别是 2021 年 6 月获批的奕凯达与 2021 年 9 月获批的倍诺达。截至 **2023 年 5 月 31 日**，在 CDE 注册登记的针对**末线** NHL 适应症的靶向 CD19 CAR-T 管线如下表所示：

产品名称/代号	申办者	适应症	靶点	进展
JWCAR029	上海明聚生物科技有限公司	r/r MCL	CD19	**II 期临床**
		r/r B-NHL	CD19	**II 期临床**
		原发耐药 DLBCL	CD19	**I 期临床**
CNCT19	合源生物科技（天津）有限公司	r/r NHL	CD19	**II 期临床**

产品名称/代号	申办者	适应症	靶点	进展
抗人 CD19 T 细胞注射液（HR001）	恒润达生	r/r B-NHL	CD19	**II 期临床（已完成）**
CT032	上海科济制药有限公司	r/r B-NHL	CD19	**I/II 期临床**
IM19	北京艺妙医疗科技有限公司	r/r MCL	CD19	**I/II 期临床**
		CD19 阳性 r/r 侵袭性 NHL	CD19	**I/II 期临床**
U16 注射液	**上海优卡迪生物医药科技有限公司**	**r/r NHL**	**未披露**	**I/II 期临床**
MBC19	成都银河生物医药有限公司/北京马力喏生物科技有限公司/四川大学/	r/r LBCL	CD19	**I 期临床**
BZ019	上海细胞治疗集团有限公司	CD19 阳性成人 r/r LBCL	CD19	**I 期临床**
HD CD19 CAR-T 细胞	华道（上海）生物医药有限公司	r/r B-NHL	CD19	**I 期临床**
BRL-201	**上海邦耀生物科技有限公司**	**r/r B-NHL**	**CD19**	**I 期临床**

信息来源：CDE，灼识咨询

注：按照研发进展及 CDE 临床试验的首次公示信息日期排序

（3）发行人产品的市场占有率

HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症目前**已完成** II 期临床试验，且已被纳入 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，竞争格局良好。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，适应症为 r/r MCL，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%。综合考虑以上因素，预计 HR001 上市首年针对 r/r DLBCL 的 CAR-T 治疗的市场占有率约为 5%。

HR001 的 r/r B-NHL 项目 II 期**临床试验中，截至 2023 年 5 月 30 日，第三方 CRO 统计的临床数据表明，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，已显示出较明显疗效，3 个月时的 ORR 为 48%(49/103)，高于奕凯达，略低于 Breyanzi，低于倍诺达；安全性方面，截至 2023 年 5 月 24 日，3 级以上 CRS 为 6%，低于 Yescarta，略高于 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。HR001 有望成为国内第三款、国产第一款 CAR-T 治疗产品，因末线治**

疗 r/r B-NHL 存在较多未被满足的临床需求，疗效及安全性数据与同类产品相当，比现有治疗方案可明显提高患者获益，产品具有成本优势，商业化阶段可实现病毒载体的大规模供应、关键检测放行项目的自主检测，可保障产品供应的时效性与预计建设专业性高的独立商业化团队等因素，预计 HR001 针对 r/r DLBCL CAR-T 治疗的市场占有率峰值为 25%。

考虑公司将逐步完善商业化团队和销售渠道，持续进行学术推广和产品营销，预计 HR001 的市场占有率将不断提升，并在 2029 年达到市场占有率峰值，随后保持稳定。2030 年，预计 HR001 针对 r/r DLBCL CAR-T 治疗的市场占有率可达到 25%。

（4）收费定价

目前国内 CAR-T 细胞治疗产品定价约为 120 万元，于 2021 年上市，综合考虑临床推广、产品生产和市场竞争等因素，预计至 2023 年 CAR-T 细胞治疗定价为 120 万元，此后每年以 5%速度降价，至 2030 年国内 CAR-T 细胞治疗产品的行业定价约为 84 万元。HR001 获批上市后，发行人将考虑届时 r/r B-NHL 市场的同类竞品的价格水平、公司产品优势、销售策略等因素，制定有竞争力的产品定价策略。假设 HR001 与国内细胞治疗产品的行业定价一致，在中国上市首年（2024 年）的年治疗花费为 114 万元人民币，其后每年以 5%速度降价，至 2030 年定价约为 84 万元。

综上，HR001 用于治疗 r/r B-NHL 的未来销售收入测算如下表所示：

测算项目	单位	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
1、目标患者人数测算											
预计 CAR-T 产品治疗 r/r DLBCL 目标患者数量	万人	0.01	0.04	0.06	**0.10**	**0.17**	**0.26**	**0.39**	**0.58**	**0.81**	**1.03**
2、市场空间测算											
HR001 针对 r/r DLBCL CAR-T 治疗的市场占有率	%	-	-	-	5	13	17	20	23	25	25
HR001 年治疗费用	万元	-	-	-	114	108	103	98	93	88	84
HR001 治疗 r/r B-NHL 预计收入	**亿元**	-	-	-	**0.56**	**2.32**	**4.62**	**7.83**	**12.27**	**17.78**	**21.56**

2、HR001 用于治疗 r/r B-ALL 的未来销售收入测算

发行人 HR001 治疗 r/r B-ALL 适应症目前已处于 I 期临床试验阶段，预于 2027 年上市并产生收入，适应症获批上市后预计可基于前期搭建的销售团队及销售网络，在 2027 年快速实现商业化。

（1）目标患者人群预估

预计 HR001 针对 r/r B-ALL 适应症，在中国接受 CAR-T 产品治疗的 r/r B-ALL 目标患者人数将由2023年的**不足100**人增长至2030年的**0.28**万人。详见本问回复之“一”之“（三）ALL 适应症”之“6、目标患者数量和临床需求情况”。

（2）市场竞争

截至 **2023 年 5 月 31 日**，在 CDE 注册登记的针对 ALL 适应症的靶向 CD19 CAR-T 管线如下表所示：

产品名称/代号	申办者	适应症	靶点	进展
CNCT19	合源生物科技（天津）有限公司	r/r ALL	CD19	**NDA**
pCAR-19B	重庆精准生物技术有限公司	CD19 阳性 r/r ALL	CD19	**II 期临床**
GC007g	亘喜生物科技（上海）有限公司/苏州亘喜生物科技有限公司	异基因移植后 r/r CD19 阳性 B-ALL	CD19	**I/II 期临床**
IM19	北京艺妙医疗科技有限公司	CD19 阳性 r/r ALL	CD19	**I/II 期临床**
抗人 CD19T 细胞注射液（HR001）	恒润达生	r/r CD19 阳性 B-ALL	CD19	**I 期临床**
HD CD19 CAR-T 细胞	华道（上海）生物医药有限公司	r/r B-ALL	CD19	**I 期临床**
ssCART-19	上海优卡迪生物医药科技有限公司	r/r CD19 阳性 B-ALL	CD19	**I 期临床**
抗 CD19 单链抗体嵌合抗原受体 T 细胞注射液	北京永泰瑞科生物科技有限公司	r/r CD19 阳性 B-ALL	CD19	**I 期临床**
GC019F	亘喜生物科技（上海）有限公司/ 苏州亘喜生物科技有限公司	r/r CD19 阳性 B-ALL	CD19	**I 期临床**
JWCAR029	上海明聚生物科技有限公司	r/r B-ALL	CD19	**I 期临床**
Senl_B19	河北森朗生物科技有限公司	r/r CD19 阳性 B-ALL	CD19	**I 期临床**

信息来源：**CDE，灼识咨询**

注：**按照研发进展及 CDE 临床试验的首次公示信息日期排序**

（3）发行人产品的市场占有率

HR001 治疗 r/r B-ALL 适应症目前处于 I 期临床试验，预计于 2025 年提交 NDA、2027 年产生收入。目前，国内 ALL 适应症的 CAR-T 治疗领域目前尚未有获批上市的产品，预计 2027 年 HR001 治疗 r/r B-ALL 上市时，国内市场竞争格局良好。届时 HR001 治疗 r/r B-NHL 已商业化，公司建立了较为完善的商业化团队和销售渠道，HR001 获得了良好的市场认可度，因此新适应症获批后能较快放量。预计 2027 年 HR001 在 r/r B-ALL CAR-T 治疗市场的占有率可达 10%，其市场占有率峰值为 20%。2027 年上市后，HR001 针对 r/r ALL CAR-T 治疗的市场占有率将不断提升，预计在 2030 年达到 18%。

（4）收费定价

目前国内 CAR-T 细胞治疗产品定价约为 120 万元，于 2021 年上市，综合考虑临床推广、产品生产和市场竞争等因素，预计至 2023 年 CAR-T 细胞治疗定价为 120 万元，此后每年以 5%速度降价，至 2030 年国内 CAR-T 细胞治疗产品的行业定价约为 84 万元。HR001 治疗 r/r ALL 获批上市后，发行人将考虑届时 r/r ALL 市场的同类竞品的价格水平、公司产品优势、销售策略等因素，制定有竞争力的产品定价策略。现假设 HR001 与国内细胞治疗产品的行业定价一致，HR001 治疗 r/r ALL 在中国上市首年（2027 年）的年治疗花费为 98 万元人民币，其后每年以 5%速度降价，至 2030 年定价约为 84 万元。

综上，HR001 用于治疗 r/r B-ALL 的未来销售收入测算如下表所示：

测算项目	单位	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
1、目标患者人数测算											
预计 CAR-T 产品治疗 r/r ALL 目标患者人数	万人	-	-	0.00	0.01	0.03	0.07	0.11	0.16	0.21	0.28
2、市场空间测算											
HR001 针对 r/r ALL CAR-T 治疗的市场占有率	%	-	-	-	-	-	-	10	14	16	18
HR001 年治疗费用	万元	-	-	-	-	-	-	98	93	88	84
HR001 治疗 r/r ALL 预计收入	**亿元**	-	-	-	-	-	-	1.27	2.47	3.76	5.20

（二）HR003 用于治疗 r/r MM 的市场空间测算

HR003 是一种靶向 B 细胞成熟抗原（B-cell Maturation Antigen，BCMA）的 CAR-T 细胞产品，用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤（r/r MM）。针对多发性骨髓瘤（MM）的 HR003 于 2022 年 7 月被纳入 CDE“突破性治疗药物程序”，已处于 II 期临床试验阶段，预计于 2024 年**三季度**申报 NDA，于 2025 年产品上市，产品上市前发行人将完成 HR003 核心销售团队的搭建和上市准备，预计 2025 年即可实现初步商业化。

1、目标患者人群预估

预计 HR003 针对 r/r MM 适应症，在中国接受 CAR-T 产品治疗的 r/r MM 目标患者人数将由 2023 年的 0.01 万人增长至 2030 年的 **0.75** 万人。详见本问回复之“一”之“（二）MM 适应症”之“6、目标患者数量和临床需求情况”。

2、市场竞争

截至目前，中国尚无 CAR-T 产品获批用于治疗 MM。截至 **2023 年 5 月 31 日**，在 CDE 注册登记的针对 MM 适应症的靶向 BCMA CAR-T 管线如下表所示：

产品名称/代号	申办者	适应症	靶点	进展
CT103A	南京驯鹿医疗技术有限公司	r/r MM	BCMA	NDA
CT053	上海科济制药有限公司	r/r MM	BCMA	**NDA**
LCAR-B38M	南京传奇生物科技有限公司	r/r MM	BCMA	**NDA**
抗人 BCMA T 细胞注射液（HR003）	恒润达生	r/r MM	BCMA	**II 期临床**
CART-BCMA	**深圳普瑞金生物药业有限公司/普瑞金（深圳）生物技术有限公司/江苏普瑞金生物医药有限公司**	**r/r MM**	**BCMA**	**II 期临床**
C-CAR088	**西比曼生物科技（上海）有限公司**	**r/r MM**	**BCMA**	**I/II 期临床**

信息来源：CDE，NMPA

注：**按照 NDA 时间、研发进展及 CDE 临床试验的首次公示信息日期排序**

3、发行人产品的市场占有率

HR003 治疗 r/r MM 适应症目前处于 II 期临床试验阶段，并于 2022 年 7 月被纳入 CDE“突破性治疗药物程序”，预计于 2024 年**三季度**申报 NDA、2025 年产品上市，在国内同类在研产品中进展较快。国内市场尚未有产品获批上市，市场竞争格局良好。

参考美国 CAR-T 市场情况，KITE/GILEAD 的 CAR-T 细胞治疗产品 Tecartus 于 2020 年 7 月获批，适应症为 r/r MCL，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%。综合考虑以上因素，预计 HR003 上市首年针对 r/r MM CAR-T 治疗的市场占有率约为 6%。

疗效方面，HR003 用于 r/r MM 的最佳 ORR 为 91%，相较于目前其他治疗方法的 ORR 具有显著优势，与同类 CAR-T 产品相当（Abecma 及 Carvykti 的 ORR 分别为 72%、98%）。安全性方面，在 HR003 治疗 r/r MM 的 I 期临床研究中，3 级 CRS 发生的比例为 9.1%，II 期临床推荐剂量下，3 级 CRS 发生的比例为 6.3%，未发生 4 级和 5 级 CRS。此外，基于发行人自主研发的 EIEBS 系统，HR003 的 CAR-T 细胞在体内过度激活，产生不可控的 CRS 等副作用时，使用 EGFR 单抗可以让 CAR-T 细胞失活，进一步提高安全性。**综合末线治疗 r/r MM 存在较多未被满足的临床需求，HR003 可通过 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迅速提升市场份额，HR003 疗效及安全性数据与同类产品相当，比现有治疗方案可明显提高患者获益，产品具有成本优势，商业化阶段可实现病毒载体的大规模供应、关键检测放行项目的自主检测，可保障产品供应的时效性、预计建设专业性高的独立商业化团队等因素**，预计 HR003 针对 r/r MM CAR-T 治疗的市场占有率峰值可达到 30%。

考虑公司将逐步完善商业化团队和销售渠道，持续进行学术推广和产品营销，预计 HR003 的市场占有率将不断提升，并在 2030 年达到市场占有率峰值，随后保持稳定。2030 年，预计 HR003 针对 r/r MM CAR-T 治疗的市场占有率可达到 30%。

4、收费定价

目前国内 CAR-T 细胞治疗产品定价约为 120 万元，于 2021 年上市，综合考虑临床推广、产品生产和市场竞争等因素，预计至 2023 年 CAR-T 细胞治疗定价为 120 万元，此后每年以 5%速度降价，至 2030 年国内 CAR-T 细胞治疗产品的行业定价约为 84 万元。HR003 获批上市后，发行人将考虑届时 r/r MM 市场的同类竞品的价格水平、公司产品优势、销售策略等因素，制定有竞争力的产品定价策略。现假设 HR003 在中国上市首年（2025 年）的年治疗花费为 108 万元人民币，其后因生产成本降低、市场竞争等因素，每年以 5%速度降价，至 2030 年定价约为 84 万元。

综上，HR003 用于治疗 r/r MM 的未来销售收入测算如下表所示：

测算项目	单位	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
1、目标患者人数测算											
预计 CAR-T 产品治疗 r/r MM 目标患者数量	万人	-	-	0.01	0.02	0.07	0.19	0.31	0.45	0.61	0.75
2、市场空间测算											
HR003 针对 r/r MM CAR-T 治疗的市场占有率	%	-	-	-	-	6	15	21	25	28	30
HR003 年治疗费用	万元	-	-	-	-	108	103	98	93	88	84
HR003 治疗 r/r MM 预计收入	**亿元**	-	-	-	-	0.47	2.96	6.20	10.36	14.93	18.96

（三）HR004 用于治疗 r/r B-ALL 的未来销售收入预测

HR004 用于治疗 r/r B-ALL，是一种同时靶向 CD19 和 CD22 的 CAR-T 制剂，可降低恶性肿瘤的免疫逃逸的概率，进而减小复发率。发行人 HR004 目前处于 I 期临床阶段，已启动 I 期临床，预计于 2027 年申报 NDA，于 2028 年产生收入。产品上市前发行人将完成 HR004 核心销售团队的搭建和上市准备，预计 2028 年即可实现初步商业化。

1、目标患者人群预估

预计 HR004 针对 r/r B-ALL 适应症，在中国接受 CAR-T 产品治疗的 r/r B-ALL 目标患者人数将由 2023 年的**不足 100** 人增长至 2030 年的**0.28** 万人。详见本问回复之“一”之“（三）ALL 适应症”之“6、目标患者数量和临床需求情况”。

2、市场竞争

详见本问回复之“（一）HR001 的市场空间测算”之“2、HR001 用于治疗 r/r B-ALL 的未来销售收入测算”之“（2）市场竞争”。

3、发行人产品的市场占有率

考虑 2028 年作为 HR004 上市首年，预计届时已有同适应症产品获批上市，保守预计上市首年针对 r/r ALL CAR-T 治疗的市场占有率相对略低，约为 3%。

HR004 同时靶向 CD19 和 CD22，即使肿瘤细胞缺失一种靶分子，HR004 仍能保留对肿瘤细胞的杀伤能力，从而减少肿瘤细胞的免疫逃逸。临床前动物试验表明，HR004 在小鼠体内可扩增且长期存续，能显著延长白血病模型鼠的生存期。单次给药和重复给药毒性实验未见 HR004 相关的明显毒性反应。以上产品机制及试验数据初步显示 HR004 具备较好的疗效及安全性。此外，HR004 相较于 CD19 CAR-T/CD22 CAR-T 序贯及混合输注的策略，可避免因产品两次制备带来的生产成本的增加和二次 CRS 风险等问题，能够降低患者治疗成本和安全性风险。对 HR004 市场占有率峰值的预测基于其相对同类药物的优势，并参考市场对已上市针对 r/r ALL 的治疗药物占有率的预测水平作为客观依据。由于国内市场未有获批上市的国产或进口产品，保守预计 HR004 的市场占有率峰值为 12%。

考虑公司届时已建立较为完善的商业化团队和销售渠道，预计 HR004 上市后，市场占有率将不断提升，预计 2030 年针对 r/r B-ALL CAR-T 治疗的市场占有率可达 9%。

4、收费定价

目前国内 CAR-T 细胞治疗产品定价约为 120 万元，于 2021 年上市，综合考虑临床推广、产品生产和市场竞争等因素，预计至 2023 年 CAR-T 细胞治疗定价为 120 万元，此后每年以 5%速度降价，至 2030 年国内 CAR-T 细胞治疗产品的行业定价约为 84 万元。HR004 获批上市后，发行人将考虑届时急性淋巴细胞白血病（ALL）市场的同类竞品的价格水平、公司产品优势、销售策略等因素，制定有竞争力的产品定价策略。现假设 HR004 在中国上市首年（2028 年）的年治疗花费为 93 万元人民币，其后因生产成本降低、市场竞争等因素，每年以 5%速度降价，至 2030 年定价约为 84 万元。

综上，HR004 用于治疗 r/r B-ALL 的未来销售收入测算如下表所示：

测算项目	单位	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
1、目标患者人数测算											
预计 CAR-T 产品治疗 r/r ALL 目标患者人数	万人	-	-	0.00	0.01	0.03	0.07	0.11	0.16	0.21	0.28
2、市场空间测算											
HR004 针对 r/r ALL CAR-T 治疗的市场占有率	%	-	-	-	-	-	-	-	3	4	9
HR004 年治疗费用	万元	-	-	-	-	-	-	-	93	88	84
HR004 治疗 r/r ALL 预计收入	**亿元**	-	-	-	-	-	-	-	0.53	0.91	2.50

（四）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，相关测算是否客观

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。受本公司委托，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	ACSO、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、灼识咨询	医学专业学术期刊、国内知名咨询公司	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	公司产品渗透率及定价	已上市产品公司年报、灼识咨询	行业公开信息、国内知名咨询公司	年报是公司依法披露的公开信息，具有可信度
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

综上，发行人引用的相关预测数据的假设前提、重要参数和基础数据来源均为公开

市场数据，数据来源为 JNCC 等专业学术期刊、ACSO、国家统计局及专业第三方咨询机构，相应数据具有客观性。

五、请保荐机构核查上述问题，并对发行人主要在研产品是否市场空间大发表明确意见

（一）核查程序

1、访谈发行人管理层及研发负责人，了解发行人核心产品管线的研发计划、研发进度、临床试验进展情况、产品竞争优势及预计产品上市时间等；

2、访谈发行人管理层，了解发行人核心产品的商业计划和进展，产品上市后价格制定策略和产品面临的竞争格局等；

3、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；

4、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；

5、查阅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；

6、对发行人核心产品市场空间进行测算，参考同类药物上市后渗透率变化情况、医保谈判情况和产品销售价格变化等，对发行人市场空间测算参数选择的依据及合理性进行验证。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为发行人的主要在研产品 HR001、HR003、HR004 所处的市场空间大。

问题四 关于核心技术先进性

根据招股说明书及公开信息，（1）发行人核心技术主要包括抗体筛选和验证、CAR 结构设计、病毒载体规模化生产、细胞治疗产品规模化生产及质量检验放行等，前两项技术主要涉及免疫细胞治疗产品的设计研发，后三项主要涉及产品生产；（2）分子亲和力及特异性是 CAR-T 有效性的关键因素，抗体筛选和验证平台主要用于筛选出具有高分子亲和力及特异性的 scFv 序列；（3）CAR 结构主要包括三个功能域。CAR 结构的不同设计将影响其安全性和疗效。发行人在成熟的传统 CAR 结构设计技术的基础上开发了 Dualstim CAR 等技术，分别提升 CAR-T 细胞在体内的作用时间、实体瘤治疗和安全性；（4）病毒载体是 CAR-T 生产的重要原料，病毒载体制备是生产的关键环节，是目前全球 CAR-T 定价高昂的重要因素。发行人目前采用稳定转染技术生产病毒载体，并实现了病毒规模化生产，可有效降低 CAR-T 成本；（5）细胞治疗产品规模化生产平台保障细胞制备流程合规、顺畅、工艺稳定以及无交叉污染。发行人开发的可复制性病毒检测方法可实现自主检测，无需第三方专业检测机构的支持；（6）CAR-T 存在的主要专利纠纷集中在二代 CAR-T 技术的共刺激域；（7）报告期末，发行人固定资产账面价值为 5,201.44 万元，主要系实验专用设备，本次发行募集资金主要用于项目研发及补充流动资金。

请发行人说明：（1）免疫细胞疗法研发中的主要难点和技术壁垒，公司在 CAR 结构及各功能域的设计方面取得的主要成果，与“传统 CAR 结构设计”的主要区别，同类主要竞品在 CAR 结构及各功能域等方面存在的主要差异，公司在提高体内作用时间、提升安全性方面和治疗实体瘤方面研发取得积极成果的具体体现；（2）免疫细胞治疗产品生产中的主要难点和技术壁垒，是否依赖特定的进口设备、材料；（3）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；（4）公司病毒载体制备技术是否为行业主流技术路径，病毒载体的关键评价指标，具有先进性的具体表征，公司是否均使用自产的病毒载体。自体型 CAR-T 是个性化治疗，提升产能规模对降低产品成本的作用；（5）细胞治疗产品规模化生产和质量检验放行是否为细胞治疗行业的基本要求，属于核心技术的依据。同行业主要公司采用的检测方式，自主检测的意义，是否有利于降低产品成本；（6）公司报告期末的生产设备情况，生产

设备与所披露的核心技术能力和生产能力是否匹配；（7）公司目前临床用药的生产方式，后续商业化生产所使用的设备、材料和工艺，与现有生产设备和临床用药生产要求的差异，公司针对商业化后生产能力的解决措施和规划，对商业化时间和产品价格的影响，募集资金的投向和使用计划与产品商业化进度的匹配情况；（8）免疫细胞治疗产品知识产权保护的主要内容，CAR 结构及各功能域的设计、生产是否存在知识产权保护，公司相关产品的研发设计和生产是否基于或有赖于第三方知识产权，是否需取得第三方授权，是否存在侵权风险，对公司相关产品的影响；（9）请结合上述问题，说明公司是否具有明显技术优势，并根据实际情况揭示相关风险。

请保荐机构和发行人律师核查问题（7）并发表明确意见；请保荐机构对发行人是否具有明显技术优势发表明确意见。

回复：

一、免疫细胞疗法研发中的主要难点和技术壁垒，公司在 CAR 结构及各功能域的设计方面取得的主要成果，与“传统 CAR 结构设计”的主要区别，同类主要竞品在 CAR 结构及各功能域等方面存在的主要差异，公司在提高体内作用时间、提升安全性方面和治疗实体瘤方面研发取得积极成果的具体体现

（一）免疫细胞疗法研发中的主要难点和技术壁垒

免疫细胞治疗的主要研发方向为 CAR-T 细胞治疗，其研发内容可分为药物发现、工艺开发及质量研发，其主要难点和技术壁垒具体如下：

研发内容	核心技术平台	项目	研发难点	相应技术壁垒
药物发现	CAR 结构设计平台	CAR 结构设计	CAR 分子是构成 CAR-T 细胞的功能性主要因素之一，因此 CAR 结构设计为 CAR-T 细胞产品成药的最关键环节。CAR 分子包含胞外结合域、跨膜结构域和胞内结构域三个部分。三个部分中的元件选择、排列方式及重复序列等都会影响 CAR-T 细胞功能，如何设计出最佳的 CAR 分子结构是前期研发的难点之一	需具有丰富的专业知识及 CAR 分子设计经验，从而高效获得成药性好、创新程度高的 CAR 分子设计
	抗体筛选与验证平台	抗体筛选与验证	CAR 分子中识别肿瘤恶性细胞的区域为 scFv（单链可变片段），可决定 CAR-T 细胞对恶性肿瘤细胞的靶标能力	需构建大库容的抗体文库、全人源抗体库及纳米抗体库；需建立特异性和亲和力的测定、耗竭信号的检验、

研发内容	核心技术平台	项目	研发难点	相应技术壁垒
			及结合能力，如何筛选出具有靶点特异性及最适亲和力的抗体是药物发现的难点之一	抗体结合表位测定等技术或方法，保证高性能抗体产物的发现与筛选
		CAR 分子细胞功能确认	在转导到 T 细胞后，CAR 分子的功能性仍可能受到免疫细胞中其他信号传递、免疫细胞与肿瘤细胞交互作用及肿瘤微环境的影响而失去功能，如何确认 CAR 分子在细胞中的功能性是药物发现的难点之一	在体外功能验证方面，需掌握细胞杀伤试验、细胞因子检测及其他细胞表面分子标记检测、靶细胞的选用、多细胞因子检测的组合选用、流式检测能力等全面细胞功能评价的必要技术能力；在体内功能验证方面，需掌握模型动物的选用、肿瘤细胞稳定造模、样本采集及检测等技术能力
工艺开发	病毒载体规模化生产平台及细胞治疗产品规模化生产平台	细胞制备工艺转化	如何结合工艺封闭性、患者细胞适用性、工序间连续性及工艺稳定性的因素，将研发端的 CAR-T 细胞制备技术并转化为生产端的 CAR-T 细胞生产工艺是工艺开发的难点之一	需结合期望的细胞制备工序步骤，掌握生产端设备耗材的选择及验证方式、设备与环境的兼容性，设备是否符合法规要求，例如具备追踪审计功能，以及考虑国产替代仪器的可行性
		细胞制备工艺参数的研究	由于免疫细胞治疗原材料多为患者自体细胞，质量均一性较差。此外，与传统药物不同，自体化免疫细胞治疗产品生产工序多、工艺参数众多且相互间关联性强。如何经由合理的科学研究建立最合适的工艺参数范围是工艺开发的难点之一	需掌握工艺实验设计能力、建立工艺参数设计空间分析技术以及进行工艺实验应具备的人员、机器、原料、方法、环境等体系化的操作规程
		病毒载体生产工艺开发	病毒载体是递送 CAR 基因的工具，也是 CAR-T 细胞生产中的关键原材料。如何开发易于实现规模化生产、批次间稳定的病毒载体生产工艺是工艺开发的难点之一	需掌握实现规模化、低成本、批次间稳定的病毒载体制备工艺，如基于单克隆稳转细胞株构建体系的病毒载体规模化生产平台
		细胞制备 CMC 的执行	由于 CAR-T 制备所用到的起始物料差异大，如何在 CMC 环节保证工艺的稳定性和一致性以及质量的可控性，是工艺开发的难点之一	需掌握研究检验方法，建立覆盖产品全流程的质量检验放行平台，以保证产品制备的规范性和质量稳定性
		持续工艺改进	免疫细胞生产工艺发展速度快，如何跟紧最新法规及技术，不断提升现有生产工艺是工艺开发的难点之一	需根据生产端和临床端反馈数据进行工艺改进，研究开发新型的细胞治疗生产工艺，解决行业共同痛点，例如 CAR-T 细胞制备时间的缩短、CAR-T 细胞体内存续性的提高等

研发内容	核心技术平台	项目	研发难点	相应技术壁垒
质量研发	质量检验放行平台	方法学开发及验证	由于 CAR-T 细胞产品制备过程涉及诸多中控检验及放行检验，如何开发符合现有工艺、产品特性及可操作性强的检验方法并以符合质量研究标准的统计方式评估及验证方法学是质量研发难点之一	需对细胞产品质量的深入了解，掌握免疫细胞相关方法学及精密度、准确度、回收率等评价方法，建立质量研究平台
		放行标准的建立及执行	结合产品开发过程中对 CAR-T 细胞特殊的表征和功能间关系的全面了解，建立完善的放行标准	需深刻理解免疫学及其与肿瘤间的关系，需具备对 CAR-T 细胞进行多方面检测的能力，包含安全性、CAR 分子鉴别、CAR-T 细胞纯度、CAR-T 细胞效价、产品中杂质等，具备评估关键质量属性的能力

（二）公司在 CAR 结构及各功能域的设计方面取得的主要成果，与“传统 CAR 结构设计”的主要区别，同类主要竞品在 CAR 结构及各功能域等方面存在的主要差异，公司在提高体内作用时间、提升安全性方面和治疗实体瘤方面研发取得积极成果的具体体现

1、公司在 CAR 结构及各功能域的设计方面取得的主要成果，与“传统 CAR 结构设计”的主要区别，公司在提高体内作用时间、提升安全性方面和治疗实体瘤方面研发取得积极成果的具体体现

发行人掌握了成熟的传统 CAR 结构设计技术，在此基础上发行人进一步开发了 Dualstim CAR®技术、Thunderball CAR 技术及 EIEBS 等技术，具体如下：

（1）传统 CAR 结构技术

传统 CAR 结构通常只包含一条识别肿瘤抗原的 CAR 分子，其胞内结构域由一个信号传导结构域及一个共刺激结构域组成。传统 CAR 结构技术成熟，临床应用程度高，发行人已进入临床试验阶段的 HR001 及 HR004 CAR-T 细胞治疗产品及目前已获批上市的 CAR-T 细胞治疗产品的 CAR 分子均属于传统 CAR 结构。

发行人建立了高效的传统 CAR 结构技术设计、验证体系。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 CD8α/CD28 的铰链区/共刺激域结构，并在 CD3ζ 信号转导结构域进

行了优化调整。在此基础上，发行人考虑降低免疫逃逸、提高肿瘤清除效率、提升患者疗效和长期获益，进一步设计了同时靶向 CD19 及 CD22 抗原的串联双 CAR 结构，采用该结构的 HR004 成为国内首个获批临床试验的 CD19/CD22 双靶点 CAR-T 细胞治疗产品。

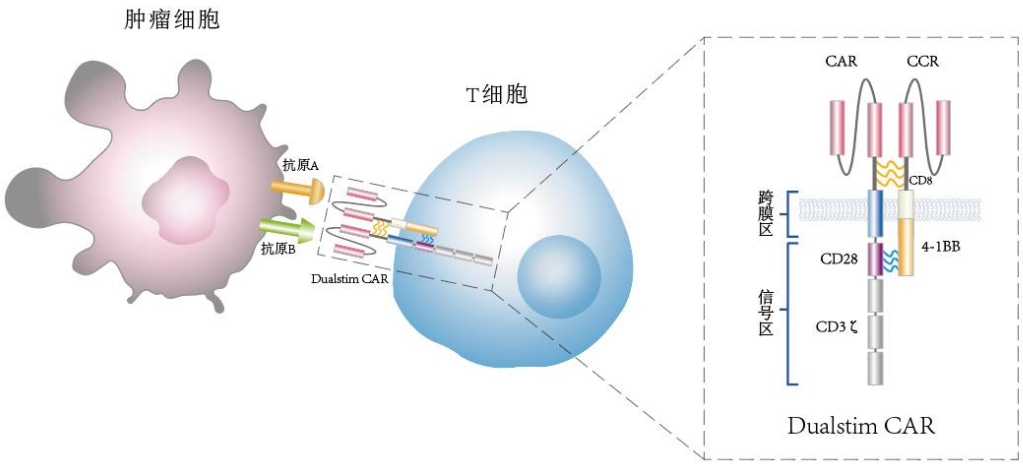
基于传统 CAR 结构技术，发行人已自主研发了 HR001 及 HR004 等已进入临床试验阶段的在研产品，分别靶向 CD19 及双靶点 CD19-CD22，具体如下：

临床在研产品	靶向	适应症	结构特点	临床研究阶段
HR001	CD19	r/r B-NHL	CAR 胞外结构域为抗人 CD19 单克隆抗体的单链可变片段，采用自主开发的 CD8α/CD28 的铰链区/共刺激域结构及经优化调整的 CD3ζ 信号转导域	II 期临床试验
		r/r CD19 阳性 B-ALL		I 期临床试验
HR004	CD19 及 CD22	r/r B-ALL	胞外结构域由靶向 CD19 的单链可变片段及靶向 CD22 的单链可变片段串联组成，能同时靶向肿瘤表面抗原 CD19 及 CD22	I 期临床试验

（2）Dualstim CAR®技术

Dualstim CAR®技术是指发行人开发的具有两个不同共刺激结构域、同一信号转导结构域、可以同时识别两个不同肿瘤抗原的并联双靶点 CAR 结构构建技术。Dualstim CAR®同时在细胞表面表达两个识别不同肿瘤抗原的 CAR 分子，第一个 CAR 分子与传统 CAR 结构相同，第二个 CAR 结构使用了不同共刺激结构域并剔除了胞内的信号转导结构域 CD3ζ，使得两个识别不同肿瘤抗原的 CAR 结构在细胞内形成异二聚体，共用同一个信号转导结构域，Dualstim CAR®的作用机制图如下：

Dualstim CAR®的作用机制



CAR与CCR通过CD8组成异二聚体共享胞内信号区；两种肿瘤抗原同时或单独作用于Dualstim CAR均可有效激活CAR-T细胞，产生肿瘤杀伤作用。

信息来源：公司资料；灼识咨询

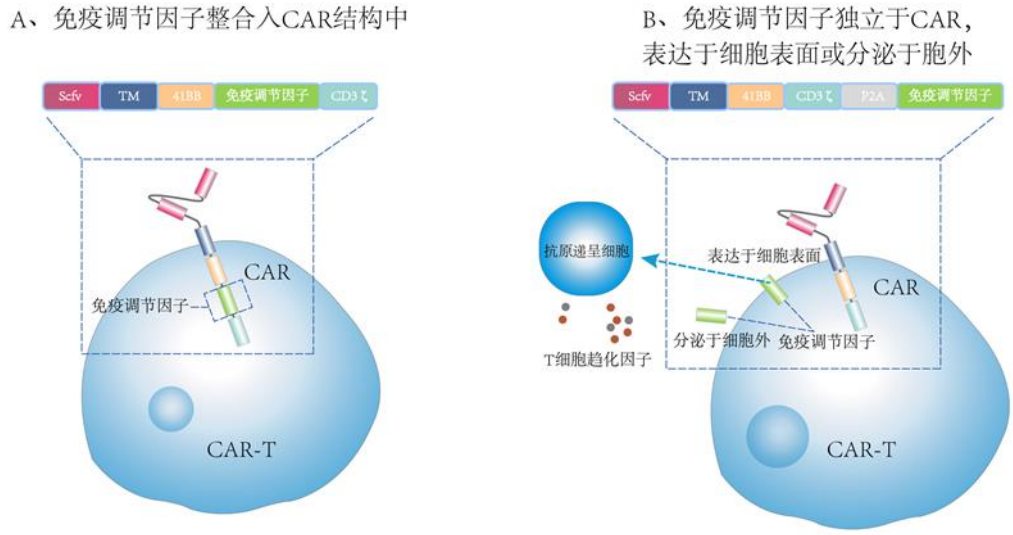
Dualstim CAR®技术可实现减少因抗原逃逸导致的肿瘤复发，通过增加识别肿瘤抗原的数量减少抗原逃逸。此外，Dualstim CAR®技术可通过增加 T 细胞在体内的激活水平、扩增能力和持久性，提高 CAR-T 细胞治疗产品对于肿瘤（尤其是实体肿瘤）的治疗效果。

基于Dualstim CAR®技术，发行人已完成了CAR结构设计并成功制备相应的CAR-T细胞。发行人的早期实验数据表明，制备的 CAR-T 细胞中，Dualstim CAR®有明显表达，阳性率达到 60%以上；体外实验数据表明，发行人自主构建的 Dualstim CAR®-T 细胞对五种实体肿瘤细胞系均具有良好的杀伤作用。

（3）Thunderball CAR 技术

Thunderball CAR技术是发行人为解决CAR-T细胞治疗在实体肿瘤中面临的挑战自主研发的一个创新解决方案。Thunderball CAR 技术是在传统 CAR 结构的基础上继续修饰 CAR 结构，将序列优化的免疫调控因子整合入 CAR 结构中或与 CAR 并列表达，Thunderball CAR 的作用机制图如下：

Thunderball CAR 的作用机制



信息来源：公司资料；灼识咨询

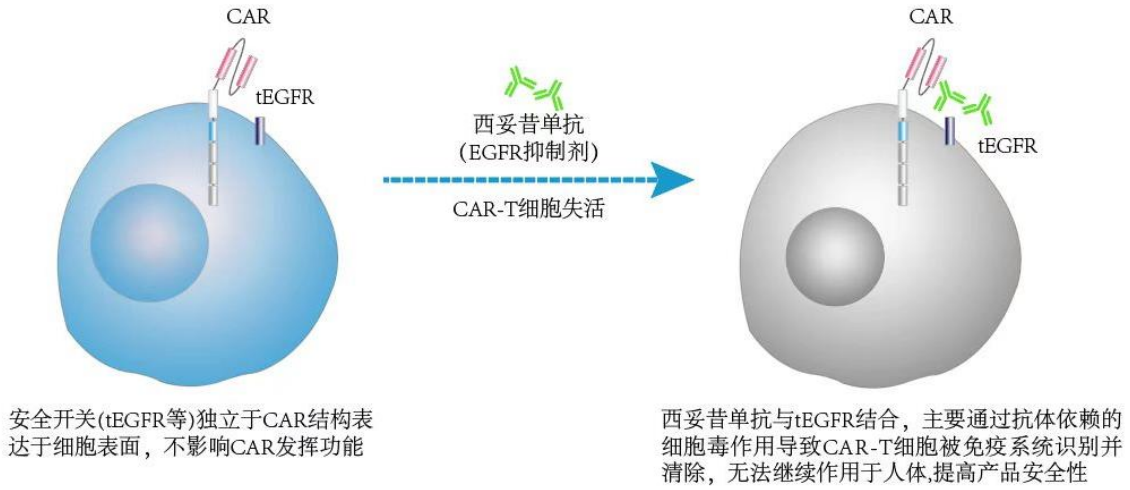
Thunderball CAR 技术在 CAR-T 突破实体肿瘤应用上的优势包括：1）增强 CAR-T 细胞功能：增强 CAR-T 细胞自身的扩增、存活和效应功能，对实体肿瘤进行更加长期、有效的杀伤；2）募集自身免疫细胞：Thunderball CAR-T 可以与体内其他天然免疫细胞相互作用，有效募集自身免疫效应细胞，激活机体针对肿瘤新抗原的免疫应答，调动机体自身免疫系统对肿瘤进行杀伤；3）促进记忆 T 细胞的形成：在再次遇到抗原的情况下重新扩增和行使杀伤功能，对复发肿瘤达到长期监测和治疗的效果，降低实体肿瘤复发的风险。

基于 Thunderball CAR 技术，发行人已完成了 CAR 结构设计并成功制备相应的 CAR-T 细胞，并形成了靶向 CD276 用于治疗实体肿瘤的在研管线 HR011。体外功能检测试验数据显示，表达免疫调节因子的 Thunderball CAR-T 胞内细胞杀伤相关因子（IFN-γ）的水平较高，显示 Thunderball CAR-T 对实体肿瘤胰腺癌细胞系有更强的杀伤潜力。在以胰腺癌细胞系为靶细胞的临床前动物试验中，Thunderball CAR-T 显示了对实体肿瘤的持续控制效果，以及在较低剂量下优于二代 CAR-T 的疗效。

（4）EIEBS 技术

EIEBS 技术是发行人为提高产品安全性进行的 CAR 结构设计方案。EIEBS 技术是在传统 CAR 结构的基础上，加入可在细胞表面独立表达的蛋白分子，给表达 CAR 的

细胞带上了另一个作为“安全开关”的蛋白标签。在临床用药时，可以在 CAR-T 细胞过量增殖导致发生不良反应时，通过注射靶向 tEGFR 的抗体药物，使 CAR-T 细胞失活，从而阻断不良反应的发生，提高产品的安全性。EIEBS 技术的作用机制图如下：



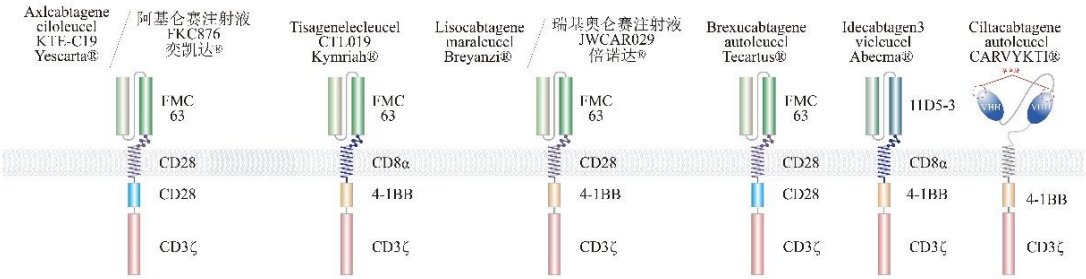
信息来源：公司资料；灼识咨询

发行人应用 EIEBS 技术的产品 HR003 已经进入 II 期临床试验阶段，安全性得到验证。HR003 的临床前实验结果显示，给予西妥昔单抗的试验组小鼠外周血中的 T 细胞（CD3+、CD45+细胞）比例和 CAR-T 细胞（mFab+细胞）比例均显著减少；小鼠骨髓和脾脏细胞的检测结果显示，与对照组相比，试验组小鼠脾脏中的 T 细胞数量和 CAR-T 细胞数量也显著减少。上述试验结果显示了 HR003 的 EIEBS 的有效性。

2、同类主要竞品在 CAR 结构及各功能域等方面存在的主要差异

已上市的 8 款 CAR-T 产品均采用第二代 CAR 结构，在 CAR 结构及各功能域等方面存在的主要差异主要为胞外结构域中的 scFv 片段、铰链区及胞内结构域中共刺激域的差异，其中中国 2 款上市产品奕凯达和倍诺达分别与 Yescarta 和 Breyanzi 的 CAR 结构相同。除此之外，Tecartus 与 Yescarta 的结构相同，具体情况如下：

已上市产品 CAR 结构



二、免疫细胞治疗产品生产中的主要难点和技术壁垒，是否依赖特定的进口设备、材料

（一）免疫细胞治疗产品生产中的主要难点和技术壁垒

发行人的免疫细胞治疗产品生产主要为已进入临床试验阶段的 CAR-T 细胞治疗产品临床用药生产。CAR-T 细胞治疗产品是非终端除菌的无菌制剂，目前已上市或处于关键临床试验阶段的同类产品均为自体免疫细胞治疗产品。自体 CAR-T 细胞治疗产品的生产中存在以下主要难点和技术壁垒：

难点	技术壁垒
如何实现病毒载体的规模化、低成本、稳定供应是自体 CAR-T 规模化生产的难点之一	实现 CAR-T 产品的规模化生产，首先要解决病毒载体的高质量、规模化生产的瓶颈，具体技术壁垒包括： 1、单批次病毒载体生产可覆盖大通量细胞产品制备； 2、病毒感染率高，生物活性好； 3、确保病毒载体生产的批次间稳定性，从而保证 CAR-T 细胞治疗产品作为治疗药物的质量稳定性； 4、病毒载体实现自主生产； 5、确保大规模生产阶段病毒载体的检测自主性和时效性，从而保证病毒载体及时供应
自体 CAR-T 具有定制化的特点，在大规模生产时规避产品生产中污染和产品混淆的问题是自体 CAR-T 规模化生产的难点之一	为满足 CAR-T 细胞产品大规模生产阶段防污染、防混淆的要求，需要搭建高规格、满足定制化、单批次生产特点的 GMP 生产厂房，具体技术壁垒包括： 1、各生产单元维持高洁净等级，且气流不能交叉； 2、厂房的设计必须保证厂区所有的污物、洁物的转移只能单向流动，不能交叉，尤其是患者的样品不能在同一时间、同一空间共生产线； 3、须提高生产工艺封闭化程度，尽量减少开放操作，降低污染引入的风险； 4、需要完备的样品识别和管理系统的支持，保障样品不会混淆
自体 CAR-T 需要单批次放行，大规模生产阶段的生产和检测放行时效性是规模化生产的难点之一	自体 CAR-T 制备时间一般在 2-4 周，无菌快检等放行检测需要 1 周左右。如何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 生产阶段面临的重大挑战，具体技术壁

难点	技术壁垒
	垒包括： 1、能够自主完成而非受限于委托第三方完成，以确保大量生产阶段的放行时效性； 2、有足够的符合监管规范的检测场所和检测资源
自体 CAR-T 生产中定制化、单批次生产的特点决定了生产环节需要更多有丰富生产经验的人员操作	自体 CAR-T 的大规模生产需要大规模专业性高、操作能力强、富有 CAR-T 生产经验的生产人员

（二）免疫细胞治疗产品生产中是否依赖特定的进口设备、材料

发行人在免疫细胞治疗产品生产中涉及所需设备、原材料种类繁多。CAR-T 细胞生产所需设备、原材料主要用于外周血单个核细胞分离、T 细胞分选活化、病毒载体引入 CAR 基因、扩大培养、制剂灌装冻存、产品放行检测等环节。病毒载体生产所需设备、原材料主要用于产毒株细胞库细胞复苏、初级扩大培养、生物反应器扩大培养、病毒液收集、过滤灌装、冻存以及中间控制点、成品检定等环节。此外，CAR-T 和病毒载体生产过程中还需要配套试剂配制、清洁、消毒灭菌和环境检测的辅助设备。根据功能的不同，对 CAR-T 细胞生产、病毒载体生产以及辅助生产所涉及的核心设备、原材料进行分类，不同生产环节下的主要设备、原材料的进口情况如下：

1、发行人生产环节中设备情况

截至报告期末，发行人生产环节中的主要设备**（账面原值合计超过 100 万元的设备）**情况如下：

序号	设备名称	涉及生产/检验环节	进口/国产	数量	账面原值（万元）	占主要生产设备账面原值的比例
1	细胞处理仪	外周血单个核细胞分离、T 细胞分选活化、病毒载体引入 CAR 基因、扩大培养、制剂灌装	进口	14	1,230.34	27.05%
2	无菌接管机	外周血单个核细胞分离、T 细胞分选活化、病毒载体引入 CAR 基因、扩大培养、制剂灌装、病毒载体过滤灌装	进口	22	760.18	16.71%
3	磁力架	T 细胞分选活化	进口	25	516.52	11.36%
4	细胞计数仪	外周血单个核细胞分离、T 细胞分选活化、病毒载体引入 CAR 基因、扩大培养、制剂灌装、放行检测	进口	20	302.48	6.65%
5	流式细胞仪	放行检测、成品检定	进口	2	284.06	6.25%

序号	设备名称	涉及生产/检验环节	进口/国产	数量	账面原值（万元）	占主要生产设备账面原值的比例
6	离心机	试剂配制	进口	33	252.08	5.54%
7	微生物检测系统	CAR-T 生产中间控制点、成品放行的微生物检测	进口	1	219.59	4.83%
8	双扉脉动真空灭菌柜	消毒灭菌	国产	6	200.88	4.42%
9	生物安全柜	外周血单个核细胞分离、T细胞分选活化、病毒载体引入 CAR 基因、扩大培养、制剂灌装、放行检测、成品检定	国产	34	116.55	2.56%
			进口	15	60.12	1.32%
10	二氧化碳培养箱	T 细胞分选活化、病毒载体引入 CAR 基因、扩大培养、病毒载体生产初步扩大培养、放行检测、成品检定	进口	51	175.56	3.86%
11	无菌隔离器	放行检测	国产	2	164.34	3.61%
12	摆床/生物反应器	生物反应器扩大培养	国产	3	140.18	3.08%
13	LMS 监测系统	病毒载体和 CAR-T 生产过程中的环境在线监测，包括病毒载体生产过程中的产毒株细胞库细胞复苏、病毒载体初步扩大培养	进口	1	125.27	2.75%
进口设备合计				184	3,926.20	86.33%
国产设备合计				45	621.95	13.67%

注：1、进口是指设备系采购自境外，或虽采购自境内但生产地为境外；国产是指设备系采购自境内且生产地为境内；2、主要生产设备指账面原值合计超过 100 万元的生产设备

截至 2022 年 12 月 31 日，发行人主要生产设备（账面原值合计超过 100 万元的生产设备）的合计原值为 4,548.15 万元，其中进口、国产比例分别为 86.33%、13.67%，进口采购的品牌包括 Cytiva、Terumo、Thermo、Chemomtec、艾本德、Astec 等。发行人目前主要生产设备的进口采购比例较高，主要系该等设备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，且在技术品质积淀和客户认可度上存在优势。但随着国产设备制造水平的逐步提高，发行人正在进行相关设备的国产替代研究，拟提高主要生产设备的国产化比例。

2、发行人生产环节中材料情况

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 CAR T 制备中心进行临床试验用药的生产。2022 年

度，发行人 CAR-T 临床试验用药生产环节中的主要材料（**2022 年采购金额超过 30 万元的生产材料**）采购情况如下：

序号	材料名称	涉及生产/检验环节	进口/国产	采购金额（万元）	占主要生产材料采购金额的比例
1	细胞处理仪套件	外周血单个核细胞的分离、T 细胞分选活化、病毒载体引入 CAR 基因、扩大培养、制剂灌装	进口	**389.33**	**30.03%**
2	70%乙醇	消毒灭菌	进口	**105.53**	**8.14%**
3	冻存袋	试剂配制、T 细胞分选活化、病毒载体引入 CAR 基因、制剂灌装	国产	5.35	**0.41%**
			进口	**98.22**	**7.58%**
4	接管机刀片	各环节的配套试剂配制、外周血单个核细胞分离、T 细胞分选活化、病毒载体引入 CAR 基因、扩大培养、制剂灌装、病毒液生物反应器扩大生产、病毒液灌装	进口	**34.07**	**2.63%**
			国产	**66.58**	**5.14%**
5	重组人纤维转染试剂	病毒载体引入 CAR 基因	进口	**91.02**	**7.02%**
6	细胞培养袋	病毒载体引入 CAR 基因、扩大培养	进口	**90.29**	**6.96%**
7	支原体检测试剂盒	放行检测	进口	**76.68**	**5.91%**
8	储液袋	试剂配制、T 细胞分选活化、病毒载体引入 CAR 基因、制剂灌装	国产	**70.27**	**5.42%**
9	CD3/CD28 磁珠	T 细胞分选活化	进口	**66.36**	**5.12%**
10	X-VIVO15 细胞培养基	扩大培养、放行检测等	进口	**59.82**	**4.61%**
11	胰酪大豆胨琼脂培养基	放行检测、环境监测等	国产	**57.33**	**4.42%**
12	过氧化氢溶液	消毒灭菌	进口	**55.37**	**4.27%**
13	一次性使用囊式过滤器	各环节的配套试剂配制	国产	30.18	**2.33%**
进口材料合计				**1,066.69**	**82.28%**
国产材料合计				**229.71**	**17.72%**

注：1、进口是指材料系采购自境外，或虽采购自境内但生产地为境外；国产是指材料系采购自境内且生产地为境内；2、主要生产材料指 **2022 年度**采购金额超过 **30 万元**的材料

2022 年度，发行人生产环节中的主要材料采购额为 **1,296.39 万元**，其中进口、国产比例分别为 **82.28%、17.72%**，境外采购的品牌包括 Cytiva、Takara、Origen、Life 和 Lonza 等。目前主要材料的进口采购比例较高，主要系该等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，且进口材料相对于国产材料在技术品质积淀和客户认可度上存在优势。

综上，较为严格的免疫细胞治疗工艺开发及 GMP 生产标准决定了对于使用生产设备和试剂耗材的品质同样要求较为严格，但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。目前发行人对设备与耗材的采购均正常进行，未受到进口限制，且对关键耗材进行安全库存管理。同时发行人结合制备工艺情况，正在进行国产替代研究，未来有望进一步提高关键设备及耗材的国产比例。

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 年度**，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 **25.55%、26.65%、11.57%和 36.23%**；按生产过程分类，病毒载体制备、病毒**载体**检验、细胞制备和细胞检验的占比分别为 **4.10%、1.98%、59.35%及 34.57%**。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

在 CAR-T 细胞治疗产品生产过程中，限制其生产成本降低的主要因素和环节、行业内和发行人在降低产品成本方面的主要措施和成果以及发行人在产品成本具有优势的具体体现如下：

1、关键原材料病毒载体的生产成本高昂

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[39]。行业内部分企业 CAR-T 制备采用慢病毒载体，其生产常用的瞬转包装方式的生产工艺流程复杂、控制元素较多、批量规模较小，需使用大量 GMP 级别的质粒等昂贵原料，导致病毒载体生产成本较高。

针对关键原材料病毒载体的生产成本高昂的情况，行业内正在探索使用稳定转染技术生产病毒载体、优化生产工艺、提高生产效率等方式降低病毒载体的生产成本。发行人依托病毒载体规模化生产平台，采用稳定转染技术生产逆转录病毒载体。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，发行人已可实现大规模、低成本的病毒载体生产。

2、主要生产检测设备及试剂耗材的来源为进口，采购成本高

目前，由于细胞治疗产品的质量要求较高，而国际上细胞治疗技术发展较早，国际知名厂商的生产设备和试剂耗材的质量较为稳定或存在专利壁垒，CAR-T 细胞治疗研发与生产企业的生产设备、检测设备和相关试剂耗材的进口比例较高。针对上述情况，部分细胞治疗行业内的企业已进行国产化替代布局。发行人已开展生产设备、检测设备和相关试剂耗材的国产替代研究，目前病毒载体生产的生物反应器已使用国产设备。

3、CAR-T 细胞质检项目多且需单批次放行，质检成本高

CAR-T 细胞的质检主要包括生产所用材料的检验、过程控制和成品的放行检验，质检成本在 CAR-T 生产的总成本中占很大比重[40]。CAR-T 细胞产品的质量控制应根据相关指南，综合考虑生物制品、细胞制品、基因治疗产品的特点，对质量、安全性和有效性进行全方位的检测。生产所用材料的检验主要为对 CAR-T 细胞制备的原材料及辅助材料按照相关要求进行质检，具体包括磁珠、细胞培养基、质粒载体、病毒载体及残留检测评估等。自体 CAR-T 细胞治疗产品具有定制化特点，成品的放行检验需每例成品单独检验放行，每个患者的 CAR-T 产品生产制备完成后需进行 CAR 种类鉴定、细胞功能、理化、微生物、可复制性病毒以及杂质残留等安全性指标检测等多项放行检测项目，检测试剂耗材及人工成本高。行业内企业及发行人主要通过提高检测量摊薄单次检测成本、逐步降低质检设备和耗材的成本等途径降低 CAR-T 细胞生产过程中涉及的质

[39] 兴业证券研究报告《病毒载体——CGT 关键原料，关注外包生产》

[40] Quality control and nonclinical research on CAR-T cell products: general principles and key issues[J]. Engineering, 2019, 5（1）: 122-131.

检成本。

4、CAR-T 细胞治疗产品的商业化生产处于早期阶段，当前规模化生产成本摊销的优势未体现

CAR-T 细胞治疗产品生产中需要 GMP 级别的生产车间、部分 A 级洁净环境、多项精密仪器等固定资产投入，固定成本较高。**2022 年度**，发行人临床用药生产成本构成中直接设备折旧及制造费用占比约为 **48%**，发行人测算在产品实现商业化后，在 500 例、1,000 例、2,000 例年产量规模下，直接设备折旧及制造费用占比分别约为 39%、33%、25%，具有规模效应。具体而言，CAR-T 细胞治疗产品的商业化生产处于早期阶段，由于生产批量限制，病毒载体生产成本及 CAR-T 细胞生产成本均难以获得规模化摊销，整体生产成本较高。针对上述情况，部分细胞治疗行业内的企业主要通过优化生产工艺、提高生产效率并加强商业化，以达到降低生产成本的目的。发行人发展了 CAR-T 生产的模块化封闭培养操作工艺，生产过程中的操作按模块进行，每个模块都可以实现全封闭化操作；可实现单个生产车间同一生产周期中生产多批次产品，简化生产操作流程，使单批次生产工序操作对车间的占用时间缩短，可使单个车间的生产产品数量增加，从而降低单例 CAR-T 生产成本。

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**一至四层**已全面投入使用，年产能可达 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**一至四层**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。**2022 年度**，倍诺达共涉及为患者开具 **165** 张处方，完成 **141** 例回输，单位生产成本约为 **61.66** 万元。药明巨诺 **2022 年度**生产成本与发行人对比分析如下：

项目	药明巨诺单位成本构成	发行人单位成本构成
雇员福利开支（直接人工）	**11.40%**	23.16%
材料及消耗品（直接材料）	**47.95%**	23.42%
其他	**40.64%**	**53.42%**
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。

四、公司病毒载体制备技术是否为行业主流技术路径，病毒载体的关键评价指标，具有先进性的具体表征，公司是否均使用自产的病毒载体。自体型 CAR-T 是个性化治疗，提升产能规模对降低产品成本的作用

（一）公司病毒载体制备技术为行业主流技术路径

CAR-T 制备使用的病毒载体主要有慢病毒载体和逆转录病毒载体，病毒载体的生产技术路径有瞬时转染技术和稳定转染技术。发行人自主研发的在研产品均使用自产的逆转录病毒载体，其病毒载体制备技术采用稳定转染技术，属于行业主流技术路径。

目前全球已上市的 8 个 CAR-T 细胞治疗产品均采用病毒载体进行 CAR 转导，8 款产品中 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。公开数据显示，**2022 年**，采用逆转录病毒载体的 Yescarta 为全球销售额最高的 CAR-T 细胞治疗产品，销售额约 **11.6** 亿美元。

生产商	产品名	适应症	病毒载体类型	病毒载体生产技术
Kite/Gilead	Yescarta	淋巴瘤	逆转录病毒载体	稳定转染技术
Kite/Gilead	Tecartus	淋巴瘤、白血病	逆转录病毒载体	稳定转染技术
Novartis	Kymriah	淋巴瘤、白血病	慢病毒载体	瞬时转染技术
Juno/BMS	Breyanz	淋巴瘤	慢病毒载体	瞬时转染技术
Bluebird/BMS	Abecma	骨髓瘤	慢病毒载体	瞬时转染技术
传奇生物/J&J	Carvykti	骨髓瘤	慢病毒载体	瞬时转染技术
复星凯特	奕凯达	淋巴瘤	逆转录病毒载体	稳定转染技术
药明巨诺	倍诺达	淋巴瘤	慢病毒载体	瞬时转染技术

信息来源：灼识咨询

发行人采用稳定转染技术生产逆转录病毒载体，建立了符合 GMP 规范的规模化生产平台和完善的全流程通量化病毒载体质量检测体系，并应用于大规模病毒载体工程化细胞生产制备的全流程监测，在产业化的病毒载体工程化制备方面积累了丰富的经验，为大规模商业化应用奠定了坚实的基础。

（二）病毒载体的关键评价指标及病毒载体制备技术具有先进性的具体表征

病毒载体作为 CAR-T 产品生产的重要原料，其质量对 CAR-T 产品的制备工艺稳定和产品质量起着重要的作用，甚至会影响临床疗效。病毒载体的关键评价指标主要有生物活性、批次间稳定性和生产成本，病毒载体制备技术先进性指标还包括病毒载体的通量制备能力等。

发行人建立的病毒载体规模化生产平台包括单克隆稳转细胞株构建体系、符合 GMP 要求的稳定转染技术的细胞株建库病毒载体生产系统（Stable Cell Line Based Viral Secrete System，SCLBVSS）和 3D 多层矩阵式制备系统（3D Multi-layer Matrix Manufacturing System，3DMMMS），适合规模化产业的病毒载体生产体系，具有通量化、产业化生产的优势，其先进性的具体表征包括：

1、病毒载体的生物活性高

感染复数（Multiplicity of Infection，MOI，指转染时需要达到特定转染效率的载体转导单位（TU）与所修饰细胞数量之比）是评价病毒载体生物活性的重要指标之一。一定范围内，病毒载体生物活性越高，感染宿主细胞需要 MOI 越低，每份细胞感染需要的病毒载体量越少。根据灼识咨询数据，行业内用慢病毒载体制备 CAR-T 细胞通常的 MOI 值在 1-10 的范围。发行人临床用药生产中的数据显示，发行人开发的逆转录病毒载体生物活性高，制备 CAR-T 细胞的 MOI 值可达 0.1 左右。

2、病毒载体的批次间的稳定性好

病毒载体批次间的稳定性和均一性对于 CAR-T 细胞制备工艺的稳定尤其重要。相对于瞬时转染技术生产的病毒载体，发行人采用稳转细胞株生产的逆转录病毒载体，生产工艺简单，工艺参数可控性高，批次间稳定性和均一性好。发行人最近 3 个批次的病毒载体生产的载体滴度均高于质量标准，显示发行人的病毒载体规模化生产平台制备的病毒载体有较好的批次间质量稳定性。

3、病毒载体的生产成本低

CAR-T 细胞生产需要 GMP 级别的病毒载体，其成本在 CAR-T 细胞产品成本中一般占较高比例，降低病毒载体成本可有效降低 CAR-T 细胞成本。尽管瞬时转染技术生产的病毒载体在研发阶段具有一定灵活性，但其生产工艺环节多，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，可实现病毒载体的大规模生产。根据发行人测算，**2022 年度**，发行人病毒载体的生产成本占比约 **6.1%**，成本较低。发行人预计后续在产品商业化生产阶段，放大病毒载体生产规模，可进一步降低病毒载体的成本。

4、病毒载体的通量制备能力高

发行人的病毒载体的通量制备能力高，通过规模放大效应可进一步降低单例 CAR-T 产品病毒载体的成本，可有效解决当前病毒载体产能不足的行业痛点。根据灼识咨询数据，目前行业内 2 升规模发酵罐全负荷培养获取的慢病毒载体仅可满足 1 例 CAR-T 产品制备需求。而发行人病毒载体规模化生产平台基于封闭化、模块化的 3D 多层矩阵式细胞培养系统，利用稳转细胞株的高密度培养技术，实现了高滴度病毒载体的生产。发行人病毒载体 1 升生产规模及单批次生产分别可覆盖 40 例、超过 500 例的 CAR-T 产品制备需求，目前年产能可满足超过 10,000 例 CAR-T 产品的生产。

（三）自体型 CAR-T 是个性化治疗，提升产能规模对降低产品成本的作用

患者的细胞和病毒载体是 CAR-T 产品生产的两个关键原料。自体型 CAR-T 产品的细胞来源于患者，只能患者本身使用，具有个性化的特点。自体 CAR-T 产品所需的病毒载体包含特定可表达 CAR 基因的信息。同种产品的病毒载体可批量适用于 CAR-T 细胞的制备，不具有个性化的特点，可进行规模化制备。充足的病毒载体供应是 CAR-T 产品规模化生产的前提。

根据灼识咨询数据，目前国内慢病毒载体生产对接产业化需求，实现大体积病毒载体生产流程复杂、需要符合 GMP 规范的大型设备支持，成本高。慢病毒载体制备常用的瞬时转染技术在大规模制备阶段，需要消耗大量 GMP 级别的质粒和对应量的转染试剂，且需后续去除过量质粒和试剂、浓缩等多个操作，整体成本较高，批次间工艺稳定性和病毒载体质量均一性较难控制和提升。发行人通过稳转工艺制备逆转录病毒载体，

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。发行人目前已实现了病毒载体年产能覆盖超过 10,000 例患者的需求，可通过覆盖未来商业化阶段病毒载体的需求充分摊薄 CAR-T 的生产成本。

五、细胞治疗产品规模化生产和质量检验放行是否为细胞治疗行业的基本要求，属于核心技术的依据。同行业主要公司采用的检测方式，自主检测的意义，是否有利于降低产品成本

（一）细胞治疗产品规模化生产和质量检验放行是否为细胞治疗行业的基本要求，属于核心技术的依据

1、细胞治疗产品合格生产和质量检验放行需满足的要求情况

CDE 对于 CAR-T 药物的审评、审批中，生产和质检是核心环节，有严格的规范和要求。目前，实现商业化的免疫细胞产品主要是 CAR-T 产品，且商业化应用的 CAR-T 细胞治疗产品均为自体细胞来源，属于患者自体细胞作为原料的定制化产品。《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》及《药品生产质量管理规范-细胞治疗产品附录（征求意见稿）》等文件对细胞治疗产品全生产流程进行了规范性要求，鼓励采用密闭系统或设备进行细胞产品的生产操作，若在非密闭系统下，需根据生产操作内容在相应的洁净度级别环境下进行，未对细胞治疗产品规模化生产的产能情况进行规定。在质量检验放行方面，《嵌合抗原受体修饰 T 细胞（CAR-T 细胞）制剂制备质量管理规范》等文件对病毒载体制备及 CAR-T 细胞制备进行了质量管控要求，具体为：每一批用于转导/转染的病毒载体应经过鉴别试验、可复制性病毒（RCR/RCL）检测、无菌试验、内毒素检测、支原体检测等；每批次的 CAR-T 细胞制剂放行检测项目应至少包括无菌检测、支原体检测、内毒素检测、细胞存活率、细胞数量、非 T 细胞表型、效应细胞比率、CAR 转导/转染效率、CAR 基因拷贝数、可复制性病毒以及可能的毒性物质残留等。

2、发行人细胞治疗产品规模化生产平台及质量检验放行平台属于核心技术

（1）细胞治疗产品规模化生产平台实现模块化封闭操作，可支持大规模商业化 CAR-T 生产

发行人细胞治疗产品规模化生产平台开发了可实现细胞制备过程封闭操作的全流程模块式细胞制备系统（Whole Process Modular Cell Manufacturing System，WPMCMS），为临床及商业化生产阶段的 CAR-T 细胞治疗产品质量提供有力保障。发行人细胞治疗

产品规模化生产平台基于相关规定要求，发展了 CAR-T 生产的模块化封闭培养操作工艺，生产过程中的操作按模块进行，每个模块都可以实现全封闭化操作，同时模块化生产可提高生产效率，为未来大规模商业化夯实基础；搭建了各细胞制备单元互不交叉的空气净化系统，在生产场所严格执行人流、物流单向流管控；建立了信息化追溯系统，对所有重要样品、物料和试剂耗材进行管控，有效降低生产过程中出现的交叉和混淆的风险，确保临床期间和未来产品上市后用药的安全；经过多年工艺研究和临床实践，积累了丰富的细胞样品和产品存储及管控经验，已经建立了初具规模的细胞样品和产品存储系统，支持了 4 个临床项目的细胞存储，可保障临床试验及未来产品商业化。此外，发行人在多个 CAR-T 细胞治疗项目的研发过程中，解决了 CAR-T 细胞治疗产品实验室生产技术路线到商业化生产的产能放大难点，已完成技术路线、工艺参数、设备设施、质控体系等技术评估和工艺分析，可满足大规模生产要求。

（2）质量检验放行平台建立了完整的质量保障及检验放行体系并自主开发可复制性病毒培养法检测方法，可实现全流程关键指标的自主检测

发行人围绕 CAR-T 生产流程涉及的重要生产物料、病毒载体、中控样品和产品，制定了严格的内控质量标准，并进行了检验方法的全面深入研究和方法学验证，已具备对重要生产物料、中控样品和产品的自主检验放行能力。发行人自主探索建立了完整的 CAR-T 细胞治疗产品检验放行体系，针对接受 CAR-T 细胞治疗的患者治疗时间窗口短的限制问题，参照监管要求及国际标准，独立建立了针对 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，有力地支持了 4 个在研管线的临床研究。同时，病毒可复制性是病毒载体原料和 CAR-T 细胞治疗产品放行的关键指标之一，需采用经验证的培养法完成复制性病毒检测。发行人自主开发的可复制性病毒检测方法可实现自主检测，无需第三方专业检测机构的支持。该方法达到了与 FDA 一致的灵敏性要求，广泛应用于公司在研管线的研发，且以该检测方法检测放行的多个在研管线已通过 CDE 审核，进入临床试验阶段。

发行人已建立高效的质量检测方法，主要包括：细胞活性检验可以进行多色荧光检测，灵敏度高，特异性强；无菌-呼吸信号法检验可实现全时段检验，具有比药典 5 cfu 更低的检测限度，样品检测量可低至 300μl，灵敏度高，样本耗用少；支原体检测及 RCR 检验的 qPCR 方法可实现 DNA 级别的精度检测。发行人的标准化质量检验平台可以满足商业化规模生产的产品检验放行需求，通过不断的技术进步和方法优化，有望提高检

验通量并降低检验成本，从而惠及更多患者。

综上，细胞治疗产品合格生产和质量检验放行需满足的相关规定要求，发行人在满足产品上市审评、审批的需求前提下，着眼商业化阶段的产品规模化生产及生产成本优化，建立了细胞治疗产品规模化生产平台实现模块化封闭操作，可支持大规模商业化 CAR-T 生产；同时，发行人建立了完善的质量保障及检验放行体系并自主开发可复制性病毒培养法检测方法，全流程自主掌握了 CAR-T 细胞产品放行检测的能力，可实现病毒载体全流程关键指标检测中摆脱委托依赖。细胞治疗产品规模化生产和质量检验放行属于发行人的核心技术。

（二）同行业主要公司采用的检测方式，自主检测的意义，是否有利于降低产品成本

1、同行业检测方式

CAR-T 细胞治疗产品检测，依据生产环节主要分为病毒载体检测和 CAR-T 细胞检测。病毒载体检测主要包括 CAR 种类鉴定、病毒滴度、理化、微生物、可复制性病毒、病毒纯度以及杂质残留等指标，CAR-T 细胞检测主要包括 CAR 种类鉴定、细胞功能、理化、微生物、可复制性病毒以及杂质残留等指标。

CAR-T 细胞及病毒载体质量检测中的关键项目之一是可复制性病毒检测。可复制性病毒检测在 CAR-T 细胞检测中通常采用 qPCR 快检法，而在病毒载体质量检测中的则需采用培养法。通常情况下，行业内企业可自主进行 qPCR 快检法检测，无需委外检测。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。

除可复制性病毒检测之外，行业内企业能实现大部分生产环节中所需检测项目的自主检测。少部分企业的支原体、无菌等项目由于企业自身不具备检测能力或缺乏检测设施设备而委托给第三方机构进行检测。

2、自主检测的意义

由于发行人生产 CAR-T 细胞采用的病毒载体为逆转录病毒载体，仅需在 P2 级别实验室中即可进行检测。发行人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，且检测时效可控。

针对接受 CAR-T 细胞治疗的患者治疗时间窗口短的问题，发行人参照监管要求及国际标准，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。

六、公司报告期末的生产设备情况，生产设备与所披露的核心技术能力和生产能力是否匹配

2021 年下半年，发行人符合 GMP 标准的金山生产基地竣工投入使用。此后，发行人通过大量的工艺转移试验，将符合 GMP 要求的自动化、封闭化及规模化病毒生产工艺、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，并利用前述生产基地开展 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症 II 期临床试验用药的制备，后续也将进行其他管线临床试验药品的制备。截至报告期末，发行人固定资产中实验专用设备账面原值为 **10,640.21 万元**、账面价值为 **6,400.37 万元**，其中生产用设备账面原值为 **6,305.03 万元**、账面价值为 **4,946.35 万元**。发行人具备未来商业化生产 CAR-T 产品的技术及能力，生产设备能够满足现阶段临床试验用药生产需要。

截至 2022 年末，发行人主要生产设备数量与对应生产过程、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）	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**	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	
	3	封管机	4	
	4	灌装系统	2	
	5	细胞计数仪	2	
CAR-T 细胞主要生产设备	1	细胞处理仪	14	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 产品制备
	2	无菌接管机	**16**	
	3	磁力架	**14**	
	4	细胞计数仪	**14**	
	5	离心机	**19**	
	6	**LMS 监测系统**	**1**	
	7	双扉脉动真空灭菌柜	3	
	8	二氧化碳培养箱	**28**	
	9	全自动洁净服洗衣机	4	

生产模块	序号	主要设备名称	设备数量（台）	生产能力匹配情况
	10	便携式热合机	**16**	
	11	生物安全柜	**17**	
	12	尘埃粒子计数器	**7**	
	13	浮游菌采样器	**7**	
	14	过氧化氢灭菌机	3	
	15	**蒸汽灭菌器**	**1**	
	16	降温仪	2	
质检设备	1	流式细胞仪	2	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**	
	3	无菌隔离器	2	
	4	荧光定量 PCR 仪	**2**	
	5	生物安全柜	27	
	6	双扉脉动真空灭菌柜	2	
	7	离心机	9	
	8	**电导率测试仪**	**1**	
	9	细胞计数仪	4	
	10	尘埃粒子计数器	4	

注：主要生产设备指截至报告期末账面原值合计超过 30 万元的生产设备

病毒载体主要生产设备与核心技术能力匹配。发行人采用稳定转染技术生产病毒载体，针对进入临床阶段的在研产品发行人已筛选出单克隆稳转细胞株，通过放大培养形成三级细胞库，分别为种子细胞库、主细胞库和工作细胞库。在病毒生产时，发行人从工作细胞库中取出细胞株进行扩大培养后，经过纯化浓缩等步骤后即可收取病毒载体。发行人建立的 3D 多层矩阵式细胞培养系统通过细胞培养袋中片状载体的三维结构，在生物反应器上实现稳转细胞株的高密度扩大培养。

CAR-T 主要生产设备与核心技术能力匹配。发行人 CAR-T 生产工艺通过模块化的生产设备、一次性封闭的管路和培养袋等操作实现。每个工序实际操作完成后，细胞转入 CO_2 培养箱培养，其他的设备处于空置状态，上一批处理完成后，对生产操作间的环境和设备清场消毒后，转入下一批产品的处理。故依据发行人的 CAR-T 生产工艺流程每个生产操作间按照同期培养时最大批次数配备相应的 CO_2 培养箱数量，其余设备仅配备一套，实现模块化封闭处理。

综上，截至报告期末，发行人符合 GMP 要求的自动化、封闭化及规模化病毒生产工艺、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，报告期末的生产设备与所披露的核心技术能力匹配，具备商业化生产能力。截至 2022 年末可达到 650 例/年的 CAR-T 产品制备产能，**未来**全部车间投入使用后预计年产能可达 2,600 例/年，能够满足产品初上市后商业化生产需要。

七、公司目前临床用药的生产方式，后续商业化生产所使用的设备、材料和工艺，与现有生产设备和临床用药生产要求的差异，公司针对商业化后生产能力的解决措施和规划，对商业化时间和产品价格的影响，募集资金的投向和使用计划与产品商业化进度的匹配情况

（一）公司目前临床用药的生产方式，后续商业化生产所使用的设备、材料和工艺，与现有生产设备和临床用药生产要求的差异

发行人目前临床用药的生产方式为封闭式模块化生产。进入确证性临床阶段的 CAR-T 细胞治疗产品的生产工艺、主要材料、核心参数等均已基本确定，生产设施及设备均按《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》及《药品生产质量管理规范-细胞治疗产品附录（征求意见稿）》等相关要求进行配置。发行人后续的商业化生产方式所使用的设备和材料，与目前临床用药生产所使用的设备和物料要求不存在重大差异。

（二）公司针对商业化后生产能力的解决措施和规划，对商业化时间和产品价格的影响

目前，发行人已建成位于上海市金山工业区金流路 1438 号 7 幢的 CAR-T 细胞制备中心，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 个细胞生产间。截至 2022 年底有 14 个细胞生产间投入使用，剩余 42 个细胞生产间在未来 3 年内陆续投入使用。金山 CAR-T 细胞制备中心总体规划产能约 2,600 例/年，预计可满足未来产品上市后商业化初期的市场需求。发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症管线预计于 2023 年**三季度**申报 NDA，于 2024 年获批上市，金山 CAR-T 细胞制备中心可满足发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症上市后商业化初期的市场需求。预计随着发行人的 CAR-T 细胞治疗产品上市后产能的提升，CAR-T 细胞治疗产品的生产效率提高，可使产品生产成本逐渐降低。

综上，发行人已针对商业化后生产能力进行布局及规划，对产品商业化时间无重大

影响，预计随着发行人的 CAR-T 细胞治疗产品上市后产能的提升，CAR-T 细胞治疗产品的生产效率提高，可使产品生产成本逐渐降低，发行人可考虑更灵活的定价策略，提升产品的商业竞争力。

（三）募集资金的投向和使用计划与产品商业化进度的匹配情况

发行人本次发行的募集资金共计 253,948 万元，主要用于肿瘤免疫细胞治疗产品研发项目、总部及产业化基地（一期）项目及补充流动资金。发行人已建立了募集资金专项存储制度，募集资金将存放在发行人董事会决定的专项账户，并将严格按照相关规定管理和使用募集资金。募集资金投资项目与发行人现有经营规模、财务状况、技术水平和管理能力相适应，符合国家产业政策、环保政策及其他相关法律、法规的规定。

发行人位于金山的生产基地的总体规划产能约 2,600 例/年，可满足发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症上市后商业化初期的市场需求，随着发行人的 CAR-T 细胞治疗产品上市后销量的提升，未能满足的商业化及临床试验阶段的产能需求将在总部及产业化基地得以实现。发行人本次募投项目总部及产业化基地（一期）项目，计划投资金额约 60,256 万元，其中细胞药物高端制造中心的建筑工程作为细胞治疗产品的预留厂房，可为未来商业化后更大规模生产奠定基础。

八、免疫细胞治疗产品知识产权保护的主要内容，CAR 结构及各功能域的设计、生产是否存在知识产权保护，公司相关产品的研发设计和生产是否基于或有赖于第三方知识产权，是否需取得第三方授权，是否存在侵权风险，对公司相关产品的影响

（一）免疫细胞治疗产品知识产权保护的主要内容，CAR 结构及各功能域的设计、生产是否存在知识产权保护

1、免疫细胞治疗行业知识产权保护的主要内容

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，具体情况如下：

（1）前端技术研发

前端技术研发相关的专利主要针对 CAR 结构及各功能域的设计等技术进行保护，创新性主要体现于 CAR 结构、新抗体序列、适用于免疫细胞治疗的新靶点及双/多靶点 CAR。

（2）产业链布局

产业链布局相关的专利主要针对 CAR-T 产品相关的病毒、细胞的制备及放行检测方法等技术、临床应用进行保护，创新性主要体现于免疫细胞分选活化方法、CAR 转导免疫细胞的方法、病毒载体规模化生产方法、CAR-T 免疫细胞治疗产品检测放行方法以及相关物料和设备、组合疗法及给药方案。

（3）平台型技术

平台型技术相关的专利主要针对抗体筛选技术、基因编辑技术等技术进行保护，创新性主要体现于测序分析方法、抗体功能检测评价方法、CAR 或 CAR-T 细胞功能检测评价方法、用于 CAR-T 制备的基因编辑核酸酶结构等。

2、发行人主要知识产权保护的情况

截至 **2022 年 12 月 31 日**，发行人共拥有境内已授权发明专利 **20** 项，申请中发明专利 **60** 项，具体情况如下：

（1）前端技术研发

前端技术研发方面，发行人主要积累了多种 CAR 结构及各功能域设计的相关技术，前述技术成果均通过专利或商业秘密的形式进行保护。截至 **2022 年 12 月 31 日**，发行人共拥有与 CAR 结构及各功能域设计相关的 **20** 项已授权境内发明专利，申请中境内发明专利 **38** 项。

（2）产业链布局

产业链布局方面，发行人主要积累了 CAR-T 产品相关的病毒、细胞的制备及放行检测方法、临床应用等相关技术，前述技术成果部分通过商业秘密的形式进行保护，发行人亦对相关技术的专利保护进行了布局。截至 **2022 年 12 月 31 日**，发行人病毒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；放行检测技术对应的申请中境内发明专利共 **2** 项；相关物料对应的申请中境内发明专利共 1 项，组合疗法对应的申请中境内发明专利共 1 项。

（3）平台型技术

平台型技术方面，发行人主要积累了 CAR 或 CAR-T 细胞功能检测评价方面的相关技术，前述技术成果部分通过商业秘密的形式进行保护，发行人亦对相关技术的专利保

护进行了布局。截至 **2022 年 12 月 31 日**，发行人在 CAR 或 CAR-T 细胞功能检测及评价方面的申请中境内发明专利共 10 项。

（二）公司相关产品的研发设计和生产是否基于或有赖于第三方知识产权，是否需取得第三方授权，是否存在侵权风险，对公司产品的影响

研发设计方面，发行人自主研发并建立了抗体筛选和验证平台及 CAR 结构设计平台，基于以上两个平台，发行人布局了包括 10 个产品的 11 个研发管线，其中涉及的技术均通过专利或商业秘密的形式进行保护。除尚处于临床前研发阶段的在研管线 HR014 系与 CytoImmune Therapeutics, LLC.（以下简称“CytoImmune”）合作研发外，发行人其他管线均无需取得第三方授权，且已进入临床试验阶段的研发管线的 CAR 结构均由发行人自主研发并均已获发明专利授权或处于专利实质审查阶段。

发行人对已进入临床试验阶段的研发管线的核心技术方案，即靶点为 CD19 的 HR001、靶点为 BCMA 的 HR003，靶点为 CD19-CD22 的 HR004 的 CAR 序列、载体工具及工序，已委托北京市嘉源律师事务所上海分所进行了专利自由实施调查（以下简称“FTO 分析”）。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》，截至 2022 年 6 月 30 日，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。

生产方面，发行人与生产相关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及质量检验放行平台包含的关键技术均系发行人自主研发并通过商业秘密的形式进行保护，同步进行了专利保护的布局，不存在通过第三方授权进行生产的情况。

此外，为防范知识产权侵权风险，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。同时，发行人在开展研发工作前，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；对于已获临床试验批件的研发管线（HR001、HR003 及 HR004）对应的核心技术，HR001 和 HR003 产品的核心技术对应的专利已获发明专利授权，HR004 的核心技术对应的发明专利目前在实质审查阶段。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。

综上，研发设计方面，发行人已进入临床试验阶段的研发管线的 CAR 结构均由发行人自主研发并均已获发明专利授权或处于专利实质审查阶段；生产工艺方面，与生产相关的关键技术（病毒载体规模化生产工艺、细胞治疗产品规模化生产工艺及质量检验放行等）均为发行人自主研发并通过商业秘密的形式进行保护；除尚处于临床前研发阶段的在研管线 HR014 系与 CytoImmune 合作研发外，发行人在相关产品的研发设计和生产过程中不涉及第三方授权。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。

九、请结合上述问题，说明公司是否具有明显技术优势，并根据实际情况揭示相关风险

（一）发行人已建立高效的 CAR 结构设计平台，可设计不同结构的 CAR 分子

发行人建立了高效的传统 CAR 结构技术设计、验证体系。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 CD8α/CD28 的铰链区/共刺激域结构，并在 CD3ζ 信号转导结构域进行了优化调整。在此基础上，发行人考虑降低免疫逃逸、提高肿瘤清除效率、提升患者疗效和长期获益，进一步设计了同时靶向 CD19 及 CD22 抗原的串联双 CAR 结构，采用该结构的 HR004 成为国内首个获批临床试验的 CD19/CD22 双靶点 CAR-T 细胞治疗产品。

在传统 CAR 结构基础上，发行人开发了可同时识别肿瘤不同抗原的双特异性 Dualstim CAR®；整合序列优化的免疫调控因子的 Thunderball CAR；应用工程化免疫细胞扩增刹车系统（EIEBS）的 CAR 等技术，可增强并延长了 CAR-T 细胞在体内抗肿瘤效果、增强 CAR-T 细胞治疗产品对实体肿瘤的疗效及体内阻断 CAR-T 细胞不良反应的发生。

（二）发行人已建立病毒载体规模化生产平台，可通量化制备生产生物活性高、批次间稳定性好、生产成本低的病毒载体

病毒载体规模化生产平台可实现批次间稳定、规模化、封闭化的病毒载体制备，病

毒载体生物活性高、批次间稳定性好、生产成本低，基于该平台，发行人独立承担了国家工业和信息化部为推进制造业高质量发展而设立的国家级高质量发展专项（短缺药）项目。发行人的病毒载体的通量制备能力高，通过规模放大效应可进一步降低单例 CAR-T 产品病毒载体的成本，可有效解决当前病毒载体产能不足的行业痛点。

（三）发行人已建立细胞治疗产品规模化生产平台和质量检验放行平台，可满足产品商业化后大规模生产需求

发行人细胞治疗产品规模化生产平台开发了可实现细胞制备过程封闭操作的全流程模块式细胞制备系统，为临床及商业化生产阶段的 CAR-T 细胞治疗产品质量提供有力保障。

发行人建立了质量检验放行平台，并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，从而在全流程关键指标检测中摆脱委托依赖。发行人围绕 CAR-T 生产流程涉及的重要生产物料、病毒载体、中控样品和产品，制定了严格的内控质量标准，并进行了检验方法的全面深入研究和方法学验证，已具备对重要生产物料、中控样品和产品的自主检验放行能力。发行人的标准化质量检验平台可以满足商业化规模生产的产品检验放行需求，通过不断的技术进步和方法优化，有望提高检验通量并降低检验成本，从而为市场提供有价格竞争力的产品，惠及更多患者。

综上所述，发行人具有明显技术优势。

发行人在招股说明书“第三节 风险因素”之“二、与行业相关的风险”中补充披露如下：

“

（四）对于进口设备及耗材存在一定依赖的风险

免疫细胞治疗的开发技术难度大，工艺稳定性要求高，但受限于国内上游行业的技术发展水平，其所需的关键生产设备和关键试剂耗材目前主要由欧美等发达国家供应。免疫细胞治疗的研发与生产对于进口设备及耗材存在一定依赖，核心环节的国产化率较低。

公司从事的免疫细胞治疗研发与生产的部分流程需在符合GMP标准的生产环境下进行，且需保证对生产过程的质量控制，因此对于关键设备及耗材，公司主要采购知名

的国外品牌。由于关键设备和物料的总体国产率不高，若该等材料和设备的采购价格快速上涨，而导致公司产品生产成本提高，使得公司商业化进程受阻，或该等国外设备和耗材由于贸易摩擦因素而对中国企业限制销售，或由于进口时效性导致无法及时供应，则公司免疫细胞治疗的研发与生产将可能受到不利影响。

”

十、请保荐机构和发行人律师核查问题（7）并发表明确意见；请保荐机构对发行人是否具有明显技术优势发表明确意见

请保荐机构和发行人律师核查问题（7）并发表明确意见

（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、获取并查阅发行人与 CytoImmune 签署的许可协议，了解发行人合作研发管线的情况；

2、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》；

3、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；

4、检索**中国**裁判文书网（https://wenshu.court.gov.cn/）、中国执行信息公开网（http://zxgk.court.gov.cn/）、中国市场监管行政处罚文书网（https://cfws.samr.gov.cn/）、信用中国（https://www.creditchina.gov.cn/）、企查查（https://www.qcc.com/），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；

5、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 12 月 31 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有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：

1、发行人已进入临床试验阶段的 HR001、HR003 及 HR004 产品的 CAR 序列，其

使用的载体和工序流程，不存在侵犯第三方中国授权专利的情形。

2、发行人对其 CAR-T 产品的研发设计和生产所涉及的核心技术方案拥有自主知识产权，并通过申请专利或商业秘密的形式予以保护。

3、除尚处于临床前研发阶段的在研管线 HR014 系与 CytoImmune 合作研发外，发行人在相关产品的研发设计和生产过程中不涉及第三方授权；对于 CAR-T 产品的研发设计和生产，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。

十一、请保荐机构对发行人是否具有明显技术优势发表明确意见

（一）核查程序

1、访谈发行人管理层及研发部负责人，了解发行人在抗体筛选和验证、CAR 结构设计、病毒载体制备技术等方面取得的主要成果及技术优势；

2、访谈发行人管理层、研发部和生产部负责人，了解发行人在细胞治疗产品规模化生产平台和质量检验放行平台取得的主要成果及技术优势；

3、就核心产品研发计划、产品管线布局和临床试验进展情况等查阅发行人的相关资料，如临床试验总结报告、临床试验方案、CDE 沟通会议纪要等；

4、获得发行人的专利清单并查询国家知识产权局网站，了解发行人核心技术知识产权情况；

5、查阅行业研究机构灼识咨询提供的研究报告等，了解免疫细胞疗法研发的主要难点和技术壁垒、行业主流技术路径等；

6、查阅行业监管部分发布的公告、行业研究资料和统计资料，了解目前免疫细胞治疗行业的主要法律法规及政策、发展现状及发展趋势、主要竞争格局等；

7、通过公开渠道查询已上市及在研产品的临床试验结果及生产情况，与发行人核心产品的临床试验及生产情况进行比较。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为发行人在免疫细胞治疗上存在明显技术优势。

问题五 关于核心技术来源

根据申报材料及公开信息，（1）发行人核心技术人员为黄飞等五人，但未具体说明上述核心技术人员在发行人主要研发管线和核心技术形成过程中的作用。黄飞入职前从事小分子药物研究、何凤从事广谱性细胞免疫治疗研究以及王海鹰从事疾病动物模型研究，发行人未说明核心技术人员在肿瘤免疫细胞治疗行业的从业经历或研发成果；（2）报告期内，发行人首席科学家 HONGMING HU（胡红明）离职；李启靖为发行人创始股东上海寓庸的大股东，目前通过上海寓庸持有发行人约 10%的股权。Pin Wang（王品）曾任发行人董事，于 2021 年退出。李启靖和 Pin Wang（王品）曾任发行人科学顾问委员会顾问；（3）保荐工作报告称，李启靖本人自始未参与发行人及其子公司的研发活动，发行人及子公司的技术路线、专利技术等研发成果均与李启靖无关。发行人及其子公司专利所涉及的技术来源、技术路线、专利技术等研发成果均与 Pin Wang（王品）无关；（4）公开信息显示，发行人 2016 年 5 月申请的“靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途”发明专利的第一发明人为李启靖。靶向 CD19 的 CAR-T 为发行人目前研发进度最快的产品。HONGMING HU（胡红明）、李启靖和 Pin Wang（王品）均为肿瘤免疫治疗领域教授或专家，李启靖和 Pin Wang（王品）为发行人主要产品早期主要研发人员，目前为另一家肿瘤免疫细胞治疗企业核心团队成员；（3）发行人设立于 2015 年 7 月，而发行人名下大部分已获授权的发明专利申请时间为 2016 年 12 月之前，该等发明专利涉及的发明人主要为黄飞、何凤、王海鹰、金涛及史子啸等。发行人及保荐机构认为上述人员在原单位从事的研发内容和方向与发行人存在较大差异，上述发明专利不属于职务发明；（4）发行人从上科大处获得“一种泛素化缺失的嵌合抗原受体及其用途”相关的专利及技术许可。

请发行人说明：（1）公司主营业务演变情况，主要研发管线和核心技术研发形成的关键节点，现有的核心技术人员在免疫细胞治疗领域的从业经历或研发经验，在上述管线和技术形成过中的具体作用；（2）HONGMING HU（胡红明）在公司主要研发管线和核心技术研发形成过程中的作用，离职原因、去向以及对公司技术产品研发的影响。李启靖和 Pin Wang（王品）是否曾在公司担任其他职务或实质参与公司技术产品研发，若是，请参照上述问题进行说明；（3）黄飞、何凤、王海鹰、金涛及史子啸等人自原单位离职和入职公司的时间，作为发明人的发明专利情况，从事上述专利研发的时间和过程。上述人员在原单位从事的研发内容和方向与公司存在较大差异，

但入职一年后即完成多项公司所需技术的研发并申请专利的合理性，相关专利技术是否具有较高的技术门槛，相关专利技术是否由上述人员实际主要研发完成，是否存在争议或潜在纠纷；（4）公司主要研发团队是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，是否存在争议或潜在纠纷。公司核心技术、主要产品相关知识产权是否存在争议或潜在纠纷；（5）金涛及史子啸目前的任职情况，作为多项专利发明人但未被认定为核心技术人员的原因；（6）研发管线、发明专利和发明人三者间的对应关系；（7）“一种泛素化缺失的嵌合抗原受体及其用途”在公司技术产品中的作用，授权使用费情况。

请保荐机构和发行人律师核查上述问题，说明核查过程、核查依据和核查结论，并发表明确意见。

请保荐机构说明：认为李启靖未参与发行人及其子公司的研发活动，发行人及子公司的技术路线、专利技术等研发成果均与李启靖无关的核查过程和核查依据，是否符合实际情况。

请保荐机构内核部门对上述问题发表意见。

回复：

一、公司主营业务演变情况，主要研发管线和核心技术研发形成的关键节点，现有的核心技术人员在免疫细胞治疗领域的从业经历或研发经验，在上述管线和技术形成过中的具体作用

（一）公司主营业务演变情况，主要研发管线和核心技术研发形成的关键节点

发行人自设立以来，专注于突破性免疫细胞治疗产品研发与生产，主要聚焦恶性血液病和实体肿瘤等治疗领域。发行人的主营业务及主要研发管线和核心技术研发形成主要分为三个阶段。

1、技术积累期（2015 年至 2017 年）：掌握 CAR-T 核心技术，完成首条管线 IND 申报

2012 年，首例儿童急性淋巴细胞白血病（ALL）患者的 CD19 CAR-T 临床试验疗效公开后，伴随着早期 CAR-T 技术在肿瘤治疗中的效果呈现，国内外陆续出现了由免疫学、病毒学、药学及生物学等领域的人才组建 CAR-T 研发团队，集合来自不同专业

背景的研发力量，整合各自的专业知识，进行 CAR-T 产品的研发。2015 年 7 月，发行人正式设立。在设立初期，发行人以 CD19 和 BCMA 等在国际上被临床验证有效的靶点作为重点研究方向，启动 CAR-T 细胞治疗项目立项和技术开发验证。

在研管线方面，发行人结合 CAR-T 行业前沿确立了靶向 CD19 的 HR001、靶向 CD19-CD22 的双靶点 HR004 以及靶向 BCMA 的 HR003 等 3 个在研产品的 4 条在研管线。在完成初步药效学验证后，发行人先后申请专利“靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途”（201610377871.4）、“靶向 CD19-CD28-tEGFR 的嵌合抗原受体及其用途”（201611026631.6）、“一种混合 CART 细胞的制备方法和应用”（201611202661.8）、“靶向 CD19 和 CD22 嵌合抗原受体及其用途”（201810503222.3）及“靶向 BCMA 的嵌合抗原受体及其用途”（201610932365.7）等 CAR 结构设计相关的发明专利。2017 年 12 月，发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症管线 IND 申请取得 CDE 受理。

核心技术方面，发行人在早期研发过程中积累并掌握了 CAR-T 药物研发的核心技术，具体如下：

（1）在 CAR 结构设计方面，发行人自主掌握了传统 CAR 结构设计技术，并尝试在 CAR 结构中引入“安全开关”等设计，申请了 26 项与 CAR-T 结构设计相关的发明专利。

（2）在病毒载体生产方面，发行人经过一系列试验研究确定了稳转细胞株的病毒工艺，初步建立了三级细胞库，并申请了 1 项病毒制备技术相关的发明专利。

（3）在细胞治疗产品生产方面，发行人研发团队形成了稳定的 CAR-T 细胞制备工艺。

（4）在质量检验放行方面，发行人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，初步形成质量检验放行平台。

综上，设立之初，发行人确立了 4 条在研产品管线，在早期持续研发过程中积累并掌握了 CAR-T 药物研发的核心技术，初步形成了质量检验放行平台，并于 2017 年 12 月取得 CDE 对 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症管线 IND 申请的受理。

2、平台成型期（2018 年至 2021 年）：部分管线进入临床 II 期，整合搭建五大核心技术平台，布局商业化大批量生产的关键技术研发

发行人设立满三年后，逐渐进入平台成型期，持续推进在研管线 HR001、HR003、HR004 并取得如下进展：

HR001 方面，HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 适应症管线于 2018 年 2 月获 CDE 受理 IND 申请，同年 6 月取得临床试验批件，2019 年 6 月完成首例 I 期临床试验患者入组。HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症管线于 2018 年 6 月取得临床试验批件，同年 11 月完成首例 I 期临床试验患者入组；于 2021 年 10 月完成首例 II 期临床试验患者入组。

HR003 方面，HR003 于 2018 年 5 月获 CDE 受理 IND 申请，同年 12 月取得临床试验批件，2019 年 7 月完成首例 I 期临床试验患者入组。

HR004 方面，HR004 于 2020 年 10 月获 CDE 受理 IND 申请，2021 年 1 月取得临床试验批件。

新增管线方面，发行人开展了一系列针对 CD70、CD276 靶点以及 NK 细胞治疗产品的研究，确立了 HR010、HR011、HR012、HR018 在研管线；为缩短 CAR-T 细胞制备时长，发行人研发团队自主研发了能够实现在 48 小时内完成产品制备的 DASH CAR-T，并形成了 HR016、HR017 研发管线，相关技术内容归纳整理后申请专利“一种快速制备 T 细胞的方法”（202210705608.9）。

核心技术方面，发行人对已掌握的核心技术进行梳理整合及进一步拓展，逐渐形成并完善了抗体筛选和验证平台、CAR 结构设计平台、质量检验放行平台，且开始进行病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台的研发，开始设立以五大核心技术平台为基础的研发体系，主要功能如下：

（1）抗体筛选和验证平台：发行人建立了基于生物膜干涉技术的生物分子相互作用研究平台，在无需荧光标记的情况下可将生物反应转化为信号，并能准确地测定抗体的亲和力大小，形成了抗体功能验证评价体系；并搭建了 10^9-10^{11} 库容的全人源抗体库及纳米抗体库，可对人或其他动物的 B 细胞抗体进行体外建库筛选，实现稳定性好及特异性强的抗体高效筛选。利用前述平台的技术，发行人研发团队成功筛选出新的抗体序列，先后申请包括“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）及“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）在内的 6 项发明专利。前述专利被应用在发行人 HR011、HR012 及 HR018 研发管线中。

（2）CAR 结构设计平台：发行人在传统 CAR 结构设计技术的基础上，申请了 27 项 CAR 结构设计相关的发明专利；此外，发行人进一步开发了 Dualstim CAR®及 Thunderball CAR 技术，并在 HR011 CAR-T 在研管线中率先应用 Thunderball CAR 技术，改善肿瘤微环境，增强 CAR-T 细胞治疗产品对实体肿瘤的疗效。

（3）病毒载体规模化生产平台：发行人在三级细胞库基础上，形成全套稳转细胞株构建、筛选及质控体系，开始研发符合 GMP 要求的自动化、封闭化及规模化生产工艺，用以满足未来产品商业化后大规模病毒载体制备的需求。开发相关技术的过程中，发行人先后申请“一种检测 CAR 病毒相关滴度的方法”（201811264042.0）等 3 项发明专利。

（4）细胞治疗产品规模化生产平台：发行人在早期形成的 CAR-T 细胞制备工艺基础上，开始逐步开发 CAR-T 细胞生产的模块化、封闭化制备系统，搭建可以满足商业化规模生产需求的生产基地。开发相关技术的过程中，发行人先后申请细胞制备技术相关发明专利“一种 CART 细胞制备方法”（201810888988.8）以及物料相关发明专利“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）。

（5）质量检验放行平台：发行人在独立开发的可复制性病毒的检测方法基础上，进一步完善了检测流程和质量控制体系，以满足商业化规模生产的检验需求，相关技术内容整理归纳后，先后申请“用于输注的 CART 细胞放行检测方法”（201811362960.7）及“一种 CART 细胞冻存液检定方法”（201811362945.2）放行检测相关的发明专利。

综上，2018 年后，发行人 HR001、HR004、HR003 产品管线全部进入临床试验阶段，并确立了 HR010、HR011 及 HR012 等新增在研管线，共累计申请了 46 项发明专利，并获得了 16 项发明专利授权。此外，发行人对已掌握的核心技术进行梳理整合及进一步拓展，逐渐形成并完善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、质量检验放行平台五大核心技术平台，布局商业化大批量生产的关键技术研发。

3、商业化转型期（2022 年至今）：核心技术及工艺完成向生产基地的转移，具备商业化生产 CAR-T 产品的技术及能力，在研管线商业化加速推进

自 2022 年以来，发行人进入商业化转型期。在研管线方面，HR001 **治疗 r/r B-NHL 适应症已完成 II 期临床试验**，HR003 于 2022 年 8 月完成首例 II 期临床试验患者入组，HR004 处于临床试验 I 期患者入组阶段，临床试验进展顺利，**且 HR010 的 IND 申请已于 2023 年 4 月 19 日获受理**。截至 **2022 年 12 月 31 日**，发行人申请了 7 项发明专利，获得了 **4** 项发明专利授权，对研发成果进行保护。

核心技术平台方面，2022 年 1 月，发行人完成了病毒液工艺技术转移，将符合 GMP 要求的自动化、封闭化及规模化病毒生产工艺、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张江实验基地转移至金山生产基地，形成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。发行人利用前述生产基地开展 HR001 r/r B-NHL 适应症 II 期临床试验用药的制备，后续也将进行其他管线临床试验药品的制备以及商业化生产。至此，发行人具备商业化生产 CAR-T 产品的技术及能力。

（二）现有的核心技术人员在免疫细胞治疗领域的从业经历或研发经验，在上述管线和技术形成过中的具体作用

发行人现有核心技术人员在免疫细胞治疗领域的从业经历或研发经验以及在上述管线和技术形成过中的具体作用如下：

姓名	在免疫细胞治疗领域的从业经历或研发经验	从业经历或研发经验与从事细胞治疗产品研发的相关性	在已披露管线和技术形成中的具体作用
黄飞	黄飞拥有药物化学博士学位及超过 15 年生物化学及分子生物学博士后、肿瘤及细胞治疗研究经历。黄飞在攻读博士以及赴美深造期间，对细胞生物学、免疫学及动物实验领域进行深度研究，积累了分子克隆和免疫学领域的研发经验，陆续在期刊发表文章。2014 年，黄飞在 Nature 上发表文章：Transcript-RNA-templated DNA recombination and repair。文章表明黄飞运用分子克隆的经验将 RAD51 基因序列嵌入质粒 DNA，并将其导入 E. Coli 和 Yeast，用于 RAD51 蛋白的表达和纯化，并用这些蛋白完成了文章中数个关键的生物化学和分子生物学实验。 2014 年，黄飞在 Nature Communications 上发表文章：HOP2-MND1 modulates RAD51 binding to nucleotides and DNA。文章表明黄飞用分子克隆手段设计了含野生型和 K133A 突变型的 RAD51 基因序列的质粒 DNA 结构，并用于蛋白表达和纯化，通过比较 Hop2-MND1 对这两种蛋白 ATP 水解能力影响的差异化分析，揭示了 HOP2-MND1 可以促进 RAD51 蛋白介导的 DNA 同源修复。 2012 年，黄飞在 Journal of Medicinal Chemistry 上发表文章：Inhibition of homologous recombination in human cells by targeting RAD51 recombinase。文章表明黄飞利用其丰富的细胞培养和免疫荧光等经验，用实验揭示了 B02 可有效阻止肿瘤细胞中 RAD51 Foci 在 DNA 损伤区域的形成，从而削弱肿瘤细胞 DNA 修复的能力，增强抗肿瘤药物对肿瘤细胞的杀伤能力。 2014 年，黄飞在 Plos One 上发表文章：A small molecule inhibitor of human RAD51 potentiates breast cancer cell killing by therapeutic agents in mouse。文章表明黄飞利用其丰富的免疫组化、免疫荧光经验，在小鼠组织水平观察到 B02 能够阻止 RAD51 在肿瘤细胞 DNA 损伤位置的募集（即形成 RAD51 foci）；同时，动物实验中肿瘤模型数据显示 B02 能显著增强顺铂等化疗药物对肿瘤细胞的杀伤能力。	黄飞在美国博士后研究期间主要利用细胞生物学、分子生物学等手段，从事小分子化合物对靶蛋白的调控机制及其在肿瘤领域的应用研究，在此期间积累了丰富的研究经验，并通过参加宾夕法尼亚大学 Carl June 等 CAR-T 专家组织的学术交流，对 CAR-T 产生浓厚兴趣，接触并深入学习 CAR 结构设计的前沿知识。黄飞归国后在陆军军医大学第二附属医院全军肿瘤研究所从事小分子抑制剂调控免疫相关靶点等免疫学研究，丰富了免疫学相关的知识储备和研发经验。由于看好 CAR-T 等细胞治疗手段在肿瘤治疗领域的突出疗效，在 2015 年加入发行人研究团队并在发行人成立之初主要负责 CAR 结构设计等 CAR-T 技术的开发工作，依托细胞生物学、分子生物学、免疫学的专业基础，通过组织团队进行大量文献调研，并结合在海外积累的 CAR 结构设计的前沿知识，设计了发行人首个 CAR-T 产品 HR001 的 CAR 序列（RV-CD19-CD28ζ）。此后黄飞继续参与发行人 CAR 结构设计方案的制定，解决在实施过程中遇到的重大问题，同时全面负责发行人研发等经营管理工作。	**在已披露管线研发中产生的具体作用：** 1、与王海鹰、何凤带领技术团队完成 HR001 管线研发的 CAR 结构设计以及前期药效学试验。 2、与王海鹰带领技术团队完成 HR004、HR003 管线研发的 CAR 结构设计以及前期药效学试验。 3、带领技术团队完成全人源及鼠源单链抗体序列的靶向 BCMA 的嵌合抗原筛选，相关技术被用于 HR012 管线研发中。 **在核心技术平台形成中产生的具体作用：** 1、主持早期 CAR 结构设计平台搭建方案的制定，带领王海鹰及技术团队完成第一批产品的 CAR 结构设计、申请第一批核心发明专利，并指导平台搭建过程中技术问题的解决。 2、带领何凤及技术团队初步确定了稳转细胞株的病毒制备工艺技术，建立了三级细胞库。并在后续的工艺的开发中，实现了病毒载体生物反应器的封闭化生产，逐步搭建并完善病毒载体规模化生产平台，作为项目负责人承担了工信部国家级高质量发展专项（短缺药）项目。 3、指导何凤及技术团队搭建细胞治疗产品规模化生产平台、质量检验放行平台，顺利实现细胞治疗产品的封闭化制备、全程可追溯、规模化生产及自主掌握关键检验放行方法；指导王海鹰及技术团队搭建抗体筛选与验证平台，顺利实现稳定性好及特异性强的抗体高效筛选、高效完成抗体的亲和力及特异性验证。在平台搭建及完

姓名	在免疫细胞治疗领域的从业经历或研发经验	从业经历或研发经验与从事细胞治疗产品研发的相关性	在已披露管线和技术形成中的具体作用
	2014 年 3 月至 2015 年 6 月，黄飞在陆军军医大学第二附属医院全军肿瘤研究所担任研究员，从事小分子抑制剂调控免疫相关靶点等免疫学研究。 2015 年黄飞参与发行人筹建并在发行人成立之初主要负责 CAR 结构设计等 CAR-T 技术的开发工作，截至 **2022 年 12 月 31 日**，黄飞作为主要专利发明人取得 **17** 项发明专利授权，作为合作单位项目负责人主持国家自然基金委员会“光敏纳米颗粒远程激活 CAR-T 细胞免疫应答规避脱靶效应研究”等科研项目。 黄飞现任发行人董事、总经理，承担发行人包括研发在内的全面经营管理工作。		善过程中参与重大技术问题的解决。
王丹红	王丹红拥有血液内科学历背景，自 1990 年起，先后在中国人民解放军第 307 医院、解放军全军造血干细胞研究所、中国人民解放军第 307 医院移植科任职，主要从事血液内科的临床工作，在急慢性白血病，多发性骨髓瘤及难治复发性白血病的治疗方面具有丰富的临床经验，专业特长为恶性血液病及肿瘤的细胞免疫治疗。 王丹红于 2017 年加入公司，现任首席医学官，主要负责临床试验策略制定、方案执行、试验管理等工作。	王丹红长期从事血液瘤临床治疗工作，积累了丰富的临床治疗经验，为加入发行人后带领医学团队进行管线的临床试验相关工作提供了有力的支持。	**在已披露管线研发中产生的具体作用：** 带领医学团队负责制定发行人全部管线的临床试验的开发策略、临床方案设计与执行、临床运营、临床试验研究数据的分析总结、临床研发及临床试验项目的合规与风险管控、监管临床试验的药物警戒等工作。
李国栋	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。李国栋在攻读博士及留校任教期间持续从事药剂学的教学、科研和药物产品开发及企业技术攻关合作工作；此后历任上海泽生科技股份有限公司副总经理、上海美迪西生物医药股份有限公司副总裁，均主要负责药品的 CMC 部门的研究及运营管理工作，建设中试生产基地。 李国栋于 2019 年加入发行人，现任达生制药总经理、恒润达生副总经理，全面负责达生制药的管理工作，负责生产基地的筹建及运营管理等工作。	李国栋拥有丰富的药剂学教研经验、多年从事小分子药物的 CMC 研究工作以及负责生产基地建设和管理的工作经历。CAR-T 产品与小分子药物在生产规范方面有相似性，均需按照无菌制剂的要求组织团队和管理流程，李国栋丰富的药物开发研究和产业化经验为加入发行人后全面负责符合 GMP 标准的生产基地的筹建及运营管理、CAR-T 药物产业化等工作提供了有力支持。	**在核心技术平台形成中产生的具体作用：** 全面负责生产基地的筹备，带领团队进行生产基地的设计、建设验收及验证工作，建立并完善生产基地运营管理体系、GMP 体系；全面负责发行人产品的生产运营管理、产品生产与质量保障，相关数据的分析总结及项目申报的组织工作，为发行人病毒载体、细胞治疗产品的生产平台实现规模化生产的顺利落地做出了重要贡献。
何凤	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	何凤拥有分子生物学和生物化学学历背	**在已披露管线研发中产生的具体作用：**

姓名	在免疫细胞治疗领域的从业经历或研发经验	从业经历或研发经验与从事细胞治疗产品研发的相关性	在已披露管线和技术形成中的具体作用
	医药领域工作经验，加入发行人前曾担任陆军军医大学第二附属医院全军肿瘤研究所实验室负责人，对包括 DC/CIK 等免疫细胞治疗技术进行了深入的研究，积累了丰富的病毒载体构建、细胞功能测试、细胞产品制备经验。 何凤于 2015 年发行人成立当年即加入发行人，作为核心技术骨干相继参与了细胞治疗产品研发、注册、试验品生产等多环节工作，作为 CMC 负责人推动发行人完成 **5** 项 CAR-T 产品的 IND 申报获批，作为主要专利发明人取得 **17** 项发明专利授权，并发表多篇免疫细胞治疗领域专业文章。 2016 年，何凤在 Radiation Oncology 发表文章：Analysis of Efficacy for combination of DCs/CIKs with thoracic radiotherapy for patients with locally advanced or metastatic Non-small-cell Lung Cancer。该文章主要研究免疫细胞治疗与放疗联合治疗非小细胞肺癌的可行性，其中何凤主要负责进行 DCs/CIKs 的工艺研究和生产制备等。 2017 年，何凤在 Molecular Therapy 上发表文章：In Vivo Expansion and Antitumor Activity of Co-infused CD28- and 4-1BB-engineered CAR-T cells in Patients with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia。该文章主要研究两种不同共刺激分子的 CAR-T 混合回输后在患者体内的扩增和抗肿瘤作用，何凤主要负责 CAR-T 产品的工艺研究和生产制备等。 2021 年，何凤在 Theranostics 上发表文章：Peripheral eosinophil counts predict efficacy of anti-CD19 CAR-T cell therapy against B-lineage non-Hodgkin lymphoma。该文章主要研究嗜酸性粒细胞计数与患者的临床反应，何凤主要负责 CAR-T 产品的工艺研究和生产制备等。 何凤现任发行人生产高级总监，负责病毒和 CAR-T 细胞制备工艺的开发、优化和转移、生产团队组建及生产管理、拟进行产品 NDA 注册申报的配套工作等。	景，曾长期从事细胞培养和免疫学方面研究的工作，并在入职发行人后，先后承担了细胞治疗产品研发、注册、试验品生产等多环节工作，积累了丰富的免疫细胞治疗相关的 CMC 研究经验，为在发行人开展 CAR 结构设计在细胞水平的验证、质量研究及生产工艺研究等工作奠定了扎实的理论和实践基础。	1、协助黄飞、王海鹰带领技术团队完成 HR001 管线研发的 CAR 结构设计以及前期药效学试验。 2、带领技术团队完善了 HR001、HR004、HR003 申报临床注册所需的制备工艺、毒理学、药效学及药代动力学方面的相关试验。 **在核心技术平台形成中产生的具体作用：** 1、质量检验放行平台：协助黄飞带领技术团队围绕 CAR-T 生产流程涉及的重要生产物料、病毒载体、中控样品和产品，完成了可复制性逆转录病毒（RCR）培养法和快检法的检测方法开发。 2、病毒载体、细胞治疗产品规模化生产平台：与黄飞、王海鹰、李国栋带领技术团队进行病毒载体、细胞产品从中试到规模化生产转移的工艺研究，实现了封闭化生产；协助黄飞带领技术团队确定了发行人早期的稳转细胞株的病毒制备工艺、CAR-T 细胞制备工艺。
王海鹰	王海鹰拥有化学与分子生物学博士学位及超过 10 年生物医药领域工作研究经验。王海鹰在攻读博士和赴美学术交流期	王海鹰在博士期间从事生物化学和分子生物学方向研究，积累了分子克隆技术、	**在已披露管线研发中产生的具体作用：** 1、协助黄飞、何凤带领技术团队完成

姓名	在免疫细胞治疗领域的从业经历或研发经验	从业经历或研发经验与从事细胞治疗产品研发的相关性	在已披露管线和技术形成中的具体作用
	间积累了实验动物学、免疫学相关的丰富经验，曾对小鼠脑中风后的免疫细胞发挥作用进行深入研究，并于 2012 年在 Stroke 杂志上发表文章：Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia。文章表明通过 MCAO 动物模型，利用免疫荧光技术表征了脑组织中小胶质细胞和浸润巨噬细胞的表型变化。此后，王海鹰历任上海生博生物医药公司高级项目经理、世翱（上海）生物医药科技有限公司高级项目经理，参与创新药的非临床研究，聚焦在实验动物学、免疫学、药效学、药代动力学和毒理方面。 王海鹰于 2015 年公司成立当年即加入公司，作为核心技术骨干从事药物发现研究和早期药品工艺研究，作为主要专利发明人取得 **17** 项发明专利授权，并于 2022 年在 J Transl Med 杂志上发表文章：A simple and effective method to purify and activate T cells for successful generationof chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells from patients with high monocyte count。文章表明使用 DPBS 作为 CD3+T 细胞分选缓冲液显著提高了 CAR-T 生产的成功率并缩短了 CAR-T 生产的总时长。优化后的工艺已在发行人正在进行的临床试验进行运用。王海鹰在 2022 年在欧洲肿瘤内科学会（ESMO）发表快速制备 CAR-T 细胞工艺研究成果，并作为 ESMO 大会最终日血液肿瘤研究亮点呈现，体现出该研发成果的价值。 王海鹰现任发行人研发高级总监，全面负责构建抗体筛选平台及 CAR 结构设计平台、新产品的持续研发及 IND 申请、创新平台建设等。	蛋白表达鉴定、组织病理等方面的知识储备和研发经验；曾在 CRO 机构长期从事非临床研究工作，拥有丰富的实验动物学、免疫学、药效学、药代动力学和毒理方面研究经验；加入公司后持续开展免疫细胞治疗早期研发，在快速制备 CAR-T 细胞进行深入研究并在国际会议发表成果。 在发行人抗体筛选及验证平台搭建及完善过程中，抗体筛选主要包括抗原制备、动物免疫、抗体文库构建、抗体淘选等步骤，主要涉及分子生物学、生物化学、免疫学、微生物学相关知识及经验；抗体验证主要包括特异性验证和亲和力测定等步骤，主要涉及分子生物学、细胞生物学相关知识及经验。王海鹰过往的研究及工作经历为参与搭建及完善抗体筛选及验证平台奠定了扎实的理论和实践基础，也为开展 CAR 结构设计及在动物水平的验证、推进 DASH CAR-T 管线立项及持续研发、开展工艺研究等工作提供了有利的支持。	HR001 管线研发的 CAR 结构设计以及前期药效学试验。 2、协助黄飞带领技术团队完成 HR004、HR003 管线研发的前期 CAR 结构设计以及药效学试验。 3、与 HONGMING HU（胡红明）带领技术团队进行针对 CD276 靶点的筛选及对应 CAR 结构设计，完成 HR011 及 HR018 的早期立项工作。 4、与 HONGMING HU（胡红明）带领技术团队进行 DASH CAR-T 相关技术的研发工作，完成 HR016 及 HR017 的早期立项工作。 **在核心技术平台形成中产生的具体作用：** 1、协助黄飞带领技术团队完成抗体结构优化、CAR 结构设计和分子克隆，相关技术分别被应用在发行人的抗体筛选与验证平台、CAR 结构设计平台。 2、协助黄飞、何凤、李国栋带领技术团队进行病毒载体、细胞产品从中试到规模化生产转移的工艺研究，实现了封闭化生产。

二、HONGMING HU（胡红明）在公司主要研发管线和核心技术研发形成过程中的作用，离职原因、去向以及对公司技术产品研发的影响。李启靖和 Pin Wang（王品）是否曾在公司担任其他职务或实质参与公司技术产品研发，若是，请参照上述问题进行说明

（一）HONGMING HU（胡红明）在公司主要研发管线和核心技术研发形成过程中的作用，离职原因、去向以及对公司技术产品研发的影响

1、HONGMING HU（胡红明）在公司主要研发管线和核心技术研发形成过程中的作用

HONGMING HU（胡红明）曾任美国波特兰肿瘤中心免疫学主任兼俄勒冈健康与科学大学教授，多年来致力于肿瘤免疫学相关领域的研究，发行人于 2020 年 9 月聘任其担任首席科学家，为发行人提供技术指导。HONGMING HU（胡红明）任职期间在发行人核心技术平台及在研管线中的具体参与情况如下：

（1）核心技术平台

HONGMING HU（胡红明）为发行人抗体筛选和验证平台、CAR 结构设计平台、细胞治疗产品规模化生产平台的优化提供了技术指导，就平台优化过程中产生的问题结合自身研究方向给予建议。

（2）在研产品

HONGMING HU（胡红明）协助发行人进行了以 CD70、CD276 为靶点以及 DASH CAR 的早期在研产品的立项，并参与了前述在研产品的临床前研发活动，截至本问询回复出具日，前述在研产品尚处于临床前研发阶段。

2、HONGMING HU（胡红明）的离职原因、去向以及对公司技术产品研发的影响

HONGMING HU（胡红明）系因个人职业规划变化于 2022 年 5 月自发行人离职，后于 2022 年 10 月入职上海镔铁生物科技有限责任公司（以下简称“镔铁生物”）。

HONGMING HU（胡红明）的离职对发行人技术产品研发不存在重大不利影响，具体原因如下：

（1）HONGMING HU（胡红明）在任职期间（2020 年 9 月至 2022 年 5 月）主要

为发行人提供优化部分核心技术平台的技术指导，以及参与早期前沿产品的研发。发行人具备自主研发能力，HONGMING HU（胡红明）个人并非发行人核心技术平台的主要搭建方，也并非发行人进入临床试验的在研产品 HR001、HR003、HR004 的主要研发成员。HONGMING HU（胡红明）于 2020 年 9 月入职发行人之前，发行人 HR001、HR003 均已获准开展 I 期临床试验，HR004 的临床试验申请也于 2020 年 10 月获得 CDE 受理，并已自主完成抗体筛选和验证平台、CAR 结构设计平台、细胞治疗产品规模化生产平台、病毒载体规模化生产平台、质量检验放行平台的搭建。

（2）发行人拥有开展业务所必要的研发团队。截至 **2022 年 12 月 31 日**，发行人研发团队人数达到 **219** 人，其中硕士 **51 人**，博士 **20 人**，并已建立了包括研发部、医学部、质量部等完善的研发架构和部门组织，各部门持续稳定运行，能够为发行人开展研发业务提供足够支撑。HONGMING HU（胡红明）参与研发的早期在研产品，也有王海鹰等研发人员共同参与，HONGMING HU（胡红明）离职前已与王海鹰及研发团队人员办理完成了工作交接，能够保证相关研发项目持续有序开展。

（3）发行人已与 HONGMING HU（胡红明）签署了竞业限制条款，HONGMING HU（胡红明）自劳动关系解除后一年内，在中国境内不得自营或与第三方合营，开展生产或经营 CAR-T、CAR-NK 领域的业务，在中国境内外不得到生产或经营 CAR-T、CAR-NK 领域的业务的营利法人处任职，对于发行人 CAR-T、CAR-NK 相关知识产权和技术秘密起到进一步保护作用。

（4）HONGMING HU（胡红明）已确认其任职期间的研发成果所申请及拟申请知识产权均归属于发行人，且其与发行人之间不存在任何关于劳动用工、保密、知识产权、竞业限制等方面的纠纷或潜在纠纷。

（二）李启靖和 Pin Wang（王品）是否曾在公司担任其他职务或实质参与公司技术产品研发，若是，请参照上述问题进行说明

1、关于李启靖

发行人创始股东李国顺、李国清及陈良和筹备设立发行人之初，李启靖为杜克大学医学院免疫学教授。因看好细胞治疗行业前景，李国顺、李国清及陈良和邀请李启靖参与创办发行人，李启靖通过上海寓庸间接持有发行人股权。发行人成立初期，李启靖担任发行人的科学顾问委员会顾问。除前述任职外，李启靖未在发行人担任其他职务。

李启靖作为具有行业背景的创始股东，在发行人成立初期为发行人提供咨询和战略规划建议，协助招募相关领域的科研人才，并协助发行人进行早期融资时的对外宣传工作。受限于其自身科研、教学任务等工作，李启靖未投入到发行人技术产品管线的研发工作，亦未参与发行人具体技术产品研发活动。

2016 年 5 月，发行人申请了首个发明专利“靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途”（201610377871.4），出于对李启靖的尊重将其共同署名为发明人。该发明专利技术主要实际由黄飞、王海鹰、何凤带领研发团队完成前期 CAR 结构设计，后由何凤、金涛等人完成 CAR 结构设计在细胞水平的验证试验。考虑何凤参与了 CAR 结构设计并主导了前述 CAR 结构在细胞水平的验证试验，贡献较为突出，故提交专利申请时，将何凤作为发明人。同时，出于激励员工的考虑将执行试验的员工共同署名为发明人。

2019 年，为扩大发明专利“靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途”（201610377871.4）的保护范围，发行人进行“靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途”（201910012631.8）的分案申请，沿用了原申请发明专利“靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途”（201610377871.4）的发明人名单。2021 年，经李启靖建议，因其未参与前述专利的具体研发活动，发行人不再将其登记为前述专利的发明人。

综上，李启靖作为创始股东，具有行业背景，向发行人提供行业咨询并提出战略规划建议，协助招募相关领域的科研人才，并协助发行人进行早期融资时的对外宣传工作，但未参与发行人具体技术产品研发活动。

2、关于 PIN WANG（王品）

李启靖、PIN WANG（王品）为朋友关系，发行人成立初期，经李启靖介绍，PIN WANG（王品）担任发行人的科学顾问委员会委员，为发行人提供行业前沿信息并为发行人的发展方向提供咨询和前瞻性建议；2017 年 12 月，PIN WANG（王品）经李国顺提名担任发行人董事，后于 2021 年 6 月辞任。PIN WANG（王品）曾作为发行人的董事，参与了部分在研产品的风险评估和对外交流工作，但未参与发行人具体技术产品研发活动。

三、黄飞、何凤、王海鹰、金涛及史子啸等人自原单位离职和入职公司的时间，作为发明人的发明专利情况，从事上述专利研发的时间和过程。上述人员在原单位从事的研发内容和方向与公司存在较大差异，但入职一年后即完成多项公司所需技术的研发并申请专利的合理性，相关专利技术是否具有较高的技术门槛，相关专利技术是否由上述人员实际主要研发完成，是否存在争议或潜在纠纷

（一）黄飞、何凤、王海鹰、金涛及史子啸等人自原单位离职和入职公司的时间，作为发明人的发明专利情况，从事上述专利研发的时间和过程

黄飞、何凤、王海鹰、史子啸及金涛等人自原单位离职和入职发行人的时间如下：

序号	姓名	于原单位离职时间	入职发行人时间
1	黄飞	2015年6月	2015年7月
2	何凤	2015年6月	2015年7月
3	王海鹰	2015年6月	2015年7月
4	史子啸	-	2015年7月
5	金涛	2015年7月	2015年8月

注：史子啸于 2015 年 7 月自中国科学院大学博士研究生毕业

截至 **2022 年 12 月 31 日**，上述人员作为发明人的发行人已授权发明专利的具体情况如下：

序号	专利号	发明专利名称	专利申请日	专利授予日	发明人
1	ZL201610377871.4	靶向 CD19的嵌合抗原受体及其用途	2016.05.31	2019.01.11	何凤、金涛、史子啸
2	ZL201610504698.X	靶向 GPC3的嵌合抗原受体及其用途	2016.06.30	2019.08.27	黄飞、王海鹰、金涛、何凤、史子啸
3	ZL201610835658.3	靶向间皮素的嵌合抗原受体及其用途	2016.09.20	2021.03.16	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
4	ZL201610858454.1	靶向 CD123的嵌合抗原受体及其用途	2016.09.27	2019.10.29	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
5	ZL201610913527.2	靶向 CD22的嵌合抗原受体及其用途	2016.10.20	2020.12.08	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
6	ZL201610932365.7	靶向 BCMA 的嵌合抗原受体及其用途	2016.11.01	2020.03.17	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸

序号	专利号	发明专利名称	专利申请日	专利授予日	发明人
7	ZL201610943985.0	靶向 B 细胞成熟抗原的嵌合抗原受体及其用途	2016.11.02	2020.06.30	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
8	ZL201610987904.7	靶向 CD19-41BB-tEGFR 的嵌合抗原受体及其用途	2016.11.10	2020.12.08	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
9	ZL201611026631.6	靶向 CD19-CD28-tEGFR 的嵌合抗原受体及其用途	2016.11.15	2020.12.08	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
10	ZL201611116333.6	一种培养 CD19CAR-iNKT 细胞方法及用途	2016.12.07	2020.12.08	黄飞、何凤、赵晓楠、金涛、王海鹰、史子啸
11	ZL201611202661.8	一种混合 CART 细胞的制备方法和应用	2016.12.23	2020.03.24	黄飞、史子啸、王海鹰、金涛、何凤
12	ZL201710040361.2	靶向 CD19嵌合抗原受体并对其双重修饰的方法及其用途	2017.01.20	2020.06.30	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
13	ZL201710158195.6	靶向 mesothelin 的嵌合抗原受体并对其双重修饰的方法和用途	2017.03.16	2021.11.16	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
14	ZL201710160415.9	靶向 mesothelin 的第四代嵌合抗原受体的制备方法和用途	2017.03.17	2021.11.16	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
15	ZL201710264202.0	靶向 mesothelin 的嵌合抗原受体并联合表达 IL-15的方法和用途	2017.04.21	2021.11.16	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
16	**ZL201710345016.X**	**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**	**2017.05.16**	**2022.08.30**	**黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸**
17	**ZL201710459212.X**	**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**	**2017.06.16**	**2022.07.01**	**黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸**
18	ZL202010683324.5	抗人 MSLN 抗体以及靶向 MSLN 的免疫效应细胞	2020.07.16	2020.12.11	黄飞、彭涛、邹雪梅、刘平磊、刘达春、黄慧
19	**ZL202210744603.7**	**抗 Trop2纳米抗体及其用途**	**2022.06.29**	**2022.10.04**	**王海鹰、彭涛、熊青卉、王彦、胡红明**

上述专利均为保护 CAR 结构及其功能域设计的相关专利，发行人申请上述专利涉及的主要研发过程包括：

1、根据目标适应症筛选靶点，选择已有抗体或自行筛选抗体，并进行抗体验证，

确定 CAR 结构的具体元件；

2、根据 CAR 结构设计构建病毒载体；

3、通过病毒载体对 T 细胞进行转导验证 CAR 在 T 细胞中的高表达；

4、检测验证目标 CAR-T 细胞是否对目标适应症肿瘤细胞具有有效的体外和体内杀伤作用。

黄飞、何凤、王海鹰、史子啸及金涛作为发行人的研发人员，均从入职发行人起便参与上述专利的研发活动，主要参与情况具体如下：

序号	姓名	在上述专利研发中承担的具体职责
1	黄飞	牵头研发团队开展了多项专利研发的抗体筛选及验证工作，并联合王海鹰等发行人研发人员确定 CAR 结构的具体元件
2	何凤	参与部分专利的 CAR 结构设计工作；牵头史子啸、金涛设计并完成多项申请专利所需的前置试验，构建对应 CAR 结构设计的病毒载体，并验证不同 CAR 结构在 T 细胞中的高表达以及目标 CAR 结构细胞对于靶细胞的体外和体内杀伤作用
3	王海鹰	联合黄飞等发行人研发人员确定 CAR 结构的具体元件，承担基础理论研究；并牵头史子啸、金涛设计并完成多项申请专利所需的前置试验，构建对应 CAR 结构设计
4	史子啸	参与多项专利申请相关的试验执行工作
5	金涛	参与多项专利申请相关的试验执行工作

（二）上述人员在原单位从事的研发内容和方向与公司存在较大差异，但入职一年后即完成多项公司所需技术的研发并申请专利的合理性

如上所述，上述人员作为发明人申请的发行人已授权的专利均为保护 CAR 结构及其功能域设计的相关专利（以下简称“CAR 结构相关专利”）。上述人员在原单位从事的研究内容与方向与公司存在差异，但能够申请 CAR 结构相关专利的合理性分析如下：

CAR-T 是一项建立在免疫学、分子生物学、细胞生物学等多学科、多领域交叉知识基础上的细胞治疗技术，CAR 结构相关专利的发明研究所需要的知识背景主要包括免疫学、分子生物学和细胞生物学，具体如下：

1、基于免疫学中 T 细胞抗原靶向、信号传导和激活的相关知识完成 CAR 序列的设计；

2、通过分子生物学中 PCR、分子克隆的相关知识将设计完成的 CAR 序列嵌入载体质粒，并将 CAR 质粒转导到 T 细胞中；

3、基于细胞生物学的相关知识，在细胞和动物水平验证 CAR-T 细胞对于肿瘤细胞的杀伤效率及细胞毒性。

黄飞、何凤、王海鹰、史子啸及金涛具有发明研究 CAR 结构相关专利对应的相关学科背景，具体如下：

序号	姓名	相关学术背景
1	黄飞	具备免疫学、分子生物学、细胞生物学等方面的学术背景及相关经验
2	何凤	具备分子生物学、生物化学等方面的学术背景及相关经验
3	王海鹰	具备实验动物学、免疫学、分子生物学、生物化学等方面的学术背景及相关经验
4	史子啸	具备发育生物学、生物科学等方面的学术背景及相关经验
5	金涛	具备生物科学、细胞生物学等方面的学术背景及相关经验

发行人设立初期，虽然黄飞、何凤、王海鹰等人缺乏 CAR 结构设计相关经验，但均具备进行 CAR 结构设计所需的相关学术背景以及知识储备。基于其交叉学科背景，并结合 CAR-T 行业前沿知识，黄飞、何凤、王海鹰等人带领发行人研发团队完成了 CAR 结构设计以及前期药效学试验，申请了相应发明专利。

综上，黄飞、何凤、王海鹰等人结合自身的专业背景和对 CAR 分子结构设计的理解，带领发行人研发团队完成了 CAR 结构设计及相关试验，并申请了相应的发明专利，具有合理性。

（三）相关 CAR 结构专利技术是否具有较高的技术门槛

发行人上述已获授权的专利均为保护 CAR 结构及其功能域设计的相关专利，主要涉及 CAR 结构设计以及 CAR 分子细胞功能确认方面，具有较高的技术门槛，具体说明如下：

1、CAR 结构设计主要是针对 CAR 分子结构进行设计。由于 CAR 分子包含胞外结合域、跨膜结构域和胞内结构域三个部分，而三个部分中的元件选择、排列方式及重复序列等均会影响 CAR-T 细胞功能，因此设计出满足功能要求的 CAR 分子结构涉及到免疫学、分子生物学及细胞生物学等多学科知识的运用，需要复合学科背景的技术人才完成。发行人已集合具备上述复合学科背景的研发团队，搭建了 CAR 结构设计平台，设

计研发多种 CAR 结构，形成了包括 4 个已进入临床试验阶段的在研管线在内的 11 个创新生物制品研发管线以及 20 项发明专利。

2、CAR 分子细胞功能确认是指将肿瘤抗原特异性 CAR 基因转导到 T 细胞后，确认 CAR 分子的功能是否受到免疫细胞中其他信号传递、免疫细胞与肿瘤细胞交互作用及肿瘤微环境的影响而丧失，涉及到免疫学、生物学等细胞结构微观层面复杂信息的监测和分析。发行人已构建一套用于体外、体内功能验证方面的细胞功能评价体系，该评价体系与发行人研发的抗体库构建技术、抗体功能验证评价体系等技术形成了抗体筛选和验证平台，能够有效确认 CAR 分子的细胞功能。

（四）相关专利技术是否由上述人员实际主要研发完成，是否存在争议或潜在纠纷

发行人相关专利技术均系由黄飞、何凤、王海鹰、史子啸及金涛等人实际主要研发完成。根据黄飞、何凤、王海鹰、金涛及史子啸出具的确认函，上述专利均由发行人及其子公司合法所有，不存在与该等专利相关的争议、纠纷或潜在的争议、纠纷。

四、公司主要研发团队是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，是否存在争议或潜在纠纷。公司核心技术、主要产品相关知识产权是否存在争议或潜在纠纷

发行人主要研发团队系黄飞、王丹红、李国栋、何凤、王海鹰主导，其中黄飞主要负责发行人全面经营管理工作，并对发行人的在研产品进行全流程管理的战略布局；王丹红主要负责发行人临床试验项目的开展；李国栋主要负责发行人生产基地的规划、建设、运营；何凤主要负责生产团队组建及生产管理工作以及病毒和 CAR-T 细胞制备工艺的开发、优化和转移；王海鹰主要负责发行人核心技术平台的搭建及在研产品的研发。

（一）主要研发团队不存在竞业禁止的情形

根据黄飞、何凤及其原任职单位陆军军医大学第二附属医院全军肿瘤研究所出具的确认函，以及对黄飞、何凤原任职单位同事的访谈，黄飞、何凤与其原任职单位不存在竞业限制协议或约定。根据王丹红、李国栋、王海鹰出具的确认函，以及对王丹红、李国栋、王海鹰原任职单位同事的访谈，王丹红、李国栋、王海鹰与其原任职单位不存在竞业禁止约定情形。

（二）主要研发团队不存在原任职单位职务发明或侵犯技术秘密的情形，不存在纠纷或潜在纠纷

根据黄飞、何凤及其原任职单位陆军军医大学第二附属医院全军肿瘤研究所出具的确认函，以及对黄飞、何凤原任职单位同事的访谈，黄飞、何凤在恒润达生任职期间所涉及的专利权、专利申请权、专有技术或其他知识产权均为恒润达生合法拥有，不属于黄飞、何凤在原任职单位的职务发明，不存在侵犯原任职单位知识产权或商业秘密的情形，与原单位之间均不存在任何纠纷、争议或潜在纠纷、争议。

根据王丹红、李国栋、王海鹰出具的确认函，以及对王丹红、李国栋、王海鹰原任职单位同事的访谈，王丹红、李国栋、王海鹰未利用原任职单位专利技术或原任职单位物质技术条件为发行人进行专利研发，不涉及侵犯原任职单位知识产权、商业秘密的情形，与原单位之间不存在任何争议、纠纷或潜在争议、纠纷。

（三）发行人核心技术、主要产品相关知识产权不存在争议或潜在纠纷

截至 **2022 年 12 月 31 日**，发行人应用于主要研发管线的发明专利共 **27** 项，发行人主要研发团队成员参与了其中 **19** 项发明专利研发工作并成为专利发明人。根据黄飞、王丹红、李国栋、何凤、王海鹰本人及黄飞、何凤的原任职单位出具的确认函，前述五人已分别确认未利用原任职单位专利技术或原任职单位物质技术条件为发行人进行专利研发，发行人不涉及侵犯主要研发团队成员原任职单位知识产权、商业秘密的情形，与原单位之间不存在任何争议、纠纷或潜在争议、纠纷。

根据《中华人民共和国专利法》《中华人民共和国专利法实施细则》的规定，退休、调离原单位后或者劳动、人事关系终止后 1 年内作出的，与其在原单位承担的本职工作或者原单位分配的任务有关的发明创造属于原单位的职务发明。根据主要研发团队的确认，并经检索中国裁判文书网（https://wenshu.court.gov.cn/）、知识产权局官网（https://www.cnipa.gov.cn/）、企查查等网站，发行人主要研发团队最晚于 2018 年 12 月从原单位离职，截至本问询回复出具日，发行人及主要研发团队未收到任何原任职单位关于发行人核心技术、主要产品相关知识产权存在职务发明及侵犯知识产权或技术秘密的权利主张或诉讼，发行人核心技术、主要产品相关知识产权不存在争议或潜在纠纷。

综上，发行人主要研发团队与前任职单位不存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，不存在争议或潜在纠纷，发行人核心技术、主要产品相关知识产权不存在争

议或潜在纠纷。

五、金涛及史子啸目前的任职情况，作为多项专利发明人但未被认定为核心技术人员的原因

金涛、史子啸分别于 2018 年 8 月、2019 年 11 月自发行人处离职，2021 年发行人沟通后获取了金涛、史子啸就其在发行人就职期间申请专利权属和纠纷情况的确认函。经与二人分别确认，金涛因个人隐私，拒绝透露其目前任职具体单位名称；史子啸因其从发行人处离职时间较长并考虑其个人隐私问题，拒绝配合接受访谈，其目前的任职情况暂无法确认。

金涛、史子啸分别于 2015 年 8 月、2015 年 7 月入职发行人，入职后在何凤、王海鹰带领下参与了多项专利申请相关的试验执行工作，发行人基于对其工作付出的认可及研发团队激励的考量，将其列入专利发明人范围。发行人认定核心技术人员时，综合考虑了相关人员对发行人核心技术的贡献、任职岗位和年限、从业经验以及对项目结果承担的责任等因素，金涛、史子啸从发行人处离职前均担任研发经理，职级相对较低，非发行人技术或研发负责人；二人主要是根据工作岗位设置要求从事研发项目日常试验操作、试验数据统计分析等工作，项目的全流程主要由研发和技术负责人把关。据此，金涛、史子啸未满足发行人的核心技术人员认定标准，故并未将其列入发行人核心技术人员范围，具有合理性。

六、研发管线、发明专利和发明人三者间的对应关系

截至 **2022 年 12 月 31 日**，发行人应用于主要研发管线的发明专利共 **27** 项，包括 5 项境内已授权专利、**19** 项境内申请中专利以及 3 项 PCT 专利，该等专利系由发行人主要研发团队主导研发而产生。除上述发明专利外，发行人还拥有在早期研发探索过程中产生的 **15** 项境内已授权发明专利，该等发明专利为拟应用于新增管线的专利或防御性专利。发行人研发管线与前述专利及发明人的对应关系如下：

（一）分别适用于发行人各研发管线的发明专利

截至 **2022 年 12 月 31 日**，分别适用于发行人各研发管线的发明专利包括 5 项境内已授权发明专利、4 项境内申请中发明专利和 3 项 PCT 专利，具体情况如下：

药物技术类型	靶点	在研产品	专利名称	专利号/申请号	发明人	专利状态
CAR-T	CD19	HR001	靶向 CD19 的嵌合抗原	ZL2016103	何凤、金涛、史子啸	授权

药物技术类型	靶点	在研产品	专利名称	专利号/申请号	发明人	专利状态
			受体及其用途	77871.4		
			靶向 CD19-CD28-tEGFR 的嵌合抗原受体及其用途	ZL201611026631.6	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸	授权
			一种混合 CART 细胞的制备方法和应用	ZL201611202661.8	黄飞、史子啸、王海鹰、金涛、何凤	授权
	BCMA	HR003	靶向 BCMA 的嵌合抗原受体及其用途	ZL201610932365.7	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸	授权
	CD19-CD22	HR004	靶向 CD19 和 CD22 嵌合抗原受体及其用途	CN201810503222.3	刘雅容、金涛	申请中
	CD70	HR010	抗 CD70 纳米抗体及其用途	CN202210682312.X	黄慧、彭涛、胡红明、刘翔、陈燕	申请中
			抗 CD70 纳米抗体及其用途	PCT/CN2022/098843	黄慧、彭涛、胡红明、刘翔、陈燕	申请中
	CD276	HR011	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	ZL202111178993.8	胡红明、彭涛、黄慧	授权
			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	PCT/CN2022/098406	王海鹰、邓湉、黄慧、胡红明、彭涛	申请中
DASH CAR-T	CD19	HR016	一种快速制备 T 细胞的方法	CN202210705608.9	王海鹰、曹士婷、顾明园、熊青卉、胡红明	申请中
			一种快速制备 T 细胞的方法	PCT/CN2022/098878	王海鹰、曹士婷、顾明园、熊青卉、胡红明	申请中
	BCMA	HR017	一种快速制备 T 细胞的方法	CN202210705608.9	王海鹰、曹士婷、顾明园、熊青卉、胡红明	申请中
			一种快速制备 T 细胞的方法	PCT/CN2022/098878	王海鹰、曹士婷、顾明园、熊青卉、胡红明	申请中
CAR-NK	BCMA	HR012	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	CN202110912161.8	黄飞	申请中
	CD276	HR018	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	ZL202111178993.8	胡红明、彭涛、黄慧	授权
			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	PCT/CN2022/098406	王海鹰、邓湉、黄慧、胡红明、彭涛	申请中

注：专利“一种快速制备 T 细胞的方法”的创新性主要在于 CAR-T 细胞的制备工艺，因此同时适用于不同靶点的 DASH CAR-T 在研管线 HR016、HR017；专利“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”的创新性主要在于 CD276 抗体及 CAR 结构设计，因此同时适用于以 CD276 为靶点的在研管线 HR011、HR018

（二）通用于发行人研发管线的发明专利

截至 2022 年 12 月 31 日，发行人尚有 15 项境内申请中发明专利可普遍适用于发行人研发管线中，该等发明专利在研发管线中的主要用途及发明人的对应情况如下：

序号	专利名称	专利号	主要用途	发明人	专利状态
1	嵌合抗原受体亲和力检测方法	CN201810951161.7	在 CAR-T 研发阶段评价 CAR 功能	王海鹰、张双双	申请中
2	一种嵌合抗原受体亲和力检测方法	CN201810951162.1	在 CAR-T 研发阶段评价 CAR 功能	王海鹰、张双双	申请中
3	一种检测 CAR 病毒相关滴度的方法	CN201811264042.0	可用于 CAR-T 研发和生产过程中测定逆转录病毒滴度	王海鹰	申请中
4	一种 CART 细胞冻存液检定方法	CN201811362945.2	CAR-免疫细胞治疗产品检测放行方法	王海鹰	申请中
5	靶向治疗血液病恶性肿瘤的研究方法	CN201811362951.8	病毒载体规模化生产方法	王海鹰	申请中
6	用于输注的 CART 细胞放行检测方法	CN201811362960.7	CAR-免疫细胞治疗产品检测放行方法	王海鹰、何凤	申请中
7	BCMA-CAR 亲和力检测方法	CN201811561839.7	在 CAR-T 研发阶段评价 CAR 功能	王海鹰、王赛赛	申请中
8	CD19-CAR 亲和力检测方法	CN201811562172.2	在 CAR-T 研发阶段评价 CAR 功能	王海鹰、王赛赛	申请中
9	纯化 T 细胞的方法及其用途	CN202210682294.5	在 CAR-T 细胞的研发和生产过程中都能使用	王海鹰、曹士婷、顾明园、胡红明	申请中
10	膜整合型融合蛋白、含有其的细胞及用途	CN202210682304.5	在 CAR-NK 细胞的研发和生产过程中都能使用	王海鹰、刘芳、胡红明	申请中
11	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	CN201810390012.8	CAR-T 研发和生产过程中使用的物料	史子啸、王海鹰、何凤、彭荣	申请中
12	一种评估 CART 细胞安全性的方法	CN201810888439.0	评估 CAR-T 细胞安全性的方法	刘雅容、史子啸	申请中
13	一种评估 CART 细胞有效性的方法	CN201810888570.7	在 CAR-T 研发阶段评价 CAR-T 细胞功能	刘雅容、史子啸	申请中
14	一种评估 CART 细胞输注后免疫毒性检测方法	CN201811113042.0	研发阶段使用	史子啸	申请中
15	一种 Nur77 GFP Jurkat 报告细胞系的构建方法及用途	CN202011638023.7	在 CAR-T 或 TCR-T 研发阶段评价 CAR 或 TCR 功能	刘芳、周杰、王赛赛	申请中

（三）其他已授权的发明专利

截至 2022 年 12 月 31 日，发行人拥有的 15 项拟应用于新增管线的发明专利或防御性发明专利如下：

序号	专利号	专利名称	专利申请日	专利授予日	发明人
1	ZL201610504698.X	靶向 GPC3的嵌合抗原受体及其用途	2016.06.30	2019.08.27	黄飞、王海鹰、金涛、何凤、史子啸
2	ZL201610835658.3	靶向间皮素的嵌合抗原受体及其用途	2016.09.20	2021.03.16	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
3	ZL201610858454.1	靶向 CD123的嵌合抗原受体及其用途	2016.09.27	2019.10.29	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
4	ZL201610913527.2	靶向 CD22的嵌合抗原受体及其用途	2016.10.20	2020.12.08	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
5	ZL201610943985.0	靶向 B 细胞成熟抗原的嵌合抗原受体及其用途	2016.11.02	2020.06.30	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
6	ZL201610987904.7	靶向 CD19-41BB-tEGFR的嵌合抗原受体及其用途	2016.11.10	2020.12.08	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
7	ZL201611116333.6	一种培养 CD19CAR-iNKT 细胞方法及用途	2016.12.07	2020.12.08	黄飞、何凤、赵晓楠、金涛、王海鹰、史子啸
8	ZL201710040361.2	靶向 CD19嵌合抗原受体并对其双重修饰的方法及其用途	2017.01.20	2020.06.30	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
9	ZL201710158195.6	靶向 mesothelin 的嵌合抗原受体并对其双重修饰的方法和用途	2017.03.16	2021.11.16	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
10	ZL201710160415.9	靶向 mesothelin 的第四代嵌合抗原受体的制备方法和用途	2017.03.17	2021.11.16	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
11	ZL201710264202.0	靶向 mesothelin 的嵌合抗原受体并联合表达 IL-15的方法和用途	2017.04.21	2021.11.16	黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸
12	**ZL201710345016.X**	**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**	**2017.05.16**	**2022.08.30**	**黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸**
13	**ZL201710459212.X**	**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**	**2017.06.16**	**2022.07.01**	**黄飞、金涛、王海鹰、何凤、史子啸**
14	ZL202010683324.5	抗人 MSLN 抗体以及靶	2020.07.16	2020.12.11	黄飞、彭涛、

序号	专利号	专利名称	专利申请日	专利授予日	发明人
		向 MSLN 的免疫效应细胞			邹雪梅、刘平磊、刘达春、黄慧
15	ZL202210744603.7	抗 Trop2纳米抗体及其用途	2022.06.29	2022.10.04	王海鹰、彭涛、熊青卉、王彦、胡红明

综上，截至 2022 年 12 月 31 日，发行人应用于研发管线的 27 项发明专利中，发行人主要研发团队成员参与了其中 19 项发明专利研发工作并成为发明人，发行人拟应用于新增管线的或防御性的 15 项发明专利的发明人亦均包含发行人主要研发团队成员，且发行人目前处于 II 期临床试验阶段在研产品对应的 4 项已授权发明专利的第一发明人均为发行人主要研发团队成员。

七、“一种泛素化缺失的嵌合抗原受体及其用途”在公司技术产品中的作用，授权使用费情况

根据发行人与上海科技大学（以下简称“上科大”）于 2020 年 12 月 25 日签订的《技术转让合同》及《专利授权许可协议》（以下合称“合作研发协议”），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”（201910302508.X）相关的专利和技术的许可（以下简称“许可技术”）。许可技术的具体应用领域为改善 CAR-T 细胞的持久性，通过阻断 CAR 受抗原刺激后产生的泛素化修饰，为 CAR-T 在实体肿瘤中增殖能力不佳、持久性差的问题提供了一种解决思路。

发行人已在 2021 年上半年对许可技术的有效性进行实验论证，根据对照实验结果，许可技术对 CAR-T 细胞持久性的改善效果尚待实验数据进一步验证完善。因此，截至本问询回复出具日，许可技术尚未在发行人的在研产品中使用，属于一项早期前沿性的研发技术，距离投入到立项药物研发还需要较长时间。

根据合作研发协议的约定，以及对上科大课题组负责人的访谈，截至报告期末，发行人与上科大的合作研发项目尚未达到双方约定的里程碑，发行人已根据合作研发协议的约定向上科大支付 50 万元的首付款项。

八、请保荐机构和发行人律师核查上述问题，说明核查过程、核查依据和核查结论，并发表明确意见

（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、对发行人进行访谈，了解发行人业务的演变过程；与发行人注册部负责人访谈确认发行人研发管线进行 IND 申报的关键进度节点；

2、获取并查阅发行人研发及管线立项文件，梳理发行人在研产品的立项时间；

3、获取并查阅发行人截至 **2022 年 12 月 31 日**已授权及申请中专利的专利说明书、权利要求书、驳回决定等相关资料，并对发行人截至 **2022 年 12 月 31 日**发起的专利申请及已获授权专利进行查册，梳理发行人专利的申请和授权时间、发明人、所保护的发行人技术种类，确认不存在其他李启靖为发行人专利发明人的情况；

4、获取并查阅发行人主要在研管线 HR001、HR003、HR004 于研发过程中关键节点对应的工作记录，包括药学研究资料、生产用原材料研究资料、原液或原材料生产工艺的研究资料、制剂处方及工艺的研究资料，辅料的来源和质量标准、制造和检定规程草案、药理毒理研究资料、药效学研究试验资料、急性毒性试验资料、长期毒性试验资料、动物药代动力学试验资料、免疫毒性和/或免疫原性研究资料等相关文件，获取并查阅发行人主要在研管线的临床试验批件，并登录 CDE 官网查询发行人主要在研管线的临床试验受理情况，核查发行人主要在研产品的关键时间节点及参与研发的人员情况；

5、获取并查阅发行人核心技术人员的简历及其在免疫细胞治疗相关领域所发表的文章；

6、对 HONGMING HU（胡红明）进行访谈，获取并查阅 HONGMING HU（胡红明）填写的调查问卷、与发行人签署的离职协议书、调查问卷以及出具的关于研发成果相关的确认函，了解其在发行人的工作内容、离职原因，与发行人之间是否存在纠纷、竞业限制等；

7、获取并查阅发行人专利“靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途”（201610377871.4）及“靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途”（201910012631.8）对应的药效学研究实验记录；

8、对李启靖、PIN WANG（王品）进行访谈，并获取李启靖、PIN WANG（王品）签署的调查问卷，了解其在发行人的任职情况，是否参与发行人的技术产品研发；

9、对发行人人力资源部门负责人进行访谈，了解金涛、史子啸、HONGMING HU（胡红明）于发行人的任职情况，离职去向，是否涉及职务发明等；了解李启靖、PIN WANG（王品）于发行人的任职情况；

10、获取黄飞、何凤原单位出具的确认函，黄飞、何凤、王丹红、李国栋、王海鹰出具的确认函，对黄飞、何凤、王丹红、李国栋、王海鹰的原单位同事进行访谈，确认其于原单位的任职情况，是否涉及原单位的职务发明，与原单位之间是否存在任何竞业限制、纠纷或潜在纠纷；

11、获取并查阅黄飞、何凤、王海鹰、金涛及史子啸与发行人签署的劳动合同；

12、获取并查阅发行人确定核心技术人员的董事会会议文件；

13、向发行人研发部、专利部了解各发明专利具体技术、在研发管线中的应用情况等；

14、查阅发行人与上科大签订的《专利授权许可协议》《技术转让合同》，并对上科大课题组负责人进行访谈；

15、查阅发行人提供的关于“一种泛素化缺失的嵌合抗原受体及其用途”（201910302508.X）相关技术的实验记录；

16、获取并查阅发行人向上科大支付首付款项的支付凭证。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、发行人主营业务发展主要分为技术积累期、平台成型期以及商业化转型期，现有的核心技术人员早期从事的研发工作涉及免疫学、分子生物学、细胞生物学等学科，为形成免疫细胞治疗技术所需的关键领域，均在发行人管线和技术形成过程中起到了一定作用。

2、截至本问询回复出具日，HONGMING HU（胡红明）已入职镔铁生物，与发行人之间不存在任何关于劳动用工、保密、知识产权、竞业限制等方面的纠纷或潜在纠纷，HONGMING HU（胡红明）的离职对发行人技术产品研发不存在重大不利影响。李启靖作为具有行业背景的发行人创始股东，在发行人成立初期为发行人提供咨询和战略规

划建议，协助发行人招募相关领域的科研人才，并协助发行人进行早期融资时的对外宣传工作；但李启靖受限于其自身科研、教学任务等工作，未投入到发行人技术产品管线的研发工作，亦未参与发行人具体技术产品研发活动。PIN WANG（王品）曾作为发行人的董事，参与了部分在研产品的风险评估和对外交流工作，未参与发行人具体技术产品研发活动。

3、黄飞、何凤、王海鹰、金涛及史子啸均在 2015 年入职发行人，均有多年从事免疫学、分子生物学、细胞生物学等相关研究的经验，基于自身对于免疫细胞治疗学的理解，设计了 CAR 结构并申请相关发明专利，相关专利技术系由前述人员实际主要研发完成，不存在争议或潜在纠纷；发行人上述已获授权的专利主要涉及 CAR 结构设计以及 CAR 分子细胞功能确认方面的相关技术。就前述技术，发行人组成了一支具备复合学科背景的研发团队，搭建了 CAR 结构设计平台以及抗体筛选和验证平台，形成了从抗体筛选和验证到 CAR 结构设计的成熟研发体系，具有较高的技术门槛。

4、发行人主要研发团队与前任职单位不存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，不存在争议或潜在纠纷，发行人核心技术、主要产品相关知识产权不存在争议或潜在纠纷。

5、发行人前员工金涛、史子啸并未告知其任职情况；鉴于金涛、史子啸在发行人的任职职级相对较低，非发行人技术或研发负责人，主要根据岗位设置从事具体的研发执行工作，故并未将其列入发行人核心技术人员范围，具有合理性。

6、发行人研发管线所应用的发明专利系由发行人主要研发团队主导研发而产生。

7、截至本问询回复出具日，发行人尚未在在研产品中使用上科大授权的“一种泛素化缺失的嵌合抗原受体及其用途”（201910302508.X）相关的专利和技术的许可，根据对照实验结果，许可技术对 CAR-T 细胞持久性的改善效果尚待实验数据进一步验证完善；截至报告期末，发行人实际支付上科大 **50** 万元授权使用费。

九、请保荐机构说明认为李启靖未参与发行人及其子公司的研发活动，发行人及子公司的技术路线、专利技术等研发成果均与李启靖无关的核查过程和核查依据，是否符合实际情况

保荐机构认为李启靖未参与发行人及其子公司研发活动的主要原因如下：

1、经查阅发行人主要在研管线 HR001、HR003、HR004 于研发过程中关键节点对

应的工作记录，核查发行人主要在研产品的关键时间节点及参与研发的人员情况，发行人专利“靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途”（201610377871.4）及“靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途”（201910012631.8）对应的实验记录，李启靖未参与前述研发管线及专利的研发工作。

2、经抽查发行人签署的劳动合同，审阅报告期内发行人的资金流水以及发行人设立至今李国顺、李国清、陈良和及李启靖的资金流水，获取自发行人设立以来李启靖于发行人处的报销记录，李启靖未与发行人签署劳动合同，报告期内李启靖未在发行人处领取薪酬，不存在与发行人研发活动相关的费用报销。

3、经查阅发行人专利资料，不存在其他李启靖为发行人专利发明人的情况。

4、经访谈发行人设立初期入职至今的核心技术人员黄飞、王海鹰、何凤以及李启靖本人，查阅发行人报告期内全体员工填报的工时记录，李启靖未参与发行人具体研发活动。

5、经核查，发行人拥有的已授权发明专利均为发行人自主研发所得，相关研发工作均由发行人研发人员实际规划并执行，截至本问询回复出具日，发行人与其他第三方不存在任何知识产权相关的纠纷或诉讼。

6、经公开网络信息查询，发行人设立早期，李启靖系杜克大学全职教授，曾于 2015 年后发表了约 65 篇学术论文，经核查其研究成果，均与发行人核心技术相关性较低。此外，李启靖需遵守杜克大学关于限制其教职员工每月最多仅可以使用四天时间从事外部活动的相关规定，投入发行人的时间有限。

7、经公开网络信息查询及李启靖的确认，李启靖于设立发行人前，曾于北京旷博生物科技有限公司任科学顾问，后于 2016 年 8 月任北京天科雅生物科技有限公司科学顾问、2017 年 10 月任北京泛生子基因科技有限公司科学顾问，李启靖于担任发行人科学顾问期间曾担任多家生物医药科技企业的科学顾问。

8、经对发行人创始股东李国顺、李国清及陈良和就李启靖入股情况进行访谈确认，李启靖作为发行人创始股东间接入股发行人的价格公允且且不存在任何纠纷与潜在纠纷，李启靖入股资金已全部足额缴纳，不存在利益输送的情形。

9、根据发行人及李启靖确认，李启靖主要在发行人设立初期为发行人提供咨询和战略规划建议，协助招募相关领域的科研人才，并协助发行人进行早期融资时的对外宣

传工作。

保荐机构就上述事项进行的核查程序如下所示：

1、与发行人注册部负责人访谈确认发行人研发管线进行 IND 申报的关键进度节点；

2、获取并查阅发行人主要在研管线 HR001、HR003、HR004 于研发过程中关键节点对应的工作记录，包括药学研究资料、生产用原材料研究资料、原液或原材料生产工艺的研究资料、制剂处方及工艺的研究资料，辅料的来源和质量标准、制造和检定规程草案、药理毒理研究资料、药效学研究试验资料、急性毒性试验资料、长期毒性试验资料、动物药代动力学试验资料、免疫毒性和/或免疫原性研究资料等相关文件，获取并查阅发行人主要在研管线的临床试验批件，并登录 CDE 官网查询发行人主要在研管线的临床试验受理情况，核查发行人主要在研产品的关键时间节点及参与研发的人员情况，确认不存在李启靖参与发行人具体研发活动的情况；

3、获取并查阅发行人专利“靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途”（201610377871.4）及“靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途”（201910012631.8）对应的药效学研究实验记录，确认不存在李启靖参与发行人具体研发活动的情况；

4、对发行人签署的劳动合同进行了抽查，确认李启靖未与发行人签署劳动合同；

5、获取并审阅报告期内发行人的资金流水以及发行人设立至今李国顺、李国清、陈良和及李启靖的资金流水，核查报告期内李启靖未在发行人处领取薪酬；

6、获取自发行人设立以来李启靖于发行人处的报销记录，确认不存在与发行人研发活动相关的费用报销；

7、获取并查阅发行人截至 2022 年 12 月 31 日已授权及申请中专利的专利说明书、权利要求书、驳回决定等相关资料，并对发行人截至 2022 年 12 月 31 日发起的专利申请及已获授权专利进行查册，梳理发行人专利的申请和授权时间、发明人、所保护的发行人技术种类，确认不存在其他李启靖为发行人专利发明人的情况；

8、访谈发行人设立初期入职至今的核心技术人员黄飞、王海鹰、何凤以及李启靖本人，确认李启靖未参与发行人具体研发活动；

9、取得发行人出具的确认函，确认李启靖未参与发行人及其子公司的研发活动，亦与发行人及其子公司的技术路线、专利技术等研发成果无关；

10、获取发行人报告期内全体员工填报的工时记录，核查李启靖未参与发行人具体研发工作；

11、对李启靖及其在杜克大学任职的相关事项进行网查，确认其个人履历的真实性；就杜克大学教职员工在外任职的限制性政策进行检索，确认相关规定的真实性；获取李启靖向杜克大学的报备文件，确认其遵守了杜克大学的相关制度；

12、通过公开信息渠道检索，获取并查阅李启靖发表的学术论文，核查其研究成果与发行人核心技术相关性较低；

13、查阅李启靖填写的调查问卷，并对李启靖进行访谈，确认其并未参与发行人的技术及专利研发；

14、获取李启靖关于核心技术来源的确认函，确认其未参与“靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途”（201610377871.4）及“靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途”（201910012631.8）的研发活动，且发行人及其子公司的技术路线、专利技术等研发成果均与其及其任职单位无关；

15、获取并查阅发行人及其股东的工商档案、验资报告等相关文件，确认李启靖的出资已足额缴纳；

16、对于发行人原始股东李国顺、李国清、陈良和以及李启靖进行访谈，并对发行人设立以来李国顺、李国清、陈良和以及李启靖资金流水进行核查，确认李启靖的入股价格公允且不存在任何纠纷与潜在纠纷以及其入股资金来源的合规性。

综上，保荐机构认为李启靖作为具有行业背景的创始股东，在发行人成立初期为发行人提供咨询和战略规划建议，协助招募相关领域的科研人才，并协助发行人进行早期融资时的对外宣传工作。受限于其自身科研、教学任务等工作，李启靖未投入到发行人技术产品管线的研发工作，亦未参与发行人具体技术产品研发活动，与实际情况相符。该情况已调整至发行保荐工作报告之“二、项目存在问题及其解决情况”之“（三）内部审核部门关注的主要问题及相关意见落实情况”之“2、发行人核心技术来源相关问题”。

十、请保荐机构内核部门对上述问题发表意见

保荐机构内核部门对李启靖是否参与发行人具体技术产品研发活动的相关事项进

行了充分关注，对项目组提交的相关尽职调查材料及本次申报文件进行复核，了解项目组核查程序的合理性，就李启靖是否实际参与发行人研发工作的相关事项执行核查程序的充分性及有效性进行了询问沟通，并就相关回复内容进行把关并提出复核意见，履行了必要的内核程序。综上，保荐机构内核部门认为，对于李启靖未参与发行人具体技术产品研发活动的真实性，项目组执行了适当的核查程序，同意上述核查结论。

问题六 关于免疫细胞治疗的行业监管

根据申报材料及公开信息，（1）发行人主要研发 CAR-T 等免疫细胞治疗产品。CAR-T 等产品属于经过基因修饰的免疫细胞，兼具细胞治疗和基因治疗的特征。细胞治疗药物的研发生产属于鼓励外商投资的领域，但基因治疗技术的开发应用属于禁止外商投资的领域。保荐机构认为，发行人属于内资企业，但间接股东层面存在少量境外持股主体。保荐机构查询了同行业已上市企业对细胞免疫治疗业务是否属于禁止外商投资的业务的披露情况；（2）区别于传统药物，免疫细胞治疗产品属于“活”的药物。近年来主管部门陆续出台相关政策法规、技术指导原则，对细胞和基因治疗药物的研发生产和使用等各环节提出了较高的监管要求。

请发行人披露:（1）细胞治疗行业的监管体系，包括主管部门及其职责分工，相关产品研发、生产和使用，以及生物安全和科技伦理等方面的监管要求，与传统药品的差异；（2）结合上述问题及发行人实际情况，修改完善招股说明书行业监管相关内容，并揭示相关风险。

请发行人说明：（1）结合相关法规要求，说明公司相关产品的研发、生产和使用是否符合相关监管要求；（2）公司外资股东情况，是否被认定为外商投资企业及依据。同行业已上市公司对免疫细胞治疗业务是否属于禁止外商投资领域的认定情况。结合上述问题，以及相关法律法规规定和其他客观依据，分析说明公司目前从事免疫细胞治疗业务是否符合行业准入要求。

请保荐机构和发行人律师核查上述事项，说明核查过程、核查依据和核查结论，并发表明确意见。

回复：

一、细胞治疗行业的监管体系，包括主管部门及其职责分工，相关产品研发、生产和使用，以及生物安全和科技伦理等方面的监管要求，与传统药品的差异

（一）细胞治疗行业的监管体系

细胞和基因治疗作为生命科学研究前沿的应用技术领域，我国对免疫细胞治疗的监管政策也在不断演进发展。1999 年国家药监局发布《新生物制品审批办法》，将体细胞治疗纳入监管范围。2002 年、2005 年及 2007 年国家药监局对《药品注册管理办法》历次修订中，均将基因治疗、体细胞治疗及其制品纳入监管范围。2009 年，卫生部发

布《医疗技术临床应用管理办法》[41]，将自体干细胞和免疫细胞列入第三类医疗技术，允许通能力审核的医疗机构开展第三类医疗技术的临床应用。因此，初期阶段，国内对于体细胞治疗项目存在两种不同的监管路径：一是在药品监管部门作为药品申报，二是按第三类医疗技术在卫健部门申报。

2015 年 7 月，原国家卫生计生委取消第三类医疗技术临床应用准入审批，停止细胞免疫疗法临床应用。2017 年 12 月，原国家食品药品监督管理总局发布《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》，对细胞治疗产品按照药品管理相关法规进行研发时的技术要求进行了总体阐述。2021 年至 2022 年，为规范和指导免疫细胞治疗产品按照药品管理规范进行研发、评价及生产质量管理，国家药品监督管理局药品审评中心发布《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（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）》（以下简称“《指导原则》”）《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》等相关规定，明确指出适用于以在国内注册上市为目的免疫细胞治疗产品，按照《药品管理法》《药品注册管理办法》等药品管理相关法规进行研发和注册申报。

综上，细胞治疗行业的基本行业主管部门与药品行业主管部门相同。

发行人已在招股说明书之“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业及其监管政策”之“（二）行业主管部门、行业监管体制和主要法律法规政策”之“1、行业主管部门及监管体制”之“（1）行业主管部门”中补充披露如下：

“

……

序号	行业主管部门	主要管理职责和内容	部门性质
1	国家药品监督管理局（NMPA），前身为国家食品药品监督管理总局（CFDA）	负责药品、化妆品、医疗器械的注册并实施监督管理拟订安全监督管理政策规划，组织起草法律法规草案，拟订部门规章并监督实施；组织制定、公布国家药典等药品、医疗器械标准，组织拟订化妆品标准，组织制定分类管理制度并监督实施；参与制定国家基本药物目录，配合实施国家基本药物制度；制定注册管理制度，严格上市审评审批，完善审评审批服务便利化措施，并组织实施；制定研制质量管理规范并监督实施。制定生	负责管理药品、医疗器械、化妆品注册的主要国家级管理机构

[41] 2018 年 8 月 13 日，卫健委发布《医疗技术临床应用管理办法（2018）》，该版本已删除第三类医疗技术相关内容，改为禁止类、限制类管理。

序号	行业主管部门	主要管理职责和内容	部门性质
		产质量管理规范并依职责监督实施。制定经营、使用质量管理规范并指导实施；组织开展药品不良反应、医疗器械不良事件的监测、和化妆品不良反应的监测评价和处置工作；组织指导药品、医疗器械和化妆品监督检查；药品、医疗器械化妆品监督管理领域对外交流与合作，参与相关国际监管规则和标准的制定	
	国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）	负责药物临床试验、药品上市许可申请的受理和技术审评；仿制药质量和疗效一致性评价的技术审评；承担再生医学与组织工程等新兴医疗产品涉及药品的技术审评；参与拟订药品注册管理相关法律法规和规范性文件，组织拟订药品审评规范和技术指导原则并组织实施；协调药品审评相关检查、检验等工作；开展药品审评相关理论、技术、发展趋势及法律问题研究；组织开展相关业务咨询服务及学术交流，开展药品审评相关的国际（地区）交流与合作；承担国家局国际人用药品注册技术协调会议（ICH）相关技术工作	国家药品监督管理局直属的药品注册技术审评机构
	中国食品药品检定研究院（中国药品检验总所）	国家检验药品生物制品质量的法定机构和最高技术仲裁机构，依法承担实施药品、生物制品、医疗器械、食品、保健食品、化妆品、实验动物、包装材料等多领域产品的审批注册检验、进口检验、监督检验、安全评价及生物制品批签发，负责国家药品、医疗器械标准物质和生产检定用菌毒种的研究、分发和管理，开展相关技术研究工作	国家药品监督管理局的直属事业单位
2	国家卫生健康委员会	拟订国民健康政策，协调推进深化医药卫生体制改革，组织制定国家基本药物制度，制定医疗机构、医疗服务行业管理办法并监督实施，建立医疗服务评价和监督管理体系，负责计划生育管理和服务工作，拟订应对人口老龄化、医养结合政策措施，监督管理医疗技术临床应用等	负责公共卫生与计划生育管理、临床试验机构管理的主要国家级管理机构
3	国家发展和改革委员会	负责对医药行业的发展规划、技改投资项目立项、医药企业的经济运行状况进行宏观指导和管理，对药品的价格进行监督管理	负责对经济运行状况进行宏观指导和管理的主要国家级管理机构
4	国家医疗保障局	拟订医疗保险、生育保险、医疗救助等医疗保障制度的政策、规划、标准并组织实施，监督管理相关医疗保障基金，完善国家异地就医管理和费用结算平台，组织制定和调整药品、医疗服务价格和收费标准，制定药品和医用耗材的招标采购政策并监督实施，监督管理纳入医保支出范围内的医疗服务行为和医疗费用等	负责医疗保障体系管理的国务院直属机构
5	科学技术部中国生物技术发展中心中	协调监督《人类遗传资源管理暂行办法》的实施；涉及人类遗传资源的国际合作项目的	科技部直属事业单位组成机构，专项负责人类遗传

序号	行业主管部门	主要管理职责和内容	部门性质
	国人类遗传资源办公室	行政审批；受理人类遗传资源出口出境申请，办理出口、出境证明；负责重要遗传家系和特定地区遗传资源的登记和管理；与人类遗传资源管理有关的其他工作	资源管理工作

注：2023 年 3 月 10 日召开的十四届全国人大一次会议审议通过了《党和国家机构改革方案》。根据《党和国家机构改革方案》，科学技术部中国生物技术发展中心划入国家卫生健康委员会

”

如上所述，细胞治疗行业的基本行业主管部门与药品行业主管部门相同，与传统药品的差异主要体现于研发、生产及使用环节的具体监管要求上。细胞治疗产品研发生产各环节的主要监管部门、主要监管内容具体如下：

细胞治疗产品研发生产环节	主要监管部门	主要监管内容
研发阶段（含药物临床试验申请审评审批）	国家卫生健康委员会	研究者发起的临床研究立项、备案； 生物安全相关事项
	国家药品监督管理局药品审评中心	药物临床试验申请前沟通交流； 药物临床试验申请的受理和技术评审
临床试验阶段	科学技术部中国生物技术发展中心中国人类遗传资源办公室	人类遗传资源管理（中国人类遗传资源国际合作科学研究审批、中国人类遗传资源国际合作临床试验备案）
	国家药品监督管理局药品审评中心	临床试验期间沟通（各项变更、临床试验阶段性审批等）； 临床试验管理（年度报告、药物警戒、药物临床试验信息登记等）
上市审评审批期间	国家药品监督管理局药品审评中心	药品上市许可申请的审评
	中国食品药品检定研究院	药品注册检验
	国家药典委员会	通用名称核准
	国家药品监督管理局食品药品审核查验中心	药品注册研制现场核查； 药品注册生产现场核查
	上海市药品监督管理局	协助进行药品注册研制现场核查和 GMP 符合性检查； 颁发药品生产许可证
上市后阶段	上海市药品监督管理局	药品生产和医疗机构的行政许可、监管管理工作； 组织药品质量抽验工作； 组织开展不良反应监测、评价和处置工作； 境内上市药品再注册和变更备案
	国家药品监督管理局药品审评中心	上市后药品临床试验研究； 常规上市申请批准（附条件上市药品适用）； 药品上市后变更研究
	国家药品监督管理局药品评价中心	药品上市后安全性评价、药物滥用监测

	国家医疗保障局	医保目录准入
	国家卫生健康委员会	开展药品使用监测、临床综合评价和短缺药品预警

（二）细胞治疗产品的监管要求及与传统药品的差异

NMPA 将细胞治疗产品的研发、注册申报等作为药品监管，因此细胞治疗产品适用《药品管理法》《药品注册管理办法》《药物临床试验质量管理规范》等相关法律法规对于药品的一般监管要求。细胞治疗产品的产品类型、作用机制、体内作用和代谢特点与传统小分子或生物大分子药物有显著区别，技术迭代和升级迅速，NMPA 及 CDE 等相关监管部门在适用于传统药品的一般监管要求基础上，结合细胞治疗产品的特点，制定了《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》等适用于细胞治疗产品的特定监管规定，细胞治疗产品的研发、生产及使用亦需符合该等特定监管要求。细胞治疗产品与传统药品在药品研发、生产、使用、生物安全、科技伦理方面适用的的政策法规及监管要求方面的差异具体如下：

1、药品研发

（1）相关政策法规差异

涉及领域	序号	名称	颁布时间	颁布部门	主要内容
适用于包括细胞治疗产品在内的一般药品					
药学研究	1	《药品注册管理办法》	2020.01	国家市场监督管理总局	规定了在我国境内以药品上市为目的，从事药品研制、注册及监督管理活动的各项要求
	2	《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》	2016.10	国家卫生和计划生育委员会	尊重和保护受试者的合法权益，规范涉及人的生物医学研究伦理审查工作
	3	《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法（试行）》	2021.09	卫健委	规范临床研究管理，提高临床研究质量，促进临床研究健康发展，提升医疗卫生机构诊断治疗、预防控制疾病的能力
	4	《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》（征求意见稿）	2020.09	CDE	为规范临床试验期间生物制品药学研究及变更，满足阶段性临床试验用样品的基本要求，保护临床试验受试者，协调并加快生物制品临床试验及上市进程，实现生物制品全生命周期管理，特制订本技术指导原则
	5	《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》	2021.06	CDE	主要用于指导生物制品上市许可持有人（以下简称“持有人”）开展生物制品上市后药学变更的研究。生物制品上市后药学变更是指已经获得上市许可的生物制

涉及领域	序号	名称	颁布时间	颁布部门	主要内容
					品在生产、质控等方面发生的变化，是持有人持续优化生产工艺， 保持工艺稳定和控制的先进性，保证生物制品安全、有效和质量可控的重要手段。变更研究是针对拟进行的变化所开展的研究验证工作
	6	**《药品共线生产质量风险管理指南》**	**2023.3**	**国家药品监督管理局食品药品审核查验中心**	**为药品全生命周期内药品共线生产策略的设计、实施及改进提供分析和指导，帮助相关人员基于质量风险管理的理念理解药品共线生产的危害、暴露和风险的关系，分析产生污染和交叉污染的途径，科学确定残留的可接受限度，采取降低污染和交叉污染措施，持续监控污染和交叉污染水平，确保污染和交叉污染风险得到有效控制，保障药品质量和患者用药安全**
非临床研究	7	《药物非临床研究质量管理规范》	2017.07	CFDA	为申请药品注册而进行的药物非临床安全性评价研究，对组织结构和人员、设施、仪器设备和实验材料、实验系统等进行的统一性规范要求，目的是保证药物非临床安全性评价研究的质量，保障公众用药安全
临床研究	8	《药物临床试验质量管理规范》	2020.04	NMPA、卫健委	保证药物临床试验全过程的质量标准，包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析、总结和报告
	9	《药物临床试验的一般考虑指导原则》	2017.01	原国家食品药品监管总局	制定本指导原则的目的是为申请人和研究者制定药物整体研发策略及单个临床试验提供技术指导，同时也为药品技术评价提供参考。另外，已上市药品增加新适应症等进行临床试验时，可参照本指导原则。本指导原则主要适用于化学药物和治疗用生物制品
	10	《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》	2021.11	NMPA	药物上市的根本目的是解决患者的需求。药物研发应以患者需求为核心，以临床价值为导向已经成为普遍共识。抗肿瘤药物研发，从确定研发方向，到开展临床试验，都应贯彻以临床需求为核心的理念，开展以临床价值为导向的抗肿瘤药物研发
	11	《药物临床试验期间方案变更技术指导原则（试行）》	2022.06	CDE	指导药物临床试验申办者规范开展临床试验期间方案变更相关工作
	12	**《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则（试行）》**	**2023.2**	**CDE**	**将重点阐述药物研发及评价中真实世界研究设计以及研究方案制订的基本考虑，为药物研发中开展真实世界研究提供指导意见**
审评审批	**13**	《关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告》	2018.05	NMPA、卫健委	进一步要求提高创新药上市审批效率，科学简化审批程序
	14	《生物制品注册分类及申报资料要求》	2020.07	NMPA	将生物制品分为预防性生物制品和治疗性生物制品，在每一类下再根据产品成熟

涉及领域	序号	名称	颁布时间	颁布部门	主要内容
					度的不同，细分为创新型、改良型、已上市型，治疗性生物制品包括细胞治疗和基因治疗产品
	15	《突破性治疗药物审评工作程序（试行）》	2020.07	NMPA	为鼓励研究和创制具有明显临床优势的药物，药物临床试验期间，用于防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病且尚无有效防治手段或者与现有治疗手段相比有足够证据表明具有明显临床优势的创新药或者改良型新药等，申请人可以在I、II期临床试验阶段，通常不晚于III期临床试验开展前申请适用突破性治疗药物程序
	16	《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序（试行）》	2020.07	NMPA	为鼓励以临床价值为导向的药物创新，加快具有突出临床价值的临床急需药品上市，符合药品附条件批准上市技术指导原则中规定的附条件批准的情形和条件的药品，申请人可以在药物临床试验期间，向CDE提出附条件批准申请
	17	《药品上市许可优先审评审批工作程序（试行）》	2020.07	NMPA	为鼓励研究和创制新药，规范临床急需短缺药品等优先审评审批，药品上市许可申请时，具有明显临床价值的药品，可以申请适用优先审评审批程序
	18	《生物制品注册受理审查指南（第二部分治疗用生物制品）（试行）》	2020.07	CDE	规范生物制品注册受理审查的资料基本要求、形式审查要点、受理审查决定等事宜
	19	《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》	2020.12	CDE	在药物研发与注册申请技术审评过程中，申请人与药审中心审评团队就现行药物研发与评价指南不能涵盖的关键技术等问题所进行的沟通交流
	20	《已上市生物制品变更事项及申报资料要求》	2021.06	NMPA	规范已上市生物制品变更事项相关的补充申请事项、备案事项、年报事项、以及申报资料要求等
	21	《生物制品变更受理审查指南（试行）》	2021.06	CDE	国家药品监督管理部门审批的生物制品补充申请事项（含药物临床试验期间的补充申请事项）
	22	**《新药获益-风险评估技术指导原则》**	**2022.11**	**CDE**	**阐明了如何在上市申请中呈现药物的获益和风险信息，上市申请中获益-风险评估的框架、重要考虑要素，以及申请人如何通过药物研发的设计和实施，为获益-风险评估提供信息等。本指导原则适用于化学药物和治疗用生物制品临床研发和上市申请的获益-风险评估，上市后获益-风险评估具体请参考相关指导原则**
特定适用于细胞治疗产品					
药学研究	23	《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》	2017.12	CFDA	提出涉及细胞治疗产品安全、有效、质量可控的一般技术要求，具体包含风险控制、药学研究、非临床研究、临床研究等

涉及领域	序号	名称	颁布时间	颁布部门	主要内容
					内容的指导 本指导原则细化规范了诸如风险评估考虑因素、生产用材料、制备工艺与过程控制、质量研究与质量控制、稳定性研究、容器和密闭系统、非临床研究的研究评价内容、受试物要求、药效学研究、药代动力学研究、安全性研究评价、临床研究中的受试者保护、药效学及药代动力学研究、剂量探索、有效性安全性评价等内容
	24	《<细胞治疗产品研究与评价技术指导原则>（试行）相关问题解读》	2017.12	CDE	包含关于制定背景、适用范围、人血清的使用、基因修饰/改造物质材料的质量要求、生产过程控制中的重点关注、质量放行检测项目设定、采用新型的、快速的检测方法代替传统的检测方法、非临床研究评价的总体策略、GLP规范性的遵循、动物种属选择、致瘤性/致癌性研究的主要考虑、利用人体实验数据、非注册临床试验数据的利用、临床研究分期设计、受试者选择、药效学评价指标的选择、药代动力学的必要性和设计、剂量探索设计、安全性研究等内容的问答
	25	《细胞治疗产品申请临床试验药学研究和申报资料的考虑要点》	2018.03	CDE	包含如生产原料、生产工艺、质量研究、稳定性研究等细胞治疗治疗产品在申请临床试验药学研究和申报资料时需考虑的要点
	26	《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》	2022.05	CDE	仅基于当前的科学认知，对免疫细胞治疗产品的药学研究提出一般性技术要求，为药品研究、开发、生产和申报提供技术指导意见，同时，也作为监管机构监管和评价免疫细胞治疗产品的重要参考
	27	《基因转导与修饰系统药学研究与评价技术指导原则》	2022.05	CDE	仅基于当前的科学认知，对基因转导与修饰系统的药学研究提出一般性技术要求
	28	《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则》	2022.05	CDE	本指导原则基于当前认知，对体内基因治疗产品的药学研究提出科学性的建议和一般性的技术要求。相关技术要求对具体品种的适用性应遵循具体问题具体分析的原则，产品研发过程中可基于科学考虑选用其他更有效的方法或技术，但必须符合药物研发的规律并具有充分合理的依据
	29	《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则（试行）》	2022.05	CDE	本指导原则基于当前的科学认知，针对体外用基因修饰系统提出申报上市阶段的建议性技术要求，旨在为研发单位提供指导意见，同时，也作为监管机构评价的重要参考。本指导原则不具有强制性
	30	《细胞治疗产品申报临床试验药学研	2019.10	CDE	解答细胞治疗产品IND申报资料审评和沟通交流过程中出现的共性问题

涉及领域	序号	名称	颁布时间	颁布部门	主要内容
		究问题与解答》			
	31	《基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	2020.09	CDE	原则性指导基因治疗产品的一般性技术要求，为基因治疗产品相关企业的研发、申报提供指导意见，同时，也作为监管机构监管和评价基因治疗产品的参考
	32	《细胞治疗产品申请临床试验药学研究和申报资料的考虑要点》	2018.03	CDE	为鼓励CAR-T类产品创新，满足临床用药亟需，做好申请临床试验阶段药学研究和申报资料的整理准备，提请申请人在遵循技术指导原则要求开展相关研究的基础上，特别关注以下方面药学研究和申报资料的考虑要点
	33	《CAR-T细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点》	2018.06	中国食品药品检定研究院	对CAR-T细胞治疗产品的适用范围、原材料和辅料的及其质量控制、病毒转导载体及质粒转染载体制备及质量控制等多方面进行了规定
非临床研究	34	《基因修饰细胞治疗产品非临床研究与评价技术指导原则（试行）》	2021.11	CDE	提出了对基因修饰细胞治疗产品非临床研究和评价的特殊考虑和要求
	35	《基因治疗产品非临床研究与评价技术指导原则（试行）》	2021.11	CDE	本指导原则为基因治疗产品研发提供建议，以帮助设计合适的非临床研究计划，并作为非临床评价的参考，以支持开展相应的临床试验
临床研究	36	《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》	2021.02	CDE	适用于以在国内注册上市为目的，按照《药品管理法》、《药品注册管理办法》等药品管理相关法规进行研发和注册申报的免疫细胞治疗产品，旨在为该类产品开展临床试验的总体规划、试验方案设计、试验实施和数据分析等方面提供必要的技术指导，以最大程度地保障受试者参加临床试验的安全和合法权益，并规范对免疫细胞治疗产品的安全性和有效性的评价方法，规范了诸如临床试验设计的一般考虑、探索性临床试验、确证性临床试验内容以及临床试验结束后研究等相关内容
	37	《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》	2022.01	CDE	CAR-T细胞治疗产品申报上市风险管理计划的主要内容应包括安全性说明、药物警戒活动、上市后有效性研究计划、风险最小化措施
	38	《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（**试行**）》	2021.**12**	CDE	**本指导原则旨在为具备基因治疗属性的产品开展长期随访临床研究提供技术指导，确保及时收集迟发性不良反应的信号，识别并降低这类风险，同时获取这类产品长期安全性和有效性的信息**
	39	《体细胞治疗临床研究和转化应用管	2019.03	国家卫生健康委办公厅	拟确立体细胞治疗的“双轨制”管理模式

涉及领域	序号	名称	颁布时间	颁布部门	主要内容
		理办法（试行）》（征求意见稿）			
	40	《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（试行）（征求意见稿）解读》	2019.03	国家卫生健康委办公厅	解读体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（试行）的背景、与干细胞临床研究管理办法的关系、适用范围、如何备案、体细胞临床研究进入转化应用的总体要求、临床研究和转化应用的过程监管等问题

（2）主要监管要求差异

细胞治疗药物因其特殊的生物学特性，在药学研究、非临床研究和临床研究、研发与审评要求均与传统药物存在区别。从整体规范的角度而言，细胞治疗产品与其他传统药品在研发方面监管要求主要差异如下：

主要差异	细胞治疗产品监管要求	传统药品监管要求[1]
药学研究		
药学研究针对产品的基本特征和特殊性进行具体要求	细胞治疗产品起始原材料来源多样、供者材料来源于人体，医疗机构为供者材料采集和细胞产品使用的机构，产品生产工艺需要充分考虑供者材料个体化差异的影响；且对于供者材料及产品的运输和储存条件存在温度和时限的具体要求；并且对于供者材料采集后的生产过程的微生物污染防控以及供者材料的可追溯性等均有要求	药学研究信息应重点关注临床试验中与受试者安全性相关的部分，研究的深度和广度以及提供信息量的多少需要综合考虑多种因素，主要针对生产工艺稳定性、物料控制、产品结构及稳定性、杂质、包装系统等方面进行要求
非临床研究		
非临床研究方法的选择	由于细胞治疗产品的物质组成及作用机制与小分子药物、大分子生物药物不同，所以传统、标准的非临床研究评价方法可能不完全适用于细胞治疗产品。细胞治疗产品的非临床研究评价内容取决于细胞类型及临床用途，与细胞来源、种类、生产过程、基因修饰/改造、处方中非细胞成分等因素密切相关，还与研发计划及相应的临床试验方案有关	传统药物非临床研究主要受《药物非临床研究质量管理规范》的监管，其明确了组织机构与人员、设施设备、材料、规范、质保等要求，但不涉及考虑细胞与基因特性的特别规范
临床研究		
临床研究分期设计	不同于传统药物的临床研究分期设计，细胞治疗药物的临床研究可按照研究进度分为早期临床试验阶段和确证性临床试验阶段两部分	一般传统药物临床试验分为Ⅰ期临床试验、Ⅱ期临床试验、Ⅲ期临床试验、Ⅳ期临床试验以及生物等效性试验
受试者长期随访制度	由于细胞治疗产品药理学活性可能起效缓慢或者延迟，因此，无论受试者是否接受了整个治疗方案，都应该持续监测安全性和药理学活性。对于预期具有长期活性的产品，应对患者进行随访。对于高风险的细胞治疗产品，患者的随	临床研究或试验的一般原则之一是保护受试者的权益和安全，随访亦是临床试验内容之一，但一般而言传统药物（除有特别规范的外）不涉及长期随访或终身随访

主要差异	细胞治疗产品监管要求	传统药品监管要求[1]
	访时间应足够长，甚至终身随访	

注 1：“传统药品监管要求”指针对细胞治疗产品监管要求以外的适用于一般药品的监管要求，下同

2、药品生产

（1）相关政策法规差异

序号	名称	颁布时间	颁布部门	主要内容
适用于包括细胞治疗产品在内的药品				
1	《药品生产质量管理规范》	2011.01	原卫生部	为了最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品，规范药品生产的全过程以及对药品企业建立质量管理体系的要求
2	《药品生产监督管理办法（2020 年修订）》	2020.01	国家市场监督管理总局	对境内上市药品的生产及监督管理的规定
特定适用于细胞治疗产品				
3	《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》	2022.10	国家药品监督管理局食品药品审核查验中心	适用于细胞产品从供者材料的运输、接收、产品生产和检验到成品放行、储存和运输的全过程，规定了人员，厂房、设施与设备，供者筛查与供者材料，物料与产品，生产管理、产品追溯系统方面的要求
4	《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录-临床试验用药品（试行）	2022.05	NMPA	规范临床试验用药品（包括试验药物、安慰剂）的制备
5	《药品生产质量管理规范》临床试验用药品附录相关问答	2022.05	NMPA	解读《药品生产质量管理规范》临床试验用药品附录起草背景、适用范围、特殊要求、概念理解等
6	《上海市自体嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）治疗药品监督管理暂行规定》	2022.07	上海市药品监督管理局	明确细胞治疗药品生产经营活动的监管要求，督促上海市细胞治疗药品持有人和生产企业落实主体责任，提高质量管理能力，确保细胞治疗药品安全、有效、可及，推进上海市生物医药产业规范有序发展

（2）主要监管要求差异

细胞治疗产品是“活细胞”，生产方面具有需要供体，生产批量小，微生物污染风险高等特点。具体而言，供者材料来源于人体，供者材料的质量受其来源、类型、特性等因素影响，具有差异性，生产批量差异可能较大，自体细胞产品或采用异体供者材料

生产的需与患者配型使用的产品，混淆或差错会造成供者材料或细胞产品与患者之间的不匹配，生产管理方面需要加强溯源管理，避免交叉。此外，由于细胞治疗产品包含了维持细胞生存的营养物质，供者材料采集后的生产过程受到污染后更易于微生物的繁殖和扩散，且无法终端灭菌，污染不易去除，生产管理方面需加强安全控制，避免污染。

考虑到以上细胞治疗药物生产环节的特殊性，细胞治疗药物的生产除需符合《药品生产监督管理办法（2020 年修订）》《药品生产质量管理规范（GMP）》的一般要求外，还需符合《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》（以下简称“《细胞治疗产品生产指南》”）《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》附录-临床试验用药品（试行）（以下简称“《药品生产质量管理规范附录-临床试验用药品》”）和《上海市自体嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）治疗药品监督管理暂行规定》的特定监管要求。

《细胞治疗产品生产指南》对细胞治疗产品生产基本原则、人员、厂房、设施与设备、供者筛查与供者材料、物料与产品、生产管理、质量管理、产品追溯系统等内容做出细化规定。具体而言，《细胞治疗产品生产指南》要求企业应当对从供者材料采集到患者使用的全过程进行特殊控制；生产人员、质量人员等应当具有相应的专业知识；厂房应当适当分区、具备密闭和隔离系统，企业应做好质量管理，对供者材料及物料进行留样。《药品生产质量管理规范附录-临床试验用药品》《上海市自体嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）治疗药品监督管理暂行规定》还要求建立产品追溯系统，要求企业对每一供体编制具有唯一性的编号或代码，保障生产环节的溯源管理。

3、药品使用

（1）相关政策法规差异

序号	名称	颁布时间	颁布部门	主要内容
适用于包括细胞治疗产品在内的药品				
1	《药品经营质量管理规范》	2016.07	CFDA	规范药品采购、储存、销售、运输等环节的质量控制，确保药品质量。
2	《药品经营许可证管理办法》	2017.11	CFDA	规定了申领《药品经营许可证》的条件、程序、变更与换发和监督检查的各项要求
3	《关于推进药品上市许可持有人制度试点工作有关事项的通知》	2017.08	CFDA	进一步落实药品上市许可持有人法律责任，明确委托生产中的质量管理体系和生产销售全链条的责任体系、跨区域药品监管机构监管衔接、职责划分以及责任落地
4	《药品上市许可持有人药物警戒年度报告撰写指南（试行）》	2019.11	国家药品监督管理局国家药品评价中心、国家药品不良	为落实药品上市许可持有人药品安全主体责任，规范持有人药物警戒年度报告撰写工作

序号	名称	颁布时间	颁布部门	主要内容
			反应检测中心	
5	《药物警戒质量管理规范》	2021.05	NMPA	规范和指导药品上市许可持有人和药品注册申请人的药物警戒活动
6	《药物警戒体系主文件撰写指南》	2022.02	国家药品监督管理局国家药品评价中心、国家药品不良反应检测中心	为落实药品上市许可持有人药物警戒主体责任，指导药品上市许可持有人创建和维护药物警戒体系主文件
特定适用于细胞治疗产品				
7	《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》	2017.12	CFDA	提出在细胞治疗产品的确证性临床试验及上市后阶段，除一般的症状记录和常规的临床检查外，还应注意一些重要生物学过程的改变 由于细胞治疗产品药理学活性可能起效缓慢或者延迟，因此需要持续检测安全性，通过随访了解长期有效性及安全问题；需要特定的长期研究来检测特定的安全性问题；需要有足够的随访时间以评价其安全性；对于特定高风险产品，患者随访时间应当足够长，甚至终身随访
8	《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》	2021.02	CDE	提出因免疫细胞治疗产品长期存活及持久性作用，应对受试者进行适当的长期随访。 提出因免疫细胞产品治疗方式和作用特征与传统小分子或生物大分子药物有较大区别，相关产品上市后，仍应进行观察性研究或重点监测，收集有效性及安全性信息
9	《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（试行）》	2021.12	CDE	为基因治疗产品开展长期随访临床研究提供技术指导，确保及时收集迟发性不良反应的信号，识别并降低这类风险，同时获取这类产品长期安全性和有效性的信息
10	《上海市自体嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）治疗药品监督管理暂行规定》	2022.07	上海市药品监督管理局	持有人、生产企业应当获得《药品生产许可证》，设置与业务规模相适应的生产管理、质量管理、供应链管理、信息化管理等部门，具备符合细胞治疗药品生产要求的质量管理体系。持有人应当按要求设置药物警戒部门

（2）主要监管要求差异

细胞治疗产品会长期存在于受试者体内或作用时间持久。为了评估和降低迟发性不良反应等风险，并了解治疗效果随时间延长的变化等，除了一般的药物不良反应监控与观察，监管要求对于预期具有长期活性的产品，应对患者进行随访以确定治疗产品的长期有效性及充分暴露产品相关的安全性问题。随访持续时间应能提供初步的有效性证据

和该产品的活性持续时间，并应考虑该产品是否引起迟发型安全性问题等因素。对高风险的细胞治疗产品，患者的随访时间应足够长，甚至终身随访。

在细胞治疗产品的确证性临床试验及上市后阶段，除一般的症状记录和常规的临床检查外，还应注意包括免疫应答、免疫原性、感染以及恶性转化在内的重要生物学过程的改变。

此外，监管要求细胞治疗产品上市许可持有人应当对采集供者材料和使用产品的医疗机构进行审核，相应的，医疗机构应当符合监管关于血细胞单采相关技术要求、具备与临床应用风险相适应的救治能力、接受细胞治疗产品上市持有人的培训和评估。

4、生物安全相关政策法规

包括细胞治疗产品在内的药品的研发生产过程如涉及生物安全、人类遗传资源、病原微生物菌（毒）种等的，则需遵守生物安全相关的监管要求。暂无针对免疫细胞治疗产品专门制定的生物安全法规，但生物安全的监管要求已融入细胞治疗产品的研发和生产监管之中。

序号	名称	颁布时间	颁布部门	主要内容
适用于包括细胞治疗产品在内的药品				
1	《生物安全法》	2020.10	全国人大常委会	为了维护国家安全，防范和应对生物安全风险，保障人民生命健康，保护生物资源和生态环境，促进生物技术健康发展，推动构建人类命运共同体，实现人与自然和谐共生，制定本法
2	《人类遗传资源采集、收集、买卖、出口、出境审批行政许可事项服务指南》	2015.07	科技部	规范和管理在中国境内从事的中国人类遗传资源采集、收集、买卖、出口、出境等事项
3	《人类遗传资源管理条例》	2019.05	国务院	为了有效保护和合理利用我国人类遗传资源，维护公众健康、国家安全和社会公共利益，制定本条例
4	《人类遗传资源管理条例实施细则》	2023.05	科技部	规范采集、保藏、利用、对外提供我国人类遗传资源行为
5	《病原微生物实验室生物安全环境管理办法》	2006.03	国家环境保护总局	为规范病原微生物实验室生物安全环境管理工作，根据《病原微生物实验室生物安全管理条例》和有关环境保护法律和行政法规，制定本办法
6	《病原微生物实验室生物安全管理条例（2018修订）》	2018.03	国务院	为了加强病原微生物实验室生物安全管理，保护实验室工作人员和公众的健康，制定本条例
特定适用于细胞治疗产品				

序号	名称	颁布时间	颁布部门	主要内容
7	《上海市自体嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）治疗药品监督管理暂行规定》	2022.07	上海市药品监督管理局	细胞治疗药品生产应当在独立厂房区域内进行，生产过程应当尽可能采用密闭系统和一次性耗材，减少污染和交叉污染的风险。对于含有传染性疾病病原体的供者材料和制得的细胞产品，应当在具备相应生物安全防护级别的单独隔离区域进行生产和贮存，并采用专门的生产和储存设备
8	《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》	2022.10	国家药品监督管理局食品药品审核查验中心	建立生物安全管理制度和记录，具有保证生物安全的设施、设备，预防和控制产品生产过程中的生物安全风险，防止引入、传播病原体

5、科技伦理相关政策法规

包括细胞治疗产品在内的药品研发、生产及使用均需遵守科技伦理的相关规定，暂无特定针对细胞治疗产品的监管规定。

序号	名称	颁布时间	颁布部门	主要内容
1	《关于加强科技伦理治理的指导意见》	2022.03	中共中央办公厅,国务院办公厅	对加强科技伦理治理、防范伦理风险提出了指导性意见
2	**《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》**	**2023.02**	**国家卫生健康委、教育部、科技部、国家中医药局**	**规定以人为受试者或者使用人（统称研究参与者）的生物样本、信息数据（包括健康记录、行为等）开展的研究活动应进行伦理审查**

对于药品研发、药品生产、药品使用、生物安全以及科技伦理方面的监管要求与传统药品的差异已于招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业及其监管政策”之“（二）行业主管部门、行业监管体制和主要法律法规政策”之“2、行业主要法律法规政策”进行补充披露。

二、结合上述问题及发行人实际情况，修改完善招股说明书行业监管相关内容，并揭示相关风险

发行人已在招股说明书之“第三节 风险因素”之“二、与行业相关的风险”之“（一）免疫细胞治疗行业政策相关风险”中补充披露如下：

“

生物医药产业是我国重点发展的行业之一，与人民生命健康高度相关。生物医药产业亦因此长期处于强监管状态，其监管部门包括国家及各级市场监督管理部门和卫生部

门，其在各自的权限范围内，制订相关的政策法规，对医药行业实施严格监管。在此基础上，免疫细胞治疗作为“活”的药物，其生产体系及临床用药方案较传统药物差异显著，为此，自《细胞治疗产品的研究与评价技术指导原则》发布以来，国家药监局逐步发布了多项政策法规，为细胞治疗产品的药学研究、非临床研究和临床研究等方面提供指导原则并作出相关要求。

随着中国医疗卫生体制改革的逐步推进、社会医疗保障体制的不断完善，医药行业政策亦将不断调整、优化，医疗卫生市场政策亦可能发生重大变化。此外，由于免疫细胞治疗行业的快速发展，以及免疫细胞治疗产品的生产制备、运输、使用等与传统药物存在显著区别，我国免疫细胞治疗行业的监管机构会基于当前的科学认知以及针对细胞治疗产品相关技术的发展情况，不时更新和提出新的监管政策，公司存在无法及时满足最新监管政策要求的风险。如公司不能及时调整经营策略以适应医疗体制政策、医药行业监管规则以及免疫细胞治疗行业监管体系的变化，将对公司经营产生不利影响。

”

三、结合相关法规要求，说明公司相关产品的研发、生产和使用是否符合相关监管要求

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。发行人布局了 11 个在研管线，其中**1 个在研管线已完成 II 期临床试验，1 个在研管线**处于 II 期临床试验阶段，2 个**在研管线**处于 I 期临床试验阶段，**1 个在研管线 IND 申请已获受理**。截至本问询回复出具日，发行人尚未开展商业化生产。

根据国家药监局药审中心发布的《指导原则》，按照药品研发和申报的免疫细胞治疗产品应符合《药品管理法》《药品注册管理办法》《药典》等相关法律法规的要求。免疫细胞治疗产品的生产过程应当符合《药品生产质量管理规范》（以下简称“GMP”）的基本原则和相关要求。在上海市从事与细胞治疗药品相关生产活动的单位应当符合《上海市自体嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）治疗药品监督管理暂行规定》（以下简称“《上海 CAR-T 药品监督管理暂行规定》”）的相关要求。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。

报告期内，发行人在研发、生产相关免疫细胞治疗产品过程中，依据《指导原则》的规定，在药品研发和申报、生产、生物安全性及人类遗传资源管理等方面遵守监管要求。结合发行人主要情况说明如下：

（一）药品研发和申报方面

1、药品临床试验批件或临床试验通知书

根据《药品注册管理办法》第二十三条规定，申请人完成支持药物临床试验的药学、药理毒理学等研究后，提出药物临床试验申请的，应当按照申报资料要求提交相关研究资料。经形式审查，申报资料符合要求的，予以受理。药品审评中心应当组织药学、医学和其他技术人员对已受理的药物临床试验申请进行审评。对药物临床试验申请应当自受理之日起六十日内决定是否同意开展，并通过药品审评中心网站通知申请人审批结果。

发行人在完成支持药物临床试验的药学、药理毒理学等研究后已依法提出药物临床试验申请，截至报告期末，发行人取得临床试验批件或临床试验通知书情况如下：

序号	申请人	药品名称	发证部门	规格	批件号/受理号	注册分类	发证日期
1	达生有限	抗人 CD19 T 细胞注射液	NMPA	1×10^7 个活细胞/ml	2018L02739/CXSL1800019	治疗用生物制品，1 类	2018.06.28
2	达生有限	抗人 CD19 T 细胞注射液	NMPA	1×10^7 个活细胞/ml	2018L02734/CXSL1700193	治疗用生物制品，1 类	2018.06.28
3	达生有限	抗人 BCMA T 细胞注射液	NMPA	5×10^7 个活细胞/ml	CXSL1800063	治疗用生物制品，1 类	2018.12.06
4	达生有限	抗人 CD19-CD22 T 细胞注射液	NMPA	1×10^7-1×10^9 个活 CAR^+ T 细胞	2021LP00001/CXSL2000289	治疗用生物制品，1 类	2021.01.06

2、伦理委员会审批批件

根据《药品注册管理办法》第二十五条规定，开展药物临床试验，应当经伦理委员会审查同意。截至报告期末，发行人在就相关免疫细胞治疗产品开展临床试验前均已依法提交医疗机构的伦理委员会审查并取得相关批准。

（二）生产过程方面

发行人临床试验用药的制备符合《药品生产质量管理规范》《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》《上海市自体嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）治疗药品监督管理暂行规定》的规定，具体如下：

相关规定的具体要求		发行人对于相关要求的落实情况
质量管理体系	生产企业应当建立符合《药品生产质量管理规范》及其相关附录要求，且与细胞治疗药品特点和生产形式相适应的质量管理体系	发行人基于质量源于设计（Quality by Design, QbD）的理念以及根据国内外各项指导原则，建立了涵盖 CAR-T 细胞治疗产品等产品研发、IND 注册申报以及临床注册产品生产的全面质量管理体系，全面保障物料和产品研究方法的建立、方法学验证以及相关物料和产品的检验放行，形成了近 1,000 个质量管理文件，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，全面保障产品的质量稳定
机构人员要求	生产管理负责人、质量管理负责人和质量受权人应当具有相应的专业知识，并能够在生产、质量管理中履行职责，从事细胞产品生产、质量保证、质量控制及其他相关工作（包括清洁、维修人员等）的人员应当经过生物安全防护的培训并获得授权	截至报告期末，发行人从事细胞产品生产、质量保证、质量控制及其他相关工作（包括清洁、维修人员等）的主要人员已经过生物安全防护的培训
设施与设备	生产企业应当具有与生产方式和规模相适应的厂房和设备。细胞治疗药品生产应当在独立厂房区域内进行，生产过程应当尽可能采用密闭系统和一次性耗材，减少污染和交叉污染的风险	发行人已委托中国电子系统工程第四建设有限公司在上海市金山区建设 CAR-T 细胞制备中心（GMP 药厂）项目 I 期工程，并要求工程质量符合公司现行颁布的《药品生产质量管理规范（GMP）2010 版及附录一》等法规。该厂房内共设置细胞生产区、病毒生产区、QC 实验室、仓储区、公用工程系统、辅助功能区等六大功能区域，细胞生产区、病毒生产区和 QC 实验室均安装独立的空调系统。生产区均设置单向的人流、物流、污物流的流转通道，以防止交叉污染； 发行人在产品的无菌模拟生产试验中，验证产品的包装密封性，确保产品包装的密闭性符合要求。生产过程中的培养袋、细胞处理套件等一次性密闭耗材，进行耗材的密封性测试
供者筛查与供者材料	企业应当建立供者筛查和检测标准及供者材料的质量标准，不得接收不符合质量标准的供者材料	发行人对患者单采血分离后的外周血单个核细胞（PBMC）制定了质量标准，不符合质量标准的样品不予放行进行后续生产制备。发行人目前所有治疗的患者均需传染病项目符合标准，确保样本无传染性。临床试验期间采取复核医院传染病检测结果的方式筛选供者材料
留样管理	细胞产品的供者材料、关键物料和成品应该按规定留样	发行人对于细胞产品的供者材料、关键物料和成品，已根据规定留样
放行要求	细胞产品放行前应当开展质量检验并符合要求	发行人对所有的细胞产品放行前开展质量检验，符合要求后才予以放行
记录保持	细胞治疗药品生产企业应当妥善保存供者材料采集、生产、检验、放行、销售、运输、复融及使用的全过程记录。供者材料、关键物料的追溯以及供者与患者关联识别等关键追踪记录或资料，至少保存三十年	发行人对于供者材料采集、生产、检验、放行、运输及使用的全过程记录妥善保存。供者材料、关键物料的追溯以及供者与患者关联识别等关键追踪记录或资料按照至少三十年的保存要求执行
数字化追溯要	企业应当建立产品标识和追溯系统，确保在供者材料运输、接收以及产品生产和使用全过程中，来源于不同供者的产	发行人建立了信息化追溯系统，对所有重要样品、物料和试剂耗材进行管控，有效降低生产过程中出现的交叉和混淆的风险，确保临床期间和未来产品

相关规定的具体要求		发行人对于相关要求的落实情况
求	品不会发生混淆、差错，确保供者材料或细胞与患者之间的匹配性，且可以追溯	上市后用药的安全

注：根据《上海市自体嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）治疗药品监督管理暂行规定》，市药品监管局依法对本市细胞治疗药品的持有人、生产企业、批发企业和零售连锁总部进行监督检查，发行人产品尚未取得相应的新药证书，上海市药品监管局尚未对发行人进行日常监督检查

截至本问询回复出具日，发行人及其子公司达生制药已分别于 2023 年 6 月 5 日及 2023 年 5 月 24 日取得上海市药品监督管理局核发的《药品生产许可证》，生产地址和生产范围为：上海市金山工业区金流路 1438 号 7 幢：抗人 CD19 T 细胞注射液。

（三）生物安全性方面

免疫细胞治疗产品生产过程特别关注防止外源因子的引入或传播，需要进行病原微生物筛查。

根据《生物安全法》第四十二条的规定，国家加强对病原微生物实验室生物安全的管理，制定统一的实验室生物安全标准。病原微生物实验室应当符合生物安全国家标准和要求。从事病原微生物实验活动，应当严格遵守有关国家标准和实验室技术规范、操作规程，采取安全防范措施。

截至报告期末，发行人及其子公司已就开展相关药品注册前阶段的生产活动所需实验室履行备案手续，具体情况如下：

序号	实验室名称	证书名称	备案单位	备案号/登记号	实验室等级	发证日期
1	上海恒润达生生物科技股份有限公司 BSL-2 实验室 1	上海市病原微生物实验室备案凭证（BSL-2）	恒润达生	浦字第 022017033 号	BSL-2	2017.08.18
2	上海恒润达生生物科技股份有限公司质检实验室	上海市病原微生物实验室备案凭证（BSL-2）	恒润达生	浦字第 022018047 号	BSL-2	2018.09.11
3	上海恒润达生生物科技股份有限公司工程病毒实验室	上海市病原微生物实验室备案凭证（BSL-2）	恒润达生	浦字第 022018049 号	BSL-2	2018.09.11
4	上海恒润达生生物科技股份有限公司 CAR-T 实验室	上海市病原微生物实验室备案凭证（BSL-2）	恒润达生	浦字第 022018048 号	BSL-2	2018.09.11
5	上海恒润达生生物制药有限公司质检实验室	上海市病原微生物实验室备案凭证（BSL-2）	达生制药	金字第 0220210004 号	BSL-2	2021.01.26

注：第 1 项至第 4 项已于上海市浦东新区卫生健康委员会办理了备案变更，变更日期为 2022 年 6 月 29 日

发行人报告期内从事病原微生物实验活动，能够严格遵守有关国家标准和实验室技术规范、操作规程，采取安全防范措施。

（四）人类遗传资源方面

根据《人类遗传资源管理条例》第二十二条规定，为获得相关药品和医疗器械在我国上市许可，在临床机构利用我国人类遗传资源开展国际合作临床试验、不涉及人类遗传资源材料出境的，不需要审批。但是，合作双方在开展临床试验前应当将拟使用的人类遗传资源种类、数量及其用途向国务院科学技术行政部门备案。

中国人类遗传资源管理办公室将发行人信息标注为“中方单位”。在开展相关临床试验前，发行人会依据《人类遗传资源管理条例》的上述规定对合作的 CRO 公司进行核查并相应履行相关手续。

综上，报告期内，发行人相关免疫细胞治疗产品的研发、生产及使用符合相关监管要求。

四、公司外资股东情况，是否被认定为外商投资企业及依据。同行业已上市公司对免疫细胞治疗业务是否属于禁止外商投资领域的认定情况。结合上述问题，以及相关法律法规规定和其他客观依据，分析说明公司目前从事免疫细胞治疗业务是否符合行业准入要求

（一）公司外资股东情况，是否被认定为外商投资企业及依据

1、公司外资股东情况

经公开信息查询，截至报告期末，发行人直接股东层面没有外资股东，发行人穿透四层及以上的间接股东层面存在少量境外持股主体，涉及 3 名直接股东。依据公开信息查询结果并经穿透计算至 0.0001%（不考虑上市公众公司[42]等情况），间接持有发行人股份的外资股东合计持有约 120,831.51 股，约占发行人股份总数的 0.081%，发行人间接层面外资持股比例较小，具体情况如下：

[42]受限于第三方股东穿透报告及公开披露信息不包含境内注册上市公众公司外资合计持股比例的客观因素，未考虑境内注册上市公众公司；而境外注册上市公众公司整体合计约持有 38,754.30 股，约占发行人股份总数的 0.0258%

序号	直接股东名称	直接股东持股比例	外资股东层级	对应的外资股东名称	该外资股东间接持有发行人的股权比例
1	中新伍号	1.5786%	第四层	大华资产管理有限公司 [2]	0.0023%
2	择遇基金	0.4510%	第六层	GLP Capital Investment 5 （HK） Limited[1]	0.0001%
			第六层	招银国际金融有限公司 [1]	0.0019%
			第七层	华润资本管理有限公司 [1]	0.0001%
3	**盈科吉运**	**2.3403%**	**第五层**	**Metaqi Capital Limited[1]**	**0.0038%**
			第六层	**HJ metaland Limited[1]**	**0.0724%**

注 1：注册地在中国香港的公司

注 **2**：注册地在海外的公司

2、发行人直接股东的性质为中国自然人或中国境内企业，发行人不属于全部或者部分由外国投资者投资设立的外商投资企业

《外商投资法》第二条：本法所称外商投资企业，是指全部或者部分由外国投资者投资，依照中国法律在中国境内经登记注册设立的企业。

《商务部、国家工商行政管理局关于外商投资企业境内投资的暂行规定》第七条：公司登记机关依《公司法》《中华人民共和国公司登记管理条例》（以下简称《公司登记管理条例》）的有关规定，决定准予登记或不予登记。准予登记的，发给《企业法人营业执照》，并在企业类别栏目加注“外商投资企业投资”字样。

发行人直接股东的性质为中国自然人或中国境内企业，发行人不属于全部或者部分由外国投资者投资设立的外商投资企业，且发行人持有的《营业执照》亦未加注“外商投资企业投资”，具体如下：

序号	股东名册	股东身份/企业类型	持股数量（万股）	持股比例（%）
1	李国顺	中国籍自然人，无境外永久居留权	3,425.6025	22.8374
2	李国清	中国籍自然人，无境外永久居留权	2,006.6643	13.3778
3	上海寓庸	内资企业	1,781.4890	11.8766
4	上海睽同	内资企业	1,373.7690	9.1585
5	盈科价值	内资企业	702.0830	4.6806
6	陈良和	中国籍自然人，无境外永久居留权	570.9347	3.8062

序号	股东名册	股东身份/企业类型	持股数量（万股）	持股比例（%）
7	安捷医疗	有限责任公司（自然人独资）	482.0242	3.2135
8	杭州红土	内资企业	439.7415	2.9316
9	盈科吉运	内资企业	351.0416	2.3403
10	中新伍号	内资企业	236.7839	1.5786
11	阳明康怡	内资企业	202.9576	1.3531
12	红土医疗	内资企业	202.9576	1.3531
13	君宸达陆号	内资企业	202.9576	1.3531
14	张江火炬	内资企业	202.9576	1.3531
15	张江燧锋	内资企业	175.5207	1.1701
16	陕西君盈	内资企业	175.5207	1.1701
17	阳明创业	内资企业	175.5207	1.1701
18	诚敬和一	内资企业	140.4167	0.9361
19	深创投	内资企业	135.3051	0.9020
20	上海雍润	内资企业	135.3051	0.9020
21	漳龙海发	内资企业	135.3051	0.9020
22	金山红土	内资企业	135.3051	0.9020
23	顺帆投资	内资企业	135.3051	0.9020
24	东台崇业	内资企业	135.3051	0.9020
25	新余上润	内资企业	135.3051	0.9020
26	晋江轩弘	内资企业	105.3124	0.7021
27	四川鼎祥	内资企业	105.3124	0.7021
28	新时代资本	内资企业	105.3124	0.7021
29	君宸达玖号	内资企业	87.9482	0.5863
30	十月投资	内资企业	87.7603	0.5851
31	芜湖康启	内资企业	87.7603	0.5851
32	嘉兴砥荃	内资企业	80.7396	0.5383
33	彖瑞投资	内资企业	67.6526	0.4510
34	衢州博为	内资企业	67.6525	0.4510
35	威海红土	内资企业	67.6525	0.4510
36	择遇基金	内资企业	67.6525	0.4510
37	恒振中心	内资企业	67.6525	0.4510
38	德誉投资	内资企业	67.6525	0.4510

序号	股东名册	股东身份/企业类型	持股数量（万股）	持股比例（%）
39	彖业投资	内资企业	67.6525	0.4510
40	启德华明	内资企业	35.1041	0.2340
41	苑博泰康	内资企业	35.1041	0.2340
合计		-	**15,000.0000**	**100.0000**

（二）同行业已上市公司对免疫细胞治疗业务是否属于禁止外商投资领域的认定情况

根据检索从事与发行人相同或相似的细胞免疫治疗业务企业的上市案例，已上市企业对于所从事的细胞免疫治疗业务是否属于中国法律法规项下禁止外商投资领域存在差异化陈述：

1、亘喜生物（股票代码：GRC.L）和传奇生物（股票代码：LEG.N）在其招股文件中披露认为《负面清单》所述“基因诊断与治疗技术开发和应用”的释义范围不明确，其中，传奇生物认为其下属子公司南京传奇生物科技有限公司（以下简称“南京传奇”）正在研发的 CAR-T 细胞疗法不属于“人体干细胞”的范畴或“基因诊断和治疗技术”，相关政府部门也确认南京传奇目前从事的 CAR-T 细胞疗法研发符合外商投资产业政策要求；

2、永泰生物（股票代码：HK.6978）、药明巨诺（股票代码：HK.2126）及科济药业（股票代码：HK.2171）在其招股文件中披露认为 CAR-T 产品相关业务适用《负面清单》并搭建 VIE 结构，其中，永泰生物通过协议控制公司开展 CAR-T 产品相关业务，而药明巨诺虽然通过协议控制公司开展 CAR-T 产品相关临床试验，但最终由关联外商投资企业取得 CAR-T 产品上市批准；科济药业通过协议控制公司开展 CAR-T 产品相关临床试验，但由关联外商投资企业作为注册申请人申请 CAR-T 产品上市批准。

（三）结合上述问题，以及相关法律法规规定和其他客观依据，分析说明公司目前从事免疫细胞治疗业务是否符合行业准入要求

发行人目前从事免疫细胞治疗业务符合行业准入的相关要求，具体分析如下：

1、关于我国免疫细胞治疗业务行业准入的监管规则分析

（1）我国免疫细胞治疗行业监管规则演进背景

随着 CAR-T 行业的发展，我国对免疫细胞治疗的监管政策也在不断演进发展。2015 年以前，国内于体细胞治疗项目存在两种不同的监管路径：一是在药品监管部门作为药品申报，二是按第三类医疗技术在卫健部门申报。2017 年 12 月，原国家食品药品监督管理总局发布《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》，对细胞治疗产品按照药品管理相关法规进行研发时的技术要求进行了总体阐述。2021 年至 2022 年，为规范和指导免疫细胞治疗产品按照药品管理规范进行研发、评价及生产质量管理，国家药品监督管理局药品审评中心发布了一系列法规，明确规定适用于以在国内注册上市为目的免疫细胞治疗产品，按照《药品管理法》《药品注册管理办法》等药品管理相关法规进行研发和注册申报。

（2）我国免疫细胞治疗行业准入规则

细胞免疫治疗的研究发源于上个世纪 80 年代的美国。2010 年，美国 FDA 批准第一个树突细胞疫苗治疗前列腺癌。2011 年，树突细胞的研究和细胞治疗技术获得诺贝尔医学奖。2012 年，通过 CAR-T 细胞治疗方法成功治愈艾米丽的 B 细胞淋巴细胞白血病后，国际上 CAR-T 细胞治疗市场迅速增长。

作为发源于国外的先进科学技术，由于涉及生物安全和人类遗传资源管理等因素，国家发展和改革委员会和商务部初期仅规定禁止外商从事“科学研究和技术服务业”中的“人体干细胞、基因诊断与治疗技术开发和应用”，后续随着国家鼓励医药制造行业发展细胞治疗药物[43]，2019 年起，国家发展和改革委员会和商务部便将细胞治疗药物的开发生产纳入《鼓励外商投资产业目录》，自此之后发布的《鼓励外商投资产业目录》（2020 年版本）及《鼓励外商投资产业目录》（2022 年版本）也均将“细胞治疗药物研发与生产”列入“医药制造业”。具体如下：

1）鼓励类

发行人设立以来，各版本《外商投资产业指导目录》《鼓励外商投资产业目录》的具体规定如下：

序号	法规名称	修订时间/版本	规定情况
1	《外商投资产业指导目录》	2015 年修订	细胞治疗产品未列入鼓励类

[43] 我国在 2016 年 10 月发布的《“十三五”医药工业发展规划指南》中已提出重点发展免疫细胞等细胞治疗产品，并在 2022 年 5 月《“十四五”生物经济发展规划》提出“以更高水平的对外开放、更大力度的改革举措，集聚全球生物创新资源”

序号	法规名称	修订时间/版本	规定情况
2	《外商投资产业指导目录》	2017 年修订	细胞治疗产品未列入鼓励类
3	《鼓励外商投资产业目录》	2019 年版	医药制造业：77. 疫苗、细胞治疗药物等生产用新型关键原材料、大规模细胞培养产品的开发、生产
4	《鼓励外商投资产业目录》	2020 年版	医药制造业：88.细胞治疗药物研发与生产（禁止外商投资领域除外）
5	《鼓励外商投资产业目录》	2022 年版	医药制造业：95.细胞治疗药物研发与生产（禁止外商投资领域除外）

2022 年 1 月，上海人大颁布《上海市浦东新区促进张江生物医药产业创新高地建设规定》第七条：“市、浦东新区人民政府应当将促进人体细胞和基因产业发展纳入生物医药产业发展协调促进机制，在风险可控的前提下，支持符合条件的多元化投资主体开展人体细胞、基因技术研发和推进产业化进程。”

2）禁止类

自公司设立以来，各版本的《外商投资产业指导目录》《外商投资准入特别管理措施（负面清单）》对免疫细胞治疗行业的规定如下：

序号	法规	修订时间/版本	规定情况
1	《外商投资产业指导目录》	2015 年修订	禁止外商投资产业目录：科学研究和技术服务业，20.人体干细胞、基因诊断与治疗技术开发和应用
2	《外商投资产业指导目录》	2017 年修订	禁止外商投资产业目录：16.人体干细胞、基因诊断与治疗技术开发和应用
3	《外商投资准入特别管理措施（负面清单）》	2018 年版	科学研究和技术服务业，“研究和试验发展”领域，“33.禁止投资人体干细胞、基因诊断与治疗技术开发和应用。”
4	《外商投资准入特别管理措施（负面清单）》	2019 年版	科学研究和技术服务业，“28.禁止投资人体干细胞、基因诊断与治疗技术开发和应用。”
5	《外商投资准入特别管理措施（负面清单）》	2020 年版	科学研究和技术服务业，“21 禁止投资人体干细胞、基因诊断与治疗技术开发和应用。”
6	《外商投资准入特别管理措施（负面清单）》	2021 年版	科学研究和技术服务业，“19 禁止投资人体干细胞、基因诊断与治疗技术开发和应用。”

国家发展和改革委员会和商务部对免疫细胞行业外资准入方面作出规定有所差异，其中：侧重于药品监管方面，将“医药制造业”中的“细胞治疗药物研发与生产”纳入鼓励类；侧重于医疗技术监管方面，将“科学研究和技术服务业”中的“基因诊断与治疗技术开发和应用”纳入禁止类。

除了国家发展和改革委员会和商务部外，国务院已颁布《生物安全法》和《人类遗传资源管理条例》，限制外方单位从事采集、保藏人类遗传资源活动，并对利用人类遗传资源开展国际临床试验的程序作出规定。其中，根据《人类遗传资源管理条例》的规定，为获得相关药品和医疗器械在我国上市许可，在临床机构利用我国人类遗传资源开展国际合作临床试验、不涉及人类遗传资源材料出境的，不需要审批。但是，合作双方在开展临床试验前应当将拟使用的人类遗传资源种类、数量及其用途向国务院科学技术行政部门备案。在开展相关临床试验前，发行人会依据《人类遗传资源管理条例》的上述规定对合作的 CRO 公司进行核查并相应履行相关手续。

科学技术部在 **2023 年 5 月**发布的《人类遗传资源管理条例实施细则》（以下简称“《人遗条例实施细则》”）中对于“外方单位”进行了定义，即外方单位是指境外组织及境外组织、个人设立或者实际控制的机构[44]。发行人直接股东及实际控制人均非境外组织、个人，不属于《人遗条例实施细则》定义的“外方单位”；根据科学技术部政务服务平台人类遗传资源服务管理系统的备案信息，发行人备案单位性质为“中方”。

（3）CAR-T 等免疫细胞治疗产品实际审批情况

截至本问询回复出具日，已有部分外商投资企业取得了免疫细胞疗法的新药批准证书，具体如下表所示：

公司名称	外资股东及持股情况	产品信息
复星凯特生物科技有限公司	荷兰公司 KP EU C.V.持有 50%股权	国药准字 S20210019 阿基仑赛注射液
上海药明巨诺生物科技有限公司	中国香港公司 JW（Hong Kong）Therapeutics Limited 持有 100%股权	国药准字 S20210035 瑞基奥仑赛注射液

此外，经查询国家药监局药品审评中心官网，恺兴生命科技（上海）有限公司（CARsgen Pharma Holdings Limited 持有 100%股权）B 细胞成熟抗原 CAR-T 产品（zevor-cel 泽沃基奥仑赛注射液 CT053）已纳入优先审评。

综上，我国对免疫细胞治疗技术的监管政策不断演进，其中：药监局作为行业主管部门对按照药物申报的免疫细胞治疗产品在药学研究、非临床研究、风险评估与控制、

[44]上述所称实际控制包括下列情形：（一）境外组织、个人持有或者间接持有机构百分之五十以上的股份、股权、表决权、财产份额或者其他类似权益；（二）境外组织、个人持有或者间接持有机构的股份、股权、表决权、财产份额或者其他类似权益**不足**百分之五十，但其所享有的表决权或**者**其他权益足以对机构的决策、管理**等行为进行支配或者施加**重大影响；（三）境外组织、个人通过**投资关系**、协议或者其他安排，足以对机构的决策、管理等**行为进行支配或者**施加重大影响；（四）**法律、行政法规、规章规定**的其他情形

质量控制等方面作出细化规定，为行业监管的标准化、规范化奠定基础；外商投资的主管部门从完全禁止到鼓励与禁止并存，有条件的将“细胞治疗产品的生产与研发”纳入鼓励类；而生物安全的主管部门也出台细则强化人类遗传资源管理，并明确“外方机构”的范围是“境外组织及境外组织、个人设立或者实际控制的机构”。伴随着行业监管体系的完善，我国药监局实际批准了中外合资或外商独资药厂从事 CAR-T 药物研究、注册，这标志着按照药物申报的免疫细胞治疗产品行业在国内的准入政策更加包容。

2、发行人目前从事免疫细胞治疗业务符合行业准入要求之分析

（1）发行人不属于外商投资企业，间接层面外资持股比例较低，且实际控制人和主要管理层均为中国籍

依据《负面清单》的说明，外商投资企业在中国境内投资，应符合《负面清单》的有关规定，且当外商投资企业从事《负面清单》禁止投资领域时，不予办理许可、企业注册登记等相关事宜；涉及项目核准的，不予办理相关核准事项。

首先，截至本问询回复出具日，发行人直接层面无外资股东，不属于外资股东直接投资的主体。并且，上述间接层面的外资股东是发行人于融资过程中被动引入，持股层级较高，整体比例较低，无法对发行人的股东大会产生控制或施加重大影响。发行人的实际控制人、实际控制人之一致行动人、现任董事、高级管理人员以及核心技术人员均为中国籍，日常生产经营活动未受到间接层面的外资股东干预。

其次，经查询发行人提供的营业执照、工商登记档案等资料，发行人依法成立并有效存续，未发生不予办理许可、企业登记注册情况；且根据相关《企业投资项目备案证明》，发行人主营业务开展正常，未出现不予办理相关固定资产项目核准/备案事项；未因被认定为外商投资企业，而出现不予办理许可、企业注册登记等相关事宜或不予办理相关核准的事项。

此外，鉴于《负面清单》是由国家发展和改革委员会和商务部发布的规定，发行人已就发行人业务外资准入问题与作为监管部门的地方发改委于 2022 年 1 月 19 日开展专项访谈，上海市浦东新区发展与改革委员会产业发展处工作人员确认：负面清单适用于外商投资企业，不适用于发行人。

（2）发行人作为从事免疫细胞药物研发和生产的企业，所属行业为医药制造业，并能够遵守免疫细胞药物研发和生产的相关规定

依据《负面清单》的规定，“人体干细胞、基因诊断与治疗技术开发和应用”属于“科学研究和技术服务业”。

发行人自设立以来，一直从事免疫细胞药物研发和生产活动，属于医药制造业企业，并按照《药品管理法》《药品注册管理办法》以及药监局审评中心出台的指导细则等规定进行药品研发和注册申报活动。发行人从未将研发的免疫细胞药品作为第三类医疗技术在卫健部门申报，不涉及免疫细胞治疗技术临床转化应用行为。

此外，报告期内，发行人作为医药制造业企业，在研发、生产相关免疫细胞治疗产品过程中，能够依据《药品管理法》《药品注册管理办法》及《指导原则》等相关的规定，在免疫细胞治疗药品研发和申报、生产、生物安全等重大方面遵守监管要求。

（3）发行人在 CAR-T 产品开展临床研究过程中，能够遵守人类遗传资源监督管理规定，未受到行政处罚

根据《生物安全法》和《人类遗传资源管理条例》的规定，外国组织、个人及其设立或者实际控制的机构（以下简称“外方单位”）不得在我国境内采集、保藏我国人类遗传资源，亦不得向境外提供。其中，根据《人类遗传资源管理条例》的规定，为获得相关药品和医疗器械在我国上市许可，在临床机构利用我国人类遗传资源开展国际合作临床试验、不涉及人类遗传资源材料出境的，不需要审批。但是，合作双方在开展临床试验前应当将拟使用的人类遗传资源种类、数量及其用途向国务院科学技术行政部门备案。在开展相关临床试验前，发行人会依据《人类遗传资源管理条例》的上述规定对合作的 CRO 公司进行核查并相应履行相关手续。

中国人类遗传资源管理办公室将发行人信息标注为“中方单位”，发行人不属于《人遗条例实施细则》规定由境外组织及境外组织、个人设立或者实际控制的情形。发行人在 CAR-T 产品开展临床研究过程中，能够遵守人类遗传资源监督管理规定，报告期内不存在因违反人类遗传资源采集、保藏、利用方面规定受到行政处罚的情况。

（4）发行人不存在因违反产业准入政策被行政处罚、责令整改或正在被立案调查的情形

根据上海市浦东新区推进中小企业上市工作联席会议办公室印发的《浦东新区企业信用信息报告代替行政合规证明实施方式（试行）》的规定，及上海市公共信用服务中心 2022 年 7 月、**2023 年 1 月**出具的发行人《法人公共信用信息报告》（涵盖市发改委、

市商务委、市药品监管局等上海各行政主管部门），发行人不存在任何曾因违反产业准入政策被行政处罚、责令整改或正在被立案调查的情形。

2022 年 12 月，发行人律师向上海市浦东新区市场监督管理局发函核实发行人经营合法合规情况，上海市浦东新区市场监督管理局复函确认：“经查询，未发现函中所涉及的上海恒润达生生物科技股份有限公司自 2015 年 7 月设立以来市场监管领域有相关处罚信息”。

综上，发行人目前从事免疫细胞治疗业务符合行业准入要求。

五、请保荐机构和发行人律师核查上述事项，说明核查过程、核查依据和核查结论，并发表明确意见

（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、通过公开检索的方式，查询国家对于细胞治疗行业的规划政策、行业主管部门出台的关于细胞治疗的监管规定，同行业可比公司招股说明书，以及 CDE 出台的相关指导原则；

2、访谈发行人研发部及生产部的负责人，了解发行人所处行业内的法律法规，发行人根据相关法规在研发、生产方面采取的措施；

3、获取并审阅发行人进入临床试验阶段的管线对应的药物临床试验批准通知书、药品伦理委员会的相关批件；

4、获取并审阅发行人病原微生物实验室备案文件、金山生产基地施工承包合同、相关员工的学历证书、员工生物安全防护培训资料；

5、获得发行人履行人遗办手续的相关资料，核查发行人在人遗系统的备案信息；

6、查询发行人的营业执照、股东名册、工商档案；

7、查询发行人直接股东的身份证明文件/营业执照、工商外档案/档案；

8、通过公开检索方式，对发行人直接股东进行穿透核查，梳理外资情况；

9、查询药物临床试验登记与信息公示平台，核查 CAR-T 药品进内临床试验登记信息；查询国家药品监督管理局药品审评中心，核查 CAR-T 药品纳入优先审批信息和上

市信息；

10、对上海市浦东新区发展与改革委员会产业发展处进行访谈；

11、获取上海市公共信用服务中心 2022 年 7 月、**2023 年 1 月**出具的发行人《法人公共信用信息报告》；

12、取得并审阅上海市浦东新区市场监督管理局关于处罚信息的复函。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、报告期内，发行人在研发、生产相关免疫细胞治疗产品过程中，依据《指导原则》的规定，在药品研发和申报、生产、生物安全及人类遗传资源管理等方面遵守监管要求。

2、截至本问询回复出具日，发行人直接层面无境外股东，间接层面仅存在少许境外股东持有极低比例股权，不属于外商投资企业。发行人目前从事免疫细胞治疗业务符合行业准入要求。

问题七 关于实际控制人及其一致行动人

7.1 关于控制权

根据招股说明书及公开信息，（1）2021 年 6 月，李国顺与李国清、陈良和、上海睽同签署一致行动协议。发行人认为，根据一致行动协议，李国顺合计控制约 49.18%的表决权，为发行人实际控制人，但并未说明一致行动协议的期限，也并未说明一致行动协议签署前李国顺能否实际控制发行人；（2）李国顺目前持有发行人 23.74%股份，李国清、上海睽同、陈良和分别持有 13.38%、9.16%、3.81%股份，其中上海睽同为员工持股平台，其普通合伙人为翁建宇，翁建宇为陈良和妻弟。除上述存在一致行动关系的股东外，上海寓庸持有发行人 11.88%股份，李国清与李启靖分别持有上海寓庸的股权比例分别为 3.86%、96.14%，李启靖对上海寓庸的出资款系来自发行人实际控制人李国顺的借款；（3）李国清、陈良和及其关联方控制和经营多家名称中带有“恒润”且从事医疗相关业务的企业，发行人在报告期内自上述企业受让多项商标和专利。李国清控制的恒润泰生主要从事创新药研发；（4）2017 年，李国顺及李国清、陈良和向李志芳借款用于对发行人的出资；（5）招股说明书未完整披露实际控制人的从业历程，亦未说明李国顺及李国清、陈良和等在创新药领域的业务经历或背景；

请发行人说明：（1）按照时间顺序说明李国顺及李国清、陈良和、翁建宇的履历，成立发行人开展肿瘤领域创新药研发及在其他领域合作的渊源和背景。翁建宇担任上海睽同普通合伙人的背景和原因，上海睽同的实际控制人；（2）结合一致行动协议签署前后李国顺控制表决权比例情况，最近 2 年一致行动的事实情况、董事提名情况以及股东会、董事会表决情况和发行人经营管理情况，分析说明最近 2 年李国顺能否实际控制发行人。李国清等人是否与李国顺构成共同控制，是否存在通过控制权认定规避同业竞争的情形；（3）结合一致行动协议的主要权利义务安排和期限，分析说明发行人能否在上市后可预期的时间内保持控制权稳定；（4）李国顺及李国清、陈良和向李志芳借款的背景，李国顺借款给李启靖并与其合作设立发行人的原因，上述事项是否存在其他利益安排，实际控制人及其一致行动人所持股份权属是否清晰，是否存在重大权属纠纷。

请保荐机构和发行人律师核查上述问题并发表明确意见。

回复：

一、按照时间顺序说明李国顺及李国清、陈良和、翁建宇的履历，成立发行人开展肿瘤领域创新药研发及在其他领域合作的渊源和背景。翁建宇担任上海睽同普通合伙人的背景和原因，上海睽同的实际控制人

（一）按照时间顺序说明李国顺及李国清、陈良和、翁建宇的履历，成立发行人开展肿瘤领域创新药研发及在其他领域合作的渊源和背景

1、李国顺、李国清、陈良和、翁建宇的履历

李国顺，出生于 1968 年 8 月，1987 年 7 月毕业于福建省莆田市技术学校轻工机械专业，1987 年 11 月至 1991 年 3 月在部队服役；1991 年 4 月至 1997 年 6 月为中国人民保险公司莆田分公司职员；自 1998 年起开始个人经商并创业，先后从事民营医疗、房地产开发及生物医药等行业的运营与投资工作；1998 年 6 月至 2003 年 6 月任上海秀屿医疗器械技术有限公司副总经理；2003 年 7 月至 2010 年 1 月任莆田市恒润房地产开发有限公司副总经理；2007 年 2 月至 2022 年 1 月为莆田市第五届、第六届、第七届人民代表大会代表；2010 年 1 月至今任福建省恒润伟业投资有限公司执行董事兼总经理；2015 年 5 月至 2021 年 10 月任上海觉海监事；2015 年 7 月至今任达生有限、恒润达生董事长；2016 年 9 月至 2018 年 10 月任黑龙江欧菲妇产医院有限公司监事；2021 年 2 月至今任恒润生源执行董事。

李国清，出生于 1967 年 11 月，2005 年 10 月毕业于中共中央党校函授学院经济管理专业，1984 年 11 月至 1989 年 6 月在部队服役；自 1989 年起开始个人经商并创业，先后从事民营医疗、生物医药等行业的运营与投资工作；1998 年 6 月至 2016 年 7 月任上海秀屿医疗器械技术有限公司执行董事；1999 年 2 月至 2019 年 1 月为恒润研究所执行事务合伙人；2000 年至今任上海尚圣工贸有限公司董事；2003 年 5 月至 2015 年 7 月任上海泓源医院投资管理有限公司执行董事；2015 年 7 月至 2020 年 7 月任达生有限总经理；2016 年 3 月至 2018 年 12 月任上海恒润医疗器械有限公司执行董事兼总经理；2016 年 6 月至 2018 年 12 月任上海恒润医疗科技有限公司执行董事兼总经理；2017 年 12 月至今任达生有限、恒润达生董事、副董事长、副总经理；2018 年 8 月至今任达生制药执行董事；2020 年 1 月至今任上海寓庸监事；2021 年 2 月至今任恒润生源总经理。

陈良和，出生于 1977 年 9 月，1999 年 7 月毕业于福建省妇幼卫生学校；自 1999 年起开始个人经商并创业，先后从事民营医疗、生物医药等行业的运营与投资工作；2010

年 1 月至今担任福建省恒润伟业投资有限公司的副总经理、监事；2015 年 5 月至 2021 年 10 月担任上海觉海的执行董事兼总经理；2016 年 9 月至 2018 年 10 月担任黑龙江欧菲妇产医院有限公司的执行董事；2017 年 8 月至 2019 年 1 月担任北京恒润泰生医药科技有限公司的执行董事兼经理；2018 年 4 月至今担任太平洋（香港）医院投资管理有限公司董事；2018 年 8 月至今担任达生制药监事；2019 年 3 月至 2020 年 9 月担任泰宁县国德山庄有限公司监事；2019 年 12 月至 2021 年 6 月担任达生有限董事；2019 年 12 月至今担任国德养老服务集团有限公司监事；2021 年 2 月至今担任恒润生源监事；2021 年 4 月至今担任福州国德金辉康养服务有限公司董事；2021 年 2 月至今担任恒润生源监事。

翁建宇，出生于 1990 年 1 月，2011 年 6 月毕业于武汉生物工程学院生物技术及应用专业；2011 年 7 月至 2015 年 3 月于上海泓源医院投资管理有限公司担任经营经理；2015 年 3 月至今于恒润达生担任实验室技术员、采购员、供应链及工程管理高级经理，自 2017 年 5 月至 2018 年 5 月对外投资了金华金东丽都整形外科门诊部（普通合伙）、上海欧菲生物科技有限公司；2018 年 9 月至 2019 年 8 月担任北京恒润伟业生物科技有限公司执行董事兼经理。

2、成立发行人开展肿瘤领域创新药研发及在其他领域合作的渊源和背景

如上所述，李国顺、李国清及陈良和早期自主创业时均从事民营医疗机构的运营，后形成合作关系，共同进行民营医疗机构的运营工作，具体情况详见本问询回复之“问题七 关于实际控制人及其一致行动人”之“7.2 关于实际控制人及其一致行动人对外投资情况”。因民营医疗行业的竞争日益激烈，李国顺、李国清及陈良和于 2014 年陆续退出民营医疗机构的运营。在民营医疗机构的运营过程中，李国顺、李国清及陈良和了解到被应用于医疗机构肿瘤治疗的免疫细胞治疗方法，且 CAR-T 行业在国内外日益兴起。2015 年因结识具有生物医药学术背景的李启靖，且共同看好 CAR-T 行业在国内的市场发展空间，李国顺、李国清、陈良和及李启靖设立达生有限。

翁建宇为陈良和配偶的弟弟，因看好达生有限未来的发展前景，在达生有限设立前即协助共同进行达生有限的筹办、实验室规划及建设相关工作，在达生有限设立后继续于其中就职，协助进行达生有限的经营。

（二）翁建宇担任上海睽同普通合伙人的背景和原因，上海睽同的实际控制人

1、翁建宇担任上海睽同普通合伙人的背景和原因

自 2015 年发行人设立以来，翁建宇一直在发行人处任职，是发行人的创始员工，作为发行人供应链及工程管理高级经理，翁建宇同时负责发行人采购部、设备工程部、仓储物流部的管理，负责发行人日常采购中的商务谈判、工程建设以及仓储物料管理，对于发行人的日常经营具有重要作用。翁建宇在发行人任职期间积累了丰富的管理经验及管理能力，得到了发行人管理层和员工的高度认可，因此经全体合伙人一致同意担任上海睽同的执行事务合伙人。

2、上海睽同的实际控制人

根据《上海睽同商务咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议》的约定，全体合伙人同意委托普通合伙人翁建宇为执行事务合伙人，执行事务合伙人对外代表企业，其他合伙人不再执行合伙企业事务。此外，全体合伙人已同意，执行事务合伙人可以根据本企业的经营需要，单方决定（无需其他合伙人同意）并实施下述事项：

（1）改变合伙企业的名称；

（2）改变合伙企业的经营范围、主要经营场所的地点；

（3）处分合伙企业的不动产；

（4）转让或者处分合伙企业的知识产权和其他财产权利；

（5）以合伙企业名义为他人提供担保；

（6）聘任合伙人以外的人担任合伙企业的经营管理人员；

（7）决定合伙人入伙、退伙事项。

根据上述约定，上海睽同的全体合伙人均同意翁建宇对外代表合伙企业，且有权单方决定上海睽同的入伙、退伙以及转让或者处分上海睽同的财产等重大事务的执行，而无需其他合伙人的同意。因此，翁建宇能够实际控制上海睽同。

根据对于翁建宇的访谈，上海睽同作为员工持股平台，除持有发行人股份之外不存在其他实际经营活动，翁建宇在作为上海睽同的执行事务合伙人代表上海睽同行使发行人股东权利前，不需要以召开上海睽同合伙人会议为前提，翁建宇可依据合伙协议的约

定代表上海睽同行使发行人股东权利，且其余合伙人未提出过异议。

综上，根据上海睽同《合伙协议》的约定以及上海睽同事务的实际执行情况，翁建宇为上海睽同的实际控制人。

二、结合一致行动协议签署前后李国顺控制表决权比例情况，最近 2 年一致行动的事实情况、董事提名情况以及股东会、董事会表决情况和发行人经营管理情况，分析说明最近 2 年李国顺能否实际控制发行人。李国清等人是否与李国顺构成共同控制，是否存在通过控制权认定规避同业竞争的情形

（一）《一致行动协议》签署前后李国顺控制表决权比例情况

1、《一致行动协议》签署之前李国顺控制表决权比例情况

自 2020 年 1 月至 2021 年 6 月 18 日《一致行动协议》签署前，李国顺控制股权比例的情况如下：

期间	李国顺直接持股比例（%）	李国顺通过上海睽同控制的股权比例（%）	合计控制股权比例（%）	比例变动原因
2020.1.1 至 2020.10.12	29.9617	12.0155	41.9772	2020 年 10 月，发行人增资
2020.10.12 至 2021.3.29	27.1066	10.8706	37.9772	2021 年 3 月，发行人实施股权激励
2021.3.29 至 2021.4.27	27.1066	-	27.1066	2021 年 4 月，发行人增资
2021.4.27 至 2021.6.18	22.8374	-	22.8374	-

注：上表系以股权变动办理完毕工商变更登记日期作为截止日期

如上表所示，2020 年 1 月，李国顺通过直接持股及控制上海睽同合计实际控制发行人的股权比例为 41.9772%，能够对发行人股东会形成控制；在《一致行动协议》签署之前，李国顺控制发行人的股权比例呈下降趋势，主要系发行人融资被动稀释和发行人在 2021 年 3 月实施股权激励导致。

2021 年 3 月，上海睽同的执行事务合伙人由李国顺变更为翁建宇，从而导致李国顺不再控制上海睽同的具体调整背景如下：

（1）2019 年 7 月，李国顺等创始股东成立上海睽同，拟以上海睽同受让上海觉海所持发行人的股权，作为发行人员工持股平台用于后续实施股权激励。

发行人 2018 年时已制定《关于上海恒润达生生物科技有限公司之股权激励计划》，确定上海觉海（组织形式为“公司”，已于 2021 年 10 月注销）作为员工持股平台，并陆续向员工授予股票期权。

考虑到合伙企业相对于公司而言，在管理机制方面更为灵活，更容易作出有效决策，因此，2019 年 7 月，根据发行人实际控制人李国顺的提议，李国顺、李国清、陈良和、上海觉海出资成立有限合伙企业上海睽同，并于 2019 年 8 月受让上海觉海持有的全部发行人股权，用于持续实施股权激励。

上海睽同成立时的执行事务合伙人为上海觉海，翁建宇为执行事务合伙人委派代表，具体出资情况如下：

序号	合伙人	认缴出资额（万元）	认缴出资比例（%）	合伙人性质	备注
1	上海觉海	9.00	1.00	普通合伙人	上海觉海由李国顺持股 60%，李国清持股 30%，陈良和持股 10%
2	李国顺	534.60	59.40	有限合伙人	-
3	李国清	267.30	29.70	有限合伙人	-
4	陈良和	89.10	9.90	有限合伙人	-
合计		**900.00**	**100.00**	-	-

（2）2021 年 3 月，李国顺向激励对象正式转让上海睽同的合伙份额，并将执行事务合伙人调整为员工翁建宇。

如上所述，发行人于 2019 年 8 月已将员工持股平台调整为上海睽同，上海睽同成立后至 2021 年 3 月未发生过合伙份额的变动。2021 年 3 月，上海睽同层面发生以下变动：1）李国顺向 37 名被激励员工合计转让上海睽同 514.74 万元出资额（对应上海睽同 57.19%的合伙份额），被激励员工正式取得激励股权，李国顺持有的上海睽同合伙份额降低至 2.21%；2）上海觉海将其所持有的上海睽同全部合伙份额转让给陈良和；3）上海睽同的执行事务合伙人变更为翁建宇。

根据李国顺的说明，上海睽同是员工持股平台，其早期所持上海睽同的合伙份额主要用途即为实施股权激励，且员工持股平台应当尊重发行人员工的意见和利益。其个人将合伙份额转让给员工后，实际持有的合伙份额比例已较低，也无意继续管理上海睽同的具体事务，因此，同意由原上海睽同执行事务合伙人委派代表翁建宇作为上海睽同的

执行事务合伙人，实际控制和管理上海睽同。

综上，自 2020 年 1 月至《一致行动协议》签署日前，李国顺控制发行人的表决权比例因发行人增资及股权激励的实施而有所下降，但仍然维持第一大股东的地位，且发行人外部机构股东的数量较多且单独持股比例较低，股权结构相对分散，因此，李国顺仍能够对发行人的股东会产生重大影响。

2、《一致行动协议》签署之后李国顺控制表决权比例情况

2021 年 6 月 18 日，为巩固李国顺在发行人的控股股东、实际控制人地位，且进一步明确李国顺与李国清、陈良和、上海睽同的一致行动关系，前述各方签署《一致行动协议》，李国顺合计控制发行人表决权比例上升至 49.1798%，能够对发行人的股东大会产生重大影响。

（二）最近 2 年一致行动的事实情况、董事提名情况以及股东会、董事会表决情况和发行人经营管理情况

1、最近 2 年一致行动的事实情况

根据最近 2 年的董事会、股东（大）会会议文件，以及李国顺、李国清、陈良和及上海睽同的确认，在《一致行动协议》签署之前，李国清、陈良和、上海睽同即与李国顺保持事实上的一致行动，具体体现为李国清、陈良和在历次董事会中均与李国顺保持一致行动，李国清、陈良和及上海睽同在历次股东会中均与李国顺保持一致行动。为进一步明确各方的一致行动关系，各方于 2021 年 6 月 18 日签署了《一致行动协议》，并持续在行使发行人董事权利、股东权利时采取一致行动。

2、董事提名情况

最近 2 年内，李国顺持续担任发行人董事长，发行人董事的提名情况如下：

期间	董事	职务	提名人
2020.1.1-2021.6.17	李国顺	董事长	李国顺
	李国清	副董事长	李国顺
	PIN WANG（王品）	董事	李国顺
	汤志清	董事	红土医疗
	陈良和	董事	上海睽同

期间	董事	职务	提名人
2021.6.18 至今	李国顺	董事长	李国顺
	李国清	副董事长	李国顺
	黄飞	董事	李国顺
	郑禾泽	董事	李国顺
	汤志清	董事	股份公司筹委会
	刘洋	董事	盈科价值、盈科吉运
	赵蓓	独立董事	股份公司筹委会
	孙琳	独立董事	股份公司筹委会
	GANG WANG（王刚）	独立董事	股份公司筹委会

2020 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 17 日，发行人董事会中的 5 名董事中有 3 名系由李国顺提名，且陈良和被上海睽同提名为董事时，上海睽同系李国顺控制的企业；2021 年 6 月 18 日至今，除独立董事外，发行人董事会中的 6 名非独立董事中有 4 名系由李国顺提名。因此，最近 2 年，除独立董事外，发行人董事会中半数以上人员系由李国顺提名，李国顺对发行人的董事会具有重大影响。

3、股东（大）会、董事会表决情况和发行人经营管理情况

就股东（大）会、董事会表决方面，最近 2 年，发行人的历次股东（大）会审议的议案均获出席会议的股东审议通过，且李国顺、李国清、陈良和及上海睽同的表决结果均一致；最近 2 年，发行人董事会审议的议案均获出席会议的董事审议通过，且李国清、陈良和及李国顺提名的其他董事表决结果均与李国顺一致。

就发行人经营管理方面，最近 2 年，发行人逐步建立了由总经理、副总经理、董事会秘书、财务负责人组成的高级管理层，负责组织实施公司日常经营管理事项，并向董事会负责。最近 2 年，发行人总经理、董事会秘书、财务负责人等重要高级管理人员的任命均由董事长李国顺提名，且李国顺作为董事长负责发行人重大事项的决策，对发行人的经营管理工作发挥领导地位。

综上，最近 2 年，李国顺与李国清、陈良和、上海睽同存在事实上的一致行动，并签署了《一致行动协议》对各方的一致行动关系进行明确，李国顺合计控制的发行人表决权比例可以对发行人的股东（大）会产生重大影响；此外，李国顺对发行人的董事会、经营管理均具有重要影响力。因此，李国顺能够实际控制发行人。

（三）李国清等人是否与李国顺构成共同控制，是否存在通过控制权认定规避同业竞争的情形

1、李国清等人是否与李国顺构成共同控制

经核查，李国顺为发行人的实际控制人，李国清、陈良和、翁建宇与李国顺不构成共同控制，具体认定依据及分析如下：

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》**”）的规定，实际控制人是拥有公司控制权、**能够实际支配公司行为**的主体，在确定公司控制权归属时，应当本着实事求是的原则，尊重企业的实际情况，以发行人自身的认定为主，由发行人股东予以确认。法定或约定形成的一致行动关系并不必然导致多人共同拥有公司控制权的情况。

如上文所述，李国顺作为发行人的创始股东，自发行人设立以来一直为发行人的第一大股东，且最近 2 年可以对发行人的股东大会、董事会、经营管理产生重大影响，系发行人的实际控制人。根据对发行人全体股东的访谈，发行人全体股东均认可李国顺的实际控制人地位，对于发行人的控制权归属不存在异议。此外，李国顺与李国清、陈良和、翁建宇均不存在亲属关系，亦不存在关于共同控制的约定，且李国清、陈良和及上海睽同已在《一致行动协议》中同意将无条件与李国顺保持一致意见。

综上，李国清、陈良和、翁建宇与李国顺不构成共同控制，李国顺为发行人的唯一实际控制人。

2、是否存在通过控制权认定规避同业竞争的情形

根据李国清、陈良和、翁建宇填写的调查问卷以及嘉源律师事务所中国香港分所就太平洋（香港）医院投资管理有限公司出具的中国香港法律意见书，并经核查，截至本问询回复出具日，除发行人及其子公司之外，李国清、陈良和及翁建宇对外投资的企业情况如下：

序号	企业名称	持股情况	主营业务
1	上海睽同	李国清持有 29.7%合伙份额，陈良和持有 10.9%合伙份额，翁建宇持有 2.02%合伙份额	发行人的员工持股平台，投资发行人

序号	企业名称	持股情况	主营业务
2	上海寓庸	李国清持有 3.86%股权	持股平台，投资发行人
3	上海尚圣工贸有限公司	李国清持有 30%股权	未实际经营业务
4	恒润泰生	李国清持有 69%股权	植物药研发
5	福建省恒润伟业投资有限公司（以下简称“恒润伟业”）	陈良和持有 40%股权	对外投资
6	国德养老服务集团有限公司（以下简称“国德养老”）	陈良和通过恒润伟业间接持有国德养老 8%股权	医疗康复护理养老机构业务
7	太平洋（香港）医院投资管理有限公司	陈良和持有 60%股权	未实际经营业务

发行人主营业务为免疫细胞治疗产品研发与生产，上述李国清、陈良和及翁建宇对外投资企业的主营业务与发行人不存在重合，上述企业与发行人不存在同业竞争。李国清、陈良和及上海睽同作为实际控制人的一致行动人，已出具《关于避免同业竞争的承诺函》，确认其控制的其他企业不存在从事与发行人及其控股子公司的业务竞争或可能竞争且对发行人及其控股子公司构成重大不利影响的业务活动，如果未来其控制的其他企业及该企业控制的下属企业所从事的业务或所生产的最终产品与构成对发行人及其控股子公司造成重大不利影响的竞争关系，发行人有权按照自身情况和意愿，采用必要的措施解决所构成重大不利影响的同业竞争情形。

综上，截至本问询回复出具日，李国清、陈良和及翁建宇对外投资的企业与发行人不存在同业竞争，发行人不存在通过控制权认定规避同业竞争的情形。

三、结合一致行动协议的主要权利义务安排和期限，分析说明发行人能否在上市后可预期的时间内保持控制权稳定

根据李国顺（甲方）、李国清（乙方）、陈良和（丙方）及上海睽同（丁方）签署的《一致行动协议》，各方达成的关于主要权利义务以及一致行动期限的具体情况如下：

序号	主要条款	内容
1	一致行动的范围	自本协议签署之日起，各方在行使公司股东权利时采取一致行动，甲方、乙方在行使公司董事权利时采取一致行动
2	一致行动的方式	甲方、乙方在按照相关法律法规及恒润达生届时有效的公司章程的规定向董事会提出议案前，或者各方在按照相关法律法规及恒润达生届时有效的公司章程的规定向股东大会提出议案前，应当按照本协议第二条之约定，经过适当的事先共同协商程序以达成一致意见，各方应以此一致意见为准向董事会、股东大会提出议案。经各

序号	主要条款	内容
		方同意提出的议案，各方均应投赞成票
		在恒润达生召开董事会、股东大会会议前，各方应按照本协议第二条之约定，经过适当的事先共同协商程序以对会议表决事项事先达成一致意见，各方应以此一致意见在董事会、股东大会会议上进行投票表决
3	未形成一致意见的处理	恒润达生董事会会议就相关事项表决时，若甲方、乙方对该等事项未形成一致意见，导致无法形成一致意思表示的，乙方同意无条件与甲方保持一致意见
		恒润达生股东大会会议就相关事项表决时，若各方对该等事项未形成一致意见，导致各方无法形成一致意思表示的，乙方、丙方、丁方同意无条件与甲方保持一致意见
4	有效期	本协议自各方盖章/签字之日生效，其中乙方、丙方与甲方的一致行动关系在乙方、丙方持有恒润达生股份期间内持续有效，丁方与甲方的一致行动关系至丁方在恒润达生首次公开发行股票并上市过程中承诺的其于上市前持有的恒润达生股份的股份锁定期届满为止

根据李国清、陈良和及上海睽同出具的《关于股份锁定的承诺函》，李国清、陈良和及上海睽同均承诺自发行人股票上市之日起 36 个月内，不转让或者委托他人管理其直接和间接持有的发行人首次公开发行上市前已发行的股份。因此，在发行人本次发行上市后 36 个月内，李国清、陈良和及上海睽同均持续与李国顺保持一致行动。

综上，《一致行动协议》已明确在各方未形成一致意见时将无条件与李国顺保持一致意见，且各方的一致行动在发行人本次发行上市后 36 个月内持续有效，发行人可在上市后可预期的时间内保持控制权稳定。

四、李国顺及李国清、陈良和向李志芳借款的背景，李国顺借款给李启靖并与其合作设立发行人的原因，上述事项是否存在其他利益安排，实际控制人及其一致行动人所持股份权属是否清晰，是否存在重大权属纠纷

（一）李国顺及李国清、陈良和向李志芳借款的背景

因发行人经营需要，发行人全体股东于 2017 年 10 月对发行人进行增资。李国顺、李国清、陈良和出于短期资金周转的需求，自李志芳借款。李志芳与李国顺、李国清、陈良和为朋友关系，李志芳长期从事电商业务，具备资金实力。根据李国顺、李国清、陈良和及李志芳的确认，并经核查李国顺、李国清、陈良和的资金流水，李国顺、李国清、陈良和分别自李志芳借款 2,552.20 万元、1,452.58 万元、425.37 万元，前述借款已在 2017 年 12 月 31 日之前陆续偿还完毕。

根据对李志芳的访谈，李志芳未持有过发行人股权，不存在通过信托、委托持股或者其他类似安排的方式，代他人或接受他人代为直接或间接持有发行人股权或存在其他利益安排的情形，其与李国顺、李国清及陈良和之间不存在纠纷或潜在纠纷。

（二）李国顺借款给李启靖并与其合作设立发行人的原因

达生有限设立初期，李启靖资金紧张，李国顺看重李启靖生物医药的学术背景以及行业资源，陆续向李启靖出借共 1,132.85 万元用以出资达生有限。根据对于李国顺经公证的访谈，并经核查李国顺、李启靖的资金流水，前述借款已于 2021 年 12 月 31 日之前陆续偿还完毕。

根据对李国顺、李启靖的访谈以及李启靖本人的书面确认，李启靖通过上海寓庸持有发行人股份，不存在股权代持或其他特殊安排，李启靖与李国顺或任何其他方之间不存在纠纷或潜在纠纷。

综上，上述借款系真实发生，且均已偿还，不存在其他利益安排；实际控制人及其一致行动人所持股份权属清晰，不存在重大权属纠纷。

五、请保荐机构和发行人律师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、发行人律师履行了以下主要核查程序：

1、获取并查阅李国顺、李国清、陈良和及翁建宇填写的调查问卷；

2、获取并查阅上海睽同的全套工商档案、合伙协议；

3、获取并查阅李国顺、李国清、陈良和及上海睽同签署的《一致行动协议》，查阅发行人最近 2 年的董事会、股东（大）会的会议文件；

4、通过公开检索的方式，查询李国顺、李国清、陈良和及翁建宇的对外投资情况，并分别取得了本人的书面确认；

5、对李国顺、李国清、陈良和及李志芳进行访谈并公证，对李启靖、上海寓庸进行访谈；

6、获取并查阅李国顺、李国清、陈良和与李志芳、李启靖资金拆借相关的资金流水；

7、取得李启靖向李国顺归还借款的还款凭证并对还款资金来源进行核查；

8、取得并查阅嘉源律师事务所中国香港分所就太平洋（香港）医院投资管理有限公司出具的中国香港法律意见书；

9、通过公开检索查询发行人的涉诉信息，核实不存在因上述借款产生股份权属相关诉讼纠纷的情况。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、截至本问询回复出具日，上海睽同的实际控制人为翁建宇。

2、最近 2 年内，李国顺能够实际控制发行人，李国清等人不构成与李国顺的共同控制，发行人不存在通过控制权认定规避同业竞争的情形。

3、《一致行动协议》在发行人本次发行上市后 36 个月内持续有效，发行人能够在上市后可预期的时间内保持控制权稳定。

4、李国顺、李国清、陈良和与李志芳之间的资金拆借，以及李国顺与李启靖之间的资金拆借均系真实发生，不存在其他利益安排，实际控制人及其一致行动人所持股份权属清晰，不存在重大权属纠纷。

7.2 关于实际控制人及其一致行动人对外投资情况

根据招股说明书及公开信息，李国顺及李国清、陈良和还从事医疗、房地产等业务，李国顺与李国清、陈良和等及其近亲属曾经及目前控制或经营多家医院、门诊部等从事医疗业务机构。公开信息显示，李国顺家族持有多家医疗机构，涉及妇科、医美等。

请发行人说明：（1）按不同行业领域列表说明李国顺与李国清、陈良和及其关联方目前及曾经直接和间接控制、投资和经营的法人和非法人实体情况，包括但不限于主营业务情况、存续情况和注销原因、生产经营是否符合法律法规规定、是否存在重大违法违规行为或潜在风险、是否存在重大负面舆情等，对上述人员股东及任职资格的影响；（2）上述实体与发行人业务的关系，拥有发行人生产经营所需专利和商标的原因；（3）实际控制人及其一致行动人是否存在大额未偿还负债及因其控制、投资和经营的其他产业而导致的大额负债风险，对其所持发行人股权清晰稳定的影响。

请保荐机构和发行人律师核查上述事项，说明核查过程、核查依据和核查结论，并发表明确意见。

回复：

一、按不同行业领域列表说明李国顺与李国清、陈良和及其关联方目前及曾经直接和间接控制、投资和经营的法人和非法人实体情况，包括但不限于主营业务情况、存续情况和注销原因、生产经营是否符合法律法规规定、是否存在重大违法违规行为或潜在风险、是否存在重大负面舆情等，对上述人员股东及任职资格的影响

（一）按不同行业领域列表说明李国顺与李国清、陈良和及其关联方目前及曾经直接和间接控制、投资和经营的法人和非法人实体情况

李国顺、李国清、陈良和早期进行自主创业，从事民营医疗的运营并投资设立了多家医疗服务、医疗器械及医药企业，其中李国顺曾进行房地产领域相关投资。根据对李国顺、李国清、陈良和的访谈及其填写的调查问卷，以及李国顺、李国清、陈良和及其近亲属（包括配偶、年满 18 周岁的子女及其配偶、父母及配偶的父母、兄弟姐妹及其配偶、配偶的兄弟姐妹、子女配偶的父母，下同）签署的确认函，并经查询国家企业信用信息公示系统（http://www.gsxt.gov.cn/index.html，下同）、核查新闻报道（指华尔街见闻，https://wallstreetcn.com/articles/3672756，下同）中显示为李国顺旗下的产业、医院，除发行人及其子公司之外，李国顺、李国清、陈良和目前及曾经直接和间接控制、投资和经营，以及李国顺、李国清、陈良和近亲属报告期内直接和间接控制、投资和担任董事、高级管理人员的法人和非法人实体情况如下：

1、医疗养老服务、医疗器械及医药（植物药）领域

序号	名称	投资或经营关系	投资或经营期间	主营业务	存续情况	注销原因
李国顺、李国清、陈良和目前及曾经直接和间接控制、投资和经营的法人和非法人实体（不含发行人及其子公司）						
1	国德养老	李国顺、陈良和合计持有恒润伟业100%股权，恒润伟业持有国德养老20%股权	2019.08 至今	医疗康复护理养老机构业务	存续	-
2	三明市国德养老服务有限公司	恒润伟业曾经持有 20%股权的企业	2019.04-2019.08	医疗康复护理养老机构业务	存续	-
3	上海秀屿医疗器械技术有限公司	李国顺曾经担任副总经理的企业	1998.06-2003.06	医疗器械经营业务	存续	-
		李国清曾经持股 90%并担任执行董事的企业	1998.06-2016.07			

序号	名称	投资或经营关系	投资或经营期间	主营业务	存续情况	注销原因
4	成都恒润昶通医学检验所（有限合伙）	李国顺曾经持有35%合伙份额的企业	2018.01-2018.11	未实际经营业务	2018.11注销	无意经营
5	黑龙江欧菲妇产医院有限公司	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	2016.09-2018.10	未实际经营业务	2018.10注销	无意经营
6	恒润泰生	李国清持股69%的企业	2021.12至今	植物药研发	存续	-
		陈良和曾经担任执行董事、经理的企业	2017.08-2019.01			
		陈良和配偶的弟弟翁建伟曾经担任执行董事的企业	2019.01-2021.12			
		上海恒润医药科技有限公司于2017年8月至2020年7月持股79%，于2020年7月至2021年12月持股69%的企业	2017.08-2021.12			
7	上海长虹医院有限公司	李国清于2001年10月至2001年12月直接持股80%，于2001年12月至2006年12月通过上海秀屿医疗器械技术有限公司间接持股81%并担任执行董事的企业	2001.10-2006.12	医疗	存续	-
8	上海恒润医疗科技有限公司	李国清曾经持股30%并担任执行董事兼总经理的企业	2016.06-2018.12	未实际经营业务	2022.07注销	无意经营
		上海恒润生物医疗技术研究所（普通合伙）曾经持股10%的企业	**2016.06-2019.02**			
		陈良和配偶的弟弟翁建伟曾经合计持股99%的企业	2018.12-2022.07			
9	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”）	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	1999.02-2019.01	未实际经营业务	2019.07注销	无意经营
10	上海恒润医药科技有限公司（以下简称“恒润医药”）	恒润研究所曾经持股10%的企业	2017.05-2019.01	未实际经营业务	2022.01注销	无意经营
		上海恒润医疗科技有限公司曾经持股90%的企业	2018.12-2022.01			
		陈良和配偶的弟弟翁建伟曾经持股9%的企业	2019.01-2022.01			
11	上海恒润医疗器械有限公司	李国清曾经持股70%并曾经担任执行董事兼经理的企业	2016.03-2018.12	未实际经营业务	2019.04注销	无意经营
		上海恒润医疗科技有限公司曾经持股90%、恒润研究所曾经持股10%的企业	2018.12-2019.04			
12	**福州国德金辉康养服务有限公司**	**陈良和担任董事的企业**	**2021.04至今**	**医疗康复护理养老机构业务**	**存续**	**-**
13	青岛新阳光妇产医院	李国顺、李国清曾经协助运营的企业	2002.06-2014.07	**妇科专科医疗业务**	存续	-
14	福清仲山医院	李国顺、李国清、陈良和曾经协助	2005.11-2014.12	综合医疗服	存续	-

序号	名称	投资或经营关系	投资或经营期间	主营业务	存续情况	注销原因
	（曾用名：福清中山医院）	运营的企业		务		
15	杭州萧山萧然医院有限公司（曾用名：杭州萧山萧然医院）	李国顺、李国清、陈良和曾经协助运营的企业	2005.06-2014.07	综合医疗康复服务	存续	-
16	济南妇儿医院（曾用名：济南真爱妇科医院）	李国顺、李国清曾经协助运营的企业	2008.12-2014.07	综合医疗服务	存续	-
17	泉州丰泽新阳光医院（曾用名：泉州丰泽新阳光妇科医院）	李国顺、李国清、陈良和曾经协助运营的企业	2006.07-2014.12	综合医疗服务	存续	-
18	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）	李国顺曾经协助运营的企业	2005.10-2014.08	医疗整形美容业务	存续	-
		陈良和弟弟陈良喜持股 80%的企业	2020.04 至今			
19	福州长乐区中康医院（曾用名：长乐中山妇科医院）	李国顺、李国清、陈良和曾经协助运营的企业	2005.08-2014.12	妇科专科医疗业务	存续	-
20	济南阳光女子医院	李国顺、李国清曾经协助运营的企业	2004.12-2014.07	**医疗服务**	2021.10 注销	无意经营
21	福清阳光医院	李国顺、李国清、陈良和曾经协助运营的企业	2005.11-2014.12	**医疗服务**	2021.01 注销	无意经营
22	青岛诺德医学美容医院有限公司	李国清、陈良和曾经协助运营的企业	2012.03-2014.06	医疗整形美容业务	存续	-
23	长春阳光妇科医院	李国清、陈良和曾经协助运营的企业	2004.08-2014.11	妇科专科医疗业务	存续	-
24	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）	李国清曾经协助运营的企业	2006.03-2014.10	**医疗服务**	2020.12 注销	无意经营
25	黑龙江九洲妇科医院有限公司	李国清、陈良和曾经协助运营的企业	2009.06-2014.11	妇科专科医疗服务	存续	
26	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）	李国顺、李国清曾经协助运营的企业	2011.11-2014.07	消化道专科医疗业务	存续	-
		陈良和配偶的弟弟翁建伟曾经持股 60%的企业	2017.08-2022.03			
27	长春都市丽人医院（普通合伙）	李国清、陈良和曾经协助运营的企业	2008.04-2014.11	综合医疗服务	存续	-

序号	名称	投资或经营关系	投资或经营期间	主营业务	存续情况	注销原因
报告期内，李国顺、李国清、陈良和近亲属直接和间接控制、投资和担任董事、高级管理人员的法人和非法人实体（不含发行人及其子公司）						
28	上海旗晟宝莱医院管理有限公司	李国清弟弟李国森直接及间接合计持股 97.6%并担任执行董事的企业	2021.07 至今	管理咨询	存续	-
29	上海德玺宝莱生物医药有限公司	李国清弟弟李国森担任执行董事，上海旗晟宝莱医院管理有限公司持股 51%的企业	2022.02 至今	医疗器械销售	存续	-
30	南京国胜医疗产业投资合伙企业（有限合伙）	李国清弟弟李国森持有 96%合伙份额的企业	2017.01 至今	未实际经营业务	存续	-
31	四川华大旗圣中医药科技发展有限公司	李国清弟弟李国森持股 47.824%的企业	2020.01 至今	未实际经营业务	存续	-
32	琼海阳康医疗器械有限公司	李国清弟弟李国森持股 30%的企业	2005.03 至今	未实际经营业务	吊销未注销	
33	莆田威泰医药营销服务有限公司	李国清弟弟李国森的配偶林美烟持股 100%并担任执行董事、总经理的企业	2019.07 至今	未实际经营业务	存续	-
34	莆田博瑞医药商贸有限公司	李国清弟弟李国森的配偶林美烟持股 10%的企业	2019.07 至今	未实际经营业务	存续	-
35	上海源恒医院投资管理有限公司	李国清弟弟李国森的配偶林美烟持股 60%并担任执行董事，李国清配偶游美云的弟弟游国辉持股 40%的企业	2008.03 至今	管理咨询	**2023.03 注销**	-
36	福建医略医学科技有限公司	李国清弟弟李国森的配偶林美烟曾经持股 70%并担任执行董事、经理的企业	2018.11-2020.09	未实际经营业务	2020.09 注销	无意经营
37	呼和浩特市五洲医院有限责任公司	李国清妹妹李春连的配偶李寿伙持股 30%并担任董事的企业	2007.04 至今	医疗	存续	-
38	呼和浩特市五洲专科医院有限责任公司	李国清妹妹李春连的配偶李寿伙持股 9.9%的企业	2021.08 至今	医疗	存续	-
39	厚朴健康产业（莆田）有限公司	李国清哥哥李国棋持股 10%的企业	2021.04 至今	咨询服务	存续	-
40	莆田市秀屿区恒源医疗信息有限公司	李国清哥哥李国棋曾经持股 50%并担任总经理、执行董事，李国清哥哥李国棋的配偶苏秀兰曾经持股 50%的企业	2011.03-2020.11	未实际经营业务	2020.11 注销	无意经营
41	上海国丹医院投资管理有限公司	李国清哥哥李国棋曾经持股 20%，李国清妹妹李春连的配偶李寿伙曾经持股 80%并担任执行董事的企业	2017.07-2020.04	未实际经营业务	2020.04 注销	无意经营
42	莆田市恒源医疗器械有限公	李国清哥哥李国棋曾经持股 70%并担任总经理、执行董事，李国清哥	2015.05-2020.03	未实际经营业务	2020.03 注销	无意经营

序号	名称	投资或经营关系	投资或经营期间	主营业务	存续情况	注销原因
	司	哥李国棋的配偶苏秀兰曾经持股30%的企业				
43	莆田市恒润医院投资管理有限公司	陈良和弟弟陈良喜持股60%并担任执行董事、总经理的企业	2015.01 至今	医院管理咨询业务	存续	-
44	西安医学院附属胃泰消化病医院有限责任公司	西安胃泰消化病医院有限责任公司的全资子公司	2019.01-2022.03	医疗	存续	
45	重庆博泰综合门诊部有限公司	陈良和配偶的弟弟翁建伟持股70%并担任执行董事、经理的企业	2017.08 至今	综合医疗门诊业务	存续	-
46	重庆星宸整形美容医院有限公司	陈良和配偶的弟弟翁建伟持股30%的企业	2021.11 至今	医疗整形美容业务	存续	-
47	黑龙江维多利亚妇产医院有限公司	陈良和配偶的弟弟翁建伟2020年4月至2022年3月期间直接或通过上海恒润医疗科技有限公司持股80%的企业，2022年3月至今持股45.00%的企业	2020.04 至今	医疗妇产机构业务	存续	-
48	重庆博泰周围血管病研究院（普通合伙）	陈良和配偶的弟弟翁建伟曾经持有70%的合伙份额并担任执行事务合伙人的企业	2017.08-2021.09	医疗	2021.09注销	无意经营
49	金华金东丽都整形外科门诊部（普通合伙）	陈良和配偶的弟弟翁建宇曾经持有70%合伙份额并担任执行事务合伙人的企业	2017.05-2022.06	医疗美容门诊业务	存续	-
50	上海欧菲生物科技有限公司	陈良和配偶的弟弟翁建宇曾经持股60%并担任执行董事的企业	2018.05-2021.06	未实际经营业务	2021.06注销	无意经营

根据对李国顺、李国清、陈良和以及上述协助运营医疗机构的实际控制人、股东的访谈及确认，以及上述协助运营医疗机构出具的确认函，并经核查退出运营相关协议，上表中第 **13** 至 **27** 项所列李国顺、李国清、陈良和协助运营的 15 家医疗机构，系指李国顺、李国清、陈良和协助相应医疗机构实际控制人进行该等医院的运营管理，包括协助开展业务推广、日常运营管理等。相应医疗机构实际控制人为激励李国顺、李国清、陈良和，根据贡献情况约定给予三人一定比例的经营收益权。后因民营医疗行业的竞争日益激烈，李国顺、李国清、陈良和于 2014 年陆续分别与相应医疗机构实际控制人签署协议，退出上述医疗机构的运营并获取退出补偿款，该退出补偿款系对三人协助运营所获得的经营收益权的转让而进行的现金补偿。李国顺、李国清、陈良和未曾持有前述医疗机构的股权，且相关各方之间就协助运营及退出运营不存在任何纠纷或潜在纠纷，且不存在任何涉及发行人的委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

2、房地产领域

序号	名称	投资或经营关系	投资或经营期间	主营业务	存续情况	注销原因
1	莆田市恒润房地产开发有限公司	李国顺曾经持股 30%并担任副总经理的企业	2004.03-2008.01 持股 2003.07-2010.01 任职	房地产开发业务	存续	-

3、其他领域

序号	名称	投资或经营关系	投资或经营期间	主营业务	存续情况	注销原因
李国顺、李国清、陈良和目前及曾经直接和间接控制、投资和经营的法人和非法人实体（不含发行人及其子公司）						
1	上海睽同	截至本问询回复出具日，李国顺持有 9.8133%合伙份额，李国清持有 29.7%合伙份额，陈良和持有 10.9%合伙份额的企业	2019.07 至今	员工持股平台，投资发行人	存续	-
2	恒润伟业	李国顺持股 60%并担任执行董事、总经理，陈良和于 2010 年 1 月至 2018 年 12 月持股 **20%**，于 2018 年 12 月至今持股 40%的企业	2010.01 至今	对外投资	存续	-
3	泰宁县国德山庄有限公司	恒润伟业曾经持有 20%股权的企业	2019.03-2019.09	**旅游餐饮服务业务**	存续	-
4	HRAIN SHUN（BVI） Co., Ltd.	李国顺曾经持股 100%并担任董事的境外企业	2018.01-2021.06	未实际经营业务	2021.06 注销	取消搭建红筹架构
5	HRAIN DARSUN（BVI） I & Co., Ltd.	李国顺曾经持股 60%，李国清曾经持股 30%，陈良和曾经持股 10%的企业	2018.07-2021.06	未实际经营业务	2021.06 注销	取消搭建红筹架构
6	HRAIN （BVI）Biotechnology Ltd.	HRAIN DARSUN（BVI）I & Co., Ltd.曾经持股 100%的境外企业	2018.07-2021.06	未实际经营业务	2021.06 注销	取消搭建红筹架构
7	HRAIN DARSUN（U.S.）BIOTECHNOLOGY INC.	HRAIN （BVI） Biotechnology Ltd.曾经持股 100%的境外企业	2018.07-2021.05	未实际经营业务	2021.05 注销	取消搭建红筹架构
8	HRAIN Biopharma Inc.	HRAIN SHUN （BVI） Co., Ltd.、HRAIN QING （BVI） Co., Ltd.、HRAIN HE （BVI） Co., Ltd.及 HRAIN YUYONG（BVI） Co., Ltd.曾经合计持股 90.25%的境外企业	2019.01-2022.02	未实际经营业务	2022.02 注销	取消搭建红筹架构
9	HRAIN Biotech（Hong Kong） Limited	HRAIN Biopharma Inc.曾经的全资子公司	2019.04-2021.06	未实际经营业务	2022.01 注销	取消搭建红筹架构
10	上海觉海	李国顺曾经持股 60%，李国清曾经持股 30%，陈良和曾经持股 10%并担任执行董事的企	2015.05-2021.10	持股平台	2021.10 注销	无意经营

序号	名称	投资或经营关系	投资或经营期间	主营业务	存续情况	注销原因
		业				
11	福建九华发展股份有限公司	李国顺曾经持股 2.1882%的企业	2008.04-2020.01	投资咨询	存续	-
12	上海寓庸	李国清持有 3.86%股权的企业	2020.01 至今	持股平台，投资发行人	存续	-
13	上海尚圣工贸有限公司	李国清持股 30%并担任董事的企业	2000.05 至今	未实际经营业务	吊销未注销	-
14	HRAIN QING（BVI） Co., Ltd.	李国清曾经持股 100%并担任董事的境外企业	2018.08-2021.06	未实际经营业务	2021.06 注销	取消搭建红筹架构
15	太平洋（香港）医院投资管理有限公司	陈良和持股 60%并担任董事的境外企业	2018.04 至今	未实际经营业务	存续	-
16	HRAIN HE（BVI） Co., Ltd.	陈良和曾经持股 100%并担任董事的境外企业	2018.08-2021.06	未实际经营业务	2021.06 注销	取消搭建红筹架构
报告期内，李国顺、李国清、陈良和近亲属直接和间接控制、投资和担任董事、高级管理人员的法人和非法人实体（不含发行人及其子公司）						
17	融融来了跨境电子商务（福建）有限公司	李国顺妹妹的配偶林庆华持股 100%并担任执行董事兼财务负责人的企业	2022.09 至今	互联网销售	存续	-
18	海峡创新互联网股份有限公司（上市公司）	李国顺妹妹的配偶林庆华曾经担任副总经理的企业	2020.11-2022.07	互联网信息服务	存续	-
19	海峡创新互联网医院（平潭）有限公司（上市公司控股子公司）	李国顺妹妹的配偶林庆华曾经担任董事、经理的企业	2020.03-2022.10	医疗	存续	-
20	莆田市秀屿区东庄国棋电器商行	李国清哥哥李国棋持股 100%并担任负责人的企业	2012.11 至今	电器销售	存续	-
21	云南芸品之都商贸有限公司	李国清弟弟李国镕持股 90%并担任执行董事、总经理，李国清弟弟李国镕的配偶林秀烟持股 10%的企业	2019.11 至今	商务贸易	存续	-
22	天津市智慧谷教育管理咨询有限公司	李国清妹妹李春霞的配偶卓建雄持股 80%并担任执行董事、总经理的企业	2017.04 至今	教育咨询	存续	-
23	天津市迪尼斯商贸有限公司	李国清哥哥李国棋曾经持股 40%并担任经理、执行董事，李国清妹妹李春霞曾经持股 30%的企业	2014.05-2022.05	商务贸易	存续	-
24	北京天和共赢投资管理有限公司	李国清妹妹李春霞曾经持股 100%并担任经理、执行董事的企业	2011.09-2021.02	未实际经营业务	2021.02 注销	无意经营
25	天津博睿精益管理咨询有限公司	李国清妹妹李春霞的配偶卓建雄曾经持股 70%并担任执行董事、总经理，李国清妹妹	2014.08-2021.12	管理咨询	存续	-

序号	名称	投资或经营关系	投资或经营期间	主营业务	存续情况	注销原因
		李春霞曾经持股 30%的企业				
26	天津市源恒网络科技有限公司	李国清妹妹李春霞的配偶卓建雄曾经持股 70%并担任执行董事、总经理的企业	2015.01-2021.08	网络技术	存续	-
27	南京国丹网络科技有限公司	李国清妹妹李春连的配偶李寿伙曾经持股 90%并担任执行董事的企业	2015.12-2020.09	未实际经营业务	2020.09 注销	无意经营
28	上海仁心商务咨询有限公司	李国清弟弟李国森的配偶林美烟通过上海源恒医院投资管理有限公司间接持股 18%，李国清配偶的弟弟游国辉通过上海源恒医院投资管理有限公司间接持股 12%的企业	2002.06 至今	未实际经营业务	吊销未注销	-
29	莆田市荔城区禾茁托育有限公司	陈良和弟弟陈良喜持股 10%的企业	2021.12 至今	幼教机构业务	存续	-
30	莆田市飞燕教育文化有限公司	陈良和弟弟陈良喜曾经持股 50%的企业	2016.06-2021.06	教育咨询	2021.06 注销	无意经营
31	莆田市城厢区嘎嘎食杂店	陈良和弟弟陈良喜曾经经营的个体工商户	2019.08-2020.12	未实际经营业务	2020.12 注销	无意经营
32	莆田市红仕投资有限公司	陈良和弟弟陈良喜曾经持股 70%并担任执行董事、总经理，陈良和配偶翁秀香曾经持股 30%的企业	2013.07-2020.07	未实际经营业务	2020.07 注销	无意经营
33	莆田市哲旻后勤服务有限公司	陈良和妹妹陈梅芳持股 15%的企业	2021.12 至今	后勤服务	存续	-

根据对李国顺、李国清、陈良和的访谈，以及部分新闻报道提及主体或其股东、负责人出具的确认函，并经核查，新闻报道显示为李国顺旗下产业的 7 家企业和 33 家医院，其中：

（1）2 家企业系李国顺目前或曾经实际持股，即莆田市恒润房地产开发有限公司、恒润伟业；

（2）12 家医院系李国顺、李国清、陈良和曾经分别或共同协助运营，即上述“医疗养老服务机构、医疗器械及医药（植物药）领域”所列的第 **13** 项至第 **24** 项；

（3）其余 26 家主体，李国顺、李国清、陈良和历史上均未涉及投资或经营。**该 26 家主体中，1）有 10 家主体或其实际控制人已书面确认与李国顺等三人不存在持股或经营等关系；2）有 15 家主体，经核查后确认，其与李国顺等三人不存在股权关系**

或业务往来；3）有 1 家主体，经公开检索后未检索到相应信息。前述主体的具体情况如下：

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
10 家已书面确认不存在持股或经营等关系的主体					
1	莆田市阳光假日大酒店	莆田市阳光假日大酒店有限公司	有限责任公司（自然人投资或控股）	李金付（66.6667%） 祁琼姐（33.3333%）	李金付
2	莆田市荔景假日酒店	莆田市荔景假日大酒店有限公司	有限责任公司（自然人独资）	郭秀平（100%）	郭秀平
3	烟台阳光丽人医院	烟台阳光丽人医院(普通合伙)	普通合伙企业	李兴华（95%） 曲信坤（5%）	曲信坤
4	成都阳光妇科医院	成都医学院附属不孕不育医院有限公司	有限责任公司（自然人投资或控股）	林建舟（80%） 黄建平（20%）	黄建平
5	泉州欧菲医疗美容医院	泉州丰泽欧菲医疗美容门诊部，已于 2015.11 注销	个人独资企业	王钦明（100%）	王钦明
6	黑龙江维多利亚女子医院	黑龙江维多利亚妇产医院有限公司	其他有限责任公司	许田忠（55%） 翁建伟（45%）	许田忠
7	成都维多利亚女子医院	成都维多利亚妇科医院有限责任公司	有限责任公司（自然人投资或控股）	李剑峰（70%） 黄国发（30%）	李剑峰
8	杭州富阳中山门诊部	杭州富阳中山综合门诊部（普通合伙）	普通合伙企业	陈琮文（50%） 周金凡（50%）	周金凡
9	上海恒润医院管理公司	莆田市恒润医院投资管理有限公司	有限责任公司（自然人投资或控股）	陈良喜（60%） 黄松孙（40%）	陈良喜
10	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
15 家经核查确认不存在股权关系或业务往来的主体					
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	中国人民解放军联勤保	医疗机构	/	/

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
	妇产中心	障部队第九二五医院			
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	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
12	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
13	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
14	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
15	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
1 家经公开检索未检索到相应信息的主体					
新疆铜铸矿业有限公司		/	/	/	/

（二）生产经营是否符合法律法规规定、是否存在重大违法违规行为或潜在风险、是否存在重大负面舆情等，对上述人员股东及任职资格的影响

根据李国顺、李国清、陈良和及其近亲属（以下简称“相关人员”）的确认，以及上述实体的《企业信用信息公示报告》，部分实体住所所在地市场监督管理部门、税务主管部门出具的合规证明，并经核查企查查、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）、国家卫生健康委员会官网（http://www.nhc.gov.cn/，下同）以及上述主体住所所在地的省、市及区级市场监督管理部门、税务主管部门、社保公积金主管部门、环境保护主管部门、卫生健康主管部门等网站，报告期内，相关人员直接或间接控制、投资、担任董事或高级管理人员的期间内发生的行政处罚的具体情况如下：

1、李国顺、李国清、陈良和相关主体

报告期内，李国顺、李国清、陈良和相关主体在李国顺、李国清、陈良和直接或间接控制、投资、担任董事或高级管理人员的期间内**不存在**行政处罚**。**

2、李国顺、李国清、陈良和近亲属相关主体

报告期内，李国顺、李国清、陈良和近亲属相关主体在李国顺、李国清、陈良和近亲属直接或间接控制、投资、担任董事或高级管理人员的期间内发生的罚款金额超过10,000 元的行政处罚如下：

序号	企业名称	投资或经营关系	行政处罚具体情况	处罚依据	是否属于重大违法违规行为
1	呼和浩特市五洲医院有限责任公司	李国清妹妹李春连的配偶李寿伙持股 30%并担任董事的企业	2021 年 6 月，因发布医学美容虚假广告，被呼和浩特市玉泉区市场监督管理局处以罚款 20,000 元	《中华人民共和国广告法》第五十五条：违反本法规定，发布虚假广告的，由市场监督管理部门责令停止发布广告，责令广告主在相应范围内消除影响，处广告费用三倍以上五倍以下的罚款，广告费用无法计算或者明显偏低的，处二十万元以上一百万元以下的罚款；两年内有三次以上违法行为或者有其他严重情节的，处广告费用五倍以上十倍以下的罚款，广告费用无法计算或者明显偏低的，处一百万元以上二百万元以下的罚款，可以吊销营业执照，并由广告审查机关撤销广告审查批准文件、一年内不受理其广告审查申请	该行政处罚的罚款金额为 2 万元，罚款金额较小，不属于情节严重情形对应的罚款金额，不属于重大违法违规行为
			2022 年 8 月，因未经审查发布广告，被呼和浩特市玉泉区市场监督管理局处以罚款 12,000 元	**《中华人民共和国广告法》第五十八条：有下列行为之一的，由市场监督管理部门责令停止发布广告，责令广告主在相应范围内消除影响，处广告费用一倍以上三倍以下的罚款，广告费用无法计算或者明显偏低的，处十万元以上二十万元以下的罚款；情节严重的，处广告费用三倍以上五倍以下的罚款，广告费用无法计算或者明显偏低的，处二十万元以上一百万元以下的罚款，可以吊销营业执照，并由广告审查机关撤销广告审查批准文件、一年内不受理其广告审查申请：（十四）违反本法第四十六条规定，未经审查发布广告的**	**该行政处罚的罚款金额为 2 万元，罚款金额较小，不属于情节严重情形对应的罚款金额，不属于重大违法违规行为**
			2022 年 9 月，因经营、使用未依法注册或者备案、无合格证明文件以及过期、失效、淘汰的医疗器械，被呼和浩特市玉泉区市场监督管理局处以罚款 20,000 元	**《医疗器械监督管理条例》第八十六条：有下列情形之一的，由负责药品监督管理的部门责令改正，没收违法生产经营使用的医疗器械；违法生产经营使用的医疗器械货值金额不足 1 万元的，并处 2 万元以上 5 万元以下罚款；货值金额 1 万元以上的，并处货值金额 5 倍以上 20 倍以下罚款；情节严重的，责令停产停业，直至由原发证部门吊销医疗器械注册证、医疗器械生产许可证、医疗器械经营许可证，对违法单位的法定代表人、主要负责人、直接负责的主管人员和其他责任人员，没收违法行为发生期间自本单位所获收入，并处所获收入 30%以上 3 倍以下罚款，10 年内禁止其从事医疗器械生产经营活动：（三）经营、使用无合格证明文件、过期、失效、淘汰的医疗器械，或者使用未依法注册的医疗器械**	**该行政处罚的罚款金额为 2 万元，罚款金额较小，不属于情节严重情形对应的罚款金额，不属于重大违法违规行为**
2	厦门欧菲医疗美容医院有限公司	陈良和弟弟陈良喜持股 80%的企业	2022 年 3 月，因价格欺诈行为，被厦门市湖里区市场监督管理局责令改正违法行为，并处以罚款 54,000	《价格违法行为行政处罚规定》第七条：经营者违反价格法第十四条的规定，利用虚假的或者使人误解的价格手段，诱骗消费者或者其他经营者与其进行交易的，责令改正，没收违法所得，并处违法所得 5 倍以下的罚款；没有违法所得的，处 5 万元以上 50 万元以下的罚款；情节严重的，责令停业整顿，或者由	该行政处罚的罚款金额为 5.4 万元，罚款金额较小，不属于情

序号	企业名称	投资或经营关系	行政处罚具体情况	处罚依据	是否属于重大违法违规行为
			元	工商行政管理机关吊销营业执照。经营者违反价格法第十四条的规定，利用虚假的或者使人误解的价格手段，诱骗消费者或者其他经营者与其进行交易的，责令改正，没收违法所得，并处违法所得 5 倍以下的罚款；没有违法所得的，处 5 万元以上 50 万元以下的罚款；情节严重的，责令停业整顿，或者由工商行政管理机关吊销营业执照。	节严重情形对应的罚款金额，不属于重大违法违规行为
3	重庆星宸整形美容医院有限公司	陈良和配偶的弟弟翁建伟持股 30%的企业	2022 年 8 月，①因发布禁止情形和未经审查的医疗广告，被重庆市市场监督管理局责令停止发布违法广告，在相应范围内消除影响，并按照广告费用的 1.2 倍处以罚款 2,700 元；②因价格欺诈，被重庆市市场监督管理局责令改正违法行为，并处以罚款 50,000 元；③因虚假商业宣传，被重庆市市场监督管理局责令停止违法行为，并处以罚款 250,000 元	《中华人民共和国广告法》第五十八条：有下列行为之一的，由市场监督管理部门责令停止发布广告，责令广告主在相应范围内消除影响，处广告费用一倍以上三倍以下的罚款，广告费用无法计算或者明显偏低的，处十万元以上二十万元以下的罚款；情节严重的，处广告费用三倍以上五倍以下的罚款，广告费用无法计算或者明显偏低的，处二十万元以上一百万元以下的罚款，可以吊销营业执照，并由广告审查机关撤销广告审查批准文件、一年内不受理其广告审查申请：（一）违反本法第十六条规定发布医疗、药品、医疗器械广告的；（十四）违反本法第四十六条规定，未经审查发布广告的。 《价格违法行为行政处罚规定》第七条：经营者违反价格法第十四条的规定，利用虚假的或者使人误解的价格手段，诱骗消费者或者其他经营者与其进行交易的，责令改正，没收违法所得，并处违法所得 5 倍以下的罚款；没有违法所得的，处 5 万元以上 50 万元以下的罚款；情节严重的，责令停业整顿，或者由工商行政管理机关吊销营业执照。 《中华人民共和国反不正当竞争法》第二十条第一款：经营者违反本法第八条规定对其商品作虚假或者引人误解的商业宣传，或者通过组织虚假交易等方式帮助其他经营者进行虚假或者引人误解的商业宣传的，由监督检查部门责令停止违法行为，处二十万元以上一百万元以下的罚款；情节严重的，处一百万元以上二百万元以下的罚款，可以吊销营业执照	该行政处罚的罚款金额分别为广告费用的 1.2 倍、5 万元、25 万元，罚款金额较小，不属于情节严重情形对应的罚款金额，不属于重大违法违规行为
			2022 年 10 月，因未按规定填写病历，被重庆市南岸区卫生健康委员会处以警告，并罚款 15,000 元	**《医疗纠纷预防和处理条例》第四十七条：医疗机构及其医务人员有下列情形之一的，由县级以上人民政府卫生主管部门责令改正，给予警告，并处 1 万元以上 5 万元以下罚款；情节严重的，对直接负责的主管人员和其他直接责任人员给予或者责令给予降低岗位等级或者撤职的处分，对有关医务人员可以责令暂停 1 个月以上 6 个月以下执业活动；构成犯罪的，依法追究刑事责任：（四）未按规定填写、保管病历资料，或者未按规定补记抢救病历**	**该行政处罚的罚款金额为 1.5 万元，罚款金额较小，不属于情节严重的情形，不属于重大违法违规行为**

序号	企业名称	投资或经营关系	行政处罚具体情况	处罚依据	是否属于重大违法违规行为
4	金华金东丽都整形外科门诊部（普通合伙）	陈良和配偶的弟弟翁建宇曾经持有 70%合伙份额并担任执行事务合伙人的企业	**2022 年 10 月，因占用疏散通道、安全出口，被金华市金东区消防救援大队处以罚款 15,000 元**	**《中华人民共和国消防法》第六十条：单位违反本法规定，有下列行为之一的，责令改正，处五千元以上五万元以下罚款：（三）占用、堵塞、封闭疏散通道、安全出口或者有其他妨碍安全疏散行为的**	**该行政处罚的罚款金额为 1.5** 万元，罚款金额较小，**属于法定罚款区间的较低值，**不属于重大违法违规行为

报告期内，上述实体在相关人员直接或间接控制、投资、担任董事或高级管理人员期间的违法违规行为不属于重大违法违规行为。此外，根据相关人员的确认，以及上述实体的《企业信用信息公示报告》、部分实体住所所在地市场监督管理部门、税务主管部门出具的合规证明，并经核查，报告期内，除上述行政处罚情况外，上述实体的生产经营符合法律法规规定，不存在其他重大违法违规行为或潜在风险。

根据相关人员的确认，并经核查百度新闻（https://news.baidu.com/，下同）、企查查等网络公开信息，报告期内，上述实体在相关人员直接或间接控制、投资、担任董事或高级管理人员期间不存在重大负面舆情。

综上，报告期内，上述实体在相关人员直接或间接控制、投资、担任董事或高级管理人员期间，不存在影响李国顺、李国清、陈良和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或潜在风险、重大负面舆情。

二、上述实体与发行人业务的关系，拥有发行人生产经营所需专利和商标的原因

（一）上述实体与发行人的业务的关系

根据李国顺、李国清、陈良和及其近亲属的确认，并经公开网络信息核查，上述实体的主营业务详见本问询回复之“问题七 关于实际控制人及其一致行动人”之“7.2 关于实际控制人及其一致行动人对外投资情况”之“一、按不同行业领域列表说明李国顺与李国清、陈良和及其关联方目前及曾经直接和间接控制、投资和经营的法人和非法人实体情况，包括但不限于主营业务情况、存续情况和注销原因、生产经营是否符合法律法规规定、是否存在重大违法违规行为或潜在风险、是否存在重大负面舆情等，对上述人员股东及任职资格的影响”之“（一）按不同行业领域列表说明李国顺与李国清、陈良和及其关联方目前及曾经直接和间接控制、投资和经营的法人和非法人实体情况”。上述实体均不存在与发行人从事相同或相似业务的情形，与发行人的业务相互独立。

（二）报告期内自关联方受让知识产权的原因

根据李国顺、李国清、陈良和及其近亲属的确认，并经核查中国及多国专利审查信息查询网站（http://cpquery.cnipa.gov.cn/）、中国商标网（http://sbj.cnipa.gov.cn/sbj/index.html），除恒润医药之外，其他主体均不存在拥有发行人生产经营所需专利和商标的情形。

根据恒润医药实际控制人翁建伟的确认，报告期内，恒润医药存在向发行人转让商

标、专利的情形，具体情况及原因如下：

1、商标

根据对李国顺、李国清、陈良和的说明，2010 年 8 月，李国清在上海恒润生物医疗技术研究所（普通合伙）更名时启用“恒润”二字，随后李国顺、李国清、陈良和及其近亲属在设立企业时，也偏好“恒润”二字的寓意，因此在企业名称中使用“恒润”。其中，恒润医药最早以“恒润”、“HRAIN”申请取得注册商标。2015 年 7 月，达生有限设立，发行人陆续以商号“恒润达生”申请商标并获得注册。

2021 年 8 月，为避免发行人潜在的同业竞争，且恒润医药因无实际经营业务拟注销，发行人拟自恒润医药受让其拥有的涉及“恒润”、“HRAIN”和莲花标识的商标。发行人与恒润医药因此签署《商标转让合同》，约定恒润医药将 24 项商标转让给发行人，转让对价为 3.2 万元，具体转让商标如下：

序号	商标	注册号	类别	有效期
1	恒润	22702434	5	2018.07.28-2028.07.27
2	恒润	22702252	9	2018.08.21-2028.08.20
3	恒润	22702374	10	2018.04.28-2028.04.27
4	恒润	22703025	36	2018.09.14-2028.09.13
5	恒润	22703303	40	2018.04.28-2028.04.27
6	恒润	22703868	44	2019.02.14-2029.02.13
7	恒润	27560313	44	2019.02.07-2029.02.06
8	HRAIN	33464262	1	2019.09.28-2029.09.27
9	HRAIN	22702006	5	2018.04.14-2028.04.13
10	HRAIN	22702817	10	2018.02.21-2028.02.20
11	HRAIN	33483823	20	2019.06.14-2029.06.13
12	HRAIN	33477875	21	2019.06.14-2029.06.13
13	HRAIN	22702809	35	2018.04.14-2028.04.13
14	HRAIN	22703063	36	2018.02.21-2028.02.20
15	HRAIN	33473620	39	2019.06.14-2029.06.13
16	HRAIN	22703049	40	2018.02.21-2028.02.20
17	HRAIN	22703875	42	2018.02.21-2028.02.20
18	HRAIN	22704141	44	2018.02.21-2028.02.20
19		22702286	9	2018.04.14-2028.04.13

序号	商标	注册号	类别	有效期
20		22702695	10	2019.01.21-2029.01.20
21		33473556	20	2019.09.28-2029.09.27
22		22703123	35	2018.04.28-2028.04.27
23		22703461	40	2018.04.28-2028.04.27
24		22703732	42	2018.04.28-2028.04.27

发行人已与恒润医药就商标转让签署协议并办理完毕商标权属变更手续，不涉及知识产权转让相关的争议或纠纷，也不存在损害发行人利益的情形。

2、专利

根据对恒润医药实际控制人翁建伟以及黄飞的访谈，并经核查，2018 年 7 月，恒润医药立项了一项关于病毒工艺研发相关的科研计划项目，当时黄飞持有恒润医药 30%的股权，作为发明人于恒润医药申请了上述专利。后考虑到前述专利系黄飞于发行人任职期间的职务发明，恒润医药未实际参与研发或使用上述专利，以及为解决潜在的同业竞争风险，2020 年 12 月，达生制药与恒润医药签署《技术转让（专利权）合同》，约定恒润医药将 2 项实用新型专利的专利申请权无偿转让给达生制药。截至 **2022 年 12 月 31 日**，该等专利已授权，具体情况如下：

序号	专利类别	专利名称	专利号	专利申请日	有效期限
1	实用新型	一种实验用吹气装置	ZL202020943990.3	2020.05.29	2020.05.29-2030.05.28
2	实用新型	一种病毒收装用保温离心管	ZL202020947121.8	2020.05.29	2020.05.29-2030.05.28

发行人已与恒润医药就专利申请权转让签署协议并最终由发行人获得相关专利授权，不涉及知识产权转让相关的争议或纠纷，也不存在损害发行人利益的情形。

综上，上述实体与发行人的业务相互独立，发行人自关联方恒润医药受让商标、专利系为增强资产独立性，避免潜在的同业竞争，不存在损害发行人利益的情形。

三、实际控制人及其一致行动人是否存在大额未偿还负债及因其控制、投资和经营的其他产业而导致的大额负债风险，对其所持发行人股权清晰稳定的影响

（一）实际控制人及其一致行动人不存在大额未偿还负债及因其控制、投资和经营的其他产业而导致的大额负债风险

根据李国顺、李国清、陈良和的个人信用报告及其确认，截至本问询回复出具日，除个人住房商业贷款之外，李国顺、李国清、陈良和不存在大额未偿还负债。

实际控制人及其一致行动人不存在因其控制、投资和经营的其他产业而导致的大额负债风险，具体分析如下：

（1）报告期内，实际控制人及其一致行动人投资或经营的实体在其投资或经营期间不存在重大违法违规行为或潜在风险，亦不存在重大负面舆情，不存在因此而导致的大额负债风险。

（2）截至本问询回复出具日，实际控制人及其一致行动人除发行人及其子公司之外的投资和经营的实体的具体情况如下：

序号	企业名称	投资或经营关系	实际控制人及其一致行动人的实缴出资情况	主营业务
1	上海睽同	截至本问询回复出具日，李国顺持有 9.8133%合伙份额，李国清持有 29.7%合伙份额，陈良和持有 10.9%合伙份额	李国顺、李国清、陈良和分别持有 88.32 万元、267.30 万元、98.10 万元出资额，已全部实缴完成	发行人的员工持股平台，投资发行人
2	恒润伟业	李国顺持有 60%股权并担任执行董事、总经理，陈良和持有 40%股权	李国顺、陈良和分别持有 480 万元、320 万元注册资本，已全部实缴完成	对外投资
3	国德养老	恒润伟业持有 20%股权	恒润伟业持有 2,000 万元注册资本，已实缴 1,200 万元	医疗康复护理养老机构业务
4	上海寓庸	李国清持有 3.86%股权	李国清持有 45 万元注册资本，已全部实缴完成	持股平台，投资发行人
5	恒润泰生	李国清持有 69%股权	李国清持有 690 万元注册资本，已全部实缴完成	植物药研发
6	上海尚圣工贸有限公司	李国清持有 30%股权并担任董事	李国清持有 60 万元注册资本，已全部实缴完成	未实际经营业务
7	太平洋（香港）医院投资管理有限公司	陈良和持有 60%股权并担任董事	陈良和持有 0.6 万港元股份，已全部实缴完成	未实际经营业务

注：因上海尚圣工贸有限公司长期未经营且处于吊销营业执照状态，截至本问询回复出具日，保荐机构未能取得《企业信用报告》，仅获取了《企业信用信息公示报告》

根据上表除上海尚圣工贸有限公司之外的境内企业的《企业信用报告》以及太平洋（香港）医院投资管理有限公司的中国香港法律意见书，以及李国顺、李国清、陈良和的确认，截至《企业信用报告》或中国香港法律意见书出具日，上表企业均信用良好，生产经营符合法律法规规定，仅国德养老存在银行借款余额，相应借款历史上按期还款，不存在逾期还款的情况。

（3）上表企业中除上海睽同作为发行人的员工持股平台为有限合伙企业之外，其余企业均为有限责任公司。根据《公司法》的规定，有限责任公司的股东以其认缴的出资额为限对公司承担责任。根据除上海尚圣工贸有限公司之外，境内企业的财务报表、太平洋（香港）医院投资管理有限公司的中国香港法律意见书，以及李国顺、李国清、陈良和的确认，截至本问询回复出具日，李国顺、李国清、陈良和对其直接持股的上述企业的出资均已实缴，以其实缴出资额为限对上述企业承担责任，不存在超出其实缴出资额承担责任的风险。

综上，报告期内，实际控制人及其一致行动人除发行人及其子公司之外的投资和经营的实体在其投资或经营期间不存在重大违法违规行为或潜在风险，亦不存在重大负面舆情；根据已获取的《企业信用报告》及中国香港法律意见书，截至《企业信用报告》或中国香港法律意见书出具日，实际控制人及其一致行动人除发行人及其子公司之外的投资和经营的实体信用良好，生产经营符合法律法规规定；截至本问询回复出具日，李国顺、李国清、陈良和对其直接持股的上述企业的出资均已实缴，以其实缴出资额为限对前述企业承担责任，不存在超出其实缴出资额承担责任的风险。因此，截至本问询回复出具日，实际控制人及其一致行动人不存在因其控制、投资和经营的其他产业而导致的大额负债风险。

（二）实际控制人及其一致行动人所持发行人股权清晰稳定

鉴于报告期内，李国顺、李国清、陈良和曾经直接或间接控制、投资、和经营的实体在其投资和经营期间，不存在影响其股东资格或担任发行人董事、监事、高级管理人员任职资格的重大违法违规行为或潜在风险；截至本问询回复出具日，实际控制人及其一致行动人不存在除个人住房商业贷款之外的大额未偿还负债，且不存在因其控制、投资和经营的其他产业而导致的大额负债风险；根据实际控制及其一致行动人的确认，截至本问询回复出具日，实际控制人及其一致行动人所持发行人股份均已实缴出资，资金来源合法合规，不存在质押、冻结或其他权利受限制的情形，亦不存在任何纠纷或潜在

纠纷。因此，实际控制人及其一致行动人所持发行人股权清晰稳定。

四、请保荐机构和发行人律师核查上述事项，说明核查过程、核查依据和核查结论，并发表明确意见

（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、通过企查查、天眼查检索李国顺、李国清、陈良和目前及曾经对外投资、担任董事、高级管理人员的情况，并查阅相关新闻报道，就所查询到或报道的企业获取工商档案核查历史沿革；

2、对李国顺、李国清、陈良和进行访谈并公证，核实公开信息、新闻报道显示与李国顺、李国清、陈良和有关的企业是否实际为李国顺、李国清或陈良和持股或运营；

3、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，并查询国家企业信用信息公示系统，核查其投资及任职情况，以及其投资、任职企业的主营业务、注销原因、合法合规、重大舆情等内容；

4、对于李国顺、李国清、陈良和协助运营的 15 家医疗机构，取得并查阅李国顺、李国清、陈良和退出运营的相关协议；对 15 家医疗机构的实际控制人、股东进行访谈；取得 15 家医疗机构及其股东出具的确认函，确认目前及曾经与李国顺、李国清、陈良和不存在持股关系、关联关系或其他利益输送安排等；取得并核查李国顺、李国清、陈良和自发行人设立**至报告期末**的资金流水，确认相关安排的真实性；

5、对于新闻报道的 40 家李国顺旗下产业或医院，其中：（1）2 家企业系李国顺实际目前或曾经持股，取得该 2 家企业出具的确认函，确认李国顺持股情况；（2）12 家医院系李国顺、李国清、陈良和曾经分别或共同协助运营，对其核查程序详见上文第 4 点核查程序；（3）剩余新闻报道称为李国顺旗下产业或医院但实际李国顺、李国清、陈良和未曾持有股权或运营的合计 26 家主体，履行如下核查程序：**1）通过百度、企查查、天眼查、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（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（有 1 家主体经公开检索后未检索到相应信息）；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）取得其中 10 家主体或其实际控制人出具的确认函，确认目前及曾**

经该主体与李国顺、李国清、陈良和不存在持股关系、关联关系、收益权分配或其他利益输送安排；3）就未取得书面确认的 15 家尚存续的公开检索后主体，根据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；4）并对未取得书面确认的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）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、通过企查查、天眼查检索李国顺、李国清、陈良和近亲属报告期内的对外投资、担任董事、高级管理人员的情况，取得李国顺、李国清、陈良和近亲属就报告期内投资、担任董事、高级管理人员的企业的主营业务、注销原因、合法合规、重大舆情等事项出具的确认函；

7、取得并查阅李国顺、李国清、陈良和及其近亲属截至本问询回复出具日尚存续的直接或间接控制、投资、担任董事或高级管理人员的主体（除上市公司及其子公司之外）住所所在地市场监督管理部门、税务主管部门出具的部分证明；对于已注销的主体，获取工商档案核查税务及工商注销情况；

8、检索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、国家卫生健康委员会官网、中华人民共和国生态环境部官网、中华人民共和国人力资源和社会保障部、上述主体住所所在地的省、市及区级市场监督管理部门、税务主管部门、社保公积金主管部门、环境保护主管部门、卫生健康主管部门网站以及企查查，核查李国顺、李国清、陈良和及其近亲属在直接或间接控制、投资、担任董事或高级管理人员期间，该等企业是否存在影响李国顺、李国清、陈良和股东资格及担任董事、监事、高级管理人员任职资格的重大违法违规行为、潜在风险或重大负面舆情；

9、对于李国顺、李国清、陈良和及其近亲属的对外投资、担任董事、高级管理人员的企业，登录中国及多国专利审查信息查询网站（http://cpquery.cnipa.gov.cn/）、中国商标网（http://sbj.cnipa.gov.cn/sbj/index.html）核查其专利、商标情况；

10、取得并查阅报告期内发行人自恒润医药受让知识产权相关的协议、对价支付凭证，并对李国顺、李国清、陈良和、恒润医药的实际控制人翁建伟、转让专利的发明人

黄飞进行访谈，核实知识产权转让的背景和原因；

11、取得并查阅李国顺、李国清、陈良和及其截至本问询回复出具日（除发行人及其子公司之外）对外投资的除上海尚圣工贸有限公司之外的境内企业的《企业信用报告》、财务报表，核查是否存在大额逾期未偿还负债；

12、取得并查阅嘉源律师事务所中国香港分所就太平洋（香港）医院投资管理有限公司出具的中国香港法律意见书。

（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、陈良和目前及曾经直接和间接控制、投资和经营的主体，以及李国顺、李国清、陈良和的近亲属报告期内直接和间接控制、投资和担任董事、高级管理人员的主体不存在影响李国顺、李国清、陈良和股东及任职资格的情况。

2、上述主体与发行人业务独立。

3、实际控制人及其一致行动人不存在大额未偿还负债及因其控制、投资和经营的其他产业而导致的大额负债风险，其所持发行人的股权清晰稳定。

问题八 关于历史沿革

根据招股说明书，（1）发行人曾与安捷医疗、深创投等股东签署对赌协议。2021 年 4 月，发行人全体股东签署协议，确认由发行人作为义务或责任主体的相关约定终止并自始无效，且不得恢复效力。2022 年 5 月，发行人全体股东再次签署协议，确认原对赌协议项下其余特殊股东权利终止，其中除强制出售权之外的权利存在恢复条款，强制出售权自始无效且不可恢复，前述特殊股东权利恢复效力后，投资人应当选择不会导致发行人控制权变化且不会影响公司持续经营能力的方式执行；（2）2018-2019 年，发行人拟搭建海外红筹架构，李国顺等人陆续设立多家境外关联公司。后发行人取消搭建红筹架构计划，上述关联公司逐步注销；（3）安捷医疗曾于 2018 年 4 月以 12.67 元每股的价格入股，低于同期股东入股价格。

请发行人说明：（1）相关协议目前对于特殊股东权利的具体安排情况，是否符合相关规则要求；（2）搭建和取消搭建红筹架构过程中是否涉及外汇、税收及返程投资等事项，若涉及，说明是否符合相关法律法规规定；（3）安捷医疗入股价格低于同期股东入股价格的原因和合理性。

请保荐机构和发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

一、相关协议目前对于特殊股东权利的具体安排情况，是否符合相关规则要求

（一）相关协议目前对于特殊股东权利的具体安排情况

达生有限在历次融资过程中与外部股东签订了一系列《投资协议》，约定了知情权、最优惠待遇、优先认购权、优先购买权、反稀释权、共同出售权、回购权、强制出售权、强制分红权、关联转让等特殊股东权利。

为清理上述特殊股东权利，2021 年 4 月 30 日，达生有限全体股东签署《关于上海恒润达生生物科技有限公司之投资协议之补充协议一》（以下简称“《补充协议一》”），各方一致同意并确认，《投资协议》项下特殊股东权利中的回购权、反稀释权、强制分红权中涉及达生有限为义务或责任主体的约定自 2021 年 4 月 30 日起终止并自始无效，且不得恢复效力。2022 年 5 月 31 日，发行人全体股东签署《关于上海恒润达生生物科技有限公司之投资协议之补充协议二》（以下简称“《补充协议二》”，与《补充协议

一》合称“《补充协议》”），各方一致同意并确认，《投资协议》项下的其余特殊股东权利自发行人向中国境内证券交易所提交上市申请材料之日起终止，其中强制出售权自始无效且不可恢复，除强制出售权之外的权利在发生如下任何一种情形时，应立即恢复效力：1、发行人主动自中国境内证券交易所撤回首次公开发行上市申请；2、发行人的上市申请被否决或终止的。前述特殊股权权利恢复效力后，投资人应当选择不会导致发行人控制权变化且不会影响发行人持续经营能力的方式执行。

因前述历次融资的《投资协议》之间不存在后轮融资《投资协议》取代前轮融资《投资协议》的关系，截至本问询回复出具日，除各《投资协议》中有关特殊股东权利条款的约定因《补充协议》终止外，各《投资协议》均为有效。各《投资协议》及《补充协议》对于特殊股东权利的具体安排情况如下：

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
1	A 轮投资协议	回购权	各方同意，在本次增资的交割完成后，若发生以下任一重大事项： （a）原股东出现故意隐瞒任何账外现金销售收入导致公司利润减少且未取得新股东书面同意的； （b）原股东出现未经公司股东会或董事会批准利用职务便利挪用、侵占公司资金供个人使用或借贷给他人或借贷给关联方导致公司实际损失的； （c）原股东未经公司股东会或董事会批准对公司知识产权、重大资产进行不当处置给公司带来严重损失的； 则原股东有义务以现金形式按实际给公司造成的损失向公司承担补偿责任或以折股形式（应事先取得新股东书面认可）对新股东的权益损失承担补偿责任。 发生上述情况后，原股东经新股东通知履行补偿责任，原股东未按上述约定履行补偿义务的，则新股东有权要求公司以现金形式按以下价格回购新股东本轮增资的股权： ①新股东对公司的累计投资金额（即其根据本增资协议所支付的增资对价及本次增资完成后的补充投资款（如有）之和）加上②补偿金，按自交割日起至上述股份回购及转让完成期间所述累计投资金额*7%年单利计算，（①＋②构成回购及转让价格）。 若公司不能回购或拒绝回购，则新股东有权选择以包括出售在内的其他方式处置所持有的股权，或申请公司进入破产清算程序。 原股东承诺对上述公司应承担的股权回购义务承担连带清偿责任。如果受到法律的限制或者其他任何原因，公司未能或者无法履行上述义务，原股东有义务向新股东支付上述应支付的回购款。	涉及发行人为义务或责任主体的约定自 2021 年 4 月 30 日起终止并自始无效；其他约定自发行人向中国境内证券交易所提交上市申请材料之日起终止但可根据《补充协议二》的约定恢复。	各方同意，在本次增资的交割完成后，若发生以下任一重大事项： （a）原股东出现故意隐瞒任何账外现金销售收入导致公司利润减少且未取得新股东书面同意的； （b）原股东出现未经公司股东会或董事会批准利用职务便利挪用、侵占公司资金供个人使用或借贷给他人或借贷给关联方导致公司实际损失的； （c）原股东未经公司股东会或董事会批准对公司知识产权、重大资产进行不当处置给公司带来严重损失的； 则原股东有义务以现金形式按实际给公司造成的损失向公司承担补偿责任或以折股形式（应事先取得新股东书面认可）对新股东的权益损失承担补偿责任。 发生上述情况后，原股东经新股东通知履行补偿责任。原股东未按照上述约定履行补偿义务的，则新股东有权要求原股东以现金形式按以下价格回购新股东本轮增资的股权：①新股东对公司的累计投资金额（即其根据本增资协议所支付的增资对价及本次增资完成后的补充投资款（如有）之和）加上②补偿金，按自交割日起至上述股份回购及转让完成期间所述累计投资金额*7%年单利计算，（①＋②构成回购及转让价格）。
		反稀释条款	除非获得新股东一致书面同意，公司不得在本轮增资完成后公司 IPO 前，以低于本次增资的价格（“新低价格”）		未获得新股东一致书面同意，公司在本轮增资完成后公司 IPO 前，以低于本次增资的价

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			发行新的权益类证券（公司实施员工持股计划的除外），包括但不限于普通股、优先股、可转换债券等摊薄新股东股权比例或权益的行为。 公司在 IPO 之前发生上述行为导致新股东在公司中股权比例或权益被摊薄的，则新股东有权以一元人民币的总对价从公司取得额外股权（以下统称“额外股权”），或以法律不禁止的任何其他方式调整其股权比例，以确保： （新股东额外的增资对价+新股东按本协议的增资对价）÷（新股东额外股权+新股东已有股权）＝新低价格。 如因中国法律的限制，公司无法向新股东直接授予补偿股权，则新股东有权要求原股东承担公司于前款项下的反稀释义务，原股东应当以零对价或法律允许的最低对价向新股东转让其对公司持有的股权，以使得转让该等额外股权后，新股东对其持有的公司股权权益所支付的出资额单价相当于新低价格。 如因新股东行使本反稀释条项下的权利而需要向任何政府机关缴付税款的，则该等税款应由公司承担；如该等税款已经由新股东支付的，则公司应当于 3 个工作日内向新股东承担该等税款的支付。		格（“新低价格”）发行新的权益类证券（公司实施员工持股计划的除外），包括但不限于普通股、优先股、可转换债券等摊薄新股东股权比例或权益的行为，导致新股东在公司中股权比例或权益被摊薄的，则新股东有权以一元人民币的总对价取得额外股权（以下统称“额外股权”），或以法律不禁止的任何其他方式调整其股权比例，以确保： （新股东额外的增资对价+新股东按本协议的增资对价）÷（新股东额外股权+新股东已有股权）＝新低价格。 新股东有权要求原股东承担前款项下的反稀释义务，原股东应当以零对价或法律允许的最低对价向新股东转让其对公司持有的股权，以使得转让该等额外股权后，新股东对其持有的公司股权权益所支付的出资额单价相当于新低价格。
		知情权	公司同意，在本次增资完成后，公司向新股东承担下列信息披露义务：每年会计年度结束后 90 日内，向新股东提交按中国会计准则经审计的财务报表。 新股东授权代表有权对公司的财务账簿和其它经营记录进行查看核对，并在合理必要时，就公司的经营状况，访问其顾问、独立会计师及律师；如果公司未按协议知情权所述“每年会计年度结束后 90 日内，向新股东提交按中国会计准则经审计的财务报表”，则新股东有权委托第三方会计师事务所对公司进行审计。	自发行人向中国境内证券交易所提交上市申请材料之日起终止但可根据《补充协议二》的约定恢复。	公司同意，在本次增资完成后，公司向新股东承担下列信息披露义务：每年会计年度结束后 90 日内，向新股东提交按中国会计准则经审计的财务报表。 新股东授权代表有权对公司的财务账簿和其它经营记录进行查看核对，并在合理必要时，就公司的经营状况，访问其顾问、独立会计师及律师；如果公司未按协议知情权所述“每年会计年度结束后 90 日内，向新股东提交按中国会计准则经审计的财务报表”，则新股

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
					东有权委托第三方会计师事务所对公司进行审计。
		优先认购权	本轮融资后，公司可以在上市前另行股权融资，新股东与原股东均有权在同等条件下优先认购该等股权融资之股权。		本轮融资后，公司可以在上市前另行股权融资，新股东与原股东均有权在同等条件下优先认购该等股权融资之股权。
		优先受让权	本轮增资完成后，原股东、新股东对外转让股权，同等条件下，未转让股权的其他股东在同等条件下有优先受让权，本协议有其他约定的除外。 上海觉海生物科技有限公司（下称“持股平台”）为实施员工持股计划或股权激励计划的持股平台，为实施员工持股计划或股权激励计划而进行的股权转让，不受本条约束，持股平台以外的原股东、新股东均不可撤销的放弃优先受让权。		本轮增资完成后，原股东、新股东对外转让股权，同等条件下，未转让股权的其他股东在同等条件下有优先受让权，本协议有其他约定的除外。 上海觉海生物科技有限公司（下称“持股平台”）为实施员工持股计划或股权激励计划的持股平台，为实施员工持股计划或股权激励计划而进行的股权转让，不受本条约束，持股平台以外的原股东、新股东均不可撤销的放弃优先受让权。
		重大事项约定	自本轮投资人支付增资价款之日起一年内，对以下事项进行决议前应取得本轮投资人书面同意方可启动相应决议程序： （1）公司或其控股子公司对外或对原股东提供担保（包括但不限于相互担保）、贷款（包括但不限于资金拆借）或其他债务性融资、或出借款项给原股东、原股东对公司的债权转换为公司股权。 若公司违反上述约定接受新投资方或不遵循本协议约定的表决安排，则该等行为无效，本轮投资人有权召集股东会对该等行为予以纠正，公司与其他股东应当予以配合。同时，原股东须赔偿因此给本轮投资人带来的全部损失（如有）。 本协议的约定与公司章程不一致的，以本协议的约定为准。		自本轮投资人支付增资价款之日起一年内，对以下事项进行决议前应取得本轮投资人书面同意方可启动相应决议程序： （1）公司或其控股子公司对外或对原股东提供担保（包括但不限于相互担保）、贷款（包括但不限于资金拆借）或其他债务性融资、或出借款项给原股东、原股东对公司的债权转换为公司股权。 若公司违反上述约定接受新投资方或不遵循本协议约定的表决安排，则该等行为无效，本轮投资人有权召集股东会对该等行为予以纠正，公司与其他股东应当予以配合。同时，原股东须赔偿因此给本轮投资人带来的全部损失（如有）。 本协议的约定与公司章程不一致的，以本协

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
					议的约定为准。
		上市股改的配合义务	为满足公司股改上市之必须条件，任一股东（下称“该股东”）在与其他股东充分说明后，有权通过向其余各方发出书面通知（以下称“出让通知”）的方式将其在本协议项下的所有权利和义务转让给一个与该股东为同一实际控制人控制或在股权上存在控制或被控制关系的关联企业（以下称“受让企业”）。且就此等转让，除本条前述义务外，该股东无需取得其他各方的同意，但前提是该等转让为非溢价转让（为满足上市要求必须的条件除外），且受让企业应是合法存续和在业务属性上与公司不存在同业竞争，避免损害公司的业务发展，包括业务保密及发展战略等。其他各方在此就该等转让予以无条件配合，承诺放弃优先购买权并不予限制，确保届时股东会决议能够被通过并承诺签署相关法律文件使新股东能够顺利行使本条所述权利。		为满足公司股改上市之必须条件，任一股东（下称“该股东”）在与其他股东充分说明后，有权通过向其余各方发出书面通知（以下称“出让通知”）的方式将其在本协议项下的所有权利和义务转让给一个与该股东为同一实际控制人控制或在股权上存在控制或被控制关系的关联企业（以下称“受让企业”）。且就此等转让，除本条前述义务外，该股东无需取得其他各方的同意，但前提是该等转让为非溢价转让（为满足上市要求必须的条件除外），且受让企业应是合法存续和在业务属性上与公司不存在同业竞争，避免损害公司的业务发展，包括业务保密及发展战略等。其他各方在此就该等转让予以无条件配合，承诺放弃优先购买权并不予限制，确保届时股东会决议能够被通过并承诺签署相关法律文件使新股东能够顺利行使本条所述权利。
2	A+轮投资协议	回购权	各方同意，在本次增资的交割完成后，若发生以下任一重大事项： （a）任一创始股东出现故意隐瞒任何账外现金销售收入导致公司利润减少且未取得新股东书面同意的； （b）任一创始股东出现未经公司股东会或董事会批准利用职务便利挪用、侵占公司资金供个人使用或借贷给他人或借贷给关联方导致公司实际损失的； （c）公司控股权及/或实际控制权发生变更； （d）任一创始股东未经公司股东会或董事会批准对公司知识产权、重大资产进行不当处置给公司带来严重损失的；	涉及发行人为义务或责任主体的约定，自 2021 年 4 月 30 日起终止并自始无效；其他约定自发行人向中国境内证券交易所提交上市申请材料之日起终止但可根据《补充协议二》的约定恢复。	各方同意，在本次增资的交割完成后，若发生以下任一重大事项： （a）任一创始股东出现故意隐瞒任何账外现金销售收入导致公司利润减少且未取得新股东书面同意的； （b）任一创始股东出现未经公司股东会或董事会批准利用职务便利挪用、侵占公司资金供个人使用或借贷给他人或借贷给关联方导致公司实际损失的； （c）公司控股权及/或实际控制权发生变更； （d）任一创始股东未经公司股东会或董事会

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			则发生上述违约情形的该等创始股东（以下简称“违约创始股东”）有义务以现金形式按实际给公司造成的损失向公司承担补偿责任或以折股形式（应事先取得新股东书面认可）对新股东的权益损失承担补偿责任。 发生上述情况后，若违约创始股东经新股东通知履行补偿责任，而其未按上述约定履行补偿义务的，则新股东有权要求公司以现金形式按以下价格回购新股东本轮增资的股权（以如下二者孰高为准）： （1）①新股东对公司的累计投资金额（即其根据本增资协议所支付的增资对价及本次增资完成后的补充投资款（如有）之和）加上②补偿金，按自交割日起至上述股份回购及转让完成期间所述累计投资金额*7%年单利计算，（①＋②构成回购及转让价格）。 （2）截至回购日，新股东所持股权所对应的公司净资产值（即经具有证券从业资格的会计师事务所审计的财务报表上列示的资产总额减去负债总额以后的净额）。 若公司不能回购或拒绝回购，则新股东有权选择以包括出售在内的其他方式处置所持有的股权，或申请公司进入破产清算程序。 创始股东承诺对上述公司应承担的股权回购义务承担连带清偿责任。如果受到法律的限制或者其他任何原因，公司未能或者无法履行上述义务，则创始股东有义务共同向新股东支付上述应支付的回购款。		批准对公司知识产权、重大资产进行不当处置给公司带来严重损失的； 则发生上述违约情形的该等创始股东（以下简称“违约创始股东”）有义务以现金形式按实际给公司造成的损失向公司承担补偿责任或以折股形式（应事先取得新股东书面认可）对新股东的权益损失承担补偿责任。 发生上述情况后，若违约创始股东经新股东通知履行补偿责任，而其未按上述约定履行补偿义务的，则新股东有权要求创始股东以现金形式按以下价格回购新股东本轮增资的股权（以如下二者孰高为准）： （1）①新股东对公司的累计投资金额（即其根据本增资协议所支付的增资对价及本次增资完成后的补充投资款（如有）之和）加上②补偿金，按自交割日起至上述股份回购及转让完成期间所述累计投资金额*7%年单利计算，（①＋②构成回购及转让价格）。 （2）截至回购日，新股东所持股权所对应的公司净资产值（即经具有证券从业资格的会计师事务所审计的财务报表上列示的资产总额减去负债总额以后的净额）。
		知情权	公司同意，在本次增资完成后，公司向新股东承担下列信息披露义务：每年会计年度结束后 90 日内，向新股东提交按中国会计准则经审计的财务报表。 新股东授权代表有权对公司的财务账簿和其它经营记录进行查看核对，并在合理必要时，就公司的经营状况，访问其顾问、独立会计师及律师；如果公司未按协议知情权所述“每年会计年度结束后 90 日内，向新股东提交	自发行人向中国境内证券交易所提交上市申请材料之日起终止但可根据《补充协议二》的约定恢复。	公司同意，在本次增资完成后，公司向新股东承担下列信息披露义务：每年会计年度结束后 90 日内，向新股东提交按中国会计准则经审计的财务报表。 新股东授权代表有权对公司的财务账簿和其它经营记录进行查看核对，并在合理必要时，就公司的经营状况，访问其顾问、独立会计

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			按中国会计准则经审计的财务报表”，则新股东有权委托第三方会计师事务所对公司进行审计。		师及律师；如果公司未按协议知情权所述“每年会计年度结束后 90 日内，向新股东提交按中国会计准则经审计的财务报表”，则新股东有权委托第三方会计师事务所对公司进行审计。
		最优惠待遇	交割完成后，除员工持股平台依据协议约定增资外（如适用），公司在上市前不得低于本次投资价格新引入其他股东。		交割完成后，除员工持股平台依据协议约定增资外（如适用），公司在上市前不得低于本次投资价格新引入其他股东。
		优先认购权	本轮融资后，公司可以在上市前另行股权融资，新股东与原股东均有权在同等条件下优先认购该等股权融资之股权。		本轮融资后，公司可以在上市前另行股权融资，新股东与原股东均有权在同等条件下优先认购该等股权融资之股权。
		优先受让权	本轮增资完成后，原股东、新股东对外转让股权，同等条件下，未转让股权的其他股东在同等条件下有优先受让权，本协议有其他约定的除外。 上海觉海生物科技有限公司（下称“持股平台”）为实施员工持股计划或股权激励计划的持股平台，为实施员工持股计划或股权激励计划而进行的股权转让，不受本条约束，持股平台以外的原股东、新股东均不可撤销的放弃优先受让权。		本轮增资完成后，原股东、新股东对外转让股权，同等条件下，未转让股权的其他股东在同等条件下有优先受让权，本协议有其他约定的除外。 上海觉海生物科技有限公司（下称“持股平台”）为实施员工持股计划或股权激励计划的持股平台，为实施员工持股计划或股权激励计划而进行的股权转让，不受本条约束，持股平台以外的原股东、新股东均不可撤销的放弃优先受让权。
		上市股改的配合义务	为满足公司股改上市之必须条件，任一股东（下称“该股东”）在与其他股东充分说明后，有权通过向其余各方发出书面通知（以下称“出让通知”）的方式将其在本协议项下的所有权利和义务转让给一个与该股东为同一实际控制人控制或在股权上存在控制或被控制关系的关联企业（以下称“受让企业”）。且就此等转让，除本条前述义务外，该股东无需取得其他各方的同意，但前提是该等转让为非溢价转让（为满足上市要求必须的条件除外），且受让企业应是合法存续和在业务属性上		为满足公司股改上市之必须条件，任一股东（下称“该股东”）在与其他股东充分说明后，有权通过向其余各方发出书面通知（以下称“出让通知”）的方式将其在本协议项下的所有权利和义务转让给一个与该股东为同一实际控制人控制或在股权上存在控制或被控制关系的关联企业（以下称“受让企业”）。且就此等转让，除本条前述义务外，该股东无需取得其他各方的同意，但前提是

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			与公司不存在同业竞争，避免损害公司的业务发展，包括业务保密及发展战略等。其他各方在此就该等转让予以无条件配合，承诺放弃优先购买权并不予限制，确保届时股东会决议能够被通过并承诺签署相关法律文件使新股东能够顺利行使本条所述权利。		该等转让为非溢价转让（为满足上市要求必须的条件除外），且受让企业应是合法存续和在业务属性上与公司不存在同业竞争，避免损害公司的业务发展，包括业务保密及发展战略等。其他各方在此就该等转让予以无条件配合，承诺放弃优先购买权并不予限制，确保届时股东会决议能够被通过并承诺签署相关法律文件使新股东能够顺利行使本条所述权利。
3	B 轮投资协议	回购权	1.如公司发生以下任一事项，投资人股东有权要求创始股东回购投资人股东持有的公司股权： （1）任一创始股东出现故意隐瞒任何帐外现金销售收入导致公司利润减少且未取得投资人股东书面同意的； （2）任一创始股东出现未经公司股东会或董事会批准利用职务便利挪用、侵占公司资金供个人使用或借贷给他人或借贷给关联方导致公司实际损失； （3）未经投资人股东同意，公司控股权及/或实际控制人控制权发生变更； （4）任一创始股东未经股东会或董事会批准对公司核心知识产权、重大资产进行不当处置给公司带来严重损失的。 2.回购价格按如下方式以孰高原则确定： （1）回购对价=投资金额*（l+P×n），其中 n＝投资方支付投资金额之日起至收到回购对价之日止的天数除以 365；对投资方而言，前述公式中的 P 为 10%；对前轮投资人而言，前述公式中的 P 为 7%。 （2）回购价格＝回购日公司账面净资产×投资人股东所持公司股权比例。 3.上述第 1 条任一回购权行使条件满足后 30 日内，创始股东有权向投资人股东以不低于第 2 条约定的回购价格	涉及发行人为义务或责任主体的约定自 2021 年 4 月 30 日起终止并自始无效；其他约定自发行人向中国境内证券交易所提交上市申请材料之日起终止但可根据《补充协议二》的约定恢复。	1.如公司发生以下任一事项，投资人股东有权要求创始股东回购投资人股东持有的公司股权： （1）任一创始股东出现故意隐瞒任何帐外现金销售收入导致公司利润减少且未取得投资人股东书面同意的； （2）任一创始股东出现未经公司股东会或董事会批准利用职务便利挪用、侵占公司资金供个人使用或借贷给他人或借贷给关联方导致公司实际损失； （3）未经投资人股东同意，公司控股权及/或实际控制人控制权发生变更； （4）任一创始股东未经股东会或董事会批准对公司核心知识产权、重大资产进行不当处置给公司带来严重损失的。 2.回购价格按如下方式以孰高原则确定： （1）回购对价=投资金额*（l+P×n），其中 n＝投资方支付投资金额之日起至收到回购对价之日止的天数除以 365；对投资方而言，前述公式中的 P 为 10%；对前轮投资人而言，前述公式中的 P 为 7%。

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			发出回购要约或以相同条件指定第三方收购的要约，投资人股东应无条件配合，并在收到上述通知 30 日内予以答复。投资人股东未同意回购、或到期未答复、或未予配合的，对于该投资人股东，创始股东回购义务解除。		（2）回购价格＝回购日公司账面净资产×投资人股东所持公司股权比例。 3.上述第 1 条任一回购权行使条件满足后 30 日内，创始股东有权向投资人股东以不低于第 2 条约定的回购价格发出回购要约或以相同条件指定第三方收购的要约，投资人股东应无条件配合，并在收到上述通知 30 日内予以答复。投资人股东未同意回购、或到期未答复、或未予配合的，对于该投资人股东，创始股东回购义务解除。
		强制分红权	截至 2024 年 6 月 30 日公司未能完成上市的，在公司有可分配利润的情况下至少每年应当向投资人股东进行一次利润分配，分配金额不低于公司届时可分配利润的 20%，投资人股东之间根据相对持股比例进行分配。		/
		共同出售权	在不违反本合同有关规定的情况下，创始股东拟转让其所持公司股权时，则投资人股东有权与创始股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方等比例（即按相对持股比例）地出售所持公司股权，且创始股东有义务促使意向受让方购买投资人股东拟出售的股权。如投资人股东认为创始股东对外转让股权会导致公司控股权/实际控制人变更的，则投资人股东有权与创始股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方优先出售所持公司全部股权，且创始股东有义务促使意向受让方购买投资人股东拟出售的股权。若创始股东未能促使意向受让方购买投资人股东的股权，则创始股东应以相同的价格、条款和条件受让投资人股东的股权。若投资方依前述约定转让股权所得价款低于对应比例的投资金额及按 10%/年的利率计算的利息（自投资方支付投资金额之日起计算至投资方实际收到本条约定的价款之日止）之和，创始股东/实际控制人同意就差额部分向投资方给予补偿。若前轮	自发行人向中国境内证券交易所提交上市申请材料之日起终止但可根据《补充协议二》的约定恢复。	在不违反本合同有关规定的情况下，创始股东拟转让其所持公司股权时，则投资人股东有权与创始股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方等比例（即按相对持股比例）地出售所持公司股权，且创始股东有义务促使意向受让方购买投资人股东拟出售的股权。如投资人股东认为创始股东对外转让股权会导致公司控股权/实际控制人变更的，则投资人股东有权与创始股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方优先出售所持公司全部股权，且创始股东有义务促使意向受让方购买投资人股东拟出售的股权。若创始股东未能促使意向受让方购买投资人股东的股权，则创始股东应以相同的价格、条款和条件受让投资人股东的股权。若投资方依前述约定转让股权所得价款低于对应比例的投资

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			投资人依前述约定转让股权所得价款低于对应比例的投资金额及按 7%/年的利率计算的利息（自 19 年增资合同所约定之本轮投资完成工商变更登记之日起计算至前轮投资人实际收到本条约定的价款之日止）之和，创始股东/实际控制人同意就差额部分向前轮投资人给予补偿。		金额及按 10%/年的利率计算的利息（自投资方支付投资金额之日起计算至投资方实际收到本条约定的价款之日止）之和，创始股东/实际控制人同意就差额部分向投资方给予补偿。若前轮投资人依前述约定转让股权所得价款低于对应比例的投资金额及按 7%/年的利率计算的利息（自 19 年增资合同所约定之本轮投资完成工商变更登记之日起计算至前轮投资人实际收到本条约定的价款之日止）之和，创始股东/实际控制人同意就差额部分向前轮投资人给予补偿。
		知情权	投资人股东作为股东享有对公司经营管理的知情权和进行监督的权利，有权取得公司财务、管理、经营、市场或其它方面的信息和资料，向公司管理层提出建议并听取管理层的报告。公司/创始股东/实际控制人保证，应按投资人股东要求的格式及时提供以下资料和信息： （1）每个日历季度结束后 25 日内，提供季度合并报表（含利润表、资产负债表和现金流量表）； （2）每个会计年度结束后 120 日内，提供公司年度合并审计报告及附注； （3）按照投资人股东要求的格式提供其它统计数据、其它财务和交易信息； （4）公司高级管理人员（包括财务负责人）变更情况。 投资人股东对公司财务数据存在合理质疑且公司/创始股东/实际控制人无法提供合理证明文件释疑时，投资人股东有权自担费用委托会计师事务所或自行对公司进行审计。为免疑义，投资人股东作为财务投资人除依照本合同享有相关股东权利外，不参与公司的经营管理，由创始股东/实际控制人负责公司的实际经营活动并承担妥善保管公司证照、印章、账册、资产等的责任。		投资人股东作为股东享有对公司经营管理的知情权和进行监督的权利，有权取得公司财务、管理、经营、市场或其它方面的信息和资料，向公司管理层提出建议并听取管理层的报告。公司/创始股东/实际控制人保证，应按投资人股东要求的格式及时提供以下资料和信息： （1）每个日历季度结束后 25 日内，提供季度合并报表（含利润表、资产负债表和现金流量表）； （2）每个会计年度结束后 120 日内，提供公司年度合并审计报告及附注； （3）按照投资人股东要求的格式提供其它统计数据、其它财务和交易信息； （4）公司高级管理人员（包括财务负责人）变更情况。 投资人股东对公司财务数据存在合理质疑且公司/创始股东/实际控制人无法提供合理证明文件释疑时，投资人股东有权自担费用委

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
					托会计师事务所或自行对公司进行审计。为免疑义，投资人股东作为财务投资人除依照本合同享有相关股东权利外，不参与公司的经营管理，由创始股东/实际控制人负责公司的实际经营活动并承担妥善保管公司证照、印章、账册、资产等的责任。
		优先认购权	（1）公司新增注册资本的，投资方在同等条件下有权按其所持公司股权比例对全部或部分新增注册资本享有优先认购权。但公司为实施股东会批准的员工激励计划而新增的注册资本或发行的股权期权或基于股权期权而新增的注册资本除外。 （2）投资方应在收到公司同意增资事项的股东会决议及公司拟增资的通知后十（10）个工作日内向公司通知其是否行使优先认购权，如果决定行使优先认购权的，应当书面通知公司，并注明行权购买的数量。原股东亦有权按其所持公司股权比例对新增注册资本享有优先认购权，并按前述程序主张行使优先认购权。如果投资方、原股东没有在前述期限内发出书面通知，应视为其放弃行使优先认购权。若两个以上投资方、原股东主张行使优先认购权的，可由各方进行协商，协商不成的，根据各方在公司中的相对持股比例进行分配。 （3）对于投资方、原股东放弃行使或未完全行使优先认购权的新增注册资本，公司有权向公司股东外的第三方发行，由该等第三方认购。		（1）公司新增注册资本的，投资方在同等条件下有权按其所持公司股权比例对全部或部分新增注册资本享有优先认购权。但公司为实施股东会批准的员工激励计划而新增的注册资本或发行的股权期权或基于股权期权而新增的注册资本除外。 （2）投资方应在收到公司同意增资事项的股东会决议及公司拟增资的通知后十（10）个工作日内向公司通知其是否行使优先认购权，如果决定行使优先认购权的，应当书面通知公司，并注明行权购买的数量。原股东亦有权按其所持公司股权比例对新增注册资本享有优先认购权，并按前述程序主张行使优先认购权。如果投资方、原股东没有在前述期限内发出书面通知，应视为其放弃行使优先认购权。若两个以上投资方、原股东主张行使优先认购权的，可由各方进行协商，协商不成的，根据各方在公司中的相对持股比例进行分配。 （3）对于投资方、原股东放弃行使或未完全行使优先认购权的新增注册资本，公司有权向公司股东外的第三方发行，由该等第三方认购。
		优先受	（1）创始股东进行股权转让的，在同等价格和条件下，		（1）创始股东进行股权转让的，在同等价格

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
		让权	投资人股东有权按其所持公司股权比例享有优先受让权。但创始股东向其关联方（受限于公司实际控制人未发生变更）或员工股权激励平台进行转让时，投资人股东应放弃优先受让权。 （2）拟转让股权的创始股东（简称“售股股东”）应就其拟转让股权事项向投资人股东及公司其他股东发出转让通知（通知中应载明拟转让股权的比例、转让价格及其他相关条款条件），投资人股东应在收到售股股东的通知后 30 日内向公司通知其是否行使优先购买权，如果决定行使优先购买权的，应当书面通知售股股东，并注明行权购买的数量。售股股东之外的创始股东亦有权按其所持公司股权比例对售股股东拟转让股权享有优先购买权，并按前述程序主张行使优先购买权。如果投资人股东、售股股东之外的创始股东没有在前述期限内发出书面通知，应视为其放弃行使优先购买权。若两个以上投资人股东、售股股东之外的创始股东主张行使优先购买权的，可由各方进行协商，协商不成的，根据各方在公司中的相对持股比例进行分配。 （3）对于投资人股东、售股股东之外的创始股东放弃行使或未完全行使优先购买权的拟转让股权，售股股东有权向公司股东外的第三方转让。		和条件下，投资人股东有权按其所持公司股权比例享有优先受让权。但创始股东向其关联方（受限于公司实际控制人未发生变更）或员工股权激励平台进行转让时，投资人股东应放弃优先受让权。 （2）拟转让股权的创始股东（简称“售股股东”）应就其拟转让股权事项向投资人股东及公司其他股东发出转让通知（通知中应载明拟转让股权的比例、转让价格及其他相关条款条件），投资人股东应在收到售股股东的通知后 30 日内向公司通知其是否行使优先购买权，如果决定行使优先购买权的，应当书面通知售股股东，并注明行权购买的数量。售股股东之外的创始股东亦有权按其所持公司股权比例对售股股东拟转让股权享有优先购买权，并按前述程序主张行使优先购买权。如果投资人股东、售股股东之外的创始股东没有在前述期限内发出书面通知，应视为其放弃行使优先购买权。若两个以上投资人股东、售股股东之外的创始股东主张行使优先购买权的，可由各方进行协商，协商不成的，根据各方在公司中的相对持股比例进行分配。 （3）对于投资人股东、售股股东之外的创始股东放弃行使或未完全行使优先购买权的拟转让股权，售股股东有权向公司股东外的第三方转让。
		反稀释权	如果公司以低于本合同约定的投资后估值增加注册资本，则创始股东应将差价补偿给投资方，直至投资方的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；如		如果公司以低于本合同约定的投资后估值增加注册资本，则创始股东应将差价补偿给投资方，直至投资方的投资价格与该次新增加

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			果公司以低于前轮投资人各自的投资后估值增加注册资本，则创始股东应就与前轮投资人各自的投资后估值之差价补偿给各相关前轮投资人，直至前轮投资人的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；但上述反稀释约定不适用于经批准的员工股权激励的增加注册资本或股权转让。		注册资本或股权转让的相同；如果公司以低于前轮投资人各自的投资后估值增加注册资本，则创始股东应就与前轮投资人各自的投资后估值之差价补偿给各相关前轮投资人，直至前轮投资人的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；但上述反稀释约定不适用于经批准的员工股权激励的增加注册资本或股权转让。
		关联转让	投资人股东有权将其所持股权全部或部分转让给其不具有国家禁止进入公司所属行业的关联方（就该条而言关联方包括但不限于投资人股东的股东、合伙人、实际控制人管理人，前述主体的关联方，前述主体控制或管理的其他主体），各方同意并放弃优先受让权/优先购买权；转让完成后，该关联方完整地享有投资人股东在本合同项下的相同权利并承担相同的义务。		投资人股东有权将其所持股权全部或部分转让给其不具有国家禁止进入公司所属行业的关联方（就该条而言关联方包括但不限于投资人股东的股东、合伙人、实际控制人管理人，前述主体的关联方，前述主体控制或管理的其他主体），各方同意并放弃优先受让权/优先购买权；转让完成后，该关联方完整地享有投资人股东在本合同项下的相同权利并承担相同的义务。
		董事委派权	红土医疗有权推荐一名代表出任公司的董事，原股东及投资方均同意在选举红土医疗推荐的人选担任公司董事的股东会决议投赞成票。		红土医疗有权推荐一名代表出任公司的董事，原股东及投资方均同意在选举红土医疗推荐的人选担任公司董事的股东会决议投赞成票。
		上市前股权转让限制	投资完成后、公司上市前，未经投资人股东书面同意，创始股东/实际控制人不得直接或间接转让其所持有的全部或部分公司股权，及进行可能导致公司控股权/实际控制人变化的质押等其它行为，但以下情形除外： （1）股权转让或质押等行为不会导致控制权发生变更； （2）将相关股权转让给创始股东/实际控制人的关联方（但不得导致公司控股权/实际控制人发生变化）； （3）因公司员工股权激励而需进行的股权转让。		投资完成后、公司上市前，未经投资人股东书面同意，创始股东/实际控制人不得直接或间接转让其所持有的全部或部分公司股权，及进行可能导致公司控股权/实际控制人变化的质押等其它行为，但以下情形除外： （1）股权转让或质押等行为不会导致控制权发生变更； （2）将相关股权转让给创始股东/实际控制人的关联方（但不得导致公司控股权/实际控

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
					制人发生变化）； （3）因公司员工股权激励而需进行的股权转让。
		股东会表决权	股东会表决的部分事项应由代表投资人股东 2/3 以上表决权的同意且经公司全体股东过半数表决权同意。	自《补充协议二》签署之日起终止且不可恢复。	/
		董事会职权	董事会表决的部分事项还应获得红土医疗委派董事的同意票。		/
		强制出售权	如公司触发以下任一情形，领投方有权提出一项交易，包括但不限于针对公司的并购、重组、股权转让、发行或任何能够达到使得公司全部股权或实质上全部的股权或资产被出售的交易（简称“强制出售”），全体股东应同意并立即签署为完成拟交易所必需的所有文件和行动。但，如果创始股东/实际控制人在领投方发出强制出售通知后 30 日内在同等条件下找到出价更高的意向受让方（简称“新受让方”），各方须无条件同意并配合将股权转让给新受让方。 （1）公司在 2024 年 6 月 30 日前未能完成上市； （2）创始股东/实际控制人逾期 3 个月未能回购投资人股东所持公司股权。 强制出售的所得按以下金额孰高原则先向投资人股东进行分配，最后向创始股东进行分配： （1）投资人股东支付的投资金额按照 15%年化的单利计算的本利和（计息期间就投资方而言为自投资方支付投资金额之日起至实际分配款项之日止，就前轮投资人而言为自本轮投资完成工商变更登记之日起至实际分配款项之日止），以及公司就投资人股东届时所持有的股权对应的应付未付的分红； （2）投资人股东按照届时各自持有股权的比例分配取得的金额。	自发行人向中国境内证券交易所提交上市申请材料之日起终止且自始无效，并不可恢复。	/
4	B+轮投	回购权	1.如公司发生以下任一事项，投资人股东有权要求创始股	涉及发行人为义务	1.如公司发生以下任一事项，投资人股东有

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
	资协议		东回购投资人股东持有的公司股权： （1）任一创始股东出现故意隐瞒任何账外现金销售收入导致公司利润减少且未取得投资人股东书面同意的； （2）任一创始股东出现未经公司股东会或董事会批准利用职务便利挪用、侵占公司资金供个人使用或借贷给他人或借贷给关联方导致公司实际损失； （3）未经投资人股东同意，公司控股权及/或实际控制人控制权发生变更； （4）任一创始股东未经股东会或董事会批准对公司核心知识产权、重大资产进行不当处置给公司带来严重损失的。 2.回购价格按如下方式以孰高原则确定： （1）回购对价＝投资金额*（l+P*n），其中 n＝投资方支付投资金额之日起至收到回购对价之日止的天数除以 365；对投资方而言，前述公式中的 P 为 10%；对前轮投资人而言，前述公式中的 P 为 7%。 （2）回购价格＝回购日公司账面净资产*投资人股东所持公司股权比例。 3.上述第 1 条任一回购权行使条件满足后 30 日内，创始股东有权向投资人股东以不低于第 2 条约定的回购价格发出回购要约或以相同条件指定第三方收购的要约，投资人股东应予配合，并在收到上述通知 30 日内予以答复。投资人股东未同意回购、或到期未答复、或未予配合的，对于该投资人股东，创始股东就已发生的回购义务解除；但此后再次出现上述第 1 条约定的触发回购权行使的任一事项的，本条前述该投资人股东得继续保有回购权，且受本条前述约定约束。 4.投资人股东自知道或应当知道上述第 1 条约定任一事项发生之日起 30 日内，投资人股东有权但无义务向创始股东行使回购权，行使回购权时应当向创始股东发出书面回购通知，并在回购通知中载明要求创始股东和公司	或责任主体的约定自 2021 年 4 月 30 日起终止并自始无效；其他约定自发行人向中国境内证券交易所提交上市申请材料之日起终止但可根据《补充协议二》的约定恢复。	权要求创始股东回购投资人股东持有的公司股权： （1）任一创始股东出现故意隐瞒任何账外现金销售收入导致公司利润减少且未取得投资人股东书面同意的； （2）任一创始股东出现未经公司股东会或董事会批准利用职务便利挪用、侵占公司资金供个人使用或借贷给他人或借贷给关联方导致公司实际损失； （3）未经投资人股东同意，公司控股权及/或实际控制人控制权发生变更； （4）任一创始股东未经股东会或董事会批准对公司核心知识产权、重大资产进行不当处置给公司带来严重损失的。 2.回购价格按如下方式以孰高原则确定： （1）回购对价＝投资金额*（l+P*n），其中 n＝投资方支付投资金额之日起至收到回购对价之日止的天数除以 365；对投资方而言，前述公式中的 P 为 10%；对前轮投资人而言，前述公式中的 P 为 7%。 （2）回购价格＝回购日公司账面净资产*投资人股东所持公司股权比例。 3.上述第 1 条任一回购权行使条件满足后 30 日内，创始股东有权向投资人股东以不低于第 2 条约定的回购价格发出回购要约或以相同条件指定第三方收购的要约，投资人股东应予配合，并在收到上述通知 30 日内予以答复。投资人股东未同意回购、或到期未答复、或未予配合的，对于该投资人股东，创始股东就已发生的回购义务解除；但此后再次出现上述第 1 条约定的触发回购权行使的任一

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			收购的公司股权数量，以及按照不低于第 2 条约定的回购价格所计算的回购款金额，创始股东应无条件配合，并在收到上述回购通知30日内或投资人股东书面同意的更长的期限内自行或指定第三方按照回购通知中所载回购款金额收购投资人股东在回购通知中所指定的公司股权。公司对创始股东在本协议投资方权利项下的回购义务承担连带责任，如公司为履行本协议投资方权利项下的回购义务需根据相关法律法规的规定履行减资程序的，公司和创始股东承诺将予以配合并促使公司完成必须的减资程序。 5.张江火炬依照本条规定提出股权回购要求的，创始股东及公司特此同意配合张江火炬办理国有资产转让的相关评估、备案及在产权市场挂牌交易手续，并有义务自行或指定第三方参与举牌受让张江火炬持有的公司全部或部分股权（视张江火炬拟转让公司股权比例确定），配合张江火炬转让全部或部分公司股份符合国有资产监督管理相关法律、法规及规定。 6.回购被触发时，由创始股东指定任意第三方受让投资人股东的股权时，创始股东和该第三方对在本协议投资方权利项下的回购义务应当向主张回购权的投资人股东承担连带责任。		事项的，本条前述该投资人股东得继续保有回购权，且受本条前述约定约束。 4.投资人股东自知道或应当知道上述第 1 条约定任一事项发生之日起 30 日内，投资人股东有权但无义务向创始股东行使回购权，行使回购权时应当向创始股东发出书面回购通知，并在回购通知中载明要求创始股东收购的公司股权数量，以及按照不低于第 2 条约定的回购价格所计算的回购款金额，创始股东应无条件配合，并在收到上述回购通知 30 日内或投资人股东书面同意的更长的期限内自行或指定第三方按照回购通知中所载回购款金额收购投资人股东在回购通知中所指定的公司股权。 5.张江火炬依照本条规定提出股权回购要求的，创始股东特此同意配合张江火炬办理国有资产转让的相关评估、备案及在产权市场挂牌交易手续，并有义务自行或指定第三方参与举牌受让张江火炬持有的公司全部或部分股权（视张江火炬拟转让公司股权比例确定），配合张江火炬转让全部或部分公司股份符合国有资产监督管理相关法律、法规及规定。 6.回购被触发时，由创始股东指定任意第三方受让投资人股东的股权时，创始股东和该第三方对在本协议投资方权利项下的回购义务应当向主张回购权的投资人股东承担连带责任。
		强制分红权	截至 2024 年 6 月 30 日公司未能完成上市的，在公司有可分配利润的情况下至少每年应当向投资人股东进行一		/

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			次利润分配，分配金额不低于公司届时可分配利润的20%，投资人股东之间根据相对持股比例进行分配。		
		共同出售权	在不违反本合同有关规定的情况下，创始股东拟转让其所持公司股权时，则投资人股东有权与创始股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方等比例（即按相对持股比例）地出售所持公司股权，且创始股东有义务促使意向受让方购买投资人股东拟出售的股权。如投资人股东认为创始股东对外转让股权会导致公司控股权/实际控制人变更的，则投资人股东有权与创始股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方优先出售所持公司全部股权，且创始股东有义务促使意向受让方购买投资人股东拟出售的股权。若创始股东未能促使意向受让方购买投资人股东的股权，则创始股东应以相同的价格、条款和条件受让投资人股东的股权。若投资方依前述约定转让股权所得价款低于对应比例的投资金额及按10%/年的利率计算的利息（自投资方支付投资金额之日起计算至投资方实际收到本条约定的价款之日止）之和，创始股东/实际控制人同意就差额部分向投资方给予补偿。若前轮投资人依前述约定转让股权所得价款低于对应比例的投资金额及按7%/年的利率计算的利息（自19年增资合同所约定之本轮投资完成工商变更登记之日起计算至前轮投资人实际收到本条约定的价款之日止）之和，创始股东/实际控制人同意就差额部分向前轮投资人给予补偿。	自发行人向中国境内证券交易所提交上市申请材料之日起终止但可根据《补充协议二》的约定恢复。	在不违反本合同有关规定的情况下，创始股东拟转让其所持公司股权时，则投资人股东有权与创始股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方等比例（即按相对持股比例）地出售所持公司股权，且创始股东有义务促使意向受让方购买投资人股东拟出售的股权。如投资人股东认为创始股东对外转让股权会导致公司控股权/实际控制人变更的，则投资人股东有权与创始股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方优先出售所持公司全部股权，且创始股东有义务促使意向受让方购买投资人股东拟出售的股权。若创始股东未能促使意向受让方购买投资人股东的股权，则创始股东应以相同的价格、条款和条件受让投资人股东的股权。若投资方依前述约定转让股权所得价款低于对应比例的投资金额及按10%/年的利率计算的利息（自投资方支付投资金额之日起计算至投资方实际收到本条约定的价款之日止）之和，创始股东/实际控制人同意就差额部分向投资方给予补偿。若前轮投资人依前述约定转让股权所得价款低于对应比例的投资金额及按7%/年的利率计算的利息（自19年增资合同所约定之本轮投资完成工商变更登记之日起计算至前轮投资人实际收到本条约定的价款之日止）之和，创始股东/实际控制人同意就差额部分向前轮投资人给予补偿。
		知情权	投资人股东作为股东享有对公司经营管理的知情权和进		投资人股东作为股东享有对公司经营管理的

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			行监督的权利，有权取得公司财务、管理、经营、市场或其它方面的信息和资料，向公司管理层提出建议并听取管理层的报告。公司/创始股东/实际控制人保证，应按投资人股东要求的格式及时提供以下资料和信息： （1）每个日历季度结束后 25 日内，提供季度合并报表（含利润表、资产负债表和现金流量表）； （2）每个会计年度结束后 120 日内，提供公司年度合并审计报告及附注； （3）按照投资人股东要求的格式提供其它统计数据、其它财务和交易信息； （4）公司高级管理人员（包括财务负责人）变更情况。 投资人股东对公司财务数据存在合理质疑且公司/创始股东/实际控制人无法提供合理证明文件释疑时，投资人股东有权自担费用委托会计师事务所或自行对公司进行审计。为免疑义，投资人股东作为财务投资人除依照本合同享有相关股东权利外，不参与公司的经营管理，由创始股东/实际控制人负责公司的实际经营活动并承担妥善保管公司证照、印章、账册、资产等的责任。		知情权和进行监督的权利，有权取得公司财务、管理、经营、市场或其它方面的信息和资料，向公司管理层提出建议并听取管理层的报告。公司/创始股东/实际控制人保证，应按投资人股东要求的格式及时提供以下资料和信息： （1）每个日历季度结束后 25 日内，提供季度合并报表（含利润表、资产负债表和现金流量表）； （2）每个会计年度结束后 120 日内，提供公司年度合并审计报告及附注； （3）按照投资人股东要求的格式提供其它统计数据、其它财务和交易信息； （4）公司高级管理人员（包括财务负责人）变更情况。 投资人股东对公司财务数据存在合理质疑且公司/创始股东/实际控制人无法提供合理证明文件释疑时，投资人股东有权自担费用委托会计师事务所或自行对公司进行审计。为免疑义，投资人股东作为财务投资人除依照本合同享有相关股东权利外，不参与公司的经营管理，由创始股东/实际控制人负责公司的实际经营活动并承担妥善保管公司证照、印章、账册、资产等的责任。
		优先认购权	（1）公司新增注册资本的，投资方在同等条件下有权按其所持公司股权比例对全部或部分新增注册资本享有优先认购权。但公司为实施股东会批准的员工激励计划而新增的注册资本或发行的股权期权或基于股权期权而新增的注册资本除外。 （2）投资方应在收到公司同意增资事项的股东会决议及		（1）公司新增注册资本的，投资方在同等条件下有权按其所持公司股权比例对全部或部分新增注册资本享有优先认购权。但公司为实施股东会批准的员工激励计划而新增的注册资本或发行的股权期权或基于股权期权而新增的注册资本除外。

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			公司拟增资的通知后十（10）个工作日内向公司通知其是否行使优先认购权，如果决定行使优先认购权的，应当书面通知公司，并注明行权购买的数量。原股东亦有权按其所持公司股权比例对新增注册资本享有优先认购权，并按前述程序主张行使优先认购权。如果投资方、原股东没有在前述期限内发出书面通知，应视为其放弃行使优先认购权。若两个以上投资方、原股东主张行使优先认购权的，可由各方进行协商，协商不成的，根据各方在公司中的相对持股比例进行分配。 （3）对于投资方、原股东放弃行使或未完全行使优先认购权的新增注册资本，公司有权向公司股东外的第三方发行，由该等第三方认购。		（2）投资方应在收到公司同意增资事项的股东会决议及公司拟增资的通知后十（10）个工作日内向公司通知其是否行使优先认购权，如果决定行使优先认购权的，应当书面通知公司，并注明行权购买的数量。原股东亦有权按其所持公司股权比例对新增注册资本享有优先认购权，并按前述程序主张行使优先认购权。如果投资方、原股东没有在前述期限内发出书面通知，应视为其放弃行使优先认购权。若两个以上投资方、原股东主张行使优先认购权的，可由各方进行协商，协商不成的，根据各方在公司中的相对持股比例进行分配。 （3）对于投资方、原股东放弃行使或未完全行使优先认购权的新增注册资本，公司有权向公司股东外的第三方发行，由该等第三方认购。
		优先购买权	（1）创始股东进行股权转让的，在同等价格和条件下，投资人股东有权按其所持公司股权比例享有优先受让权。但创始股东向其关联方（受限于公司实际控制人未发生变更）或员工股权激励平台进行转让时，投资人股东应放弃优先受让权。 （2）拟转让股权的创始股东（简称“售股股东”）应就其拟转让股权事项向投资人股东及公司其他股东发出转让通知（通知中应载明拟转让股权的比例、转让价格及其他相关条款条件），投资人股东应在收到售股股东的通知后 30 日内向公司通知其是否行使优先购买权，如果决定行使优先购买权的，应当书面通知售股股东，并注明行权购买的数量。售股股东之外的创始股东亦有权按其所持公司股权比例对售股股东拟转让股权享有优先购		（1）创始股东进行股权转让的，在同等价格和条件下，投资人股东有权按其所持公司股权比例享有优先受让权。但创始股东向其关联方（受限于公司实际控制人未发生变更）或员工股权激励平台进行转让时，投资人股东应放弃优先受让权。 （2）拟转让股权的创始股东（简称“售股股东”）应就其拟转让股权事项向投资人股东及公司其他股东发出转让通知（通知中应载明拟转让股权的比例、转让价格及其他相关条款条件），投资人股东应在收到售股股东的通知后 30 日内向公司通知其是否行使优先购买权，如果决定行使优先购买权的，应

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			买权，并按前述程序主张行使优先购买权。如果投资人股东、售股股东之外的创始股东没有在前述期限内发出书面通知，应视为其放弃行使优先购买权。若两个以上投资人股东、售股股东之外的创始股东主张行使优先购买权的，可由各方进行协商，协商不成的，根据各方在公司中的相对持股比例进行分配。 （3）对于投资人股东、售股股东之外的创始股东放弃行使或未完全行使优先购买权的拟转让股权，售股股东有权向公司股东外的第三方转让。		当书面通知售股股东，并注明行权购买的数量。售股股东之外的创始股东亦有权按其所持公司股权比例对售股股东拟转让股权享有优先购买权，并按前述程序主张行使优先购买权。如果投资人股东、售股股东之外的创始股东没有在前述期限内发出书面通知，应视为其放弃行使优先购买权。若两个以上投资人股东、售股股东之外的创始股东主张行使优先购买权的，可由各方进行协商，协商不成的，根据各方在公司中的相对持股比例进行分配。 （3）对于投资人股东、售股股东之外的创始股东放弃行使或未完全行使优先购买权的拟转让股权，售股股东有权向公司股东外的第三方转让。
		反稀释权	如果公司以低于本合同约定的投资后估值增加注册资本，则创始股东应将差价补偿给投资方，直至投资方的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；如果公司以低于前轮投资人各自的投资后估值增加注册资本，则创始股东应就与前轮投资人各自的投资后估值之差价补偿给各相关前轮投资人，直至前轮投资人的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；但上述反稀释约定不适用于经批准的员工股权激励的增加注册资本或股权转让。		如果公司以低于本合同约定的投资后估值增加注册资本，则创始股东应将差价补偿给投资方，直至投资方的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；如果公司以低于前轮投资人各自的投资后估值增加注册资本，则创始股东应就与前轮投资人各自的投资后估值之差价补偿给各相关前轮投资人，直至前轮投资人的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；但上述反稀释约定不适用于经批准的员工股权激励的增加注册资本或股权转让。
		关联转让	投资人股东有权将其所持股权全部或部分转让给其不具有国家禁止进入公司所属行业的关联方（就该条而言关联方包括但不限于投资人股东的股东、合伙人、实际控制人管理人，前述主体的关联方，前述主体控制或管理		投资人股东有权将其所持股权全部或部分转让给其不具有国家禁止进入公司所属行业的关联方（就该条而言关联方包括但不限于投资人股东的股东、合伙人、实际控制人管理

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			的其他主体），各方同意并放弃优先受让权/优先购买权；转让完成后，该关联方完整地享有投资人股东在本合同项下的相同权利并承担相同的义务。		人，前述主体的关联方，前述主体控制或管理的其他主体），各方同意并放弃优先受让权/优先购买权；转让完成后，该关联方完整地享有投资人股东在本合同项下的相同权利并承担相同的义务。
		董事委派权	红土医疗有权推荐一名代表出任公司的董事，原股东及投资方均同意在选举红土医疗推荐的人选担任公司董事的股东会决议投赞成票。		红土医疗有权推荐一名代表出任公司的董事，原股东及投资方均同意在选举红土医疗推荐的人选担任公司董事的股东会决议投赞成票。
		上市前股权转让限制	投资完成后、公司上市前，未经投资人股东书面同意，创始股东/实际控制人不得直接或间接转让其所持有的全部或部分公司股权，及进行可能导致公司控股权/实际控制人变化的质押等其它行为，但以下情形除外： （1）股权转让或质押等行为不会导致控制权发生变更； （2）将相关股权转让给创始股东/实际控制人的关联方（但不得导致公司控股权/实际控制人发生变化）； （3）因公司员工股权激励而需进行的股权转让。		投资完成后、公司上市前，未经投资人股东书面同意，创始股东/实际控制人不得直接或间接转让其所持有的全部或部分公司股权，及进行可能导致公司控股权/实际控制人变化的质押等其它行为，但以下情形除外： （1）股权转让或质押等行为不会导致控制权发生变更； （2）将相关股权转让给创始股东/实际控制人的关联方（但不得导致公司控股权/实际控制人发生变化）； （3）因公司员工股权激励而需进行的股权转让。
		股东会表决权	股东会表决的部分事项应由代表投资人股东 2/3 以上表决权的同意且经公司全体股东过半数表决权同意。股东会表决将公司注册地址或税收户管地迁移出上海市浦东新区时，还应由张江火炬表决同意。	自《补充协议二》签署之日起终止且不可恢复。	/
		董事会职权	董事会表决的部分事项还应获得红土医疗委派董事的同意票。		/
		强制出售权	如公司触发以下任一情形，领投方有权提出一项交易，包括但不限于针对公司的并购、重组、股权转让、发行或任何能够达到使得公司全部股权或实质上全部的股权	自发行人向中国境内证券交易所提交上市申请材料之日	/

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			或资产被出售的交易（简称“强制出售”），全体股东应同意并立即签署为完成拟交易所必需的所有文件和行动。但，如果创始股东/实际控制人在领投方发出强制出售通知后30日内在同等条件下找到出价更高的意向受让方（简称“新受让方”），各方须无条件同意并配合将股权转让给新受让方。尽管有前述约定，对于张江火炬而言，若张江火炬不同意出售其所持有的公司股权的，可以不出售其持有的公司股权，但应无条件配合其他股东出售各自所持股权，并配合其他股东签署为完成交易所必需的所有文件并采取行动。 （1）公司在2024年6月30日前未能完成上市； （2）创始股东/实际控制人逾期3个月未能回购投资人股东所持公司股权。 强制出售的所得按以下金额孰高原则先向投资人股东进行分配，最后向创始股东进行分配： （1）投资人股东支付的投资金额按照15%年化的单利计算的本利和（计息期间就投资方而言为自投资方支付投资金额之日起至实际分配款项之日止，就前轮投资人而言为自19年增资合同所约定之本轮投资完成工商变更登记之日起至实际分配款项之日止），以及公司就投资人股东届时所持有的股权对应的应付未付的分红； （2）投资人股东按照届时各自持有股权的比例分配取得的金额。	起终止且自始无效，并不可恢复。	
5	C轮投资协议	回购权	1.如公司发生以下任一事项，投资人股东有权要求创始股东回购投资人股东持有的公司股权： （1）任一创始股东出现故意隐瞒任何账外现金销售收入导致公司利润减少且未取得投资人股东书面同意的； （2）任一创始股东出现未经公司股东会或董事会批准利用职务便利挪用、侵占公司资金供个人使用或借贷给他人或借贷给关联方导致公司实际损失；	涉及发行人为义务或责任主体的约定自2021年4月30日起终止并自始无效；其他约定自发行人向中国境内证券交易所提交上市	1.如公司发生以下任一事项，投资人股东有权要求创始股东回购投资人股东持有的公司股权： （1）任一创始股东出现故意隐瞒任何账外现金销售收入导致公司利润减少且未取得投资人股东书面同意的； （2）任一创始股东出现未经公司股东会或董

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			（3）未经投资人股东同意，公司控股权及/或实际控制人控制权发生变更； （4）任一创始股东未经股东会或董事会批准对公司核心知识产权、重大资产进行不当处置给公司带来严重损失的。 2.回购价格按如下方式以孰高原则确定： （1）回购对价＝投资金额*（l+P*n），其中 n＝投资方支付投资金额之日起至收到回购对价之日止的天数除以365；对投资方而言，前述公式中的 P 为 10%；对前轮投资人而言，前述公式中的 P 为 7%。 （2）回购价格＝回购日公司账面净资产*投资人股东所持公司股权比例。 3.上述第 1 条任一回购权行使条件满足后 30 日内，创始股东有权向投资人股东以不低于第 2 条约定的回购价格发出回购要约或以相同条件指定第三方收购的要约，投资人股东应予配合，并在收到上述通知 30 日内予以答复。投资人股东未同意回购、或到期未答复、或未予配合的，对于该投资人股东，创始股东就已发生的回购义务解除；但此后再次出现上述第 1 条约定的触发回购权行使的任一事项的，本条前述该投资人股东得继续保有回购权，且受本条前述约定约束。 4.投资人股东自知道或应当知道上述第 1 条约定任一事项发生之日起 30 日内，投资人股东有权但无义务向创始股东行使回购权，行使回购权时应当向创始股东发出书面回购通知，并在回购通知中载明要求创始股东和公司收购的公司股权数量，以及按照不低于第 2 条约定的回购价格所计算的回购款金额，创始股东应无条件配合，并在收到上述回购通知 30 日内或投资人股东书面同意的更长的期限内自行或指定第三方按照回购通知中所载回购款金额收购投资人股东在回购通知中所指定的公司股权。公司对创始股东在本协议投资方权利项下的回购义	申请材料之日起终止但可根据《补充协议二》的约定恢复。	事会批准利用职务便利挪用、侵占公司资金供个人使用或借贷给他人或借贷给关联方导致公司实际损失； （3）未经投资人股东同意，公司控股权及/或实际控制人控制权发生变更； （4）任一创始股东未经股东会或董事会批准对公司核心知识产权、重大资产进行不当处置给公司带来严重损失的。 2.回购价格按如下方式以孰高原则确定： （1）回购对价＝投资金额*（l+P*n），其中 n＝投资方支付投资金额之日起至收到回购对价之日止的天数除以 365；对投资方而言，前述公式中的 P 为 10%；对前轮投资人而言，前述公式中的 P 为 7%。 （2）回购价格＝回购日公司账面净资产*投资人股东所持公司股权比例。 3.上述第 1 条任一回购权行使条件满足后 30 日内，创始股东有权向投资人股东以不低于第 2 条约定的回购价格发出回购要约或以相同条件指定第三方收购的要约，投资人股东应予配合，并在收到上述通知 30 日内予以答复。投资人股东未同意回购、或到期未答复、或未予配合的，对于该投资人股东，创始股东就已发生的回购义务解除；但此后再次出现上述第 1 条约定的触发回购权行使的任一事项的，本条前述该投资人股东得继续保有回购权，且受本条前述约定约束。 4.投资人股东自知道或应当知道上述第 1 条约定任一事项发生之日起 30 日内，投资人股东有权但无义务向创始股东行使回购权，行使回购权时应当向创始股东发出书面回购通

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			务承担连带责任，如公司为履行本协议投资方权利项下的回购义务需根据相关法律法规的规定履行减资程序的，公司和创始股东承诺将予以配合并促使公司完成必须的减资程序。 5.张江火炬依照本条规定提出股权回购要求的，创始股东及公司特此同意配合张江火炬办理国有资产转让的相关评估、备案及在产权市场挂牌交易手续，并有义务自行或指定第三方参与举牌受让张江火炬持有的公司全部或部分股权（视张江火炬拟转让公司股权比例确定），配合张江火炬转让全部或部分公司股份符合国有资产监督管理相关法律、法规及规定。 6.回购被触发时，由创始股东指定任意第三方受让投资人股东的股权时，创始股东和该第三方对在本协议投资方权利项下的回购义务应当向主张回购权的投资人股东承担连带责任。		知，并在回购通知中载明要求创始股东收购的公司股权数量，以及按照不低于第 2 条约定的回购价格所计算的回购款金额，创始股东应无条件配合，并在收到上述回购通知 30 日内或投资人股东书面同意的更长的期限内自行或指定第三方按照回购通知中所载回购款金额收购投资人股东在回购通知中所指定的公司股权。 5.张江火炬依照本条规定提出股权回购要求的，创始股东特此同意配合张江火炬办理国有资产转让的相关评估、备案及在产权市场挂牌交易手续，并有义务自行或指定第三方参与举牌受让张江火炬持有的公司全部或部分股权（视张江火炬拟转让公司股权比例确定），配合张江火炬转让全部或部分公司股份符合国有资产监督管理相关法律、法规及规定。 6.回购被触发时，由创始股东指定任意第三方受让投资人股东的股权时，创始股东和该第三方对在本协议投资方权利项下的回购义务应当向主张回购权的投资人股东承担连带责任。
		强制分红权	截至 2024 年 6 月 30 日公司未能完成上市的，在公司有可分配利润的情况下至少每年应当向投资人股东进行一次利润分配，分配金额不低于公司届时可分配利润的 20%，投资人股东之间根据相对持股比例进行分配。		/
		共同出售权	在不违反本合同有关规定的情况下，创始股东拟转让其所持公司股权时，则投资人股东有权与创始股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方等比例（即按相对持股比例）地出售所持公司股权，且创始股东有义务促使	自发行人向中国境内证券交易所提交上市申请材料之日起终止，可根据《补	在不违反本合同有关规定的情况下，创始股东拟转让其所持公司股权时，则投资人股东有权与创始股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方等比例（即按相对持股比例）

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			意向受让方购买投资人股东拟出售的股权。如投资人股东认为创始股东对外转让股权会导致公司控股权/实际控制人变更的，则投资人股东有权与创始股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方优先出售所持公司全部股权，且创始股东有义务促使意向受让方购买投资人股东拟出售的股权。若创始股东未能促使意向受让方购买投资人股东的股权，则创始股东应以相同的价格、条款和条件受让投资人股东的股权。若投资方、B 轮及 B+轮投资人依前述约定转让股权所得价款低于对应比例的投资金额及按 10%/年的利率计算的利息（自投资方、B 轮及 B+轮投资人支付投资金额之日起计算至投资方、B 轮及 B+轮投资人实际收到本条约定的价款之日止）之和，创始股东/实际控制人同意就差额部分向投资方、B 轮及 B+轮投资人给予补偿。若 A 轮及 A+轮投资人依前述约定转让股权所得价款低于对应比例的投资金额及按 7%/年的利率计算的利息（自 19 年增资合同所约定之本轮投资完成工商变更登记之日起计算至 A 轮及 A+轮投资人实际收到本条约定的价款之日止）之和，创始股东/实际控制人同意就差额部分向 A 轮及 A+轮投资人给予补偿。	充协议二》的约定恢复。	地出售所持公司股权，且创始股东有义务促使意向受让方购买投资人股东拟出售的股权。如投资人股东认为创始股东对外转让股权会导致公司控股权/实际控制人变更的，则投资人股东有权与创始股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方优先出售所持公司全部股权，且创始股东有义务促使意向受让方购买投资人股东拟出售的股权。若创始股东未能促使意向受让方购买投资人股东的股权，则创始股东应以相同的价格、条款和条件受让投资人股东的股权。若投资方、B 轮及 B+轮投资人依前述约定转让股权所得价款低于对应比例的投资金额及按 10%/年的利率计算的利息（自投资方、B 轮及 B+轮投资人支付投资金额之日起计算至投资方、B 轮及 B+轮投资人实际收到本条约定的价款之日止）之和，创始股东/实际控制人同意就差额部分向投资方、B 轮及 B+轮投资人给予补偿。若 A 轮及 A+轮投资人依前述约定转让股权所得价款低于对应比例的投资金额及按 7%/年的利率计算的利息（自 19 年增资合同所约定之本轮投资完成工商变更登记之日起计算至 A 轮及 A+轮投资人实际收到本条约定的价款之日止）之和，创始股东/实际控制人同意就差额部分向 A 轮及 A+轮投资人给予补偿。
		知情权	投资人股东作为股东享有对公司经营管理的知情权和进行监督的权利，有权取得公司财务、管理、经营、市场或其它方面的信息和资料，向公司管理层提出建议并听取管理层的报告。公司/创始股东/实际控制人保证，应按		投资人股东作为股东享有对公司经营管理的知情权和进行监督的权利，有权取得公司财务、管理、经营、市场或其它方面的信息和资料，向公司管理层提出建议并听取管理层

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			投资人股东要求的格式及时提供以下资料和信息： （1）每个日历季度结束后 25 日内，提供季度合并报表（含利润表、资产负债表和现金流量表）； （2）每个会计年度结束后 120 日内，提供公司年度合并审计报告及附注； （3）按照投资人股东要求的格式提供其它统计数据、其它财务和交易信息； （4）公司高级管理人员（包括财务负责人）变更情况。 投资人股东对公司财务数据存在合理质疑且公司/创始股东/实际控制人无法提供合理证明文件释疑时，投资人股东有权自担费用委托会计师事务所或自行对公司进行审计。为免疑义，投资人股东作为财务投资人除依照本合同享有相关股东权利外，不参与公司的经营管理，由创始股东/实际控制人负责公司的实际经营活动并承担妥善保管公司证照、印章、账册、资产等的责任。		的报告。公司/创始股东/实际控制人保证，应按投资人股东要求的格式及时提供以下资料和信息： （1）每个日历季度结束后 25 日内，提供季度合并报表（含利润表、资产负债表和现金流量表）； （2）每个会计年度结束后 120 日内，提供公司年度合并审计报告及附注； （3）按照投资人股东要求的格式提供其它统计数据、其它财务和交易信息； （4）公司高级管理人员（包括财务负责人）变更情况。 投资人股东对公司财务数据存在合理质疑且公司/创始股东/实际控制人无法提供合理证明文件释疑时，投资人股东有权自担费用委托会计师事务所或自行对公司进行审计。为免疑义，投资人股东作为财务投资人除依照本合同享有相关股东权利外，不参与公司的经营管理，由创始股东/实际控制人负责公司的实际经营活动并承担妥善保管公司证照、印章、账册、资产等的责任。
		优先认购权	（1）公司新增注册资本的，投资方在同等条件下有权按其所持公司股权比例对全部或部分新增注册资本享有优先认购权。但公司为实施股东会批准的员工激励计划而新增的注册资本或发行的股权期权或基于股权期权而新增的注册资本除外。 （2）投资方应在收到公司同意增资事项的股东会决议及公司拟增资的通知后十（10）个工作日内向公司通知其是否行使优先认购权，如果决定行使优先认购权的，应当书面通知公司，并注明行权购买的数量。原股东亦有		（1）公司新增注册资本的，投资方在同等条件下有权按其所持公司股权比例对全部或部分新增注册资本享有优先认购权。但公司为实施股东会批准的员工激励计划而新增的注册资本或发行的股权期权或基于股权期权而新增的注册资本除外。 （2）投资方应在收到公司同意增资事项的股东会决议及公司拟增资的通知后十（10）个工作日内向公司通知其是否行使优先认购

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			权按其所持公司股权比例对新增注册资本享有优先认购权，并按前述程序主张行使优先认购权。如果投资方、原股东没有在前述期限内发出书面通知，应视为其放弃行使优先认购权。若两个以上投资方、原股东主张行使优先认购权的，可由各方进行协商，协商不成的，根据各方在公司中的相对持股比例进行分配。 （3）对于投资方、原股东放弃行使或未完全行使优先认购权的新增注册资本，公司有权向公司股东外的第三方发行，由该等第三方认购。		权，如果决定行使优先认购权的，应当书面通知公司，并注明行权购买的数量。原股东亦有权按其所持公司股权比例对新增注册资本享有优先认购权，并按前述程序主张行使优先认购权。如果投资方、原股东没有在前述期限内发出书面通知，应视为其放弃行使优先认购权。若两个以上投资方、原股东主张行使优先认购权的，可由各方进行协商，协商不成的，根据各方在公司中的相对持股比例进行分配。 （3）对于投资方、原股东放弃行使或未完全行使优先认购权的新增注册资本，公司有权向公司股东外的第三方发行，由该等第三方认购。
		优先购买权	（1）创始股东进行股权转让的，在同等价格和条件下，投资人股东有权按其所持公司股权比例享有优先受让权。但创始股东向其关联方（受限于公司实际控制人未发生变更）或员工股权激励平台进行转让时，投资人股东应放弃优先受让权。 （2）拟转让股权的创始股东（简称“售股股东”）应就其拟转让股权事项向投资人股东及公司其他股东发出转让通知（通知中应载明拟转让股权的比例、转让价格及其他相关条款条件），投资人股东应在收到售股股东的通知后 30 日内向公司通知其是否行使优先购买权，如果决定行使优先购买权的，应当书面通知售股股东，并注明行权购买的数量。售股股东之外的创始股东亦有权按其所持公司股权比例对售股股东拟转让股权享有优先购买权，并按前述程序主张行使优先购买权。如果投资人股东、售股股东之外的创始股东没有在前述期限内发出书面通知，应视为其放弃行使优先购买权。若两个以上		（1）创始股东进行股权转让的，在同等价格和条件下，投资人股东有权按其所持公司股权比例享有优先受让权。但创始股东向其关联方（受限于公司实际控制人未发生变更）或员工股权激励平台进行转让时，投资人股东应放弃优先受让权。 （2）拟转让股权的创始股东（简称“售股股东”）应就其拟转让股权事项向投资人股东及公司其他股东发出转让通知（通知中应载明拟转让股权的比例、转让价格及其他相关条款条件），投资人股东应在收到售股股东的通知后 30 日内向公司通知其是否行使优先购买权，如果决定行使优先购买权的，应当书面通知售股股东，并注明行权购买的数量。售股股东之外的创始股东亦有权按其所持公司股权比例对售股股东拟转让股权享有

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			投资人股东、售股股东之外的创始股东主张行使优先购买权的，可由各方进行协商，协商不成的，根据各方在公司中的相对持股比例进行分配。 （3）对于投资人股东、售股股东之外的创始股东放弃行使或未完全行使优先购买权的拟转让股权，售股股东有权向公司股东外的第三方转让。		优先购买权，并按前述程序主张行使优先购买权。如果投资人股东、售股股东之外的创始股东没有在前述期限内发出书面通知，应视为其放弃行使优先购买权。若两个以上投资人股东、售股股东之外的创始股东主张行使优先购买权的，可由各方进行协商，协商不成的，根据各方在公司中的相对持股比例进行分配。 （3）对于投资人股东、售股股东之外的创始股东放弃行使或未完全行使优先购买权的拟转让股权，售股股东有权向公司股东外的第三方转让。
		反稀释权	如果公司以低于本合同约定的投资后估值增加注册资本，则创始股东应将差价补偿给投资方，直至投资方的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；如果公司以低于前轮投资人各自的投资后估值增加注册资本，则创始股东应就与前轮投资人各自的投资后估值之差价补偿给各相关前轮投资人，直至前轮投资人的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；但上述反稀释约定不适用于经批准的员工股权激励的增加注册资本或股权转让。		如果公司以低于本合同约定的投资后估值增加注册资本，则创始股东应将差价补偿给投资方，直至投资方的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；如果公司以低于前轮投资人各自的投资后估值增加注册资本，则创始股东应就与前轮投资人各自的投资后估值之差价补偿给各相关前轮投资人，直至前轮投资人的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；但上述反稀释约定不适用于经批准的员工股权激励的增加注册资本或股权转让。
		关联转让	投资人股东有权将其所持股权全部或部分转让给其不具有国家禁止进入公司所属行业的关联方（就该条而言关联方包括但不限于投资人股东的股东、合伙人、实际控制人管理人，前述主体的关联方，前述主体控制或管理的其他主体），各方同意并放弃优先受让权/优先购买权；转让完成后，该关联方完整地享有投资人股东在本合同项下的相同权利并承担相同的义务。		投资人股东有权将其所持股权全部或部分转让给其不具有国家禁止进入公司所属行业的关联方（就该条而言关联方包括但不限于投资人股东的股东、合伙人、实际控制人管理人，前述主体的关联方，前述主体控制或管理的其他主体），各方同意并放弃优先受让权/优先购买权；转让完成后，该关联方完整

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
					地享有投资人股东在本合同项下的相同权利并承担相同的义务。
		董事委派权	领投方有权推荐一名代表出任公司的董事，原股东及投资方均同意在选举红土医疗推荐的人选担任公司董事的股东会决议投赞成票。		领投方有权推荐一名代表出任公司的董事，原股东及投资方均同意在选举红土医疗推荐的人选担任公司董事的股东会决议投赞成票。
		上市前股权转让限制	投资完成后、公司上市前，未经投资人股东书面同意，创始股东/实际控制人不得直接或间接转让其所持有的全部或部分公司股权，及进行可能导致公司控股权/实际控制人变化的质押等其它行为，但以下情形除外： （1）股权转让或质押等行为不会导致控制权发生变更； （2）将相关股权转让给创始股东/实际控制人的关联方（但不得导致公司控股权/实际控制人发生变化）； （3）因公司员工股权激励而需进行的股权转让。		投资完成后、公司上市前，未经投资人股东书面同意，创始股东/实际控制人不得直接或间接转让其所持有的全部或部分公司股权，及进行可能导致公司控股权/实际控制人变化的质押等其它行为，但以下情形除外： （1）股权转让或质押等行为不会导致控制权发生变更； （2）将相关股权转让给创始股东/实际控制人的关联方（但不得导致公司控股权/实际控制人发生变化）； （3）因公司员工股权激励而需进行的股权转让。
		股东会表决权	股东会表决的部分事项应由代表投资人股东 2/3 以上表决权的同意且经公司全体股东过半数表决权同意。股东会表决将公司注册地址或税收户管地迁移出上海市浦东新区时，还应由张江火炬表决同意。	自《补充协议二》签署之日起终止且不可恢复。	/
		强制出售权	如公司触发以下任一情形，领投方有权提出一项交易，包括但不限于针对公司的并购、重组、股权转让、发行或任何能够达到使得公司全部股权或实质上全部的股权或资产被出售的交易（简称“强制出售”），全体股东应同意并立即签署为完成拟交易所必需的所有文件和行动。但，如果创始股东/实际控制人在领投方发出强制出售通知后 30 日内在同等条件下找到出价更高的意向受让方（简称“新受让方”），各方须无条件同意并配合将	自发行人向中国境内证券交易所提交上市申请材料之日起终止，且自始无效，并不可恢复。	/

序号	投资协议	股东特殊权利	投资协议中股东特殊权利条款内容	清理情况	截至本问询回复出具日，尚可恢复条款内容
			股权转让给新受让方。尽管有前述约定，对于张江火炬而言，若张江火炬不同意出售其所持有的公司股权的，可以不出售其持有的公司股权，但应无条件配合其他股东出售各自所持股权，并配合其他股东签署为完成交易所必需的所有文件并采取行动。 （1）公司在 2022 年 6 月 30 日之前未能完成上市申请并获得受理的； （2）公司在 2024 年 6 月 30 日前未能完成上市； （3）创始股东/实际控制人逾期 3 个月未能回购投资人股东所持公司股权。 强制出售的所得按以下金额孰高原则第一顺位向投资方分配：第二顺位向 A 轮、A+轮、B 轮、B+轮投资人分配；只有前一顺位获得足额分配后才能向下一顺位进行分配，同一主体参与多轮次投资的，按照各轮次投资金额依次分配；最后向创始股东进行分配： （1）投资人股东支付的投资金额按照 15%年化的单利计算的本利和（计息期间就投资方、B 轮及 B+轮投资人而言为自投资方、B 轮及 B+轮投资人支付投资金额之日起至实际分配款项之日止，就 A 轮及 A+轮投资人而言为自 2019 年增资合同所约定之 B 轮投资完成工商变更登记之日即 2019 年 11 月 13 日起至实际分配款项之日止），以及公司就投资人股东届时所持有的股权对应的应付未付的分红； （2）投资人股东按照届时各自持有股权的比例分配取得的金额。		

注：上表中的 A 轮系指 2018 年 4 月达生有限增资；A+轮系指 2018 年 7 月达生有限增资；B 轮系指 2019 年 11 月达生有限增资；B+轮系指 2020 年 10 月达生有限增资；C 轮系指 2021 年 4 月达生有限增资；

对于上表中可恢复的股东特殊权利，恢复效力后，当各轮投资人行使前述权利时，应当选择不会导致发行人控制权变化且不会影

响发行人持续经营能力的方式执行，且该等对发行人控制权或持续经营能力的影响的具体认定以发行人或其聘请的上市中介机构的意见为准。

（二）相关协议目前对于特殊股东权利的具体安排符合相关规则要求

发行人现有股东享有的部分特殊股东权利将在发行人主动自中国境内证券交易所撤回首次公开发行上市申请或发行人的上市申请被否决或终止时自动恢复其效力。就可恢复效力的特殊股东权利，与**《监管规则适用指引——发行类第 4 号》（以下简称“《监管指引 4 号》”）之“4-3 对赌协议”**的监管要求进行逐项比对如下：

序号	《监管指引 4 号》的要求	附恢复效力的特殊股东权利比对情况
1	发行人不作为对赌协议当事人	符合，《补充协议一》已终止所有涉及达生有限为义务或责任主体的股东特殊权利中的对赌条款，可恢复效力的特殊股东权利中的对赌条款中不涉及以发行人为义务或责任主体的情况
2	对赌协议不存在可能导致公司控制权变化的约定	符合，特殊股东权利条款恢复效力后，当投资人行使该等权利时，应当选择不会导致发行人控制权变化的方式执行
3	对赌协议不与市值挂钩	符合，可恢复效力的特殊股东权利条款中不存在与市值挂钩的约定
4	对赌协议不存在严重影响发行人持续经营能力或者其他严重影响投资者权益的情形	符合，特殊股东权利条款恢复效力后，当投资人行使该等权利时，应当选择不会影响发行人持续经营能力的方式执行

综上，截至本问询回复出具日，发行人与现有股东约定的附有恢复机制的特殊股东权利条款中未将发行人作为对赌当事人，不存在可能导致发行人控制权变化的约定，未与发行人市值挂钩，亦不存在严重影响发行人持续经营能力或者其他严重影响投资者权益的情形，符合**《监管指引 4 号》**等相关规则要求。

二、搭建和取消搭建红筹架构过程中是否涉及外汇、税收及返程投资等事项，若涉及，说明是否符合相关法律法规规定

（一）搭建和取消海外红筹架构涉及的境外关联公司情况

发行人股东李国顺、李国清、陈良和等早期为搭建境外红筹架构而设立多家境外关联公司（以下简称“境外关联公司”）。境外关联公司自设立后未实际开展业务，亦未形成对发行人的直接或间接持股，后因发行人取消搭建红筹架构计划而逐步注销，境外关联公司于设立之日的具体情况如下：

序号	公司名称	成立时间	股份总数（股）	股权结构	注销日期
1	HRAIN SHUN（BVI） Co., Ltd.	2018.08.01	10,000	李国顺持有 10,000 股（100%）	2021.06

序号	公司名称	成立时间	股份总数（股）	股权结构	注销日期
2	HRAIN QING（BVI） Co., Ltd.	2018.08.01	10,000	李国清持有 10,000 股（100%）	2021.06
3	HRAIN HE（BVI） Co., Ltd.	2018.08.01	10,000	陈良和持有 10,000 股（100%）	2021.06
4	HRAIN YUYONG（BVI） Co., Ltd.	2018.08.01	10,000	李启靖持有 9,614 股（96.14%） 刘雅容持有 386 股（3.86%）	2021.06
5	HRAIN Biopharma Inc.	2019.01.29	50,000	HRAIN SHUN （BVI） Co., Ltd. 持有 20,939.65 股（41.8793%） HRAIN QING （BVI） Co., Ltd. 持有 11,917.75 股（23.8355%） HRAIN HE （BVI） Co., Ltd. 持有 3,489.95 股（6.9799%） HRAIN YUYONG （BVI） Co., Ltd. 持有 8,777.65 股（17.5553%） Health Plus Ventures Limited 持有 2,375 股（4.75%） Red Earth Innovation International Company Limited 持有 2,500 股（5%）	2022.02
6	HRAIN Biotech（Hong Kong）Limited	2019.04.24	10,000	HRAIN Biopharma Inc. 持有 10,000 股（100%）	2022.01
7	HRAIN DARSUN（BVI）I & Co., Ltd.	2018.07.06	10,000	李国顺持有 6,000 股（60%） 李国清持有 3,000 股（30%） 陈良和持有 1,000 股（10%）	2021.06
8	HRAIN （BVI）Biotechnology Ltd.	2018.07.06	10,000	HRAIN DARSUN（BVI）I & Co., Ltd. 持有 10,000 股（100%）	2021.06
9	HRAIN DARSUN（U.S.）Biotechnology Inc.	2018.07.17	20,000	HRAIN （BVI）Biotechnology Ltd. 持有 20,000 股（100%）	2021.05

根据对安捷医疗的访谈，Health Plus Ventures Limited （以下简称“Health Plus”）参股 HRAIN Biopharma Inc.时与安捷医疗同受张晓雷控制，Health Plus 为拟承接届时安捷医疗所持发行人股权的境外主体。

根据对深创投的访谈，Red Earth Innovation International Company Limited（以下简称“Red Earth”）参股 HRAIN Biopharma Inc.时为深创投间接持股 100%的企业，Red Earth 为拟承接届时杭州红土、深创投所持发行人股权的境外主体。

（二）搭建和取消海外红筹架构涉及的外汇、税收及返程投资等事项

1、外汇及返程投资相关事项

根据《国家外汇管理局关于境内居民通过特殊目的公司境外投融资及返程投资外汇管理有关问题的通知（汇发[2014]37 号）》的规定，境内居民以境内外合法资产或权益向特殊目的公司出资前，应向外汇局申请办理境外投资外汇登记手续；返程投资设立的外商投资企业应按照现行外商直接投资外汇管理规定办理相关外汇登记手续，其中返程投资是指境内居民直接或间接通过特殊目的公司对境内开展的直接投资活动。

根据李国顺、李国清、陈良和、李启靖的确认，以及对协助设立境外关联公司的代理机构（以下简称“代理机构”）及安捷医疗、深创投的访谈，境外关联公司的股东均未向境外关联公司实际出资，且境外关联公司未持有任何境内企业股权，因此相应的境内居民股东无需办理外汇及返程投资登记相关手续。

2、税收相关事项

根据境外关联公司存续期间有效的《中华人民共和国个人所得税法》（以下简称“《个人所得税法》”）、《中华人民共和国企业所得税法》的规定，居民个人从中国境内和境外取得的所得，依照《个人所得税法》缴纳个人所得税；非居民企业在中国境内未设立机构、场所的，或者虽设立机构、场所但取得的所得与其所设机构、场所没有实际联系的，应当就其来源于中国境内的所得缴纳企业所得税。

根据李国顺、李国清、陈良和、李启靖的确认，以及对代理机构及安捷医疗、深创投的访谈，境外关联公司存续期间均未开展实际经营，且各股东均未向境外关联公司实际出资，亦不存在溢价股权转让，因此境外关联公司及其股东在境外关联公司存续期间未产生任何收益，不涉及需要缴纳所得税的情形。

三、安捷医疗入股价格低于同期股东入股价格的原因和合理性

2018 年 3 月，安捷医疗与相关方签署《投资协议》增资入股发行人，并于 2018 年 4 月办理完成工商变更登记，入股价格为 12.67 元/注册资本；2018 年 6 月，深创投、杭州红土与相关方签署《投资协议》增资入股发行人，并于 2018 年 7 月办理完成工商变更登记，入股价格为 18.05 元/注册资本。根据对安捷医疗、深创投、发行人的访谈，前述入股价格差异的原因如下：

1、安捷医疗实际于 2017 年 4 月开始与发行人接洽，但由于当时发行人的研发进度较为早期，且尚无可参考的外部投资机构入股价格，因此双方协商投资事宜及入股价格耗时较长，最终于 2018 年 3 月签署投资协议；而深创投实际于 2018 年 3 月开始与发行人接洽，距离安捷医疗与发行人的接洽时间间隔较长。

2、安捷医疗入股至深创投、杭州红土入股期间，发行人的在研产品取得较大进展，具体体现为：（1）HR003 的临床试验申请于 2018 年 5 月获得受理；（2）HR001 研发进展顺利，预期即将取得药物临床试验批件，并实际于 2018 年 6 月取得两个适应症的药物临床试验批件。

根据对安捷医疗、深创投的访谈，安捷医疗、深创投及杭州红土入股时的价格系与发行人、原股东协商确定，安捷医疗的入股价格低于深创投、杭州红土的入股价格具有商业合理性，安捷医疗与深创投、杭州红土对于双方入股发行人的行为及入股价格不存在任何争议、纠纷。

四、请保荐机构和发行人律师核查并发表明确意见

（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、取得并查阅了发行人的工商档案、历次融资协议及全体股东签署的《关于上海恒润达生生物科技有限公司之投资协议之补充协议一》、《关于上海恒润达生生物科技有限公司之投资协议之补充协议二》；

2、查阅**《监管指引 4 号》**等法律法规，就发行人可恢复效力的特殊股东权利进行逐项核查是否符合相关规则要求；

3、取得并查阅了上述境外关联公司的登记材料、章程及注销证明等资料；

4、对协助设立境外关联公司的代理机构以及境外关联公司对应境内主体深创投、安捷医疗进行访谈，并取得李国顺、李国清、陈良和、李启靖关于境外关联公司相关情况的确认函；

5、对发行人股东安捷医疗、深创投、发行人进行访谈，了解入股发行人具体情况及价格差异的原因及合理性；

6、查阅发行人在安捷医疗入股至深创投、杭州红土入股期间在研产品进展的相关

资料，并登录 CDE 官网查询公示信息。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、相关协议目前对于特殊股东权利的具体安排情况符合**《监管指引 4 号》**等相关规则要求。

2、发行人相关股东设立及注销相关境外关联公司过程中未实际出资、返程投资或在注册地开展经营性业务，不涉及外汇、税收及返程投资等事项。

3、安捷医疗入股价格低于深创投、杭州红土入股价格系投资方与发行人、原股东协商确定，具有商业合理性。

问题九 关于采购与供应商

根据招股说明书和保荐工作报告，（1）报告期内，发行人对外采购主要包括原材料（试剂、耗材）和研发服务（临床前研究服务、临床试验服务）；（2）2021 年原材料采购金额大幅提升，主要系在研管线研发进度的推进；（3）2021 年发行人前五大供应商新增格来赛生命科技（上海）有限公司、上海启胜医疗器械有限公司、上海韵飞生物科技有限公司。

请发行人说明：（1）CAR-T 研发及生产环节所需的主要原材料，按研发和生产的主要流程，说明各工序采购的主要原材料和服务内容、金额及对应供应商；（2）报告期各期原材料和研发服务前五大供应商基本情况、采购内容及金额、对应的研发项目；（3）2021 年原材料采购与在研管线研发进度的匹配情况；（4）格来赛、启胜医疗、韵飞生物的基本情况，包括但不限于成立时间、股权结构、主营业务、经营规模、与发行人的合作历史、合作以来向发行人提供服务的内容、金额及占比，采购的定价依据及公允性。

请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、CAR-T 研发及生产环节所需的主要原材料，按研发和生产的主要流程，说明各工序采购的主要原材料和服务内容、金额及对应供应商

（一）CAR-T 研发和生产的主要流程及所需的主要原材料

1、CAR-T 研发环节主要包括：

（1）药物发现阶段。包括靶标确定、抗体筛选、CAR 结构设计和病毒载体构建等研发工作，研究并选定候选细胞治疗产品，该环节所需的原材料主要为测序试剂盒、培养基、细胞培养容器、胎牛血清等常规实验试剂、耗材，采购类型较为分散；

（2）临床前研究阶段。按照监管机构对 IND 的要求，在药理药效学、药代动力学及毒理学方面开展的一系列研究，由于在临床前研究阶段开展研究所需要的原材料种类繁多，采购类型较为分散，主要包括细胞培养容器、培养基、抗体、磁珠等实验试剂、耗材；

（3）IND 申请阶段。在完成以上阶段步骤要求后，进行 IND 申请资料的准备，并

提交新药进入临床试验的申请；

（4）临床试验阶段。在取得临床试验批件后进行探索性临床试验和确证性临床试验，该环节所需的原材料主要为因子检测试剂盒、抗体、临床试验用药、支原体检测试剂盒等材料；

（5）上市申请阶段。在完成临床研究和药学研究之后，药物的安全性和有效性得到证实，同时药物的 GMP 生产条件满足，即可向监管部门申请新药上市；

（6）批准上市阶段。新药申请获得药监部门的批准，即可正式上市销售。

2、CAR-T 生产环节主要包括：

（1）病毒载体生产。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、过滤罐装和冻存等，该环节所需的原材料主要为冻存容器、胎牛血清、细胞培养容器等生产及检测用试剂耗材；

（2）CAR-T 细胞生产。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、制剂罐装和冻存等，该环节所需的原材料主要为消毒试剂耗材、细胞处理仪套件、培养基等生产及检测用试剂耗材。

（二）研发和生产各工序采购的主要原材料和服务内容、金额及对应供应商

报告期内，发行人采购的原材料总额为 **7,331.89 万元**，采购材料超过 2,000 种，高度分散，研发及生产过程中除申请及批准环节不涉及原材料采购外，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、CAR-T 细胞生产环节原材料采购金额分别为 **464.52 万元**、**2,136.76 万元**、**1,439.33 万元**、**178.60 万元**及 **3,112.68 万元**，主要原材料类型、采购金额、主要供应商情况如下：

单位：万元

环节/工序	原材料类型	报告期内采购金额	占该环节报告期内原材料采购总额的比例	主要供应商
药物发现阶段	培养基	**42.83**	**9.22%**	北京泽平科技有限责任公司、**上海诺狄生物科技有限公司**等
	抗体	**31.42**	**6.76%**	上海达科为生物技术有限公司等
	测序试剂盒	**31.26**	**6.73%**	上海仁科生物科技有限公司等
	细胞培养容器	**21.94**	**4.72%**	成都奥林利贸易有限公司等
	磁珠	**17.44**	**3.75%**	**上海韵飞生物科技有限公司、上海柏根生物科技有限公司**等

环节/工序	原材料类型	报告期内采购金额	占该环节报告期内原材料采购总额的比例	主要供应商
	合计	**144.89**	**31.19%**	/
临床前研究阶段	细胞培养容器	**286.11**	**13.39%**	成都奥林利贸易有限公司等
	培养基	**256.56**	**12.01%**	北京泽平科技有限责任公司、**上海诺狄生物科技有限公司**等
	磁珠	**158.25**	**7.41%**	上海韵飞生物科技有限公司、**上海柏根生物科技有限公司**等
	胎牛血清	**101.75**	**4.76%**	**上海宜文生物制品有限公司**等
	病毒转染试剂	**94.68**	**4.43%**	**上海百赛生物技术股份有限公司**等
	合计	**897.34**	**42.00%**	/
临床试验阶段	因子检测试剂盒	**208.23**	**14.47%**	上海优宁维生物科技股份有限公司等
	临床试验用药	**162.49**	**11.29%**	泰州佩齐诊所等
	抗体	**160.35**	**11.14%**	上海达科为生物技术有限公司等
	细胞培养容器	**97.13**	**6.75%**	**成都奥林利贸易有限公司**等
	胎牛血清	**79.00**	**5.49%**	**上海宜文生物制品有限公司**等
	合计	**707.20**	**49.13%**	/
病毒载体生产	细胞培养容器	**49.08**	**27.48%**	成都奥林利贸易有限公司等
	C-Pro 套件	**32.00**	**17.91%**	**格来赛生命科技（上海）有限公司等**
	病毒转染试剂	**18.11**	**10.14%**	**上海百赛生物技术股份有限公司等**
	胎牛血清	**15.55**	**8.71%**	上海宜文生物制品有限公司等
	消毒防护耗材	**10.86**	**6.08%**	**无锡启镝医疗耗材有限公司等**
	合计	**125.60**	**70.32%**	/
CAR-T细胞生产	**C-Pro 套件**	**533.02**	**17.12%**	**格来赛生命科技（上海）有限公司等**
	消毒防护耗材	**473.92**	**15.23%**	**无锡启镝医疗耗材有限公司**
	培养基	**177.62**	**5.71%**	北京泽平科技有限责任公司、**上海诺狄生物科技有限公司等**
	接管机刀片	**153.21**	**4.92%**	**上海凡胜医疗器械销售经营部等**
	消毒防护工具	**146.59**	**4.71%**	**无锡启镝医疗耗材有限公司等**
	合计	**1,484.35**	**47.69%**	/

报告期内，发行人采购的研发服务总额为 **11,442.24 万元**，研发及生产过程中除申请及批准环节不涉及服务采购外，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、CAR-T 细胞生产环节研发服务采购金额分别为 **595.89 万元**、**1,110.11 万元**、**9,325.29 万元**、31.11 万元及 **379.84 万元**，主要服务内容、采购金额、主要供

应商情况如下：

单位：万元

环节/工序	研发服务内容	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	主要供应商
药物发现阶段	合作研发服务	396.04	**66.46%**	上海镔铁生物科技有限责任公司
	动物实验	**97.60**	**16.38%**	**上海润诺生物科技有限公司等**
	其他检测	**73.53**	**12.34%**	**上海赛笠生物科技有限公司、生工生物工程（上海）股份有限公司等**
	合计	**567.18**	**95.18%**	-
临床前研究阶段	动物实验	**355.01**	**31.98%**	**益诺思生物技术南通有限公司等**
	其他检测	**232.63**	**20.96%**	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等
	CRC 服务	**148.57**	**13.38%**	上海臣成医药科技有限公司等
	知识产权服务	**133.68**	**12.04%**	**上海科技大学、北京合享智慧科技有限公司等**
	IIT 临床试验服务	**66.93**	**6.03%**	上海市第一人民医院、复旦大学附属中山医院等
	合计	**936.83**	**84.39%**	-
临床试验阶段	CRO 服务	**2,962.89**	**31.77%**	昆拓信诚医药研发（北京）有限公司、**普瑞盛（北京）医药科技开发有限公司**等
	临床中心临床试验服务	**2,172.53**	**23.30%**	南方医科大学珠江医院、上海市第一人民医院、复旦大学附属中山医院等
	PK/PD 检测	**1,254.68**	**13.45%**	上海精翰生物科技有限公司等
	CRC 服务	**1,160.82**	**12.45%**	**杭州思默医药科技有限公司、上海臣成医药科技有限公司等**
	其他检测	**932.58**	**10.00%**	**广州金堤利医药科技有限公司、上海药明康德新药开发有限公司等**
	合计	8,483.49	90.97%	-
病毒载体生产	其他检测	31.11	100.00%	武汉珈创生物技术股份有限公司等
CAR-T 细胞生产	其他检测	**377.37**	**99.35%**	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等

二、报告期各期原材料和研发服务前五大供应商基本情况、采购内容及金额、对应的研发项目

（一）报告期各期原材料前五大供应商基本情况、采购内容及金额、对应的研发项目

报告期各期，发行人原材料前五大供应商及采购内容、金额、对应研发项目如下：

单位：万元

期间	序号	供应商	主要采购内容	金额	占原材料采购的比例	主要研发项目
2022年度	1	无锡启镝医疗耗材有限公司	试剂、耗材、其他	**359.83**	**10.47%**	HR001/**HR003**
	2	格来赛生命科技（上海）有限公司	耗材	**218.64**	**6.36%**	HR001/**HR003**
	3	上海百赛生物技术股份有限公司	试剂、耗材	**210.85**	**6.13%**	HR001/HR016
	4	北京桐康佳润医疗器械有限公司	试剂、耗材	**204.97**	**5.96%**	HR001/**HR004**
	5	**上海柏根生物科技有限公司**	**试剂、耗材**	**182.13**	**5.30%**	**HR001/HR010/HR016**
	合计			**1,176.42**	**34.23%**	-
2021年度	1	上海韵飞生物科技有限公司	试剂、耗材、其他	401.85	13.34%	HR001/HR004/其他
	2	格来赛生命科技（上海）有限公司	耗材	304.56	10.11%	HR001/HR004/HR003/其他
	3	北京泽平科技有限责任公司	试剂、耗材	235.39	7.82%	HR001/HR010/其他
	4	成都奥林利贸易有限公司	耗材	192.88	6.40%	HR001/HR010/其他
	5	无锡启镝医疗耗材有限公司	试剂、耗材、其他	164.46	5.46%	HR001/其他
	合计			**1,299.14**	**43.14%**	-
2020年度	1	上海硕凌科技有限公司	试剂、耗材、其他	93.33	10.57%	HR001/HR013/其他
	2	上海优宁维生物科技股份有限公司	试剂	86.24	9.77%	HR001/HR014/HR012
	3	上海韵飞生物科技有限公司	试剂、耗材、其他	80.97	9.17%	HR001/HR004/其他
	4	无锡启镝医疗耗材有限公司	试剂、耗材、其他	56.92	6.45%	HR001/HR004/其他
	5	上海乐秉生物科技有限公司	试剂	52.67	5.97%	HR001/HR004
	合计			**370.13**	**41.92%**	-

注：受同一实际控制人控制的供应商已合并计算其采购额，具体包括：（1）上海韵飞生物科技有限公司与上海韵准生物技术中心受同一控制人控制，上表中已合并披露为上海韵飞生物科技有限公司；（2）上海皓嘉科技发展有限公司与上海百赛生物技术股份有限公司受同一控制人控制，上表中已合并披露为上海百赛生物技术股份有限公司；（3）武汉桐康生物科技有限公司与北京桐康佳润医疗器械有限公司受同一控制人控制，上表中已合并披露为北京桐康佳润医疗器械有限公司；（4）上海千一化工有限公司与上海乐秉生物科技有限公司受同一控制人控制，上表中已合并披露为上海乐秉生物科技有限公司

报告期内，发行人采购的原材料主要包括试剂、耗材，对应的研发项目主要为进入临床试验阶段的 HR001、HR003、HR004 项目。

上述供应商的基本情况如下：

供应商	成立时间	主营业务	股权结构
无锡启镝医疗耗材有限公司	2018-09-07	医疗器械、通用机械设备及配件、实验室设备销售等	邹俊杰 100.00%
格来赛生命科技（上海）有限公司	2019-10-08	医疗器械经营，机电设备、实验分析仪器销售等	贝克曼库尔特香港有限公司（BECKMANCOULTERHONGKONG LIMITED）100.00%
上海百赛生物技术股份有限公司	2005-06-07	医疗器械经营，科研用配套仪器及用品的销售等	刘佩 **36.1611%**、**蒋伟皓 25.6343%**、其他股东 **38.2045%**
北京桐康佳润医疗器械有限公司	2016-05-26	医疗器械销售等	孙爱海 95%、刘世伟 5%
上海柏根生物科技有限公司	**2012-12-17**	**医疗器械、电气机械设备销售等**	**淦志兵 74%、陈小丽 10%、李燕华 10%、李青山 6%**
上海韵飞生物科技有限公司	2013-06-09	实验室设备、化工原料及产品、仪器仪表销售等	陶飞龙 90%、陶小敏 10%
北京泽平科技有限责任公司	2003-03-28	医疗器械经营，化工产品、机械设备、仪器仪表销售等	陈景增 38%、陈琨 21.60%、陈珺 21.60%、宋鹏飞 18.80%
成都奥林利贸易有限公司	2014-03-14	医疗器械、电子产品、化工产品销售等	张林 100.00%
上海硕凌科技有限公司	2014-04-22	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	诸文翔 99.00%、赵庆元 1.00%
上海优宁维生物科技股份有限公司	2004-10-22	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	冷兆武 **44.11%**、许晓萍 **13.82%**、上海创业接力泰礼创业投资中心（有限合伙）**9.38%**、上海阳卓投资合伙企业（有限合伙）**7.35%**、其他股东 **25.34%**
上海乐秉生物科技有限公司	2017-11-06	实验室设备、仪器仪表销售等	高春:90.00%、吴悠晓 10%

（二）报告期各期研发服务前五大供应商基本情况、采购内容及金额、对应的研发项目

单位：万元

期间	序号	供应商	主要采购内容	金额	占研发服务采购的比例	主要研发项目
2022 年度	1	上海精翰生物科技有限公司	PK/PD 检测	**833.00**	**12.18%**	HR001
	2	昆拓信诚医药研发（北京）有限公司	CRO 服务	**734.30**	**10.74%**	HR001

期间	序号	供应商	主要采购内容	金额	占研发服务采购的比例	主要研发项目
	3	**上海益诺思生物技术股份有限公司**	**动物实验、PK/PD 检测**	**471.05**	**6.89%**	HR010/HR003
	4	普瑞盛（北京）医药科技开发有限公司	CRO 服务	**325.47**	**4.76%**	HR003
	5	**北京高斯医疗管理有限公司**	**临床试验**	**299.46**	**4.38%**	HR001/HR003
	合计			**2,663.28**	**38.95%**	-
2021 年度	1	上海镔铁生物科技有限责任公司	合作研发服务	396.04	12.95%	其他
	2	昆拓信诚医药研发（北京）有限公司	CRO 服务	359.54	11.75%	HR001
	3	上海精翰生物科技有限公司	PK/PD 检测	266.00	8.70%	HR001
	4	上海臣成医药科技有限公司	CRC 服务	173.91	5.69%	HR001/其他
	5	上海市第一人民医院	临床试验	123.26	4.03%	HR001/HR004/其他
	合计			**1,318.76**	**43.12%**	-
2020 年度	1	昆拓信诚医药研发（北京）有限公司	CRO 服务	385.85	24.95%	HR001
	2	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）	CRO 服务	210.65	13.62%	HR003
	3	上海臣成医药科技有限公司	CRC 服务	141.67	9.16%	HR001/其他
	4	上海药明康德新药开发有限公司	其他检测	131.04	8.47%	HR001/HR003
	5	上海市第一人民医院	临床试验	90.18	5.83%	HR001/HR004
	合计			**959.39**	**62.04%**	-

注：受同一实际控制人控制的供应商已合并计算其采购额，具体包括：（1）**上海精翰生物科技有限公司与宁波熙宁检测技术有限公司受同一控制人控制，上表中已合并披露为上海精翰生物科技有限公司；（2）上海益诺思生物技术股份有限公司、益诺思生物技术南通有限公司受同一控制人控制，上表中已合并披露为上海益诺思生物技术股份有限公司；（3）北京高斯医疗管理有限公司、北京高博博仁医院有限公司与北京高博智盛医药科技有限公司受同一控制人控制，上表中已合并披露为北京高斯医疗管理有限公司；**（4）青岛普瑞盛医药科技有限公司与普瑞盛（北京）医药科技开发股份有限公司受同一控制人控制，上表中已合并披露为普瑞盛（北京）医药科技开发股份有限公司；（5）上海药明津石医药科技有限公司与上海药明康德新药开发有限公司受同一控制人控制，上表中已合并披露为上海药明康德新药开发有限公司

报告期内，发行人接受的研发服务主要应用于临床前研究、临床试验阶段，主要包括 PK/PD 等检测服务、CRO 服务、CRC 服务、临床试验服务等，对应的研发项目主要为进入临床试验阶段的 HR001、HR003 项目。

上述供应商的基本情况如下：

供应商	成立时间	主营业务	股东结构

供应商	成立时间	主营业务	股东结构
上海精翰生物科技有限公司	2018-05-03	生物科技领域内的技术开发、技术咨询、技术服务等	宁波熙宁检测技术有限公司 100.00%
昆拓信诚医药研发（北京）有限公司	2011-11-14	药物以及医疗器械的临床前以及临床服务等	艾昆纬东亚私人有限公司 100.00%
上海益诺思生物技术股份有限公司	**2010-05-12**	**生物科技、医疗科技等服务**	**中国医药工业研究总院有限公司 32.37%、上海翱鹏企业管理中心（有限合伙）19.27%、上海张江生物医药基地开发有限公司 15.72%、其他股东 32.64%**
普瑞盛（北京）医药科技开发股份有限公司	2010-09-30	提供医药产品临床研究服务个等	赖满英 41.0103%、淄博普瑞创业投资合伙企业（有限合伙）16.9178%、平潭金成创业投资合伙企业（有限合伙）9.5601%、其他股东 21.0077%
北京高斯医疗管理有限公司	**2020-03-04**	**临床试验数据采集及处理的技术服务、数据处理等**	**天津高博医院管理有限公司 100%**
上海镔铁生物科技有限责任公司	2021-01-06	生物科技领域内的技术服务、技术开发、技术转让、技术咨询等	上海冰铁科技合伙企业（有限合伙）60.00%、朱韦彦 10.00%、于光婕 10.00%、上海伊敏科技合伙企业（有限合伙）10.00%、吕玉姬 8.00%、吴洪林 2.00%
上海臣成医药科技有限公司	2012-08-27	医药科技领域内的技术开发、技术转让、技术咨询、技术服务等	北京博诺威医药科技发展有限公司 100.00%
上海市第一人民医院	-	集医疗、康复、教学、科研于一体的三级甲等综合性医院	事业单位
诺为泰医药科技（上海）有限公司	2017-11-17	医药科技领域内的技术开发、技术转让、技术咨询、技术服务等	百立兴（厦门）股权投资有限公司 100.00%
上海药明康德新药开发有限公司	2002-04-02	新药、药物中间体的研发等	无锡药明康德新药开发股份有限公司 100.00%

三、2021 年原材料采购与在研管线研发进度的匹配情况

2021 年度，发行人主要在研管线/方向原材料采购情况如下：

单位：万元

在研管线	2021 年所处研发阶段	原材料采购金额
HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症	临床 I、II 期	1,819.79
工艺及平台开发	临床前研究	798.65
其他临床前研究项目	临床前研究	209.93
其他临床研究项目	HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 适应症、HR003、HR004	183.40

在研管线	2021 年所处研发阶段	原材料采购金额
	均处于临床 I 期	
合计		**3,011.77**

2021 年度，发行人采购的原材料主要应用于 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症、工艺及平台开发等方向。

HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的研发管线于 2018 年 8 月取得临床试验批件，于 2021 年 3 月进入 II 期临床试验阶段，当年材料采购显著增加的原因主要包括：（1）2021 年下半年，发行人新建的符合 GMP 标准的商业化生产基地金山生产基地完成竣工验收、投入使用，此后临床试验用药的生产由张江实验基地转移至金山生产基地，主要承担 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症临床试验用药的生产任务。为应对临床入组人数增加导致的原材料需求加大，发行人 2021 年为后续生产进行的材料储备采购显著增加；（2）在金山生产基地投入使用过程中，为保证生产质量的稳定性，发行人开展了大量技术转移工作及培训工作，导致当年耗用的原材料金额较大；（3）2021 年 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症的研发管线临床 II 期入组患者数较多导致制备临床试验用药需要的原材料金额较大。

工艺及平台开发主要包括细胞封闭工艺开发、病毒工艺平台开发、抗体开发等。其中，细胞封闭工艺开发旨在建立封闭化细胞治疗产品的制备系统，降低引入污染的风险等；病毒工艺平台开发旨在优化单克隆稳转细胞株构建体系，提高病毒载体批次间稳定性和均一性等；抗体开发旨在开发大容量、高效率的抗体库构建技术，实现稳定性好及特异性强的抗体高效筛选、完成抗体的亲和力及特异性验证等。2021 年度，发行人随金山生产基地建成投入使用，为在生产基地临床试验用药生产过程中启用上述升级技术，加快了工艺及平台的研发进度，当年工艺及平台开发耗用的材料金额较大。

其他临床前研究项目包括 HR010 等其他 CAR-T、DASH CAR-T、CAR-NK 在研管线，其他临床研究项目包括 HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 适应症、HR003、HR004 在研管线，2021 年度稳步推进。

四、格来赛、启胜医疗、韵飞生物的基本情况，包括但不限于成立时间、股权结构、主营业务、经营规模、与发行人的合作历史、合作以来向发行人提供服务的内容、金额及占比，采购的定价依据及公允性

格来赛、启胜医疗、韵飞生物的基本情况及与发行人的合作情况如下：

供应商名称	成立时间	注册资本	股权结构	主营业务	收入规模	与发行人起始合作时间
格来赛生命科技（上海）有限公司	2019-10-08	128300万元人民币	贝克曼库尔特香港有限公司（BECKMAN COULTER HONG KONG LIMITED）100%	生物制药设备与耗材销售	约10亿美元	2020 年
上海启胜医疗器械有限公司	2009-06-09	100万元人民币	郑玉容：60%、肖娜：40%	医疗器械销售	约4,000万元	2015 年
上海韵飞生物科技有限公司	2013-06-09	200万元人民币	陶飞龙：90%、陶小敏：10%	实验室耗材销售	约7,000万元	2015 年

（续表）

单位：万元

供应商名称	主要采购内容	2022年度		2021年度		2020年度	
		金额	占比	金额	占比	金额	占比
格来赛生命科技（上海）有限公司	原材料、仪器设备	**566.84**	**16.49%**	651.46	5.55%	6.96	0.05%
上海启胜医疗器械有限公司	仪器设备、**原材料**	**957.14**	**27.85%**	550.40	4.69%	0.98	0.01%
上海韵飞生物科技有限公司	原材料	**174.11**	**5.07%**	401.85	3.43%	80.97	0.64%

注：收入规模来源于供应商确认；占比为采购金额占采购总额的比例

发行人于 2018 年起与美国通用电气建立合作，并通过其在中国的直销公司通用电气医疗系统贸易发展（上海）有限公司采购其生产的蛋白纯化仪设备及耗材。2020 年，美国丹纳赫将美国通用电气生命科学业务收购，并将品牌更名为 Cytiva 思拓凡，以丹纳赫公司在中国内地的下属公司格来赛承接通用电气医疗系统贸易发展（上海）有限公司的销售业务，为品牌直销商。同年，发行人与格来赛开展合作采购原通用电气品牌及 Cytiva 思拓凡品牌设备耗材，交易的价格由双方根据厂家目录价协商确定，价格公允。2021 年度，发行人金山生产基地启用，设备耗材采购需求增加，从格来赛采购细胞处

理仪及对应耗材等金额增幅较大。

启胜医疗、韵飞生物代理索尼、赛默飞等品牌实验设备、试剂耗材等销售，均与发行人于 2015 年开始合作，合作关系良好。2021 年度，发行人金山生产基地启用，设备耗材采购需求增加且种类较为丰富，故从上述供应商集中采购，价格参考品牌商指导价格和市场价协商确定，价格公允。

五、请保荐机构、申报会计师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、查阅同行业可比公司资料、研究报告，访谈发行人研发部负责人、生产部负责人，了解 CAR-T 研发和生产的主要流程、各环节所需的主要原材料；

2、获取报告期内主要原材料的采购明细、采购合同、出库明细，分析研发和生产各工序采购材料的主要内容及供应商情况，分析报告期各期向前五大供应商采购的主要内容及金额、对应的研发项目，了解交易背景；

3、获取报告期内主要研发服务的采购明细及合同，分析采购内容、对应的研发项目、研发及生产的阶段，分析报告期各期向前五大供应商采购的主要内容及金额、对应的研发项目，了解交易背景；

4、获取报告期内主要管线原材料采购情况统计，访谈发行人研发部负责人、生产部负责人，分析 2021 年度原材料采购与研发进度的匹配性；

5、查阅报告期内主要供应商的公开信息，核查其成立时间、股权结构、主营业务、等情况，分析其交易额是否与其经营状况相匹配；

6、获取发行人供应商采购管理制度，了解采购的关键内控程序，核查相关内控制度是否得到有效执行；

7、访谈发行人采购负责人，格来赛、启胜医疗、韵飞生物业务人员，了解合作历史、交易的定价依据等，分析合理性；

8、通过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；

9、对报告期各期前二十大供应商分别抽取了金额较大的 1-2 笔交易，分别抽取了 38 笔、32 笔及 40 笔交易，获取了采购申请单、采购订单、采购合同、入库单、记账凭证、采购发票、付款凭证等支持性文件，执行穿行测试，核查采购真实性；

10、对主要供应商各期采购金额进行函证。报告期各期，保荐机构收到回函的采购金额占各期采购总额的比例分别为 79.09%、70.27%及 67.30%；

11、对结合重要性与随机性原则选取的供应商进行走访。报告期各期，保荐机构走访供应商采购金额占各期采购总额的比例分别为 81.96%、72.47%及 69.04%。

就上述问题，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、了解、评价并测试管理层与研发费用的确认和计量相关的内部控制；

2、查阅同行业可比公司资料、研究报告，访谈发行人研发部负责人、生产部负责人，了解 CAR-T 研发和生产的主要流程、各环节所需的主要原材料和服务及供应商的情况；

3、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；分析采购原材料的主要内容及供应商情况，汇总报告期各期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；

4、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；

5、获取报告期内主要管线原材料采购情况统计，访谈发行人研发部负责人、生产部负责人，分析 2021 年度原材料采购与研发进度的匹配性；

6、查阅报告期内主要供应商的公开信息，核查其成立时间、股权结构、主营业务、等情况，分析其交易额是否与其经营状况相匹配；

7、获取发行人供应商采购管理制度，了解采购中与供应商选择及采购价格比较等关键内控程序，核查相关内控制度是否得到有效执行；

8、对主要供应商进行走访，了解合作历史、交易的定价依据等，分析合理性；

9、对大额应付账款对应供应商实施函证程序，函证应付账款及采购金额，对函证全程保持控制，对未回函的供应商实施替代程序，检查相应的采购订单、付款凭据等。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、报告期各期，发行人 CAR-T 研发及生产各环节采购的主要原材料和服务与研发需求相匹配，金额及供应商披露准确。

2、报告期各期，发行人向原材料和研发服务前五大供应商的采购具有合理性，与管线研发需求匹配。

3、2021 年度，发行人原材料采购与在研管线研发进度相匹配。

4、报告期内，发行人的供应商格来赛、启胜医疗、韵飞生物经营状况正常，主要向发行人提供原材料、仪器设备，定价基于目录价或市场价协商确定，价格公允。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人说明中关于报告期各期发行人 CAR-T 研发及生产各环节采购的主要原材料和服务与研发的采购金额及对应供应商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了解的信息一致。

2、报告内各期原材料和研发服务披露的前五大供应商采购内容、金额及对应研发项目的披露准确，报告期各期原材料和研发服务前五大供应商基本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了解的信息一致。

3、发行人说明中关于 2021 年度发行人在研管线的原材料采购与在研管线研发进度及趋势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了解的信息一致。

4、报告期内供应商格来赛、启胜医疗、韵飞生物向发行人提供服务的内容、金额及占比的相关说明披露准确，定价基于目录价或市场价协商确定，价格公允。

问题十 关于研发费用

根据招股说明书和保荐工作报告，（1）报告期各期，发行人研发费用分别为 8,436.79 万元、8,459.53 万元、16,033.28 万元及 9,964.31 万元，主要包括职工薪酬费用、临床试验费、折旧与摊销费用、材料费用等；（2）2021 年发行人研发费用中职工薪酬增长幅度较大，主要系发行人在研管线进度加快，研发人员数量增幅较大所致；（3）报告期内，临床试验费分别为 1,214.22 万元、1,335.10 万元、2,379.95 万元及 1,878.44 万元。2021 年度，临床试验费大幅增长系主要管线进入临床二期入组阶段，临床中心增加、采购 CRO 等临床试验费用相应增加所致；（4）CAR-TCD70 HR010、CAR-TFLT3 HR014 研发项目预算与其他 CAR-T 项目预算差异较大；（5）部分在研项目累计研发投入与预算相差较大。

请发行人说明：（1）发行人研发费用的主要投向，各研发环节的投入占比情况，并分析研发投入与所形成的核心技术的关系；（2）发行人研发人员和研发部门的认定标准，报告期各期研发人员数量与在研项目匹配情况；（3）研发人员薪酬归集方法，研发人员中是否存在董监高的情况及具体的工资分摊方式，是否存在将非研发部门人员薪酬计入研发费用、兼职研发的情形；（4）按照性质（委外研发费用、发行人自行承担的试验费）、支付对象、具体内容，列示研发费用中的临床试验费构成情况；（5）主要研发项目研发投入与研发进展的匹配性；（6）CAR-T 各研发项目间预算差异较大的原因；（7）部分在研项目累计研发投入与预算相差较大的原因，后续研发投入的计划及明细。

请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、发行人研发费用的主要投向，各研发环节的投入占比情况，并分析研发投入与所形成的核心技术的关系

（一）发行人研发费用的主要投向

报告期内，发行人研发投入具体情况如下：

单位：万元

项目	2022 年度		2021 年度		2020 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
职工薪酬费用	**7,644.94**	**31.59%**	5,805.55	36.21%	3,728.62	44.08%
临床试验费	**5,928.82**	**24.50%**	2,379.95	14.84%	1,335.10	15.78%
折旧与摊销费用	**3,361.18**	**13.89%**	1,871.52	11.67%	835.19	9.87%
材料费用	**3,437.15**	**14.20%**	3,011.77	18.78%	882.97	10.44%
水电能源费	**899.30**	**3.72%**	484.01	3.02%	234.32	2.77%
股权激励费用	**1,029.21**	**4.25%**	985.80	6.15%	481.47	5.69%
临床前试验费	**855.57**	**3.54%**	596.55	3.72%	186.37	2.20%
其他费用	**1,045.18**	**4.32%**	898.13	5.61%	775.49	9.17%
合计	**24,201.35**	**100.00%**	**16,033.28**	**100.00%**	**8,459.53**	**100.00%**

截至报告期末，发行人形成了从早期研发阶段到成熟临床试验阶段的在研管线布局，尚未实现产品上市销售。报告期内，发行人高度重视产品与技术的研发工作，持续优化完善自主创新形成的核心技术平台、加强技术储备，积极推进 HR001、HR003、HR004 在研产品的临床试验进度及其他在研管线的研发进度，研发费用主要投向包括职工薪酬费用、临床试验费、折旧与摊销费用、材料费用、水电能源费、临床前试验费、股权激励费用等，合计占研发费用的比例为 90.83%、94.39%及 **95.68%**，超过九成。研发费用的其他投向包括运输费、办公费、租赁及物业费等，占比较低。

（二）各研发环节的投入占比情况

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，发行人各研发环节的投入及占比情况、费用主要类型如下：

单位：万元

研发环节	研发费用主要投入类型	2022 年度		2021 年度		2020 年度	
		金额	占比	金额	占比	金额	占比
药物发现	职工薪酬费用、折旧与摊销费用、临床前试验费	**988.21**	**4.08%**	909.15	5.67%	1,356.03	16.03%
临床前研究	职工薪酬费用、材料费用、临床前试验费	**5,250.94**	**21.70%**	3,295.16	20.55%	1,956.93	23.13%
临床试验	职工薪酬费用、临床试验费、材料费用	**9,292.33**	**38.40%**	6,183.52	38.57%	4,196.34	49.60%

研发环节	研发费用主要投入类型	2022 年度		2021 年度		2020 年度	
		金额	占比	金额	占比	金额	占比
病毒载体生产	职工薪酬费用、材料费用、折旧与摊销费用	**464.98**	**1.92%**	318.69	1.99%	34.00	0.40%
CAR-T 细胞生产	职工薪酬费用、材料费用、折旧与摊销费用	**7,175.69**	**29.65%**	4,340.97	27.07%	434.74	5.14%
股权激励费用		**1,029.21**	**4.25%**	985.79	6.15%	481.48	5.69%
合计		**24,201.35**	**100.00%**	**16,033.28**	**100.00%**	**8,459.53**	**100.00%**

报告期内，发行人的研发费用主要投入于药物发现、临床前研究、临床试验、病毒载体生产、CAR-T 细胞生产等环节，上述五个研发环节的投入金额占各期研发费用的比例分别为 94.31%、93.85%及 **95.75%**，占比较高，随着研发进展不断深入，主要研发环节研发投入的费用占比整体呈上升趋势。

分环节来看，报告期各期，药物发现环节主要涉及早期的研究并选定候选细胞治疗产品，随着主要管线进入 I/II 期临床阶段，该环节投入占比逐年下降；随主要产品研发管线的推进，临床前研究和临床研究环节的投入占比较高，2020 年合计占比超过 70%；CAR-T 细胞生产方面，随金山生产基地于 2021 年下半年竣工投入使用，HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症于 2021 年进入临床 II 期，入组进度加快，CAR-T 细胞生产环节的投入在 2021 年和 **2022 年**的占比持续上升，同期临床前研究和临床研究环节的投入占比下降到 60%以下；病毒载体生产方面，发行人拥有自主开发的病毒载体规模化生产平台，具有流程短、批次间差异小、病毒载体的均一性好且容易规模放大的优点，生产成本较低，占研发投入的比例也较低。

（三）分析研发投入与所形成的核心技术的关系

发行人的核心技术平台均系自主研发形成，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及质量检验放行平台等。核心技术平台的形成及完善来源于发行人多年的研发投入、科研探索和经验沉淀。

报告期内，发行人主要的药物研发环节的工作内容、对应形成或完善的核心技术平台情况如下：

研发流程	工作内容	核心技术
药物发现	研究并选定候选细胞治疗产品，包括靶标确定、抗体筛选和验证、CAR 结构设计和病毒载体构建等研发工作，该环	抗体筛选和验证平台、CAR 结构设计平台

研发流程	工作内容	核心技术
	节主要使用和完善抗体筛选和验证平台、CAR 结构设计平台	
临床前研究	按照监管机构对 IND 的要求，在药理药效学、药代动力学及毒理学方面等开展的一系列研究，建立质量检验放行体系，并在病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台、质量检验放行平台上开展早期的工艺研究、方法学开发	病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台、质量检验放行平台
临床试验	开展早期临床试验，对病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台、质量检验放行平台进行优化，完成工艺锁定，并用于确证性临床试验	病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台、质量检验放行平台
病毒载体生产	依托病毒载体规模化生产平台、质量检验放行平台，完成病毒载体生产由临床前研究到生产的工艺转移，执行病毒载体的生产工作	病毒载体规模化生产平台、质量检验放行平台
CAR-T 细胞生产	依托细胞治疗产品规模化生产平台、质量检验放行平台，完成 CAR-T 细胞生产由临床前研究到生产的工艺转移，执行临床试验用药的生产工作	细胞治疗产品规模化生产平台、质量检验放行平台

2020 年，发行人基于前期累积的核心技术及研发经验，完善了药物发现环节应用的 CAR 结构设计平台、抗体筛选与验证平台，药物发现环节研发投入金额较大。2021 年以来，为满足未来产品上市后规模化生产的需求，发行人重点完善了病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台、质量检验放行平台，伴随着 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症进入临床 II 期、其他在研管线临床试验稳步推进，发行人临床试验用药的制备由张江实验室转移至金山生产基地，在制备过程中运用并持续优化上述平台，故临床试验环节的研发支出金额较大。报告期内，发行人研发投入与核心技术的形成及完善具有匹配性。

二、发行人研发人员和研发部门的认定标准，报告期各期研发人员数量与在研项目匹配情况

（一）研发人员和研发部门的认定标准

发行人对研发人员的定义为从事研究与开发项目活动的专业人员、技术人员和辅助人员。发行人根据业务需求设计组织架构、将研发人员划分至不同研发机构，包括研发部、药学及技术运营部、医学部、质量部等，部门设置及主要职能如下：

研发机构	主要职能
研发部	负责创新平台建设，包括但不限于抗体筛选及改造、CAR 序列优化、新靶点细胞功能验证等；持续研发新产品并协同注册申报
药学及技术运营部	完成细胞和病毒工艺研究，按照药品生命周期管理的要求持续完成工艺改进和验证；负责分析学开发，质量标准研究和相应方法学的验证

研发机构	主要职能
医学部	负责临床试验的有序开展，主导临床试验方案的设计，并负责临床试验期间的医学监察和支持；负责药品上市后的医学支持，负责药物警戒工作
质量部	负责生产、研发和医学质量体系的建立、运行、维护、持续改进等管理工作，对公司质量运行的全过程监控与管理，确保质量体系持续有效运行
注册部	负责国内外药监法规事务内外部沟通，为公司项目提供法规支持，组织和支持国内外药品申报资料汇总、整理、审阅和递交
专利部	负责企业知识产权管理体系的建立、运行、审查和改进，实现知识产权管理的规范化操作，保证自主创新成果得到有效保护
项目管理部	主要负责项目调研，立项，项目过程管理（各类会议、项目预算、项目报告、问题预估及解决跟进、项目资源协调等），项目总结和回顾
生产部	主要负责临床样品的制备及研发工艺转移

注：公司目前主要产品均处于研发阶段，尚无产品商业化上市，生产部亦从事研发相关工作，属于研发机构

（二）报告期各期研发人员数量与在研项目匹配情况

报告期各期，发行人按照主要工作内容划分的研发人员数量及同期主要在研管线数量如下：

单位：人

类型	2022 年末	2021 年末	2020 年末
研发技术人员	**123**	109	83
生产技术人员	**94**	64	48
合计	**219**	**173**	**131**
临床前阶段项目数量	7	7	4
临床阶段项目数量	4	4	3

报告期内，发行人研发技术人员主要负责创新平台建设、细胞和病毒工艺研究、开展临床试验等；生产技术人员主要负责临床样品的制备及研发工艺转移等。报告期内，发行人在研项目逐渐增加，主要研发管线持续推进并取得较大进展。HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症、HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 适应症、HR003 于 2018 年取得临床试验批件，HR004 于 2021 年取得临床试验批件。2021 年末，发行人研发技术人员、生产技术人员同比均大幅增加，主要系 2021 年发行人 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症进入临床 II 期，临床试验用药生产及入组进度加快，金山生产基地启用，研发技术人员及生产技术人员需求大幅增加；**2022 年末**，发行人研发技术人员数量较上年末**有所增加**，

主要系金山生产基地投入使用后人员需求有所增加。

综上，报告期各期，发行人研发人员数量与研发项目进度及需求相匹配。

三、研发人员薪酬归集方法，研发人员中是否存在董监高的情况及具体的工资分摊方式，是否存在将非研发部门人员薪酬计入研发费用、兼职研发的情形

（一）研发人员薪酬归集方法

报告期内，发行人根据员工实际承担的职能，将直接从事研发活动的人员定义为研发人员。针对从事研发活动并同时担任管理职务的研发人员，按照其研发和管理工时占比分摊至研发费用和管理费用，其余研发人员的薪酬全部归集至研发费用。

（二）研发人员中是否存在董监高的情况及具体的工资分摊方式

发行人董事、总经理黄飞深度参与了发行人主要产品的定位、立项、专利布局、抗体设计和优化、工艺和质量研究、临床方案、生产等研发活动；发行人副总经理、达生制药总经理李国栋深度参与制定发行人研发管线开发策略、参与发行人产品开发立项决策，负责发行人产品的生产运营管理、产品生产与质量保障，相关数据的分析总结及项目申报的组织等研发活动，满足发行人对研发人员的定义。同时黄飞承担发行人全面经营管理工作；李国栋承担达生制药的管理工作，两人承担发行人的管理职能。

对于黄飞、李国栋的薪酬，根据工时统计在管理费用、研发费用中进行分摊，具体如下：

黄飞、李国栋根据其从业经验和年度战略会的讨论结果预估当年度整体的管理及研发职能工作量占比，并提交至财务经理，财务经理基于当年的工资总额，结合两位高级管理人员提交不同职能间的工作量占比，预估当年度计入管理费用及研发费用的金额；两人结合每月的工作日程、会议及差旅记录等信息，定期填报工时统计表，划分在管理和研发的工作时间，并将研发工作内容匹配研发项目；财务部根据经人事部复核后的工时统计表中各项职能及研发项目投入时间的情况，将薪酬在管理费用及研发费用，以及研发费用各项目中进行分配；财务经理每季度将两位高级管理人员按工时测算的费用分配结果与费用预估情况进行比对。

报告期内，两人按实际工时测算的费用与年初预估情况不存在重大差异，薪酬费用分摊结果汇总如下：

单位：万元

科目	2022 年度		2021 年度		2020 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
研发费用	**246.35**	**65.21%**	280.52	60.13%	184.06	53.94%
管理费用	**131.43**	**34.79%**	186.01	39.87%	157.15	46.06%
合计	**377.78**	**100.00%**	**466.53**	**100.00%**	**341.21**	**100.00%**

发行人监事何凤担任生产高级总监，监事项方担任医学事务总监，均从事研发相关工作，为研发人员，薪酬于研发费用核算。

除上述情形外，发行人其他研发人员中不存在董事、监事、高级管理人员。

（三）是否存在将非研发部门人员薪酬计入研发费用的情形，是否存在将非研发部门人员兼职研发的情形

发行人将研发人员定义为从事研究与开发项目活动的专业人员、技术人员和辅助人员，研发部门包括研发部、药学及技术运营部、医学部、质量部等，详见本问题回复之“问题十 关于研发费用”之“二、发行人研发人员和研发部门的认定标准，报告期各期研发人员数量与在研项目匹配情况”之“（一）研发人员和研发部门的认定标准”。

发行人制定了《立项管理规程》《项目管理规程》《研发费用管理办法》等与研发相关的内控制度，对发行人研发项目实施及费用核算等进行管理，在报告期内得到了有效执行。发行人研发部门人员均为研发人员，薪酬于研发费用核算。除研发部门人员外，发行人研发人员还包括高管黄飞、李国栋，薪酬按照工时统计在管理费用、研发费用中进行分摊。除该情形外，发行人不存在将非研发部门人员薪酬计入研发费用的情形，不存在非研发部门人员参与研发工作的情形。

四、按照性质（委外研发费用、发行人自行承担的试验费）、支付对象、具体内容，列示研发费用中的临床试验费构成情况

报告期各期，发行人临床试验费分别为 1,335.10 万元、2,379.95 万元及 **5,928.82 万元**，占研发费用的比例分别为 15.78%、14.84%及 **24.50%**。报告期各期，发行人临床试验费均为委托第三方提供研发服务发生的费用，主要包括临床 CRO 服务费、临床中心服务费等，具体构成如下：

单位：万元

性质	支付对象	具体内容	2022 年度		2021 年度		2020 年度	
			金额	占比	金额	占比	金额	占比
委外研发	临床 CRO	项目管理、临床监察、临床助理、医学事务、医学撰写、临床安全管理、数据管理、生物统计和注册事务等	**3,390.40**	**57.19%**	1,588.11	66.73%	1,086.11	81.35%
	临床研究中心（医院）	开展临床试验及患者的筛选入组、受试者检查、药物管理、随访、CRC 管理和数据录入等	**1,668.32**	**28.14%**	382.21	16.06%	164.58	12.33%
	检测机构	检测服务等	**415.24**	**7.00%**	177.54	7.46%	-	0.00%
	其他	患者招募费等	**454.86**	**7.67%**	232.09	9.75%	84.41	6.32%
合计			**5,928.82**	**100.00%**	**2,379.95**	**100.00%**	**1,335.10**	**100.00%**

2021 年度，发行人临床试验费大幅增长，主要系 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症管线临床入组进度加快并进入临床 II 期入组阶段，HR003 临床入组进度加快，临床中心增加、采购 CRO 等临床试验费用相应增加。**2022 年度**，发行人临床试验费金额较大，主要系 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症管线 II 期临床入组进度加快、**HR003 进入 II 期临床后入组进度加快**、HR004 正式开展 I 期临床试验，临床试验费用相应增加所致。

报告期各期，发行人临床试验服务采购前五大供应商、服务内容、对应研发项目情况如下：

单位：万元

期间	序号	供应商	供应商性质	金额	占临床试验费的比例	采购主要服务内容	主要研发项目
2022 年度	1	上海精翰生物科技有限公司	CRO	**833.00**	**14.05%**	CD19T 细胞注射液项目方法学开发与验证服务以及样本检测分析服务	HR001 治疗 r/rB-NHL 适应症
	2	昆拓信诚医药研发（北京）有限公司	CRO	**732.34**	**12.35%**	项目管理、临床监查、医学写作、生物统计和数据管理服务等临床开发服务	HR001 治疗 r/rB-NHL 适应症
	3	普瑞盛（北京）医药科技开发有限公司	CRO	**325.47**	**5.49%**	评估抗人 BCMAT 细胞注射液在复发/难治性多发性骨髓瘤受试者安全性及临床疗效的 I 期临床研究、评估抗人 BCMAT 细胞注射液在治疗复发/难治性多发性骨髓瘤受试者中的有效性和安全性的 II 期临床研究	HR003
	4	**北京高斯医疗管理有限公司**	**CRO**	**299.46**	**5.05%**	**提供项目配套管理服务、相关检测服务**	**HR003**
	5	**南方医科大学珠江医院**	**医院**	**242.70**	**4.09%**	**评估抗人 CD19T 细胞注射液在复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤受试者中的有效性和安全性的 II 期临床研究**	**HR001 治疗 r/rB-NHL 适应症**
	合计			**2,432.97**	**41.04%**	-	-
2021 年度	1	昆拓信诚医药研发（北京）有限公司	CRO	359.54	15.11%	项目管理、临床监查、医学写作、生物统计和数据管理服务等临床开发服务	HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症、HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 适应症
	2	上海精翰生物科技有限公司	CRO	266.00	11.18%	CD19 T 细胞注射液项目方法学开发与验证服务以及样本检测分析服务	HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症
	3	上海臣成医药科技有限公司	CRO	173.91	7.31%	评价抗人 CD19T 细胞注射液在复发/难治性 CD19 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤受试者中的有效性及安全性的早期临床研究	HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症
	4	上海市第一人民医院	医院	123.26	5.18%	评估抗人 CD19T 细胞注射液在复发/难治性 CD19 阳性 B 细胞急性淋巴细胞白血病受试者中的安全性及初步疗效的 I 期临床研究	HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 适应症

期间	序号	供应商	供应商性质	金额	占临床试验费的比例	采购主要服务内容	主要研发项目
	5	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）	CRO	121.14	5.09%	HRAIN01-MM01 临床试验服务	HR003
	合计			**1,043.85**	**43.86%**	-	-
2020 年度	1	昆拓信诚医药研发（北京）有限公司	CRO	385.85	28.90%	项目管理、临床监查、医学写作、生物统计和数据管理服务等临床开发服务	HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 适应症、HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症
	2	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）	CRO	210.65	15.78%	HRAIN01-MM01 临床试验服务	HR003
	3	上海臣成医药科技有限公司	CRO	141.67	10.61%	评价抗人 CD19T 细胞注射液在复发/难治性 CD19 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤受试者中的有效性及安全性的早期临床研究	HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症
	4	上海药明康德新药开发有限公司	CRO	131.04	9.82%	评估抗人 BCMA T 细胞注射液在 BCMA 阳性的复发/难治性多发性骨髓瘤受试者中的安全性及临床疗效的 I 期临床研究	HR003
	5	上海市第一人民医院	医院	90.18	6.75%	评估抗人 CD19T 细胞注射液在复发/难治性 CD19 阳性 B 细胞急性淋巴细胞白血病受试者中的安全性及初步疗效的 I 期临床研究	HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 适应症
	合计			**959.40**	**71.86%**	-	-

五、主要研发项目研发投入与研发进展的匹配性

报告期各期，发行人剔除股份支付后的研发费用分别为 7,978.05 万元、15,047.48 万元及 **23,172.14 万元**，分研发项目归集及项目研发阶段情况如下：

单位：万元

靶点	在研产品	目标适应症	2022 年度	2021 年度	2020 年度
CD19	HR001	r/r B-NHL	**12,046.11**（临床 II 期）	7,154.49（临床 I/II 期）	2,393.93（临床 I 期）
		r/r CD19 阳性 B-ALL	**420.30**（临床 I 期）	1,076.42（临床 I 期）	977.39（临床 I 期）
BCMA	HR003	r/r MM	**3,147.82**（临床 I/II 期）	1,926.09（临床 I 期）	1,293.76（临床 I 期）
CD19-CD22	HR004	r/r B-ALL	**1,318.77**（临床 I 期）	686.18（临床 I 期）	853.02（临床前研究）
其他		-	**6,239.15**	4,204.30	2,459.95
合计			**23,172.14**	**15,047.48**	**7,978.05**

报告期内，随着发行人研发管线的推进、在研项目的增加，发行人研发团队持续扩充、研发生产场地设备增加，研发费用呈逐年上升趋势。

具体而言，HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症研发管线 2021 年度、**2022 年度**研发费用投入增幅较大主要系：1、该管线于 2018 年取得临床试验批件，于 2021 年进入 II 期临床试验阶段，入组进度加快，临床 CRO 和临床研究中心（医院）的服务费用、职工薪酬费用等大幅增加；2、发行人符合 GMP 标准的商业化生产基地金山生产基地于 2021 年下半年完成竣工验收、投入使用，此后临床试验用药的生产由张江实验基地转移至金山生产基地，为保证生产质量的稳定性，开展了大量技术转移工作及培训工作，材料费用、折旧与摊销费用等大幅增加；3、发行人经过对细胞封闭工艺的持续研发，于 2021 年在 II 期临床试验用药生产过程中运用细胞封闭工艺，提高了生产质量控制，同时增加了单位产品的材料费用、职工薪酬等。

HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 适应症研发管线 **2022 年度**研发费用有所下降，主要系该产品治疗 r/r B-NHL 适应症研发管线目前为发行人研发进度最快的管线，为加快该管线的入组进度，在研发团队等方面给予一定资源倾斜，HR001 治疗 r/r CD19 阳性 B-ALL 适应症研发管线投入有所下降。

HR003 于 2022 年度研发费用投入较大主要系该管线于 2022 年进入 II 期临床试验阶段，临床试验中心扩增，临床试验费用、职工薪酬费用等增幅较大。HR004 于 2020 年度集中开展并完成安全性评价试验、非临床药代动力学研究和毒代动力学研究，临床前研究投入金额较大。2021 年 1 月，HR004 获批开展临床试验，此后主要开展临床准备工作，包括确定临床试验方案、研究中心、委外研发机构、医院立项、伦理审批等相关流程性工作，研发投入较小。**2022 年度**，该管线完成首例病例入组，研发投入有所上升。

其他项目包括工艺及平台开发项目、HR010 等处于临床前研究阶段的在研管线，2021 年研发投入金额较大主要系发行人开展工艺及平台开发的投入大幅增加，主要包括细胞封闭工艺开发、病毒工艺平台开发、抗体开发等。2021 年度，发行人发展了 CAR-T 生产的模块化封闭培养操作工艺，将生产过程中操作步骤划分模块，实现了每个模块全封闭化操作，物料、中间品、废弃物以及产品的加注、去除和转移均通过无菌接管技术实现，降低污染风险，提高产品质量控制。同年发行人符合 GMP 标准的商业化生产基地金山生产基地正式启用，广泛运用上述工艺，当年工艺及平台开发的投入金额较大。

综上，报告期内，发行人主要研发项目研发投入与研发进展相匹配，费用的波动具有合理性。

六、CAR-T 各研发项目间预算差异较大的原因

发行人 CAR-T 各研发项目预算及预算覆盖的研发阶段情况如下：

单位：万元

治疗领域	在研药物名称	目标适应症	整体预算	预算对应的研发阶段	实施进度
CD19	HR001	r/r B-NHL	34,000.00	临床前、临床 I 期、II 期	II 期
		r/r CD19 阳性 B-ALL	33,000.00	临床前、临床 I 期、II 期	I 期
BCMA	HR003	r/r MM	35,000.00	临床前、临床 I 期、II 期	II 期
CD19-CD22	HR004	r/r B-ALL	35,500.00	临床前、临床 I 期、II 期	I 期
CD70	HR010	晚期肾癌	48,150.00	临床前、临床 I 期、II 期	临床前
CD276	HR011	晚期实体肿瘤	3,660.00	临床前	临床前
FLT3	HR014	恶性血液病	2,980.00	临床前	临床前

发行人各 CAR-T 研发管线中，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 的整体预算较为接近。

治疗晚期肾癌的 HR010 系发行人 CAR-T 药物布局实体瘤的第一条研发管线，相对上述在研管线而言，该实体瘤管线在探索及研发过程中预计投入更大。例如，实体瘤患者入组的筛选指标、合并用药方案探索更为复杂；实体瘤发挥疗效可能需要更高的剂量，因此剂量组设置、受试者数量需求可能更多，以进一步观察药物的安全性、有效性等。因此，HR010 的整体预算较上述管线更高。

治疗晚期实体肿瘤的 HR011、治疗恶性血液病的 HR014 目前处于早期研发阶段，研发预算仅包括临床前研究阶段，未包括临床试验阶段，故整体预算大幅低于其他 CAR-T 在研管线。

七、部分在研项目累计研发投入与预算相差较大的原因，后续研发投入的计划及明细

（一）部分在研项目累计研发投入与预算相差较大的原因

报告期内，发行人主要在研项目整体预算情况、研发费用投入及预计未来投入情况如下：

单位：万元

管线技术	治疗领域	在研药物名称	目标适应症	整体预算	报告期内研发投入	2023 至 2025 年预计研发投入	2020 年度至 2025 年度研发投入合计	预算对应的研发阶段	实施进度
CAR-T	CD19	HR001	r/r B-NHL	34,000.00	**21,594.53**	**4,909.25**	**26,503.78**	临床前、临床 I、II 期	II 期
			r/r CD19 阳性 B-ALL	33,000.00	**2,474.11**	**28,822.87**	**31,296.98**	临床前、临床 I、II 期	I 期
	BCMA	HR003	r/r MM	35,000.00	**6,367.67**	**24,412.41**	**30,780.08**	临床前、临床 I、II 期	II 期
	CD19-CD22	HR004	r/r B-ALL	35,500.00	**2,857.97**	**22,657.82**	**25,515.79**	临床前、临床 I、II 期	I 期
	CD70	HR010	晚期肾癌	48,150.00	**3,191.36**	**17,028.78**	**20,220.14**	临床前、临床 I、II 期	临床前
	CD276	HR011	晚期实体肿瘤	3,660.00	**520.06**	**3,139.61**	**3,659.67**	临床前	临床前
	FLT3	HR014	恶性血液病	2,980.00	**325.41**	**2,654.97**	**2,980.38**	临床前	临床前
DASH CAR-T	CD19	HR016	恶性血液病	1,880.00	**1,271.79**	**608.17**	**1,879.96**	临床前	临床前
	BCMA	HR017	恶性血液病	1,800.00	**74.61**	**1,725.39**	**1,800.00**	临床前	临床前
CAR-NK	BCMA	HR012	r/r MM	4,220.00	**1,429.02**	**2,790.65**	**4,219.67**	临床前	临床前
	CD276	HR018	晚期实体肿瘤	4,400.00	**171.65**	**4,228.43**	**4,400.08**	临床前	临床前

报告期内，发行人主要在研项目的投入金额与整体预算差异较大的原因主要系整体预算金额中包含了研发项目自立项至报告期末已发生的实际费用和在研项目未来研发阶段完成所发生的所有费用，故金额较高。

新药研发一般分为临床前研究和临床研究阶段，随着临床研究不断深入，研发投入的速度及占比不断增加。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 均于 2015 至 2016 年间完成立项，立项研发阶段覆盖临床前研究及临床试验。报告期前，上述管线主要开展早期研究，均于 2018 年取得临床试验批件，此后临床试验开展导致研发投入大幅增加，报告期初至 2025 年末已发生及预计研发投入合计与整体预算差异较小。HR010 目前分别处于临床 I 期早期阶段、临床前研究阶段，因此报告期内研发费用投入相对较低，未来随着临床试验的开展及逐步推进，入组人数及临床费用将出现较大幅度的增加，预计截至 2025 年末，HR010 将处于临床 II 期试验阶段，后续将继续发生较大金额的临床试验费用，因此报告期初至 2025 年末已发生及预计研发投入合计小于整体预算。HR011、HR014、HR016、HR017、HR012、HR018 于报告期内完成立项，立项研发阶段均为临床前研究阶段，且预计将于 2025 年前完成，因此报告期初至 2025 年末已发生及预计研发投入合计与整体预算金额不存在较大差异。

（二）后续研发投入的计划及明细

发行人在研产品研发进度处于肿瘤免疫细胞治疗行业前列，目前已有 4 个在研项目进入临床阶段。其中，HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 处于 II 期临床阶段，HR001 治疗 CD19 阳性 r/r B-ALL、HR004 处于临床 I 期试验阶段。发行人将持续增加研发投入，加速推进在研管线的研发进度及商业化进程，确保在研管线研发的可持续性及创新性，包括：1、尽快推进 HR001、HR003、HR004 的临床试验及获得国内 NDA 批准，实现产品的商业化上市；2、持续推进 HR016、HR017 等 DASH CAR-T 项目的临床前研究，通过缩短 CAR-T 细胞制备时间提高产品的可及性及可应用性；3、继续推进 HR010、HR011 等实体瘤项目的临床前研究，拓展在治疗恶性血液病管线外的研发管线；4、加快 HR012、HR018 等 CAR-NK 细胞治疗产品研究工作，为后续实现从个性化自体产品至通用型异体产品的跨越夯实技术基础。

基于上述研发计划，发行人主要在研管线的后续投入计划及预期进展如下：

单位：万元

管线技术	治疗领域	在研药物名称	目标适应症	预计研发投入计划及预期进展			合计
				2023 年	2024 年	2025 年	
CAR-T	CD19	HR001	r/r B-NHL	**4,909.25**（临床 II 期、NDA）	-	-	**4,909.25**
			r/r CD19 阳性 B-ALL	**2,137.00**（临床 I 期）	15,026.55（临床 II 期）	11,659.32（临床 II 期、NDA）	**28,822.87**
	BCMA	HR003	r/r MM	**18,359.48**（临床 II 期）	6,052.93（临床 II 期、NDA）	-	**24,412.41**
	CD19-CD22	HR004	r/r B-ALL	**4,099.56**（临床 I 期）	4,255.60（临床 I、II 期）	14,302.66（临床 II 期）	**22,657.82**
	CD70	HR010	晚期肾癌	**1,828.71**（临床 I 期）	6,767.20（临床 I 期）	8,432.87（临床 I、II 期）	**17,028.78**
	CD276	HR011	晚期实体肿瘤	**855.59**（临床前研究）	2,284.02（临床前研究）	-	**3,139.61**
	FLT3	HR014	恶性血液病	**901.97**（临床前研究）	1,323.00（临床前研究）	430.00（临床前研究）	**2,654.97**
DASH CAR-T	CD19	HR016	恶性血液病	**608.17**（临床前研究）	-	-	**608.17**
	BCMA	HR017	恶性血液病	**1,245.59**（临床前研究）	479.80（临床前研究）	-	**1,725.39**
CAR-NK	BCMA	HR012	r/r MM	**731.63**（临床前研究）	2,059.02（临床前研究）	-	**2,790.65**
	CD276	HR018	晚期实体肿瘤	**1,322.43**（临床前研究）	1,800.70（临床前研究）	1,105.30（临床前研究）	**4,228.43**

注：本项目各管线的各期临床试验进度可能将根据实际情况进行调整；未来预计研发投入金额包含募投资金和自有资金

八、请保荐机构、申报会计师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、了解、评估并测试管理层对研发费用的确认和计量相关的内部控制的设计及执行；

2、获取报告期内研发费用明细表，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，检查职工薪酬费用、临床试验费用、材料费用等费用归集，折旧与摊销费用等费用分摊，确认明细表记录内容、金额与实际发生情况一致；复核加计数是否准确，并与报表数、总账数进行核对；

3、获取发行人的组织架构图、报告期各期的花名册、报告期内的工时统计表，查阅《研发费用管理办法》等内控制度，访谈财务负责人了解发行人研发费用职工薪酬的归集范围，并复核职工薪酬计入研发费用的合理性与准确性；

4、针对临床试验费，结合大额和随机原则，通过函证确认报告期各期主要合同的执行进度、费用确认金额。结合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；

5、对主要研发服务供应商进行走访，对各期采购金额进行函证，核查交易真实性；

6、检查预付款项期末余额明细，抽样核对至合同并测试期后结算，对研发费用进行截止性测试，核查期间费用认定的准确性；

7、访谈发行人研发负责人、生产负责人、财务负责人，了解发行人研发项目进展，结合研发投入分析匹配性；

8、获取发行人主要在研项目研发立项文件，访谈发行人研发部负责人，了解 CAR-T 各研发项目间预算差异较大的原因；

9、取得发行人主要在研项目的预算表，访谈发行人研发部负责人、财务部负责人，了解主要在研管线的后续投入计划及预期成果，分析合理性。

就上述问题，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、了解、评估并测试管理层对研发费用的确认和计量相关的内部控制的设计及执行；

2、获取了**报告期各期**研发费用明细账，抽样的方式检查材料费用、职工薪酬费用和其他费用的支持性文件，如合同、发票、付款单据；检查研发费用中的折旧和摊销费用的分摊、职工薪酬费用和材料费的归集，以核对发生的研发费用归集范围是否恰当，研发费用的发生是否真实，是否与相关研发活动切实相关；

3、获取了发行人的组织架构图及申报期内各年度的花名册，了解了发行人对于职工薪酬的归集方法，并复核职工薪酬计入研发费用的合理性与准确性；

4、获取两位高管的工时统计表，复核两位高管职工薪酬的分摊计算过程，并将计算结果与研发费用及管理费用中职工薪酬的金额进行比较；

5、针对临床前试验及临床试验费，采用抽样方式通过函证程序确认与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；

6、检查预付款项期末余额明细，采用抽样方式询问管理层，抽取样本并核对至合同以及测试期后实际结算，检查是否存在长账龄预付款项未记入研发费用的情况；

7、通过抽样检查财务报表日前后支付的费用，对研发费用进行截止性测试；

8、了解公司现有各管线的研发进度，并结合研发投入等相关财务数据，分析其是否相匹配；

9、获取发行人主要管线的整体预算明细，与累计研发投入金额对比，并分析差异原因，并访谈主要研发负责人了解未来投入计划及明细；

10、对于发行人支付大额研发费用的研发服务供应商，我们核查了研发服务供应商的背景资料，对其进行了访谈，并检查了其提供的研发成果资料；

11、获取发行人主要在研项目研发立项文件，访谈发行人研发部负责人，了解CAR-T各研发项目间预算差异较大的原因；

12、取得发行人主要在研项目的预算表，访谈发行人研发部负责人、财务部负责人，了解主要在研管线的后续投入计划及预期成果，分析合理性。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、报告期内，发行人研发费用的主要投向包括职工薪酬费用、临床试验费等，主要投入环节包括临床前研究、临床试验、CAR-T 细胞生产等，研发投入丰富并完善了自主研发形成的核心技术平台。

2、发行人研发人员和研发部门的认定标准合理，报告期各期研发人员数量与在研项目匹配。

3、发行人研发人员薪酬归集方法合理，发行人高管黄飞、李国栋同时承担了研发及管理职能，薪酬根据工作情况在研发费用与管理费用分摊。除此之外，不存在将非研发部门人员薪酬计入研发费用或兼职研发的情形。

4、发行人已分析说明报告期内研发费用具体情况，临床试验费主要是在临床试验中委外研发发生的费用，归集准确。

5、报告期内，发行人主要研发项目研发投入与研发进展匹配。

6、发行人 CAR-T 各研发项目间预算差异具有合理性。

7、报告期内，发行人部分在研项目累计研发投入与预算差异具有合理性。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人说明中对研发费用的主要投向和主要投入环节以及研发投入与所形成的核心技术的关系的情况说明，与我们在审计申报财务报表及执行核查程序中取得的资料及了解的信息一致。

2、发行人对研发人员和研发部门的认定标准清晰，发行人说明中报告期各期研发人员数量与在研项目匹配性与我们在审计申报财务报表及执行核查程序中取得的资料及了解的信息一致。

3、发行人研发人员薪酬归集方法合理，发行人高管黄飞、李国栋同时承担了研发及管理职能，薪酬根据工作情况在研发费用与研发管理费用分摊。除此之外，不存在将非研发部门人员薪酬计入研发费用或兼职研发的情形。

4、发行人已分析说明报告期内研发费用中自行研发和委托研发的具体情况，发行人的临床试验费中均为委托研发费用，相关费用归集准确。

5、发行人说明中主要研发管线的研发投入与研发进展的情况说明，与我们在审计申报财务报表及执行核查程序中取得的资料及了解的信息一致；此外，发行人说明中关

于 CAR-T 各研发项目间预算差异较大的原因，部分在研项目累计研发投入与预算相差较大的原因的相关说明与我们在审计申报财务报表及执行核查程序中取得的资料及了解的信息一致。

问题十一 关于合作研发

根据招股说明书和保荐工作报告，（1）发行人与 CytoImmune 就靶点为 FLT3 的嵌合抗原受体 T 细胞产品开展合作研发；（2）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，并利用该许可技术进行产品的开发和商业化；（3）报告期内，发行人曾与镔铁生物针对 KRAS 突变的 TCR-T 细胞治疗药品研发合作项目，镔铁生物的法定代表人（兼董事、总经理）及监事为于光婕、邹雪梅，报告期内曾于发行人研发部任职。2022 年 6 月发行人决定后续自主开展 TCR-T 研发，与镔铁生物协商一致签署《补充协议》并直接买断阶段性委托研发成果。

请发行人说明：（1）各合作研发项目的主要条款，包括但不限于预付款、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、知识产权和其他研发成果所有权归属，里程碑付款与未来收益分成的具体约定及对发行人经营业绩的影响，各研发项目相关支出的会计处理及是否符合《企业会计准则》的规定；（2）于光婕、邹雪梅曾于发行人处任职的原因，TCR-T 细胞治疗药品合作研发项目的具体阶段性研发成果，发行人是否具备独立开展后续研发的技术能力及人员储备，该项目的后续研发进展情况。

请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、各合作研发项目的主要条款，包括但不限于预付款、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、知识产权和其他研发成果所有权归属，里程碑付款与未来收益分成的具体约定及对发行人经营业绩的影响，各研发项目相关支出的会计处理及是否符合《企业会计准则》的规定

（一）各合作研发项目的主要条款，包括但不限于预付款、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、知识产权和其他研发成果所有权归属

1、发行人与 CytoImmune 合作协议的主要条款

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，协议的

主要条款已申请豁免披露。

2、发行人与上海科技大学合作协议的主要条款

2020 年 12 月，发行人与上海科技大学签署《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，协议的主要条款已申请豁免披露。

3、发行人与镔铁生物合作协议的主要条款

2021 年 1 月，发行人与镔铁生物签署《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，协议的主要条款已申请豁免披露。

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，希望后续自主开展 TCR-T 研发，节省研发成本并加快研发成效，发行人经与镔铁生物协商一致签署《补充协议》在接收镔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，补充协议的主要条款已申请豁免披露。

截至 2022 年 6 月 9 日，镔铁生物已完成交付上述成果，双方的研发合作已完成。

（二）里程碑付款与未来收益分成的具体约定及对发行人经营业绩的影响

1、发行人与 CytoImmune 的合作研发

报告期内，发行人未向 Cytolmmune 支付任何费用。截至报告期末，双方合作研发的靶向 FLT3 的 CAR-T 在研产品处于早期临床前研究阶段，计划 2025 年提交 IND，协议约定无里程碑条款，且预计未来 3-5 年触发收益分成条款的可能性较低，因此预计不会对发行人经营业绩产生重大影响。

2、发行人与上海科技大学的合作研发

报告期内，发行人于 2021 年 4 月支付前期预付款 20 万元，**2022 年 11 月支付第二笔预付款 30 万元，**并于**支付**当期全额计入研发费用。除此之外，发行人尚未发生其他相关合同费用。截至报告期末，该合作研发仍处于临床前早期实验数据分析阶段，报告期内及预计未来 3-5 年触发销售里程碑或收益分成条款的可能性较低，因此预计不会对发行人经营业绩产生重大影响。

3、发行人与镔铁生物的合作研发

报告期内，发行人已于 2021 年 2 月支付前期预付款 400 万元，并于当期全额计入研发费用。除此之外，发行人尚未发生其他相关合同费用。2022 年 6 月，双方签署《补充协议》在接收镔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，合作已完成，未来不再涉及里程碑付款与收益分成。

（三）各研发项目相关支出的会计处理及是否符合《企业会计准则》的规定

根据《企业会计准则第 6 号——无形资产（2006）》的规定，企业内部研究开发项目的支出，应当区分研究阶段支出与开发阶段支出。研究是指为获取并理解新的科学或技术知识而进行的独创性的有计划调查。开发是指在进行商业性生产或使用前，将研究成果或其他知识应用于某项计划或设计，以生产出新的或具有实质性改进的材料、装置、产品等。企业内部研究开发项目研究阶段的支出，应当于发生时计入当期损益；企业内部研究开发项目开发阶段的支出，同时满足下列条件的，才能确认为无形资产：

1、完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性；

2、具有完成该无形资产并使用或出售的意图；

3、无形资产产生经济利益的方式，包括能够证明运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场，无形资产将在内部使用的，能够证明其有用性；

4、有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产；

5、归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。

发行人对于无形资产的会计政策规定：内部研究开发项目支出根据其性质以及研发活动最终形成无形资产是否具有较大不确定性，被分为研究阶段支出和开发阶段支出。研究阶段的支出中，临床前试验费和临床试验费按照相关服务项目进度为基础予以确认，计入当期损益；材料费用、相关职工薪酬费用以及折旧与摊销费用等于发生时计入当期损益；开发阶段的支出，同时满足上述五项资本化条件的，予以资本化；不满足上述条件的开发支出，于发生时计入当期损益。以前期间已计入损益的开发支出不在以后期间重新确认为资产。已资本化的开发阶段的支出在资产负债表上列示为开发支出，自该项目达到预定用途之日起转为无形资产。发行人的会计政策符合企业会计准则的相关规定。

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，发行人合作研发项目已支付款项、服务及损益确认情况如下：

单位：万元

合作研发项目	已支付的款项	服务提供及损益确认的期间	费用科目
CytoImmune《License Agreement》	未发生相关支出	不适用	不适用
上科大《专利授权许可协议》	20.00	2021 年度	研发费用
	30.00	**2022 年度**	**研发费用**
镔铁生物《项目开发合作合同》	400.00	2021 年度	研发费用

综上，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。

二、于光婕、邹雪梅曾于发行人处任职的原因，TCR-T 细胞治疗药品合作研发项目的具体阶段性研发成果，发行人是否具备独立开展后续研发的技术能力及人员储备，该项目的后续研发进展情况

（一）于光婕、邹雪梅曾于发行人处任职的原因

于光婕及邹雪梅均于 2021 年以前曾就职于发行人处从事研发工作，两人于发行人处具体任职情况如下：

姓名	入职时间	离职时间	在职期间主要工作
于光婕	2019 年 11 月	2021 年 1 月	CAR-T、TCR-T 等细胞治疗产品的早期药物探索发现
邹雪梅	2016 年 8 月	2021 年 1 月	

2021 年 1 月，于光婕及邹雪梅因个人原因，从发行人处离职后创业，设立镔铁生物，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；考虑镔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，决定与镔铁生物针对 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，希望后续自主搭建平台开展 TCR-T 研发。因此，发行人经与镔铁生物协商一致签署《补

充协议》，于接收镔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，镔铁生物基于合同约定交付发行人针对 KRAS 突变为靶点的 TCR-T 阶段性研究成果。

（二）TCR-T 细胞治疗药品合作研发项目的具体阶段性研发成果，发行人是否具备独立开展后续研发的技术能力及人员储备，该项目的后续研发进展情况

在签署《补充协议》之后，镔铁生物向发行人交付了 TCR-T 细胞治疗药品合作研发项目的两项体外初步试验验证数据，主要包括：

1、体外初步试验验证数据 I：TCR 质粒构建、病毒包装、转导报告细胞后进行多肽反应实验、特定四聚体结合实验；

2、体外初步试验验证数据 II：转导健康供者来源 PBMC 后进行多肽反应实验，特定四聚体结合实验以及靶细胞识别功能实验。

发行人核心技术人员研发高级总监王海鹰于 KRAS TCR-T 项目合作之初就作为项目负责人参与其中，现已接收镔铁生物交付的全部试验数据，并着手持续推进相关研发工作。此外，为确保 KRAS TRC-T 项目未来的体内验证试验及研究者临床试验等相关工作的顺利实施，发行人预计将持续增加相关研发人员储备以及研发投入。

截至本问询回复出具日，发行人的 KRAS TCR-T 项目处于早期探索性研究阶段。发行人拟对 KRAS TCR-T 项目进行独立研究，研究总体分为三个阶段：第一阶段拟进行早期研究，在镔铁生物交付数据的基础上开展进一步数据验证研究，完成针对 KRAS 突变的 TCR 单细胞测序、合成 TCR 并构建病毒载体、体外验证 KRAS TCR-T 功能等相关研究。第二阶段拟进行 IND 申报研究，完成体内功能验证、毒理试验、药理试验等。第三阶段拟进行临床研究，开展 I 期临床试验、II 期临床试验。

综上，发行人 KRAS TCR-T 项目处于早期探索性研究阶段，具备独立开展后续研发的技术能力，并已制定了 KRAS TCR-T 项目的相关研发准备和开展计划。

三、请保荐机构、申报会计师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、取得发行人与 CytoImmune、上科大、镔铁生物签署的合作研发协议，分析条款约定和主要里程碑付款节点，对前述合作方进行访谈确认合作研发项目的真实性；

2、访谈发行人研发部负责人、财务负责人，了解合作项目的研发进展，查阅项目资料，分析里程碑付款与未来收益分成的具体约定及对发行人经营业绩的影响；

3、了解、评价有关研发支出的内部控制，并对其是否有效运行进行测试；

4、了解发行人合作研发项目的会计政策及报告期内的会计处理，检查合同义务、付款条款及银行回单，结合合同约定的里程碑付款节点分析是否达到支付条件，复核相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定；

5、获取并查阅于光婕、邹雪梅与发行人签署的劳动合同、离职文件等；

6、对发行人人力资源部进行访谈，了解于光婕、邹雪梅于发行人处任职时主要负责的项目以及离职原因；

7、访谈发行人研发部负责人、财务部负责人，了解 TCR-T 细胞治疗药品研发进展及后续研发计划、预算计划，评估发行人独立开展后续研发的能力及可行性。

就上述问题，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、了解、评价有关研发支出的内部控制，并对其是否有效运行进行测试；

2、获取发行人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；

3、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进展情况，评估对发行人经营业绩的影响；

4、了解发行人研发投入归集和核算方法，检查特许权使用及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；

5、针对报告期内大额的特许权使用及开发合同费用支出，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；

6、获取并查阅于光婕、邹雪梅与发行人签署的劳动合同、竞业限制协议等相关文件，并访谈于光婕确认发行人与镔铁生物合作研发的真实性等相关情况；

7、对发行人人力资源部门经理进行访谈，了解于光婕、邹雪梅于发行人处任职时主要负责的项目以及离职原因；

8、访谈发行人研发部负责人、财务部负责人，了解 TCR-T 细胞治疗药品研发进展

及后续研发计划、预算计划，评估发行人独立开展后续研发的能力及可行性。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人对合作研发项目的条款披露准确，里程碑付款与未来收益分成的约定对发行人报告期内及预计未来 3-5 年经营业绩不存在重大影响，研发项目支出的会计处理符合《企业会计准则》的有关规定。

2、于光婕及邹雪梅均于 2021 年以前曾就职于发行人处，从事研发工作。发行人 KRAS TCR-T 项目处于早期探索性研究阶段，具备独立开展后续研发的技术能力，并已制定了 KRAS TCR-T 项目的相关研发准备和开展计划。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人说明中对合作研发项目的条款披露、里程碑付款与未来收益分成的约定对发行人经营业绩的影响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了解的信息一致；发行人对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。

2、发行人说明中关于于光婕、邹雪梅曾于发行人处任职的原因，TCR-T 细胞治疗药品合作研发项目的具体阶段性研发成果，发行人是否具备独立开展后续研发的技术能力及人员储备及该项目的后续研发进展情况的相关说明与我们在审计申报财务报表及执行核查程序中取得的资料及了解的信息一致。

问题十二 关于股份支付

根据招股说明书和保荐工作报告，（1）报告期内，上海睽同为发行人员工持股平台；（2）报告期各期，发行人股份支付费用分别为 1,316.07 万元、694.40 万元、1,786.17 万元及 661.43 万元；（3）2021 年 3 月，发行人对 2018 年股权激励计划进行修订，将原授予对象的股票期权全部行权，同时将激励股权转换为限制性股票。在新修订的股权激励计划中，授予人员（除离职人员外）、行权价格及授予份额较 2018 年股权激励计划未变化；（4）报告期内发行人存在原始财务报表与申报财务报表的差异调整，主要系 2020 年对以前年度实施的股权激励计划所涉及的股权激励费用进行入账。

请发行人说明：（1）持股平台人员实际出资、出资来源和任职情况，是否存在非员工出资，如存在，说明合理性；（2）2021 年修改原股权激励计划的原因；（3）对激励对象离职后回购价格和回购期限的相关约定，报告期内激励对象离职及股份转让情况，是否与协议约定一致；（4）股权激励计划修改前后，服务期的判断是否准确，股份支付费用具体计算过程及依据，相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定；（5）2020 年前未对股权激励计划所涉及的股权激励费用进行入账的原因，相关入账调整是否符合《企业会计准则》的相关规定。

请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、持股平台人员实际出资、出资来源和任职情况，是否存在非员工出资，如存在，说明合理性

发行人通过员工持股平台上海睽同实施股权激励。2019 年 7 月，上海觉海、李国清、李国顺及陈良和共同出资设立上海睽同，上海睽同设立后自上海觉海处受让达生有限 900 万元出资（该部分出资已完成实缴，且转让前后上海睽同和上海觉海的份额持有人以及持有比例一致，不涉及股份支付）。此后其他获授激励股权的员工通过自李国顺处受让上海睽同合伙企业份额的方式取得激励股权，激励对象通过持有上海睽同的份额间接持有发行人股权。

截至本问询回复出具日，上海睽同持有发行人 9.1585%股份，上海睽同合伙人的出资来源均为自有或自筹资金，各合伙人的实际出资及于发行人处任职情况具体如下：

序号	合伙人	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	协议约定对价（万元）	实际支付对价（万元）	职务或任职部门
1	翁建宇	18.1800	18.1800	18.1800	18.1800	供应链及工程管理部
2	李国清	267.3000	267.3000	-	-	副董事长、副总经理
3	黄飞	180.0000	180.0000	0.0001	0.0001	董事、总经理
4	陈良和	98.1000	98.1000	-	-	-
5	李国顺	88.3200	88.3200	-	-	董事长
6	何凤	24.9600	24.9600	24.9600	24.9600	质量部
7	李国栋	18.0000	18.0000	48.6000	48.6000	副总经理
8	张晓东	18.0000	18.0000	60.8400	60.8400	注册部
9	王丹红	18.0000	18.0000	48.6000	48.6000	医学部
10	仇英德	18.0000	18.0000	18.0000	18.0000	董事会秘书
11	王海鹰	12.0000	12.0000	12.0000	12.0000	研发部
12	孙雪冬	11.5800	11.5800	39.1404	39.1404	医学部
13	黄涛	9.0000	9.0000	9.0000	9.0000	行政人事部
14	游燕珠	9.0000	9.0000	9.0000	9.0000	财务部
15	李立	8.5200	8.5200	23.0040	23.0040	综合管理部
16	孙玮	8.5200	8.5200	23.0040	23.0040	医学部
17	罗净	8.5200	8.5200	23.0040	23.0040	质量部
18	孔波	7.6800	7.6800	25.9584	25.9584	医学部
19	项方	7.6800	7.6800	25.9584	25.9584	医学部
20	刘翠翠	7.6800	7.6800	25.9584	25.9584	注册部
21	杨艳梅	7.6800	7.6800	25.9584	25.9584	药学及技术运营部
22	朱照锦	7.6800	7.6800	25.9584	25.9584	财务负责人
23	程萍	7.6800	7.6800	25.9584	25.9584	项目管理部
24	吉利	4.2600	4.2600	11.5020	11.5020	品牌部
25	汪晓琳	4.2600	4.2600	11.5020	11.5020	行政人事部
26	俞平	4.2600	4.2600	11.5020	11.5020	采购部
27	蔡建煌	4.2600	4.2600	11.5020	11.5020	财务部
28	赵威	4.2600	4.2600	11.5020	11.5020	药学及技术运营部
29	陈耀祖	4.2600	4.2600	11.5020	11.5020	战略发展部
30	姜华	4.2600	4.2600	11.5020	11.5020	生产部
31	秦姗姗	4.2600	4.2600	11.5020	11.5020	生产部

序号	合伙人	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	协议约定对价（万元）	实际支付对价（万元）	职务或任职部门
32	周全	3.8400	3.8400	12.9792	12.9792	生产部
合计		**900.0000**	**900.0000**	-	-	

注：李国顺、李国清及陈良和分别于上海睽同设立时认缴出资 534.6000 万元、267.3000 万元及 89.1000 万元，持有上海睽同共 891.0000 万元的合伙份额，相关出资额均已实缴。后续李国顺分批向合计 37 名激励对象转让 514.7400 万元合伙份额，并受让了 8 名离职员工转回的合伙份额合计 68.4600 万元

截至本问询回复出具日，员工持股平台上海睽同的合伙人中发行人自然人股东陈良和、实际控制人及董事长李国顺未与发行人签订全日制劳动合同，非发行人员工。除该情形外，上海睽同的合伙人均为与发行人签订全日制劳动合同的员工。

李国顺系发行人董事长、实际控制人并作为合伙人之一出资设立了上海睽同，后续李国顺根据股权激励的安排将其持有员工持股平台的份额陆续转让予其他激励对象，并承接了激励对象离职转回的员工持股平台的份额。陈良和系发行人主要创始人并作为合伙人之一出资设立了上海睽同，后续通过上海睽同内部合伙份额转让另行取得了一部分激励股权。陈良和曾经担任达生有限董事，后期退出发行人董事会，目前仍然担任子公司达生制药、恒润生源的监事。综上，发行人持股平台中非员工合伙人出资入伙具有合理性。

二、2021 年修改原股权激励计划的原因

发行人于 2018 年 1 月制定并实施《上海恒润达生生物科技有限公司之股权激励计划》（以下简称“原股权激励计划”），并于 2018 年度、2019 年度、2020 年度分三批向发行人员工发放一定数量的股票期权。2021 年初，发行人启动 A 股科创板 IPO 计划。考虑到 A 股上市对于股权清晰的要求，以及员工直接持股有利于提升其积极性，发行人于 2021 年 3 月将原股权激励计划修改为《上海恒润达生生物科技有限公司之股权激励计划（2021 年修订）》（以下简称“新股权激励计划”），将原股票期权全部调整为限制性股票，并结合发行人业务进展设置解锁条件。

三、对激励对象离职后回购价格和回购期限的相关约定，报告期内激励对象离职及股份转让情况，是否与协议约定一致

（一）对激励对象离职后回购价格和回购期限的相关约定

1、原股权激励计划对离职回购的相关约定

原股权激励计划中将激励对象的离职分为恶意离职和正常离职，其中恶意离职包括员工泄露发行人商业秘密等情形，其他情形为正常离职，相应对离职回购的约定如下：

激励对象如果恶意离职，对于其未行权的激励股权应全部作废、已行权的激励股权无条件以实际行权价格扣除相应赔偿金后全部转让给持股平台的创始股东出让人；如果激励对象在恶意离职之前已经处置其激励股权，发行人有权就激励对象处置该等员工激励股权取得的全部收益进行追索，激励对象应根据要求将该等收益全额向发行人返还。

激励对象如果正常离职，其未行权的员工激励股权，应全部作废；已行权的员工激励股权，按以下规则处理：（1）上市前正常离职：在激励对象在离职日前一自然年度，发行人实现了约定的里程碑业绩考核目标，其已行权的激励股权应根据不同的工作年限低价由持股平台的创始股东出让人进行回购。（2）上市后正常离职：发行人可协助激励对象出售其已行权的激励股权，并将收获收益支付予激励对象，由此产生的税负由激励对象承担。

2、新股权激励计划对离职回购的相关约定

根据新股权激励计划的相关约定，锁定期内，激励对象离职退出发行人触发回购的原因分为两种类型，回购的约定具体如下：

（1）触发回购的原因适用情形及对应的回购价格：

触发回购原因	适用情形	回购价格
A 类	激励对象死亡； 激励对象丧失全部或者部分民事行为能力； 与公司协商一致提前离职； 不符合股权激励计划的激励对象的标准	按照已支付的行权交易对价乘以 8%的年利率，并扣除合伙企业截至回购事项发生时间对激励对象已累计分配的利润进行回购
B 类	激励对象不按照规定期限支付的受让款； 未能完成业绩考核要求； 激励对象有触犯法律、违反职业道德，泄露公司机密的行为； 违反劳动合同约定、以及竞业禁止的约定； 激励对象单方解除劳动合同；	按照已支付的行权交易对价并扣除合伙企业截至回购事项发生时间对激励对象已累计分配的利润进行回购

触发回购原因	适用情形	回购价格
	激励对象不能胜任岗位要求、考核不合格或者违反公司纪律而被公司解聘、开除等； 私自转让合伙权益份额、或者用于担保或者偿债； 因故意或重大过失给公司造成损失； 违反合伙协议或者法律法规的除名退伙事项； 违反合伙协议、股权激励计划或者股权激励计划相关签署文件中约定的事项； 对公司或者合伙企业的利益产生重大不利影响或者导致其持有的合伙权益未能实现激励目的	

（2）锁定期内不同阶段的离职触发回购的事项，对应的回购比例列示如下：

<table>
<tr><th>阶段</th><th>触发回购原因</th><th>回购方及回购比例</th></tr>
<tr><td>上市前</td><td>A 类及 B 类</td><td>由原出让方 100%回购</td></tr>
<tr><td rowspan="2">上市后 36 个月内</td><td>A 类</td><td>由原出让方按如下不同的比例回购，剩余部分属于激励对象所有：
<table>
<tr><th>类型</th><th>上市后 12 个月内</th><th>上市后 24 个月内</th><th>上市后 36 个月内</th></tr>
<tr><td>第一批激励对象</td><td>14%</td><td>12%</td><td>10%</td></tr>
<tr><td>第二批激励对象</td><td>35%</td><td>30%</td><td>25%</td></tr>
<tr><td>第三批激励对象</td><td>56%</td><td>48%</td><td>40%</td></tr>
</table>
举例：第一批激励对象于上市后 12 个月内触发回购，由出让方回购 14%，剩余 86%归属于激励对象</td></tr>
<tr><td>B 类</td><td>由原出让方 100%回购</td></tr>
<tr><td>上市后 36 个月后</td><td>A 类及 B 类</td><td>激励对象获得 100%的权益</td></tr>
</table>

注：第一批、第二批及第三批激励对象分别为原股权激励计划于 2018 年 1 月 1 日、2019 年 1 月 1 日及 2020 年 10 月 1 日授予股票期权的激励对象，下同

（二）报告期内激励对象离职及股份转让情况，是否与协议约定一致

截至 2021 年 3 月新股权激励计划实施前，原股权激励计划下激励对象合计离职 4 人，但由于离职人员均未行权，不存在离职后股份转让情况。

自 2021 年 3 月新股权激励计划实施起，新股权激励计划下激励对象合计离职 8 人，股份转让情况如下：

所属批次	离职人员	离职时间	回购情况说明	是否与协议约定一致
第一批	张红武	2021 年 7 月	上市前均为 A 类原因离职，因此由原出让方按照已支付的行权交易对价乘以 8%的年利率，并扣除合伙企业	是
第一批	韦宝锋	2021 年 7 月		是
第三批	刘平磊	2021 年 5 月		是

所属批次	离职人员	离职时间	回购情况说明	是否与协议约定一致
第三批	张德鹏	2021 年 5 月	截至回购事项发生时间对激励对象已累计分配的利润进行回购	是
第三批	刘芳	2021 年 9 月		是
第三批	王赛赛	2022 年 1 月		是
第三批	刘翔	2022 年 2 月		是
第三批	彭涛	2022 年 2 月		是

四、股权激励计划修改前后，服务期的判断是否准确，股份支付费用具体计算过程及依据，相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定

（一）股权激励计划修改前后的服务期判断及分析

根据《企业会计准则第 11 号——股份支付》的规定，等待期是指可行权条件得到满足的期间。可行权条件为规定服务期间的股份支付，等待期为授予日至可行权日的期间；可行权条件为规定业绩的股份支付，应当在授予日根据最可能的业绩结果预计等待期的长度。可行权日，是指可行权条件得到满足、职工和其他方具有从企业取得权益工具或现金的权利的日期。

根据财政部于 2021 年 5 月发布的《股份支付准则应用案例——以首次公开募股成功为可行权条件》，若按照股权激励计划的约定，员工须服务至公司成功完成首次公开募股，否则其持有的股份将以原认购价回售给公司或实际控制人等相关方，则表明员工须完成规定的服务期限方可从股权激励计划中获益，属于可行权条件中的服务期限条件，成功完成首次公开募股属于可行权条件中业绩条件的非市场条件，公司应当合理估计未来成功完成首次公开募股的可能性及完成时点，将授予日至该时点的期间作为等待期。

基于上述要求，对发行人股权激励计划修改前后的服务期判断及分析如下：

1、股权激励计划修改前服务期约定及分析

根据原股票期权计划的约定，授予期权持有者股票期权的等待期不超过 4 年，每期行权日间隔年限原则上为 1 年，每期可行权比例分别为期权授予总量的 20%（第一期）、30%（第二期）、30%（第三期）及 20%（第四期）。若员工在发行人成功完成上市之前离职，则触发低价回购的相关约定，因此每期可行权的期权对应的等待期为授予日至公司成功上市日期间或授予日至各期可行权截止日期间两者孰长，股份支付费用应当在

等待期内分摊确认。

在等待期内每个资产负债表日，发行人合理估计上市时间点，对等待期的判断具体如下：

（1）2020 年 7 月前，发行人预估上市时间为 2021 年 12 月 31 日，各个批次的等待期的判断如下：

类型	授予日	解锁比例	可行权截止日	上市成功日	摊销截止日
第一批激励对象	2018 年 1 月 1 日	20%	2019 年 1 月 1 日	2021 年 12 月 31 日	2021 年 12 月 31 日
		30%	2020 年 1 月 1 日		2021 年 12 月 31 日
		30%	2021 年 1 月 1 日		2021 年 12 月 31 日
		20%	2022 年 1 月 1 日		2022 年 1 月 1 日
第二批激励对象	2019 年 1 月 1 日	20%	2020 年 1 月 1 日		2021 年 12 月 31 日
		30%	2021 年 1 月 1 日		2021 年 12 月 31 日
		30%	2022 年 1 月 1 日		2022 年 1 月 1 日
		20%	2023 年 1 月 1 日		2023 年 1 月 1 日
第三批激励对象	尚未授予				

注：摊销截止日为可行权截止日与上市成功日孰长，下同

（2）2020 年 7 月，发行人根据战略规划，将预估上市时间调整为 2022 年 12 月 31 日，各个批次调整后的等待期的判断如下：

类型	授予日	解锁比例	可行权截止日	上市成功日	摊销截止日
第一批激励对象	2018 年 1 月 1 日	20%	2019 年 1 月 1 日	2022 年 12 月 31 日	2022 年 12 月 31 日
		30%	2020 年 1 月 1 日		2022 年 12 月 31 日
		30%	2021 年 1 月 1 日		2022 年 12 月 31 日
		20%	2022 年 1 月 1 日		2022 年 12 月 31 日
第二批激励对象	2019 年 1 月 1 日	20%	2020 年 1 月 1 日		2022 年 12 月 31 日
		30%	2021 年 1 月 1 日		2022 年 12 月 31 日
		30%	2022 年 1 月 1 日		2022 年 12 月 31 日
		20%	2023 年 1 月 1 日		2023 年 1 月 1 日
第三批激励对象	2020 年 10 月 1 日	20%	2021 年 10 月 1 日		2022 年 12 月 31 日
		30%	2022 年 10 月 1 日		2022 年 12 月 31 日
		30%	2023 年 10 月 1 日		2023 年 10 月 1 日

类型	授予日	解锁比例	可行权截止日	上市成功日	摊销截止日
		20%	2024 年 10 月 1 日		2024 年 10 月 1 日

2、股权激励计划修改后服务期约定及分析

2021 年 3 月，发行人修改的股权激励计划将原来的股票期权调整为限制性股票，相应各批次的等待期均进行了延长，各个批次修改前后的等待期分析如下：

类型	授予日	归属比例	修改前	修改后	结论
第一批激励对象	2018 年 1 月 1 日	20%	上市成功日时，全部解锁	上市成功日时，立即解锁比例 0%，所有份额均在上市日后 36 个月内分批解锁	等待期延长，不利于职工的修改，核算时不予考虑
		30%			
		30%			
		20%			
第二批激励对象	2019 年 1 月 1 日	20%	上市成功日时，全部解锁	上市成功日时，立即解锁比例 0%，2023 年 1 月 1 日解锁比例 65%，剩余 35%的份额均在上市日后 12 个月至 36 个月期间内分批解锁	
		30%			
		30%			
		20%	2023 年 1 月 1 日全部解锁		
第三批激励对象	2020 年 10 月 1 日	20%	上市成功日时，全部解锁	上市成功日时解锁比例 0%，2023 年 10 月 1 日累计解锁比例为 44%，2024 年 10 月 1 日累计解锁比例为 52%，剩余份额在上市后 24 个月至 36 个月内解锁	
		30%			
		30%	2023 年 10 月 1 日全部解锁，累计解锁 80%		
		20%	2024 年 10 月 1 日全部解锁，累计归属 100%		

注：2021 年 3 月，发行人预计上市成功日为 2022 年 12 月 31 日

根据《企业会计准则第 11 号——股份支付》的规定，企业在修改股份支付计划条款时，如果修改增加了所授予权益工具的公允价值，需根据修改前后的权益工具在修改日公允价值之间的差额相应确认取得服务的增加。如果按照有利于职工的方式修改可行权条件，企业应按照修改后的可行权条件核算；如果企业以不利于职工的方式修改可行权条件，核算时不予以考虑，除非公司取消了部分或全部已授予的权益工具。

根据上表分析结果，修改后的股权激励计划均将等待期延长，为不利于职工的修改，因此股份支付费用的等待期仍维持原期权计划的约定。

2021 年 12 月，发行人结合市场上上市案例的审核周期，将预估上市时间调整为 2023 年 6 月 30 日，各个批次调整后的等待期的判断如下：

类型	授予日	解锁比例	可行权截止日	上市成功日	摊销截止日
第一批激励对象	2018 年 1 月 1 日	20%	2019 年 1 月 1 日	2023 年 6 月 30 日	2023 年 6 月 30 日
		30%	2020 年 1 月 1 日		2023 年 6 月 30 日
		30%	2021 年 1 月 1 日		2023 年 6 月 30 日
		20%	2022 年 1 月 1 日		2023 年 6 月 30 日
第二批激励对象	2019 年 1 月 1 日	20%	2020 年 1 月 1 日		2023 年 6 月 30 日
		30%	2021 年 1 月 1 日		2023 年 6 月 30 日
		30%	2022 年 1 月 1 日		2023 年 6 月 30 日
		20%	2023 年 1 月 1 日		2023 年 6 月 30 日
第三批激励对象	2020 年 10 月 1 日	20%	2021 年 10 月 1 日		2023 年 6 月 30 日
		30%	2022 年 10 月 1 日		2023 年 6 月 30 日
		30%	2023 年 10 月 1 日		2023 年 10 月 1 日
		20%	2024 年 10 月 1 日		2024 年 10 月 1 日

综上，发行人股权激励计划修改前后，服务期的判断准确。

（二）股份支付费用计算的过程及依据

于 2018 年 1 月 1 日至 2020 年 10 月 1 日之间授予的股份期权，发行人采用收益法对公司股东的全部权益进行评估，评估价值与最近一轮融资价格接近。发行人采用 Black-Scholes 期权定价模型确定股份支付的公允价值，金证（上海）资产评估有限公司于 2021 年 5 月 25 日出具 “金证评报字（2021）第 0105 号”《资产估值报告》，对发行人 2018 年 1 月 1 日至 2020 年 10 月 1 日向员工授予的股票期权公允价值进行了评估。

发行人的股票期权激励计划中完成等待期内的服务方可行权的部分，每批次期权的公允价值于可行权前在等待期内平均分摊，计算方式为：本期应计入的股份支付费用=考虑可行权数量后的各归属期股票期权的公允价值*本期摊销天数*摊销系数。若上市估计日调整导致等待期变更，当期应确认的股份支付费用=截至当期累计应确认的股份支付费用减去前期累计已确认的金额。

1、2020 年 7 月前，发行人上市估计日为 2021 年 12 月 31 日，各归属期的股票期权对应的摊销期汇总如下：

授予日（摊销起始日）	可行权比例	股票期权的公允价值（万元）	摊销截止日	总摊销天数	摊销系数
2018 年 1 月 1 日	20%	773.57	2021 年 12 月 31 日	1459	1/1459

授予日（摊销起始日）	可行权比例	股票期权的公允价值（万元）	摊销截止日	总摊销天数	摊销系数
	30%	1,162.09	2021 年 12 月 31 日	1459	1/1459
	30%	1,163.40	2021 年 12 月 31 日	1459	1/1459
	20%	776.76	2022 年 1 月 1 日	1460	1/1460
2019 年 1 月 1 日	20%	380.99	2021 年 12 月 31 日	1094	1/1094
	30%	574.08	2021 年 12 月 31 日	1094	1/1094
	30%	576.69	2022 年 1 月 1 日	1095	1/1095
	20%	386.19	2023 年 1 月 1 日	1460	1/1460
2020 年 10 月 1 日	尚未授予				

2、2020 年 7 月，发行人上市估计日调整为 2022 年 12 月 31 日，各归属期的股票期权对应的摊销期汇总如下：

授予日（摊销起始日）	可行权比例	股票期权的公允价值（万元）	摊销截止日	总摊销天数	摊销系数
2018 年 1 月 1 日	20%	773.57	2022 年 12 月 31 日	1824	1/1824
	30%	1,162.09	2022 年 12 月 31 日	1824	1/1824
	30%	1,163.40	2022 年 12 月 31 日	1824	1/1824
	20%	776.76	2022 年 12 月 31 日	1824	1/1824
2019 年 1 月 1 日	20%	380.99	2022 年 12 月 31 日	1459	1/1459
	30%	574.08	2022 年 12 月 31 日	1459	1/1459
	30%	576.69	2022 年 12 月 31 日	1459	1/1459
	20%	386.19	2023 年 1 月 1 日	1460	1/1460
2020 年 10 月 1 日	20%	850.27	2022 年 12 月 31 日	820	1/820
	30%	1,279.11	2022 年 12 月 31 日	820	1/820
	30%	1,282.46	2023 年 10 月 1 日	1094	1/1094
	20%	857.67	2024 年 10 月 1 日	1460	1/1460

3、2021 年 12 月，发行人上市估计日调整为 2023 年 6 月 30 日，各归属期的股票期权对应的摊销期汇总如下：

授予日（摊销起始日）	可行权比例	股票期权的公允价值（万元）	摊销截止日	总摊销天数	摊销系数
2018 年 1 月 1 日	20%	773.57	2023 年 6 月 30 日	2005	1/2005
	30%	1,162.09	2023 年 6 月 30 日	2005	1/2005

授予日（摊销起始日）	可行权比例	股票期权的公允价值（万元）	摊销截止日	总摊销天数	摊销系数
	30%	1,163.40	2023 年 6 月 30 日	2005	1/2005
	20%	776.76	2023 年 6 月 30 日	2005	1/2005
2019 年 1 月 1 日	20%	380.99	2023 年 6 月 30 日	1640	1/1640
	30%	574.08	2023 年 6 月 30 日	1640	1/1640
	30%	576.69	2023 年 6 月 30 日	1640	1/1640
	20%	386.19	2023 年 6 月 30 日	1640	1/1640
2020 年 10 月 1 日	20%	850.27	2023 年 6 月 30 日	1001	1/1001
	30%	1,279.11	2023 年 6 月 30 日	1001	1/1001
	30%	1,282.46	2023 年 10 月 1 日	1094	1/1094
	20%	857.67	2024 年 10 月 1 日	1460	1/1460

报告期内，发行人各批次的股票期权的股份支付费用计算结果列示如下：

单位：万元

类型	授予日	归属比例	股票期权的公允价值	2022 年度	2021 年度	2020 年度
第一批激励对象	2018/1/1	20%	773.57	**133.42**	92.56	70.12
		30%	1,162.09	**200.43**	139.05	105.33
		30%	1,163.40	**200.65**	139.21	105.45
		20%	776.76	**133.97**	92.94	70.67
第二批激励对象	2019/1/1	20%	380.99	**80.55**	59.82	59.08
		30%	574.08	**121.38**	90.14	89.03
		30%	576.69	**121.93**	90.55	89.61
		20%	386.19	**81.65**	60.77	91.97
第三批激励对象	2020/10/1	20%	850.27	**294.54**	277.52	89.64
		30%	1,279.11	**443.09**	417.49	134.85
		30%	1,282.46	**406.48**	405.37	101.34
		20%	857.67	**204.26**	203.14	50.78
离职冲回			-	**-844.08**	-625.60	-363.47
股份支付费用总额及各年度摊销费用额			**10,063.29**	**1,578.26**	**1,442.96**	**694.40**
其中：管理费用			-	**549.05**	457.16	212.93
研发费用			-	**1,029.21**	985.80	481.47

注：上述计算表已考虑了激励对象未来离职率估计的影响

（三）相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定

根据《企业会计准则第 11 号——股份支付》的规定，股份支付分为以权益结算的股份支付和以现金结算的股份支付。以权益结算的股份支付换取职工提供服务的，以授予职工权益工具的公允价值计量。授予后立即可行权的，在授予日按照公允价值计入当期损益，相应增加资本公积；完成等待期内的服务或达到规定业绩条件才可行权的，在等待期内每个资产负债表日，根据最新取得的可行权职工人数变动、是否达到规定业绩条件等后续信息对可行权权益工具数量作出最佳估计，并以此为基础，按照授予日的公允价值，将当期取得的服务计入当期损益。

根据《企业会计准则第 11 号——股份支付会计准则讲解》的规定，如果企业以减少股份支付公允价值总额的方式或其他不利于职工的方式修改条款和条件，企业仍应继续对取得的服务进行会计处理，如同该变更从未发生，除非企业取消了部分或全部已授予的权益工具。例如：如果企业以不利于职工的方式修改了可行权条件，如延长等待期、增加或变更业绩条件（而非市场条件），企业在处理可行权条件时，不应当考虑修改后的可行权条件。

发行人实施的股票期权计划及限制性股票计划均作为以权益结算的股份支付进行核算。

根据上述规定，发行人结合股权激励计划的条款约定，将以权益结算的股份支付费用按照授予日的公允价值在等待期内直线摊销；于每个资产负债表日，发行人合理估计上市成功日的时间点，并根据上市时间重新确定等待期的长度，确认当期应确认的股权激励费用，并根据激励对象的岗位职责和具体的工作内容分别计入各期管理费用、研发费用。2021 年 3 月发行人对原股权激励计划进行修订，将原来的股票期权的等待期进行了延长，由于等待期延长为不利于职工的修改，因此股份支付费用的摊销期仍维持原期权计划的约定。

综上，发行人对于存在服务期的股权激励，合理估计等待期长度，并在服务期各期准确确认的员工服务费用；股份支付费用按服务期进行分摊确认计入各期损益，并根据激励对象的岗位职责和具体的工作内容计入合适的会计科目，符合会计准则的规定。

五、2020 年前未对股权激励计划所涉及的股权激励费用进行入账的原因，相关入账调整是否符合《企业会计准则》的相关规定

根据发行人2018年至2020年实施的股权激励计划以及历史期间员工低价受让公司股份所形成的股份支付的具体约定，2018 年度及 2019 年度应入账的合并及公司股权激励费用分别为：

单位：万元

报表层面	截至 2019 年末累计	2019 年度	2018 年度
合并报表	2,500.37	1,316.07	1,184.30
母公司报表	2,233.19	1,048.89	1,184.30

由于股权激励费用的会计处理相对复杂，且包含复杂的会计估计，因此发行人实施的股权激励计划的股份支付费用于 2020 年度前未进行入账，将截至 2019 年末累计的股份支付费用在 2020 年度一并进行入账。在上市辅导阶段，发行人对前期制定的股权激励方案条款进行了梳理，因此于申报报表将 2019 年度、2020 年度股份支付费用金额进行调整，对 2019 年度合并报表及母公司报表费用科目分别调增 1,316.07 万元、1,048.89 万元，对 2020 年度合并报表及母公司报表费用科目分别调减 2,500.37 万元、2,233.19 万元。2021 年度及 **2022 年度**，发行人原始报表与申报报表已不存在差异。

报告期内，发行人通过不断加强财务人员的专业胜任能力，财务内控制度健全并得到有效执行，在编制上市申报报表期间，上述股份支付费用已准确地在服务期各期进行分摊确认、计入各期损益，调整结果符合《企业会计准则第 11 号——股份支付》等相关规定。

六、请保荐机构、申报会计师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、获取并审阅了发行人员工受让上海睽同股份的出资凭证、授予协议、股权转让协议，离职员工退出上海睽同签署的退出协议以及资金回款凭证，核查出资及退款情况；

2、访谈发行人管理层，了解 2021 年修改原股权激励计划的原因；

3、取得发行人股权激励计划，检查对激励对象离职后回购价格和回购期限的相关

约定，分析报告期内激励对象离职及股份转让情况是否与协议约定一致；

4、了解发行人股份支付的会计政策及报告期内的会计处理，检查授予股票期权及限制性股票的条款和行权或解锁条件，评估发行人对服务期的判断是否准确；

5、评估发行人聘请的第三方估值机构的独立性及胜任能力，分析期权价值估值的方法及关键参数的合理性。与最近一轮外部融资价格进行对比，评估第三方估值机构评估结果的合理性。通过比较历史离职率以及实际经营情况等相关历史数据，评价发行人对能达到可行权条件的股票期权数量估计的合理性；

6、复核报告期内股票期权及限制性股票相关的股份支付费用的计算过程及结果，检查相关费用计入对应会计科目的依据，分析合理性，评估相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定；

7、访谈发行人财务负责人，了解 2020 年前未对股权激励计划所涉及的股权激励费用进行入账的原因，逐笔核对原始报表与申报报表股份支付相关差异调整事项，评估相关入账调整是否符合《企业会计准则》的相关规定。

就上述问题，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、获取并审阅了发行人员工受让上海睽同股份的股权转让协议以及出资凭证；

2、与发行人管理层及发行人律师进行访谈，了解股权激励计划修改的原因；

3、了解发行人股份支付的会计政策，评估其是否符合企业会计准则；

4、获取发行人股份支付方案和相关董事会及股东会决议，检查了授予股票期权及限制性股票的回购条款和行权条件；

5、获取并审阅激励对象因离职而退出上海睽同与发行人实际控制人签署的合伙份额转让协议以及回购合伙份额的银行回单；

6、评估管理层聘请的第三方估值机构的独立性及胜任能力，并在内部评估专家的协助下，检查第三方估值机构使用的估值方法、模型以及关键参数的合理性；与最近一轮外部融资价格进行对比，评估第三方估值机构评估结果的合理性；通过比较历史离职率以及实际经营情况等相关历史数据，评价管理层对能达到可行权条件的股票期权数量估计的合理性；

7、与发行人访谈了解变更上市估计日的原因及依据，评估上市日估计变更的合理

性及准确性；

8、复核股票期权及限制性股票相关的股份支付费用的计算表的准确性，包括抽样检查激励对象的授予协议，核对管理层计算股份支付费用计算表中使用的授予数量、授予时间、授予条件及可行权条件，并检查了管理层股票期权相关的股份支付费用计算表的准确性。

9、对发行人报告期内的原始报表和申报报表进行了复核，逐笔核对全部差异调整事项的原因，分析调整的合理性，判断会计处理是否符合《企业会计准则》的相关规定。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人持股平台人员实际出资、出资来源和任职情况披露准确，持股平台人员除董事长、实际控制人李国顺及创始股东陈良和外，不存在非员工出资的情况。

2、发行人 2021 年修改原股权激励计划主要考虑到 A 股上市对于股权清晰的要求，以及员工直接持股有利于提升其积极性，将期权计划调整为限制性股票，具有合理性。

3、发行人报告期内激励对象离职及股份转让情况与协议约定一致。

4、发行人股权激励计划修改前后，服务期的判断准确，股份支付费用计入恰当的会计期间和会计科目，相关会计处理符合《企业会计准则》规定。

5、发行人在编制上市申报报表期间对股份支付费用入账的调整符合《企业会计准则》的相关规定。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人持股平台人员实际出资、出资来源和任职情况披露准确，持股平台人员除董事长、实际控制人李国顺及创始股东陈良和外，不存在非员工出资的情况。

2、发行人说明中关于 2021 年修改原股权激励计划的原因与我们在审计申报财务报表及执行核查程序中取得的资料及了解的信息一致。

3、报告期内激励对象离职及股份转让情况与协议约定一致。

4、股权激励计划修改前后，服务期的判断准确，股份支付费用计入恰当的会计期间和会计科目，相关会计处理符合《企业会计准则》规定。

5、发行人在编制上市申报财务报表期间对股份支付费用入账的调整，符合《企业会计准则》的相关规定。

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 6 月 29 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 6 月 29 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审核问询函的回复》之签章页）

保荐代表人：

李胤康　　潘宗辉

中国国际金融股份有限公司

2023 年 6 月 29 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

中国国际金融股份有限公司

2023年6月29日