

北京国枫律师事务所

关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司

申请首次公开发行股票并在创业板上市的

补充法律意见书之五

国枫律证字[2020]AN285-26 号



GRANDWAY

北京国枫律师事务所

Grandway Law Offices

北京市东城区建国门内大街 26 号新闻大厦 7 层 邮编：100005

电话 (Tel) : 010-88004488/66090088 传真 (Fax) : 010-66090016

北京国枫律师事务所
关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司
申请首次公开发行股票并在创业板上市的
补充法律意见书之五
国枫律证字[2020]AN285-26号

致：普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司（发行人）

根据本所与发行人签订的《律师服务协议》，本所接受发行人的委托，担任发行人本次发行上市的特聘专项法律顾问。

本所律师已根据《公司法》《证券法》《注册管理办法》《证券法律业务管理办法》《证券法律业务执业规则》等相关法律、法规、规章和规范性文件的规定并按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，对发行人提供的文件和有关事实进行了查验，并就发行人本次发行上市事宜出具了《北京国枫律师事务所关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市的法律意见书》（以下称“法律意见书”）、《北京国枫律师事务所关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市的律师工作报告》（以下称“律师工作报告”）、《北京国枫律师事务所关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市的补充法律意见书之一》（以下称“补充法律意见书之一”）、《北京国枫律师事务所关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市的补充法律意见书之二》（以下称“补充法律意见书之二”）、《北京国枫律师事务所关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市的补充法律意见书之三》（以下称“补充法律意见书之三”）、《北京国枫律师事务所关于普蕊斯（上海）医药科技开发

股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市的补充法律意见书之四》
（以下称“补充法律意见书之四”）等。

根据“审核函[2021]011019号”《关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市的审核中心意见落实函》（以下称“《落实函》”）及发行人的要求，本所律师在对发行人与本次发行上市相关情况进行进一步查验的基础上，就深圳证券交易所《落实函》中需发行人律师核查和说明的有关问题出具本补充法律意见书。

本所律师同意将本补充法律意见书作为发行人本次发行上市所必备的法定文件随其他材料一起上报，并依法对本补充法律意见书承担相应责任；本补充法律意见书仅供发行人本次发行上市的目的使用，不得用作任何其他用途。

本所律师在法律意见书、补充法律意见书之一、补充法律意见书之二、补充法律意见书之三、补充法律意见书之四和律师工作报告中的声明事项亦适用于本补充法律意见书。如无特别说明，本补充法律意见书中有关用语的含义与法律意见书、补充法律意见书之一、补充法律意见书之二、补充法律意见书之三、补充法律意见书之四和律师工作报告中相同用语的含义一致。

本所律师根据《公司法》《证券法》《注册管理办法》《证券法律业务管理办法》《证券法律业务执业规则》等相关法律、行政法规、规章及规范性文件的要求和中国证监会、证券交易所的相关规定，并按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，现出具补充法律意见如下：

一、关于临床试验相关方。根据申报材料和审核问询回复：

关于新冠肺炎疫情影响。申报材料显示，受新冠肺炎疫情对公司业务开展的影响，2020年度发行人实现收入33,529.06万元，收入同比增长率下滑至10.46%。

请发行人结合目前新冠肺炎疫情的发展情况，分析说明新冠肺炎疫情对于审计基准日后主要经营状况的影响以及未来变化趋势，完善相关事项或风险的披露内容，加强风险揭示的针对性和有效性。

请保荐人、申报会计师、发行人律师核查并发表明确意见。（《落实函》问题一）

（一）结合目前新冠肺炎疫情的发展情况，分析说明新冠肺炎疫情对于审计基准日后主要经营状况的影响以及未来变化趋势。

1. 新冠肺炎疫情对于发行人业务经营的主要影响

根据发行人的陈述并经查验发行人的重要业务合同、审计报告，自新冠肺炎疫情在国内爆发，对医疗机构的正常运营与临床试验项目的开展造成了干扰，因发行人 SMO 业务主要在医疗机构中开展，故疫情对发行人业务开展及经营业绩造成了不利影响，主要影响包括：

（1）在项目执行方面：发行人业务人员到医院进行现场工作受到较大的限制，同时临床试验受试者也无法正常回到医院，部分疫情严重地区的医院在特定时间限制甚至暂停了临床试验活动的开展。在发行人业务人员无法正常到临床试验机构现场与研究、受试者面对面沟通的情况下，为保证临床试验项目的质量控制，发行人主要通过电话、邮件等线上交流方式了解与汇报临床试验用药情况。对于无法正常到医院取药的受试者，在与研究者沟通后，采取快递或送药上门并随访的方式收集与整理临床试验数据。直至2020年4月底，发行人业务人员才陆续到医院现场开展工作。整体而言，发行人项目在前期中心启动、中期患者入组

与随访、后期数据清理等阶段均有所放缓，且项目执行效率有所下降，执行成本亦相应增加；

(2) 在项目收益方面：一方面，部分客户暂缓与发行人就原有项目补充协议的谈判与签署，故原有项目的收益有所放缓；另一方面，新冠肺炎疫情对于部分客户产生的不利影响，导致发行人项目开票与回款增速有所放缓。基于发行人报告期内采用的收入确认方式，上述新冠肺炎疫情对业务开展的影响将进一步对发行人的收入、净利润、毛利造成一定的不利影响。

2. 新冠肺炎疫情对于审计基准日后主要经营状况的影响

根据发行人的陈述并经查验发行人的相关业务合同、审计报告，就对发行人业务经营的影响而言，相关疫情因素对发行人业务经营的影响已逐步消除，主要情况如下：

(1) 主要业务开展情况

根据发行人的陈述、重要业务合同并经访谈总经理确认，截至本补充法律意见书出具之日，在满足相关健康监测的要求后，发行人的业务人员目前能够到其合作的大多数医院协助研究者进行临床试验相关的现场工作，受试者亦能到医院参与项目相关的临床试验；但对于部分因疫情反复而被纳入中高风险地区，相关医院仍可能在特定时间内对临床试验活动的开展进行限制。新冠肺炎疫情对发行人项目在前期中启动、中期患者入组与随访、后期数据清理等阶段的影响已大幅减弱，进而对项目业务进度的不利影响亦在逐步减弱。

(2) 主要经营成果及业绩数据

根据发行人的陈述并经查验发行人的重要业务合同、审计报告，2021年1-6月，发行人的新签项目、变更项目的合同金额及主要经营业绩情况与去年同期比较情况如下：

单位：万元

项目	2021年1-6月	2020年1-6月	同比增长率
新项目的合同金额①	24,915.88	20,679.00	20.49%
变更项目的不含税合同金额②	5,973.44	3,913.18	52.65%
新增不含税合同总额(=①+②)	30,889.32	24,592.17	25.61%

项目	2021年1-6月	2020年1-6月	同比增长率
开票金额（含税）	20,744.61	14,131.16	46.80%
回款金额（含税）	19,412.28	13,084.48	48.36%
营业收入	22,464.91	13,908.97	61.51%
扣除非经常性损益后归属于母公司股东的净利润	2,727.41	721.67	277.93%

注1：上表中2021年1-6月的数据未经审计或审阅；

注2：新项目指新增的项目，变更项目指已有项目进行合同额变更的相关项目

由上表可知，2021年1-6月，发行人因新项目及变更项目涉及的新增合同总额同比增长25.61%（其中新项目、变更项目涉及的新增合同总额分别同比增长20.49%及52.65%）。此外，经初步测算，发行人预计2021年1-6月营业收入约为22,464.91万元，同比增长61.51%；预计实现扣除非经常性损益后归属于母公司股东的净利润为2,727.41万元，同比增长277.93%。

综上，新冠肺炎疫情对发行人业务经营的不利影响已逐步消除，审计基准日后发行人业务经营的恢复情况较好。

3. 新冠肺炎疫情对发行人业务经营影响的未来变化趋势

根据发行人的陈述，截至本补充法律意见书出具之日，包括中国在内的全球众多国家疫情防控已进入常态化阶段，各项经济活动逐步恢复正常，但国内少数地区由于疫情反复或变异毒株的蔓延仍受到一定的影响。未来，新冠肺炎疫情的形势变化存在一定的不确定性，如疫情进一步发展或病毒大规模变异，可能导致国家重新采取更为严格的疫情防控措施。

目前大多数地区的医院在满足相关健康监测要求后，发行人业务人员能够到医院进行现场工作，故未来发行人的业务经营将逐步恢复。根据目前发行人业务经营的恢复情况来看，当前新冠肺炎疫情不会对发行人持续经营能力产生重大不利影响。

（二）完善相关事项或风险的披露内容，加强风险揭示的针对性和有效性。

经查验更新后的招股说明书，其已完善相关事项或风险的披露内容，加强了风险揭示的针对性和有效性。

四、关于行业政策。根据公开信息：

2021年7月2日，国家药品监督管理局药品评审中心（CDE）公布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）。

请发行人补充说明《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）的主要内容和对医药行业的影响，以及对发行人业务的具体影响和应对措施。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。（《落实函》问题四）

（一）《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）的主要内容

经查验国家药品监督管理局药品审评中心的官网（查询网址：<http://www.cde.org.cn/>；查验日期：2021年8月15日），2021年7月，国家药品监督管理局药品审评中心发布了《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（以下简称“《指导原则》”）的征求意见稿。《指导原则》强调抗肿瘤药物研发，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。

《指导原则》建议加强机制研究、提高精准化治疗、关注治疗需求的动态变化、不断改善产品的安全性、改善治疗体验和便利性，做到以患者需求为导向。同时，《指导原则》鼓励体现患者需求的临床试验设计，并全方位覆盖探索研究阶段、关键研究阶段，鼓励减少受试者负担。

（1）探索研究阶段：临床试验设计需要关注安全性风险；在早期临床阶段，鼓励采用灵活的试验设计，选择合适的试验对象，选择合适的剂量探索方式；鼓励精准定位目标人群，用尽可能少的患者达到概念验证的目的；对特殊人群用药问题给予了一定关注；

（2）关键研究阶段：需选择合适的试验设计，注意入组患者是否具有人群代表性，选择合适的临床终点及替代终点，并预设合理的中期分析。

《指导原则》鼓励从“解决患者的需求”的角度出发，对抗肿瘤药物的临床试验设计提出建议，以期指导申请人在研发过程中，落实以临床价值为导向，以患者为核心的研发理念，从而促进抗肿瘤科学的有序开发。

以患者为核心的研发理念，不仅仅体现在对患者的需求、反馈、信息的收集、分析和方法学的完善，而是从确定研发方向，到开展临床试验，都应贯彻以临床

需求为导向的理念，开展以患者为核心的药物研发，从而实现新药研发的根本价值—解决临床需求，实现患者获益的最大化。

(二) 《指导原则》对医药行业的影响

根据发行人的陈述并经访谈发行人的总经理确认，《指导原则》强调抗肿瘤药物的临床研发应以“临床价值”为导向。2019年4月，卫健委发布《关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知》，指出药品临床价值的含义包括药品的有效性、安全性、经济性、创新性、可及性和适宜性。而《指导原则》对于抗肿瘤药物未直接作出关于临床价值的具体定义，但从有效性及安全性进行了较为详细的说明：在有效性方面，需相比先前药品具有非劣的有效性；在安全性方面，需不断改善用药安全性，特别是长期用药安全性。总的来说，《指导原则》要求抗肿瘤药物应在临床试验中，既保障受试者的安全性，同时兼顾最大限度的保留患者的疗效获益。上述对于抗肿瘤药物“临床价值”的引导及对安全性、有效性的要求，对医药行业提出了一定的挑战，但有利于促进国内抗肿瘤药物临床研究的规范化。一方面，药物临床价值中对经济性的考量，将一定程度上限制新药定价水平；另一方面，对于安全性及有效性的高要求，将切实引导新药的研发设计，减少同质化竞争。

《指导原则》的发布从临床价值层面对制药企业的新药研发设计提出了明确的高要求，对新药研发的政策环境起到了积极的正面影响。《指导原则》要求制药企业着眼于保证安全性与提高有效性设计临床方案，能够从实质意义上在市场上筛选出具有真实创新性的产品与企业，利好于部分具有高临床价值产品的制药企业，从而淘汰“伪创新”类制药企业，对于行业的竞争格局具有一定调整作用。

另一方面，在过去几年，国家药品审评中心对于创新药的审批一直较为审慎，《指导原则》系将近年的监管实践化为正式文件。目前，部分制药企业的新药设计及临床试验设计已根据国家药品审评中心的监管实践要求进行或完成了适应性调整，故《指导原则》对于已进行差异化布局的创新药企业影响相对较小，对于“伪创新”类制药企业具有较为明显的负面影响。

相应的，制药企业产业链条上的CXO（即医药外包企业）公司将同样受到《指导原则》的影响。随着《指导原则》对抗肿瘤药物“真创新”的要求，进入临床前研究及临床阶段的“伪创新”类药物将逐渐减少。国内制药企业的药物研发已

具有较为明显的同质化特征，不乏众多制药企业正在研发同靶点的抗肿瘤药物，该等同靶点药物的研发不具有真实意义上的创新性或临床价值。而依赖该等国内制药企业发展业务的 CXO 企业也将在《指导原则》的落地后面临较大业务缩减的风险与业绩下滑的压力。相反，拥有较强创新药研发实力的药企将更为符合《指导原则》的要求，客户主要为该类药企的 CXO 企业将具有更为正面的业务发展预期。

综上，《指导原则》提高了对创新产品与临床申报的要求，推动医药行业结构的调整，对于差异化布局的创新药制药企业及服务创新药类项目的头部优质 CXO 企业有较好的政策利好作用，从长远看来能够进一步驱动抗肿瘤药物临床研发行业的规范化，有助于整体医药行业的健康发展。

(三) 《指导原则》对发行人业务的具体影响和应对措施

1. 发行人的业务优势

(1) 推动多款高质量创新药上市，具备承接创新药类项目的服务能力

根据发行人的陈述、重要业务合同并经访谈总经理确认，发行人的主营业务为向国内外制药公司、医疗器械公司及部分健康相关产品的临床研究开发提供 SMO 服务，自公司创立初期便致力于承接具有创新性 & 临床价值新药的 SMO 项目，截至本补充法律意见书签署之日，已累计推动 60 余个产品在国内外上市。

根据发行人的陈述、重要业务合同并经访谈总经理确认，在发行人已协助推动上市的 60 余个产品中，抗肿瘤药物合计达到 28 个，包括百时美施贵宝的纳武单抗、默沙东的帕博利珠单抗、百济神州的替雷利珠单抗等多项国内外知名产品。在 60 余个已推动上市产品中，创新药/III 类医疗器械产品合计达 61 项，境外申办方（包括外资/跨国药企等）项目合计达 52 个。同时，发行人协助推动了包括贝利尤单抗（全球首个获批上市用于治疗系统性红斑狼疮的生物制剂）、纳武单抗（中国首个 PD-1 靶点生物制剂）、阿特珠单抗（中国首个 PD-L1 靶点生物制剂）等在内的多个国内首个、国际首个药物的成功上市。

综上，发行人已成功协助推动多款高质量创新药上市，相关药物具有较强创新性与临床价值。

(2) 客户群涵盖全球范围知名药企

根据发行人的陈述、重要业务合同并经访谈总经理确认，作为国内最早一批进入 SMO 行业的公司，发行人凭借专业化的服务能力，成为默沙东、诺和诺德、百时美施贵宝、礼来、拜耳、艾伯维等众多知名跨国药企客户的合格供应商。截至 2021 年 6 月 30 日，发行人按照累计签署合同金额排序的前十大客户情况如下：

序号	客户名称	是否为国际药企/CRO 或其下属子公司	是否为上市公司 或其下属子公司
1	江苏恒瑞医药股份有限公司	--	是
2	默沙东研发（中国）有限公司	是	是
3	精鼎医药研究开发（上海）有限公司	是	--
4	美国百时美施贵宝公司（Bristol-Myers Squibb）	是	是
5	中山康方生物医药有限公司	--	是
6	基石药业（苏州）有限公司	--	是
7	礼来苏州制药有限公司	是	是
8	诺和诺德（中国）制药有限公司	是	是
9	赛诺菲（中国）投资有限公司	是	是
10	江苏豪森药业集团有限公司	--	是

综上，发行人主要客户为国际药企或境内知名创新型药企，具有较为突出的优质创新药企服务能力。

(3) 长期且不断增长的国际多中心项目经验与较高的国际多中心项目承接能力

根据发行人的陈述、重要业务合同并经访谈总经理确认，国际多中心药物临床试验中往往入组病人例数更多、资金投入更大、流程系统复杂度更高、监管要求更严格。采用国际多中心设计的新药项目一般为多地申请所需，该等药物往往具有较强的创新性及其临床价值。

跨国药企的临床试验往往采用国际多中心设计，且随着中美双报新药项目的增加，临床项目采用国际多中心设计的情况将更为普遍。故拥有更强的国际多中心项目承接能力的 SMO 企业将在未来获得更多的业务机会。

根据发行人的陈述、重要业务合同并经访谈总经理确认，在国际多中心项目的承接方面，发行人积累了较为丰富的经验，自创立初期便开始承接跨国药企的国际多中心项目。报告期内，发行人有收入产生的临床试验新药项目中有 251 个

项目采用国际多中心设计。2021年1-6月，发行人亦新增参与29项国际多中心项目，持续积累相关项目经验并强化国际多中心项目承接能力。

综上，发行人具有长期且不断增长的国际多中心项目经验与较高的国际多中心项目承接能力。

2. 《指导原则》对发行人业务的影响和应对措施

根据发行人的陈述并经访谈总经理确认，发行人始终响应相关法律法规对临床试验及药物创新的规定，符合《指导原则》对于抗肿瘤药物临床试验的规范要求。

另一方面，《指导原则》的发布有助于将资源进一步向头部SMO企业集中，利好于具备创新类项目服务能力的SMO企业。发行人自创立以来始终积极参与国际多中心项目的执行且具备较强的承做能力，发行人客户中国际知名药企占有一定比例，具有为知名药企创新药的临床研发持续赋能的实力。故发行人在新药研发整体增长的情况下，其作为拥有较多国际药企客户的头部SMO企业将受到《指导原则》的正面影响。

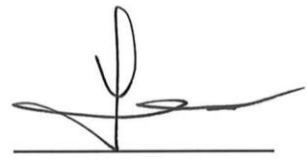
根据发行人的陈述并经访谈总经理确认，发行人将把握行业发展机遇，严格按照《指导原则》的要求对临床试验的执行进行不断规范，持续通过建立健全培训体系和管理体系，提升核心服务能力，扩大品牌知名度和社会影响力，并通过提高公司临床试验站点覆盖的深度和广度，巩固行业地位、提升市场占有率。

本补充法律意见书一式叁份。

[此页无正文，为《北京国枫律师事务所关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市的补充法律意见书之五》的签署页]



负责人 
张利国

经办律师 
朱锐


许文华

2024年 8月 17日