



**关于迪哲（江苏）医药股份有限公司  
向特定对象发行股票申请文件的  
审核问询函的回复**

保荐机构（主承销商）



（深圳市前海深港合作区南山街道桂湾五路128号前海深港基金小镇B7栋401）

二〇二三年六月

**上海证券交易所：**

迪哲（江苏）医药股份有限公司（以下简称“公司”、“发行人”或“迪哲医药”）收到贵所于 2023 年 05 月 10 日下发的《关于迪哲（江苏）医药股份有限公司向特定对象发行股票申请文件的审核问询函》（上证科审（再融资）（2023）114 号）（以下简称“问询函”），公司已会同华泰联合证券有限责任公司（以下简称“华泰联合证券”、“保荐机构”）、普华永道中天会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“会计师”“申报会计师”）进行了认真研究和落实，并按照问询函的要求对所涉及的事项进行了资料补充和问题回复，现提交贵所，请予以审核。

除非文义另有所指，本问询函回复中的简称与《迪哲（江苏）医药股份有限公司 2023 年度向特定对象发行 A 股股票并在科创板上市募集说明书（申报稿）》（以下简称“募集说明书”）中的释义具有相同涵义。

本问询函回复的字体说明如下：

问询函所列问题	黑体
对问询函所列问题的回复	宋体
对募集说明书的补充披露、修改	楷体、加粗

本问询函回复部分表格中单项数据加总数与表格合计数可能存在微小差异，均因计算过程中的四舍五入所形成。

## 目 录

问题 1、关于募投项目 .....	3
问题 2、关于经营情况 .....	48
问题 3、关于融资规模及效益测算 .....	68
问题 4、关于前次募投 .....	110
问题 5、关于其他 .....	118

## 问题 1、关于募投项目

根据申报材料，发行人是一家采用第五套上市标准的生物医药企业，2021 年 12 月首发上市募集资金净额 198,656.78 万元，其中 152,242.00 万元投入新药研发项目，截至 2022 年底使用比例为 35.84%。本次计划募集资金不超过 260,810.00 万元，其中 180,138.00 万元投入新药研发项目，60,672.00 万元投入国际标准创新药产业化项目，用于舒沃替尼、戈利昔替尼及 DZD8586 等产品的临床研究和产业化以及其他项目的临床前研究。

请发行人说明：（1）本次募投新药研发项目产品与现有业务、前次募投新药研发项目的联系与区别，是否涉及新产品、新管线研发，是否存在重复建设的情形，并结合公司的研发计划、前次募投新药研发项目实施进展、预计研发成果以及持续大额亏损等情况说明本次募投新药研发项目实施的主要考虑及必要性；（2）发行人实施本次募投新药研发项目的人员、技术等资源储备情况，本次募投新药研发项目实施的可行性；（3）国际标准创新药产业化项目的产能测算过程，并结合相关产品管线的市场规模和竞争格局情况、预计上市时间、发行人的竞争优劣势以及商业化策略，说明项目产能规划合理性。

请保荐机构核查并发表明确意见。

回复：

### 一、发行人说明

（一）本次募投新药研发项目产品与现有业务、前次募投新药研发项目的联系与区别，是否涉及新产品、新管线研发，是否存在重复建设的情形，并结合公司的研发计划、前次募投新药研发项目实施进展、预计研发成果以及持续大额亏损等情况说明本次募投新药研发项目实施的主要考虑及必要性

1、本次募投新药研发项目产品与现有业务、前次募投新药研发项目的联系与区别，是否涉及新产品、新管线研发，是否存在重复建设的情形

#### （1）本次募投新药研发项目产品与现有业务的联系与区别

迪哲医药是一家具备全球竞争力的创新驱动型生物医药公司，致力于发展成为全球领先的生物医药企业。公司研发管线组合中拥有 5 个处于全球临床阶段并

用于肺癌、血液瘤等多个肿瘤领域的创新药物，其中有 2 款药物处于全球注册临床阶段，其中 1 款药物已处于申报上市阶段，以及多个处于临床前研究阶段的候选创新药物，多项产品取得里程碑进展。公司的核心团队成员来自原阿斯利康亚洲研发中心，拥有全球创新药的研发、注册、质量管理、商业化经验，依托国际化的人才储备和持续的资金投入，公司已建立全球一体化自主研发能力，具备全球领先的转化科学平台和卓越的分子设计能力，全球同步开展临床试验。

发行人本次募投新药研发项目围绕现有主营业务进行投入，拟使用募集资金 180,138.00 万元用于创新药物的研究与开发，包括舒沃替尼、戈利昔替尼、DZD8586 等产品的后续临床研究，以及其他项目的临床前研究。本项目的实施将进一步丰富公司在研药物产品管线，快速推进临床阶段药品的境内外临床试验，促进临床前药品开发，为加快在研产品上市注册进程奠定基础，增强发行人研发和自主创新能力，巩固并进一步提高公司的核心竞争力。

## (2) 本次募投新药研发项目产品与前次募投新药研发项目的联系与区别

发行人根据实际经营需求及新药在研管线的进展设计了本次募投新药研发项目，与前次募投新药研发项目的联系与区别情况总体如下：

序号	前次募投新药研发项目的内容	本次募投新药研发项目的内容	本次新药研发项目与前次的区别与联系
<b>戈利昔替尼</b>			
1	外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 的临床研究	外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗的临床 III 期研究	前次募投为外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 的 II 期单臂临床研究；本次募投项目系在前次募投项目基础上开展的一线治疗外周 T 细胞淋巴瘤的临床 III 期研究，该试验亦为外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) II 期单臂临床试验的后续验证性试验。前后两次募投涉及的药物相同，但是涉及的临床阶段不同，可以明确区分。
2	皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 的临床研究	-	-
3	干眼症的临床前及临床研究	-	-
<b>舒沃替尼</b>			
4	针对 EGFR 20 号外显子插入突变的非小细胞肺	一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期	前次募投为非小细胞肺癌的临床研究，主要用于既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的 II 期单臂临床研究；本次募投为一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期研究。

序号	前次募投新药研发项目的内容	本次募投新药研发项目的内容	本次新药研发项目与前次的区别与联系
	癌的临床研究	NSCLC 的临床 III 期研究	本次募投项目系在前次募投项目基础上继续开展的一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期研究, 该试验亦为既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的 II 期单臂临床的后续验证性试验。 截至 2023 年 3 月 24 日(本次向特定对象发行股票的董事会决议日), 公司已使用前次募集资金投入一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期研究 1,926.17 万元(该部分金额不包括在本次募集资金使用范围内), 公司自 2023 年 3 月 24 日起停止使用前次募集资金投入一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期; 前次募集资金针对该管线的剩余资金将全部用于既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的 II 期单臂临床研究。 综上所述, 前次募投与本次募投虽涉及的药物相同, 但是两次募集资金后续资金投入涉及的临床阶段不同, 可以明确区分。
5	非小细胞肺癌联合用药临床研究	与戈利昔替尼联合用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC 的临床 III 期研究	前次募投为非小细胞肺癌联合用药临床研究, 主要用于舒沃替尼与戈利昔替尼联合用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC 的 II 期临床研究; 本次募投为舒沃替尼与戈利昔替尼联合用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC 的临床 III 期研究。 本次募投系在前次募投的基础上进行后续阶段的临床试验, 前后两次募投涉及的药物相同, 但是针对的临床阶段不同, 可以明确区分。
<b>DZD8586</b>			
6	B 细胞非霍奇金淋巴瘤的临床前及临床研究	B 细胞非霍奇金淋巴瘤的剂量拓展及后续临床研究	前次募投的临床研究覆盖到 I/II 期临床试验中的剂量递增阶段, 本次募投的临床研究从剂量拓展开始投入, 涉及剂量拓展及后续临床研究, 因此, 本次新药研发项目系在前次募投的基础上进行后续阶段的临床试验, 前后两次募投涉及的药物相同, 但是针对的临床阶段不同, 可以明确区分。
<b>DZD1516</b>			
7	表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性复发或转移性乳腺癌的临床研究	-	-
<b>DZD2269</b>			
8	前列腺癌, 食管癌和其它肿瘤的 I 期临床研究	-	-
<b>DZD0095</b>			

序号	前次募投新药研发项目的内容	本次募投新药研发项目的内容	本次新药研发项目与前次的区别与联系
9	血液和其它肿瘤的临床前及 I 期临床研究	-	-
<b>DZD2954</b>			
10	慢性肾病的临床前研究	-	-
<b>临床前研究</b>			
11	-	临床前研发投入	前次募投项目中临床前研究仅包含戈利昔替尼治疗干眼症的临床前研究、DZD0095 治疗血液和其它肿瘤的临床前研究、DZD2954 治疗慢性肾病的临床前研究与 DZD8586 治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的临床前研究；本次募投项目中的临床前研究项目的投入不涉及上述管线，因此，本次募投项目拟投入的临床前研发投入与前次临床前项目所在的投资子项目不同，二者不存在重合的情形。

**(3) 本次募投新药研发项目产品是否涉及新产品、新管线研发，是否存在重复建设的情形**

本次募投新药研发项目临床阶段的管线均为对公司前次募投新药研发项目涉及管线的后续研究阶段的投入，不涉及新产品和新管线。如上表所示，本次募投新药研发项目临床阶段的管线与前次募投的项目可以明确区分，不存在重复建设的情形。

本次募投新药研发项目的临床前投入包括创新药物靶点验证与开发以及临床前在研项目的药学研究、药效学评价、药代动力学评价、安全性评价，不涉及前次募投的项目内容和研发管线，预计会产生新产品和新管线。因此，本次募投项目中的临床前研究项目与前次募投的临床前研发项目可明确区分，不存在重复建设的情形。

**2、结合公司的研发计划、前次募投新药研发项目实施进展、预计研发成果以及持续大额亏损等情况说明本次募投新药研发项目实施的主要考虑及必要性**

**(1) 本次募投新药研发项目符合公司的整体研发计划及发展战略**

作为一家全球创新型生物医药企业，公司战略性专注于恶性肿瘤以及自身免疫性疾病等重大疾病领域，以推出全球首创药物（First-in-class）和具有突破性

潜力的治疗方法为目标，旨在填补全球未被满足的临床需求。

截至本回复报告出具日，公司研发管线组合中拥有 5 个处于全球临床阶段并用于多个适应症的创新药物，其中有 2 款药物处于全球注册临床阶段，其中 1 款药物已处于申报上市阶段，以及多个处于临床前研究阶段的候选创新药物，多项产品取得里程碑进展。截至本回复报告出具日，公司处于临床阶段候选药物主要开发的适应症和研发进展如下：

管线代码	靶点	商业化权利	治疗领域	适应症	目前临床阶段	目前临床开发国家和地区
舒沃替尼 (DZD9008)	ERBB Exon20ins	全球	肿瘤	既往接受含铂化疗的EGFR Exon20ins突变型晚期NSCLC	中国：NDA 国际：注册临床	中国、美国、欧洲、韩国、澳大利亚等
				一线治疗EGFR Exon20ins突变型晚期NSCLC	中国、国际：临床III期	中国、美国、欧洲等
				与戈利昔替尼联合用药治疗EGFR 突变耐药后的NSCLC	中国：临床II期	中国
				与贝伐珠单抗联合用药治疗EGFR突变型晚期NSCLC	中国：临床II期	中国
戈利昔替尼 (DZD4205)	JAK1	全球	肿瘤	复发难治性外周T细胞淋巴瘤	中国、国际：注册临床	中国、美国、韩国等
				皮肤T细胞淋巴瘤	中国：临床II期	中国
DZD8586	—	全球	肿瘤	B细胞非霍奇金淋巴瘤	中国、国际：临床I/II期	中国、美国、澳大利亚
DZD2269	A2aR	全球	肿瘤	实体瘤，血液瘤	国际：I期健康受试者试验已完成	美国、韩国
DZD1516	HER2	全球	肿瘤	HER2阳性晚期乳腺癌	中国：临床II期 国际：临床I/II期	中国、美国

公司的整体研发计划及发展战略系基于在研管线较好的临床结果，大力推进研发进度领先管线的注册上市及适应症拓展，并且持续增强对临床前研究的投入力度，不断丰富公司的产品管线。

本次募投新药研发项目中，临床阶段的管线舒沃替尼、戈利昔替尼以及DZD8586 均为公司的核心在研管线，临床前的研发投入亦聚焦于恶性肿瘤等公司具备丰富研发经验及竞争优势的疾病领域。本次募投新药研发项目符合公司整体的研发计划以及发展战略，新药研发项目的实施具备必要性。

(2) 本次募投新药研发项目的实施系公司前次募投新药研发项目的持续推进



公司前次募投新药研发项目中涉及本次募投继续投入的管线的实施进展、预计研发成果情况如下：

管线	适应症	目前临床阶段	预计研发成果 (产品注册)
舒沃替尼 (DZD9008)	既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	中国：NDA 国际：注册临床	中国：2023 年 国际：2024 年
	一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	中国：临床 III 期 国际：临床 III 期	中国：2027 年 国际：2027 年
	针对 NSCLC 的联合用药临床研究	中国：临床 II 期	中国：2027 年 国际：2027 年
戈利昔替尼 (DZD4205)	复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤	中国：注册临床 国际：注册临床	中国：2024 年 国际：2024 年
	外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗	中国：临床 III 期方案设计 国际：临床 III 期方案设计中	中国：2028 年 国际：2028 年
	皮肤 T 细胞淋巴瘤	中国：临床 II 期	中国：2025 年
DZD8586	血液瘤	中国：临床 I/II 期 国际：临床 I/II 期	第一个适应症： 中国：2026 年 国际：2026 年

根据中国 CDE《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》和美国 FDA《Clinical Trial Considerations to Support Accelerated Approval of Oncology Therapeutics》（肿瘤药物加速审批的临床设计指南）等相关法规，如在研药物获得附条件批准上市的加速审批资格，为确保申办方及时完成确证性试验，在药物获加速批准时，申办方需有一项采用长期临床终点（如无进展生存期或总生存期）的 III 期验证性临床试验正在开展中。公司产品舒沃替尼和戈利昔替尼获准以 II 期单臂注册临床试验结果先行申请附条件上市，并需要依据上述规定开展 III 期确证性试验，即本次募投项目中的舒沃替尼一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的 III 期验证性临床研究和戈利昔替尼一线治疗外周 T 细胞淋巴瘤的 III 期验证性临床研究。

如本题“1”之“（2）”所示，本次募投新药研发项目的临床阶段的管线均系前次募投新药研发项目的后续阶段的临床研究，本次募投新药研发项目的实施系公司前次募投新药研发项目的持续推进，具有必要性。

### （3）本次募投新药研发项目有助于改善发行人持续大额亏损的情况

截至目前，公司核心产品仍处于研发阶段，尚未开展商业化销售，因此未产生主营业务收入。公司针对不同靶点研制多款产品，未来仍需持续较大规模的研

发投入用于在研项目完成临床试验、药学研究、临床前研究及新药上市前准备等产品管线研发业务。此外，公司还将在新药上市申请、药品注册、上市后的市场推广等方面增加投入，均可能导致短期内公司维持持续亏损的状态。

本次募投新药研发项目的实施将进一步加大核心管线的研发投入，加快临床试验、审评等环节的速度及效率，有效提升在研创新药物的产业化、商业化进程，实现研发进度领先产品的一线获批上市，进而提升药品销售的主营业务收入，有效改善发行人持续大额亏损的情况；并且对临床前产品进行战略性布局，为公司长期持续发展夯实基础，具有必要性。

综上，本次募投新药研发项目符合公司的整体研发计划及发展战略，同时也系公司前次募投新药研发项目的持续推进，有助于改善发行人持续大额亏损的情况，具有必要性。

## **（二）发行人实施本次募投新药研发项目的人员、技术等资源储备情况，本次募投新药研发项目实施的可行性**

### **1、经验丰富且拥有出色技能的创新药研发人才储备**

公司拥有一支富有创造性和全球视野的核心管理及研发团队，领导并覆盖公司创新药研发及产业化的各个环节。张小林博士带领的核心研发团队成员中大部分已稳定共事十余年，具备多年跨国制药公司从事创新药物研发或临床研究的经验，并曾在新药研发领域取得显著研发成果，具备持续创新能力。公司临床前研发管理团队的主要人员都拥有近 20 年的跨国医药公司的药物研发经验，覆盖药物化学、生物学、药代动力学及毒理学等全部研究领域。截至 2022 年 12 月 31 日，公司拥有研发人员 211 人，占比超过 64%，其中硕士学历人员 116 人，博士以上学历人员 44 人，合计占研发人员总人数的比例为 76%。公司高素质的研发团队、优秀的技术与管理团队为项目实施奠定了人才基础。

公司核心技术人员过往研发成果及对公司的具体贡献情况如下：

序号	姓名	加入发行人时间	专业资质	专长领域	主要科研及研发成果	研发具体贡献
1	张小林	2017年	北京大学分子医学研究所客座教授、哈佛大学医学院癌症中心分子遗传学博士后、美国俄勒冈州立大学分子遗传学博士	具备全球创新药研发管理经验	<p>1、拥有超过 20 年的全球创新药研发管理经验。在已申请与公司产品相关的全球新药研发专利中，已取得多项产品专利授权，共计发表代表性论著 20 余篇。</p> <p>2、创立迪哲医药以来，制定公司研发战略，领导核心技术团队将多个产品推进至全球临床阶段，其中舒沃替尼获得中美“突破性治疗药物品种”认定资格，上市申请获 CDE 受理并纳入优先审评审批程序，并连续三年遴选为美国临床肿瘤学会年会口头报告，戈利昔替尼获得美国 FDA 用于治疗 T 细胞淋巴瘤的孤儿药资质，并遴选为美国临床肿瘤学会年会、国际恶性淋巴瘤大会等口头报告。</p> <p>3、供职于阿斯利康期间，领导全球肿瘤转化医学、亚洲及新兴市场创新药物研发项目。曾主导或参与了易瑞沙、泰瑞沙等阿斯利康多个全球重磅药物的研发；并领导了 AZD3759、DZD2954 等原创新药研发。</p>	分子遗传专业博士，拥有超过 20 年的全球新药研发管理经验，现任迪哲医药的董事长、首席执行官，主要负责公司的研发及日常经营及管理等工作。公司成立以来，张小林博士带领着迪哲医药的核心技术团队将多个产品推进至全球临床或上市审批阶段。
2	杨振帆	2017年	香港大学临床医学博士	具备恶性肿瘤、自身免疫性疾病等多个疾病领域全球创新药研发、全球临床开发、临床实践及转化科学经验	<p>1、拥有超过 20 年的临床实践、药物研发及临床开发的经验。在已申请与公司产品相关的全球新药研发专利中，已取得多项产品专利授权，在国内外学术期刊共发表论文 40 余篇。</p> <p>2、供职于迪哲医药以来，主导公司戈利昔替尼、舒沃替尼、DZD3969、DZD1516、DZD8586、DZD0095、DZD2269 和 DZD2954 等研发项目，部分项目报告被遴选为美国临床肿瘤学会年会、世界肺癌大会、国际恶性淋巴瘤大会、中国临床肿瘤学会等国内外顶级学术会议大会口头报告。</p> <p>3、供职于阿斯利康期间，领导了易瑞沙、泰瑞沙等 10</p>	医学专业及哲学博士，现任迪哲医药的副总经理、首席医学官，拥有超过 20 年的临床实践、药物研发及临床开发的经验。主要负责公司所有产品管线的开发策略、临床试验设计方案把控、临床试验的统筹策划等工作。

序号	姓名	加入发行人时间	专业资质	专长领域	主要科研及研发成果	研发具体贡献
					余个转化医学项目；主持了 AZD3759、AZD1390 等多个原创药物研发。	
3	陈素勤	2018 年	中国药科大学中药本科学历，中药工程师	具备国际临床运营及管理经验	<p>1、拥有超过 20 年在罗氏、阿斯利康等跨国医药巨头的临床运营及管理经验。</p> <p>2、供职于迪哲医药以来，领导戈利昔替尼、舒沃替尼、DZD8586、DZD1516、DZD2269 在中国、美国、日本、韩国、澳大利亚等国家和地区的临床试验的执行。</p> <p>3、供职于罗氏期间，领导中国团队开展三十余项全球或中国注册临床研究，包括赫赛汀、特罗凯及安维汀等重要产品。</p> <p>4、供职于阿斯利康期间，建立了阿斯利康全球临床运营中国中心，与全球其他三大运营中心并行；领导 I 至 III 期全球临床研究，涉及心血管、消化、呼吸及肿瘤等领域，如泰瑞沙、AZD3759、PDL-1、CAZ-AVI 等临床研究，覆盖亚洲、欧洲、美洲三十余个国家。</p>	拥有超过 20 年的临床运营及管理经验，现任迪哲医药的副总经理，主要负责公司在研产品所有临床试验在中国及全球其它国家的执行，包括肿瘤及自身免疫疾病，在公司在研产品的临床试验过程中起到了关键作用。
4	QINGBEI ZENG	2017 年	俄亥俄州立大学化学博士学位	具备全球创新药设计与发现经验	<p>1、拥有超过 20 年的全球创新药设计与研发经验，主导了多个创新药设计与研发，涉及癌症、病毒感染、免疫性关节炎、过敏等疾病领域。在已申请与公司产品相关的全球新药研发专利中，已取得多项产品专利授权，在国内外学术期刊共发表论文 30 余篇。</p> <p>2、供职于迪哲医药以来，是 DZD8586、DZD1516、DZD2269 项目的核心研发人员，公司的早期产品设计与发现做出重大贡献。</p> <p>3、供职于阿斯利康期间，主要发明了 AZD3759，具备优异的血脑屏障穿透能力。2015 年，发表的关于 AZD3759 的研究论文被美国化学会选为年度最受关注论文并颁发证书。</p>	有机化学专业博士，拥有超过 20 年的新药设计与发现经验，现任迪哲医药的副总经理、首席科学家，作为 DZD8586、DZD1516、DZD2269 项目的核心研发人员，QINGBEI ZENG 博士为公司的早期产品设计与发现做出重大贡献。

序号	姓名	加入发行人时间	专业资质	专长领域	主要科研及研发成果	研发具体贡献
5	HONCHUNG TSUI	2017年	斯坦福大学博士后、美国俄亥俄州立大学化学博士	具备全球小分子药物研发、药物毒理和专利管理经验	<p>1、拥有超过 17 年的全球创新药研发及管理经验，在已申请与公司产品相关的全球新药研发专利中，已取得多项产品专利授权，在国内外学术期刊共发表论文 20 余篇。</p> <p>2、供职于迪哲医药期间，对公司产品管线专利申请及授权工作发挥了至关重要的作用，主导了舒沃替尼等在研产品化合物设计环节的工作。</p> <p>3、供职美国先灵葆雅和默克制药公司期间，曾作为主要成员成功研发抗化疗呕吐新药 Rolapitant，目前已在欧美地区上市；并曾参与了多个肿瘤、免疫相关小分子靶向新药的研发项目。</p>	有机化学专业博士，现任迪哲医药的副总经理，主要负责公司小分子药物研发、药物毒理和专利申请等工作。在公司产品管线专利申请及授权工作中发挥了至关重要的作用。作为资深的药物化学家，主导了舒沃替尼等在研产品化合物设计环节的工作。
6	SHIH-YING CHANG	2019年	马里兰大学化学工程博士	具备全球创新药制剂开发、技术转移、临床生产经验	<p>1、拥有超过 20 年创新药制剂开发、技术转移、临床生产经验。已取得多项全球新药研发专利授权，在国内外学术期刊共发表论文 10 余篇。</p> <p>2、供职于迪哲医药期间，主导公司全部在研产品的合成工艺、分析研究、质量研究，剂型开发。</p> <p>3、供职于百时美施贵宝和和记黄埔期间，曾参与的全球创新药研发项目包括近四十种小分子化合物和 1 个蛋白质分子，涵盖自临床前研究到商业用生产的技术转移；并曾参与撰写 6 项 NDA 申请，其中 4 项向 FDA 提交、2 项向 NMPA 提交。</p>	化学工程专业博士，拥有超过 18 年创新药制剂开发、技术转移、临床生产经验，现任迪哲医药的副总经理，主要负责公司的在研产品的合成工艺、分析研究、质量研究，剂型开发等，不仅保证了公司临床试验的供药，更在生产条件、分析方法、合成路线、剂型等方面的优化做出贡献。
7	乔卫军	2020年	北京大学医学部学士	具备 30 余年医药行业工作经验，特别是产品生命的全周期政策法规和技术等经验	<p>拥有超过 30 余年医药行业工作经验。</p> <p>供职于迪哲医药期间，领导公司注册事务部负责对全部在研产品生命的全周期提供政策法规和技术方面的支持，成功促成五款产品处于全球临床或上市申报阶段。</p>	拥有超过 30 余年医药行业工作经验，现任迪哲医药的副总裁、中国区注册事务部负责人，主要负责公司中国区新产品注册和上市产品的维护工作。乔卫军在迪哲医药带领注册事务部负责对产品生命的全周期提供政策法规和技术方面的支持，包括对

序号	姓名	加入发行人时间	专业资质	专长领域	主要科研及研发成果	研发具体贡献
						公司新药立项的战略性和可行性分析、产品注册策略的制定以及申报上市的执行。
8	陈侃	2017年	新奥尔良大学分析化学博士	具备药物代谢和药代动力学经验	<p>1、拥有超 15 年药物代谢和药代动力学经验。国内外学术期刊共发表论文 10 余篇，其中影响因子超过 5.0 共 6 篇。</p> <p>2、供职迪哲医药以来，负责公司全部在研项目临床药理研发策略的制定、评价流程的建立和质量控制。在早期探索临床试验过程中，利用临床药理、定量药理和转化医学的方法支持临床剂量的优化有着丰富经验。</p>	分析化学专业博士，现任迪哲医药的临床药理及药代动力学高级总监，领导临床药理部门和临床前药物代谢动力学部门。负责创新药研发中药物代谢和药代动力学的试验设计、方案制定、评价流程建立、研究质量控制，是公司产品研发及临床团队的核心技术人员。
9	郑莉	2017年	复旦大学上海医学院病理学医学博士	具备一线临床经历和全球创新药研发经验	<p>1、拥有近 10 年的一线临床经历和 10 余年全球创新药研发经验。国内外学术期刊共发表论文 30 余篇，其中影响因子超过 5.0 共 7 篇。</p> <p>2、供职迪哲医药以来，作为临床发展团队的核心人员，成功参与戈利昔替尼、舒沃替尼临床研究的开展，负责舒沃替尼、DZD2954 等产品临床研发策略的制定和实施，并成功促成舒沃替尼的关键性研究的开展。</p>	医学专业博士，拥有近 10 年的一线临床经历和 10 余年药品研发经验，现任迪哲医药的高级总监、研究医师。郑莉博士作为临床发展团队的核心人员，参与产品临床研发策略的制定和实施，是公司产品临床研发团队的核心技术人员。

公司及其研发团队成员曾在全世界影响力较大的核心期刊或学术会议上发表多篇与公司核心技术与核心产品相关的论文，具体如下：

序号	论文题目	作者	发表期刊或会议名称	发表时间
1	Prevalence and Prognostic Role of PIK3CA/AKT1 Mutations in Chinese Breast Cancer Patients	Deng Ling,Zhu Xuehua,Sun Yun,Wang Jiemin,Zhong Xiaorong,Li Jiayuan,Hu Min,Zheng Hong	Cancer research and treatment	2018.03
2	Structure of the receptor-activated human TRPC6 and TRPC3 ion channels	Qinglin Tang, Wenjun Guo, Li Zheng, Jing-Xiang Wu, Meng Liu, Xindi Zhou, Xiaolin Zhang, Lei Chen	Cell Research	2018.04
3	Heterogeneous responses and resistant mechanisms to crizotinib in ALK - positive advanced non-small cell lung cancer	Jin Kang, HuaJun Chen, XuChao Zhang, Jian Su, Qing Zhou, HaiYan Tu, Zhen Wang, BinChao Wang, WenZhao Zhong, XueNing Yang, ZhiHong Chen, Yan Ding, Xue Wu, Mei Wang, JianGang Fu, Zhenfan Yang, Xian Zhang, Yang W. Shao, YiLong Wu, JinJi Yang	Thoracic Cancer	2018.09
4	Prospective study revealed prognostic significance of responses in leptomeningeal metastasis and clinical value of cerebrospinal fluid-based liquid biopsy	Xu Yan, Hu Min, Zhang Meizhuo, Zhong Wei, Yin Xiaolu, Sun Yun, Chen Minjiang, Zhao Jing, Si Xiaoyan, Wang Hanping, Zhang Xiaotong, Zhang Li, Li Ji, Guan Hongzhi, Yang Zhenfan, Wang Mengzhao	Lung cancer	2018.09
5	AZD4205, a potent, GI tract-enriched, JAK1-selective inhibitor for treatment of inflammatory bowel disease (IBD)	Wang M , John T , Zhang L , et al.	Journal of Crohn's and Colitis	2019.01
6	替来他明/唑拉西洋联合右美托咪定对 BALB/c 小鼠麻醉效果观察	邹芦, 戴天娥, 卢晓, 艾晓杰	实验动物与比较医学	2019.08
7	DZD2269, a novel A2AR antagonist capable of overcoming high adenosine induced immunosuppression	Bai Yu	34th Annual Meeting & Pre-Conference Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2019)	2019.11
8	A2AR Antagonism with DZD2269 Augments Antitumor Efficacy of Irradiation in Murine Model	Huang J, Zhang D, Bai Y, Yang P, Xing L, Yu J.	J Cancer	2020.03

序号	论文题目	作者	发表期刊或会议名称	发表时间
9	Impairment of spermatogenesis and sperm motility by the high-fat diet-induced dysbiosis of gut microbes.	Ding Ning,Zhang Xin,Zhang Xue Di,Jing Jun,Liu Shan Shan,Mu Yun Ping,Peng Li Li,Yan Yun Jing,Xiao Geng Miao,Bi Xin Yun,Chen Hao,Li Fang Hong,Yao Bing,Zhao Allan Z.	Gut	2020.01
10	基于冷冻肿瘤组织切片的磷酸化HER2免疫组织化学染色方法探讨	范姝琼, 郑莉	实验动物与比较医学	2020.10
11	常用实验动物全身性麻醉药物的使用	卢晓, 于灵芝, 周聪颖, 李如颖, 陈文君, 江善祥	实验动物与比较医学	2022.02
12	新型钠磷转运蛋白抑制剂DZ1462在5/6肾切除高磷血症模型大鼠中的药效研究	卢晓, 张林, 季辉, 江善祥	实验动物与比较医学	2022.06
13	Sunvozertinib, a Selective EGFR Inhibitor for Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion Mutations	Mengzhao Wang; James Chih-Hsin Yang; Paul L. Mitchell; Jian Fang; D. Ross Camidge; Weiqi Nian; Chao-Hua Chiu; Jianying Zhou; Yanqiu Zhao; Wu-Chou Su; Tsung-Ying Yang; Viola W. Zhu; Michael Millward; Yun Fan; Wen-Tsung Huang; Ying Cheng; Liyan Jiang; Daniel Brungs; Lyudmila Bazhenova; Chee Khooon Lee; Bo Gao; Yan Xu; Wei-Hsun Hsu; Li Zheng;Pasi A. Jänne	Cancer Discovery	2022.07
14	腺苷/A2AR 信号通路阻断在肿瘤治疗中的应用	刘佳, 石岳泉, 刘潇衍, 张东明, 白瑜, 徐燕, 王孟昭	中国肺癌杂志	2022.07
15	Overcoming high level adenosine-mediated immunosuppression by DZD2269, a potent and selective A2aR antagonist	Yu Bai, Xin Zhang, Jie Zheng, Ziyi Liu, Zhenfan Yang, Xiaolin Zhang	Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	2022.10
16	动物实验研究报告的国际指南 ARRIVE 2.0 介绍及期刊实施计划	张俊彦, 刘晓宇, 李垚, 陈国元, 卢晓, 白玉, 卢选成, 庞万勇, 吴宝金	实验动物与比较医学	2023.02

## 2、丰富的创新药研发技术储备

公司的产品均为自主研发，目前公司已建立了一体化的研发平台，自主研发能力覆盖创新药从早期发现到后期开发的各个环节，包括药物靶点发现与机理验证、转化科学研究、化合物分子设计与优化、临床前研究、CMC、临床方案设计与执行等。

发行人具有在小分子创新药研发领域拥有转化科学（Translational Science）研究能力和研发技术，并形成多个技术平台。转化科学是全球制药行业的前沿技



术领域，其目的是促进科学发现从实验室到临床使用的转化。公司基于对肿瘤基础科学和临床科学的深刻理解，整合了生物科学、药物化学、药物 ADME（吸收、分布、代谢、排泄）等多个学科，并通过独特的转化科学平台深入了解临床特征以及可能的异常驱动基因、蛋白质结构和功能与肿瘤疾病之间关系，从而为新药研发立项提供关键支持，提升公司新药研发的成功率。在此基础上，公司形成了包括肿瘤中枢神经系统转移研究平台、肿瘤免疫与放疗联合治疗研究平台、生物标志物的发现验证和临床应用技术、模型引导的药物早期临床研究技术等转化科学研究中的核心技术平台。同时，公司还拥有小分子药物发现研发领域的化合物设计和优化技术、高效的药物代谢和综合评估技术等核心技术平台。上述核心技术平台的来源、先进性和具体表征如下表所示：

序号	科学领域	核心技术	来源	核心技术先进性及具体表征
1	转化科学 (Translational Science)	肿瘤中枢神经系统转移研究平台	自主研发	1、建立了多种中枢神经系统转移小鼠模型，成功地验证了候选药物的疗效，并确证了药物浓度和生物标志物抑制的相互关系；2、基于设计能够穿透血脑屏障分子的目的，建立了高效的药物短时间口服吸收的药代动力学动物实验平台
2		肿瘤免疫与放疗联合治疗研究平台	自主研发	1、实现放射治疗和免疫治疗增效地结合；2、建立了从细胞到动物模型的放疗的技术平台
3		生物标志物的发现、验证和临床应用	自主研发	寻找并验证临床生物标志物，为临床试验提供科学假说并帮助制定精准的伴随诊断策略
4		模型引导的药物早期临床研究	自主研发	通过建立模型模拟技术对疾病机理、药理学以及药效学的作用，将大量数据和信息进行整合并进行定量研究，从而指导药物的临床方案设计、早期临床剂量的探索、II 期推荐剂量的选择以及支持产品的临床开发策略
5	分子发现 (Discovery)	化合物设计和优化平台	自主研发	基于多年药物设计经验和现代计算机药物辅助设计工具，准确地运用关键结构元素以确保分子具有优良的活性、选择性和体内稳定性等抗肿瘤性质
6		高效的药物代谢和综合评估平台	自主研发	发明并优化了口服快速吸收 (Short Oral Absorption Model) 大鼠模型可以在数小时内即快速地检测口服药物的代谢特征，尤其是在血脑中的分布，极大地提高了生物检测的效率，显著缩短了研发时间

公司的核心技术平台具体情况如下：

## (1) 肿瘤中枢神经系统转移研究平台

哺乳动物在进化过程中形成了复杂的机制，在血液和大脑之间形成高效的血脑屏障（Blood Brain Barrier, BBB），选择性地让血液中有益成分进入大脑，以达到保护中枢神经系统的目的。绝大部分的肿瘤药属细胞毒剂，不能有效地进入大脑和其它中枢神经系统。肿瘤细胞一旦侵入大脑和其它中枢神经系统，就缺少有效的治疗方法，发现高效、安全的靶向药物并能有效地穿透血脑屏障一直以来是抗肿瘤药物研发的一个挑战。

公司建立了一套完整的研发体系，在针对中枢神经系统转移的肿瘤上，从分子设计、动物模型测试到临床验证方面取得了多项突破。公司药物化学研发人员曾设计了能完全穿透血脑屏障的肺癌靶向药物 AZD3759，研发团队发表的相关研究文献<sup>1</sup>被国际著名的《药物化学学报》（Journal of Medicinal Chemistry）评为年度被高度阅读的文章（Highly Read Article of 2015）。公司建立了多种中枢神经系统转移小鼠模型，成功地验证了候选药物的疗效，并确证了药物浓度和生物标志物抑制的相互关系，有关的科学文章<sup>2</sup>也发表在国际顶级科学杂志《Science Translational Medicine》上。公司基于设计能够穿透血脑屏障分子的目的，建立了高效的药物短时间口服吸收的药物动力学动物实验平台，大幅减少了实验动物的使用数量，且能够短时间给出药物在系统和脑内的药物暴露量，从而帮助研发团队更快地进一步优化与完善候选药物。

这一技术平台的应用在公司快速、高效发现 DZD1516 以及 DZD8586 分子的过程中起到了决定性的作用。

## (2) 肿瘤免疫与放疗联合治疗研究平台

放射治疗是肿瘤治疗的一个重要手段，肿瘤免疫治疗是近几年肿瘤研究中最重要领域之一。放疗一般都是相对早期的病人，病人的免疫功能较好。放疗过程中，短时间内有大量肿瘤细胞死亡，释放出大量的肿瘤抗原，会对病人的免疫系统有很大的刺激反应。如何有效地利用这一原理，把放射治疗和免疫治疗增效

---

<sup>1</sup> Zeng, Q., Wang, J., Cheng, Z., Chen, K., et al. (2015). Discovery and Evaluation of Clinical Candidate AZD3759, a Potent, Oral Active, Central Nervous System-Penetrant, Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 8200.

<sup>2</sup> Yang, Z., Guo, Q., Wang, Y., Chen, K., Zhang, L., & Cheng, Z., et al. (2016). AZD3759, a BBB-penetrating EGFR inhibitor for the treatment of EGFR mutant NSCLC with CNS metastases. *Science Translational Medicine*.

地相结合是肿瘤研究的一个前沿学科。公司意识到这一研究领域的重要性和潜在机会，建立了从细胞到动物模型的放疗的技术平台。建立放疗平台既有技术上的难度，又有法规上的管控，具有相关研究能力的公司较少。在此平台上公司对肿瘤放疗和免疫的关系，进行了大量研究，更加贴近临床操作，从而支持与放疗相关的临床前实验研究。

该技术平台在 DZD2269 的发现和转化科学研究中起到了至关重要的作用，DZD2269 在前列腺癌、食管癌、头颈癌、胃癌、肺癌等以放疗为主要治疗手段的肿瘤领域具有很大的应用潜力。

### **(3) 生物标志物的发现、验证和临床应用技术平台**

生物标志物在现代新药研发，尤其是肿瘤靶向药物的研发中至关重要。传统的剂量递增研究中先递增到最大耐受剂量（Maximum Tolerated Dose, MTD），随后在最大耐受量上进行扩展研究的研究模式相对效率低下，还可能会让病人承受不必要的毒性，延长研发时间，甚至导致项目失败。公司坚持生物标志物指导的药物研发理念，拥有多个先进的技术平台，包括高通量二代测序技术平台、高灵敏度的绝对定量数字 PCR 及实时定量 PCR 技术平台，全自动组织处理和免疫化学平台等。通过这些技术平台进行有机结合，研发团队得以寻找并验证临床生物标志物，为临床试验提供科学假说并帮助制定精准的伴随诊断策略。公司的研发团队实操经验丰富，曾成功地把多个不同类型的生物标志物应用到临床试验中，并从中积累了大量的经验和教训，有能力鉴别生物标志物在临床上的可应用性。

公司在戈利昔替尼等产品的临床研究中，广泛应用了公司自主发现的生物标志物，在戈利昔替尼的剂量选择上起到了决定性作用。

### **(4) 模型引导的药物早期临床研究技术平台**

传统的早期临床试验较多的是基于经验和试错的方法。公司应用国内尚处于起步阶段的模型引导的药物研发（Model-Informed Drug Development, MIDD）模式，通过建立模型模拟技术对疾病机理、药理学以及药效学的作用，将大量数据和信息进行整合并进行定量研究，从而指导药物的临床方案设计、早期临床剂量的探索、II 期推荐剂量的选择以及支持产品的临床开发策略。该模型总结了公司

既往积累的知识并基于已有数据预测临床结果，团队再通过后续的临床数据验证模型分析结果，以此循环优化模型的有效性，为关键性试验的决策提供重要科学依据，最大程度降低临床失败的风险。

用于机制验证的生物标志物（Proof-of-Mechanism Biomarker）和模型引导的药物早期临床研究极大地加快了新药临床研究，为每一步的研究决定提供了科学基础。以舒沃替尼为例，在 MIDD 研发模式下，由于舒沃替尼有很扎实的临床前研究数据的支持，美国 FDA 允许 50mg/日较高起始递增剂量，三个剂量递增就达到了最后选择的 II 期推荐剂量（RP2D）（300mg/日）。

### （5）化合物设计和优化技术平台

公司临床前研发管理团队的主要人员都拥有近 20 年的跨国医药公司的药物研发经验，覆盖药物化学、生物学、药代动力学及毒理学等全部研究领域。新药化合物设计团队基于多年药物设计经验和现代计算机药物辅助设计工具，准确地运用关键结构元素以确保分子具有优良的活性、选择性和体内稳定性等抗肿瘤性质。同时，团队成员凭借在不同治疗领域的知识积累，从两方面入手进行分子优化，一是分子结构方面，如分子组成、大小、形状、氢键供体和受体的数量、分子内氢键；二是新设计的化合物性质方面，如亲脂性、渗透性、酸碱性等。在构建出不同分子模型的基础上，进一步验证蛋白质和小分子之间的相互作用。生物学、药物代谢和毒理学研究人员继续对这些化合物进行初步评估，取得相关实验数据，并交由药物化学研究人员继续在提高靶点蛋白质抑制能力和非靶点蛋白质选择性上进行进一步优化。经过多轮设计、合成、测试和分析过程，研发团队将最终选定二至三个临床前候选化合物，并进行详尽且严格的毒理学评估。通过评估要求的化合物将移交新药临床团队，并完成后续的临床申报。

### （6）高效的药物代谢和综合评估技术平台

临床前药物研发的主要过程是分子设计、分子合成和生物检测的循环和迭代；循环越快，研发的周期越短。生物检测通常较为费时，成本也较高，尤其是动物实验，一个周期往往需要几周到数月不等的的时间。公司构建了特有的口服快速吸收（Short Oral Absorption Model）大鼠模型，可以在数小时内即可快速地检测口服药物的代谢特征，尤其是在血脑中的分布，极大地提高了生物检测的效率，显

著缩短了研发时间。公司所有的研发项目都广泛应用这一技术平台。

公司拥有充足的技术储备，可为本次新药研发项目的实施提供充分的技术保障。

综上所述，公司已具有实施本项目的人才储备、技术储备，新药研发项目具有可行性。

**（三）国际标准创新药产业化项目的产能测算过程，并结合相关产品管线的市场规模和竞争格局情况、预计上市时间、发行人的竞争优劣势以及商业化策略，说明项目产能规划合理性**

### **1、本次募投项目的产能测算情况**

公司拟于江苏无锡建设国际标准创新药产业化项目，专注于新型药物的临床前研发、临床开发及商业化生产，将大幅扩充自身药品生产产能，助力自身成为具备现代化研发及生产能力的创新药企业并为自身的综合竞争力提供支持。

本次募投项目拟建设 1 条片剂生产线和 1 条胶囊生产线，建设完成后可实现 7,000 万片剂和 2,000 万粒胶囊年产能，主要生产舒沃替尼、戈利昔替尼及 DZD8586，具体产能情况如下：

产品名称	剂型	生产线名称	年产能
舒沃替尼、DZD8586	片剂	片剂制粒线	7,000 万片
戈利昔替尼	胶囊	胶囊制粒线	2,000 万粒

小分子创新药生产固定资产投资相对较小，生产过程中需要使用的设备主要为干法制粒机、湿法制粒线（根据药物不同的分子结构和物理特性，选用干法或湿法制粒工艺，以便于后续的成型工艺）、压片机、包衣机、胶囊机、喷雾干燥机等生产设备以及液相质谱分析仪、粒度分析仪、GCMS 等检验分析仪器。

制药企业通常将相同剂型的产品放在同一生产线上生产，通过班次安排进行交替生产，以达到资源利用最大化的目的，同时亦避免重复建设。产品共线生产符合主管部门的相关规定，属于行业内的常见情况。

对于片剂产线，公司片剂药物生产主要分为称量、制粒、混合、压片、包衣、包装等流程，其中压片为瓶颈工序。公司设计产能以除节假日外的 250 个工作日作为统计基数，按生产线的单班生产能力（对应 8 小时）测算，且充分考虑了连

续生产多批次需进行清洁、日常维修及意外故障停机影响以及综合使用率等因素，具体如下：

片剂年生产产能=70,000 片/小时（压片机理论速度）\*8 小时/天\*50%（设计生产利用率，综合利用率、故障停机、GMP 要求的批次切换清洁工作等因素）\*250 天/年=7,000 万片/年。

对于胶囊产线，公司胶囊药物生产主要分为称量、制粒、混合、胶囊灌装、包装等流程，其中胶囊灌装为瓶颈工序，公司设计产能以除节假日外的 250 个工作日作为统计基数，按生产线的单班生产能力（对应 8 小时）测算，且充分考虑了连续生产多批次需进行清洁、日常维修及意外故障停机影响以及综合使用率等因素，具体如下：

胶囊年生产产能=20,000 粒/小时（胶囊灌装机理论速度）\*8 小时/天\*50%（设计生产利用率，综合利用率、故障停机、GMP 要求的批次切换清洁工作等因素）\*250 天/年=2,000 万粒/年。

**2、相关产品管线的市场规模和竞争格局情况、预计上市时间、发行人的竞争优势以及商业化策略，说明项目产能规划合理性**

**（1）拟生产的在研产品管线临床需求旺盛、市场空间广阔、竞争格局良好，临床表现突出且竞争优势明显**

### **1) 舒沃替尼**

#### **①NSCLC 存在未被满足的临床需求**

##### **A.疾病概览**

在世界范围内，肺癌是发病率和病死率均排名前列的恶性肿瘤，多数病人确诊时已属晚期，预后常不佳。肺癌作为中国新发病例数最多的癌种，拥有庞大的患者基数，却缺少有效的治疗，并且同时有着早期检测难、化疗不敏感、预后差等特点。中国肺癌患者在初次诊断中就已经达到晚期（III/IV 期）的比例较高，肺癌的五年生存率仅有 19.7%。

根据在显微镜下的外观，肺癌可以分为两大类：小细胞肺癌（SCLC）和非小细胞肺癌（NSCLC）。非小细胞肺癌更为常见，约占肺癌总数的 85%，主要

分为鳞状非小细胞肺癌和非鳞状非小细胞肺癌。

### B. 非小细胞肺癌各基因型突变比例

非小细胞肺癌常见的驱动基因包括 EGFR、KRAS、c-MET、HER2 基因突变和 ALK/ROS1、RET 基因重排。其中，EGFR 的突变比例最高，中国 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者比例高于西方国家和地区，达到 40%。美国 EGFR 突变非小细胞肺癌患者比例约为 20%，但仍为非小细胞肺癌最主要的驱动基因之一。

在携带 EGFR 基因突变的非小细胞肺癌患者中，最常见的突变亚型是 19 号外显子的缺失突变（19del），其次是 21 号外显子的 L858R 点突变，二者被认为是 EGFR 敏感突变类型，占据了 EGFR 基因突变非小细胞肺癌的 80%-90%。而 20 号外显子插入突变（Exon20 insertion mutation）的数量仅次于上述两种敏感突变，占 EGFR 突变非小细胞肺癌患者约 10%左右。而且携带 EGFR 基因 20 号外显子插入突变的患者是 EGFR 基因突变群体中的特殊人群，往往对 EGFR 敏感突变的治疗药物 EGFR-TKIs 无效。

#### 各 EGFR 突变类型占非小细胞肺癌 EGFR 突变的比例

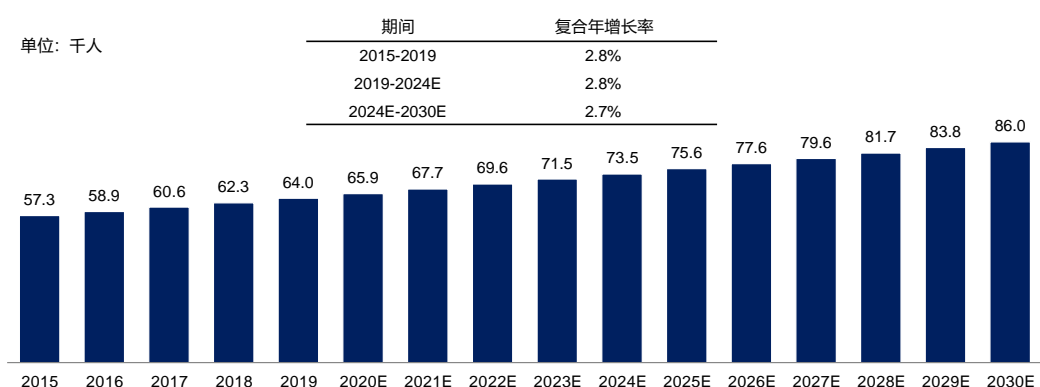
EGFR 突变亚型	突变占比
19 号外显子缺失突变（19del）	45%
20 号外显子插入突变（Exon20ins）	10%
21 号外显子 L858R 点突变	45%

资料来源：弗若斯特沙利文分析

### C. 全球及中国患病人数持续上升

从 2015 年到 2019 年，全球 EGFR 20 号外显子插入突变（EGFR Exon20ins）的非小细胞肺癌新发患者的数量从 5.7 万增加到 6.4 万，年复合增长率为 2.8%。预计到 2024 和 2030 年，全球的 EGFR Exon20ins 的非小细胞肺癌新发患者人数将分别达到 7.4 万和 8.6 万人。

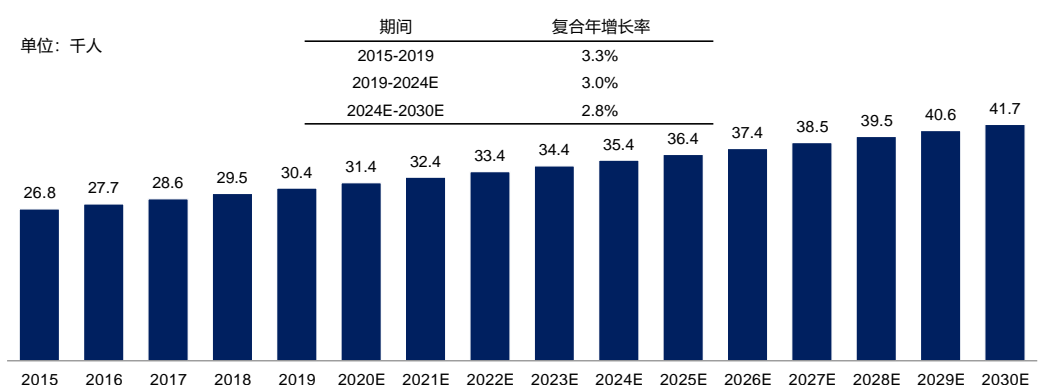
## 2015-2030（预期）全球 EGFR Exon20ins 非小细胞肺癌新发病人数量



资料来源：弗若斯特沙利文分析

中国肺癌新发患者数量呈稳步增长趋势。从 2015 年到 2019 年间，中国 EGFR Exon20ins 的非小细胞肺癌新发患者的数量从 2.7 万增加到 3.0 万，复合年增长率为 3.3%。由于衰老、吸烟等风险因素的持续恶化，非小细胞肺癌新发患者的人群将继续扩大。预计到 2024 年，中国的 EGFR Exon20ins 非小细胞肺癌新发患者人数将达到 3.5 万。到 2030 年，这一数字预计增至 4.2 万。

## 2015-2030（预期）中国 EGFR Exon20ins 非小细胞肺癌新发病人数量



资料来源：弗若斯特沙利文分析

### ② 现有诊疗路径缺乏明显效果

根据 2022 年中国临床肿瘤学会（CSCO）非小细胞肺癌诊疗指南，对肺癌进行治疗时，目前采用的标准疗法为基于病理类型、分期和分子分型的综合治疗。早期肿瘤直径小、不发生转移，患者可以通过手术切除，提高生存率，达到较好的治疗效果；针对不可手术切除的患者，一线疗法多用化疗。晚期的肿瘤直径大，有转移，治疗一般综合应用化疗、靶向用药、免疫治疗。

随着人们对分子遗传学认识的不断增强及肺癌系列致癌驱动基因的相继确



定, 基于驱动基因对肺癌进行分子亚型的分型方法已在临床实践中得到充分证实。基于分子分型的方法, 非小细胞肺癌被细分为各种不同的分子亚型, 并由此诞生了各类分子靶向治疗药物。由于靶向药相较于传统抗肿瘤药具有能够实现个性化治疗、副作用小的特点, 可以明显改善非小细胞肺癌患者的预后, 靶向抗肿瘤药在晚期非小细胞肺癌治疗中起着越来越重要的作用。

对于 EGFR 20 号外显子插入突变类型的患者, 现有的治疗方式 ORR 在 28%-40%, 且对脑转移的 ORR 不足 20%<sup>3</sup>, 预后较差。

### ③市场竞争情况良好, 已上市及在研竞品数量较少

与公司核心产品舒沃替尼在 EGFR 20 号外显子插入突变非小细胞肺癌构成潜在竞争关系、已获批或处于临床研究阶段的主要产品数量较少, 具体情况如下:

2021 年 5 月, FDA 有条件批准强生的双特异性抗体针 Amivantamab 用于治疗 EGFR 20 号外显子插入突变非小细胞肺癌; 2021 年 9 月, 美国 FDA 有条件批准武田制药的莫博替尼用于治疗 EGFR 20 号外显子插入突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌, 2023 年 1 月, 莫博替尼在中国有条件获批用于治疗含铂化疗期间或之后进展且携带表皮生长因子受体 (EGFR) 20 号外显子插入突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)。

截至 2023 年 3 月 31 日, 在中国市场, 针对 EGFR 20 号外显子插入突变非小细胞肺癌适应症开发的产品处于临床 III 期及 NDA 阶段有 2 款, 公司产品舒沃替尼的上市申请已于 2023 年 1 月获得国家药品监督管理局 (NMPA) 药品审评中心 (CDE) 的受理并纳入优先审评程序。

### 中国 EGFR 20 号外显子插入突变肿瘤在研管线 (临床 III 期及 NDA 阶段)

公司	药物名称	类型	中国最高研发状态	适应症	靶点
迪哲医药	舒沃替尼	EGFR-TKI	NDA	携带 EGFR 20 号外显子插入突变的局部进展或转移性非小细胞肺癌	EGFR
越康生物	YK-029A	EGFR-TKI	临床 III 期	携带 EGFR 20 号外显子插入突变的非小细胞肺癌	EGFR

3 2022 ASCO 大会

资料来源：CDE

注：越康生物的 YK-029A 尚无临床 III 期数据读出

截至 2023 年 3 月 31 日，全球范围内，针对 EGFR 20 号外显子插入突变非小细胞肺癌适应症开发的产品处于临床 III 期阶段有 2 款，公司产品舒沃替尼处于注册临床阶段。

#### 全球 EGFR 20 号外显子插入突变肿瘤在研管线（临床 III 期阶段）

公司	药物名称	类型	全球最高研发状态	适应症	靶点
迪哲医药	舒沃替尼	EGFR-TKI	注册临床	携带 EGFR 20 号外显子插入突变的局部进展或转移性非小细胞肺癌	EGFR
艾力斯/ArriVent BioPharma	伏美替尼	EGFR-TKI	临床 III 期	EGFR 20 号外显子插入突变的转移性非小细胞肺癌	EGFR

资料来源：Clinicaltrials

注：艾力斯/ArriVent BioPharma 的伏美替尼尚无临床 III 期数据读出

#### ④舒沃替尼预计上市时间与国际标准创新药产业化项目投产时间匹配

舒沃替尼用于治疗既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 适应症已处于注册阶段，预计于 2023 年于国内实现商业化，其他适应症预计于 2027 年于国内实现商业化，与国际标准创新药产业化项目 2027 年运营期起始时间相匹配，具体如下：

项目名称	适应症	临床进度（分中国和国际）	预计商业化时间
舒沃替尼 (DZD9008)	既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	中国：NDA 国际：注册临床	中国：2023 年 国际：2024 年
	一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	中国：临床 III 期 国际：临床 III 期	中国：2027 年 国际：2027 年
	与戈利昔替尼联合用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC	中国：临床 II 期	中国：2027 年 国际：2027 年

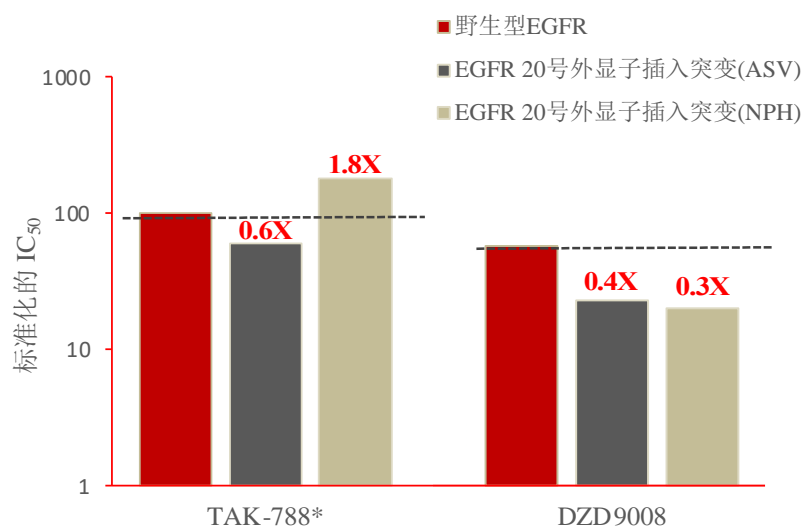
#### ⑤舒沃替尼治疗 NSCLC 临床表现突出，具有突出市场竞争潜力

舒沃替尼是公司自主研发的针对 EGFR 20 号外显子插入突变的小分子抑制剂，首选适应症为 EGFR 20 号外显子插入突变的非小细胞肺癌。与其他针对 EGFR 20 号外显子插入突变开发的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和大分子抗体相比，舒沃替尼具有以下产品优势：

### A.舒沃替尼具有良好的靶点选择性

临床前数据显示，舒沃替尼能够较强地抑制 EGFR 20 号外显子插入突变，而对野生型 EGFR 抑制作用较弱。舒沃替尼对野生型 EGFR 有 3~50 倍的选择性<sup>4</sup>，且优于同类小分子竞品莫博替尼（TAK-788），这一特性使得舒沃替尼在临床上有望获得更高的安全窗，降低不良事件的发生率和严重程度。

#### 舒沃替尼对野生型 EGFR 的选择性优于同类小分子竞品



说明：图中的比值为 EGFR Ex20（BaF3）突变型上 p-EGFR IC<sub>50</sub> 与 EGFR 野生型（A431）上 p-EGFR IC<sub>50</sub> 的比值，数值越小表示对野生型 EGFR 的抑制作用越弱、选择性越好。

数据来源：

- 1、舒沃替尼：公司向 FDA 提交的 IND 申请资料；
- 2、莫博替尼（TAK-788）：Gregory J Riley, ASCO 2019

### B.舒沃替尼代谢途径更加优化，口服吸收利用度好，人体内代谢半衰期长

截至 2021 年 2 月 5 日，已有的临床数据显示，舒沃替尼人体半衰期较长，达到约 50 小时左右，且 PK 曲线更平缓，药物的峰值和谷底浓度相差小，更有利于每日一次口服给药及降低由于药物峰值浓度过高带来的不良事件发生。同时，舒沃替尼在人体内代谢及由代谢产物引起的不良反应较低。

### C.舒沃替尼临床疗效数据优异

截至 2022 年 10 月 17 日，已有的临床研究数据表明，舒沃替尼在 EGFR 20 号外显子插入突变非小细胞肺癌患者中治疗效果显著，在推荐的 II 期关键研究剂量下最佳客观缓解率（ORR）为 61%，疾病控制率为 88%，且疗效能够持续。

<sup>4</sup> Xu et al, 2019 AACR

该客观缓解率显著优于现有的标准治疗（含铂化疗）的客观缓解率（17-19%）<sup>5</sup>。在对竞品 Amivantamab 疗效不佳或者治疗后发生进展的患者中，舒沃替尼均显示疗效。另外，舒沃替尼在多种 EGFR 20 号外显子插入突变亚型以及其它 EGFR 突变类型中也显示抗肿瘤疗效。舒沃替尼与竞品药物的疗效比较情况如下表所示：

舒沃替尼与竞品药物的疗效比较

药物名称	莫博替尼	Amivantamab	舒沃替尼
药物类型	EGFR-TKI	EGFR/c-Met 双特异性抗体	EGFR-TKI
给药途径	口服	注射	口服
临床试验	I/II 期	I 期	II 期
RP2D 剂量	160mg,qd	1050mg/1400mg	300mg,qd
疗效分析集样本量	114	81	97
前线治疗			
前线治疗中位线数（范围）	1（1-4）	2（1-7）	2（1-3）
前线治疗≤2 线，%	73	N/A	84
前线含铂化疗，%	100	100	100
客观缓解率，n（%）	32（28）	33（40）	59（61）
疾病控制率，n（%）	89（78）	72（88）	85（88）

数据来源：舒沃替尼疗效数据截至日期为 2022 年 10 月 17 日；莫博替尼疗效数据来自 2020 WCLC；Amivantamab 疗效数据来自 2020 WCLC

#### D.舒沃替尼临床安全性数据较好

舒沃替尼对野生型 EGFR 有较好的选择性，因此在临床表现为较其他 EGFR 20 号外显子突变抑制剂竞品（如莫博替尼）更佳的安全性。截至 2022 年 10 月 17 日，已有的临床数据显示，在人体给药 50 - 400mg/日剂量范围内具有良好的耐受性。

#### ⑥舒沃替尼与戈利昔替尼联合疗法市场前景良好

##### a. EGFR TKI 耐药后的 NSCLC 临床需求旺盛

对于非小细胞肺癌患者，接受 EGFR TKI 治疗后，患者会出现耐药情况。其

<sup>5</sup> 参考资料：(1) Yang G, et al. Chinese advanced non-small cell lung cancer patients: molecular heterogeneity and treatment outcome from nationwide real-world study. Lung cancer, 2020, 145: 186-94; (2) Horn L, et al. Indirect comparison of Mobercertinib (TAK-788) vs real-world data outcomes in refractory NSCLC with EGFR Exon20insertions. 2020 ASCO

中，使用 1、2 代 EGFR TKI 的 NSCLC 患者，会在 9.5-14.7<sup>6</sup> 个月 after 出现耐药，使用 3 代 EGFR TKI 的 NSCLC 患者，会在 18.9-20.8<sup>7</sup> 个月 after 出现耐药。与 EGFR TKI 相关的耐药机制多种多样，耐药后的分子突变类型复杂，患者当前的治疗方式为基于铂类化疗的拯救性化疗，然而患者受益有限，ORR 为 25%-29%，PFS 仅 4.3 个月<sup>8</sup>，当前尚缺乏针对 EGFR TKI 耐药的 NSCLC 的治疗方式。

b. 竞争格局良好，尚无已获批的治疗药物

截至 2023 年 3 月 31 日，全球及中国尚无产品获批用于治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC。

截至 2023 年 3 月 31 日，中国在研处于临床 III 期及之后阶段的治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC 产品共 8 款，其中无在研小分子药物，如下表所示：

中国在研的治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC 产品

公司	药物名称	类型	全球最高研发状态	适应症	靶点
信达生物	信迪利单抗 <sup>注</sup>	PD-1 单克隆抗体	NDA	EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的非鳞状 NSCLC	PD-1
强生	Amivantamab	EGFR/cMET 双抗	临床 III 期	EGFR-TKI 治疗后进展且接受过含铂化疗进展后的 EGFR 突变的 NSCLC	EGFR/cMET
第一三共	Patritumab deruxtecan	HER3 ADC	临床 III 期	三代 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的 NSCLC	HER3
康方生物	依沃西单抗	PD-1/VEGF 双抗	临床 III 期	EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的 NSCLC	PD-1/VEGF
神州细胞	SCT-I10A	PD-1 单克隆抗体	临床 III 期	EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的鳞状 NSCLC	PD-1
君实生物	特瑞普利单抗	PD-1 单克隆抗体	临床 III 期	EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的 NSCLC	PD-1

<sup>6</sup> 参考资料：（1）Masahiro Fukuoka, et al. Clin Oncol 2011 (29) :2866-2874. （2）Zhou C, et al. Lancet Oncol. 2011 Aug;12 (8) :735-42. （3）C. Zhou, et al. Annals of Oncology 2015 (26) : 1877-1883. （4）L. Paz-Ares, et al. Annals of Oncology 28: 270-277, 2017. （5）Yi-Long Wu, et al. Lancet Oncol 2017. （6）Tony Mok, et al. Drugs. 2021 Feb;81 (2) :257-266.

<sup>7</sup> 参考资料：（1）J.C. Soria, et al. NEJM. 2018 Jan 11;378 (2) :113-125. （2）S.S. Ramalingam, et al. N Engl J Med. 2020 Jan 2;382 (1) :41-50. （3）Shun Lu, et al. JCO. Published online May 17, 2022. （4）Yuankai Shi, et al. Lancet Respir Med. 2022 Nov;10 (11) :1019-1028.

<sup>8</sup> Sintilimab plus chemotherapy for patients with EGFR mutated non-squamous non-small-cell lung cancer with disease progression after EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31) : second interim analysis from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet Respir Med 2023 Published Online, May 5, 2023, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00135-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00135-2)

公司	药物名称	类型	全球最高研发状态	适应症	靶点
默沙东	帕博利珠单抗	PD-1 单克隆抗体	临床 III 期	EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的 NSCLC	PD-1
BMS	纳武利尤单抗	PD-1 单克隆抗体	临床 III 期	EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的 NSCLC	PD-1

注：信迪利单抗已于 2023 年 5 月 9 日获批该适应症

资料来源：CDE

截至 2023 年 3 月 31 日，全球在研处于临床 III 期及之后阶段的治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC 产品共 5 款，如下表所示：

### 全球在研的治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC 产品

公司	药物名称	类型	全球最高研发状态	适应症	靶点
第一三共	Patritumab Deruxtecan	HER3 ADC	临床 III 期	EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的 NSCLC	HER3
默沙东	帕博利珠单抗	PD-1 单克隆抗体	临床 III 期	EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的非鳞状 NSCLC	PD-1
BMS	纳武利尤单抗	PD-1 单克隆抗体	临床 III 期	EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的 NSCLC	PD-1
强生	Amivantamab	EGFR/cMET 双抗	临床 III 期	第三代 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的 NSCLC	EGFR/cMET
阿斯利康	赛沃替尼	MET 抑制剂	临床 III 期	奥希替尼治疗进展的 EGFR 突变、MET 过表达和/或扩增的 NSCLC	MET

资料来源：Clinicaltrials

#### c. 舒沃替尼与戈利昔替尼联合疗法具有良好治疗潜力

经 EGFR-TKI 治疗 NSCLC 的耐药难题存在巨大未满足的临床需求，基础研究显示，在 EGFR 突变的肺癌模型中使用 EGFR-TKI 阻断 EGFR 信号会进一步激活 JAK1/STAT3 通路，导致肿瘤细胞存活和病灶残留，因此同时阻断 EGFR 和 JAK/STAT 通路有望克服 EGFR-TKI 耐药。临床前研究显示，在 EGFR 敏感突变和/或耐药突变的 NSCLC 移植瘤模型中，舒沃替尼联合戈利昔替尼显示了抗肿瘤协同作用。

## 2) 戈利昔替尼

### ① 临床需求旺盛且市场空间广阔

#### A. 疾病概览

淋巴瘤（Lymphoma）起源于淋巴结和淋巴组织，其发生大多与免疫应答过程中淋巴细胞增殖分化产生的某种免疫细胞恶变有关，是免疫系统的恶性肿瘤。按组织病理学改变，淋巴瘤可分为霍奇金淋巴瘤（Hodgkin Lymphoma, HL）和非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin Lymphoma, NHL）两大类，其中 NHL 约占所有淋巴瘤的 90%。

外周 T 细胞淋巴瘤（peripheral T cell lymphomas, PTCLs）是一种异质性、通常为侵袭性的 NHL 组，占有 NHL 病例的 7%。我国 PTCL 的发病率显著高于欧美国家，约占非霍奇金淋巴瘤的 25%。PTCL 异质性较强，绝大多数病理亚型的侵袭性较强，预后极差。大部分 PTCL 病理亚型的初诊患者会采取以 CHOP 化疗方案为基础的综合治疗。对于部分化疗缓解后的患者，临床上可能还会采取造血干细胞移植以进一步巩固疗效。然而，PTCL 患者初治缓解后仍存在极高的复发风险。目前临床上缺乏对于复发难治性 PTCL 的有效治疗手段，复发难治患者的 3 年总体生存率为 21%-28%。因此，临床上亟需开发针对复发难治性 PTCL 的有效治疗方法。

皮肤 T 细胞淋巴瘤（cutaneous T-cell lymphoma, CTCL）属于非霍奇金淋巴瘤的一种。CTCL 为原发于皮肤的由 T 淋巴细胞克隆性增生造成的疾病，由一组临床表现、组织学特征及病程预后各不相同的疾病组成，可累及淋巴结、骨髓和内脏器官。

## B. 国际目前尚缺乏标准治疗方案

PTCL 侵袭性强、预后较差，国际上目前尚缺乏标准的治疗方案。美国国立综合癌症网络（NCCN）临床实践指南中的临床一线治疗首选方案为参加临床试验，其它一线治疗方案为多药化疗，如 CHOP（环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松）、CHOEP（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、强的松）和剂量调整的 EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星）。对于复发或难治性的 PTCL，选择使用二线治疗方案，同样首选临床试验，其它单药方案的选择有贝林司他、Brentuximab vedotin（仅用于 CD30 阳性 PTCL）、普拉曲沙。

目前已批准用于治疗复发难治性 PTCL 的药物多为 HDAC 抑制剂。根据第

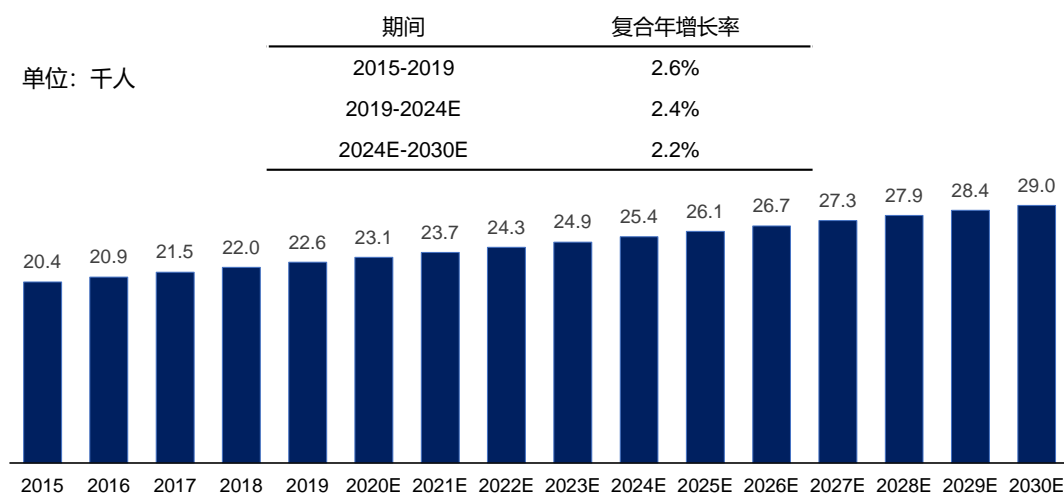
22 届 Asia Pacific Cancer Conference 会议，HDAC 抑制剂 II 期关键性研究中的主要疗效终点客观缓解率约为 25% - 28%。目前国内市场上批准用于治疗复发难治性 PTCL 的 HDAC 抑制剂只有西达本胺，其中国关键性临床研究数据显示客观缓解率为 28%。除 HDAC 抑制剂外，其它获批用于复发难治性 PTCL 的药物还有叶酸拮抗剂普拉曲沙（Pralatrexat）以及蒽环类广谱抗肿瘤药物米托蒽醌（Mitoxantrone）。

晚期 CTCL 会影响淋巴结、外周血液和内脏器官，目前对 CTCL 的全身治疗方法的 ORR 只有 30~45%<sup>9</sup>，而且完全缓解率低，患者预后差，患者亟需更加高效、安全的治疗方式。

### C.全球及中国患病人数持续上升

中国 2019 年约有 2.26 万例新增外周 T 细胞淋巴瘤患者，预计 2024 年和 2030 年新发病例会分别达到 2.54 万例和 2.90 万例。2019 年至 2024 年的年复合增长率为 2.4%，2024 年至 2030 年的年复合增长率为 2.2%。

#### 2015-2030（预期）中国外周 T 细胞淋巴瘤患者发病人数



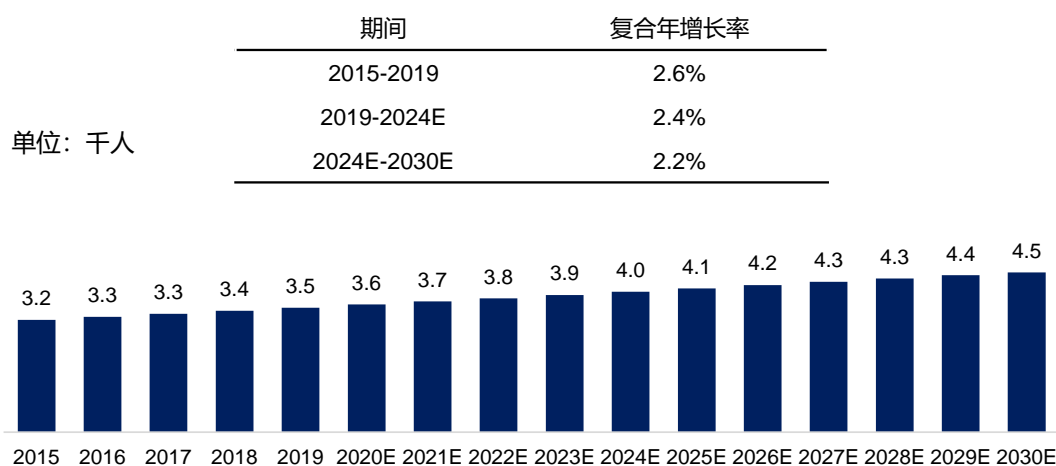
资料来源：弗若斯特沙利文分析

中国 2019 年约有 3,500 例新增皮肤 T 细胞淋巴瘤患者，预计 2024 年和 2030 年新发病例会分别达到约 4,000 例和 4,500 例。

<sup>9</sup> hlaak, M., Pickenhain, J., Theurich, S., Skoetz, N., von Bergwelt-Baildon, M., & Kurschat, P. (2013). Allogeneic stem cell transplantation versus conventional therapy for advanced primary cutaneous T-cell lymphoma.



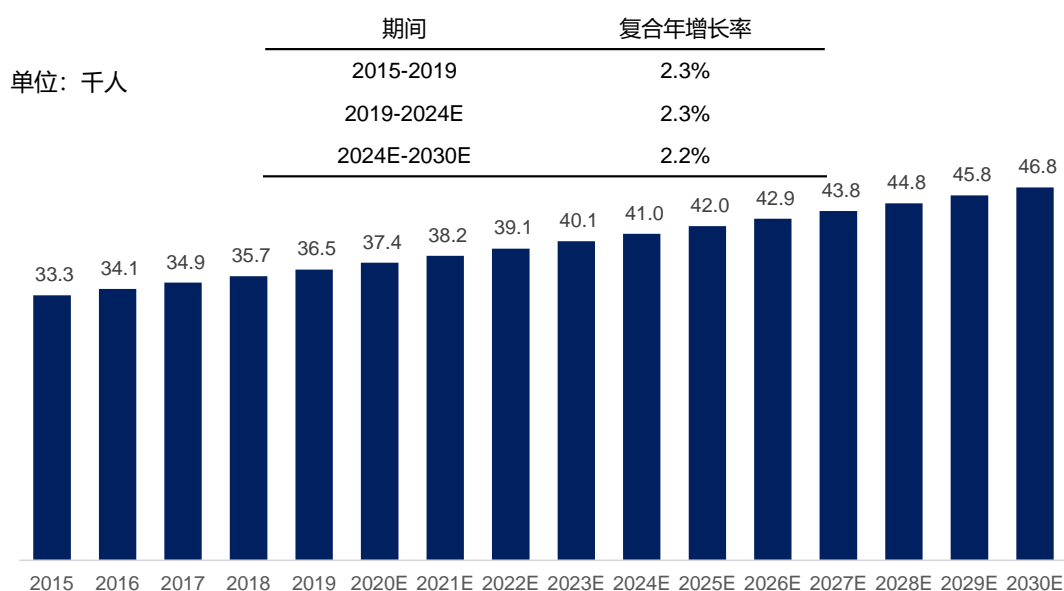
## 2015-2030（预期）中国皮肤 T 细胞淋巴瘤患者发病人数



资料来源：弗若斯特沙利文分析

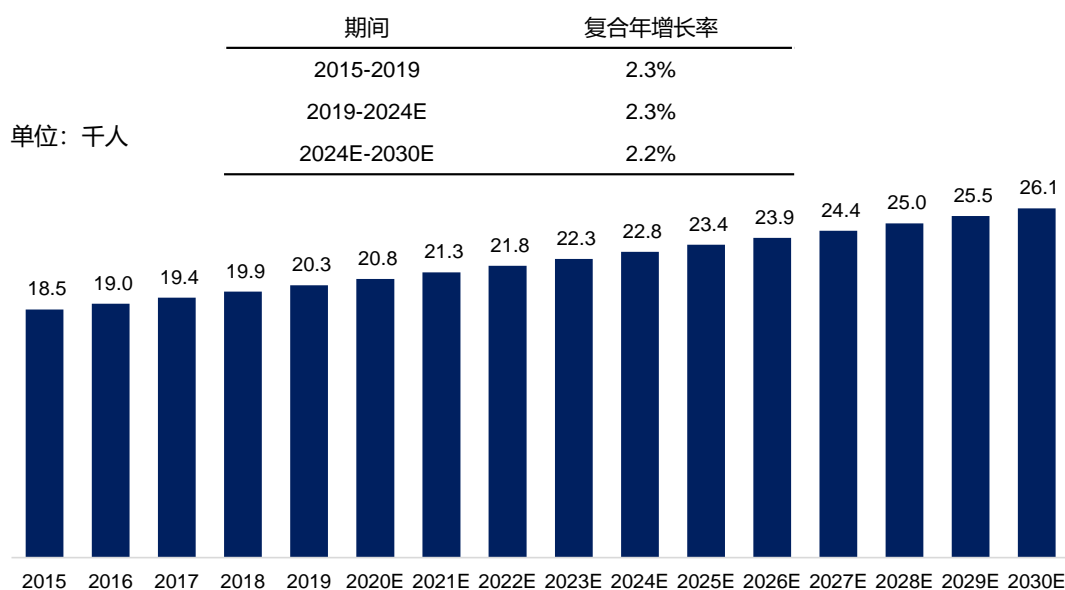
2019 年全球约有 3.6 万例外周 T 细胞淋巴瘤新发患者和 2.0 万皮肤 T 细胞淋巴瘤患者。预计 PTCL 和 CTCL 发病患者数量将会以 2.3% 的年复合增长率分别增长到 2024 年的 4.1 万例和 2.3 万例，并预计此后将会以 2.2% 的年复合增长率分别增长到 2030 年的 4.7 万例和 2.6 万例。

## 2015-2030（预期）全球外周 T 细胞淋巴瘤发病人数



资料来源：弗若斯特沙利文分析

## 2015-2030（预期）全球皮肤 T 细胞淋巴瘤发病人数



资料来源：弗若斯特沙利文分析

②市场竞争情况良好，戈利昔替尼是 T 细胞淋巴瘤领域全球首个且唯一处于全球注册临床阶段的特异性 JAK1 抑制剂

### A.全球及中国肿瘤相关的 JAK1 抑制剂竞争格局

#### a.中国已上市及在研肿瘤相关的 JAK1 抑制剂情况

截至 2023 年 3 月 31 日，中国已批准上市的肿瘤相关的 JAK1 抑制剂仅有诺华的芦可替尼，获批用于骨髓纤维化和真性红细胞增多症适应症。

截至 2023 年 3 月 31 日，中国在研的肿瘤相关的 JAK1 抑制剂共 2 款，公司的戈利昔替尼是唯一开发针对外周 T 细胞淋巴瘤的产品，目前已进入注册临床阶段。

### 中国在研肿瘤相关的 JAK1 抑制剂情况

公司	药物名称	中国最高研发状态	适应症	靶点
泽璟制药	Jaktinib (杰克替尼)	NDA	骨髓纤维化；骨髓增生异常综合征	JAK1/ TYK2/ JAK2/ JAK3
迪哲医药	戈利昔替尼	注册临床	复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤、复发或难治性成人皮肤 T 细胞淋巴瘤	JAK1

资料来源：CDE

#### b.全球已上市及在研 JAK1 抑制剂

截至 2023 年 3 月 31 日，全球已上市的肿瘤相关的 JAK1 抑制剂仅有诺华的芦可替尼，获批用于肿瘤相关的骨髓纤维化和真性红细胞增多症。

截至 2023 年 3 月 31 日，全球在研的肿瘤相关的 JAK1 抑制剂共有 5 款，公司的戈利昔替尼是唯一一款针对外周 T 细胞淋巴瘤的产品。

### 全球在研肿瘤相关的 JAK1 抑制剂情况

公司	药物名称	全球最高研发状态	适应症	靶点
吉利德科学	Momelotinib	NDA	骨髓纤维化；真性红细胞增多症；原发性血小板增多症	JAK1/ JAK2/ ACVR1
辉瑞	Tofacitinib (托法替布)	临床 III 期	胶质母细胞瘤	JAK1/JAK2/JAK3
迪哲医药	戈利昔替尼	注册临床	复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤	JAK1
因赛特医疗	Itacitinib	临床 II 期	血液恶性肿瘤；霍奇金淋巴瘤；T 细胞幼淋巴细胞白血病；B 细胞恶性肿瘤；骨髓增殖性肿瘤；转移性肉瘤；非小细胞肺癌；肝细胞癌；结直肠癌；嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症；骨髓纤维化；弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	JAK1/ JAK2
泽璟制药	Jaktinib (杰克替尼)	临床 I 期	骨髓纤维化	JAK1/ TYK2/ JAK2/ JAK3

资料来源：Clinicaltrials

### B.全球及中国治疗 PTCL 小分子抑制剂竞争格局

#### a.中国已上市及在研治疗 PTCL 小分子抑制剂情况

截至 2023 年 3 月 31 日，中国已批准上市的治疗 PTCL 小分子抑制剂只有西达本胺。

截至 2023 年 3 月 31 日，中国在研处于临床 II 期及之后阶段治疗 PTCL 小分子抑制剂共 6 款，其中尚无在研产品处于临床 III 期及之后阶段，迪哲医药的戈利昔替尼临床进度具有领先性，如下表所示：

### 中国在研的治疗 PTCL 小分子抑制剂

公司	药物名称	类型	中国最高研发状态	适应症	靶点
迪哲医药	戈利昔替尼	JAK1 抑制剂	注册临床	外周 T 细胞淋巴瘤	JAK1

公司	药物名称	类型	中国最高研发状态	适应症	靶点
正大天晴	TQ-B3525	PI3K $\alpha/\delta$ 抑制剂	临床 II 期	外周 T 细胞淋巴瘤	PI3K $\alpha/\delta$
恒瑞医药/ 上海瓊黎	YY-20394	PI3K $\delta$ 抑制剂	临床 II 期	外周 T 细胞淋巴瘤	PI3K $\delta$
圣和药业	SHC014748M	PI3K $\delta$ 抑制剂	临床 II 期	外周 T 细胞淋巴瘤	PI3K $\delta$
和记黄埔	他泽司他	EZH2 抑制剂	临床 II 期	外周 T 细胞淋巴瘤	EZH2
必贝特	BEBT-908	PI3K/HDAC 双靶点抑制剂	临床 II 期	外周 T 细胞淋巴瘤	PI3K/HDAC

资料来源：CDE

#### b. 全球已上市及在研治疗 PTCL 小分子抑制剂情况

截至 2023 年 3 月 31 日，全球已批准上市的治疗 PTCL 小分子抑制剂共 4 款，如下表所示：

#### 全球已获批的治疗 PTCL 小分子抑制剂

公司	药物名称	批准适应症	靶点	首批年份
辉瑞制药	克唑替尼	复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤 <sup>1</sup>	Met/ALK/ROS	2012
Acrotech Biopharma	贝林司他	复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤	HDAC	2014
Mundipharma	Forodesine	复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤	-	2017 (仅日本)
微芯生物	西达本胺	复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤	HDAC	2021 (仅日本)

注 1：克唑替尼仅获批用于外周 T 细胞淋巴瘤部分亚型的治疗，包括复发或难治性 ALK 阳性的间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）

资料来源：FDA，PDMA

截至 2023 年 3 月 31 日，全球在研处于临床 II 期及之后阶段的治疗 PTCL 小分子抑制剂共 7 款，其中尚无在研产品处于临床 III 期及之后阶段，迪哲医药的戈利昔替尼临床进度具有领先性，如下表所示：

#### 全球在研的治疗 PTCL 小分子抑制剂

公司	药物名称	类型	全球最高研发状态	适应症	靶点
迪哲医药	DZD4205	JAK1 抑制剂	注册临床	外周 T 细胞淋巴瘤	JAK1
SecuraBio	Duvelisib	PI3K 抑制剂	临床 II 期	外周 T 细胞淋巴瘤	PI3K
KuraOncology	Tipifarnib	FTI	临床 II 期	外周 T 细胞淋巴瘤	RAS
阿斯利康	AZD4573	CDK9 抑制剂	临床 II 期	外周 T 细胞	CDK9

公司	药物名称	类型	全球最高研发状态	适应症	靶点
				淋巴瘤	
第一三共	Valemetostattosylate	EZH2/EZH1 双靶点抑制剂	临床 II 期	外周 T 细胞淋巴瘤	EZH2/EZH1
恒瑞医药/上海瓊黎	YY-20394	PI3K $\delta$ 抑制剂	临床 II 期	外周 T 细胞淋巴瘤	PI3K $\delta$
Viracta Therapeutics	Nanatinostat	HDAC 抑制剂	临床 II 期	外周 T 细胞淋巴瘤 <sup>3</sup>	HDAC

资料来源: Clinicaltrials

### C. 中国治疗 CTCL 小分子抑制剂竞争格局

截至 2023 年 3 月 31 日, 中国尚无已批准上市的治疗 CTCL 小分子抑制剂。

截至 2023 年 3 月 31 日, 中国在研处于临床 II 期及之后阶段的治疗 CTCL 小分子抑制剂仅 1 款, 即公司的戈利昔替尼。

#### ③ 戈利昔替尼预计上市时间与国际标准创新药产业化项目投产时间匹配

戈利昔替尼用于治疗复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤适应症已处于注册临床阶段, 预计于 2024 年于国内实现商业化, 治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤适应症预计于 2025 年于国内实现商业化, 外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗适应症预计于 2028 年于国内实现商业化, 即均可于国际标准创新药产业化项目运营期开始前或运营期早期实现商业化并充分释放相应生产需求以进一步提升产能利用率, 具体如下:

项目名称	适应症	临床进度 (分中国和国际)	预计商业化时间
戈利昔替尼	复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤	中国: 注册临床 国际: 注册临床	中国: 2024 年 国际: 2024 年
	外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗	中国: 临床 III 期方案设计 国际: 临床 III 期方案设计中	中国: 2028 年 国际: 2028 年
	皮肤 T 细胞淋巴瘤	中国: 临床 II 期	中国: 2025 年

#### ④ 戈利昔替尼治疗 PTCL 临床表现突出, 具有突出市场竞争潜力

戈利昔替尼是公司开发的全球首个也是唯一已进入 T 细胞淋巴瘤适应症注册临床试验的 JAK1 特异性抑制剂, 目前已处于针对复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤的 II 期注册临床试验阶段。与其它 JAK 抑制剂相比, 戈利昔替尼具有以下产品优势:

##### A. JAK1 靶点特异性

临床前酶学数据显示, 戈利昔替尼能够强效且高选择性地抑制 JAK1 酪氨酸

激酶。如下表所示，相对 JAK 家族其他成员，其选择性大于 200 倍，即抑制 JAK 家族其他酪氨酸激酶成员所需半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 是抑制 JAK1 所需 IC<sub>50</sub> 的 200 倍以上，故可减少因抑制 JAK 家族其他成员而导致的不良反应。

### 戈利昔替尼与全球其它 JAK 抑制剂的靶点选择性比较

(戈利昔替尼对于 JAK1 的选择性较 JAK2 大于 200 倍，较 JAK3 和 TYK2 大于 400 倍)

JAK1 靶点的选择性倍数 <sup>注</sup>	戈利昔替尼	芦可替尼 (Ruxolitinib)	Fedratinib	Itacitinib	Momelotinib
JAK1	1	1	1	1	1
JAK2	>200	0.8	0.03	22	1.6
JAK3	>400	13	9.5	>600	14
TYK2	>400	6	3.9	256	1.5

注：指相对其他 JAK 家族成员，JAK1 的选择性倍数，即其他 JAKs 酶活 IC<sub>50</sub> 除以 JAK1 酶活 IC<sub>50</sub> 的比值，数值越大，对 JAK1 的选择性越高

数据来源：

- 1、戈利昔替尼：公司提交给中国 CDE 的 IND 申报资料
- 2、芦可替尼：Quint s-Cardama, A.. (2010). Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. Blood, 115 (15), 3109-3117.
- 3、Fedratinib: Talpaz, M., & Kiladjian, J. J.. (2020). Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. Leukemia (Suppl 1), 1-17.
- 4、Itacitinib: Covington, M., He, X., Scuron, M., Li, J., & Smith, P.. (2020). Preclinical characterization of itacitinib (INCB039110), a novel selective inhibitor of JAK1, for the treatment of inflammatory diseases. European Journal of Pharmacology, 885, 173505.
- 5、Momelotinib: Tyner, J. W., Bumm, T. G., Deininger, J., Wood, L., & Deininger, M. W.. (2010). CYT387, a novel JAK2 inhibitor, induces hematologic responses and normalizes inflammatory cytokines in murine myeloproliferative neoplasms. Blood, 115 (25), 5232-40.

### B.良好的药代动力学特征

已有的临床研究结果显示，戈利昔替尼半衰期在 45~50 小时左右，故适合每日一次给药，有助于提高患者的用药依从性；药代动力学 (PK) 个体间差异小，有利于剂量的预测以达到良好的安全、获益平衡。

戈利昔替尼与其他上市或在研的 JAK 抑制剂药代动力学数据比较如下：

产品名称	受试者	半衰期	稳态下个体差异 (%CV)
芦可替尼 (Ruxolitinib)	健康受试者	2.6-2.7hr	27.0-31.3%
Fedratinib	骨髓纤维化患者	114hr	43%
Itacitinib	健康受试者	2.2hr	N.A.
Momelotinib	健康受试者	3.7hr	N.A.

产品名称	受试者	半衰期	稳态下个体差异 (%CV)
戈利昔替尼	健康受试者	45-50hr	16%
	外周细胞淋巴瘤患者	N.A.	28-31%

数据来源:

1、芦可替尼: Ruxolitinib Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Reviews, NDA/BLA Number 202192, 2011

2、Fedratinib: Fedratinib Multi-Discipline Review, NDA/BLA 212327, 2019

3、Itacitinib: Pharmacokinetic Considerations in the Development and Selection of Itacitinib Phase 3 Formulation for the Treatment of Graft-vs-Host Disease, Poster Number 092, The American College of Clinical Pharmacology, 2019, 8 (S1) 66

4、Momelotinib: Zheng et al, Pharmacokinetics and Disposition of Momelotinib Revealed a Disproportionate Human Metabolite—Resolution for Clinical Development, Drug Metabolism and Disposition, 2018, 46 (3) 237-247

5、戈利昔替尼: 包括在健康受试者和外周细胞淋巴瘤患者中戈利昔替尼临床药代数据

已有的临床前研究数据显示, 多种代谢、排泄通路参与戈利昔替尼的清除, 且戈利昔替尼对其他酶和药物转运体的抑制作用小, 故临床使用过程中由合并用药而引起的不良反应的风险较小。

### C.对于复发难治性 PTCL 疗效显著

PTCL 起源于胸腺后成熟 T 细胞, 侵袭性较强, 大多数患者预后极差, 特别是标准系统性治疗已经失败的复发难治性患者, 五年生存率低于 30%。目前已批准用于治疗复发难治性 PTCL 的药物多为 HDAC 抑制剂。除 HDAC 抑制剂外, 其它获批用于复发难治性 PTCL 的药物还有叶酸拮抗剂普拉曲沙 (Pralatrexat) 以及蒽环类广谱抗肿瘤药物米托蒽醌 (Mitoxantrone)。

截至 2023 年 2 月 16 日的国际多中心注册临床试验数据显示戈利昔替尼在 II 期推荐剂量 (150 mg) 水平的客观缓解率达到 44.3%, 而且戈利昔替尼在既往接受过 HDAC 抑制剂的患者中亦显示疗效。戈利昔替尼与上述治疗复发难治性 PTCL 已获批药物的疗效比较情况如下表所示:

### 戈利昔替尼与治疗复发难治性 PTCL 已获批药物的疗效比较

药物名称	普拉曲沙 (Pralatrexat)	贝林司他 (Belinostat)	西达本胺	盐酸米托蒽醌脂质体注射液	戈利昔替尼
作用机制	叶酸拮抗剂	HDAC 抑制剂	HDAC 抑制剂	TOP2A	JAK1 抑制剂
给药途径	静脉	静脉	口服	静脉	口服
临床试验	II 期临床试验	II 期临床试验	II 期临床试验	II 期临床试验	II 期临床试验

药物名称	普拉曲沙 (Pralatrexat)	贝林司他 (Belinostat)	西达本胺	盐酸米托蒽 醌脂质体注 射液	戈利昔替尼
入组病例数	111	129	83	108	112
疗效分析集样 本量	109	120	79	78	88
ORR, n (%)	32 (29)	31 (26)	22 (28)	32 (41.0)	39 (44.3)
部分缓解, n (%)	20 (18)	18 (15)	11 (14)	15 (19.2)	18 (20.5)
完全缓解, n (%)	12 (11)	13 (11)	11 (14)	17 (21.8)	21 (23.9)

注 1: HDAC 指组蛋白去乙酰化酶

注 2: 戈利昔替尼的数据截至 2023 年 2 月 16 日

数据来源: O'Connor OA et al. 2011; Coiffier B et al, 2012; O' Connor OA et al, 2015; Shi Y et al. 2015; 盐酸米托蒽醌脂质体注射液产品说明书

#### D.良好的安全性优势

截至 2023 年 2 月 16 日的国际多中心注册临床数据显示, 戈利昔替尼在复发难治性 PTCL 患者中总体可耐受, 治疗期间安全性风险可控。最常见的 ( $\geq 10\%$ )  $\geq 3$  级 TEAE (治疗期间出现的严重不良事件) 为中性粒细胞减少 (24.1%)、白细胞减少 (23.2%) 和血小板减少 (17.0%)。大多数 TEAE 可恢复或通过剂量调整临床可控。初步数据显示戈利昔替尼治疗复发难治性 PTCL 在 II 期推荐剂量水平的 CTCAE3 级或以上不良事件发生率、导致终止治疗不良事件发生率相对较低。总体而言, 戈利昔替尼治疗复发难治性 PTCL 的临床风险都在可控范围内, 对于一种可提高恶性肿瘤患者缓解率并且具有改善患者生存状态潜力的产品来说, 戈利昔替尼的安全性特征是可以接受的。

### 3) DZD8586

#### ①B-NHL 患者基数大

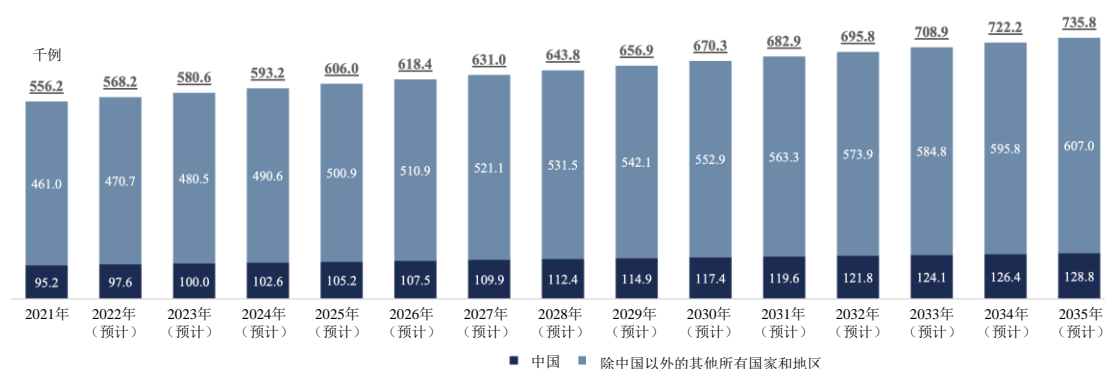
非霍奇金淋巴瘤约占所有淋巴瘤的 90%, 是由淋巴系统发展而来的一组具有多种异质性的独立疾病的总称, 可分为 B 细胞非霍奇金淋巴瘤和自然杀伤细胞/T 细胞非霍奇金淋巴瘤。B 细胞非霍奇金淋巴瘤约占非霍奇金淋巴瘤病例的 85%, 其中包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、滤泡性淋巴瘤 (FL) 和慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 等。考虑到非霍奇金淋巴瘤的五年 OS 率约 69%至 72%, 其治疗的持续时间相对较长。约 50%的非霍奇金淋巴瘤患者最终会因耐药性而发展为难治性或复发性非霍奇金淋巴瘤, 且有效治疗方案较



少。

2021 年全球非霍奇金淋巴瘤新发病例为 55.62 万例，其中中国约有 9.52 万例，预期到 2025 年全球约有 60.60 万例新发病例，其中中国约有 10.52 万例。下图展示于所示时期中国和世界各地非霍奇金淋巴瘤的历史和预计新发病例数量：

**2021-2035 年（预期）中国和全球非霍奇金淋巴瘤新发病例数量**



资料来源：弗若斯特沙利文分析，公开资料

②当前竞争格局背景下，DZD8586 治疗 B-NHL 临床表现良好、具备独特市场竞争优势

国内外虽已有多款 B-NHL 小分子抑制剂已获批上市，但在克服耐药性和 CNS 淋巴瘤等方面仍然缺乏有效的药物，临床前及初步临床数据显示 DZD8586 具备解决前述未满足的临床需求的潜力。

A.国内外虽已有多款 B-NHL 小分子抑制剂已获批上市，但在克服耐药性和 CNS 淋巴瘤等方面仍然缺乏有效的药物

截至 2023 年 3 月 31 日，中国已批准上市的 B-NHL 小分子抑制剂共 6 款，如下表所示：

**中国已获批的 B-NHL 小分子抑制剂**

公司	药物名称	批准适应症	靶点	首批年份
强生	Ibrutinib (伊布替尼)	套细胞淋巴瘤、慢性细胞淋巴瘤/小淋巴细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症	BTK	2017
百济神州	Zanubrutinib (泽布替尼)	套细胞淋巴瘤、慢性细胞淋巴瘤/小淋巴细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症	BTK	2020
诺诚健华	Orelabrutinib (奥布替尼)	套细胞淋巴瘤、慢性细胞淋巴瘤/小淋巴细胞淋巴瘤	BTK	2020
上海瓊黎药业/恒瑞医药	Linperlisib (林普利塞)	滤泡型淋巴瘤	PI3Kδ	2022

公司	药物名称	批准适应症	靶点	首批年份
石药/Secura Bio	Duvelisib (度维利塞)	复发或难治性滤泡性淋巴瘤	PI3K	2022
阿斯利康	Acalabrutinib (阿卡替尼)	套细胞淋巴瘤	BTK	2023

资料来源：NMPA

截至 2023 年 3 月 31 日，公司产品 DZD8586 处于中国 I/II 期临床阶段，中国主要在研的 B-NHL 小分子抑制剂如下表所示：

### 中国主要在研的 B-NHL 小分子抑制剂（临床 III 期及 NDA 阶段）

公司	药物名称	中国最高研发状态	靶点	适应症
拜耳医药	Copanlisib	NDA	PI3K $\alpha/\delta$	非霍奇金淋巴瘤
和记黄埔/Epizyme, Inc.	Tazemetostat	临床 III 期	EZH2	滤泡性淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤
礼来	LOXO-305	临床 III 期	BTK	慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤
默沙东	Nemtabrutinib	临床 III 期	BTK	B 细胞非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、其他血液系统恶性肿瘤

资料来源：CDE

截至 2023 年 3 月 31 日，全球已获批的针对 B-NHL 小分子抑制剂有 11 款，如下表所示：

### 全球已获批的 B-NHL 小分子抑制剂

公司	药物名称	批准适应症	靶点	首批年份
强生	Ibrutinib (伊布替尼)	套细胞淋巴瘤、慢性细胞淋巴瘤/小淋巴细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、边缘区淋巴瘤、慢性移植抗宿主病	BTK	2013
吉利德	Idelalisib	慢性细胞淋巴瘤/小淋巴细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤	PI3K $\delta$	2014
艾伯维	Venetoclax (维奈克拉)	慢性细胞淋巴瘤/小淋巴细胞淋巴瘤	BCL-2	2016
阿斯利康	Acalabrutinib (阿卡替尼)	套细胞淋巴瘤、慢性细胞淋巴瘤/小淋巴细胞淋巴瘤	BTK	2017
拜耳	Copanlisib (库潘尼西)	复发性滤泡性淋巴瘤	PI3K $\alpha$ /PI3K $\delta$	2017
Secura Bio	Duvelisib (度维利塞)	慢性淋巴细胞淋巴瘤/小淋巴细胞淋巴瘤	PI3K	2018

公司	药物名称	批准适应症	靶点	首批年份
百济神州	Zanubrutinib (泽布替尼)	套细胞淋巴瘤、慢性细胞淋巴瘤/小淋巴细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、边缘区淋巴瘤	BTK	2019
Karyopharm Therapeutics	Selinexor (塞利尼索)	多发性骨髓瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	XPO1	2019
Epizyme	Tazemetostat (他泽司他)	滤泡性淋巴瘤	EZH2	2020
小野制药	Tirabrutinib	复发性或难治性原发性中枢神经系统淋巴瘤	BTK	2020 (仅日本获批)
礼来	Pirtobrutinib (吡托布鲁替尼)	套细胞淋巴瘤	BTK	2023

资料来源：FDA, PMDA

截至 2023 年 3 月 31 日，公司产品 DZD8586 处于国际 I/II 期临床阶段，全球主要在研的 B-NHL 小分子抑制剂如下表所示：

#### 全球主要在研的 B-NHL 小分子抑制剂（临床 III 期及 NDA 阶段）

公司	药物名称	全球最高研发状态	靶点	适应症
默沙东	Nemtabrutinib	临床 III 期	BTK	慢性淋巴细胞白血病、其他 B 细胞肿瘤
MEI Pharma/ Kyowa Kirin	Zandelisib	临床 III 期	PI3K $\delta$	滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤

资料来源：Clinicaltrials

B.临床前及初步临床数据显示 DZD8586 具备解决耐药性和 CNS 淋巴瘤未满足的临床需求的潜力

DZD8586 是公司自主研发的具备穿透血脑屏障能力的高选择性靶向小分子抑制剂，可同时作用于 BTK 依赖性和非依赖性 BCR 信号通路，从而有效抑制 B-NHL 细胞的生长。公司已完成在美国开展的健康受试者临床试验，全球针对复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（B-NHL）的临床试验正在开展中。

##### a.具有良好的靶点抑制活性

临床前数据显示，DZD8586 能够更有效阻断 B 细胞抗原受体（BCR）信号通路，有效抑制多种 B 细胞非霍奇金淋巴瘤亚型细胞的生长，且在相应的肿瘤模型中展现出显著的抗肿瘤效果。药效学研究表明，DZD8586 对靶点的抑制程度和抑制时间与抗肿瘤效果之间呈正相关关系。

##### b.能够有效地穿透血脑屏障

原发性中枢神经系统淋巴瘤（PCNSLs）是一种罕见的非霍奇金淋巴瘤，高剂量甲氨蝶呤（HD-MTX）是目前推荐的一线治疗方案，但对于复发/难治的PCNSLs 仍然没有有效的治疗手段。临床前脑渗透性实验表明，DZD8586 在脑脊液、脑组织和血浆中游离浓度接近，提示 DZD8586 具有优秀的血脑屏障的穿透能力。在小鼠脑肿瘤模型中，DZD8586 能够有效抑制脑肿瘤的生长。

#### c.具有良好的药代动力学特征

在美国开展的健康受试者临床试验结果表明，20mg 至 180mg 剂量范围内，DZD8586 暴露量随剂量增加成比例增加。基于体外实验结果，临床剂量下 DZD8586 作为促变药物引起代谢酶介导药物间相互作用（DDI）的风险较低。DZD8586 针对经治 r/r B-NHL 患者药代动力学特征良好，与既往健康受试者中观察的数据一致。

#### d.具备良好的安全性和耐受性

在临床前的安全性评价显示，DZD8586 主要变化与其药理活性相关，均呈剂量相关性并可逆。在美国开展的健康受试者临床试验显示，20mg 至 180mg 剂量范围内安全性和耐受性良好，未发生与研究药物相关的不良事件或 3 级以上不良事件。

#### e. 研究结果初步显示抗肿瘤效果良好，有望克服 BTK 耐药难题

BTK 小分子抑制剂治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（B-NHL）的临床疗效显著，但 BTK 抑制剂耐药是临床治疗的一大难点。耐药机制分为 BTK 通路依赖和非 BTK 通路依赖两种，目前尚无产品可以同时针对这两种耐药机制，迫切需要一种安全、有效的药物来治疗复发难治性（r/r）B-NHL 患者。

临床前研究显示，DZD8586 针对野生型突变 BTK、C481S 突变 BTK，以及导致 Pirtobrutinib（LOXO-305）耐药的 BTK 突变，均显示出显著的抑制作用。临床试验纳入了系统性治疗失败的多种亚型的 r/r B-NHL 患者，DZD8586 针对经治 r/r B-NHL 患者显示出初步抗肿瘤效果和良好的安全性。

#### ③DZD8586 预计上市时间与国际标准创新药产业化项目投产时间匹配

DZD8586 用于治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤适应症预计于 2026 年开始陆续于

国内实现商业化，即商业化起始时间早于国际标准创新药产业化项目运营期开始时间，具有匹配性，具体如下：

项目名称	适应症	临床进度（分中国和国际）	预计商业化时间
DZD8586	B 细胞非霍奇金淋巴瘤	中国：临床 I/II 期 国际：临床 I/II 期	第一个适应症： 中国：2026 年 国际：2026 年

## （2）合理规划产能释放进度，产能消化压力并不会在短期内集中体现

本次募投项目效益测算考虑了新增产能释放过程，国际标准创新药产业化项目建设期完成后产能逐步释放，预计于运营期第六年实现达产，具体运营期产能利用率变动如下：

项目	第 1 年	第 2 年	第 3 年	第 4 年	第 5 年	第 6 年	第 7 年	第 8 年	第 9 年	第 10 年
舒沃替尼（万片）	908.15	3,283.08	3,809.54	4,021.78	4,075.79	4,075.79	4,075.79	4,075.79	4,075.79	4,075.79
戈利昔替尼（万粒）	181.90	731.25	1,081.73	1,430.16	1,777.44	2,000.00	2,000.00	2,000.00	2,000.00	2,000.00
DZD8586（万片）	29.17	342.13	1,211.03	2,025.32	2,924.21	2,924.21	2,924.21	2,924.21	2,924.21	2,924.21
综合产能利用率	24.87%	48.41%	67.80%	83.08%	97.53%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

注 1：鉴于本项目运营期预计于第 1 年三季度开始，因而上表第 1 年产品销量系全年预测量的 50%

注 2：上述产量分析系综合相关产品市场空间、竞争格局、临床表现及预计上市时间分析所得，具体分析详见本回复“问题 3”之“一”之“（五）”

公司合理规划募投项目产能释放进度，达产时间设计为运营期第六年，使得公司拥有较长的时间周期拓展市场并构建渠道。由于募投项目产能存在逐步释放过程，产能消化压力并不会在短期内集中体现。在我国抗肿瘤药物市场规模快速增长，患者支付能力持续增强的背景下，募投项目新增产能可实现逐步消化。公司产能释放进度与公司核心在研产品的获批上市及预计销量相匹配，可满足公司的生产需求。

## （3）公司定位于参与全球化竞争，已构建全球视野的完备商业化策略

在产品获批上市前，公司充分借助已开展的临床试验项目，与业内知名专家及意见领袖保持积极沟通，深入交流作用机制、产品特性、临床价值、研究成果、安全性数据等，持续提高公司在相关领域内的影响力和渗透率。

随着在研产品的推进，公司已提前制定商业化策略，为未来产品推广奠定基础。公司结合产品管线的研发进度，科学评估并制定在研产品在国内外市场的商业化方案，在产品上市前做好充分的商业化准备工作。在产品上市前期，公司采

用 CMO 委托加工的模式进行商业化产品的生产，公司已获得江苏省药品监督管理局颁发的《药品生产许可证》，为后续产品获得上市许可、进行商业化生产提供资质保障。

在中国市场，公司正在积极自主建设商业化团队。吴清漪女士为公司首席商务官，吴女士拥有超过 25 年跨国药企和生物科技公司行业经验，此前担任百济神州大中华区首席商务官，以及赛诺菲、阿斯利康等商业领导职位。吴女士加入公司后，公司持续不断完善并落实商业化战略，进一步强化营销团队建设，加强销售人才的培养和招聘，组建富有经验的销售团队，深耕于相关疾病领域的市场营销和推广，建设品牌形象。待产品获批上市后，公司将积极推动产品尽早纳入国家医保目录，降低患者负担并最大程度提升产品的可及性。同时，公司积极探索多元化的创新业务模式、支付手段及多地商业保险，加速市场覆盖。通过持续的人员培训打造一支有实力的专业化推广团队，不断增加产品的市场覆盖广度和力度。

公司定位于参与全球化竞争，公司将积极在全球主要拟申请上市的国家 and 地区寻找合作伙伴以推进核心产品在全球的商业化推广。公司将借助各类研发、商业、学术会议提高公司知名度和影响力，在海外市场寻找合适的商业化伙伴，积极开展在商业化推广、拓展新适应症、与自身在研管线产生协同作用等方面的合作。同时，公司亦有计划在合适的时机在美国等核心市场建设自有的销售团队，以建立公司长期的全球商业化核心竞争力。

综上所述，发行人国际标准创新药产业化项目产能规划具有合理性。

## 二、保荐机构核查程序及核查意见

### （一）核查程序

针对上述事项，保荐机构执行了以下核查程序：

1、查阅发行人本次及前次募投项目的可行性研究报告、预案文件、董事会决议、股东大会决议，募投项目所涉及产品所处行业的研究报告以及公司的定期公告、临时公告等文件；

2、访谈发行人管理层，了解本次募投新药研发项目产品与现有业务、前次募投新药研发项目的联系与区别、发行人竞争优势以及后续的商业化策略；

3、查阅发行人首次公开发行招股说明、募集资金使用情况定期报告及发行人对部分子项目及其投资金额进行调整的公告文件，了解发行人前次募投项目的主要研究方向、适应症及研发进展情况；

4、获取并查阅舒沃替尼、戈利昔替尼、DZD8586 等项目的临床试验批件及相应临床试验数据报告，了解公司主要产品的在研情况、后续研发计划以及预计商业化时间等信息；

5、获取核心技术人员调查表、核心技术人员过往研发成果及对公司的具体贡献情况说明，复核公司及其研发团队人员在核心期刊或学术会议上发表的论文情况；

6、获取并复核国际标准创新药产业化项目产能测算具体过程和产能利用率变动情况；

7、查询发行人主要产品靶点或同适应症产品竞争格局，分析发行人主要产品与主要竞争对手的竞争情况。

## （二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人本次募投新药研发项目围绕现有主营业务进行投入。

本次募投新药研发项目临床阶段的管线均为对公司前次募投新药研发项目涉及管线的后续研究阶段的投入，不涉及新产品和新管线，但本次募投新药研发项目临床阶段的管线与前次募投的项目可以明确区分，不存在重复建设的情形。

本次募投新药研发项目的临床前投入包括创新药物靶点验证与开发以及临床前在研项目的药学研究、药效学评价、药代动力学评价、安全性评价，不涉及前次募投的项目内容和研发管线，预计会产生新产品和新管线。因此，本次募投项目中的临床前研究项目与前次募投的临床前研发项目可明确区分，不存在重复建设的情形。

发行人本次募投新药研发项目的实施具有必要性。

2、发行人已具备实施本次募投新药研发项目的人员、技术等资源储备，本次募投新药研发项目的实施具有可行性。

3、发行人国际标准创新药产业化项目产能规划具有合理性。



## 问题 2、关于经营情况

根据申报材料及公开资料：（1）发行人报告期各期净利润分别为-58,661.19万元、-66,987.59万元、-73,600.31万元；2023年1-3月发行人归母净利润-23,952.37万元，同比下降31.80%；（2）发行人2020年、2021年分别实现营业收入2,776.08万元、1,028.54万元，均为向AZAB及其关联方收取的技术服务费；（3）发行人报告期内研发费用金额持续增加，分别为43,949.48万元、58,759.68万元、66,452.18万元；（4）根据公开资料，2022年公司召开董事会通过2022年限制性股票激励计划；（5）截止目前，公司研发管线组合中拥有5个处于全球临床阶段并用于多个适应症的创新药物，有2款药物处于全球注册临床阶段，其中1款药物已处于申报上市阶段。

请发行人说明：（1）结合相关市场及技术领域的竞争情况和趋势，技术服务费的具体内容及与现有主营业务的关系，说明报告期内其他业务收入下降的原因及对后续业务发展的主要影响；（2）结合报告期内主要研发费用明细科目变动、主要研发项目内容等情况，说明报告期内的研发费用金额与相关项目的研发阶段是否匹配；（3）发行人上市后在尚未实现主营业务收入且持续亏损的情况下2022年进行大额股权激励的原因，对后续经营业绩的主要影响；（4）结合发行人现有研发管线最新里程碑进展情况、相关管线后续申请上市尚需履行的具体程序，以及上市获批和商业化的相关进展及风险情况，说明发行人预计未来收入增长来源及收入实现可能性，新药商业化风险是否影响公司的持续经营能力。

请保荐机构和申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

回复：

### 一、发行人说明

（一）结合相关市场及技术领域的竞争情况和趋势，技术服务费的具体内容及与现有主营业务的关系，说明报告期内其他业务收入下降的原因及对后续业务发展的主要影响

#### 1、技术服务费的具体内容及与现有主营业务的关系

根据发行人与AZAB于2020年6月签订的AMENDED AND RESTATED

MASTER SERVICE AGREEMENT FOR RESEARCH SERVICES（《修订和重述版研究服务主服务协议》），发行人将为阿斯利康提供技术服务，有效期截至以下日期较晚者终止：（a）工作订单中规定的到期日；或（b）2021年12月31日。

公司向阿斯利康及其关联方提供细胞系筛选、生物样本检测、科学合作及学术研讨等技术支持服务，阿斯利康及其关联方支付公允对价。

阿斯利康集团自身拥有英国剑桥、美国盖瑟斯堡、瑞典哥德堡3个战略研发中心，且全球40个其他国家/地区拥有研发机构，拥有超过1万名研发人员；研发领域覆盖细胞研究、生物学、蛋白质工程、转化科学、制剂开发、临床运营等医药研发全领域，具备丰富自身研发能力和实力。作为知名跨国药企，阿斯利康集团拥有众多供应商，涉及生物医药全产业链各个领域。在发行人提供的同类型技术服务中，根据公开资料披露，阿斯利康集团与包括 The Wellcome Trust Sanger Institute、Horizon Discovery 在内的研发机构就细胞系和基因筛选等研发内容进行合作；与金域医学、迪安诊断、艾德生物等公司开展生物基因检测与诊断方面的合作；与众多国内医疗机构开展学科建设和临床研究方面的合作。

发行人现有主营业务围绕创新药的研发、生产与销售开展，对外提供技术服务不属于公司的主营业务范畴，所取得的技术服务费收入计为其他业务收入。

## **2、报告期内其他业务收入下降的原因及对后续业务发展的主要影响**

发行人提供相关技术服务系因发行人具有较强的研发能力，而阿斯利康及其关联方在协议签署时存在细胞系筛选、生物样本检测等方面的研发需求。同时，发行人主要研发人员之前任职于阿斯利康中国时期也为阿斯利康内部提供相关服务，阿斯利康对其研发能力充分认可。因此，经双方协商一致，发行人为阿斯利康及其关联方提供该等研发技术服务，阿斯利康及其关联方支付公允对价。

根据发行人与阿斯利康签署的协议，发行人提供技术服务的截止日为2021年12月31日。协议终止后，阿斯利康不再需要相应的技术服务，未与发行人续签协议，因此发行人在2022年未产生相关的其他业务收入。

对外提供技术服务不属于公司的主营业务范畴，其他业务的终止对公司后续业务发展不存在重大不利影响。

(二) 结合报告期内主要研发费用明细科目变动、主要研发项目内容等情况，说明报告期内的研发费用金额与相关项目的研发阶段是否匹配

### 1、报告期内主要研发费用明细科目变动、主要研发项目内容情况

报告期内，公司研发费用明细如下表所示：

单位：万元

项目	2022 年度		2021 年度		2020 年度	
	金额	比例	金额	比例	金额	比例
研发服务费	41,054.03	61.78%	36,037.67	61.33%	18,508.77	42.11%
职工薪酬费用	14,371.50	21.63%	10,671.27	18.16%	6,896.68	15.69%
折旧费和摊销费用	3,635.51	5.47%	3,385.63	5.76%	2,595.22	5.91%
使用权资产折旧费	1,653.59	2.49%	1,401.94	2.39%	-	-
股权激励费用	1,368.19	2.06%	3,688.47	6.28%	12,081.16	27.49%
实验材料及耗材	1,110.27	1.67%	543.35	0.92%	586.02	1.33%
IT 及办公费用	749.12	1.13%	603.39	1.03%	634.14	1.44%
物业水电费	729.47	1.10%	692.49	1.18%	478.39	1.09%
专业服务费	689.17	1.04%	754.38	1.28%	238.00	0.54%
差旅及业务招待费	460.68	0.69%	206.06	0.35%	133.54	0.30%
实验室维护费	365.18	0.55%	392.32	0.67%	226.62	0.52%
租赁费	42.13	0.06%	161.08	0.27%	1,329.31	3.02%
其他	223.32	0.34%	221.63	0.38%	241.62	0.55%
<b>合计</b>	<b>66,452.18</b>	<b>100.00%</b>	<b>58,759.68</b>	<b>100.00%</b>	<b>43,949.48</b>	<b>100.00%</b>

公司研发费用主要由研发服务费、职工薪酬费用、折旧费和摊销费用、股权激励费用、实验材料及耗材、IT 及办公费用、物业水电费、专业服务费等构成。

报告期内，研发费用分项目情况如下：

单位：万元

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度	报告期内项目进展	研发内容
戈利昔替尼 (DZD4205)	19,494.49	16,433.21	11,144.00	项目于 2017 年进入临床 I 期阶段，于 2021 年进入注册临床阶段	临床前研究、临床试验相关工作
舒沃替尼 (DZD9008)	30,004.04	20,585.71	9,136.92	项目于 2019 年进入临床 I 期阶段，于 2021 年进入注册临	临床前研究、临床试验相关工作、新药上

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度	报告期内项目进展	研发内容
				床阶段, 于 2022 年进入新药上市申请环节	市申请
DZD1516	1,757.44	2,935.28	2,859.13	项目于 2020 年进入临床 I 期阶段	临床前研究、临床试验相关工作
DZD2269	2,122.35	3,201.52	1,777.17	项目于 2020 年进入临床 I 期阶段	临床前研究、临床试验相关工作
DZD8586	3,921.63	3,890.51	2,356.10	项目于 2021 年进入临床 I 期阶段	临床前研究、临床试验相关工作
其他	9,152.23	11,713.46	16,676.15	主要包括早期研发项目投入以及股份支付费用等	
<b>研发费用合计</b>	<b>66,452.18</b>	<b>58,759.68</b>	<b>43,949.48</b>	-	-

## 2、报告期内的研发费用金额与相关项目的研发阶段相匹配

报告期内, 随着公司在研项目的数量、研发进程不断推进, 公司研发费用呈增长趋势, 各主要科目金额随相关项目研发阶段变动的匹配情况如下:

### (1) 研发服务费

报告期内的研发服务费主要因公司在药物研发的过程中将部分具有可替代性的工作委托 CRO 服务公司开展而产生。委托至第三方服务公司的工作主要为专业研发技术服务, 包括临床前试验、药学研究、临床试验运行、数据管理和统计、影像学评价等。

2020 年度、2021 年度和 2022 年度, 发行人的研发服务费分别为 18,508.77 万元、36,037.67 万元和 41,054.03 万元, 呈逐年上升趋势。报告期内, 研发服务费分项目情况如下:

单位: 万元

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
戈利昔替尼 (DZD4205)	12,923.22	11,121.75	7,294.33
舒沃替尼 (DZD9008)	21,365.40	16,236.33	6,248.15
DZD1516	934.04	1,752.79	1,951.64
DZD2269	1,450.90	2,032.04	850.14
DZD8586	2,094.18	2,798.62	1,518.51

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
其他	2,286.29	2,096.14	646.00
合计	<b>41,054.03</b>	<b>36,037.67</b>	<b>18,508.77</b>

2021 年研发服务费较 2020 年大幅增加，主要原因为：戈利昔替尼(DZD4205)和舒沃替尼(DZD9008)在 2021 年开始进入临床 II 期单臂关键研究，注册临床阶段较 I 期需要更多的病人入组，因此需要委外合作方协助提供更多的 CMC 及临床运营方面等服务；DZD8586 在 2020 年度尚处于临床前研究阶段，2021 年进行了 IND 的申报，并进入临床试验执行阶段，为此需要委外合作方协助提供临床研究服务。

2022 年研发服务费较 2021 年度有所增加，主要原因为：戈利昔替尼(DZD4205)和舒沃替尼(DZD9008)在 2022 年持续推进注册临床试验进展，国内外入组病人数量及相关临床研究需求较 2021 年有所增加。同时上述项目逐步过渡到新药上市申请阶段，发行人在当期集中资源加快戈利昔替尼(DZD4205)和舒沃替尼(DZD9008)的研发进展以期实现产品的尽快上市，因此与新药上市申请相关的研发服务费有所增加。

## (2) 职工薪酬费用

报告期内，随着发行人研发项目的逐步推进，发行人高度重视研发投入及专业人才的引进与培养，加快了专业研发技术团队的建设工作，研发员工人数逐年增加，研发费用中的职工薪酬费用呈逐年上升趋势。截至 2020 年末、2021 年末和 2022 年末，发行人研发人员数量分别为 120 人、161 人和 211 人，2020-2022 年研发人员人数复合增长率达 32.6%，相应的职工薪酬费用同样呈逐年上升趋势。

## (3) 折旧费和摊销费用

报告期内，发行人因研发用途的固定资产及无形资产的折旧和知识产权摊销不断增长，导致折旧费和摊销费用呈逐年上升趋势。

2021 年折旧费和摊销费用较 2020 年大幅增加，主要原因为：发行人购买了所需的研发实验设备，导致 2021 年折旧费有所增加；于 2020 年 8 月发行人自 AZAB 通过非货币性交易方式购入 DZD0095 和 DZD2954 相关知识产权，购入时在法律规定的剩余有效年限与预计使用年限两者孰短的期间平均摊销，2020 年

仅包含 5 个月的摊销金额，而 2021 年则包含 12 个月的摊销金额，导致 2021 年摊销费用有所增加。

2022 年折旧费和摊销费用较 2021 年略有增加，主要原因为：发行人补充采购了部分所需的研发实验设备，固定资产折旧费用略有增长。

#### **(4) 使用权资产折旧费用**

发行人不属于在境内外同时上市的企业以及在境外上市并采用国际财务报告准则或企业会计准则编制财务报表的企业，故 2020 年尚未适用《企业会计准则第 21 号——租赁》准则（以下简称“新租赁准则”），因此 2020 年所有相关的租赁费用在上表的“租赁费”中列示。

发行人自 2021 年 1 月 1 日起执行新租赁准则，发行人因租赁房屋及建筑物而确认使用权资产，并在租赁期与租赁资产剩余使用寿命两者孰短的期间内计提使用权资产折旧。2022 年使用权资产折旧费用较 2021 年有所增加，主要原因为 2022 年发行人增加了用于研发活动的化学实验室以及房屋租赁。

#### **(5) 股权激励费用**

报告期内，为提升团队稳定性，调动员工积极性，加快推进研发项目进展，发行人共实施了三次股权激励计划，发行人确认股份支付费用按照被授予员工的工作岗位、职责范围合理分摊至研发费用、管理费用及销售费用中，2020 年度、2021 年度和 2022 年度计入研发费用的股权激励费用金额分别为 12,081.16 万元，3,688.47 万元和 1,368.19 万元。具体股权激励计划内容如下：

##### **1) 2020 年股权激励计划**

2020 年，公司审议通过了《迪哲（江苏）医药有限公司股权激励计划》（以下简称“股权激励计划”），由发行人向符合资格的 40 名员工实施股权激励。本次股权激励计划未设定包括服务期在内的可行权条件，即自授予日起激励计划份额一次性归属于上述员工。因此，于授予日当期一次性确认股份支付费用。

##### **2) 2020 年 12 月期权激励计划**

2020 年，公司审议通过了《关于向公司股份期权激励计划期权授予对象授予期权的议案》（以下简称“期权激励计划”），向符合资格的 143 名员工授予

1,260 万份股份期权。本次股份期权分为三个行权期，第一个行权期、第二个行权期及第三个行权期的可行权数量分别为授予期权数量的 34%、33% 及 33%，等待期预计不超过 3 年。

### **3) 2022 年限制性股票激励计划**

2022 年，公司审议通过了《关于公司 2022 年限制性股票激励计划首次授予限制性股票的议案》，向公司 70 名激励对象授予限制性股票 11,480,931 股普通股，授予的限制性股票分为三个归属期，等待期预计不超过 4 年。

根据上述股权激励事项，2021 年股权激励费用较 2020 年明显下降，主要原因为：2020 年 7 月股权激励计划一次性确认了股权激励费用，而 2021 年无该事项的影响。

2022 年股权激励费用较 2021 年有所减少，主要原因为：2020 年 12 月实施的期权激励计划在等待期内分摊确认股权激励费用，2021 年股权激励费用包含三个行权期的股权激励费用，而 2022 年仅包含第二、三个行权期的股权激励费用（2021 年第一个行权期已全部行权）。同时，2022 年限制性股票激励计划于 2022 年 12 月实施，在 2022 年确认的股权激励费用较少。

### **(6) 实验材料及耗材**

2021 年实验材料及耗材费用与 2020 年基本持平。

2022 年实验材料及耗材费用较 2021 年大幅增加，主要原因为：2022 年发行人进行部分临床前阶段项目研究，同时在实验室完成 DZD8586 项目的建模及机理研究实验，导致当期实验室消耗品、生物制品等实验材料及耗材费用增加。

综上，随着公司在研项目的数量、研发进程不断推进，公司研发费用呈现逐年增长的趋势，报告期内的研发费用金额与相关项目的研发阶段相匹配。

### **(三) 发行人上市后在尚未实现主营业务收入且持续亏损的情况下 2022 年进行大额股权激励的原因，对后续经营业绩的主要影响**

发行人于 2022 年制定并实施了 2022 年限制性股票激励计划，该股权激励方案经公司第一届董事会第十二次会议、第一届监事会第十二次会议和 2022 年第一次临时股东大会审议通过。

根据计划，公司以 2022 年 12 月 15 日为授予日向 70 名激励对象授予第二类限制性股票共 1,148.0931 万股，占授予时公司股本总额的 2.8405%，授予价格为 9.61 元/股。

公司处于业务发展的关键期，即将从产品研发周期过渡到商业化阶段，加速产品上市、提升商业化能力以及持续研发能力等对公司未来几年的发展非常重要。该股权激励计划的授予价格采取自主定价方式，旨在帮助创新型医药企业吸引、激励、留住关键人才，稳定核心团队，同时兼顾维护股东基本利益，促进公司长远稳健发展，本着激励与约束对等的原则而定。公司属于人才技术导向的创新型医药企业，有效的股权激励计划可以让公司在面临同行业竞争、技术革新、人才竞争、资本市场波动等挑战以及公司在不同经营环境下在行业竞争中获得优势。

该股权激励计划的定价综合考虑了激励计划的有效性和公司股份支付费用影响等因素，遵循了激励约束对等原则，激励计划设置了合理的业绩考核目标，将主要产品的后续上市进展以及收入等与公司未来发展最为相关的指标作为考核目标，显示了公司对未来发展的信心，同时兼顾了对管理层的激励和约束以及对中小股东的利益保护。

因该股权激励计划授予价格低于同期公司股票市价，产生股份支付费用，按照 Black-Scholes 模型测算，对后续经营业绩的影响金额为 33,004.00 万元，具体如下：

单位：万元

年份	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	合计
预计股份支付费用	19,371.43	9,263.09	3,571.00	798.48	33,004.00

注：2022 年 12 月实施的限制性股票激励计划授予的限制性股票分为三个归属期，已授予但尚未满足归属条件的部分，在限制性股票授予日至可行权日之间分期确认股份支付费用。上表影响金额的计算结果未考虑激励对象的离职率、业绩考核未达标等情形。

从对后续经营的影响来看，虽然因实施股权激励计划产生的股份支付将在短期内对公司业绩产生一定影响，但不影响公司现金流，同时实施该计划将提高核心团队稳定性，并将吸引未来公司发展所需的优秀人才，实现员工利益与股东利益的深度绑定，进一步激发激励对象的主观能动性和创造性，有利于提高公司的核心研发能力和科技创新能力以及建立产品商业化能力，并通过公司研发能力和商业化能力的持续提升，强化公司的核心竞争优势。



因此，实施股权激励计划对公司的未来经营具有长期正向影响。

(四) 结合发行人现有研发管线最新里程碑进展情况、相关管线后续申请上市尚需履行的具体程序，以及上市获批和商业化的相关进展及风险情况，说明发行人预计未来收入增长来源及收入实现可能性，新药商业化风险是否影响公司的持续经营能力

### 1、发行人现有主要研发管线最新里程碑进展情况、相关管线后续申请上市尚需履行的具体程序

截至本回复报告出具日，公司研发管线组合中已拥有 5 款处于全球临床阶段并用于多个适应症的创新药物，其中 1 款创新药物已处于上市申报阶段，以及多个处于临床前研究阶段的候选创新药物，多项产品取得里程碑进展，主要研发管线情况具体如下：

药物名称	适应症	里程碑进展	相关管线后续申请上市尚需履行的具体程序
舒沃替尼	既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	中国：NDA	完成后续的国家药品审评中心技术审评以及国家药监局审评，取得国家药监局的药品上市批准
		国际：注册临床	完成注册临床试验，提交 NDA 申请，取得药品上市批准
	一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	中国：临床 III 期	完成临床 III 期试验，提交 NDA 申请，取得药品上市批准
		国际：临床 III 期	完成临床 III 期试验，提交 NDA 申请，取得药品上市批准
	与戈利昔替尼联合用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC	中国：临床 II 期	完成 II 期及 III 期临床试验，提交 NDA 申请，取得药品上市批准
	与贝伐珠单抗联合用药治疗 EGFR 突变型晚期 NSCLC	中国：临床 II 期	完成 II 期及 III 期临床试验，提交 NDA 申请，取得药品上市批准
戈利昔替尼	复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤	中国：注册临床	完成注册临床，提交 NDA 申请，取得药品上市批准
		国际：注册临床	完成注册临床，提交 NDA 申请，取得药品上市批准
	外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗	中国：临床 III 期方案设计中	完成 III 期临床试验，提交 NDA 申请，取得药品上市批准
		国际：临床 III 期方案设计中	完成 III 期临床试验，提交 NDA 申请，取得药品上市批准
	皮肤 T 细胞淋巴瘤	中国：临床 II 期	完成临床 II 期及注册临床试验，提交 NDA 申请，取得药品上市批准

药物名称	适应症	里程碑进展	相关管线后续申请上市尚需履行的具体程序
DZD8586	B 细胞非霍奇金淋巴瘤	中国：临床 I/II 期	完成临床 I/II 期与注册临床试验，提交 NDA 申请，取得药品上市批准
		国际：临床 I/II 期	完成临床 I/II 期与注册临床试验，提交 NDA 申请，取得药品上市批准

## 2、上市获批和商业化的相关进展及风险

根据发行人在《募集说明书》“第七节 与本次发行相关的风险因素”中的披露，由于药品研发高投入、高风险、周期长等行业特点，发行人存在在研药品临床试验进展或结果不及预期、核心产品审评审批进度及结果不及预期、主要产品舒沃替尼和戈利昔替尼能否被批准有条件上市存在不确定性、药品商业化不达预期等风险。

尽管存在前述行业固有风险，鉴于：一方面，截至本回复报告出具日，本次募投项目中有关舒沃替尼、戈利昔替尼及 DZD8586 等的研发项目均处于正常进展状态。另一方面，发行人经过多年的创新和研发，已建立全球一体化自主研发能力，具备全球领先的转化科学平台和卓越的分子设计能力，全球同步开展临床试验，战略性专注于恶性肿瘤以及自身免疫性疾病等重大疾病领域，以推出全球首创药物（First-in-class）和具有突破性潜力的治疗方法为目标。同时，现阶段发行人正在中国建立一支专业高效的商业化团队，包含市场营销、临床推广、产品准入、医学事务、商务渠道及业务规划与运营团队，核心团队成员兼具跨国和本土生物医药公司商业化经验，覆盖肺癌、血液瘤、乳腺癌等多个肿瘤领域。此外，发行人上述新药研发项目现所处的市场拥有良好的市场环境及政策红利，因此，发行人预计产品后续获批上市以及商业化的风险可控，具体说明如下：

### （1）舒沃替尼的临床进度以及预计商业化时间

舒沃替尼用于治疗既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 适应症预计于 2023 年于国内实现商业化，其他适应症预计于 2027 年于国内实现商业化，具体如下：

项目名称	适应症	临床进度(分中国和国际)	预计商业化时间
舒沃替尼 (DZD9008)	既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	中国：NDA 国际：注册临床	中国：2023 年 国际：2024 年
	一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	中国：临床 III 期 国际：临床 III 期	中国：2027 年 国际：2027 年

项目名称	适应症	临床进度(分中国和国际)	预计商业化时间
	与戈利昔替尼联合用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC	中国：临床 II 期	中国：2027 年 国际：2027 年
	与贝伐珠单抗联合用药治疗 EGFR 突变型晚期 NSCLC	中国：临床 II 期	中国：2027 年 国际：2027 年

作为公司自主研发的特异性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI），公司核心产品舒沃替尼针对 EGFR 20 号外显子插入突变设计，是迄今为止肺癌领域首个且唯一获中美双“突破性疗法认定”的国产创新药；截至 2022 年 10 月 17 日，最新临床试验数据显示，舒沃替尼相比同类产品临床疗效更优：经独立评审中心（IRC）判定临床研究达到预设主要终点，经确认的 ORR 为 60.8%，基线伴有脑转移患者经确认的 ORR 为 48.4%，纳入了 30 多种 EGFR Exon20ins 突变亚型，不论插入突变发生位置，均观察到舒沃替尼抗肿瘤活性。舒沃替尼的临床竞争优势详见本回复“问题 1”之“一”之“（三）”之“2”之“（1）”之“1”。

截至本回复报告出具日，舒沃替尼的既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 项目已提交 NDA 申请，目前处于药品审评中心技术审评阶段；舒沃替尼的一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 项目处于临床 III 期阶段，正在临床入组阶段；舒沃替尼与戈利昔替尼联合用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC 项目处于临床 II 期阶段，正在临床入组阶段。

## （2）戈利昔替尼的临床进度以及预计商业化时间

戈利昔替尼用于治疗复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤适应症预计于 2024 年于国内、国际实现商业化，其他适应症预计于 2025-2028 年于国内、国际实现商业化，具体如下：

项目名称	适应症	临床进度（分中国和国际）	预计商业化时间
戈利昔替尼	复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤	中国：注册临床 国际：注册临床	中国：2024 年 国际：2024 年
	外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗	中国：临床 III 期方案设计中 国际：临床 III 期方案设计中	中国：2028 年 国际：2028 年
	皮肤 T 细胞淋巴瘤	中国：临床 II 期	中国：2025 年

作为新一代特异性 JAK1 抑制剂，戈利昔替尼是 T 细胞淋巴瘤领域全球首个且唯一处于全球注册临床阶段的特异性 JAK1 抑制剂，于 2022 年 2 月获 FDA “快速通道认定”用于治疗复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤（r/r PTCL）。国际多中心

注册临床试验显示戈利昔替尼对于 r/r PTCL 患者疗效显著，且安全性和耐受性良好，有潜力成为全新的、更有效的靶向治疗方案。戈利昔替尼的竞争优势详见本回复“问题 1”之“一”之“（三）”之“2”之“（1）”之“2”。

截至本回复报告出具日，发行人戈利昔替尼的复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤项目处于注册临床阶段，进行 NDA 的各项准备；外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗项目处于临床 III 期方案设计中，皮肤 T 细胞淋巴瘤国内临床 II 期入组中。

### **（3）DZD8586 的临床进度以及预计商业化时间**

DZD8586 用于治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤首个适应症预计于 2026 年于国内、国际实现商业化，具体如下：

项目名称	适应症	临床进度（分中国和国际）	预计商业化时间
DZD8586	B 细胞非霍奇金淋巴瘤	中国：临床 I/II 期 国际：临床 I/II 期	第一个适应症： 中国：2026 年 国际：2026 年

DZD8586 是公司自主研发的具备穿透血脑屏障能力的高选择性靶向小分子抑制剂，用于治疗肿瘤及其它重要疾病。临床前研究显示，DZD8586 各项成药指标都达到设计预期，具有良好的安全性以及渗透血脑屏障的能力，可以有效抑制 B 细胞非霍奇金淋巴瘤细胞的生长。DZD8586 的竞争优势详见本回复“问题 1”之“一”之“（三）”之“2”之“（1）”之“3”。

截至本回复报告出具日，DZD8586 的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤项目已取得临床 I/II 期临床试验批件，目前正在临床入组阶段。

综上，基于上述临床研究进展情况及竞争优势，发行人预计产品后续获批上市以及商业化的风险可控。

### **3、发行人预计未来收入增长来源及收入实现可能性，新药商业化风险不会对公司的持续经营能力造成重大不利影响**

结合上述分析，发行人预计未来收入增长来源为舒沃替尼、戈利昔替尼、DZD8586 等产品上市获批后实现商业化销售所得，基于以下因素，公司未来收入实现的可能性以及公司的持续经营能力具备一定程度的保障，新药商业化风险不会对公司的持续经营能力造成重大不利影响：

#### **（1）政策红利助推公司研发项目落地**

随着中国医疗卫生体制改革的深入，国家药品集采和药价谈判、一致性评价、药品上市许可持有人制度、医保严格控费、抗癌新药降价加速纳入医保、新药评审加速等政策陆续推出，鼓励医药企业提高创新药研发投入、扩大医保资源对于创新药的覆盖、增强患者对于行业前沿创新药可及性。根据 2020 年新版《药品注册管理办法》，国家药品监督管理局建立药品加快上市注册制度，支持以临床价值为导向的药物创新。对符合条件的药品注册申请，申请人可以申请适用突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批程序。在药品研制和注册过程中，药品监督管理部门及其专业技术机构给予必要的技术指导、沟通交流、优先配置资源、缩短审评时限等政策和技术支持。在此背景下，具有真正创新能力和核心竞争力的创新药企，特别是拥有领先技术能力的医药企业迎来了发展机遇。

## **(2) 创新药市场需求增加，市场前景良好**

受人口老龄化、环境污染、吸烟、运动缺乏、高热量饮食等不健康生活方式的驱动，全球及中国癌症年新发病例数持续增加，从 2021 年的 1,974 万和 469 万预计将提升至 2030 年的 2,404 万和 581 万。在此背景下，随着更多的靶向药物及肿瘤免疫治疗药物问世和更多的适应症获批，全球及中国抗肿瘤药物市场蓬勃且前景广阔。2021 年，全球及中国抗肿瘤药物市场规模将分别达到 1,817 亿美元和 2,311 亿人民币；预计到 2030 年，全球及中国抗肿瘤药物市场将进一步分别增长到 4,845 亿美元和 6,513 亿人民币，2021 年至 2030 年的复合年增长率分别为 11.5% 和 12.2%。2021 年，中国的抗肿瘤药物市场仍以化疗药物为主导，占整体市场的 60% 以上，其他靶向药物包括小分子靶向药物、单克隆抗体等占 32.5%，其余 7.1% 为免疫治疗药物。但随着相关有利政策推动，新药上市速度加快及患者负担能力提高，中国有着巨大的靶向药物和免疫治疗药物等创新药物市场潜力，预计到 2030 年，靶向治疗和免疫治疗将分别占据市场的 47.1% 和 39.4%。

## **(3) 公司在研产品临床表现良好且临床需求旺盛**

### **1) 舒沃替尼**

在世界范围内，肺癌是发病率和病死率排名前列的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌是最常见的肺癌类型，发病数量约占肺癌总数的 85% 左右。根据弗若斯特沙利文的分析，20 号外显子插入突变类型占 EGFR 突变非小细胞肺癌患者比例约

为 10%左右。2019 年全球 EGFR Exon20ins 突变非小细胞肺癌新发患者的数量为 6.4 万，预计到 2024 年将达到 7.4 万；2019 年中国 EGFR Exon20ins 突变非小细胞肺癌新发患者的数量为 3.0 万，预计到 2024 年将达到 3.5 万。

EGFR Exon20ins 突变结构特殊，针对该靶点的新药研发难度高，现有 1-3 代表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）、化疗、免疫治疗客观缓解率（ORR）不足 20%<sup>10</sup>。研究表明，23%~39%的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 患者在治疗初期就出现脑转移，而未经治疗的肺癌脑转移患者中位生存期短<sup>11</sup>。已有针对 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的新药在中、美附条件上市，ORR 在 28%-40%，同时对脑转移的 ORR 不足 20%<sup>12</sup>。

作为公司自主研发的特异性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI），公司核心产品舒沃替尼针对 EGFR 20 号外显子插入突变设计，是迄今为止肺癌领域首个且唯一获中美双“突破性疗法认定”的国产创新药；截至 2022 年 10 月 17 日，最新临床试验数据显示，舒沃替尼相比同类产品临床疗效更优：经独立评审中心（IRC）判定临床研究达到预设主要终点，经确认的 ORR 为 60.8%，基线伴有脑转移患者经确认的 ORR 为 48.4%，纳入了 30 多种 EGFR Exon20ins 突变亚型，不论插入突变发生位置，均观察到舒沃替尼抗肿瘤活性。

2023 年 1 月，舒沃替尼新药上市申请获国家药监局药品审评中心（CDE）的受理并纳入优先审评审批程序，并且其药物研发、转化科学、临床研究和注册临床试验研究成果先后在多个国际学术会议（2019 AACR 壁报报告、2021 ASCO 口头报告、2021 WCLC 口头报告、2022 ASCO 壁报讨论、2022 WCLC 壁报报告、2022 NACLC 口头报告、2022 ESMO 壁报报告、2022 CSCO 口头报告、2023 ASCO 口头报告）和美国癌症研究协会（AACR）官方影响因子最高期刊 - Cancer Discovery（影响因子：39.397）发表。

## 2) 戈利昔替尼

外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）是一种异质性、通常为侵袭性的非霍奇金淋巴

---

<sup>10</sup> Yang G, et al. Lung Cancer. 2020 Jul;145:186-194

<sup>11</sup> Remon J, et al. Cancer Treat Rev. 2020 Nov;90:102105

<sup>12</sup> 2022 ASCO 大会

瘤（NHL），在全球占有所有 NHL 病例的 7%。我国 PTCL 的发病率显著高于欧美国家，约占 NHL 的 25%。根据弗若斯特沙利文的分析，2019 年全球约有 3.6 万例外周 T 细胞淋巴瘤新发患者，预计发病患者数量将会以 2.3% 的复合年增长率增长到 2024 年的 4.1 万例。2019 年中国约有 2.3 万例新增外周 T 细胞淋巴瘤患者，预计将会以 2.4% 的复合年增长率增长到 2024 年的 2.5 万例。

PTCL 是一组起源于成熟 T 淋巴细胞的非霍奇金淋巴瘤。PTCL 异质性较强，绝大多数病理亚型的侵袭性较强，预后极差。大部分 PTCL 病理亚型的初诊患者会采取以 CHOP 化疗方案为基础的综合治疗。对于部分化疗缓解后的患者，临床上可能还会采取造血干细胞移植以进一步巩固疗效。然而，PTCL 患者初治缓解后仍存在极高的复发风险。目前临床上缺乏对于复发难治性 PTCL 的有效治疗手段，复发难治患者的 3 年总体生存率为 21% - 28%。因此，临床上亟需开发针对复发难治性 PTCL 的有效治疗方法。

作为新一代特异性 JAK1 抑制剂，戈利昔替尼是 T 细胞淋巴瘤领域全球首个且唯一处于全球注册临床阶段的特异性 JAK1 抑制剂，于 2022 年 2 月获 FDA“快速通道认定”用于治疗复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤（r/r PTCL）。国际多中心注册临床试验显示戈利昔替尼对于 r/r PTCL 患者疗效显著，且安全性和耐受性良好，有潜力成为全新的、更有效的靶向治疗方案。

### 3) DZD8586

DZD8586 是公司自主研发的具备穿透血脑屏障能力的高选择性靶向小分子抑制剂，可同时作用于 BTK 依赖性和非依赖性 BCR 信号通路，从而有效抑制 B-NHL 细胞的生长。公司已完成在美国开展的健康受试者临床试验，全球针对复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（B-NHL）的临床试验正在开展中。

#### ①具有良好的靶点抑制活性

临床前数据显示，DZD8586 能够更有效阻断 B 细胞抗原受体（BCR）信号通路，有效抑制多种 B 细胞非霍奇金淋巴瘤亚型细胞的生长，且在相应的肿瘤模型中展现出显著的抗肿瘤效果。药效学研究表明，DZD8586 对靶点的抑制程度和抑制时间与抗肿瘤效果之间呈正相关关系。

#### ②能够有效地穿透血脑屏障

原发性中枢神经系统淋巴瘤（PCNSLs）是一种罕见的非霍奇金淋巴瘤，高剂量甲氨蝶呤（HD-MTX）是目前推荐的一线治疗方案，但对于复发/难治的PCNSLs 仍然没有有效的治疗手段。临床前脑渗透性实验表明，DZD8586 在脑脊液、脑组织和血浆中游离浓度接近，提示 DZD8586 具有优秀的血脑屏障的穿透能力。在小鼠脑肿瘤模型中，DZD8586 能够有效抑制脑肿瘤的生长。

### ③具有良好的药代动力学特征

在美国开展的健康受试者临床试验结果表明，20mg 至 180mg 剂量范围内，DZD8586 暴露量随剂量增加成比例增加。基于体外实验结果，临床剂量下 DZD8586 作为促变药物引起代谢酶介导药物间相互作用（DDI）的风险较低。DZD8586 针对经治 r/r B-NHL 患者药代动力学特征良好，与既往健康受试者中观察的数据一致。

### ④具备良好的安全性和耐受性

在临床前的安全性评价显示，DZD8586 主要变化与其药理活性相关，均呈剂量相关性并可逆。在美国开展的健康受试者临床试验显示，20mg 至 180mg 剂量范围内安全性和耐受性良好，未发生与研究药物相关的不良事件或 3 级以上不良事件。

### ⑤研究结果初步显示抗肿瘤效果良好，有望克服 BTK 耐药难题

BTK 小分子抑制剂治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（B-NHL）的临床疗效显著，但 BTK 抑制剂耐药是临床治疗的一大难点。耐药机制分为 BTK 通路依赖和非 BTK 通路依赖两种，目前尚无产品可以同时针对这两种耐药机制，迫切需要一种安全、有效的药物来治疗复发难治性（r/r）B-NHL 患者。

临床前研究显示，DZD8586 针对野生型突变 BTK、C481S 突变 BTK，以及导致 Pirtobrutinib（LOXO-305）耐药的 BTK 突变，均显示出显著的抑制作用。临床试验纳入了系统性治疗失败的多种亚型的 r/r B-NHL 患者，DZD8586 针对经治 r/r B-NHL 患者显示出初步抗肿瘤效果和良好的安全性。

## （4）研发实力保证技术成果的转化

公司具有在小分子创新药研发领域拥有转化科学研究能力和研发技术，并形



成多个技术平台。具体而言，公司通过研发实践，整合了生物科学、药物化学、药物 ADME 等多个学科的研究能力和研发经验，并通过独特的转化科学平台深入了解临床特征以及可能的异常驱动基因、蛋白质结构和功能与肿瘤疾病之间关系，从而为新药研发立项提供关键支持，提升公司新药研发的成功率。在此基础上，公司形成了包括肿瘤中枢神经系统转移研究平台、肿瘤免疫与放疗联合治疗研究平台、生物标志物的发现验证和临床应用技术、模型引导的药物早期临床研究技术等转化科学研究中的核心技术平台。同时，公司还拥有小分子药物发现研发领域的化合物设计和优化技术、高效的药物代谢和综合评估技术等核心技术平台。上述转化科学平台优势是公司不断推出首创药物的关键因素，也是公司研发决策效率提高和研发成功率提升的重要原因，亦为本次募集资金投资项目顺利实施提供了技术支撑。

#### **(5) 人才队伍助力新的研发管线稳步实施**

公司拥有一支富有创造性和全球视野的核心管理及研发团队，领导并覆盖公司创新药研发及产业化的各个环节。张小林博士带领的核心研发团队成员中大部分已稳定共事十余年，具备多年跨国制药公司从事创新药物研发或临床研究的经验，并曾在新药研发领域取得显著研发成果，具备持续创新能力。公司研发团队聚集了大批优秀专业人才，研发人员主要来自于国内外著名高等学府及研究机构，研发团队技术知识结构合理，专业领域涵盖新药研发各个方面，包括化学与药物安全团队、CMC 团队、DMPK 与临床药理学团队、临床开发团队、临床运营团队等。截至 2022 年 12 月 31 日，公司拥有研发人员 211 人，占比超过 64%，其中硕士学历人员 116 人，博士以上学历人员 44 人，合计占研发人员总人数的比例为 76%。公司高素质的研发团队、优秀的技术与管理团队为项目实施奠定了人才基础。

公司正在积极自主建设专业高效的商业化团队，包含市场营销、临床推广、产品准入、医学事务、商务渠道及业务规划与运营团队。核心团队成员兼具跨国和本土生物医药公司商业化经验，覆盖肺癌、乳腺癌、血液瘤等多个肿瘤领域，其中吴清漪女士为公司首席商务官，吴女士拥有超过 25 年跨国药企和生物科技公司行业经验，此前担任百济神州大中华区首席商务官，以及赛诺菲、阿斯利康等商业领导职位，截至 2022 年 12 月 31 日，公司已拥有销售人员 72 名，占公司

总人数的 21.95%。

综上，发行人预计未来收入增长来源为舒沃替尼、戈利昔替尼、DZD8586 等产品上市获批后实现商业化销售所得，公司各研发管线进展顺利，同时正在积极建设商业化团队，不断完善并落实销售计划，公司未来收入实现的可能性以及公司的持续经营能力具备一定程度的保障，新药商业化风险不会对公司的持续经营能力造成重大不利影响。

## 二、保荐机构核查程序及核查意见

### （一）核查程序

针对上述事项，保荐机构执行了以下核查程序：

1、获取发行人与 AZAB 及其关联方签署的技术服务合同，了解合作背景、合作内容等情况，确认双方合作是否仍处于存续阶段；

2、获取发行人报告期内研发费用明细，了解各明细科目变动原因以及与研发项目的匹配性；了解发行人报告期内的研发项目的进展及报告期内开展的工作内容；

3、获取发行人报告期内的股权激励计划草案、公司公告、内部决策文件等资料，了解股权激励计划的内容及执行情况；

4、查阅公司相关产品的临床批件、募投项目所涉及产品所处行业的研究报告等文件，了解现有研发管线最新里程碑进展情况、相关管线后续申请上市尚需履行的具体程序，对收入的可实现性、发行人持续经营能力等情况进行分析。

### （二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人提供技术服务的截止日为 2021 年 12 月 31 日。协议终止后，阿斯利康不再需要相应的技术服务，未与发行人续签协议，因此发行人在 2022 年未产生相关的其他业务收入，导致发行人其他业务收入下降。发行人现有主营业务围绕创新药的研发、生产与销售开展，对外提供技术服务不属于发行人的主营业务范畴，所取得的技术服务费收入计为其他业务收入，其他业务的终止对发行人后续业务发展不存在重大不利影响。

2、报告期内，随着公司在研项目的数量、研发进程不断推进，公司研发费用呈增长趋势，发行人研发费用金额与相关项目的研发阶段相匹配。

3、发行人实施股权激励计划旨在帮助企业吸引、激励、留住关键人才，稳定核心团队，同时兼顾维护股东基本利益，促进公司长远稳健发展。发行人实施股权激励计划在短期内为公司业绩带来负面影响，对公司的后续长期的经营业务具有长期正向影响。

4、发行人预计未来收入增长来源为舒沃替尼、戈利昔替尼、DZD8586 等产品上市获批后实现商业化销售所得，公司各研发管线进展顺利，同时正在积极建设商业化团队，不断完善并落实销售计划，公司未来收入实现的可能性以及公司的持续经营能力具备一定程度的保障，新药商业化风险不会对公司的持续经营能力造成重大不利影响。

### 三、申报会计师核查程序及核查意见

#### （一）申报会计师主要执行的核查程序

1、了解发行人向 AZAB 及其关联方提供研发技术服务和研发支持服务的背景、交易性质及具体服务内容等，检查发行人与 AZAB 及其关联方已签署的相关服务协议；对关联方交易金额及期末余额执行函证程序；了解报告期内发行人向 AZAB 及其关联方提供服务下降的具体原因；

2、获取报告期内发行人研发费用明细账，将其核对至总分类账；抽样检查明细账中费用的支持性文件，如合同、发票、付款单据；检查研发费用中租赁费及折旧和摊销费用的分摊、职工薪酬费用的归集，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、针对临床前研究及临床试验的相关合同，结合研究工作进展、试验测试情况和合同条款，抽样复核合同执行进度的合理性；通过抽样的方法，函证相关研发费用的交易额以检查相关费用的发生金额是否准确且是否计入恰当的期间；

4、了解报告期内发行人主要研发项目的所处研发阶段，查阅发行人公开披露的公告文件等，了解报告期内的研发费用明细科目变动的具体原因，关注与研发项目的研发阶段是否匹配；

5、检查董事会决议及经批准的各项股份激励计划，了解发行人 2022 年实施股权激励的背景；复核各项股权激励计划授予时点权益工具公允价值的确定方法，与最近一次外部融资价格进行比较，或者并在内部评估专家的协助下，评价第三方估值机构及管理层使用的估值方法、模型以及关键参数的合理性；

6、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采用的相关参数与授予协议信息是否一致；复核报告期内股份支付费用的计算准确性，并复核管理层关于 2022 年度股份支付计划对未来经营业绩财务影响的数字计算准确性；

7、与管理层进行访谈，了解发行人对舒沃替尼、戈利昔替尼及 DZD8586 等产品后续申请上市的相关程序，阅读发行人《募集说明书》“第七节 与本次发行相关的风险因素，临床进度以及预计商业化时间，了解上市获批和商业化的相关进展及风险情况；了解和查询行业政策支持、创新药市场规模以及公司在研产品的进展情况。

## （二）核查结论

基于所执行的核查程序，申报会计师认为：

1、报告期内发行人对外提供技术服务不属于发行人的主营业务范畴，发行人说明中有关其他业务收入下降的原因以及对后续业务发展的主要影响与我们在执行核查程序过程中所获取的信息在所有重大方面一致；

2、报告期内发行人的研发费用变动情况与我们执行核查程序过程中了解到的相关项目的研发阶段在所有重大方面一致；

3、报告期内，发行人 2022 年实施的限制性股票激励计划的相关会计处理符合《企业会计准则》的相关规定；发行人说明中披露的 2022 年实施的限制性股票激励计划对后续经营业绩的影响与我们在执行核查程序过程中所获取的信息在所有重大方面一致；

4、发行人有关新药商业化风险及持续经营能力的披露与我们在执行核查程序过程中所获取的信息在所有重大方面一致。

### 问题 3、关于融资规模及效益测算

根据申报材料：（1）发行人本次募集资金不超过 260,810.00 万元，拟投入新药研发项目 180,138.00 万元，国际标准创新药产业化项目 60,672.00 万元，补充流动资金 20,000.00 万元；（2）本次募投项目资本性支出占比 23.26%，假设公司 III 期临床试验及以后的研发支出能够满足资本化条件，则该等支出可被视为资本性支出，公司本次募投项目中的非资本性支出占本次发行拟使用募集资金投资总额的比例将下降至 26.43%；（3）本次募投国际标准创新药产业化项目拟建设 1 条片剂生产线和 1 条胶囊生产线，主要生产舒沃替尼、戈利昔替尼及 DZD8586，项目运营期预计可实现年均营业收入 581,081.84 万元。

请发行人说明：（1）结合报告期内发行人及同行业可比公司新药研发项目的人员、材料投入、所处研发阶段等情况，说明本次募投新药研发项目中舒沃替尼、戈利昔替尼、DZD8586 等产品的研发管线拟使用募集资金金额的具体构成，该募投项目拟使用募集资金金额的测算依据和测算过程，在多条研发管线同时实施的情况下，如何保证募集资金的有效管理和使用；（2）结合相关建设单价、机电安装单价与同行业可比公司的比较情况，设备购置的主要用途，说明国际标准创新药产业化项目的具体募集资金测算的公允性；（3）结合发行人的运营模式、研发投入水平等方面，进一步论证发行人是否具有“轻资产、高研发”的特征，非资本性支出规模超过 30% 的原因及合理性，并说明在后续研发支出能够满足资本化条件的情况下，相关的资本性支出及非资本性支出的具体构成及划分情况；（4）结合同行业可比公司情况、发行人经营规模、历年研发支出投入水平、资金缺口情况、本次募投研发项目的不确定性风险及实施进度等，说明本次融资规模的合理性，是否存在董事会前已投入的情形；（5）结合舒沃替尼、戈利昔替尼及 DZD8586 等产品的市场空间及市场占有率、同行业类似产品竞争情况、相关产品上市批件取得及商业化进展风险等，进一步说明在多数产品处于临床阶段的情况下，发行人预计未来实现销售收入并转亏为盈的原因及合理性，并结合同行业可比公司类似项目情况，说明相关产品单价、销量、毛利率、销售费用及研发费用等指标测算的谨慎性。

请保荐机构和申报会计师依据《〈上市公司证券发行注册管理办法〉第九条、第十条、第十一条、第十三条、第四十条、第五十七条、第六十条有关规定的适

用意见——证券期货法律适用意见第 18 号》（以下简称“《证券期货法律适用意见第 18 号》”）的相关要求，对上述事项进行核查并发表明确意见。

回复：

## 一、发行人说明

（一）结合报告期内发行人及同行业可比公司新药研发项目的人员、材料投入、所处研发阶段等情况，说明本次募投新药研发项目中舒沃替尼、戈利昔替尼、DZD8586 等产品的研发管线拟使用募集资金金额的具体构成，该募投项目拟使用募集资金金额的测算依据和测算过程，在多条研发管线同时实施的情况下，如何保证募集资金的有效管理和使用

### 1、本次募投新药研发项目中舒沃替尼、戈利昔替尼、DZD8586 等产品的研发管线拟使用募集资金金额的具体构成

针对新药研发项目中舒沃替尼、戈利昔替尼和 DZD8586 相关临床阶段子项目募投资金投入，相关募集资金投资金额主要由临床支出（临床中心、临床试验服务供应商等费用）、CMC 费用（临床用药生产、工艺放大研究、工艺验证等费用）及临床研发人员薪酬构成，具体构成明细如下：

单位：万元

项目名称	研究内容	临床阶段	临床支出金额	CMC 费用金额	临床研发人员薪酬	总计
戈利昔替尼	外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗	III 期验证性临床研究	16,746.00	954.00	4,200.00	21,900.00
舒沃替尼	一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	III 期验证性临床研究	21,471.98	599.20	4,968.81	27,040.00
	与戈利昔替尼联合用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC	III 期临床研究	18,585.60	2,092.80	4,281.60	24,960.00
DZD8586	临床 I/II 期剂量扩展	I/II 期临床研究	11,731.50	3,438.50	3,130.00	18,300.00
	注册临床	注册临床研究	36,987.75	7,841.25	12,481.00	57,310.00

## 2、该募投项目拟使用募集资金金额的测算依据和测算过程

### (1) 本次新药研发项目中处于临床试验阶段的各子项目的投资金额测算依据和测算过程

发行人根据研发服务供应商的服务价格情况、计划入组患者人数、临床方案设计、历史研发经验等因素，分别确定临床支出、CMC 费用及临床研发人员薪酬，进而测算出各项目临床试验费用。

#### 1) 临床支出

公司根据计划入组患者人数，结合临床方案设计、历史经验等因素确定单个患者平均临床支出，进而测算出各项目临床支出，具体测算过程如下：

单位：人、万元

管线代码	适应症	临床研究阶段	(预计)入组人数	(预计)单个患者对应临床支出	临床支出金额	使用募集资金投入的临床支出金额
戈利昔替尼	外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗	III 期验证性临床研究	240	69.78	16,746.00	16,746.00
舒沃替尼	一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	III 期验证性临床研究	320	71.96	23,025.87	21,471.98
舒沃替尼	与戈利昔替尼联合用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC	III 期临床研究	320	58.08	18,585.60	18,585.60
DZD8586	B 细胞非霍奇金淋巴瘤	I/II 期临床研究	200	58.66	11,731.50	11,731.50
		注册临床研究	640	57.79	36,987.75	36,987.75

#### ① 临床试验各期拟入组人数的测算依据

总体而言，公司新药研发项目中，临床试验各期拟入组人数的测算依据主要为：（1）监管机构针对具体临床试验中样本量的相关要求；（2）发行人以达到临床试验主要终点指标为目标，基于合理的统计假设，通过科学的统计分析方法测算所得的临床样本量。

具体而言，发行人本次新药研发项目中，临床试验各期拟入组人数的确定可

以分为以下两类：

A. 已取得临床试验批件的项目，鉴于各期拟入组人数的临床方案已获得 CDE 或 FDA 的批准，故原则上按照 CDE 或 FDA 批准的临床方案中拟入组人数作为本次新药研发项目测算的主要参考依据（不排除实际实施时根据药监部门、临床机构要求及数据中期分析结果进行调整的可能），如舒沃替尼一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的 III 期临床研究；

B. 尚未取得临床试验批件的项目，临床方案中入组人数主要按照以上总体原则进行测算。国际国内已开展或正在开展的同类产品同类适应症临床各期入组情况亦可提供参考依据或合理性佐证，该类研究项目的病例入组数参照案例详见下表列示：

管线代码	适应症	临床研究阶段	(预计)入组人数(人)	参考案例
戈利昔替尼	外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗	III 期验证性临床研究	240	百济神州的泽布替尼联合来那度胺和利妥昔单抗治疗复发难治弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的 III 期临床研究目标入组 280 人 石药集团的盐酸米托蒽醌脂质体注射液单药对比西达本胺单药治疗复发/难治外周 T 细胞淋巴瘤的 III 期研究目标入组 190 人
舒沃替尼	一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	III 期验证性临床研究	320	康方生物的 AK112 治疗非小细胞肺癌的 III 期临床研究目标入组 320 人
舒沃替尼	与戈利昔替尼联合用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC	III 期临床研究	320	
DZD8586	B 细胞非霍奇金淋巴瘤	I/II 期临床研究	200	北京天诺健成医药科技有限公司的 CM355 关于治疗复发或难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-NHL) 患者的 I/II 期临床研究目标入组 184 人
		注册临床研究	640	百济神州的泽布替尼在治疗 B 细胞恶性肿瘤的 III 期临床研究目标入组 500 人 礼来的 LOXO-305 在一线治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 III 期临床研究目标入组 705 人

数据来源：药物临床试验登记与信息公示平台，Clinicaltrials，上市公司公告



② 发行人与同行业可比公司同类药品临床支出比较情况

由于同行业可比公司每款药品的研发投入情况并非上市公司的必须披露信息，大部分企业的自愿披露信息相对简略，故参考部分已披露相关数据的可比公司情况进行比较分析。具体如下：

A. 戈利昔替尼与 DZD8586

根据百济神州、君实生物公开披露的信息，百济神州的百悦泽与百泽安、君实生物 JS004 在包括淋巴瘤在内研究方向的历史/预计研发投入金额及临床试验入组人数情况如下：

公司	项目名称	研究内容	研发投入金额（万元）	临床试验入组人数（人）	单个患者对应投入（万元）
百济神州	百悦泽（BRUKINSA，泽布替尼胶囊）	慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、边缘区淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、狼疮性肾炎等临床研究	546,983.4	4,800	113.95
百济神州	百泽安（替雷利珠单抗注射液）	肺癌、经典型霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌、尿路上皮癌、高度微卫星不稳定型或错配修复缺陷型实体瘤、食管鳞癌、鼻咽癌、胃癌、B 细胞恶性肿瘤等临床研究	596,673.2	11,800	50.57
君实生物	JS004	JS004 联合 JS001 治疗复发难治的淋巴瘤的国际多中心 III 期临床研究	20,925.00	380	55.07

数据来源：百济神州公告、君实生物公告

注：百济神州的百悦泽（BRUKINSA，泽布替尼胶囊）、百泽安（替雷利珠单抗注射液）投入金额为该项目历史期间研发投入金额，百济神州 2022 年年度报告中披露百悦泽（BRUKINSA，泽布替尼胶囊）入组受试者超过 4,800 人，百泽安（替雷利珠单抗注射液）入组受试者超过 11,800 人，为方便计算，假设其入组人数分别为 4,800 人、11,800 人

单位：万元

百济神州、君实生物同类产品以往人均投入	戈利昔替尼以往临床阶段人均临床支出	本次募投项目人均临床支出		
		戈利昔替尼	DZD8586	DZD8586
		外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗 III 期临床研究	B 细胞非霍奇金淋巴瘤 I/II 期临床研究	B 细胞非霍奇金淋巴瘤注册临床研究
50.57-113.95	60.27	69.78	58.66	57.79

各项目因在临床研发设计、临床试验服务商的选择、测算时点以及市场成本

等方面均存在差异，故不同项目之间的人均临床支出存在合理差异；公司戈利昔替尼产品以往临床阶段人均临床支出金额为 60.27 万元，同类产品以往/预计单个入组患者的投入金额约为 50.57-113.95 万元，本次募投项目中戈利昔替尼治疗外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗 III 期临床研究、DZD8586 治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 I/II 期临床研究、DZD8586 治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤注册临床研究的预计人均临床支出金额分别为 69.78 万元、58.66 万元和 57.79 万元，均在合理范围之内。

#### B. 舒沃替尼

根据百济神州、君实生物公开披露的信息，百济神州欧司珀利单抗、君实生物 JS004、JS006、JS009、JS011 在包括肺癌在内研究方向的历史/预计研发投入金额及临床试验入组人数情况如下：

公司	项目名称	研究内容	研发投入金额 (万元)	临床试验 入组人数 (人)	单个患者 对应投入 (万元)
百济神州	欧司珀利单抗 (BGB-A1217)	肺癌、肝癌、宫颈癌、食管鳞癌等临床研究	131,855.4	1,600	82.41
君实生物	JS004	JS004 联合 JS001 与标准治疗用于晚期非小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	39,840.00	698	57.08
君实生物	JS004	JS004 联合 JS001 与标准治疗用于广泛期小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	25,885.00	450	57.52
君实生物	JS006	JS006 联合 JS001 与含铂化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	39,359.00	690	57.04
君实生物	JS006	JS006 联合 JS001 与含铂化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	25,820.00	450	57.38
君实生物	JS009	JS009 联合 JS001 与 JS006 对比标准治疗一线治疗 PD-L1 选择人群的晚期非小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	33,078.00	600	55.13
君实生物	JS111	JS111 对比含铂化疗治疗 EGFRex20ins 突变的非小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	13,950.69	300	46.50

公司	项目名称	研究内容	研发投入金额 (万元)	临床试验 入组人数 (人)	单个患者 对应投入 (万元)
君实生物	JS111	JS111 对比含铂化疗在经3代TKI治疗后进展的未携带EGFR C797S突变的非小细胞肺癌患者的国际多中心III期临床研究	18,600.64	400	46.50

数据来源：百济神州公告、君实生物公告

注：百济神州的欧司珀单抗投入金额为该项目历史期间研发投入金额，百济神州2022年年度报告中披露欧司珀单抗入组超1,600例患者，为方便计算，假设其入组人数1,600人  
单位：万元

百济神州及君实生物同类产品以往/预计人均投入	公司舒沃替尼以往临床阶段人均临床支出	本次募投项目人均临床支出	
		舒沃替尼	
		舒沃替尼一线治疗EGFR Exon20ins突变型晚期NSCLC III期临床研究	舒沃替尼与戈利昔替尼联合用药治疗EGFR TKI耐药后的NSCLC III期临床研究
46.50-82.41	54.23	71.96	58.08

数据来源：百济神州公告、君实生物公告

各项目因在临床研发设计、临床试验服务商的选择、测算时点以及市场成本等方面均存在差异，故不同项目之间的人均临床支出存在合理差异；公司舒沃替尼产品以往临床阶段人均临床支出金额为54.23万元，同类产品以往/预计单个入组患者的投入金额区间为46.50-82.41万元，本次募投项目中舒沃替尼一线治疗EGFR Exon20ins突变型晚期NSCLC III期临床研究、舒沃替尼与戈利昔替尼联合用药治疗EGFR TKI耐药后的NSCLC III期临床研究的预计人均投入金额分别为71.96万元和58.08万元，在合理范围之内。

## 2) CMC 费用

本次募投新药研发项目中戈利昔替尼与舒沃替尼的CMC费用主要为临床用药生产费用，DZD8586的CMC费用主要为临床用药生产、工艺放大研究、工艺验证等费用，发行人依据历史经验进行预测，本次募集资金中临床阶段项目的CMC费用具体测算金额如下：

单位：万元

项目名称	研究内容	CMC 费用金额					合计
		2023年	2024年	2025年	2026年	2027年	
戈利昔替尼	外周T细胞淋巴瘤一线治疗	95.63	191.25	285.75	285.75	95.63	954.00

项目名称	研究内容	CMC 费用金额					
		2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	合计
舒沃替尼	一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	207.35	335.47	56.39	-	-	599.20
	与戈利昔替尼联合用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC	-	714.00	990.00	388.80	-	2,092.80
DZD8586	临床 I/II 期剂量扩展	1,181.05	2,063.10	194.35	-	-	3,438.50
	注册临床	-	-	1,856.25	3,195.00	2,790.00	7,841.25

### 3) 临床研发人员薪酬

本次募投新药研发项目临床开发中的临床研发人员薪酬系发行人依据新药研发历史经验，估算临床研发人员数量需求并结合薪酬情况综合计算得出，具体测算金额如下：

单位：万元

项目名称	研究内容	研发人员薪酬					
		2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	合计
戈利昔替尼	外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗	418.75	837.50	1,262.50	1,262.50	418.75	4,200.00
舒沃替尼	一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	1,726.83	2,297.80	944.19	-	-	4,968.81
	与戈利昔替尼联合用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC	-	1,488.00	1,980.00	813.60	-	4,281.60
DZD8586	临床 I/II 期剂量扩展	1,134.00	1,878.00	118.00	-	-	3,130.00
	注册临床	-	-	2,870.00	5,042.00	4,569.00	12,481.00

### (2) 临床前研究项目中拟使用募集资金金额的测算依据和测算过程

临床前研发项目具体可分为创新药物靶点验证与开发、药学研究、药效学评价、药代动力学评价与安全性评价，临床前研发项目拟使用募集资金金额的具体

构成如下：

单位：万元

研发阶段	投入金额
创新药物靶点验证与开发	18,308.78
药学研究	2,853.64
药效学评价	2,275.50
药代动力学评价	1,935.81
安全性评价	5,254.28
<b>合计</b>	<b>30,628.00</b>

作为一家全球创新型生物医药企业，公司坚持源头创新的研发理念，致力于新靶点的挖掘与作用机理验证，借助自有的转化科学研究能力、分子发现和优化核心技术以及健全的研发体系，以推出全球首创药物和具有突破性治疗方法为目标，力求填补未被满足的患者需求，引领行业发展方向。

源头创新的研发理念比跟随式的研发更具有前瞻性和创新性，源头创新是在未被满足的患者需求和未解决的医学难题上进行研究和探索，具有更高的战略价值和长期影响力。为了实现源头创新，公司需要加大对临床前的投入，加强基础研究和前期实验，全面提升研发能力和技术创新水平。只有在源头创新的基础上，才能推动医药行业的可持续发展，为全球患者提供更加安全、有效、便捷的医疗服务，不断提升人类健康水平。

公司已储备多项处于临床前研究阶段的候选创新药物，临床前管线均聚焦于公司核心优势领域，覆盖肺癌、血液瘤等多个肿瘤领域，如 DZ019、DZ020 等。

公司根据临床前研究的历史投入金额及未来研发需求，对未来的临床前研究投入进行了测算，具体测算过程如下：

单位：万元

项目	2021 年	2022 年	2023 年 (预计)	2024 年 (预计)	2025 年 (预计)
创新药物靶点验证与开发	4,880.20	5,308.56	5,382.00	6,212.04	6,714.74
药学研究	896.00	859.74	816.90	950.34	1,086.41
药效学评价	697.38	676.18	693.65	766.03	815.82
药代动力学评价	429.61	373.22	551.76	669.45	714.59
安全性评价	1,227.87	1,526.85	1,781.69	1,845.14	1,627.45

项目	2021年	2022年	2023年 (预计)	2024年 (预计)	2025年 (预计)
合计	8,131.06	8,744.54	9,226.00	10,443.00	10,959.00

公司 2021 年及 2022 年临床前研发投入资金分别为 8,131.06 万元、8,744.54 万元，2022 年较上年增长 7.54%。公司谨慎估计未来 3 年临床前研发投入分别为 9,226.00 万元、10,443.00 万元、10,959.00 万元，2022-2025 年年复合增长率为 7.81%，与历史情形相近，具有合理性。

综上所述，新药研发项目各子项目投资规模与公司对应管线过往投入规模、可比公司分临床阶段的研发投入可比，发行人新药研发项目研发各子项目投资规模测算依据和测算过程具有合理性。

### 3、在多条研发管线同时实施的情况下，如何保证募集资金的有效管理和使用

#### (1) 加强内部控制，严格按照相关法律法规和公司制度管理、使用募集资金

公司将加强内部控制，按照《公司法》《证券法》《上市公司监管指引第 2 号——上市公司募集资金管理和使用的监管要求》《上海证券交易所科创板股票上市规则》等法律法规的要求及《迪哲（江苏）医药股份有限公司章程》的规定制定了《迪哲（江苏）医药股份有限公司募集资金使用管理办法》，为本次募集资金独立设置募集资金专户，与商业银行、保荐机构签订三方监管协议，明确了公司对募集资金专户存储、使用、用途变更、管理和监督的规定。

募集资金将存放于公司董事会决定的专项账户集中管理，做到专款专用，以保证募集资金合理规范使用。公司已具备完善的财务内控体系及核算系统，募集资金在各管线的投入可以做到精准归集。此外，公司将按照本次发行申请文件中承诺的募集资金投资计划使用募集资金，对募集资金的使用情况设立台账，详细记录募集资金的支出情况和募集资金项目的投入情况。公司内部审计部门将至少每季度对募集资金的存放与使用情况检查一次，并及时向董事会报告检查结果，积极配合注册会计师和保荐机构对公司募集资金的存放与使用情况进行鉴证或核查，确保公司积极有效管理和使用募集资金。

#### (2) 丰富的技术储备、人才储备确保本次募投项目多条研发管线同时实施

公司拥有丰富的创新药研发技术储备、经验丰富且专业的创新药研发人才储备，并严格管理公司已获得的知识产权，具有同时实施多条在研产品管线的的能力，

可以确保本次募投项目的多条在研产品管线同时实施,确保本次募投项目的投入资金有效管理和使用。具体如下:

### **1) 丰富的创新药研发技术储备**

公司拥有多个转化科学相关技术平台。基于对肿瘤基础科学和临床科学的深刻理解,公司整合了生物科学、药物化学、药物 ADME 等多个学科,并深入了解临床特征以及可能的异常驱动基因、蛋白质结构和功能与肿瘤疾病之间关系,从而为新药研发立项提供关键支持,提升公司新药研发的成功率。在此基础上,公司形成了包括肿瘤中枢神经系统转移研究平台、肿瘤免疫与放疗联合治疗研究平台、生物标志物的发现验证和临床应用技术、模型引导的药物早期临床研究技术等转化科学研究中的核心技术平台。同时,公司还拥有小分子药物研发领域的化合物设计和优化技术、高效的药物代谢和综合评估技术等核心技术平台。公司拥有充足的技术储备,可为本次发行募集资金投资项目的实施提供充分的技术保障。

公司的产品均为自主研发,目前公司已建立了一体化的研发平台,自主研发能力覆盖创新药从早期发现到后期开发的各个环节,包括药物靶点发现与机理验证、转化科学研究、化合物分子设计与优化、临床前研究、CMC、临床方案设计与执行。各个技术平台分工明确,相互配合协作,共同提高药物研发效率。具体参见本回复“问题 1”之“一”之“(二)”之“2”。整体来看,公司已拥有多个自主研发的技术创新平台,形成了丰富的技术储备,具备创新药全产业链研发能力和经验,能够将科技成果转化为商业化产品。

### **2) 经验丰富且拥有出色技能的创新药研发人才储备**

公司拥有一支富有创造性和全球视野的核心管理及研发团队,领导并覆盖公司创新药研发及产业化的各个环节。具体参见本回复“问题 1”之“一”之“(二)”之“1”。整体来看,张小林博士带领的核心研发团队成员中大部分已稳定共事十余年,具备多年跨国制药公司从事创新药物研发或临床研究的经验,并曾在创新药研发领域取得显著研发成果,具备持续创新能力。公司临床前研发管理团队的主要人员都拥有近 20 年的跨国医药公司的药物研发经验,覆盖药物化学、生物学、药代动力学及毒理学等全部研究领域。

### 3) 严谨的知识产权管理

公司主营业务属于创新药研发领域，其知识产权保护涉及多方面，公司寻求通过在中国、美国、日本、澳大利亚等国家和地区提交专利申请以及结合使用商业秘密等方法来保护具有商业重要性的在研药品及技术。公司及其员工严格按照国际知识产权规则处理知识产权事务，视知识产权为公司发展的战略性资源和国际竞争力的核心要素。截至 2022 年 12 月 31 日，公司主要拥有 67 项已授权专利，其中 18 项为境内专利，49 项为境外专利。公司专利覆盖用于抑制 JAK 的化合物和方法、ErbB 受体抑制剂等，既为公司产品提供充分的和长生命周期的专利保护，也为募投项目的实施提供了充足的技术支持。

#### (3) 政策及市场可行性

发行人所处的抗肿瘤药物市场增长迅速。根据 Frost&Sullivan 的预测，随着更多的靶向药物及肿瘤免疫治疗药物问世和更多的适应症获批，全球及中国抗肿瘤药物市场蓬勃发展且前景广阔。目前全球抗肿瘤药物市场规模从 2017 年的 1,106 亿美元增长到 2021 年的 1,817 亿美元，年复合增长率为 13.2%，并且预计到 2025 年，其市场规模将达到 3,061 亿美元，2021 年至 2025 年的年复合增长率为 13.9%。至 2030 年，抗肿瘤药物市场将进一步增长到 4,845 亿美元，2025 年至 2030 年的年复合增长率为 9.6%。

同时，随着中国医疗卫生体制改革的深入，国家药品集采和药价谈判、一致性评价、药品上市许可持有人制度、医保严格控费、抗癌新药降价加速纳入医保、新药评审加速等政策陆续推出，鼓励医药企业提高创新药研发投入、扩大医保资源对于创新药的覆盖、增强患者对于行业前沿创新药可及性。根据 2020 年新版《药品注册管理办法》，国家药品监督管理局建立药品加快上市注册制度，支持以临床价值为导向的药物创新。对符合条件的药品注册申请，申请人可以申请适用突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批程序。在药品研制和注册过程中，药品监督管理部门及其专业技术机构给予必要的技术指导、沟通交流、优先配置资源、缩短审评时限等政策和技术支持。在此背景下，具有真正创新能力和核心竞争力的创新药企，特别是拥有领先技术能力的医药企业迎来了发展机遇。



综上，在多条研发管线同时实施的情况下，发行人可以保证募集资金的有效管理和使用。

(二) 结合相关建设单价、机电安装单价与同行业可比公司的比较情况，设备购置的主要用途，说明国际标准创新药产业化项目的具体募集资金测算的公允性

1、国际标准创新药产业化项目建设单价、机电安装单价合理，与同行业可比公司水平相近

国际标准创新药产业化项目建筑工程费合计 47,307.24 万元，其中主体建筑投入 39,659.69 万元。建筑工程费系公司按照项目实际建设规划、技术结构特征，参照当地同类工程单位造价指标进行估算。具体如下：

序号	名称	工程量 (平方米)	建设单价 (元/平方米)	机电安装单价 (元/平方米)	投资额 (万元)
1	生产及测试区	100,710.00	2,460.05	1,413.58	39,011.24
2	甲类库、门卫、废弃物库及污水处理	2,092.00	2,200.00	899.64	648.45
3	室外总体	19,000.00	526.32	-	1,000.00
4	绿化、桩基、幕墙、土方	238,125.00	279.16	-	6,647.55
<b>合计</b>					<b>47,307.24</b>

公司建设单价与同行业可比公司的比较情况如下：

单位：元/平方米

公司	地区	项目名称	主体建筑平均建设单价
诺泰生物	江苏省连云港市	寡核苷酸单体产业化生产项目	2,727.66
圣诺生物	四川省眉山市	年产 395 千克多肽原料药生产线项目	2,000.00
甘李药业	北京市	胰岛素产业化项目	2,798.94
博瑞医药	江苏省苏州市	生产基地和药品研发基地	2,598.23
众生药业	广东省肇庆市	中药提取车间建设项目	2,263.94
赛托生物	山东省菏泽市	高端制剂产业化项目	1,500.00
普利制药	海南省海口市	普利国际高端生产线扩建项目	1,950.00
华创合成	陕西省西安市	原料药车间升级改造项目	2,100.00
<b>行业平均数</b>			<b>2,242.35</b>
<b>行业中位数</b>			<b>2,181.97</b>
发行人	江苏省无锡市	国际标准创新药产业化项目	<b>2,454.75</b>

资料来源：上市公司招股说明书，上市公司公告，可比公司选择标准为 2020 年以来披露相

关信息的医药行业的上市公司

由上表所示，公司的主体建筑的平均建设单价为 2,454.75 元/平方米，与行业平均水平相近，具有合理性。

公司机电安装单价与同行业可比公司的比较情况如下：

单位：元/平方米

公司	地区	项目名称	平均机电安装单价
圣诺生物	四川省眉山市	年产 395 千克多肽原料药生产线项目	1,944.44
普利制药	海南省海口市	普利国际高端生产线扩建项目	744.06
众生药业	广东省肇庆市	中药提取车间建设项目	2,420.38
赛托生物	山东省菏泽市	高端制剂产业化项目	1,310.85
华创合成	陕西省西安市	原料药车间升级改建项目	1,696.68
行业平均数			<b>1,623.28</b>
行业中位数			<b>1,696.68</b>
发行人	江苏省无锡市	国际标准创新药产业化项目	<b>1,403.12</b>

资料来源：上市公司招股说明书，上市公司公告，可比公司选择标准为 2020 年以来披露相关信息的医药行业的上市公司

由上表所示，公司国际标准创新药产业化项目的平均机电安装单价为 1,403.12 元/平方米，与行业平均水平相近，具备合理性。

## 2、国际标准创新药产业化项目拟购置的设备均用于生产及研发，相关用途具有合理性

建设工程设备的数量基于项目预计需求确定，新增设备的价格主要根据设备供应商提供的价格以及现行市场价格情况估算。

国际标准创新药产业化项目拟购置设备均系用于创新药产品生产和研发，以采购单价超 100 万元以上的设备为例，具体设备采购用途如下：

序号	单价 100 万元以上的拟购置设备名称	数量 (台/套)	平均采购单价 (万元/台套)	采购总价 (万元)	用途
1	干法制粒机	3	316.67	950.00	用于将干药粉通过压缩剪切的方式，进行干法制粒
2	湿法制粒线	2	1,400.00	2,800.00	用于将原辅料与液体混合，通过旋转运动和喷雾作用，进行湿法制粒
3	压片机	4	292.50	1,170.00	用于片剂的压制工艺
4	包衣机	2	375.00	750.00	用于片剂的薄膜包衣

序号	单价 100 万元以上的拟购置设备名称	数量 (台/套)	平均采购单价 (万元/台套)	采购总价 (万元)	用途
5	胶囊机	3	173.33	520.00	用于硬胶囊剂的制备工艺
6	称重系统	1	300.00	300.00	用于胶囊类产品的自动称重分选
7	瓶装线	1	800.00	800.00	用于将产品进行瓶包装, 完成理瓶、投干燥剂、数粒、贴标、喷码、装盒等一系列的包装工作
8	铝塑线	1	600.00	600.00	用于将产品进行铝塑包装生产, 完成成型、填充产品、热封、裁切、装盒等一系列的包装工作
9	喷雾干燥机	1	3,000.00	3,000.00	用于同时完成干燥和造粒工艺; 用料液泵将液料喷成雾状, 使其与热空气接触而被干燥, 生成粉状、颗粒状固体产品
10	液相-质谱分析仪 LCMS (LC-QTOF)	1	339.00	339.00	用于分析化合物结构
11	气相色谱质谱联用仪 (GCMS)	1	157.00	157.00	用于分析化合物结构
12	电感耦合等离子体质谱仪 (ICPMS)	1	108.00	108.00	用于分析化合物结构
13	拉曼光谱仪 (Raman)	1	154.00	154.00	用于原辅料的结构鉴定
14	湿法制粒机	1	120.00	120.00	用于湿法制粒的工艺开发
15	流化床	1	330.00	330.00	用于流化床 (干燥或制粒) 工艺开发
16	微型混合机	1	100.00	100.00	用于混合工艺研究
17	泡罩包装机	1	100.00	100.00	用于泡罩包装工艺研究
18	结晶器	1	150.00	150.00	用于化合物晶盐型筛选
19	X 射线粉末衍射仪 (XRD)	1	100.00	100.00	用于样品晶型鉴定
20	动态蒸气吸附仪 (DVS)	1	100.00	100.00	用于样品吸水性测定
21	粒度分析仪 (PSD)	1	100.00	100.00	用于样品粒径及粒度分布分析
22	全自动比表面及孔隙度分析仪 (BET)	1	100.00	100.00	用于样品比表面积及孔径分析
23	液相色谱-质谱联用分析仪	2	120.00	240.00	用于检测化合物纯度
24	化学合成工作站 (OptiMax)	1	120.00	120.00	用于检测工艺放热
25	纯化水机	2	280.00	560.00	用于制备纯化水
26	纯蒸汽发生器	1	250.00	250.00	用于制备纯蒸汽
27	纯化水分配系统	5	265.00	1,325.00	用于将制备后的纯水输送至固体制剂车间各自用点

序号	单价 100 万元以上的拟购置设备名称	数量 (台/套)	平均采购单价 (万元/台套)	采购总价 (万元)	用途
28	楼宇自控系统 (BMS)	1	600.00	600.00	楼宇自控, 用于调试固体制剂车间温湿度等
29	环境检测系统 (EMS)	1	400.00	400.00	用于监控固体制剂车间的温湿度等
30	变电站	1	1,500.00	1,500.00	用于将市政电压降压至厂区可用范围
31	柴发	1	300.00	300.00	用于市政电气线路故障情况下厂区应急电源
32	冷冻水机	4	120.00	480.00	用于为厂区空调与工艺设备提供冷源
33	中心机房	1	800.00	800.00	用于厂区 IT 数据中心
34	2-8C 冷库	1	240.00	240.00	用于储存有温度要求的研发与实验物料
35	污水处理设备	1	700.00	700.00	用于处理厂区排放的工艺废水
36	叉车系统	1	700.00	700.00	用于满足仓库物料堆放与整理的需求
37	真空除尘	2	400.00	800.00	用于制剂车间粉尘清理与排放需求

综上所述, 国际标准创新药产业化项目建设单价、机电安装单价合理, 与同行业可比公司水平相近, 拟购置的设备均用于生产及研发, 相关用途具有合理性, 国际标准创新药产业化项目的具体募集资金测算具有公允性。

(三) 结合发行人的运营模式、研发投入水平等方面, 进一步论证发行人是否具有“轻资产、高研发”的特征, 非资本性支出规模超过 30% 的原因及合理性, 并说明在后续研发支出能够满足资本化条件的情况下, 相关的资本性支出及非资本性支出的具体构成及划分情况

### 1、发行人具有“轻资产、高研发”的特征

#### (1) 发行人具有轻资产的运营模式, 符合行业特性

公司具有轻资产的运营模式。相比传统制造型企业, 公司所处的创新药行业主要依靠研发人员长期的研究, 产品上市前通常需要经过临床前研究、临床 I/II/III 期研究, 才能实现产业化, 对固定资产的占用较少, 具有研发驱动、技术密集型的典型特征和轻资产运营的经营特点。

报告期内, 发行人研发投入与同期购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付现金金额的比例与同行业可比公司对比如下:

证券代码	证券简称	2022 年度	2021 年度	2020 年度
300558.SZ	贝达药业	96.71%	113.48%	108.25%
688180.SH/1877.HK	君实生物	605.24%	229.41%	309.72%
688266.SH	泽璟制药	561.62%	720.11%	544.72%
688321.SH	微芯生物	71.95%	81.24%	40.82%
688578.SH	艾力斯	133.31%	115.79%	201.19%
1801.HK	信达生物	-	-	-
688428.SH/9969.HK	诺诚健华	175.17%	427.96%	184.99%
平均值		274.00%	281.33%	231.61%
688192.SH	发行人	900.67%	6539.92%	207.57%

资料来源：定期报告、招股说明书

注：同行业可比公司中信达生物未披露购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付现金金额

报告期各期，同行业可比公司研发投入与同期购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付现金金额的比例处于较高水平；2020 年发行人该比例与同行业平均水平相近，2021 年及 2022 年发行人该比例显著高于同行业平均值，符合行业特性及轻资产运营模式的特点。

截至 2022 年末，发行人流动资产占总资产的比例为 70.76%，与同行业可比公司对比如下：

证券代码	证券简称	2022 年 12 月 31 日
300558.SZ	贝达药业	21.91%
688180.SH/1877.HK	君实生物	57.46%
688266.SH	泽璟制药	77.43%
688321.SH	微芯生物	40.89%
688578.SH	艾力斯	66.42%
1801.HK	信达生物	65.42%
688428.SH/9969.HK	诺诚健华	90.04%
平均值		59.94%
688192.SH	发行人	70.76%

资料来源：定期报告、招股说明书

截至 2022 年末，发行人流动资产占总资产的比例高于行业平均值，符合行业特性及轻资产运营模式的特点。

## (2) 公司属于高研发投入型企业，已形成较为突出的研发创新优势

发行人具有高研发投入的特点，且已形成突出的研发创新优势。2020 年度、2021 年度、2022 年度，发行人保持较高的研发投入强度，研发投入分别为 43,949.48 万元、58,759.68 万元以及 66,452.18 万元，报告期研发投入合计 169,161.34 万元。

报告期内，发行人的研发投入与同行业可比公司的情况如下：

单位：万元

证券代码	证券简称	2022 年	2021 年	2020 年
300558.SZ	贝达药业	97,730.47	86,058.91	74,239.09
688180.SH/1877.HK	君实生物	238,437.34	206,873.93	179,783.43
688266.SH	泽璟制药	49,772.59	50,939.43	31,419.83
688321.SH	微芯生物	28,793.53	23,434.74	13,726.45
688578.SH	艾力斯	19,175.01	22,259.49	17,796.30
1801.HK	信达生物	332,503.60	304,233.40	188,407.80
688428.SH/9969.HK	诺诚健华	64,870.26	73,271.40	42,330.60
中位数		64,870.26	73,271.40	42,330.60
688192.SH	发行人	66,452.18	58,759.68	43,949.48

资料来源：可比公司定期报告

报告期内，发行人的研发投入在创新药上市公司中处于较高的水平，符合创新药行业高研发投入的特点。

截至 2022 年 12 月 31 日，公司拥有研发人员 211 人，占比超过 64%，其中硕士学历人员 116 人，博士以上学历人员 44 人，合计占研发人员总人数的比例为 76%。公司通过研发实践，整合了生物科学、药物化学、药物 ADME 等多个学科的研究能力和研发经验，并通过独特的转化科学平台深入了解临床特征以及可能的异常驱动基因、蛋白质结构和功能与肿瘤疾病之间关系，从而为新药研发立项提供关键支持，提升公司新药研发的成功率。在此基础上，公司形成了包括肿瘤中枢神经系统转移研究平台、肿瘤免疫与放疗联合治疗研究平台、生物标志物的发现验证和临床应用技术、模型引导的药物早期临床研究技术等转化科学研究中的核心技术平台。同时，公司还拥有小分子药物发现研发领域的化合物设计和优化技术、高效的药物代谢和综合评估技术等核心技术平台。

截至 2022 年 12 月 31 日，公司拥有国内外授权发明专利 59 项。截至本回复出具日，公司建立了具备全球竞争力的产品管线——5 款处于国际多中心临床阶

段的产品中，有 2 款药物处于全球注册临床阶段，其中 1 款药物已处于申报上市阶段，并储备了多个处于临床前研究阶段的候选创新药物。

本次募投新药研发项目将进一步丰富公司在研药物产品管线，快速推进临床阶段药品的境内外临床试验，促进临床前药品开发，为加快在研产品上市注册进程奠定基础。本次募投国际标准创新药产业化项目将助力公司形成集临床前研发、临床开发、商业化生产于一体的全产业链形态，从硬件设施层面满足公司创新药临床前阶段的研发需求和临床研究设计实施人员的办公需求，扩充产能以增强自身满足国内外快速增长的市场需求的能力，并为自身后续产品的商业化奠定良好基础。此外，公司的大规模生产能力大幅提升，有利于增强公司研发成果转化及产业化能力，助力公司成为具备现代化研发及生产能力的创新药企业。

综上，发行人具有轻资产的运营模式，符合行业特性。

## **2、非资本性支出规模超过 30%的原因及合理性**

如前所述，发行人具有轻资产的运营模式，且属于高研发投入型企业，已形成较为突出的研发创新优势。同时，发行人属于创新药研发企业，其科技创新属性需要持续进行大量的资金及人力投入，具有较高金额的研发投入需求，具体如下：

### **(1) 公司所处的创新药行业具有科技创新属性**

创新药行业是国家战略性新兴产业，新药研发技术含量高，具有研发周期长、投入大、产出不确定等特点。环境和生活方式的变化使得流行疾病种类越发丰富，发病机理越发复杂。不同疾病涉及的研究领域和技术手段有所差异，且药物开发涉及分子生物学、细胞生物学、CMC、药物代谢动力学、药效学、统计学等多学科整合，具备技术门槛高的科技创新属性。

我国从多方面颁布鼓励政策，支持并鼓励抗肿瘤小分子新药的研发：《医药工业发展规划指南》指出重点开发针对肿瘤、免疫系统疾病、心血管疾病和感染性疾病等的生物药，在化学药方面开展重大疾病新药的研发，重点发展针对恶性肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病、精神性疾病、神经退行性疾病、自身免疫性疾病、耐药菌感染、病毒感染等疾病的创新药物，特别是采用新靶点、新作用机制的新药；《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016 版）》将治疗恶性肿瘤、自身免疫性疾病等难治性疾病以及用于紧急预防和治疗感染性疾病的抗体类药

物，治疗肺癌、肝癌等我国高发肿瘤疾病的毒副作用小、临床疗效高的靶向、高选择性抗肿瘤药及新型免疫调节剂等药物列入战略性新兴产业重点产品和服务指导目录。此外，《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》《国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见》等一系列产业支持政策，通过改革临床试验管理和加快审评审批等多方面鼓励创新药研发。上述政策凸显了自主医药创新的重要性和生物医药技术对提升国家核心竞争力的重要性。

公司战略性专注于恶性肿瘤以及自身免疫性疾病等重大疾病领域，以推出全球首创药物（First-in-class）和具有突破性潜力的治疗方法为目标，旨在填补全球未被满足的临床需求。公司已建立了具备全球竞争力的在研产品组合，所有产品均享有完整的全球权益，并采用全球同步开发的模式，具有科技创新属性。

## （2）公司所处的创新药行业需要持续高额研发投入才能保持竞争优势

新药行业研发周期长、研发投入高，产品上市前通常需要经过临床前研究、临床 I/II/III 期研究，单个产品的研发周期可能超过十年，研发投入数亿元；对于拥有多产品管线的公司，每年研发投入可能达到数十亿元，持续的研发投入是创新药企业保持技术和竞争优势的关键因素之一。

公司主要同行业可比公司中上市后再融资情况汇总表如下：

名称	代码	IPO 募资金额 (亿元)	发行方式	募资总额 (亿元)	再融资募集资金投资项目	非资本性支出比例
百济神州	6160.HK	61.66	配售	160.8 HKD	(1) 资助公司研究及临床开发活动，推进其管线产品，以及发展及扩展其临床前项目； (2) 推进业务开发活动，以通过授权许可或收购（如适用）新增技术、药物或候选药物、肿瘤学领域内外其他资产或业务扩展公司的商业及开发阶段产品组合或其他战略投资或机会； (3) 投资公司批准产品于中国、美国以及其他可能地区市场的商业活动； (4) 扩展并进一步建立公司在商业化、制造以及研发等领域的全球组织及能力。	-
			配售	27.8 USD	公司运营	-
	688235.SH	221.60	-	-	-	-
信达生物	1801.HK	33.73	配售	24.17 HKD	(1) 70%用于加快在全球范围内的各种临床前及临床项目的研发； (2) 20%用于进一步扩大产能； (3) 10%用于为潜在授权引进交易、	-



名称	代码	IPO 募资金额 (亿元)	发行方式	募资总额 (亿元)	再融资募集资金投资项目	非资本性支出比例
					潜在并购活动、营运资金及其他一般公司用途提供资金。	
			配售	47.27 HKD	(1) 加快投资及开发全球领先创新产品的多项临床试验计划； (2) 潜在产品授权及可能进行并购活动； (3) 进一步扩大产能； (4) 营运资金及其他一般企业用途。	-
			配售	28.10 HKD	(1) 苏州的达伯舒二期生产设施及额外产能； (2) 国际临床试验； (3) 用于一般企业用途。	-
			配售	23.56 HKD	产能扩张	-
			配售	23.86 HKD	(1) 核心产品的临床试验、注册备案的准备事宜及计划的商业化推出； (2) 其他管线候选药物的相同事宜。	-
神州细胞	688520.SH	12.82	向特定对象发行股票	4.83 CNY	新药研发项目	95.06%
贝达药业	300558.SZ	7.20	向特定对象发行股票	10.02 CNY	(1) 新药研发及研发设备升级项目； (2) 补充流动资金。	25.95%
微芯生物	688321.SH	10.22	向不特定对象发行可转换公司债券	5.00 CNY	(1) 创新药生产基地（三期）项目； (2) 西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目； (3) 补充流动资金。	24.00%
君实生物	1877.HK	31.20	配售	25.65 HKD	药物研发和管线扩充；拓展商业化团队；境内外投资、并购和业务发展以及一般公司用途。	-
	688180.SH	48.36	向特定对象发行股票	37.77 CNY	(1) 新药研发项目； (2) 上海君实生物科技总部及研发基地项目。	92.50%
泽璟制药	688266.SH	20.26	向特定对象发行股票	12.00 CNY	(1) 新药研发项目； (2) 新药研发生产中心三期工程建设项目。	84.59%

注：资本性支出比例数据来源于各公司募集说明书（注册稿）

综上，发行人具有“轻资产、高研发”的特征，已形成较为突出的研发创新优势，较高金额的研发投入是保持竞争优势的需要，符合创新药行业的特征，非资本性支出规模超过 30% 具有合理性。

### 3、募投项目的资本性支出及非资本性支出的具体构成及划分情况

#### (1) 新药研发项目

公司本次新药研发项目拟募集资金投资额共计 180,138.00 万元，该项目中拟用于产品 III 期临床试验所需的金额共计 131,210.00 万元，目前上述 III 期临床试验支出预计将无法满公司研发费用资本化确认的条件。假设公司 III 期临床试验及以后的研发支出能够满足资本化条件，则该等支出可被视为资本性支出。

新药研发项目资本性支出及非资本性支出的具体构成情况如下表所示：

单位：万元

研发阶段	管线	适应症	临床研究阶段	拟使用募集资金金额	资本性支出金额	满足假设条件后的可被视为资本性支出的金额
临床阶段研发投入	戈利昔替尼	外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗	III 期验证性临床研究	21,900.00	-	21,900.00
	舒沃替尼	一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	III 期验证性临床研究	27,040.00	-	27,040.00
		与戈利昔替尼联合用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC	III 期临床研究	24,960.00	-	24,960.00
	DZD8586	B 细胞非霍奇金淋巴瘤	I/II 期临床研究	18,300.00	-	-
			注册临床研究	57,310.00	-	57,310.00
临床前研发投入				30,628.00	-	-
总计				180,138.00	-	131,210.00

注：假设条件为：假设公司 III 期临床试验及以后的研发支出能够满足资本化条件，则该等支出可被视为资本性支出

## (2) 国际标准创新药产业化项目

本次国际标准创新药产业化项目中，仅有预备费用与铺底流动资金属于非资本性支出，而本次募投资金投入不涉及上述两个项目，因而国际标准创新药产业化项目的募投资金投入不存在属于非资本性支出情况。

本次国际标准创新药产业化项目资本性支出及非资本性支出的具体构成情况如下表所示：

单位：万元

序号	项目名称	项目总投资金额	募集资金投入金额	募集资金中：资本性支出金额	募集资金中：非资本性支出金额
1	土地购置费	4,774.77	-	-	-
2	建筑工程费	47,307.24	21,807.61	21,807.61	-
3	设备购置费	37,800.55	36,357.05	36,357.05	-
4	设备安装费	1,000.00	1,000.00	1,000.00	-
5	工程建设其他费用	3,136.22	1,507.34	1,507.34	-
6	预备费用	2,981.22	-	-	-
7	铺底流动资金	3,000.00	-	-	-
合计		<b>100,000.00</b>	<b>60,672.00</b>	<b>60,672.00</b>	-

### (3) 补充流动资金

公司拟将本次募集资金中的 20,000.00 万元用于补充流动资金，均为非资本性支出。

综上所述，本次募投项目的资本性支出及非资本性支出的具体构成如下表示：

序号	项目名称	拟使用募集资金金额	满足假设条件前		满足假设条件后	
			资本性支出金额	非资本性支出金额	资本性支出金额	非资本性支出金额
1	新药研发项目	180,138.00	-	180,138.00	131,210.00	48,928.00
2	国际标准创新药产业化项目	60,672.00	60,672.00	-	60,672.00	-
3	补充流动资金	20,000.00	-	20,000.00	-	20,000.00
合计		<b>260,810.00</b>	<b>60,672.00</b>	<b>200,138.00</b>	<b>191,882.00</b>	<b>68,928.00</b>
资本性支出占比			<b>23.26%</b>		<b>73.57%</b>	
非资本性支出占比				<b>76.74%</b>		<b>26.43%</b>

注：假设条件为：假设公司 III 期临床试验及以后的研发支出能够满足资本化条件，则该等支出可被视为资本性支出

公司本次新药研发项目拟募集资金投资额共计 180,138.00 万元，该项目中拟用于产品 III 期临床试验所需的金额共计 131,210.00 万元，目前上述 III 期临床试验支出预计将无法满公司研发费用资本化确认的条件。假设公司 III 期临床试验及以后的研发支出能够满足资本化条件，则该等支出可被视为资本性支出。在这一假设成立的前提下，公司本次募投项目中的非资本性支出将下降至 68,928.00 万元，非资本性支出占本次发行拟使用募集资金投资总额的比例将下降至 26.43%。

(四) 结合同行业可比公司情况、发行人经营规模、历年研发支出投入水平、资金缺口情况、本次募投研发项目的不确定性风险及实施进度等，说明本次融资规模的合理性，是否存在董事会前已投入的情形

#### 1、同行业可比公司情况

新药行业研发周期长、研发投入高，产品上市前通常需要经过临床前研究、临床 I/II/III 期研究，单个产品的研发周期可能超过十年，研发投入数亿元；对于拥有多产品管线的公司，每年研发投入可能达到数十亿元，持续的研发投入是创新药企业保持技术和竞争优势的关键因素之一。公司主要同行业可比公司中上市

后再融资情况请见本题回复之“一”之“（三）”之“2”之“（2）”。

根据同行业可比公司融资历史情况，发行人本次上市后的融资符合行业惯例。

此外，相较于公司研发投入水平，公司流动资金余额水平较低，具体而言，公司流动资金余额/研发投入金额比例低于同行业可比公司平均水平，考虑到公司尚无产品上市并形成持续现金流入，因而公司本次上市后的融资具有合理性，具体如下：

单位：万元

证券代码	证券简称	2022年末流动资金余额 <sup>1</sup>	2022年度研发投入金额 <sup>2</sup>	2022年流动资金余额/研发投入金额比例
300558.SZ	贝达药业	73,128.49	97,730.47	0.75
688180.SH/1877.HK	君实生物	603,074.15	233,521.82	2.58
688266.SH	泽璟制药	104,598.09	49,772.59	2.10
688321.SH	微芯生物	79,966.07	28,233.56	2.83
688578.SH	艾力斯	203,727.83	16,275.24	12.52
1801.HK	信达生物	916,282.30	311,852.40	2.94
688428.SH/9969.HK	诺诚健华	874,291.41	59,053.85	14.80
平均值		<b>407,866.91</b>	<b>113,777.13</b>	<b>5.50</b>
<b>688192.SH</b>	<b>发行人</b>	<b>141,647.12</b>	<b>65,083.99</b>	<b>2.18</b>

注1：2022年末流动资金余额包括2022年末货币资金余额和2022年末交易性金融资产余额，信达生物无“交易性金融资产”科目，上表数据仅包括“银行结余及现金”

注2：2022年度研发投入金额不包含当期计入研发费用的股份支付金额

## 2、发行人经营规模、历年研发支出投入水平

发行人的产品均为自主研发，目前公司已建立了一体化的研发平台，自主研发能力覆盖创新药从早期发现到后期开发的各个环节，包括药物靶点发现与机理验证、转化科学研究、化合物分子设计与优化、临床前研究、CMC、临床方案设计执行等。

报告期内，公司历年研发投入水平以及与同行业公司比较如下：

单位：万元

证券代码	证券简称	2022年	2021年	2020年
300558.SZ	贝达药业	97,730.47	86,058.91	74,239.09
688180.SH/1877.HK	君实生物	238,437.34	206,873.93	179,783.43
688266.SH	泽璟制药	49,772.59	50,939.43	31,419.83

证券代码	证券简称	2022 年	2021 年	2020 年
688321.SH	微芯生物	28,793.53	23,434.74	13,726.45
688578.SH	艾力斯	19,175.01	22,259.49	17,796.30
1801.HK	信达生物	332,503.60	304,233.40	188,407.80
688428.SH/9969.HK	诺诚健华	64,870.26	73,271.40	42,330.60
中位数		<b>64,870.26</b>	<b>73,271.40</b>	<b>42,330.60</b>
<b>688192.SH</b>	<b>发行人</b>	<b>66,452.18</b>	<b>58,759.68</b>	<b>43,949.48</b>

由于发行人为根据科创板第五套标准上市的未盈利创新药企业，报告期内，发行人产品尚未实现商业化，其经营规模主要体现在研发投入水平。如上表，2020年、2021年及2022年，公司研发投入分别为43,949.48万元、58,759.68万元和66,452.18万元，研发投入金额较大。同时，公司报告期内研发人员增长较快，截至2020年末、2021年末及2022年末的研发人员数量分别为120人、161人和211人，研发人员数量增加较快。

本次募投项目新药研发项目2023-2027年投资明细如下：

单位：万元

项目名称	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年
临床研发项目	17,452.42	37,076.49	38,067.34	34,517.50	22,396.25
临床前研发项目	9,226.00	10,443.00	10,959.00	-	-
总计	<b>26,678.42</b>	<b>47,519.49</b>	<b>49,026.34</b>	<b>34,517.50</b>	<b>22,396.25</b>

根据上述投资计划，发行人2023-2027年拟以募集资金投入新药研发项目26,678.42万元、47,519.49万元、49,026.34万元、34,517.50万元、22,396.25万元，其中临床研发项目投入为17,452.42万元、37,076.49万元、38,067.34万元、34,517.50万元与22,396.25万元。2023-2027年用于新药研发项目的募集资金投资额低于报告期内研发投入金额。本次新药研发项目融资规模与其历年研发投入以及经营规模相比，具有合理性。

### 3、流动资金缺口情况

公司产品目前尚未实现商业化。根据公司测算，在未考虑未来销售收入及对应销售费用的情况下，预计2023-2025年流动资金需求为75,878.30万元，具体需求如下：

单位：万元

序号	投资明细	未来三年资金需求（万元）
1	人工成本	18,329.37
2	专业服务费	9,316.86
3	燃料动力费	2,402.05
4	租赁物业费	13,528.08
5	办公运营费	9,751.20
6	差旅费	1,137.58
7	办公设备及装修	2,937.17
8	新药研发项目临床阶段研发投入	15,776.00
9	其他	2,700.00
合计		<b>75,878.30</b>

截至 2022 年 12 月 31 日，公司货币资金和交易性金融资产情况如下：

单位：万元

项目	2022 年 12 月 31 日
货币资金①	12,167.45
交易性金融资产②	129,479.67
其中：募集资金专户用于产品临床研究项目的金额③	97,674.12
公司可自由支配的资金金额（①+②-③）	43,973.00

由上表，截至 2022 年 12 月 31 日，公司货币资金和交易性金融资产合计 141,647.12 万元，扣除已有既定使用规划的用于 IPO 募投项目“新药研发项目”募集资金后，公司可自由支配的货币资金和交易性金融资产合计为 43,973.00 万元，流动资金缺口为 31,905.30 万元，因此，公司本次补充流动资金规模具有合理性。

#### 4、本次募投研发项目的不确定性风险

基于发行人自身业务模式、现有研发能力、既有优势品种设计及市场前景等考虑因素，发行人确定本次募投项目中新药研发项目内容，并拟将本次募投资金用于包括舒沃替尼、戈利昔替尼、DZD8586 等产品的后续临床研究，以及其他项目的临床前研究。

根据发行人在《募集说明书》“第七节 与本次发行相关的风险因素”中的披露，由于药品研发高投入、高风险、周期长等行业特点，发行人存在在研药品临床试验进展或结果不及预期、核心产品审评审批进度及结果不及预期、主要产

品舒沃替尼和戈利昔替尼能否被批准有条件上市存在不确定性、药品商业化不达预期等风险。

发行人实施上述临床阶段的研发项目后续获批上市以及商业化的风险可控，具体参见本回复“问题2”之“一”之“（四）”。

此外，发行人以推出全球首创药物（**First-in-class**）和具有突破性潜力的治疗方法为目标，旨在填补全球未被满足的临床需求。临床前投入是保持发行人新药发现能力和技术优势的必要措施，不断推进临床前优势品种进入临床研究是发行人可持续发展的重要保障，推进产品管线中产品的临床研究是实现发行人技术和产品优势和商业化价值的必要步骤，也是创新药企业的通行做法，符合国内外创新药产业化发展的客观规律。

发行人将较为早期的临床前研发投入作为募投项目具备合理性，具体如下：

（1）坚持从源头创新，具备先进的研发技术平台

公司的核心竞争力在于创新药物的研发能力，凭借研发团队及核心技术人员多年积累的技术及经验，公司建立了完整的小分子药物研发体系。公司在小分子创新药研发领域拥有转化科学（**Translational Science**）研究能力和研发技术，并形成多个技术平台。转化科学是全球制药行业的前沿技术领域，其目的是促进科学发现从实验室到临床使用的转化。公司基于对肿瘤基础科学和临床科学的深刻理解，整合了生物科学、药物化学、药物 **ADME**（吸收、分布、代谢、排泄）等多个学科，并通过独特的转化科学平台深入了解临床特征以及可能的异常驱动基因、蛋白质结构和功能与肿瘤疾病之间关系，从而为新药研发立项提供关键支持，提升公司新药研发的成功率。在此基础上，公司形成了包括肿瘤中枢神经系统转移研究平台、生物标志物的发现验证和临床应用技术、模型引导的药物早期临床研究、肿瘤免疫与放疗联合治疗研究平台技术等转化科学研究中的核心技术平台。同时，公司还拥有小分子药物发现研发领域的化合物设计和优化技术、高效的药物代谢和综合评估技术等核心技术平台，具体详见本回复“问题1”之“一”之“（二）”之“2”。

（2）拥有成功临床前研发经验

舒沃替尼是公司化合物设计和优化技术平台的典型应用成果。**EGFR** 基因突

变是非小细胞肺癌中常见的基因突变，虽然针对 EGFR 敏感突变及 T790M 耐药突变已有有效的药物上市，除武田制药的莫博替尼外针对 20 号外显子插入突变类型国内尚没有获批的小分子靶向药物。已有的 EGFR-TKI 如吉非替尼、奥希替尼等均对 EGFR 20 号外显子插入突变没有明显的临床疗效。公司团队通过 CRISPR 基因编辑技术构建了转基因小鼠模型，用于探索 EGFR 20 号外显子插入突变在肿瘤细胞发生及生长过程中的作用，并通过对 EGFR20 号外显子插入突变的蛋白结构以及已有 EGFR-TKI 化学结构的分析研发出舒沃替尼这一高效、高选择性及具有良好药代动力学特征的全新 EGFR-TKI。该化合物在细胞及动物模型中可有效抑制细胞增殖及肿瘤生长，且毒理试验提示其具有良好的安全窗。I/II 期临床的安全性及疗效数据提示与临床前的预测高度一致，目前该化合物已进入上市申请阶段。

### （3）具有出色临床前研发团队及高效科学的药物研发流程和标准

公司临床前研发管理团队的主要人员都拥有近 20 年的跨国医药公司的药物研发经验，覆盖药物化学、生物学、药代动力学及毒理学等全部研究领域。

公司基于药物研发行业多年的独到经验，总结出评估药物研发项目风险的“五项原则”：即合理的靶点、合理的药物物理化学性质、合理的安全性、合理的生物标志物与患者人群，以及合理的市场价值，帮助公司科学立项，选择进入临床的化合物并进行相应的资源配置和风险管控。

公司还建立起一系列科学研究流程体系，包括制定所需候选化合物的理想特性、指导临床前研发阶段筛选化合物的一系列检测指标、积累建立化学结构与活性关系所需的数据和经验，从而帮助公司研发团队进一步优化化合物，最后成功研发出理想的适合临床开发的候选化合物。

公司立足对疾病机制和临床需求的深入理解，凭借转化科学优势，制定了标准流程用于指导制定针对产品的全面长期的战略性临床开发规划，将临床表征转化为临床前各种指标，提出科学假说，设计出临床前候选化合物，并通过靶点、机理和临床前及临床数据验证，加快临床开发中各阶段的决策，缩短决策时间，提高研发成功率。

综上所述，发行人将较为早期的临床前研发投入作为募投项目具备必要性及



合理性，虽然药品研发存在行业固有的研发进度/结果不及预期的风险，临床前研发项目相对于临床阶段的研发项目，上述风险相对更高，但基于公司先进的研发技术平台、成功临床前研发经验以及出色的临床前研发团队及高效科学的药物研发流程和标准，临床前研发投入作为募投项目的风险可控。

## 5、募投项目实施进度

截至本回复报告出具日，本次募投项目的开展情况具体如下：

研发阶段	管线	适应症	募集资金拟投入临床研究阶段	截至本回复报告出具日的项目进展
临床阶段研发投入	戈利昔替尼	外周 T 细胞淋巴瘤 一线治疗	III 期验证性临床研究	临床 III 期方案设计中
	舒沃替尼	一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	III 期验证性临床研究	III 期临床试验顺利推进中，临床入组阶段
		与戈利昔替尼联合 用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC	III 期临床研究	已启动临床 II 期试验，并顺利推进中
	DZD8586	B 细胞非霍奇金淋巴瘤	I/II 期临床研究	B 细胞非霍奇金淋巴瘤项目已取得临床 I/II 期 临床试验批件，处于临床 I 期的剂量递增阶段， 正在临床入组阶段
注册临床研究				
临床前研发投入				公司持续进行临床前创新药物靶点验证与开发 等研究

因此，截至本回复报告出具日，本次募投项目的实际开展情况正常。

## 6、是否存在董事会前已投入的情形

截至公司第一届董事会第十六次会议决议公告日，本次募投项目已投入金额 7,490.91 万元，其中新药研发项目已投入 1,926.17 万元，国际标准创新药产业化项目已投入 5,564.74 万元。本次募投项目总投资 302,064.17 万元，拟使用募集资金金额 260,810.00 万元，本次募投项目拟使用募集资金金额构成不包括董事会审议前已投入的情形，具体如下：

单位：万元

序号	项目名称	项目投资金额	董事会前投入金额	拟使用募集资金金额	本次募集资金是否存在董事会前已投入情形
1	新药研发项目	182,064.17	1,926.17	180,138.00	否
2	国际标准创新药产业化项目	100,000.00	5,564.74	60,672.00	否
3	补充流动资金	20,000.00	-	20,000.00	否
合计		<b>302,064.17</b>	<b>7,490.91</b>	<b>260,810.00</b>	

根据公司对运营资金的统筹安排，对于董事会前已投入的资金，不通过本次向特定对象发行股票募集资金予以置换；对于董事会后投入的资金，未来在聘请

审计机构进行专项审核并履行相关决策程序后，将通过本次向特定对象发行股票募集资金予以置换，公司对于后续的募集资金置换将严格遵循中国证监会和交易所所有法规规定。

综上，本次融资规模具有合理性，本次募资金额不存在董事会前已投入的情形。

(五) 结合舒沃替尼、戈利昔替尼及 DZD8586 等产品的市场空间及市场占有率、同行业类似产品竞争情况、相关产品上市批件取得及商业化进展风险等，进一步说明在多数产品处于临床阶段的情况下，发行人预计未来实现销售收入并转亏为盈的原因及合理性，并结合同行业可比公司类似项目情况，说明相关产品单价、销量、毛利率、销售费用及研发费用等指标测算的谨慎性

1、结合舒沃替尼、戈利昔替尼及 DZD8586 等产品的市场空间及市场占有率、同行业类似产品竞争情况、相关产品上市批件取得及商业化进展风险等，进一步说明在多数产品处于临床阶段的情况下，发行人预计未来实现销售收入并转亏为盈的原因及合理性

(1) 发行人预计未来实现销售收入的原因及合理性

国际标准创新药产业化项目运营期可实现新增年均销售收入 581,081.84 万元，包括舒沃替尼、戈利昔替尼以及 DZD8586 前次募投以及本次募投新药研发项目的多个适应症产品的国内销售收入，具体情况如下：

单位：万元

项目	2027年 (运营期首年)	2032年 (达产年)	2036年 (运营期末年)	运营期内 平均值
舒沃替尼	91,950.25	243,679.54	159,878.15	226,905.02
戈利昔替尼	36,835.68	239,148.45	156,905.30	177,414.92
DZD8586	4,374.81	259,007.78	169,935.00	176,761.90
合计	<b>133,160.74</b>	<b>741,835.76</b>	<b>486,718.45</b>	<b>581,081.84</b>

1) 舒沃替尼、戈利昔替尼及 DZD8586 预计商业化进展风险可控

具体分析参见本回复“问题 2”之“一”之“(四)”之“2”。

2) 产品销售单价和销售数量系基于市场空间、市场占有率、同行业类似产品竞争情况等因素分析所得

产品销售单价系公司参考竞品销售价格，结合公司定价策略，同时充分考虑

纳入医保、市场竞争格局等外部因素影响合理预测得出；此外考虑每年产品单价会有一定比例的降幅，具体情况如下：

项目	预计上市时间	上市时点年治疗费用(万元)	对应单片/粒价格(元/片粒)	竞品名称	竞品年治疗费用(万元)	与竞品价格对比
舒沃替尼	2023年	10	139	莫博替尼	~49	莫博替尼 2023年1月于国内上市，截至本回复出具日尚未纳入医保，预计纳入医保后价格将有所下滑。本项目效益测算采用的年治疗费用系假设纳入医保降价影响而保守预估
				阿美替尼	~13	价格相近
戈利昔替尼	2024年	10	278	西达本胺	~21	本项目效益测算采用的年治疗费用系基于假设纳入医保降价影响而保守预估
DZD8586	2026年	12	167	泽布替尼	~12	价格相近

产品销售数量系结合对产品市场竞争格局、临床需求和对未来市场发展态势预测，通过计算相应适应症年新增人数、产品治疗渗透率与单患者年均采购量相乘得出，具体情况如下：

对于舒沃替尼治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC，核心测算指标及具体依据来源如下：

项目	2027E (运营期首年)	2032E (达产年)	2036E(运营期末年) <sup>1</sup>	信息依据与来源
<b>流行病学数据</b>				
中国 IV 期或 I-III 期不可手术切除的 NSCLC 年新增确诊人数(万人)	77.5	86.0	92.7	GLOBOCAN (全球癌症流行病学的数据库)、National Cancer Registry (NCCR, 中国肿瘤登记平台)、International Agency for Research on Cancer (IARC, 国际癌症研究中心)、中国肺癌杂志 <sup>13</sup> 和中华放射肿瘤学杂志刊登的学术文献 <sup>14</sup> 、《I-III B 期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗指南(2021 版)》
中国 NSCLC 确诊患者中 EGFR 患者比例	40%			中国肿瘤临床 <sup>15</sup> 和肿瘤研究与临床 <sup>16</sup> 刊登的学术文献

<sup>13</sup> 杜文兴, 沃杨, 卢通, 王元勇, 矫文捷. (2019). EGFR-TKIs 治疗非小细胞肺癌 EGFR 罕见突变的研究进展. 中国肺癌杂志 (9), 10

<sup>14</sup> 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中国抗癌协会放射治疗专业委员会, 等. 中国非小细胞肺癌放射治疗临床指南(2020 版)[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29(8):599-607.

<sup>15</sup> 郑军, 谢贵元, 李姣等. 非小细胞肺癌 EGFR 基因突变的临床意义研究[J]. 中国肿瘤临床, 2014 (14): 904-907.

<sup>16</sup> 宋霞, 田浩, 朱海波等. 我国表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺癌的临床研究进展 [J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31 (8): 551-553. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2019.08.010

项目	2027E (运营期 首年)	2032E (达产年)	2036E(运 营期末 年) <sup>1</sup>	信息依据与来源
中国 EGFR Exon20ins 突变型患 者占 EGFR 患 者比例		10%		中国临床肿瘤学进展 (2022 版)
一线治疗 率	92.1%	93.3%	94.1%	Journal of Thoracic Oncology 刊登的学术文献 <sup>17</sup> Cancer Treatment and Research Communications 刊登的学术文献 <sup>18</sup>
一线治疗 后复发难 治率	74.3%	68.2%	65.5%	中华医学杂志刊登的学术文献 <sup>19</sup>
<b>产品渗透率和用药患者人数</b>				
峰值渗透 率		二线治疗: 61% 一线治疗: 48%		<p>对于治疗 EGFR Exon20ins NSCLC, 国内目前仅有武田制药的莫博替尼一款竞品有条件获批上市且无在研竞品临床进度早于舒沃替尼, 具体竞争格局分析参见本回复“问题 1”之“一”之“(三)”之“2”之“(1)”之“(1)”之“③”。</p> <p>根据舒沃替尼临床数据显示, 靶点选择性方面, 舒沃替尼对野生型 EGFR 的选择性优于莫博替尼; 治疗效果方面, 舒沃替尼最佳客观缓解率 (ORR) 为 60.8%, 莫博替尼为 28%, 而现有的标准治疗 (含铂化疗) 仅为 17-19%; 安全性方面, 舒沃替尼出现任何 TEAE 导致药物暂停、出现任何 TEAE 导致的治疗终止等安全性指标方面表现良好, 具体临床表现分析参见本回复“问题 1”之“一”之“(三)”之“2”之“(1)”之“(1)”之“⑤”。</p> <p>综上所述, 舒沃替尼靶向治疗 EGFR Exon20ins NSCLC 领域竞品数量少且临床表现优异, 因此, 预计舒沃替尼上市后市场份额可迅速提升, 二线治疗的峰值渗透率为 61%, 一线治疗的峰值渗透率为 48%。</p>
用药患者 人数 (万 人)	1.6	2.1	2.3	基于流行病学数据和产品渗透率数据计算所得
<b>药物信息</b>				
治疗药物 治疗持续 时间 (月)		12 - 18		参考三代 EGFR-TKI 泰瑞沙用于治疗 EGFR 突变 NSCLC 的无进展生存期 (PFS)
药物用量		2 片/日		根据递交给 CDE 的临床试验方案确定

注 1: 销量测算仅考虑国内市场

对于戈利昔替尼治疗 PTCL 和 CTCL, 核心测算指标及具体依据来源如下:

<sup>17</sup> Jazieh, A. R., Onal, H. C., Tan, D. S. W. et al. (2021). Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Stage III NSCLC: Results of KINDLE, a Multicountry Observational Study. Journal of Thoracic Oncology, 16 (10), 1733-1744.

<sup>18</sup> Durbin L, Murali B, Li S, Zhao L, Hawthorne S, Kanas G, Davis C, Clark O. Treatment patterns in non-small-cell lung cancer in China: Results from the CancerMPact survey 2020. Cancer Treat Res Commun. 2021;29:100462.

<sup>19</sup> 张琪,程渊,张蒙,等. 表皮生长因子受体 20 号外显子插入突变晚期非小细胞肺癌的治疗现状[J]. 中华医学杂志,2022,102(26):2054-2062.

项目	2027E (运营期 首年)	2032E (达产 年)	2036E (运 营期末年) <sup>1</sup>	信息依据与来源
<b>流行病学数据</b>				
中国 NHL 年新增确 诊人数 (万人)	11.0	12.2	13.0	GLOBOCAN (全球癌症流行病学的数据库)、National Cancer Registry (NCCR, 中国肿瘤登记平台)、International Agency for Research on Cancer (IARC, 国际癌症研究中心)
中国 NHL 患者中 PTCL 患 者比例	25%			Lu X, Ning Z, Li Z, Cao H, Wang X. Development of chidamide for peripheral T-cell lymphoma, the first orphan drug approved in China.
中国 NHL 患者中 CTCL 患 者比例	5%			
NHL 一线 治疗率	82.5%	88.2%	93.0%	Frontiers in Oncology 刊登的学术文献 <sup>20</sup> 、Aging 杂志刊登的学术文献 <sup>21</sup> 、Hematology 杂志刊登的学术文献 <sup>22</sup>
PTCL 一 线治疗后 复发难治 率	76.9%	75.7%	74.8%	白血病·淋巴瘤 <sup>23</sup> 刊登的学术文献
CTCL 一 线治疗后 复发难治 率	73.5%	72.9%	72.7%	
<b>产品渗透率和用药患者人数</b>				
PTCL 峰 值渗透率	二线治疗: 36% 一线治疗: 32%			<p>对于靶向治疗复发难治性 PTCL, 从 JAK1 靶点分析, 公司的戈利昔替尼是唯一开发针对外周 T 细胞淋巴瘤的产品; 从适应症治疗产品分析, 国内仅 1 款已获批用于治疗复发难治性 PTCL 的小分子抑制剂, 国内尚无在研产品处于临床 III 期及之后阶段, 迪哲医药的戈利昔替尼已处于注册临床阶段, 临床进度具有领先性, 具体竞争格局分析参见本回复“问题 1”之“一”之“ (三)”之“2”之“(1)”之“(2)”之“②”。</p> <p>根据戈利昔替尼临床数据显示, 治疗效果方面, 戈利昔替尼在 II 期推荐剂量 (150 mg) 水平的客观缓解率达到 44.3%, 而且戈利昔替尼在既往西达本胺治疗失败的患者中亦显示疗效, 而普拉曲沙、贝林司他和西达本胺的客观缓解率分别为 29%、26%和 28%。盐酸米托蒽醌脂质体注射液的客观缓解率为 41%; 考虑到盐酸米托蒽醌脂质体注射液系注射剂, 戈利昔替尼作为口服剂拥有更高的依从性。安全性方面, 与竞品相比, 戈利昔替尼治疗复发难治性 PTCL 在 II 期推荐剂量水平的 CTCAE3 级或以上治疗相关不良事件发生率、导致终止治疗不良事件发生率相对较低, 安全性表现良好。戈利昔替尼治疗复发难治性 PTCL 的临床风险都在可控范围内, 对于一种可提高恶性肿瘤患者缓解率并且具有改</p>

<sup>20</sup> Liu, W., Qi, J., Liu, J., Song, Y., Wang, L., Zhou, M., Ma, J., & Zhu, J. (2022). Mortality Rate of Lymphoma in China, 2013-2020. *Frontiers in oncology*, 12, 902643.

<sup>21</sup> Liu, W., Liu, J., Song, Y., Wang, X., Mi, L., Cai, C., Zhao, D., Wang, L., Ma, J., & Zhu, J. (2022). Burden of lymphoma in China, 1990-2019: an analysis of the global burden of diseases, injuries, and risk factors study 2019. *Aging*, 14(7), 3175-3190.

<sup>22</sup> Shi Y. Current status and progress of lymphoma management in China. *Int J Hematol*. 2018 Apr;107(4):405-412. doi: 10.1007/s12185-018-2404-8. Epub 2018 Jan 31.

<sup>23</sup> 杜心怡, 范磊, 李建勇. 边缘区淋巴瘤研究进展[J]. 白血病 淋巴瘤, 2017, 26 (1): 24-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2017.01.009.

项目	2027E (运营期 首年)	2032E (达产 年)	2036E (运 营期末年) <sup>1</sup>	信息依据与来源
				善患者生存状态潜力的产品来说, 戈利昔替尼的安全性特征是可以接受的, 具体临床表现分析参见本回复“问题1”之“一”之“(三)”之“2”之“(1)”之“(2)”之“④”。 结合上述竞争格局、治疗效果和安全性的分析, 预计戈利昔替尼凭借较为显著的疗效和良好的安全性, 二线治疗 PTCL 的峰值渗透率为 36%, 一线治疗 PTCL 的峰值渗透率为 32%。
CTCL 峰 值渗透率		二线治疗: 36% 一线治疗: 31%		对于治疗 CTCL, 现有治疗方式较为有限, 患者亟需更加高效、安全的治疗方式。 对于治疗 CTCL, 从 JAK1 靶点分析, 公司的戈利昔替尼是唯一已进入 T 细胞淋巴瘤适应症关键性临床试验的产品; 从适应症治疗产品分析, 国内尚无已获批用于治疗 CTCL 的小分子抑制剂, 国内在研处于临床 II 期及之后阶段的治疗 CTCL 的小分子抑制剂仅 1 款, 即公司的戈利昔替尼, 具体竞争格局分析参见本回复“问题1”之“一”之“(三)”之“2”之“(1)”之“(2)”之“②”。 根据已有临床前和临床研究结果显示, 戈利昔替尼能够强效且高选择性地抑制 JAK1 酪氨酸激酶且具有良好的药代动力学特征。 结合上述竞争格局和产品优势分析, 预计戈利昔替尼上市后二线治疗 CTCL 的峰值渗透率为 36%, 一线治疗 CTCL 的峰值渗透率为 31%。
PTCL 用 药患者人 数(万人)	0.4	1.6	1.8	基于流行病学数据和产品渗透率数据计算所得
CTCL 用 药患者人 数(万人)	0.05	0.3	0.3	基于流行病学数据和产品渗透率数据计算所得
<b>药物信息</b>				
PTCL 治 疗药物治 疗持续时 间(月)	10 - 18			参考西达本胺用于治疗 PTCL 的中位 DoT
CTCL 治 疗药物治 疗持续时 间(月)	16 - 24			参考维布妥昔单抗用于治疗 CD30 阳性的 CTCL 患者 PFS
药物用量	1 粒/日			根据递交给 CDE 的临床试验方案确定

注 1: 销量测算仅考虑国内市场

对于舒沃替尼与戈利昔替尼联合用药治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC, 核心测算指标及具体依据来源如下:

项目	2027E (运营期 首年)	2032E (达产 年)	2036E (运营 期末年) <sup>1</sup>	信息依据与来源
<b>流行病学数据</b>				
中国 IV 期或 I-III 期不可手术切除的	77.5	86.0	92.7	GLOBOCAN (全球癌症流行病学的数据库)、National Cancer Registry (NCCR, 中国肿瘤登记平台)、International Agency for Research on Cancer (IARC, 国际癌症研究中

项目	2027E (运营 期首年)	2032E (达产 年)	2036E (运营 期末年) 1	信息依据与来源
NSCLC 年新增确诊人数 (万人)				心)、中国肺癌杂志 <sup>24</sup> 和中华放射肿瘤学杂志刊登的学术文献 <sup>25</sup> 、《I-III B 期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗指南 (2021 版)》
中国 NSCLC 确诊患者中 EGFR 患者比例		40%		中国肿瘤临床 <sup>26</sup> 和肿瘤研究与临床 <sup>27</sup> 刊登的学术文献
一线治疗率	92.1%	93.3%	94.1%	Journal of Thoracic Oncology 刊登的学术文献 <sup>28</sup> Cancer Treatment and Research Communications 刊登的学术文献 <sup>29</sup>
一线治疗采用 EGFR TKI 治疗比例	95.6%	97.2%	97.6%	CSCO-NSCLC 指南, EGFR-TKI 为 EGFR 突变 NSCLC 患者的一线治疗
EGFR TKI 耐药比例	43.3%	42.6%	42.4%	Cancers 刊登的学术文献 <sup>30</sup> Lung Cancer 刊登的学术文献 <sup>31</sup> British Journal of Cancer 刊登的学术文献 <sup>32</sup> Nature Cancer 刊登的学术文献 <sup>33</sup>
<b>产品渗透率和用药患者人数</b>				
峰值渗透率		36%		<p>对于治疗 EGFR TKI 耐药后的 NSCLC, 国内尚无小分子产品获批上市, 国内在研处于临床 III 期及之后阶段的产品均为大分子药物, 具体竞争格局分析参见本回复“问题 1”之“一”之“(三)”之“2”之“(1)”之“1”之“⑥”。</p> <p>根据临床前研究显示, 舒沃替尼与戈利昔替尼联合用药具有一定治疗潜力, 具体临床表现分析参见本回复“问题 1”之“一”之“(三)”之“2”之“(1)”之“(1)”之“⑥”, 此外相较于在研大分子药物, 舒沃替尼与戈利昔替尼联合用药在用药方式、生产成本等方面具有一定优势。</p> <p>综上所述, 预计舒沃替尼与戈利昔替尼联合用药上市后峰值渗透率为 36%。</p>

<sup>24</sup> 杜文兴, 沃杨, 卢通, 王元勇, 矫文捷. (2019). EGFR-TKIs 治疗非小细胞肺癌 EGFR 罕见突变的研究进展. 中国肺癌杂志 (9), 10

<sup>25</sup> 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中国抗癌协会放射治疗专业委员会, 等. 中国非小细胞肺癌放射治疗临床指南 (2020 版) [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29(8):599-607.

<sup>26</sup> 郑军, 谢贵元, 李姣等. 非小细胞肺癌 EGFR 基因突变的临床意义研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2014 (14): 904-907.

<sup>27</sup> 宋霞, 田浩, 朱海波等. 我国表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺癌的临床研究进展 [J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31 (8): 551-553. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2019.08.010

<sup>28</sup> Jazieh, A. R., Onal, H. C., Tan, D. S. W. et al. (2021). Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Stage III NSCLC: Results of KINDLE, a Multicountry Observational Study. Journal of Thoracic Oncology, 16 (10), 1733-1744.

<sup>29</sup> Durbin L, Murali B, Li S, Zhao L, Hawthorne S, Kanas G, Davis C, Clark O. Treatment patterns in non-small-cell lung cancer in China: Results from the CancerMPact survey 2020. Cancer Treat Res Commun. 2021;29:100462.

<sup>30</sup> Reita, D., Pabst, L., Pencreach, E., Gu áin, E., Dano, L., Rimelen, V., Voegeli, A. C., Vallat, L., Mascaux, C., & Beau-Faller, M. (2021). Molecular Mechanism of EGFR-TKI Resistance in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Application to Biological Diagnostic and Monitoring. Cancers, 13(19), 4926.

<sup>31</sup> Johnson M, Garassino MC, Mok T, Mitsudomi T. Treatment strategies and outcomes for patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer resistant to EGFR tyrosine kinase inhibitors: Focus on novel therapies. Lung Cancer. 2022

<sup>32</sup> Leonetti, A., Sharma, S., Minari, R., Perego, P., Giovannetti, E., & Tiseo, M. (2019). Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. British journal of cancer, 121(9), 725-737.

<sup>33</sup> Passaro A, J äne PA, Mok T, Peters S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. Nat Cancer. 2021 Apr;2(4):377-391.

项目	2027E (运营期首年)	2032E (达产年)	2036E (运营期末年) <sup>1</sup>	信息依据与来源
用药患者人数(万人)	0.9	4.8	5.1	基于流行病学数据和产品渗透率数据计算所得
<b>药物信息确认</b>				
药物治疗持续时间(月)	8			参考信迪利单抗联合贝伐珠单抗联合化疗用于 EGFR-TKI 耐药的 EGFR NSCLC 的 PFS
舒沃替尼药物用量	2 片/日			根据递交给 CDE 的临床试验方案确定
戈利昔替尼药物用量	1 粒/日			根据递交给 CDE 的临床试验方案确定

注 1: 销量测算仅考虑国内市场

对于 DZD8586 治疗 B-NHL, 核心测算指标及具体依据来源如下:

项目	2027E (运营期首年)	2032E (达产年)	2036E(运营期末年) <sup>1</sup>	信息依据与来源
<b>流行病学数据</b>				
中国 NHL 年新增确诊人数(万人)	11.0	12.2	13.0	GLOBOCAN (全球癌症流行病学的数据库)、National Cancer Registry (NCCR, 中国肿瘤登记平台)、International Agency for Research on Cancer (IARC, 国际癌症研究中心)
一线治疗率	82.5%	88.2%	93.0%	Frontiers in Oncology 刊登的学术文献 <sup>34</sup> 、Aging 杂志刊登的学术文献 <sup>35</sup> 、Hematology 杂志刊登的学术文献 <sup>36</sup>
B-NHL 一线治疗后复发难治率	53.4%	51.5%	50.5%	中国淋巴瘤治疗指南(2021 年版)、中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南(2022 年版)、现代肿瘤医学刊登的学术文献 <sup>37</sup>
B-NHL 二线治疗后复发难治率	42.9%	40.3%	39.0%	Chinese Medical Journal 刊登的学术文献 <sup>38</sup> Clinical and Translational Oncology 刊登的学术文献 <sup>39</sup>
<b>产品渗透率和用药患者人数</b>				
峰值渗透率	三线治疗: 25% 二线治疗: 21% 一线治疗: 13%			国内外虽已有多款 B-NHL 小分子抑制剂已获批上市, 但在克服耐药性和 CNS 淋巴瘤等方面仍然缺乏有效的药物, 具体竞争格局分析参见本回复“问题 1”之“一”之“(三)”之“2”之“(1)”之“(3)”之“(2)”。 临床前及初步临床数据显示 DZD8586 具备解决耐药性和 CNS 淋巴瘤未满足的临床需求的潜力, 同时具有良好的靶点抑制活性、药代动力学特征、安全性和耐受性, 有望弥补相关市场空白, 具体临床表现分析参见本回复“问题 1”之“一”之“(三)”之“2”之“(1)”之

<sup>34</sup> Liu, W., Qi, J., Liu, J., Song, Y., Wang, L., Zhou, M., Ma, J., & Zhu, J. (2022). Mortality Rate of Lymphoma in China, 2013-2020. *Frontiers in oncology*, 12, 902643.

<sup>35</sup> Liu, W., Liu, J., Song, Y., Wang, X., Mi, L., Cai, C., Zhao, D., Wang, L., Ma, J., & Zhu, J. (2022). Burden of lymphoma in China, 1990-2019: an analysis of the global burden of diseases, injuries, and risk factors study 2019. *Aging*, 14(7), 3175-3190.

<sup>36</sup> Shi Y. Current status and progress of lymphoma management in China. *Int J Hematol*. 2018 Apr;107(4):405-412. doi: 10.1007/s12185-018-2404-8. Epub 2018 Jan 31.

<sup>37</sup> 米倩, 白斯君, 耿晔, 等. 原发性中枢神经系统淋巴瘤的临床特征及预后分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(6):1112-1117.

<sup>38</sup> Shi, Y. K., Hong, X. N., Yang, J. L., Xu, W., Huang, H. Q., Xiao, X. B., Zhu, J., Zhou, D. B., Han, X. H., Wu, J. Q., Zhang, M. Z., Jin, J., Ke, X. Y., Li, W., Wu, D. P., Yang, S. M., Du, X., Jia, Y. Q., Liu, A. C., Liu, D. H., ... Hellriegel, E. (2021). Bendamustine treatment of Chinese patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma: a multicenter, open-label, single-arm, phase 3 study. *Chinese medical journal*, 134(11), 1299-1309.

<sup>39</sup> Che Y, Sun X. Recent advances in CAR T-cell therapy for lymphoma in China. *Clin Transl Oncol*. 2023 Apr 16. doi: 10.1007/s12094-023-03153-1. Epub ahead of print.



项目	2027E (运营期 首年)	2032E (达产 年)	2036E(运 营期末 年) <sup>1</sup>	信息依据与来源
				“3)”之“②”。 综上所述,预计DZD8586上市后三线治疗的峰值渗透率为25%,二线治疗的峰值渗透率为21%,一线治疗的峰值渗透率为13%。
用药患者人数(万人)	0.1	3.0	3.1	基于流行病学数据和产品渗透率数据计算所得
<b>药物信息</b>				
治疗药物治疗持续时间(月)	10-28			参考泽布替尼等用于治疗B-NHL相关适应症的DoR、DoT和PFS
药物用量	2片/日			参考公司目前的临床设计方案

注1:销量测算仅考虑国内市场

综上,国际标准创新药产业化项目运营期内相应产品销售价格与销售数量情况如下表所示:

项目	第1年	第2年	第3年	第4年	第5年	第6年	第7年	第8年	第9年	第10年
<b>舒沃替尼</b>										
销售数量(万片)	908.15	3,283.08	3,809.54	4,021.78	4,075.79	4,075.79	4,075.79	4,075.79	4,075.79	4,075.79
销售价格(元/片)	101.25	91.13	82.01	73.81	66.43	59.79	53.81	48.43	43.58	39.23
<b>戈利昔替尼</b>										
销售数量(万粒)	181.90	731.25	1,081.73	1,430.16	1,777.44	2,000.00	2,000.00	2,000.00	2,000.00	2,000.00
销售价格(元/粒)	202.50	182.25	164.03	147.62	132.86	119.57	107.62	96.86	87.17	78.45
<b>DZD8586</b>										
销售数量(万片)	29.17	342.13	1,211.03	2,025.32	2,924.21	2,924.21	2,924.21	2,924.21	2,924.21	2,924.21
销售价格(元/片)	150.00	135.00	121.50	109.35	98.42	88.57	79.72	71.74	64.57	58.11

注1:鉴于国际标准创新药产业化项目运营期预计于第1年三季度开始,因而上表第1年产品销量系全年预测量的50%

## (2) 发行人预计转亏为盈的原因及合理性

结合公司实际经营情况与市场发展趋势,综合考虑国际标准创新药产业化项目的收入、成本、费用等各项指标,预计国际标准创新药产业化项目将于运营期第3年实现转亏为盈,得到效益测算情况如下表所示。

单位:万元

项目	运营期 第1年	运营期 第2年	运营期 第3年	运营期 第4年	运营期 第5年	运营期 第6年	运营期 第7年	运营期 第8年	运营期 第9年	运营期 第10年
营业收入	133,160.74	478,627.41	637,000.91	729,444.81	794,692.91	741,835.76	667,652.19	600,886.97	540,798.27	486,718.45
减:营业成本	19,974.11	71,794.11	95,550.14	109,416.72	119,203.94	111,275.36	100,147.83	90,133.05	81,119.74	73,007.77

项目	运营期第1年	运营期第2年	运营期第3年	运营期第4年	运营期第5年	运营期第6年	运营期第7年	运营期第8年	运营期第9年	运营期第10年
减：销售税金及附加	828.13	2,499.63	3,126.47	3,493.36	3,751.37	3,541.65	3,247.32	2,982.41	2,744.00	2,529.43
减：销售费用	46,606.26	167,519.59	203,840.29	226,127.89	238,407.87	222,550.73	200,295.66	180,266.09	162,239.48	146,015.53
减：管理费用	18,642.50	67,007.84	76,440.11	72,944.48	79,469.29	74,183.58	66,765.22	60,088.70	54,079.83	48,671.84
减：研发费用	51,932.69	186,664.69	229,320.33	262,600.13	278,142.52	259,642.52	233,678.27	210,310.44	189,279.40	170,351.46
营业利润	-4,822.95	-16,858.45	28,723.58	54,862.22	75,717.92	70,641.93	63,517.90	57,106.28	51,335.82	46,142.41
减：所得税	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
税后净利润	-4,822.95	-16,858.45	28,723.58	54,862.22	75,717.92	70,641.93	63,517.90	57,106.28	51,335.82	46,142.41

注：综合考虑研发费用加计扣除后，运营期内公司以前年度可抵扣亏损尚未弥补完毕，因而运营期内本项目不涉及缴付所得税

国际标准创新药产业化项目实施转亏为盈主要得益于营业收入快速增长，毛利率水平与费用率水平保持合理水平，其中营业收入合理性分析参见本题回复之“一”之“（五）”之“1”之“（1）”，毛利率水平与费用率水平合理性分析参见本题回复之“一”之“（五）”之“2”之“（2）”。

## 2、结合同行业可比公司类似项目情况，说明相关产品单价、销量、毛利率、销售费用及研发费用等指标测算的谨慎性

### （1）相关产品单价及销量的测算具有谨慎性

舒沃替尼、戈利昔替尼和 DZD8586 未来产品销售单价和销售数量谨慎性分析参见本题回复之“一”之“（五）”之“1”之“（1）”之“2”。

### （2）相关产品毛利率及费用率的测算具有谨慎性

国际标准创新药产业化项目营业成本主要包括材料费用、直接人工费和制造费用，鉴于运营期开始前公司相关产品已委托 CMO 进行生产，相关产品已形成一定的收入规模，后续由公司自有产线生产后，预计毛利率将会保持稳定；国际标准创新药产业化项目期间费用均系根据公司发展规划、同行业可比公司情形基于期间费用占营业收入的比重进行测算，运营期早期费用率水平较高主要系对应阶段产品销售尚处爬坡阶段，公司需提前提升营销、管理等活动开支并招聘相应人才以加速推进商业化进程，随着核心产品生产、销售等环节逐步迈入成熟阶段，费用率水平将下滑至稳定水平，具体如下：

项目	2027年	2028年	2029年	2030年	2031年-2036年
----	-------	-------	-------	-------	-------------

毛利率	85%	85%	85%	85%	85%
销售费用率	35%	35%	32%	31%	30%
管理费用率	14%	14%	12%	10%	10%
研发费用率	39%	39%	36%	36%	35%
期间费用率（不含财务费用）	88%	88%	80%	77%	75%

鉴于公司核心产品舒沃替尼和戈利昔替尼预计分别于 2023 年和 2024 年于国内实现商业化，因而国际标准创新药产业化项目运营期开始（2027 年）前公司相关产品已委托 CMO 进行生产，相关产品已形成一定的收入规模，即已积累一定生产、销售和管理经验，后续由公司国际标准创新药产业化项目自有产线生产后，相关产品销售体量将进一步提升，以运营期第一期全年为例（即 2028 年），可实现营业收入 478,627.41 万元。因而，针对国际标准创新药产业化项目运营期内财务表现，公司应当选取具备较长时间自主生产模式下的商业化销售经验的同行业可比公司进行对比分析。同行业可比公司中，仅贝达药业以小分子创新药物销售为主且 2022 年度销售收入规模已超十亿元规模，因而选择贝达药业作为国际标准创新药产业化项目财务表现可比公司，具体对比分析如下：

证券代码	证券简称	2022 年销售毛利率（%）	2022 年期间费用率（%，不含财务费用）	2022 年销售费用率（%）	2022 年研发费用率（%）
300558.SZ	贝达药业	88.69%	75.80%	32.78%	29.45%

注：上表期间费用率剔除股份支付金额影响

剔除股份支付金额影响，贝达药业 2022 年度毛利率水平、期间费用率水平（不含财务费用）和销售费用率水平与公司国际标准创新药产业化项目运营期内稳定值水平相近。公司国际标准创新药产业化项目运营期内研发费用率水平高于贝达药业 2022 年度研发费用率水平，主要系作为一家具备全球竞争力的创新驱动型生物医药公司，迪哲医药以推出全球首创药物（First-in-class）和具有突破性潜力的治疗方法为目标，依托持续的高额研发投入以增强研发创新能力、丰富公司在研管线并增强自身核心竞争力，进而整体研发费用率水平较高。

综上所述，国际标准创新药产业化项目相关产品单价、销量、毛利率、销售费用及研发费用等指标测算具有谨慎性。

## 二、保荐机构核查程序及核查意见

### （一）核查程序

针对上述事项，保荐机构执行了以下核查程序：

1、查阅《证券期货法律适用意见第 18 号》相关内容，核查了本次募投关于第四十条“理性融资，合理确定融资规模”的适用性以及募集资金用于补流还贷如何适用第四十条“主要投向主业”的适用性。

2、查阅发行人及同行业可比公司的招股说明书、定期公告、临时公告，核对其报告期内的融资规模、研发投入、费用支出等情况。

3、获取发行人出具的关于新药研发项目临床研究每款药物及临床前研究投资金额具体构成及其测算表，检查计算准确性。

4、查阅发行人现行有效的《公司章程》《募集资金使用管理办法》等内控制度，核查上述公司相关内控制度关于募集资金管理和使用的规定。

### （二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、募投新药研发项目拟使用募集资金金额的测算谨慎合理，发行人具备同时实施多条研发管线的实施能力，可以有效管理和使用本次发行募集资金。

2、发行人国际标准创新药产业化项目的具体募集资金测算公允。

3、发行人本次募投项目中非资本性支出高于 30%，发行人具有“轻资产、高研发投入”的特征，已形成较为突出的研发创新优势，非资本性支出规模超过 30%具有合理性，在后续研发支出能够满足资本化条件的情况下，相关的资本性支出及非资本性支出划分清晰，符合《证券期货法律适用意见第 18 号》第 5 条的相关规定。

4、本次融资规模具有合理性，本次募资金额不存在董事会前已投入的情形，符合《证券期货法律适用意见第 18 号》第 4 条的相关规定。

5、在多数产品处于临床阶段的情况下，发行人预计未来实现销售收入并转亏为盈具有合理性，相关产品单价、销量、毛利率、销售费用及研发费用等指标

测算谨慎合理。

### 三、申报会计师核查程序及核查意见

#### (一) 申报会计师主要执行的核查程序

1、阅读发行人本次向特定对象发行 A 股股票的募集说明书以及本次发行募集资金使用的可行性分析报告；了解发行人本次募投新药研发项目中舒沃替尼、戈利昔替尼、DZD8586 等产品的研发管线拟使用募集资金金额的具体构成以及测算依据和测算过程，了解发行人对本次募集资金的使用计划；

2、了解发行人本次募投国际标准创新药产业化项目拟使用募集资金金额的具体构成及测算依据，通过公开渠道收集同行业可比公司相关建设单价、机电安装单价等相关信息，检查发行人国际标准创新药产业化项目的拟使用募集资金金额的测算中有关计算的准确性；

3、了解发行人本次发行募投项目的支出结构以及资本性支出的具体情况，复核发行人资本性支出占比计算的准确性；

4、阅读发行人本次向特定对象发行 A 股股票的募集说明书以及本次发行募集资金使用的可行性分析报告，了解本次募投研发项目的不确定性风险及研发项目的实施进度等，通过公开渠道收集同行业可比公司研发投入规模等信息，复核发行人研发投入与同行业可比公司的对比情况，复核流动资金缺口计算的准确性；

5、与管理层进行访谈，了解发行人对舒沃替尼、戈利昔替尼及 DZD8586 等产品的市场空间及市场占有率的预测情况，通过公开渠道收集同行业可比公司相关产品毛利率等信息；了解后续产品上市尚需履行的具体程序以及上市获批和商业化的相关进展及风险情况；查阅发行人对于未来产品效益测算的相关依据，复核发行人相关效益测算表的计算准确性。

6、查阅《证券期货法律适用意见第 18 号》的相关要求，了解发行人对本次募投关于第四十条“理性融资，合理确定融资规模”的分析。

#### (二) 核查结论

经核查，申报会计师认为：通过执行上述核查程序所获取的信息，发行人有关《证券期货法律适用意见第 18 号》中“理性融资，合理确定融资规模”以及

“主要投向主业”的情况，与上述发行人说明中的内容在所有重大方面一致。

#### 问题 4、关于前次募投

根据申报材料：（1）发行人前次募投项目主要包括新药研发项目及补充流动资金，截至 2022 年 12 月 31 日已累计使用 89,810.25 万元；（2）公司于 2022 年 2 月召开董事会，对募投项目之新药研发项目的部分子项目及其投资金额进行调整，并使用部分超募资金人民币 39,000,000.00 元对新药项目戈利昔替尼对外周 T 细胞淋巴瘤进行补充投资；（3）根据保荐工作报告，为明确区分前次募集资金投资项目与本次募集资金投项目的资金使用情况，公司自 2023 年 3 月 24 日起停止使用前次募集资金投入一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期。前次募集资金针对舒沃替尼治疗 NSCLC 管线的剩余资金将全部用于既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的 II 期单臂临床研究，本次募集资金针对舒沃替尼治疗 NSCLC 管线的资金将全部用于一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期研究。

请发行人说明：（1）发行人前次募投项目的主要研发方向、适应症及研发进展情况，前次募投项目后续实施计划和安排；（2）发行人对部分子项目及其投资金额进行调整的具体情况及其调整原因，停止使用前次募集资金投入一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期，并拟使用本次募集资金投入的主要考虑，并说明开展相关研究对于发行人的必要性，前次募投项目对于研究方向的相关披露是否准确。

请保荐机构和申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

回复：

##### 一、发行人说明

（一）发行人前次募投项目的主要研发方向、适应症及研发进展情况，前次募投项目后续实施计划和安排

发行人前次募投项目的主要研发方向、适应症及研发进展情况，前次募投项目后续实施计划和安排如下表所示：

项目	适应症/项目	研发计划				
		2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年

项目	适应症/项目	研发计划				
		2023年	2024年	2025年	2026年	2027年
舒沃替尼 (DZD9008)	既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	国内 NDA 申请/获得注册批件	国外 NDA 申请/获得注册批件			
	一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC	III 期验证试验	III 期验证试验	III 期验证试验	NDA 申请	获得注册批件
	针对 NSCLC 的联合用药临床研究	临床 II 期	临床 III 期	临床 III 期	临床 III 期	NDA 申请/获得注册批件
戈利昔替尼 (DZD4205)	外周 T 细胞淋巴瘤	国内 NDA 申请	国外 NDA 申请/获得国内外注册批件			
	皮肤 T 细胞淋巴瘤	II 期临床	III 期临床	NDA 申请/获得注册批件		
	干眼症	临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	NDA 申请
DZD8586	血液瘤	临床 I/II 期	临床 I/II 期	注册临床研究	NDA 申请/获得注册批件	
DZD2269	实体瘤, 血液瘤	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	临床 III 期	NDA 申请
DZD1516	HER2 阳性晚期乳腺癌	临床 II 期	临床 II 期	临床 III 期	临床 III 期	NDA 申请
DZD0095	血液和其它肿瘤	临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	临床 III 期
DZD2954	慢性肾病	临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	临床 III 期

(二) 发行人对部分分子项目及其投资金额进行调整的具体情况及其调整原因, 停止使用前次募集资金投入一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期, 并拟使用本次募集资金投入的主要考虑, 并说明开展相关研究对于发行人的必要性, 前次募投项目对于研究方向的相关披露是否准确

### 1、发行人对部分分子项目及其投资金额进行调整的具体情况及其调整原因

公司于 2022 年 2 月 24 日召开第一届董事会第八次会议、第一届监事会第八次会议, 审议通过了《关于公司<部分募投项目子项目变更、金额调整及使用部分超募资金补充投资新药研发项目方案>的议案》。考虑到各项目优先级、临床申报策略、市场竞争情况等因素, 根据募投项目进展, 为提高募集资金使用效率,



公司对募投项目之新药研发项目的部分子项目及使用募集资金金额进行调整，并使用部分超募资金 3,900 万元对新药研发项目进行补充投资。具体原因如下：

子项目	调整原因
舒沃替尼	<p>综合考虑舒沃替尼的竞争优势和最新研发进展等因素，公司拟全力加速舒沃替尼针对 EGFR 20 号外显子插入突变非小细胞肺癌的临床试验，争取舒沃替尼尽早在全球主要市场获批上市，使患者受益。因此公司拟对舒沃替尼的募集资金使用进行如下调整：</p> <p>（1）公司拟增加舒沃替尼针对 EGFR 20 号外显子插入突变的非小细胞肺癌相关的募集资金研发投入 45,000 万元，募投项目投入调整为 60,028 万元，投资内容调整为临床研究阶段。募集资金研发投入增加较多主要是因为综合考虑后续中国和国际多中心关键性试验入组计划和临床试验的成本，公司拟通过募集资金的使用，全力推进完成舒沃替尼针对 EGFR 20 号外显子插入突变的非小细胞肺癌的产品上市。</p> <p>（2）非小细胞肺癌联合用药的募集资金使用调整为包括针对 EGFR 20 号外显子插入突变在内的非小细胞肺癌联合用药的临床研发阶段的研发投入。</p> <p>（3）鉴于新适应症开发周期长，为了提高募集资金使用效率，更好地维护中小投资者利益，暂缓尚未开展的舒沃替尼针对 EGFR 20 号外显子插入突变阳性的其它实体瘤临床研究的募集资金投入，加快推进舒沃替尼针对 EGFR 20 号外显子插入突变的非小细胞肺癌，未来根据项目进展适时启动扩展适应症。</p>
戈利昔替尼	<p>根据戈利昔替尼的各适应症整体研发规划，为全力加速领先适应症的研发进度，实现产品早日上市，公司拟对戈利昔替尼的各适应症相关研发的募集资金投入情况进行如下调整：</p> <p>（1）公司拟增加戈利昔替尼针对外周 T 细胞淋巴瘤研究相关的募集资金研发投入 10,000 万元，其中 3,900 万元通过超募资金予以补充，募投项目投入调整为 20,200 万元，投资内容调整为临床研究阶段。</p> <p>（2）戈利昔替尼针对皮肤 T 细胞淋巴瘤的研发投入调整为临床研究阶段。</p> <p>（3）戈利昔替尼针对干眼症将临床前的研发投入和临床 II 期的研发投入合并为临床前及临床研究阶段的研发投入。</p> <p>（4）鉴于新适应症开发周期长，为了提高募集资金使用效率，更好地维护中小投资者利益，暂缓尚未开展的戈利昔替尼针对外周 T 细胞淋巴瘤批准后验证试验及治疗骨髓增殖性肿瘤、多发性骨髓瘤、特异性皮炎等子项目的募集资金研发投入，加快推进戈利昔替尼针对外周 T 细胞淋巴瘤适应症的研发，未来根据项目进展适时启动扩展适应症。</p>
DZD1516	<p>鉴于 DZD1516 针对 HER2 阳性转移性乳腺癌显示出良好的安全性和疗效，以及完全渗透血脑屏障的能力，公司拟加快推进针对 HER2 阳性转移性乳腺癌的国际多中心临床研究，拟使用募集资金追加 3,000 万元投入，募投项目投入调整为 5,890 万元，投资内容调整为临床研究阶段。</p>
DZD8586	<p>DZD8586 的研发进度快于之前设计募投时的预期，临床前研究显示 DZD8586 各项成药指标都达到设计预期，具有良好的安全性和渗透血脑屏障的能力，可以有效抑制 B 细胞非霍奇金淋巴瘤。DZD8586 已于 2021 年 10 月获批在美国开展健康受试者 I 期临床试验，于 2022 年 1 月获批在中国境内开展复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 I 期临床试验，用于治疗肿瘤和其它重要疾病。鉴于 DZD8586 已获中国 CDE 和美国 FDA 批准目前正分别在中国境内开展复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 I 期临床试验和在美国开展健康受试者 I 期临床试验，因此公司拟将 DZD8586 原血液瘤临床前研究项目的剩余募集资金调整为用于 DZD8586 开展复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤临床阶段的研发投入，同时增加开展复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤使用募集资金的临床阶段研发投入 2,000 万元，募投项目投入调整为 5,400 万元。</p>

具体调整情况如下表所示：

管线代码	适应症	调整前投资内容	调整前拟投入募集资金	调整后投资内容	拟投入募集资金金额变化	调整后拟投入募集资金
戈利昔替尼 (DZD4205)	外周 T 细胞淋巴瘤	II 期单臂关键研究	10,200	临床研究	增加 10,000	20,200
		批准后验证试验	15,300	尚未开展，无募集资金投入，暂缓开发		
	皮肤 T 细胞淋巴瘤	II 期单臂关键研究	8,160	临床研究	无变化	8,160
	骨髓增殖性肿瘤	II 期单臂关键研究	12,240	尚未开展，无募集资金投入，暂缓开发		
	多发性骨髓瘤	II 期单臂关键研究	12,240	尚未开展，无募集资金投入，暂缓开发		
	干眼症	临床前	2,720	临床前及临床研究	无变化	13,600
		临床 II 期	10,880			
	特应性皮炎	临床前	2,584	尚未开展，无募集资金投入，暂缓开发		
临床 I 期		2,176				
舒沃替尼 (DZD9008)	非小细胞肺癌	II 期单臂关键研究	15,028	临床研究	增加 45,000	60,028
	其它实体瘤	II 期单臂关键研究	11,560	尚未开展，无募集资金投入，暂缓开发		
	非小细胞肺癌	II 期（联合用药）	22,440	联合用药临床研究	无变化	22,440
DZD1516	表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性复发或转移性乳腺癌	I 期	2,890	临床研究	增加 3,000	5,890
DZD2269	前列腺癌，食管癌和其它肿瘤	I 期	5,780	I 期	无变化	5,780
DZD0095	血液和其它肿瘤	临床前	2,584	临床前	无变化	2,584
		临床 I 期	5,780	临床 I 期	无变化	5,780
DZD2954	慢性肾病	临床前	2,380	临床前	无变化	2,380
DZD8586	血液瘤	临床前	3,400	临床前及临床研究	增加 2,000	5,400
合计			148,342	-	增加 3,900	152,242

综上，公司对前次募投项目进行调整主要是考虑到各项目优先级、临床申报策略、市场竞争情况等因素，尽快实现研发进度领先产品的获批上市。

## 2、停止使用前次募集资金投入一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期，并拟使用本次募集资金投入的主要考虑

前次募集资金子项目调整后，对于舒沃替尼（DZD9008）的投资内容为“临床研究”，分为两个方向的研发投入：既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的 II 期单臂临床研究以及一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚

期 NSCLC 的临床 III 期研究。

截至 2023 年 3 月 24 日（本次向特定对象发行股票的董事会决议日），前次募集资金针对舒沃替尼(DZD9008)的已投入情况以及后续投入计划如下表所示：

管线代码	适应症	投资内容	研究方向	已使用前次募集资金投入金额	后续计划投入金额
DZD9008	非小细胞肺癌	临床研究	既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的 II 期单臂临床研究	31,792.86	考虑既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的国际多中心 II 期单臂临床研究尚处于注册临床，前次募集资金有关该方向的剩余资金将全部用于该方向的研发投入
			一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期研究	1,926.17	后续研发投入均由本次募集资金投入，拟使用本次募集资金投入 27,040.00 万元

截至 2023 年 3 月 24 日（本次向特定对象发行股票的董事会决议日），公司已使用前次募集资金投入一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期研究合计 1,926.17 万元，为明确区分前次募集资金投资项目与本次募集资金投资项目的资金使用情况，公司自 2023 年 3 月 24 日起停止使用前次募集资金投入一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期。

前次募集资金针对舒沃替尼治疗 NSCLC 管线的剩余资金将全部用于既往接受含铂化疗的 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的 II 期单臂临床研究；本次募集资金针对舒沃替尼治疗 NSCLC 管线的资金将全部用于一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期研究，可明确区分。

### 3、说明开展相关研究对于发行人的必要性

舒沃替尼是公司自主研发的特异性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI），针对 EGFR 20 号外显子插入突变设计，是迄今为止肺癌领域首个且唯一获中美双“突破性疗法认定”的国创新药，同时对包括 Exon20ins 突变在内的多种 EGFR 突变都有较强活性，并保持对野生型 EGFR 高选择性。

公司主要产品舒沃替尼已获得中国 CDE 和美国 FDA 同意加速审评并以 II 期单臂关键性临床试验结果申请上市，截至目前，舒沃替尼的上市申请已获得国家药品监督管理局（NMPA）药品审评中心（CDE）的受理并纳入优先审评程序。但依据相关监管法规的要求，舒沃替尼获准上市后仍需要进一步开展上市后的验证性临床，此外，如果舒沃替尼可以作为一线治疗的新手段，使 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 患者能够更早得到有效干预，延长患者生存期，与此同时，产品多线治疗组合的构建将进一步拓展产品的市场空间，故发行人开展相关研究具有必要性。

#### 4、前次募投项目对于研究方向的相关披露准确

公司相关研发项目的研究方向、前次募集资金的实际投入情况均与披露的信息相一致，如下表所示：

管线代码	适应症	调整前		调整后		对于研究方向的相关披露准确
		研究方向	募集资金实际投入情况	调整后研究方向	募集资金实际投入情况	
戈利昔替尼 (DZD4205)	外周 T 细胞淋巴瘤	II 期单臂关键研究	均在该研究方向内投入	临床研究	均在该研究方向内投入	准确
		批准后验证试验	尚未开展，无募集资金投入	-	-	准确
	皮肤 T 细胞淋巴瘤	II 期单臂关键研究	均在该研究方向内投入	临床研究	均在该研究方向内投入	准确
	骨髓增殖性肿瘤	II 期单臂关键研究	尚未开展，无募集资金投入	-	-	准确
	多发性骨髓瘤	II 期单臂关键研究	未开展，无募集资金投入	-	-	准确
	干眼症	临床前	均在该研究方向内投入	临床前及临床研究	均在该研究方向内投入	准确
		临床 II 期				
特应性皮炎	临床前	尚未开展，无募集资金投入	-	-	准确	
	临床 I 期					
舒沃替尼 (DZD9008)	非小细胞肺癌	II 期单臂关键研究	均在该研究方向内投入	临床研究	均在该研究方向内投入	准确
	其它实体瘤	II 期单臂关键研究	尚未开展，无募集资金投入	-	-	准确
	非小细胞肺癌	II 期（联合用药）	均在该研究方向内投入	联合用药临床研究	均在该研究方向内投入	准确

管线代码	适应症	调整前		调整后		对于研究方向的相关披露准确
		研究方向	募集资金实际投入情况	调整后研究方向	募集资金实际投入情况	
DZD1516	表皮生长因子受体2 (HER2) 阳性复发或转移性乳腺癌	I 期	均在该研究方向内投入	临床研究	均在该研究方向内投入	准确
DZD2269	前列腺癌, 食管癌和其它肿瘤	I 期	均在该研究方向内投入	I 期	均在该研究方向内投入	准确
DZD0095	血液和其它肿瘤	临床前	均在该研究方向内投入	临床前	均在该研究方向内投入	准确
		临床 I 期	均在该研究方向内投入	临床 I 期	均在该研究方向内投入	准确
DZD2954	慢性肾病	临床前	均在该研究方向内投入	临床前	均在该研究方向内投入	准确
DZD8586	血液瘤	临床前	均在该研究方向内投入	临床前及临床研究	均在该研究方向内投入	准确

综上, 前次募投项目对于研究方向的相关披露准确。

## 二、保荐机构核查程序及核查意见

### (一) 核查程序

针对上述事项, 保荐机构执行了以下核查程序:

1、查阅前次募投新药研发项目对应管线的临床批件等文件, 了解发行人前次募投项目的主要研发方向、适应症及研发进展情况, 前次募投项目后续实施计划和安排;

2、查阅发行人对部分分子项目及其投资金额进行调整的公告文件、相关审议文件等文件, 并了解上述调整的原因, 相关项目投入的必要性。

### (二) 核查结论

经核查, 保荐机构认为:

1、发行人前次募投项目的研发进展顺利, 后续实施计划和安排清晰。

2、基于各项目优先级、临床申报策略、市场竞争情况等因素以及募投项目进展, 为提高募集资金使用效率, 发行人对募投项目之新药研发项目的部分分子项目进行调整, 为明确区分前次募集资金投资项目与本次募集资金投资项目的资金

使用情况，公司停止使用前次募集资金投入一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期，开展相关研究对于发行人具有必要性，前次募投项目对于研究方向的相关披露准确。

### 三、申报会计师核查程序及核查意见

#### （一）申报会计师主要执行的核查程序

1、访谈公司管理层，查阅发行人 2021 年首次公开发行并在科创板上市的招股说明书、前次募集资金使用情况报告以及自首次公开发行并在科创板上市之日起至 2022 年 12 月 31 日止期间董事会决议及信息披露公告文件等，了解前次募投项目的研发方向及进展、前次募投项目后续实施安排及资金使用计划等相关情况；

2、访谈公司管理层，了解发行人对部分子项目及其投资金额进行调整的具体情况及其调整原因；了解发行人停止使用前次募集资金拟使用本次募投资金投入一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期的原因，并查阅发行人本次向特定对象发行股票的募集说明书以及本次发行募集资金使用的可行性分析报告，了解开展一线治疗 EGFR Exon20ins 突变型晚期 NSCLC 的临床 III 期的必要性。

#### （二）核查结论

经核查，申报会计师认为：通过执行核查程序所获取的信息与上述发行人说明中的内容以及有关前次募集资金使用的说明在所有重大方面一致。

## 问题 5、关于其他

### 5.1 关于关联交易

根据申报材料：（1）发行人 2020 年、2021 年分别实现营业收入 2,776.08 万元、1,028.54 万元，均为向 AZAB 及其关联方收取的技术服务费，AZAB 持有公司 26.75%的股份；（2）2020 年发行人向 AZAB 购买 DZD0095 知识产权及 DZD2954 的全部知识产权，AZAB 向迪哲有限购买 DZD3969 知识产权。

请发行人说明：2020 年及 2021 年发行人向 AZAB 及其关联方收取技术服务费相关交易的必要性、合理性及定价方式的公允性，发行人与 AZAB 进行非货币资产业务往来的原因及无形资产交易的定价公允性。

请保荐机构和申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

回复：

#### 一、发行人说明

（一）发行人向 AZAB 及其关联方收取技术服务费相关交易的必要性、合理性及定价公允性

2020 年及 2021 年，发行人向 AZAB 及其关联方提供细胞系筛选、生物样本检测、科学合作及学术研讨等技术支持服务，原因为发行人具有较强的研发能力，而 AZAB 及其关联方存在细胞系筛选、生物样本检测等方面的研发需求，同时发行人主要研发人员之前任职于阿斯利康中国时期也为 AZAB 内部提供相关服务，AZAB 对其研发能力充分认可，因此经双方协商一致，发行人为 AZAB 及其关联方提供该等研发技术服务，AZAB 及其关联方支付公允对价。

发行人向 AZAB 及其关联方提供细胞系筛选等技术服务，是 AZAB 及其关联方基于合理的商业诉求，结合发行人在技术、专业等方面可以满足其要求的基础上，由双方协商达成相关合作，具有商业合理性及必要性。

发行人向关联方提供的技术支持服务，相关服务内容具有定制化及保密属性，发行人按照成本加成原则进行定价，根据协议约定的服务内容及具体要求，预计完成服务需要发生的成本，并加成合理的利润率，以此作为交易定价。2020 年及 2021 年，公司委托外部独立第三方机构立信税务师事务所有限公司编制了《转

让定价同期资料》，经过与潜在可比公司财务数据的对比分析，相关技术服务定价具有公允性。

## （二）发行人与 AZAB 进行非货币资产业务往来的原因及无形资产交易的定价公允性

### 1、非货币资产业务往来的原因

#### （1）出售 DZD3969 的考虑

DZD3969 原拟用于治疗乳腺癌，目前市场上对于乳腺癌的常用治疗方案为通过肌肉注射雌激素受体抑制剂，发行人原目标将 DZD3969 开发为一种口服选择性雌激素受体降解剂（Selective Estrogen Receptor Degradar, SERD），用以治疗乳腺癌。由于现有乳腺癌治疗用药体系较为完善，其他新药研发需开展大型临床试验且预计耗时较长，未来相应研发投入较多，适合由资金较为充裕的医疗企业开展研发。考虑到发行人成立时间较短且资金有限，若发行人继续自主开发，则未来负担较重。综合前述原因，为加强自身优势管线研发力度，发行人根据各研发管线部署情况和发展规划，决定将 DZD3969 出售。同时 AZAB 有意对 DZD3969 进行购买。

#### （2）购买 DZD2954 及 DZD0095 全球知识产权的考虑

从未来发展规划的角度，发行人希望加强肾病领域和治疗血液瘤创新药方面的产品储备，DZD2954 针对慢性肾病，慢性肾病领域潜力很大，但目前全球缺乏疗效良好的治疗药物，存在大量未被满足的市场需求。2017 年，发行人购入 DZD2954 的中国境内许可权并开展了前期的研究，若发行人可以进一步获得全球权益，将会为 DZD2954 的进一步开发及商业化创造更广阔的市场空间。

DZD0095 属于治疗血液瘤和肺癌方向，该领域是发行人的研发战略重点，与戈利昔替尼（DZD4205）的临床场景相类似，也是发行人研发团队比较熟悉和擅长的领域。发行人引进 DZD0095 可以加强发行人在抗血液肿瘤和肺癌产品管线的竞争力，保证发行人有多个产品处于不同的研发阶段来扩展抗血液肿瘤的产品线研发力度。

基于以上考虑，经双方友好协商，作为出售 DZD3969 的合理对价交换安排，发行人对 AZAB 的 DZD0095 和 DZD2954 的全部知识产权进行了购买。



## 2、相关交易定价具有公允性

对于发行人与 AZAB 之间的 DZD0095、DZD2954 及 DZD3969 知识产权交易，根据公司章程的有关规定，发行人董事会于 2020 年 7 月作出书面决议，批准《AZD0095 转让协议》《AZD2954 转让协议》及《DZD3969 转让协议》及其项下的交易，先进制造任命的董事成员及创始管理层团队任命的董事（张小林担任），均同意该知识产权交易。对于该决议事项，除 AZAB 以外的股东先进制造、A 轮投资人及创始管理层均已了解知识产权交易的背景及交易情况，并支持该知识产权交易。

发行人与 AZAB 进行的 DZD0095、DZD2954、DZD3969 知识产权交易，其定价方式为综合考虑 DZD3969 出售之前的研发投入并以评估价值为基础的公允价值作为交易价格。发行人委托第三方评估机构致同评估师对交易资产的公允价值进行评估，致同评估师根据发行人提供的营业收入预测及现金流预测，采用收益法来评估知识产权的价值，并出具了估值报告。知识产权的交易定价以评估资产的公允价值为依据，定价具有公允性。

### 二、保荐机构核查程序和核查意见

#### （一）核查程序

1、了解发行人 2020 年及 2021 年向 AZAB 及其关联方收取技术服务费相关交易的背景，查看相关交易协议及凭证；

2、查看了立信税务师事务所有限公司编制的《转让定价同期资料》，确认相关技术服务定价的公允性；

3、了解发行人 2020 年与 AZAB 及其关联方的知识产权交易的背景，查看相关资产转让协议；

4、查看了致同评估师针对知识产权出具的估值报告，评价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，从而评估交易定价的公允性。

#### （二）核查结论

经核查，保荐机构认为：发行人 2020 年及 2021 年向 AZAB 及其关联方提供细胞系筛选等技术服务具有商业合理性及必要性，相关技术服务定价具有公允

性；发行人 2020 年与 AZAB 进行非货币资产业务往来的原因合理，无形资产交易的定价具有公允性。

### 三、申报会计师核查程序及核查意见

#### （一）申报会计师主要执行的核查程序

1、了解发行人向 AZAB 及其关联方提供研发技术服务和研发支持服务的背景、交易性质及具体服务内容等，检查发行人与 AZAB 及其关联方签订的服务合同，了解交易定价的方式及其依据，检查交易定价的审批、《转让定价同期资料》等支持性资料，对关联方交易金额及期末余额执行函证程序；

2、了解知识产权交易的背景，查看相关资产转让协议、对价支付的银行流水、专利权备案等文件，对购买和出售知识产权的交易金额进行函证；

3、在内部专家的协助下查看了致同评估师针对知识产权出具的估值报告，评估管理层聘请的第三方估值机构的胜任能力、专业素质和客观性，并在内部评估专家的协助下，评价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，从而评估交易定价的公允性。

#### （二）核查结论

基于所执行的审计及核查程序，申报会计师认为：发行人与 AZAB 及其关联方之间的技术服务业务具有必要性及商业合理性，定价方式公允；发行人与 AZAB 进行非货币资产交换业务具有必要性，交易定价具体公允性。

### 5.2 关于财务性投资

请发行人说明最近一期末公司是否存在金额较大的财务性投资，董事会前六个月至今实施或拟实施的财务性投资情况。

请保荐机构和申报会计师按照《证券期货法律适用意见第 18 号》第 1 条的要求，对上述事项进行核查并发表明确意见。

回复：

## 一、发行人说明

### （一）财务性投资的认定标准

中国证监会于 2023 年 2 月发布了《〈上市公司证券发行注册管理办法〉第九条、第十条、第十一条、第十三条、第四十条、第五十七条、第六十条有关规定的适用意见——证券期货法律适用意见第 18 号》，对金额较大的财务性投资做出如下界定：

“（一）财务性投资包括但不限于：投资类金融业务；非金融企业投资金融业务（不包括投资前后持股比例未增加的对集团财务公司的投资）；与公司主营业务无关的股权投资；投资产业基金、并购基金；拆借资金；委托贷款；购买收益波动大且风险较高的金融产品等。

（二）围绕产业链上下游以获取技术、原料或者渠道为目的的产业投资，以收购或者整合为目的的并购投资，以拓展客户、渠道为目的的拆借资金、委托贷款，如符合公司主营业务及战略发展方向，不界定为财务性投资。

（三）上市公司及其子公司参股类金融公司的，适用本条要求；经营类金融业务的不适用本条，经营类金融业务是指将类金融业务收入纳入合并报表。

（四）基于历史原因，通过发起设立、政策性重组等形成且短期难以清退的财务性投资，不纳入财务性投资计算口径。

（五）金额较大是指，公司已持有和拟持有的财务性投资金额超过公司合并报表归属于母公司净资产的百分之三十（不包括对合并报表范围内的类金融业务的投资金额）。

（六）本次发行董事会决议日前六个月至本次发行前新投入和拟投入的财务性投资金额应当从本次募集资金总额中扣除。投入是指支付投资资金、披露投资意向或者签订投资协议等。

（七）发行人应当结合前述情况，准确披露截至最近一期末不存在金额较大的财务性投资的基本情况”。

### （二）公司实施或拟实施的财务性投资的具体情况

截至 2023 年 3 月 31 日，公司可能涉及财务性投资的会计科目情况如下：

单位：万元

序号	报表项目	账面金额	是否属于财务性投资
1	交易性金融资产	111,467.76	否
2	预付账款	5,562.33	否
3	其他应收款	335.35	否
4	其他流动资产	674.27	否
5	长期股权投资	无	-
6	其他权益工具投资	无	-
7	其他非流动金融资产	无	-
8	其他非流动资产	717.26	否

注：上述截至 2023 年 3 月 31 日的财务数据未经审计

### 1、交易性金融资产

截至 2023 年 3 月 31 日，发行人持有的交易性金融资产的明细如下：

产品名称	金额 (万元)	收益	年收益率	本产品对应 风险等级
兴业银行企业金融人民币结构性存款产品 C40230130001	10,690.00	保本浮动收益	1.50%-2.97%	R1（低风险）
中信银行股份有限公司共赢智信汇率挂钩人民币结构性存款 13168 期	1,000.00	保本浮动收益	1.30%-3.05%	PR1（谨慎型、绿色级别）
中信银行股份有限公司共赢智信汇率挂钩人民币结构性存款 13457 期	3,000.00	保本浮动收益	1.30%-3.05%	
中信银行股份有限公司共赢智信汇率挂钩人民币结构性存款 13629 期	6,500.00	保本浮动收益	1.30%-3.05%	
中信银行股份有限公司共赢智信汇率挂钩人民币结构性存款 13992 期	8,000.00	保本浮动收益	1.30%-2.95%	
中信银行股份有限公司共赢智信汇率挂钩人民币结构性存款 13988 期	81,000.00	保本浮动收益	1.30%-3.05%	
中信银行股份有限公司共赢智信汇率挂钩人民币结构性存款 14053 期	1,000.00	保本浮动收益	1.30%-3.05%	
期末公允价值变动损益	277.76			
<b>合计</b>	<b>111,467.76</b>			

截至 2023 年 3 月 31 日，公司持有交易性金融资产 111,467.76 万元，均为购买的保本浮动收益型理财产品。相关理财产品风险较小、安全性较高，不属于“收益波动大且风险较高的金融产品”，因此不属于财务性投资。

## 2、预付账款

截至 2023 年 3 月 31 日，公司预付账款账面金额为 5,562.33 万元，主要为预付研发服务进度款以及预付研发服务的押金款项，均不属于财务性投资。

## 3、其他应收款

截至 2023 年 3 月 31 日，公司其他应收款账面金额为 335.35 万元，全部由房屋租赁押金和员工备用金组成，均不属于财务性投资。

## 4、其他流动资产

截至 2023 年 3 月 31 日，公司其他流动资产账面金额为 674.27 万元，均为待抵扣进项税额，不属于财务性投资。

## 5、其他非流动资产

截至 2023 年 3 月 31 日，公司其他非流动资产账面金额为 717.26 万元，主要由预付工程设备款、待抵扣进项税额组成，均不属于财务性投资。

综上，截至 2023 年 3 月 31 日，公司不存在财务性投资；公司在本次向特定对象发行的董事会决议日前六个月内至本回复出具日，不存在实施或拟实施财务性投资的情形。

## 二、保荐机构核查程序和核查意见

### （一）核查程序

针对财务性投资，保荐机构主要实施了如下核查程序：

1、查阅《证券期货法律适用意见第 18 号》中关于财务性投资的相关规定，了解了对财务性投资的认定要求并逐项核查；

2、获取发行人最近一期末财务报表及其他应收款、交易性金融资产、其他流动资产、长期股权投资、其他权益工具投资、其他非流动资产等相关科目明细，核查分析发行人是否存在金额较大的财务性投资情形；

3、获取了交易性金融资产对应的理财产品合同及对应的支付凭证，核查分析是否属于“收益波动大且风险较高的金融产品”，是否属于财务性投资。

4、访谈发行人管理层，了解自本次发行相关董事会决议日前六个月起至今，发行人是否实施或拟实施《证券期货法律适用意见第 18 号》所规定的财务性投资。

## **（二）核查意见**

经核查，保荐机构认为：

发行人最近一期末不存在金额较大的财务性投资；自本次发行相关董事会决议日前六个月起至本次回复出具之日，不存在实施或拟实施财务性投资的情形。

## **三、申报会计师核查程序和核查意见**

### **（一）申报会计师主要执行的核查程序**

申报会计师履行了以下核查程序：

1、查阅发行人公开披露的董事会决议、信息披露公告文件，并向管理层询问了解自本次发行相关董事会决议日前六个月起至本次回复提交之日，发行人是否实施或拟实施《证券期货法律适用意见第 18 号》所规定的财务性投资；

2、获取发行人截至 2023 年 3 月 31 日（未经审计）的财务报表、总账及交易性金融资产等科目明细账，检查是否存在《证券期货法律适用意见第 18 号》所规定的财务性投资；

3、获取发行人银行账户开立清单及所有银行账户信息，包括银行账户名称、存放方式、余额、利率、受限情况等明细情况；查阅发行人所购买银行理财产品的说明书、购买及赎回理财产品的银行回单等，关注银行理财产品的产品类型及风险等级等，检查是否存在《证券期货法律适用意见第 18 号》所规定的财务性投资。

### **（二）核查结论**

基于所执行的审计及核查程序，申报会计师认为：

截至 2023 年 3 月 31 日（未经审计），发行人不存在金额较大的财务性投资，符合《证券期货法律适用意见第 18 号》第 1 条“截至最近一期末，不存在金额较大的财务性投资”的相关规定；发行人在本次发行相关董事会决议日前六个月内至本次回复提交之日，不存在新投入和拟投入的财务性投资的情形。

**保荐机构总体意见：**

对本回复材料中的公司回复，本机构均已进行核查，确认并保证其真实、完整、准确。

（以下无正文）

(本页无正文，为迪哲（江苏）医药股份有限公司《关于迪哲（江苏）医药股份有限公司向特定对象发行股票申请文件的审核问询函的回复》之签章页)

董事长兼法定代表人：

  
XIAOLIN ZHANG  
(张小林)

迪哲（江苏）医药股份有限公司

2023





## 发行人董事长声明

本人已认真阅读迪哲（江苏）医药股份有限公司本次审核问询函回复的全部内容，确认回复内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并承担相应的法律责任。

董事长兼法定代表人：

  
XIAOLIN ZHANG  
(张小林)

迪哲（江苏）医药股份有限公司

2024年6月19日



(本页无正文，为华泰联合证券有限责任公司《关于迪哲（江苏）医药股份有限公司向特定对象发行股票申请文件的审核问询函的回复》之签章页)

保荐代表人：

许超  
许超

丁明明  
丁明明



## 保荐机构法定代表人声明

本人已认真阅读迪哲（江苏）医药股份有限公司本次问询意见回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，问询意见回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

保荐机构法定代表人：



江 禹

华泰联合证券有限责任公司

2023 年 6 月 19 日