

上海泽生科技开发股份有限公司

（中国（上海）自由贸易试验区居里路 68 号 2 幢 3 楼）



关于上海泽生科技开发股份有限公司 首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的 第三轮审核问询函之回复报告

保荐人（主承销商）



（中国（上海）自由贸易试验区杨高南路 759 号 30 层）

上海证券交易所：

贵所于 2020 年 9 月 30 日出具的《关于上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函》（上证科审（审核）（2020）773 号）（以下简称“问询函”）已收悉。上海泽生科技开发股份有限公司（简称“泽生科技”、“公司”、“发行人”）与保荐机构华金证券股份有限公司（简称“保荐机构”）、发行人律师北京市中伦律师事务所（简称“发行人律师”）等相关各方对问询函所列问题进行了逐项落实、核查，现回复如下（以下简称“本回复报告”），请予审核。

除另有说明外，本回复报告中的简称或名词的释义与《上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书》（申报稿）（以下简称“招股说明书”）中的含义相同。

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

目 录

问题 1.关于附条件上市	4
问题 2.关于在研竞品	11
问题 3.关于生物标志物 NT-proBNP	18
问题 4.药品采购	25

问题 1.关于附条件上市

根据申请文件及前二轮问询回复，发行人核心产品单一且系对既往试验进行事后亚组分析才发现纽卡定[®]对慢性收缩性心衰特定亚群患者大幅降低死亡风险的效果，但据此申请附条件上市近期被否亦系事实。在该等负面信息情况下，请发行人进一步充分证明纽卡定[®]成药的可能性，亦可提供申请附条件上市被否后有权机关仍对其成药积极乐观或予以支持的佐证文件。

请保荐机构对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

【回复】

一、发行人说明

（一）发行人尝试附条件上市失败并非意味着药监部门对纽卡定[®]成药可能性的否定

附条件上市是近年来国家鼓励创新药物提早上市的支持政策，基于附条件上市路径独立于常规上市路径，发行人在正常推进常规上市所需的确证性临床试验的同时，以事后亚组分析的一致性结果尝试了附条件上市申请。药审中心在相关会议纪要认为 II 期临床试验结果可以看到纽卡定[®]对心功能的改善，但样本量较小，同时对合并分析中亚组在降低年死亡风险方面优于安慰剂的趋势给予肯定，但基于三个试验合并亚组分析结果来批准附条件上市未有先例支持，未批准纽卡定[®]附条件上市，同时在其正式出具的审批意见中建议发行人以目标亚组为入组人群，若能重现既往试验中心功能获益结果，可申请附条件上市，这并非对纽卡定[®]成药可能性的否定。

（二）关于纽卡定[®]成药可能性的论证

1、发行人用于申请附条件上市的 ZS-01-308 试验是基于既往 ZS-01-206 试验放大样本的重复验证设计

根据药审中心建议，为重现既往临床 II 期研究 ZS-01-206 中所观察到的心功能获益结果，发行人正在开展以心功能为主要疗效指标的临床 III 期研究 ZS-01-308。

ZS-01-206 是以心功能改善为主要终点指标的剂量探索性 II 期试验，试验结果表明，0.6 μ g/kg 剂量组 LVEF 改善较安慰剂组具有显著性（具体试验结果见《关于上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函之回复报告》（以下简称“首轮问询回复”）之“问题 6”之“（六）”）。

ZS-01-308 试验的方案设计主要基于 ZS-01-206 试验确定的剂量、给药方案、心功能检测方法，其样本量计算是基于 ZS-01-206 试验的心功能改善结果数据，是对 ZS-01-206 试验进行放大样本（0.6 μ g/kg 剂量组样本量放大约 4 倍）的重复验证设计。

ZS-01-308 设计采用的主要终点指标 LVESVI 与 ZS-01-206 主要终点指标 LVEF 均基于观测指标 ESV 运算而得，均为公认可靠、有临床意义的心功能替代指标，且 LVESVI 能同时反映左室收缩功能的改善以及逆转心室重构的效应。LVESVI 在 ZS-01-206 试验的 0.6 μ g/kg 剂量组中与安慰剂组相比达到统计显著地改善（具体试验结果见首轮问询回复之“问题 6”之“（六）”）。在 2020 年 4 月发行人与药审中心就心功能补充试验方案的沟通交流会议纪要中，双方就 ZS-01-308 方案的研究设计和终点指标达成一致。在完成 ZS-01-308 研究再次申报时，发行人将提供有关支持性研究资料，阐明 LVESVI 与临床结局终点（如死亡、心衰再入院）之间的相关性。

为与支持常规上市的 ZS-01-306 试验目标人群保持一致，ZS-01-308 试验选取了同样的目标人群。在 ZS-01-206 试验中，83% 的受试者属于该目标人群，0.6 μ g/kg 剂量组中该目标人群的 LVEF 和 LVESVI 较基线期的改善相比 0.6 μ g/kg 剂量组整体人群幅度更大（具体试验结果见首轮问询回复之“问题 6”之“（八）”）；但为了提高试验的把握度，ZS-01-308 试验的样本量计算依然基于 0.6 μ g/kg 剂量组整体人群的结果。

2、发行人用于支持常规上市申请的 ZS-01-306、ZS-01-307 试验是基于既往死亡率试验显示的一致的事后亚组分析结果进行的确证性设计

按照心衰药物研发的惯例和经验，纽卡定[®]进入临床 III 期阶段后需开展死亡率试验。由于公司资源及国内临床资源的限制，无法像大药企一样针对大量患者（通常为几千例以上）进行死亡率验证，因此发行人的开发策略为通过小样本死亡率试

验探索出对纽卡定®效果较好的目标人群，从而通过一个可承担的死亡率试验来确证纽卡定®对死亡率的降低效果。通过亚组分析筛选出目标人群，指导后续临床试验的设计，也是医药领域创新药物常见的研发方式。

发行人通过 ZS-01-209、ZS-01-301 试验排除了 NYHA IV 级心衰患者，最近一个 III 期试验 ZS-01-305 中纽卡定®组较安慰剂组全因死亡风险相对降低 17.4%，与诺欣妥、达格列净确证性 III 期试验的全因死亡风险相对降低幅度相近（见下表）。但发行人 III 期死亡率试验的样本量远低于上述药品的国际大型死亡率试验，试验结果未能达到统计学显著。

产品名称	临床 III 期试验编号	临床试验时间	临床试验人数	试验中全因死亡结果
诺欣妥	PARADIGM-HF	2009.12-2014.05	8,442	与依那普利相比，诺欣妥将全因死亡风险相对降低 16%
达格列净	DAPA-HF	2017.02-2019.07	4,744	当联合标准治疗时，与安慰剂相比，达格列净将全因死亡风险相对降低 17%
Vericiguat	VICTORIA	2016.09-2019.09	5,050	当联合标准治疗时，与安慰剂相比，Vericiguat 将全因死亡风险相对降低 4.2%
纽卡定®	ZS-01-305	2012.02-2017.05	679	当联合标准治疗时，与安慰剂相比，纽卡定®将全因死亡风险相对降低 17.4% (P=0.49)

发行人通过基于协变量的亚组分析，发现纽卡定®对心衰严重程度较轻的患者疗效更好，各协变量的结果较为一致，同时这一结果也符合纽兰格林的作用机制。鉴于生物学指标 NT-proBNP 的客观性、定量优势和检测便利性，发行人在各协变量指标中选择了这一客观的生化指标来确定目标人群（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP ≤ 1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP ≤ 4000 pg/mL）。

根据国家药审中心《药物临床试验亚组分析指导原则（征求意见稿）》，亚组分析结果的可信度评估包括但不限于以下几个方面：①定义亚组的变量具有生物学上的合理性，即对患者的预后或治疗应答的预测有科学依据；②亚组分析结果的可重现性，即在相同或相似条件下的其他临床研究中，具有相同或相似的亚组效应；③先验知识的可靠性，即源于外部数据和文献报告的亚组分析结果具有一定的科学依据。

发行人已完成的三个独立临床试验中一致显示纽卡定®降低该目标人群的死亡

风险，相对降低幅度达 63.9%-86.1%，该亚组在两个独立试验（ZS-01-209、ZS-01-305）达到统计学显著（ $P=0.024$ 、 0.038 ），并在合并分析中达到统计学极显著（ $P=0.0006$ ），具有可重现性；同时该亚组选择也符合纽兰格林的作用机制，具有生物学合理性。

发行人基于上述结果找到了效果较好的目标人群指导确证性临床试验设计，依据统计学原理，相较无既往数据基础的情况，纽卡定[®]确证性临床试验获得阳性结果的可能性相对提高。根据发表于《Nature Reviews Drug Discovery》及《Nature Biotechnology》等著名科学期刊的研究，大数据显示临床 III 期阶段大分子药物成功概率已达 71.7%，同时生物标志物指导的临床试验设计可以相对提升试验成功的概率。

发行人正在以此目标人群开展 ZS-01-306 试验，并计划开展国际多中心 ZS-01-307 试验，以此作为申请药物境内外常规上市的 III 期确证性试验。

3、纽兰格林的作用机制以及早期研究结果对药物成药可能性的支持

发行人及其他研究机构针对纽兰格林对心肌细胞的作用机制的研究成果在国内权威科学期刊上以科研论文、学术综述等形式发表，纽兰格林对心肌细胞的作用机制在科学界受到认可。在发行人的研发数据陆续公布后，亦有其他公司进行相同靶点的药品开发。

发行人临床前药效学和毒理学研究证明了纽卡定[®]具有治疗慢性心衰的潜力，展现出良好的非临床安全性和有效性，纽卡定[®]得以在中美两地获得临床批件。

发行人既往开展的纽卡定[®]临床试验表明，纽卡定[®]具有良好的安全性，主要不良反应为胃肠道反应，试验期间心衰患者的用药依从性良好。

综上所述，纽卡定[®]具备成药的可能性。

（三）有权机关及行业专家对纽卡定成药积极乐观或予以支持的佐证如下

1、在 2020 年 1 月纽卡定[®]附条件上市被否后，基于审批意见中补充心功能试验的建议，2020 年 4 月发行人与药审中心就附条件上市补充试验方案（ZS-01-308）召开沟通交流会议，会议中药审中心对纽卡定[®]进行了如下概括：

“该品种数据整体都是正向的。在不同国家开展的 II 期研究都获得了改善心功

能的一致结果。现有III期临床资料表明，治疗组病死率较安慰剂有降低趋势，未达到统计学显著水平。申请人经过亚组分析，找到了最有效的目标人群，在该目标人群降低死亡的趋势更为明显，目前正在通过 ZS-01-306 死亡率确证性临床进行验证，现在项目还在进行中，还需要一段时间。

鉴于在本品已完成的临床试验中未发现严重的安全性问题，结合本品之前的II期心功能改善研究结果，在上次沟通会中已经确认希望申请人基于既往II期心功能方案重复一个扩大样本量、固定剂量的研究，确认在标准治疗基础上与安慰剂对照相比，纽兰格林确实可以改善目标人群的心功能。”

依据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》（国家药品监督管理局公告2018年第74号），沟通交流最终形成的共识可作为研发和评价的重要依据，用于沟通交流的会议资料，应归入申报资料作为审评依据。根据上述会议纪要，药审中心表达了对纽卡定®整体试验数据及目标亚组选择的认可，并且在心衰药物通常以死亡率作为 III 期试验终点的情况下提出以替代性指标附条件上市的路径，一定程度上体现了药审中心对纽卡定®上市的支持。

2、发行人在中国尝试申请附条件上市的同时在美国申请了快速通道（Fast Track）。发行人提交了与国内附条件上市同样的事后亚组分析结果以及以此为基础设计的国际多中心 III 期确证性临床试验方案（ZS-01-307）的拟定目标人群和主要终点，最终获得了 FDA 授予的 Fast Track 资格。既体现了 FDA 对纽卡定®既往试验结果的一定认可，也体现了 FDA 对纽卡定®未来临床开发的支持。发行人目前正在与 FDA 共同确定 ZS-01-307 临床方案。

3、经访谈曾任药审中心药品注册技术审查委员的行业专家、曾任职于药审中心生物统计学部的行业专家，（1）认为附条件上市被否不影响常规上市审评；（2）目标亚组在既往临床试验中得到的一致性结果能够相对降低其假阳性的概率；（3）药审中心的沟通交流会议纪要代表了其官方意见，整体数据是正向的，对成药性相对积极乐观，否则药审中心不会批准发行人开展后续 III 期试验并建议以替代指标申请附条件上市。

4、经访谈行业统计学专家，认为纽卡定®既往临床试验结果中整体死亡率降低的幅度具有临床意义，亚组分析的一致性结果和理论基础增强了其可信度，会提升

基于目标亚组开展确证性临床试验的成功可能性，心功能补充试验从既往试验结果、样本量设计来看，都进一步提升了试验成功概率；整体来看，临床数据所表现的趋势是正向的，对成药性的态度偏正向。

5、经访谈药理学及临床领域专家，认为发行人既往临床试验所发现的趋势是一致的，数据整体是正向的，纽卡定®具备成药的可能性。

二、保荐机构核查过程、核查方式

1、核查了发行人及第三方发表的纽兰格林对心肌细胞作用机制相关的论文及文献综述

2、核查了与纽卡定®相同作用机制的心衰在研药物情况

3、核查了发行人纽卡定®在中国、美国获得的临床批件

4、核查了发行人临床试验安全性报告及严重不良反应报告

5、核查了发行人既往临床试验报告、临床试验数据统计报告、临床试验数据统计表

6、核查了近年来达到主要终点的心衰领域 III 期确证性临床试验相关资料、数据及报告

7、核查了发行人协变量亚组分析报告

8、核查了关于亚组分析的相关文献、案例

9、核查了关于临床试验成功概率、生物标记物指导的临床试验设计相关的文献

10、核查了发行人与药审中心的沟通会议纪要、审批意见通知件

11、核查了发行人获得的 Fast Track 资格

12、核查了附条件上市、Fast Track 相关法规、指导文件

13、核查了发行人 ZS-01-306、ZS-01-307、ZS-01-308 试验方案或试验预方案

14、访谈了曾任药审中心药品注册技术审查委员的行业专家、曾任职于药审中心生物统计学部的行业专家

15、访谈了从事生物统计学在医学领域的应用研究的副教授、统计分析 CRO 公司副总裁

16、访谈了中国工程院院士肿瘤药理专家，以及首都医科大学附属朝阳医院、首都医科大学附属北京安贞医院、中国医学科学院阜外医院的心衰领域临床专家

三、保荐机构核查结论及其依据、理由

1、经核查发行人及第三方发表的纽兰格林对心肌细胞作用机制相关的论文和文献综述，以及与纽卡定[®]相同作用机制的心衰在研药物情况，发行人纽卡定[®]作用机制在科学界受到认可，在产业界亦有其他公司正在开展相关研究。

2、经核查发行人纽卡定[®]在中国、美国获得的临床批件、发行人临床试验安全性报告及严重不良反应报告、核查了发行人既往临床试验报告、临床试验数据统计报告、临床试验数据统计表，发行人纽卡定[®]具有良好的安全性，并在中美两地获批开展 III 期临床试验。

3、经核查近年来达到主要终点的心衰领域 III 期确证性临床试验相关资料、数据及报告，发行人纽卡定[®]ZS-01-305 试验与诺欣妥、达格列净确证性 III 期试验的全因死亡风险相对降低幅度相近，但发行人 III 期死亡率试验的样本量远低于上述药品的国际大型死亡率试验。

4、经核查发行人协变量亚组分析报告、关于亚组分析的相关文献及案例、纽卡定[®]作用机制相关文献，基于亚组分析选择目标人群是行业中惯用的研发方式，发行人通过基于协变量的亚组分析找到了目标人群，符合纽卡定[®]作用机制，并在既往试验中体现出一致性地降低死亡风险的效果。

5、经核查关于临床试验成功概率、生物标记物指导的临床试验设计相关的文献，大数据显示临床 III 期阶段大分子药物成功概率已达 71.7%，同时生物标志物指导的临床试验设计可以相对提升试验成功的概率。

6、经核查 ZS-01-308 试验方案、ZS-01-206 试验报告、发行人与药审中心沟通会议纪要，ZS-01-308 试验方案是基于既往 ZS-01-206 试验放大样本的重复验证设计，发行人与药审中心已就 ZS-01-308 方案的研究设计和终点指标达成一致。

7、经核查，发行人与药审中心的沟通会议纪要、审批意见通知件、发行人获

得的 Fast Track 资格以及附条件上市和 Fast Track 相关法规、指导文件，同时经访谈行业统计学、药理学与临床领域及曾任药审中心药品注册技术审查委员的行业专家、曾任职于药审中心生物统计学部的行业专家，认为既往临床试验结果所表现的趋势是正向的，纽卡定®具备成药可能性。

问题 2.关于在研竞品

根据招股说明书披露，公司核心产品纽卡定®拥有全新作用机制，可以与现有标准治疗组成联合用药，从而对目标心衰患者起到更显著的疗效，因此发行人核心产品纽卡定®不与现有已上市及有望近期上市的治疗心衰产品形成直接竞争关系。此外，公司核心产品纽卡定®属于潜在的国际首创新药(First-in-Class)，拥有完善的专利保护体系，若公司核心产品纽卡定上市后，其在专利保护期内面临的潜在竞争风险较小。

公开资料显示，9月28日，拜耳在中国的心衰新药 vericiguat 片上市申请按“临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药”拟纳入优先审评。Vericiguat 是一种口服、每日一次、首个可溶性鸟苷酸环化酶直接刺激剂，适用于症状性慢性心力衰竭成人患者（射血分数<45%且发生过心力衰竭加重）。Vericiguat 已在多国提交了上市申请。

请发行人说明：（1）就纽卡定®和 Vericiguat 在分子结构、作用机理、给药方式、适应症人群、临床进展、已有临床试验结果、上市申请情况、审批进度等方面作全面对比分析；（2）发行人产品纽卡定®和 Vericiguat 等在研和已上市产品有相同适应症，作用靶点不相同，纽卡定®可以与现有标准治疗组合用药，能否充分说明发行人产品与现有已上市产品和近期有望上市产品不构成直接竞争关系，招股说明书关于“发行人核心产品市场竞争情况”的表述是否准确；（3）结合药品审评相关政策说明 Vericiguat 提交上市申请并纳入优先审评对发行人产品未来上市审评（包括申请附条件上市、纳入优先审评）有无不利影响。请发行人结合相关问题的回复进一步更新、完善招股说明书关于产品市场竞争情况的披露及相关风险揭示、重大事项提示。

【回复】

一、发行人说明

(一) 就纽卡定®和 Vericiguat 在分子结构、作用机理、给药方式、适应症人群、临床进展、已有临床试验结果、上市申请情况、审批进度等方面作全面对比分析

1、分子结构

纽卡定®	Vericiguat
生物大分子（61 个氨基酸，3 个二硫键）	化学小分子

2、作用机理

作用机理	纽卡定®	Vericiguat
药物靶点	ErbB4/2	sGC
作用机理	结合 ErbB4 受体，介导 ErbB4/2 异源二聚体形成，激活心肌细胞内一系列下游信号，通过 cMLCK-MLC2V 途径改善心肌结构，加强收缩/舒张功能；通过 PP1/2-PLB(P)-SERCA2a 途径加速肌浆网对钙离子的再摄取，改善心肌细胞的收缩/舒张性能	通过稳定 NO-sGC 的结合，从而使 sGC 对内源性一氧化氮（NO）更加敏感；并且还可不依赖于 NO 直接激活 sGC；激活的 sGC 信号通路促进环磷酸鸟苷（cGMP）的合成，调节心脏和血管的功能

3、给药方式

纽卡定®	Vericiguat
静脉给药/皮下给药（第 1-10 天每天 10/8 小时滴注，在第 3-25 周每周一次推注）	口服（每日一次）

4、适应症人群

纽卡定®	Vericiguat
慢性收缩性心衰（LVEF≤40%，NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP ≤1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP ≤4000 pg/mL）	慢性收缩性心力衰竭患者（LVEF<45%，NYHA II-IV 级，6 个月内发生过心衰入院或 3 个月内进行过利尿剂静脉治疗）

注：由于此两种在研新药目前均未获批上市，尚未有药品说明书记载的药物适应症，此处为两种在研药物临床 III 期研究的患者主要入组标准

5、临床进展

纽卡定®重要临床进展如下：纽卡定®慢性收缩性心力衰竭适应症的研发处于临

床 III 期试验阶段，中国的生存获益确证性临床 III 期试验（ZS-01-306）已启动，针对中国申请附条件上市需补充的心功能试验方案（ZS-01-308）已与药审中心沟通确定并启动，国际多中心临床 III 期试验（ZS-01-307）正在与 FDA 沟通确定方案。

Vericiguat 重要临床进展情况如下：2016 年 9 月，拜耳宣布启动 Vericiguat III 期确证性临床试验 VICTORIA，并于 2018 年 12 月入组完成；2019 年 11 月，拜耳和 Merck 宣布 Vericiguat 在心衰患者中的 III 期试验 VICTORIA 达到主要终点。

6、已有临床试验结果

主要临床试验结果总结如下：

纽卡定®	Vericiguat
三个死亡率试验合并分析结果显示受试者年全因死亡风险相对降低幅度为 9.66% (P>0.05)；对特定亚群患者（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP ≤1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP ≤4000 pg/mL）三个试验中分别降低 86.1% (P=0.024)、71.7% (P=0.271) 和 63.9% (P=0.038)，合并分析相对降低幅度达到 73.7% (P=0.0006)。	可以延长受试者心血管死亡或者心衰再入院的时间，有效降低的心血管死亡和心衰再入院的风险，相对降低幅度为 10% (P=0.019)；全因死亡率下降 4.2% (P=0.38)

纽卡定®已有临床试验结果包括：

(1) 国内外开展的 II 期试验反复显示了纽卡定®对预设终点指标心脏泵血功能的改善，0.6 μg/kg 剂量下有显著提高左心室射血分数（LVEF）且逆转心室重构的作用。

(2) 基线期 NT-proBNP 水平与纽卡定®降低死亡风险的幅度存在客观的相关性：基线期 NT-proBNP 水平越低，纽卡定®降低死亡风险的幅度越大，且两者的相关性统计显著，这种相关性与纽卡定®受体表达量随心衰进程加重而降低的机制一致。纽卡定®对不同性别的受试者降低死亡风险的作用存在差异，对女性受试者更为显著。

(3) 已开展的三个以全因死亡率为终点指标的独立临床试验（ZS-01-209、ZS-01-301、ZS-01-305）结果显示：纽卡定®对全体入组受试者（NYHA II-IV 级，含重度心衰患者）年全因死亡风险相对降低幅度为 9.66%，降低较安慰剂组不具显著性，同时显示纽卡定®可能增加 NYHA IV 级心衰患者死亡风险；但对特定亚群患者（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP ≤1700 pg/mL，女性受试者 NT-

proBNP \leq 4000 pg/mL) 具有大幅降低死亡风险的效果, ZS-01-209/301/305 三个方案中分别降低 86.1% (P=0.024)、71.7% (P=0.271) 和 63.9% (P=0.038), 合并分析中纽卡定®对特定亚群患者死亡风险的相对降低幅度达到 73.7%, 达到统计学极显著 (P=0.0006)。

Vericiguat 已有临床试验结果包括:

(1) II 期试验 SOCRATES-REDUCED 主要结果: 未达到主要临床终点指标 (NT-proBNP 的改善)。但是在亚组分析中发现, Vericiguat 能显著改善受试者 NT-proBNP 水平, 且在不同的剂量组中发现 NT-proBNP 的下降和剂量存在依赖关系 (P=0.0174)。

(2) II 期试验 SOCRATES-PRESERVED 主要结果: 未达到主要临床终点指标 (NT-proBNP 和左心房容积 LAV 的改善)。探索性终点指标堪萨斯城心肌病问卷调查 (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) 的结果提示, 患者的生活质量有所改善。

(3) III 期试验 VICTORIA 主要结果: 该研究达到了主要终点 (心血管死亡或者心衰再入院), 在已有心衰治疗药物的基础上, Vericiguat 可以延长 HFrEF 受试者心血管死亡或者心衰再入院的时间, 有效降低的心血管死亡和心衰再入院的风险, 相对降低幅度为 10% (P=0.019)。次要终点指标中, 用药组相比安慰剂组在心血管死亡率、全因死亡率、心衰再入院率均未达到统计学差异; 但是合并心衰入院率较安慰剂组降低 9%, 具有统计学差异 (P=0.02), 次要复合终点指标全因死亡率或心衰再入院率较安慰剂组降低 10%, 具有统计学差异 (P=0.02)。

7、上市申请情况及审批进度

2020 年 4 月, 发行人与国家药品监督管理局药品审评中心召开沟通交流会议, 就纽卡定®的心功能确证性临床研究方案进行了讨论, 双方就心功能补充试验 (ZS-01-308) 的试验设计及终点指标达成一致。ZS-01-308 试验将以替代终点指标 LVESVI 作为主要终点, 以目标亚组 (II-III 级收缩性心衰, 男性受试者 NT-proBNP \leq 1700 pg/mL, 女性受试者 NT-proBNP \leq 4000 pg/mL) 为入组人群。会议明确 “若该试验再次证明本品可明显改善心脏功能, 申请人可申请附条件批准上市, 同时继续进行 ZS-01-306 临床试验”。在针对国际市场的开发方面, 纽卡定®用于

慢性收缩性心衰开发已获得美国 FDA 授予快速通道（Fast Track）资格，公司预计将于 2020 年内与 FDA 确定国际多中心临床 III 期试验（ZS-01-307）方案。

Vericiguat 的上市申请情况见下表：

申请地	申请进展
中国	2020 年 8 月 28 日药审中心公示 Vericiguat 片的上市申请获受理；2020 年 9 月 28 日 Vericiguat 片上市申请拟纳入优先审评
美国	2020 年 7 月 16 日，FDA 接受 Vericiguat 的新药申请（NDA）并授予了优先审查（Priority Review）
欧洲、日本	2020 年 6 月 5 日，拜耳宣布在欧盟和日本提交 Vericiguat 的新药上市申请

（二）发行人产品纽卡定®和 Vericiguat 等在研和已上市产品有相同适应症，作用靶点不相同，纽卡定®可以与现有标准治疗组合用药，能否充分说明发行人产品与现有已上市产品和近期有望上市产品不构成直接竞争关系，招股说明书关于“发行人核心产品市场竞争情况”的表述是否准确

药物经济学研究一般认为，药品的直接竞争存在于具有同样或类似作用机制（in-class）的药物之间。在临床应用上，如果药品作用机制不同，为了使患者获得更好的疗效，可以叠加使用，相互不存在替代关系，因此不构成直接竞争关系。例如，心衰用药依那普利与作用机制同样（同为 ACEi 类如卡托普利、雷米普利）或类似（如缬沙坦、氯沙坦等 ARB 类；缬沙坦-沙库必曲（诺欣妥）等 ARNi 类）的药物具有直接竞争关系，临床上仅会选择其中之一使用；而同为心衰用药、作用机制不同的 β 受体拮抗剂类、利尿剂类、强心苷类等药物具有 ACEi 类药物所不具有的医疗价值，因此不具有直接竞争关系，临床上可以叠加使用。

慢性收缩性心衰市场现有药品（ACEi 类、ARB 类、ARNi 类、MRA 类、β 受体拮抗剂类、强心苷类、利尿剂类、降心率药伊伐布雷定、SGLT2i 类）和有望近期上市的 Vericiguat（sGC 激动剂）、Omecamtiv mecarbil，与发行人核心产品纽卡定®作用机制均不相同。同时，纽卡定®作为针对心肌细胞治疗药物，不同于以往以排钠利尿、抑制神经内分泌、扩张血管为主的治疗原理，现有临床试验结果是在叠加标准治疗的基础上的进一步疗效，可与其他药品联合使用。因此其与已有药物或预计近期上市药物均不形成直接竞争关系。

虽然不同机制药品可以叠加使用，但在实际应用中可能因患者支付能力、医生处方习惯等因素存在间接竞争关系。因此发行人在招股说明书“重大事项提示”之

“一、发行人核心产品单一且存在研发、生产及商业化方面的风险”之“（二）核心产品纽卡定®收缩性心衰适应症存在研发、生产及商业化方面的风险”补充披露如下：

“3、核心产品上市后将面临市场竞争风险

新药的开发和商业化面临激烈的市场竞争，纽卡定®获批上市后，将可能面临来自跟随型药物（Me-too 或 Me-better）、仿制药、技术进步、替代疗法、其他新药物等多种因素形成的竞争。

在慢性收缩性心力衰竭全球在研管线中，已有 Cimaglermin（临床 I 期）和 JK-07（临床 I 期尚未招募）两项产品与纽卡定®作用机制相同，若其成功上市，将可能导致直接竞争。同时，不排除其他竞争者研发结构及功效类似的药品并申请上市，形成直接竞争。

慢性收缩性心衰市场现有药品（ACEi 类、ARB 类、ARNi 类、MRA 类、 β 受体拮抗剂类、强心苷类、利尿剂类、降心率药伊伐布雷定、SGLT2i 类）和有望近期上市的 Vericiguat（sGC 激动剂）、Omecamtiv mecarbil，与发行人核心产品纽卡定®作用机制均不相同。同时，纽卡定®作为针对心肌细胞治疗药物，不同于以往以排钠利尿、抑制神经内分泌、扩张血管为主的治疗原理，现有临床试验结果是在叠加标准治疗的基础上的进一步疗效，可与其他药品联合使用。因此其与已有药物或预计近期上市药物均不形成直接竞争关系。

虽然不同机制药品可以叠加使用，但在实际应用中可能因患者支付能力、医生处方习惯等因素存在间接竞争关系。以 ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂三类药物为基础的联合用药（“金三角”）是目前国际心衰治疗指南推荐的标准治疗方案。2015 年上市的诺欣妥（Entresto）可作为“金三角”中 ACEI/ARB 类药品的替代药品，与 ACEI 相比，具有更好的临床效果。若未来有其他新药可作为标准疗法中某一类产品的替代药品，并比原有药品拥有更好的疗效，心力衰竭标准治疗方案的疗效将进一步提升。同时，目前标准疗法中的药品（包括诺欣妥）大部分为口服药，而纽卡定®为静脉或皮下给药，需在第 1-10 天每天 10 小时连续给药，给药便利性低于口服药。此外，“金三角”类药品价格低廉，诺欣妥已纳入国家医保谈判目录，纽卡定®未来一定时间内治疗成本可能高于标准疗法。因此，标

准治疗方案疗效的提升或价格的降低可能会导致患者对纽卡定®需求降低，进而影响纽卡定®的市场空间。

此外，全球医药制造和生物技术公司正在寻求新的慢性心力衰竭治疗方式。随着新药的推出和先进技术的变革，同时竞争对手可能拥有更雄厚的财务、研究及其他资源、更灵活的定价、更大的营销力度、更高的品牌知名度以及更多的后期临床开发的候选药物，若公司无法投入较多的资金、人力资源以进行市场推广并获得广泛市场认可，公司的业务经营和业绩将受到不利影响。”

发行人在招股说明书“第四节 风险因素”之“四、市场竞争风险”之“（一）直接竞争风险”补充披露如下：

“在慢性收缩性心力衰竭全球在研管线中，已有 Cimaglermin（临床 I 期）和 JK-07（临床 I 期尚未招募）两项产品与纽卡定®作用机制相同，若其成功上市，将可能导致直接竞争。同时，不排除其他竞争者研发结构及功效类似的药品并申请上市，形成直接竞争。

公司新药专利陆续到期后，对公司产品的保护力度将减弱，市场上可能会出现公司产品的仿制药。仿制药的价格通常显著低于原研药，支付能力较低的病人会倾向于选择仿制药，从而分流一部分支付能力有限的患者群体，会对公司产品的市场份额造成影响。

慢性收缩性心衰市场现有药品（ACEi 类、ARB 类、ARNi 类、MRA 类、 β 受体拮抗剂类、强心苷类、利尿剂类、降心率药伊伐布雷定、SGLT2i 类）和有望近期上市的 Vericiguat（sGC 激动剂）、Omecamtiv mecarbil，与发行人核心产品纽卡定®作用机制均不相同。同时，纽卡定®作为针对心肌细胞治疗药物，不同于以往以排钠利尿、抑制神经内分泌、扩张血管为主的治疗原理，现有临床试验结果是在叠加标准治疗的基础上的进一步疗效，可与其他药品联合使用。因此其与已有药物或预计近期上市药物均不形成直接竞争关系。

虽然不同机制药品可以叠加使用，但在实际应用中可能因患者支付能力、医生处方习惯等因素存在间接竞争关系。”

（三）结合药品审评相关政策说明 Vericiguat 提交上市申请并纳入优先审评对发行人产品未来上市审评（包括申请附条件上市、纳入优先审评）有无不利影

响

根据审评审批相关法规、指导意见，针对同一适应症不同结构的药物，其未来上市审评审批不受其他药物被监管机构受理上市申请、被纳入优先审评、或批准上市的影响。

发行人核心产品纽卡定®与 Vericiguat 结构不同，作用机制不同。根据 Vericiguat 临床试验数据，预计 Vericiguat 的上市不会改变心力衰竭领域具有未满足的临床需求这一事实，因此不影响纽卡定®申请附条件上市及纳入优先审评的基本条件。因此 Vericiguat 提交上市申请并纳入优先审评对发行人产品未来上市审评（包括申请附条件上市、纳入优先审评）并无不利影响。

问题 3.关于生物标志物 NT-proBNP

根据招股说明书披露和问询回复，研究显示心衰生物标志物 NT-proBNP 水平与心衰患者 1 年期死亡风险显著正相关：NT-proBNP 水平从 450 至 4000pg/mL 的心衰患者，其对应的 1 年期全因死亡率约为 5%到 15%以上。纽卡定®目标患者为 NYHAII-III 级，男性 NT-proBNP≤1700pg/mL，女性 NT-proBNP≤4000pg/mL。

请发行人进一步说明：（1）NT-proBNP 与心衰的关系，正常人群和心衰患病人群、不同性别人群该指标的平均水平和范围；（2）发行人从前期临床试验结果筛选出男性 NT-proBNP≤1700pg/mL，女性 NT-proBNP≤4000pg/mL 作为目标亚组并进行统计学分析的过程，是否仅有该亚组的事后分析呈现“显著”的结果，该分析结果为假阳性的可能性；（3）目标亚组男性和女性患者 NT-proBNP 指标差异较大的原因、合理性，是否有科学解释；（4）在国内外新药临床审批上，是否有类似案例，总体样本显示临床试验结果未达统计学显著，通过亚组分析取得药品上市许可。请发行人结合相关问题的回复进一步更新、完善招股说明书关于主要产品情况的披露内容，并完善相关风险揭示、重大事项提示。

【回复】

一、发行人说明

（一）NT-proBNP 与心衰的关系，正常人群和心衰患病人群、不同性别人群该指标的平均水平和范围

NT-proBNP（即氨基端脑钠肽前体）是近年来逐渐在心衰诊疗中开始普遍应用的生物标记物，于 2014 年开始被中国心衰临床指南作为最高等级（I 类 A 级）推荐用于心衰的诊断、筛查和预后评估。心衰患者 NT-proBNP 水平越高，通常提示其心衰程度更严重，预后越差。正常人群 NT-proBNP 水平一般应在 125pg/mL 以下。

查阅公开数据对慢性收缩性心衰患者基线期 NT-proBNP 的统计（含 DAPA-HF、PARADIGM-HF、COPERNICUS 三项大型临床试验和另八项临床研究）显示，对于 NYHA II-IV 级收缩性心衰，NT-proBNP 中位数约在 1400pg/mL 左右，四分之一位数到四分之三位数范围约为 700-4000pg/mL。

性别方面，依据大型临床研究（n=3,916 人），慢性收缩性心衰患者（NYHA II-IV 级）NT-proBNP 水平平均值为 895（375-1,985）pg/mL（括号内数值表示四分之一位数到四分之三位数，下同），其中男性、女性均值分别为：876（368-1,940）、984（406-2,291）pg/mL。

（二）发行人从前期临床试验结果筛选出男性 NT-proBNP \leq 1700pg/mL，女性 NT-proBNP \leq 4000pg/mL 作为目标亚组并进行统计学分析的过程，是否仅有该亚组的事后分析呈现“显著”的结果，该分析结果为假阳性的可能性

1、发行人从前期临床试验结果筛选出男性 NT-proBNP \leq 1700pg/mL，女性 NT-proBNP \leq 4000pg/mL 作为目标亚组并进行统计学分析的过程

（1）协变量分析显示纽卡定[®]对心衰病情较轻患者效果更好，其中基线期 NT-proBNP 与疗效的相关性达到统计学显著

发行人共设定 7 项协变量进行协变量分析，7 项协变量均一致指向纽卡定[®]对病情较轻的亚组治疗效果更好，其中基线 NT-proBNP、LVEF 和六分钟步行距离 3 项协变量的轻病亚组显示出显著性治疗效果；在此之中，基线 NT-proBNP 作为生物标志物相对客观，发行人进一步统计分析显示：纽卡定[®]降低死亡风险的效果与基线期 NT-proBNP 水平呈负相关性，且在不同 NT-proBNP 分层下该效果的相关性达到统计显著。因此发行人在后续分析中选取 NT-proBNP 作为目标亚组的筛选指标。

具体情况如下表所示：

协变量	n (死亡数) / N (总数) (%)		HR (95%CI)	P 值	
	纽卡定®组	安慰剂组			
全体	80/728 (11.0)	77/633 (12.2)	0.927 (0.678-1.267)	0.634	
基线期 NT-proBNP	≤1700 pg/mL	7/349 (2.0)	21/332 (6.3)	0.315 (0.134-0.742)	0.005
	1700-4000pg/mL	37/238 (15.5)	29/190 (15.3)	1.049 (0.645-1.706)	0.846
	>4000pg/mL	30/95 (31.6)	22/81 (27.2)	1.316 (0.759-2.282)	0.326
年龄	<65 岁	51/551 (9.3)	60/516 (11.6)	0.792 (0.545-1.150)	0.219
	≥65 岁	29/177 (16.4)	17/117 (14.5)	1.267 (0.696-2.305)	0.438
基线期 LVEF	≥35%	10/219 (4.6)	25/213 (11.7)	0.391 (0.188-0.814)	0.012
	<35%	69/505 (13.7)	52/418 (12.4)	1.133 (0.791-1.624)	0.495
基线期 NYHA	II/III 级	55/639 (8.6)	69/578 (11.9)	0.730 (0.512-1.040)	0.082
	IV 级	25/89 (28.1)	8/55 (14.5)	2.148 (0.969-4.764)	0.060
基线期 6 分钟步行距离	≥400m	5/212 (2.36)	17/195 (8.72)	0.261 (0.096-0.708)	0.0038
	<400m	69/489 (14.11)	56/425 (13.18)	1.145 (0.805-1.629)	0.4597
基线期生活质量指数 (QoL)	<45	21/368 (5.7)	33/365 (9.0)	0.635 (0.367-1.097)	0.104
	≥45	57/346 (16.5)	44/256(17.2)	0.991 (0.669-1.468)	0.963

注：HR 为风险比，即试验组中发生事件的概率与对照组中发生事件的概率之间的比较，在此次分析中，其值小于 1 则代表试验组较安慰剂组死亡风险下降，且越接近 0，下降幅度越大，其值大于 1 则代表试验组较安慰剂组死亡风险提升，且其值越大，提升幅度越大；95%CI 为在 95% 置信区间内的数值范围；生活质量指数为明尼苏达州心衰患者生活调查表 (MLHFQ) 得分，每个项目均以 0 到 5 分进行评分，因此总得分可能在 0 到 105 之间，得分越高表明与健康相关的生活质量受到的损害越大；P 值加粗代表统计学显著

(2) 协变量分析显示纽卡定®对女性降低死亡风险的效果更好，在男女亚组中基于 NT-proBNP 进一步分析，确定目标人群

基于性别的协变量分析显示，女性使用纽卡定®后其死亡风险降低的效果相较于男性更好。因此发行人基于基线 NT-proBNP 的中位数 (1700 pg/mL) 和四分之三位数 (4000 pg/mL) 对男性和女性进行分层分析，结果显示：全体男性并未体现出获益，仅≤1700 pg/mL 亚组体现出大幅降低死亡风险的效果，P=0.0865；女性全体、≤4000 pg/mL 亚组和≤1700 pg/mL 亚组均体现出大幅降低死亡风险的效果，尤其≤4000 pg/mL 亚组中纽卡定®组未发生一例死亡，P=0.0003。

综合以上结果，目标人群选定为 NYHA II-III 级，男性 NT-proBNP≤1700 pg/mL，女性 NT-proBNP≤4000 pg/mL。

具体结果如下表所示：

		n (死亡数) / N (总数) (%)		HR (95%CI)	P 值
		纽卡定®组	安慰剂组		
全体		80/728 (11.0)	77/633 (12.2)	0.927 (0.678-1.267)	0.634
男	全体	68/560 (12.1)	53/484 (11.0)	1.137 (0.7959-1.626)	0.4797
	≤4000 pg/mL	31/405 (7.7)	24/360 (6.7)	1.168 (0.6878-1.983)	0.5658
	≤1700 pg/mL	7/268 (2.6)	14/249 (5.6)	0.4729 (0.2009-1.113)	0.0865
女	全体	12/168 (7.1)	24/149 (16.1)	0.4428 (0.2300-0.8526)	0.0148
	≤4000 pg/mL	0/118 (0.0)	12/115 (10.4)	0.1251 (0.04031-0.3882)	0.0003
	≤1700 pg/mL	0/81 (0.0)	7/83 (8.4)	0.1336 (0.03035-0.5878)	0.0077

(3) 目标亚组在单独试验以及合并分析中体现出一致的降低死亡风险的趋势

发行人对目标亚组进行分析，发现其在 ZS-01-209/301/305 三个方案中较安慰剂组死亡风险分别降低 86.1% (P=0.024)、71.7% (P=0.271) 和 63.9% (P=0.038)，合并分析中纽卡定®对目标亚组患者死亡风险的相对降低幅度达到 73.7%，达到统计学极显著 (P=0.0006)。

2、是否仅有该亚组的事后分析呈现“显著”的结果

基于其他协变量的亚组分析显示从各个指标来看，均有病情越轻效果越好的趋势，除已选定亚组 (NYHA II-III 级，男性 NT-proBNP ≤ 1700 pg/mL，女性 NT-proBNP ≤ 4000 pg/mL) 外，存在其他亚组的结果达到显著，例如 NT-proBNP ≤ 1700 pg/mL 亚组 (P=0.005)、LVEF ≥ 35% 亚组 (P=0.012) 以及基线期 6 分钟步行距离 ≥ 400m 亚组 (P=0.0038)。

3、该分析结果为假阳性的可能性

依据 2020 年药审中心颁布的《药物临床试验亚组分析指导原则 (征求意见稿)》，亚组分析结果的可信度评估包括但不限于以下几个方面：①定义亚组的变量具有生物学上的合理性，即对患者的预后或治疗应答的预测有科学依据；②亚组分析结果的可重现性，即在相同或相似条件下的其他临床研究中，具有相同或相似的亚组效应；③先验知识的可靠性，即源于外部数据和文献报告的亚组分析结果具有一定的科学依据。

虽然事后亚组分析存在假阳性的可能性，但纽卡定®基于基线期协变量的亚组

分析均显示其对病情较轻的病人效果更好，且这一发现与纽卡定®作用机制相吻合，因此目标亚组定义具有生物学上的合理性；目标亚组在单独试验以及合并分析中又反复体现出一致的趋势，因此具有可重现性；此外，由于纽卡定®为在研首创新药，并无相同机制临床试验成功的药品的先验知识，因此先验知识的可靠性并不适用于纽卡定®。上述因素使该分析结果存在假阳性的概率相对降低。

（三）目标亚组男性和女性患者 NT-proBNP 指标差异较大的原因、合理性，是否有科学解释

基于男女心衰患者 NT-proBNP 指标的均值和范围未有明显差异，纽卡定®目标亚组男性患者 NT-proBNP 指标 (≤ 1700 pg/mL) 低于女性患者 (≤ 4000 pg/mL) 是因为发行人对临床试验结果分析观察到纽卡定®对女性患者的疗效优于男性患者（对于 NT-proBNP 值在 1700 至 4000 pg/mL 的患者，发行人在临床试验中仅观察到了女性患者在纽卡定®治疗后的明显获益），可能的原因如下：

1、纽卡定®的药效存在性别差异可能与作用机理相关

根据相关文献，现有研究显示包括心肌结构，心肌钙流循环和能量代谢等在内的纽卡定®主要作用环节都受到雌性激素的直接影响，因此纽卡定®疗效在不同性别间出现差异可能与男女生理基础差异有关；同时，已有研究发现逆转心室重构现象（纽卡定®可改善的心功能指标之一）在女性慢性收缩性心衰患者中更为常见，这也可能是女性患者对纽卡定®治疗获益更明显的原因。

2、除纽卡定®外，科学综述显示多种心衰治疗药物的药效均存在性别差异

依据研究文献，既往多个国际大型心衰临床研究（CIBIS-II、MERIT-HF、COPERNICUS、PARADIGM-HF 及 PARAGON-HF 等）结果也存在性别差异。例如：诺欣妥针对慢性收缩性心衰的临床 III 期 PARADIGM-HF 试验中女性受试者降低复合终点风险的幅度高于男性受试者，其针对慢性舒张性心衰的 PARAGON-HF 试验中只有女性受试者复合终点显示出了明显获益；奈必洛尔（nebivolol，一种 β 受体阻滞剂）在试验 SENIORs 中发现，其对于女性受试者降低复合终点风险的幅度高于男性受试者。虽然其他心衰药物观察到药效存在性别差异，大型药厂并未对不同性别设置不同的入组标准；但发行人基于资金考虑而采取的开发策略不同于大型药厂，发行人为了使样本量缩小至可承担的量级需挑选出获益最显著人群，因此

对不同性别设置了不同的入组标准。

综上所述，纽卡定®目标亚组男性和女性患者 NT-proBNP 指标存在较大差异具有合理性。

（四）在国内外新药临床审批上，是否有类似案例，总体样本显示临床试验结果未达统计学显著，通过亚组分析取得药品上市许可

通过亚组分析筛选出目标人群，指导后续临床试验的设计，是医药领域常见的研发方式。在国内外新药临床审批上，有类似案例在总体样本显示临床试验结果未达统计学显著，通过亚组分析指导后续试验设计并完成后取得药品上市许可。部分案例如下：

案例一、伊伐布雷定：主要用于治疗心绞痛及慢性心衰，其针对稳定期冠心病且 LVEF<40%患者的 III 期临床试验 BRAUTIFUL 主要终点指标未达统计学显著，后续申办方发现对于心率大于 70 次/min 的亚组患者，伊伐布雷定可以显著降低其次要终点指标的发生率（HR=0.64，P=0.001）。在随后开展的 III 期临床试验 SHIFT 将研究对象调整为 NYHA II-IV 级、LVEF≤35%且心率大于等于 70 次/min 的患者，在标准治疗基础上，随机接受伊伐布雷定或安慰剂治疗。结果显示，伊伐布雷定组与安慰剂组对比，主要终点心血管死亡和心衰再入院率相对降低 18%（P<0.0001），次要终点指标心衰死亡率相对降低 26%（P=0.014），心衰再入院率相对降低 26%（P<0.0001）。2015 年，FDA 批准伊伐布雷定上市，用于心律大于等于 70 次/min、伴有心脏收缩功能障碍的 NYHA II-IV 级慢性心力衰竭患者，以减少因心力衰竭恶化而导致的住院治疗。

案例二、Ramucirumab(anti-VEGF2)：主要用于治疗胃癌、肺癌、大肠癌、肝癌等肿瘤疾病，针对扩展适应症至肝癌的 III 期试验显示，主要终点总生存期 OS 无统计学差异（HR=0.86，P>0.05），但针对该 III 期研究的回顾性亚组分析发现：受试者中基线期甲胎蛋白（AFP）≥400ng/mL 的亚群效果更优，HR=0.67。因此，针对 AFP≥400ng/mL 患者设计并进行了 III 期研究，亚组分析结果在该试验中成功得到重复，2019 年肝癌适应症获得 FDA 批准。

案例三、Gefitinib(EGFR-TKi)：主要用于治疗非小细胞肺癌（NSCLC），对 ISEL 试验的回顾性亚组分析发现：亚洲人种亚组存活期中位数更长，在这一亚组

分析结果指导下，针对亚裔受试者的 IPASS 试验研究成功，并于 2005 年在中国上市。后续通过回顾性亚组分析进一步发现：受试者中表皮生长因子受体（EGFR）阳性突变亚组效果更好，因此，针对 EGFR 突变 NSCLC 患者设计了 IFUM 试验，并取得了研究成功：客观缓解率（ORR）延长近 70%，无进展生存期（PFS）延长 9.7 个月。药物于 2015 年获美国 FDA 批准为 EGFR 突变 NSCLC 的一线治疗用药。

二、招股说明书完善

根据上述说明，发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“1、纽卡定®（重组人纽兰格林，recombinant human Neuregulin-1）”之“（3）纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）”之“3）药物研究进展”中更新完善如下：

“公司对临床试验结果进行协变量分析，7 项协变量分析均一致指向纽卡定®对病情较轻的亚组治疗效果更好，其中基线 NT-proBNP、LVEF 和六分钟步行距离 3 项协变量的轻病亚组显示出显著性治疗效果；其中基线 NT-proBNP 作为生物标志物相对客观，通过进一步统计分析显示：纽卡定®降低死亡风险的效果与基线期 NT-proBNP 水平呈负相关性，且在不同 NT-proBNP 分层下该效果的相关性达到统计显著。因此公司在后续分析中选取 NT-proBNP 作为目标亚组的筛选指标。在基于性别的协变量分析显示，女性使用纽卡定®后其死亡风险降低的效果相较男性更好。因此发行人基于基线 NT-proBNP 的中位数（1700 pg/mL）和四分之三位数（4000pg/mL）对男性和女性进行分层分析，结果显示：全体男性并未体现出获益，仅≤1700 pg/mL 亚组体现出大幅降低死亡风险的效果， $P=0.0865$ ；女性全体、≤4000 pg/mL 亚组和≤1700 pg/mL 亚组均体现出大幅降低死亡风险的效果，尤其≤4000 pg/mL 亚组中纽卡定®组未发生一例死亡， $P=0.0003$ 。

综合以上结果，公司将目标人群选定为 NYHA II-III 级，男性 NT-proBNP≤1700 pg/mL，女性 NT-proBNP≤4000 pg/mL。既往临床试验结果显示，纽卡定®对该特定亚群患者（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP≤1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP≤4000 pg/mL）具有大幅降低死亡风险的效果，ZS-01-209/301/305 三个方案中分别降低 86.1%（ $P=0.024$ ）、71.7%（ $P=0.271$ ）和 63.9%（ $P=0.038$ ），鉴于死亡风险下降幅度较大，在 ZS-01-209、301 试验中尽管样本量较小，但已经达到统计显著；合并分析中纽卡定®对特定亚群患者死亡风险的降低

幅度达到 73.7%，达到统计学极显著（ $P=0.0006$ ，如下图）。除该亚组外，也存在其他亚组的结果达到显著，例如 NT-proBNP ≤ 1700 pg/mL 亚组、LVEF $\geq 35\%$ 亚组以及基线期 6 分钟步行距离 ≥ 400 m 亚组。”

问题 4.药品采购

根据中国裁判文书网资料显示，2015 年至 2017 年，发行人曾向徐某与何某共同成立的哈灵公司购买戊巴比妥钠。经检验，哈灵公司卖给上述对象的戊巴比妥钠、民警从何某三下家李某处查扣的疑似“戊巴比妥钠”40 瓶均检出戊巴比妥成分。经南京市食品药品监督管理局认定，民警从何某三及其下家李某处查扣的白色粉末应按假药论处。根据国家食品药品监督管理局、公安部、国家卫生计生委《关于公布麻醉药品和精神药品品种目录的通知》的规定，戊巴比妥属第二类精神药品，同时目录所列品种包括其可能存在的盐和单方制剂，戊巴比妥钠的主要化学成分是戊巴比妥，是戊巴比妥的钠盐制剂，对中枢神经系统具有抑制作用，属于精神药品。精神药品的生产、经营、使用、储存等活动均由国家严格管理控制，生产、销售需要批准许可。

请发行人说明：发行人上述行为是否构成通过非法渠道采购管制类药品，是否违反相关规定；采购戊巴比妥钠的用途，是否用于动物实验、临床试验，对发行人相关实验数据和结果是否产生影响，或导致实验结果无效，对药物上市审批是否构成不利影响；发行人相关内控措施及执行情况，报告期内药品采购、使用的合法合规性。

请发行人律师核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）发行人上述行为是否构成通过非法渠道采购管制类药品，是否违反相关规定

发行人于 2014 年建成动物实验室并于 2015 年 3 月取得《实验动物使用许可证》（许可证号：SYXK（沪）2015-0003），于 2015 年至 2017 年自哈灵公司或其关联方采购戊巴比妥钠 130g 用于临床前药效学研究动物实验中的动物麻醉。根据江苏

省南京市中级人民法院做出的刑事判决书（（2019）苏 01 刑终 825 号）、案涉证据资料，哈灵公司及其关联方销售戊巴比妥钠系非法经营，在案的戊巴比妥钠由扣押机关予以没收、销毁，其后发行人不存在购买及使用戊巴比妥钠的情形。

根据《麻醉药品和精神药品品种目录》（2013 年版）的规定，戊巴比妥属于第二类精神药品，同时目录所列精神药品品种包括其可能存在的盐、单方制剂和异构体，发行人购买的戊巴比妥钠属于目录规定的精神药品。《麻醉药品和精神药品管理条例》（国务院令 第 666 号）第三十五条规定，科学研究、教学单位需要使用麻醉药品和精神药品开展实验、教学活动的，应当经所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准，向定点批发企业或者定点生产企业购买。第七十一条规定，该条例第三十四条、第三十五条规定的单位违反该条例的规定，购买麻醉药品和精神药品的，由药品监督管理部门没收违法购买的麻醉药品和精神药品，责令限期改正，给予警告；逾期不改正的，责令停产或者停止相关活动，并处 2 万元以上 5 万元以下的罚款。

因此发行人向哈灵公司采购戊巴比妥钠，违反了《麻醉药品和精神药品管理条例》（国务院令 第 666 号）的规定，构成通过非法渠道采购管制类药品。

但是，上海市公安局浦东分局张江派出所于 2020 年 10 月 12 日出具《证明》，证明发行人自设立至该证明出具之日未受到公安机关处以的任何行政处罚；发行人报告期内未受到食品药品监督方面的行政处罚；发行人未因上述违法行为受到任何行政处罚，且及时对相关违法行为予以整改；相关法律法规未认定发行人的上述违法行为属于情节严重。

因此，发行人上述违法行为不属于重大违法行为，对发行人本次发行上市不构成实质性法律障碍。

（二）采购戊巴比妥钠的用途，是否用于动物实验、临床试验，对发行人相关实验数据和结果是否产生影响，或导致实验结果无效，对药物上市审批是否构成不利影响

发行人采购戊巴比妥钠用于临床前药效学研究的动物实验，未用于临床试验。

戊巴比妥钠主要用于动物麻醉。在药效学试验中，动物麻醉是动物手术前的辅助环节，在药效学试验中主要起辅助作用，进行动物麻醉可以保证动物手术顺利进

行，同时可以减少动物疼痛以满足动物福利的要求，是动物实验中的通行做法。动物麻醉方式主要包括注射麻醉（如使用戊巴比妥钠、水合氯醛、氯胺酮等）和气体吸入麻醉。发行人使用上述非定点批发企业或定点生产企业购买的戊巴比妥钠可以实现动物麻醉的效果，不会对药效学试验数据和结果本身产生影响，亦不会导致试验结果无效。

发行人的核心产品纽卡定[®]（慢性收缩性心衰适应症）研发过程中，药效学研究已在临床前研究阶段完成（发行人于 2004 年 7 月 2 日取得注射用重组人组兰格林 I 期临床研究的临床试验批件，在此前已完成了临床前药效学研究），发行人并未使用自哈灵公司采购的戊巴比妥钠开展纽卡定[®]（慢性心衰适应症）的临床前药效学研究工作。因此，发行人使用上述戊巴比妥钠进行动物麻醉不会对纽卡定[®]的药物上市审批造成影响。

（三）发行人相关内控措施及执行情况，报告期内药品采购、使用的合法合规性

根据发行人制定的《采购管理制度》、《供应商管理制度》、《药理部实验动物用药物管理操作规程》（2018 年 7 月生效）、《麻醉药品和精神类药品采购、验收、储存、发放和销毁操作规程》（2018 年 1 月生效），发行人制定了采购麻醉药品和精神类药品的管理制度，从相关药品采购、验收、储存、发放和销毁的全操作流程对相关药品进行管理，确保其符合国家法律法规相关要求。相关制度要求包括在法律法规规定的具有经营资质的采购渠道中，筛选合格供应商，并按照法律法规规定的采购路径进行采购，药品货到即经双人验收，专库或专柜储存且需双人双锁管理，药品申领、使用、回收严格审批登记等。

因发行人相关采购人员对法规关于戊巴比妥钠药品和试剂相关规定的认知和理解存在错误，存在对于供应商资质核查不到位的情况。上述案件发生后，发行人根据相关法律法规的规定积极进行整改，完善并严格落实相关药品采购管理制度，确保通过正规渠道采购麻醉用药品或试剂，避免从没有资质的供应商处进行采购。

除发行人于报告期初采购戊巴比妥钠外，发行人报告期内药品采购、使用合法合规。

二、发行人律师核查过程

- 1、访谈发行人主管采购和动物学实验的副总经理；
- 2、查阅发行人采购戊巴比妥钠的采购订单、入库单、使用登记表；
- 3、查阅发行人采购相关的内控制度；
- 4、查阅发行人的相关情况说明；
- 5、登录中国裁判文书网查阅江苏省南京市鼓楼区人民法院、江苏省南京市中级人民法院关于哈灵公司、徐某及何某销售戊巴比妥钠案的刑事判决书；
- 6、登录药监局网站查阅麻醉药品和精神药品品种目录；
- 7、取得上海市公安局浦东分局张江派出所出具的《证明》；
- 8、查阅发行人自上海市公共信用信息服务平台查询的《法人公共信用信息查询报告》；
- 9、登录国家药监局、上海市药品监督管理局网站进行检索。

三、发行人律师核查结论

1、发行人向哈灵公司采购戊巴比妥钠，违反了《麻醉药品和精神药品管理条例》（国务院令 第 666 号）的规定，构成通过非法渠道采购管制类药品。上述违法行为不属于重大违法行为，对发行人本次发行上市不构成实质性法律障碍。

2、发行人采购戊巴比妥钠用于临床前药效学研究的动物实验，未用于临床试验。发行人使用上述非定点批发企业或定点生产企业购买的戊巴比妥钠不会对药效学试验数据和结果本身产生影响，亦不会导致试验结果无效。发行人使用上述戊巴比妥钠进行动物麻醉不会对纽卡定®的药物上市审批造成影响。

3、发行人制定了采购麻醉药品和精神类药品的管理制度，从相关药品采购、验收、储存、发放和销毁的全操作流程对相关药品进行管理，确保其符合国家法律法规相关要求。因发行人相关采购人员对法规关于戊巴比妥钠药品和制剂相关规定的认知和理解存在错误，存在对于供应商资质核查不到位的情况。上述案件发生后，发行人根据相关法律法规的规定积极进行整改，完善并严格落实相关药品采购管理制度，确保通过正规渠道采购麻醉用药品或试剂，避免从没有资质的供应商处进行采购。除发行人于报告期初采购戊巴比妥钠外，发行人报告期内药品采购、使用合法合规。

【保荐机构的总体意见】

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

（本页无正文，为上海泽生科技开发股份有限公司《关于上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函之回复报告》之签章页）

法定代表人、董事长：



MING DONG ZHOU (周明东)



上海泽生科技开发股份有限公司

2020年10月23日

发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函之回复报告》的全部内容，确认本回复中不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：



MING DONG ZHOU (周明东)

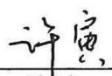
上海泽生科技开发股份有限公司

2020年10月23日



（本页无正文，为华金证券股份有限公司《关于上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函之回复报告》之签章页）

保荐代表人：



许寅



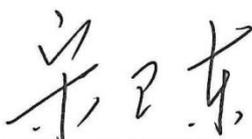
毕召君



保荐机构董事长声明

本人已认真阅读《关于上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函之回复报告》的全部内容，了解本回复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，本回复中不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：


宋卫东

