证券代码:688382 证券简称:益方生物 公告编号:2025-025

益方生物科技(上海)股份有限公司关于2024年年度报告的信息披露监管问询函的回复公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏,并对其内容的真实性、准确性和完整性依法承担法律责任。

益方生物科技(上海)股份有限公司(以下简称“公司”)于近日收到上海证券交易所下发的《关于益方生物科技(上海)股份有限公司2024年年度报告的信息披露监管问询函》(上证科创公函【2025】0228号)(以下简称“《问询函》”)。根据《问询函》的要求,公司与保荐机构中信证券股份有限公司(以下简称“保荐机构”)及年审会计师立信会计师事务所(特殊普通合伙)(以下简称“会计师”)对《问询函》所提及的事项进行了认真核查,现就《问询函》所涉及问题回复如下:

本回复中若出现总计数尾数与所列数值总和尾数不符的情况,均为四舍五入所致。本回复中所列示的包括但不限于收入、成本、投资等数据的相关测算和预计均不构成业绩承诺或盈利预测。如无特别说明,本回复中使用的简称或名词的释义与《益方生物科技(上海)股份有限公司2024年年度报告》一致。

问题1、关于经营业绩

年报显示,2024年公司实现部分技术授权和技术合作收入,对外授权产品贝福替尼、格索雷塞上市后销售亦带来部分销售提成收益,全年营业收入为16,879.04万元,营业成本为392.39万元,归母净利润为-24,020.38万元。此外,公司期末应收账款为16,534.16万元,毛利率披露为不适用。请公司:(1)区分产品、项目列示本期技术授权和技术合作收入、销售提成收益等收入的具体构成,并结合上述收入的确认时点及依据,说明是否符合企业会计准则相关规定。(2)说明本期营业成本的构成、形成原因及确认依据,以及毛利率披露为不适用的原因。(3)分别说明贝福替尼、格索雷塞自对外授权以来已触发的里程碑事项、付款节点、付款期限和实际支付进度,是否存在逾期付款情形,如是,请说明逾期金额、逾期原因及公司已采取的应对措施,以及相关应收账款的坏账准备计提是否充分。(4)分别说明贝福替尼、格索雷塞的市场空间、竞争格局、竞品销售情况和竞争优劣势等,并结合公司就该两款产品与被授权方签署的协议条款,包括但不限于里程碑节点、销售提成费率等,合理测算未来两年内公司预计可收到的里程碑款、销售提成等金额,说明是否存在收入规模下降或持续较小的风险,以及公司拟采取的改善经营业绩的措施。

回复:

一、公司说明

(一)区分产品、项目列示本期技术授权和技术合作收入、销售提成收益等收入的具体构成,并结合上述收入的确认时点及依据,说明是否符合企业会计准则相关规定

1、收入的具体构成

单位:万元

客户	产品	项目	收入确认时点	收入确认依据	2024年度营业收入
正大天晴药业集团股份有限公司(以下简称“正大天晴”)	格索雷塞	研发里程碑	1、许可产品2L NSCLC于2024年11月获得国家药监局附条件批准上市。 2、许可产品2L NSCLC MAH于2024年11月转移完成。	国家药品监督局颁发的格索雷塞片药品注册证书(证书编号:2024S02642)。	15,094.34
	格索雷塞	销售提成	根据正大天晴提供的2024年度格索雷塞销售收入确认销售提成	1、正大天晴提供的《特许权使用费报告》。 2、经正大天晴确认的销售收入及应收账款函证。	146.84
贝达药业股份有限公司(以下简称“贝达药业”)	贝福替尼	销售提成	根据贝达药业提供的2024年度贝福替尼销售收入确认销售提成	1、贝达药业提供的销售收入情况说明。 2、经贝达药业确认的销售收入及应收账款函证。 3、与贝达药业的访谈记录。	1,637.86
合计	-	-	-	-	16,879.04

2、相关收入确认的会计政策

对于技术授权和技术合作收入,本公司与客户订立合同,向客户授予知识产权许可,由于该项知识产权许可在合同中可单独识别,且客户能够从该知识产权许可与其自身已拥有的资源一起使用中受益,因此,技术授权构成单项履约义务。公司于合同开始日评估技术授权是否是一项单项履约义务。

本公司将因向客户转让知识产权而预期有权收取的对价金额作为交易价格,并根据合同条款,结合以往的商业惯例予以确定。

本公司向客户授予知识产权许可,确定该知识产权许可是在某一时段内履行还是在某一时点履行。同时满足合同要求或客户能够合理预期本公司将从事对该项知识产权有重大影响的活动,该活动对客户将产生有利或不利影响,且该活动不会导致向客户提供某项服务三项条件时,作为在某一时段内履行的履约义务确认相关收入;否则,作为在某一时点履行的履约义务确认相关收入。

部分授予知识产权许可合同包含基于销售或使用情况的特许权使用费等合同条款,构成可变对价,本公司在客户后续销售或使用行为实际发生与本公司履行相关履约义务二者孰晚的时点确认收入。

3、公司2024年的产品授权和销售提成收入的确认符合企业会计准则相关规定

根据《企业会计准则第14号——收入》的相关规定,企业应当在履行了合同中的履约义务,即在客户取得相关商品控制权时确认收入。取得相关商品或服务控制权,是指能够主导该商品或服务的使用并从中获得几乎全部的经济利益。

(1)根据公司与正大天晴签订的《许可与合作协议》的相关约定,公司授予正大天晴在协议期限内对益方生物知识产权D-1553的独占许可,以使得正大天晴有权在许可区域的许可领域内对许可产品及许可化合物进行独占性的开发、注册、生产和商业化(许可区域:仅为大陆地区,不包括香港、澳门和台湾)。公司首付款、研发里程碑许可产品2L NSCLC获国家药监局附条件批准上市及许可产品2L NSCLC MAH转移完成共计款项16,000.00万元(含税)。公司确认正大天晴研发里程碑收入属于某一时点履行的履约义务。许可产品2L NSCLC于2024年11月获得国家药监局附条件批准上市,许可产品2L NSCLC MAH于2024年11月转移完成,正大天晴于2024年11月取得国家药品监督局颁发的格索雷塞片药品注册证书(证书编号:2024S02642)。因此,公司于2024年11月客户取得相关商品控制权时作为研发里程碑收入确认时点。

(2)根据公司与正大天晴签订的《许可与合作协议》的相关约定,公司根据格索雷塞上市后年净销售额按比例收取提成费。公司确认正大天晴销售提成属于某一时点履行的履约义务。因此,公司按照正大天晴提供的2024年度格索雷塞销售收入确认销售提成。

(3)根据公司与贝达药业签订的《合作协议》的相关约定,公司根据贝福替尼上市后年净销售额按比例收取提成费。公司确认贝达药业销售提成属于某一时点履行的履约义务。因此,公司按照贝达药业提供的2024年度贝福替尼销售收入确认销售提成。

综上,公司2024年的产品授权和销售提成收入的确认符合企业会计准则相关规定。

(二)说明本期营业成本的构成、形成原因及确认依据,以及毛利率披露为不适用的原因

单位:万元

营业成本构成项目	营业成本形成原因	营业成本确认依据	2024年度营业成本
技术授权费	基于双方的技术许可协议支付的许可费用	根据贝达药业提供的2024年度贝福替尼销售收入,按2%确认技术授权费	392.39

公司2024年度营业成本主要为向D公司支付的技术许可费,为贝福替尼产品相关的成本。公司在2023年关注到D公司的一项专利技术,可以为贝福替尼产品提供加强的技术壁垒,节约公司的再研发成本,有利于产品的生产和销售。2024年公司与D公司进行接洽,双方达成技术许可协议。根据该协议,公司向D公司支付技术入门费1,000万元,计入研发费用;并根据贝福替尼年净销售额的2%支付技术许可费,计入营业成本。由于技术许可在行业内较为普遍,且协议约定的技术入门费及技术许可费率相对较低,因此不会对公司产品及收入、成本产生重大影响。

2024年度公司营业收入主要为研发里程碑收入,该收入为一次性收入,导致各年度营业收入波动较大,各期毛利率不具备可比性,因此毛利率披露为不适用。

(三)分别说明贝福替尼、格索雷塞自对外授权以来已触发的里程碑事项、付款节点、付款期限和实际支付进度,是否存在逾期付款情形,如是,请说明逾期金额、逾期原因及公司已采取的应对措施,以及相关应收账款的坏账准备计提是否充分

单位:万元

序号	客户	里程碑事项	付款节点	付款期限	截至2024年12月31日累计确认金额	截至2024年12月31日实际付款进度	截至2024年12月31日应收账款余额	截至2024年12月31日已计提的坏账准备	账龄	是否逾期	逾期金额	期后付款金额
1	贝达药业	贝福替尼非小细胞肺癌二线治疗适应症上市申请获得监管机构批准	根据益方生物与贝达药业签订的《合作协议》约定,贝福替尼非小细胞肺癌二线治疗适应症上市申请获得监管机构批准,贝达向益方支付人民币8,000万元	贝福替尼非小细胞肺癌二线治疗适应症于2023年5月获批,获批后15个工作日内支付50%,次年同日支付50%	8,000.00	0.00	8,000.00	800.00	1-2年	是	8,000.00	0.00
2	贝达药业	贝福替尼非小细胞肺癌一线治疗适应症上市申请获得监管机构批准	根据益方生物与贝达药业签订的《合作协议》约定,贝福替尼非小细胞肺癌一线治疗适应症上市申请获得监管机构批准,贝达向益方支付人民币1亿元	贝福替尼非小细胞肺癌一线治疗适应症于2023年10月获批,获批后15个工作日内支付50%,次年同日支付50%	10,000.00	0.00	10,000.00	1,000.00	1-2年	是	10,000.00	0.00
3	贝达药业	/	根据益方生物与贝达药业签订的《合作协议》约定,公司根据贝福替尼上市后年净销售额按比例收取提成费	在贝达药业完成年度财务审计后的60日内支付	2,321.98	2,125.88	196.10	9.80	1年以内	否	0.00	0.00
4	正大天晴	1、许可产品2L NSCLC获得国家药监局附条件批准上市。 2、许可产品2L NSCLC MAH转移完成。	根据益方生物与正大天晴签订的《许可与合作协议》约定,(1)协议生效后正大天晴支付首付款;(2)许可产品2L NSCLC获得国家药监局附条件批准上市支付里程碑款项;(3)许可产品2L NSCLC MAH转移完成后支付里程碑款项;(4)根据格索雷塞上市后年净销售额按比例收取提成费	(1)本协议生效后支付首付款;(2)在双方确认达成里程碑事项后支付里程碑款项;(3)销售提成按协议约定的期限支付	16,155.65	16,000.00	155.65	7.78	1年以内	否	0.00	155.65
合计		/	/	/	36,477.63	18,125.88	18,351.75	1,817.58		/	18,000.00	155.65

注:包括正大天晴药业集团股份有限公司和上海正大天晴医药科技开发有限公司

格索雷塞相关应收账款16,155.65万元均已按协议约定的期限收回,不存在逾期的情况。

公司存在逾期的应收款项,系应收贝达药业的里程碑款项1.8亿元。贝达药业基于其自身资金使用安排的考虑,延迟向公司支付1.8亿元里程碑款项,其表示后续会按照协议约定履行付款义务。贝达药业对公司的年审询证函的回函中确认了上述应收账款。公司年审会计师立信会计师事务所也对贝达药业相关财务负责人进行访谈,确认贝福替尼相关收入及应收账款事项。就上述应收账款逾期情况,公司积极与贝达药业协商沟通回款事宜,多次通过邮件、电话沟通、线下拜访等多种方式向贝达药业催收上述应收账款,并于2024年末向贝达药业发送了《公司函一一关于立即付清欠款事宜》,要求贝达药业尽快支付上述款项。

根据相关会计政策,公司对账龄1至2年的应收账款按10%的比例计提坏账准备,截至2024年12月31日,对上述1.8亿元里程碑款项已计提坏账准备1,800.00万元,坏账准备计提充分。

(四)分别说明贝福替尼、格索雷塞的市场空间、竞争格局、竞品销售情况和竞争优劣势等,并结合公司就该两款产品与被授权方签署的协议条款,包括但不限于里程碑节点、销售提成费率等,合理测算未来两年内公司预计可收到的里程碑款、销售提成等金额,说明是否存在收入规模下降或持续较小的风险,以及公司拟采取的改善经营业绩的措施

1、分别说明贝福替尼、格索雷塞的市场空间、竞争格局、竞品销售情况和竞争优劣势

(1)贝福替尼的市场空间、竞争格局、竞品销售情况和竞争优劣势

贝福替尼是公司自主研发的一款第三代表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,用于治疗EGFR突变阳性的非小细胞肺癌。贝福替尼的二线治疗适应症为既往使用EGFR抑制剂耐药后产生T790M突变的晚期非小细胞肺癌;贝福替尼的一线治疗适应症为既往未经治疗的EGFR敏感突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌。

根据弗若斯特沙利文数据,非小细胞肺癌(NSCLC)是除小细胞肺癌以外的所有上皮性肺癌,约占肺癌总发病率的85%。从全球范围来看,EGFR突变阳性约占非小细胞肺癌患者的30%-35%;在亚洲人群中,这一比例更高,达到40%-50%。全球NSCLC发病数从2019年的193.76万例增加至2023年的216.94万例,预计到2032年将进一步增加至274.32万例。中国NSCLC发病数从2019年的83.02万例增加至2023年的92.66万例,预计到2032年将进一步增加至114.54万例。

根据《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2025》(以下简称“指南”),奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼、贝福替尼、瑞厄替尼、瑞齐替尼为EGFR敏感突变一线治疗及T790M耐药突变二线治疗的级推荐。

根据公开信息检索,上述药品具体获批及销售情况如下:

序号	药品名称	上市许可持有人	中国获批时间	中国境内销售情况
1	奥希替尼(Osimertinib,泰瑞沙?)	阿斯利康	2017年3月	2023年销售额约为52亿元,2024年前三季度销售额为30.31亿元,全年销售额未披露
2	阿美替尼(Aumolertinib,阿美乐?)	豪森药业	2020年3月	2023年销售额约为35亿元,2024年销售额有望突破40亿元,全年销售额未披露
3	伏美替尼(Furmonertinib,艾弗沙?)	艾力斯	2021年3月	2024年销售额约为35亿元
4	贝福替尼(Befotertinib,赛美纳?)	贝达药业(益方生物合作)	2023年5月	未披露
5	瑞齐替尼(Rezivertinib,瑞必达?)	倍而达药业	2024年5月	未披露
6	瑞厄替尼(Rilertinib,圣瑞沙?)	南京圣和药业	2024年6月	未披露

贝福替尼在有效性和安全性方面的临床数据具有一定优势:有效性方面,贝福替尼二线治疗适应症为既往使用EGFR抑制剂耐药后产生T790M突变的晚期非小细胞肺癌的II期临床数据显示,中位PFS为16.6个月,颅内ORR为66.7%。贝福替尼一线治疗适应症为既往未经治疗的EGFR敏感突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌的III期试验显示,中位PFS为22.1个月。安全性方面,贝福替尼3级以上不良反应率低,患者耐受性较好。

与市场竞争药品相比,贝福替尼竞争劣势主要为获批时间晚于奥希替尼、阿美替尼和伏美替尼等先行在中国获批的竞品,仍需一定时间获取更多的市场份额。

(2)格索雷塞的市场空间、竞争格局、竞品销售情况和竞争优劣势

格索雷塞是公司自主研发的一款KRASG12C抑制剂,用于治疗带有KRASG12C突变的非小细胞肺癌、结直肠癌等多种癌症。格索雷塞单药治疗既往经一线系统治疗后疾病进展或不可耐受的KRAS G12C突变的非小细胞肺癌已于2024年11月获得NMPA批准上市,并正在中国和国际多中心开展多项临床研究。

根据弗若斯特沙利文数据,G12C是KRAS基因中最常见的突变之一,约占所有KRAS突变的15%,也是非小细胞肺癌(“NSCLC”)中最普遍的KRAS突变变体。KRAS G12C在约13%的NSCLC、3%至4%的CRC中发生突变。目前全球共有5款KRAS G12C抑制剂药物获批上市,其中公司的格索雷塞是中国获批的3款KRAS G12C抑制剂药物之一。随着商业化KRAS G12C抑制剂药物的持续市场渗透和新药的开发,全球KRAS G12C抑制剂药物市场预计将从2023年的3.19亿美元快速增长至2032年的27.48亿美元,复合年增长率为27.0%。

根据公开信息检索,全球已获批KRAS G12C抑制剂具体情况如下:

序号	药品名称	上市许可持有人	获批时间	销售情况
1	Sotorasib,Lumakras?	安进	2021年5月(美国)	2024年全球销售额7.9亿美元
2	Adagrasib,Krazati?	BMS(Mirati合作)	2022年12月(美国)	未披露
3	氣泽雷塞(Fulzerasib,达伯特?)	信达生物(劲方医药合作)	2024年8月(中国)	未披露
4	格索雷塞(Garsorasib,安方宁?)	正大天晴(益方生物合作)	2024年11月(中国)	未披露
5	戈米雷塞(Glecirasib,艾瑞凯?)	艾力斯(加科思合作)	2025年5月(中国)	未披露

格索雷塞具有较为突出的疗效及耐受性:格索雷塞单药在KRAS G12C突变的非小细胞肺癌(NSCLC)患者中的II期单臂注册研究结果显示出了较高的肿瘤缓解率和较长的缓解持续时间,ORR为52%,DCR为88.6%,中位DOR为12.5个月,中位PFS为9.1个月,中位OS为14.1个月。耐受性方面,≥3级不良反应率亦在竞品中处于较低水平,导致停药的TRAE发生率为0,为目前同类已上市药物公布的临床试验数据中发生率最低的。

2、结合公司就该两款产品与被授权方签署的协议条款,包括但不限于里程碑节点、销售提成费率等,合理测算未来两年内公司预计可收到的里程碑款、销售提成等金额

(1)贝福替尼

根据公司与贝达药业有关贝福替尼的《合作协议》,未来可能涉及公司收益的主要财务条款如下所示:

事项	条款内容
销售里程碑款项	当贝福替尼产品上市后,该产品年净销售额首次超过协议约定的特定金额标准时,贝达药业分别向公司支付一定数额的销售里程碑款项,上述款项合计最高不超过25,000万元。
销售提成费	在针对合作区域内贝福替尼的年净销售额,贝达药业将向公司支付约定两位数阶梯式比率(年净销售额10亿元及以下的部分,提成费率约10%-15%)的销售提成费,直至公司与贝达药业在合作区域内的最后一个贝福替尼产品的相关化合物专利的有效权利请求到期为止,但可根据合作协议进一步延长。

注:公司已达到该《合作协议》中约定的全部研发里程碑事项,目前尚未完全收到全部的研发里程碑款项,具体情况可参见本题第(三)问的相关内容。

根据《合作协议》的约定,贝达药业主要负责实施贝福替尼产品在约定区域内的商业化、市场化及市场推广。由于公司授权产品的商业化策略及销售工作由合作方主导,且产品的实际销售情况受多种因素影响,因此公司无法准确预计未来两年内与销售相关的里程碑款项或销售提成收入。

2023年及2024年,公司取得有关贝福替尼销售相关的收入情况如下:

年度	2023年	2024年
销售提成(万元)	552.69	1,637.86

2024年11月,根据国家医保局、人力资源社会保障部印发的《关于印发〈国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2024年)〉的通知》,贝福替尼的一线适应症被纳入国家医保目录,将于2025年1月1日起执行。同时,根据贝达药业公开资料,未来其将持续探索贝福替尼的临床研究,满足专家的学术需求和患者的治疗需求,深挖各产品市场潜力;目前,贝福替尼“拟用于EGFR敏感突变阳性的IB-IIIB(T3N2M0)期伴有EGFR基因敏感突变NSCLC术后辅助治疗”“注射用MCLA-129和甲磺酸贝福替尼胶囊联合用药”的药物临床试验也已获批开展,有望为患者带来新的治疗选择。

(2)格索雷塞

根据公司与正大天晴有关格索雷塞的《许可与合作协议》,未来可能涉及公司收益的主要财务条款如下所示:

事项	条款内容
研发里程碑	根据研发进展情况,在达到协议约定的重大节点时,正大天晴向公司支付研发里程碑款项。首付款及研发里程碑款最高不超过26,000万元。
销售里程碑款项	在达到协议约定的销售里程碑事件后,正大天晴将向公司支付最高不超过29,000万元的销售里程碑款项。
销售提成费	在协议许可区域内,针对许可产品的年净销售额,正大天晴将按照特许权使用费比例和约定向益方生物支付特许权使用费(超额累进计算)。

目前,合作方正在积极探索非小细胞肺癌(NSCLC)一线治疗临床试验相关方案。研发里程碑方面,未来两年内,若格索雷塞非小细胞肺癌(NSCLC)一线治疗注册临床试验完成首例患者入组,公司有望获得相关研发里程碑款项;若格索雷塞非小细胞肺癌(NSCLC)一线治疗适应症获批,公司有望获得相关研发里程碑款项。上述研发里程碑款项合计不超过人民币8,000万元。

销售里程碑和销售提成费方面,根据协议约定,正大天晴负责实施许可产品在许可区域内的所有商业化活动,包括制定和执行商业化计划、医保、定价、市场准入、产品推广和销售等。由于公司授权产品的商业化策略由合作方主导,产品上市至今仅半年,商业化进程仍处于初期阶段,公司无法准确预测未来两年内与销售相关的里程碑款项或销售提成收入。

对于格索雷塞产品,合作方正在大天晴也正在深入挖掘其多适应症潜力,期待将其打造为肿瘤领域的又一款重磅产品。目前,格索雷塞单药和联合用药在非小细胞肺癌一线治疗以及结直肠癌等其他实体肿瘤中的临床研究正在进行中。在商业推广方面,若产品于2026年被纳入国家医保目录,后续销售提成收入有望实现增长。

3、是否存在收入规模下降或持续较小的风险,以及公司拟采取的改善经营业绩的措施

(1)有关收入规模下降或持续较小的风险

①公司基于自身情况,与具有丰富商业化经验的合作伙伴就贝福替尼和格索雷塞进行合作,预计相关收入规模有望得到进一步增长

公司作为一家创新药研发的生物科技企业,目前仍专注于自身的核心研发工作。通过授权合作(License-out)模式与贝达药业、正大天晴达成合作,能够充分发挥公司与合作方各自的优势,共同推进相关产品的开发及商业化。该合作模式在产品上市前即可为公司带来稳定的现金流入,为持续创新研发提供资金保障,显著提升产品的临床开发效率;又有效地整合了合作伙伴在特定治疗领域的丰富经验、成熟商业化体系和强大市场拓展能力,实现产品商业价值的最大化。在欧美等生物医药较为成熟的市场,授权合作模式已经得到了较多的应用并为众多创新药公司带来了稳定持续的收入。

根据相关统计数据,中国非小细胞肺癌(NSCLC)患者人群基数庞大,且每年新发患者人数较多,市场规模受靶向治疗药物可及性提升、医保政策支持等因素驱动持续增长。EGFR是中国NSCLC患者最常见的驱动基因之一,在NSCLC患者中占比达40%-50%。KRAS突变是NSCLC中除EGFR之外的常见驱动基因突变,G12C又是KRAS突变NSCLC患者中占比最高的亚型。KRAS G12C突变在中国人群中发生在约4.3%的肺癌,约2.5%的结直肠癌患者以及约2.3%的胆管癌患者中,目前患者的靶向治疗选择较少,而非靶向的治疗方案的整体获益又比较有限。因此,从两款产品的患者规模和趋势来看,在未来政策环境、竞争格局和产品迭代未发生重大变更的情况下,公司预计贝福替尼和格索雷塞两款产品的收入规模有望得到进一步增长。

②相关风险提示

尽管公司针对贝福替尼和格索雷塞相关患者群体基数庞大,产品的市场空间广阔,且公司针对自身情况已做出了妥善的商业化安排,但是贝福替尼和格索雷塞在激烈的商业化竞争环境下,需通过市场拓展与学术推广等环节才能让临床医生和患者群体对新药广泛认知并接受。由于两款产品的商业化工作主要由合作方主导,公司主要通过销售里程碑和销售提成的方式获取相关的销售收益,如果相关合作伙伴的商业化工作进展不顺利,公司自两款产品获取的收入规模存在一定的下降或持续较小的风险。

同时,基于公司目前的业务经营情况,在其他创新药产品管线获批上市前,公司的营业收入将主要来源于贝福替尼和格索雷塞的里程碑款项和销售提成,以及潜在的产品对外合作收入。因此,公司的收入规模亦存在因无自主对外销售的商业化产品而持续较小的风险。

(2)公司拟采取的改善经营业绩的措施

1)推进产品后续开发和适应症扩展

公司持续优化产品管线布局,加快推进多款在研产品的临床开发与上市进程。其中,格索雷塞在探索NSCLC一线治疗方案的同时,正同步开展结直肠癌等新适应症的临床研究,以拓展产品适应症范围并延长产品生命周期。D-2570的银屑病III期临床试验方案已完成与CDE的沟通,正在做进一步完善。基于D-2570前期临床试验所展现出的良好疗效和安全性特征,公司计划于2025年启动其针对其他自身免疫性疾病的临床研究,进一步开发产品的治疗潜力,为更多患者带来新的治疗选择。

2)寻求战略合作机会

为优化资源配置并提升商业化成功率,在加快临床开发进度之外,公司也正积极寻求潜在的商业化合作伙伴。基于临床试验所展现出的有竞争力的疗效数据,公司对产品的商业化前景也充满信心。通过合作开发模式,一方面可分散D-2570、D-0120等产品的临床开发风险,分摊公司研发成本,另一方面也能充分挖掘产品在相关治疗领域的商业价值。自主研发加战略合作的开发策略,将有助于增强公司管线的长期盈利能力,为公司的长期业绩改善提供有力支撑。

3)强化临床前研发体系建设

公司持续优化临床前研究体系,加大对临床前探索的投入,重点持续推进潜在的创新靶点验证和药物的早期发现与探索,建立新的创新药平台以进一步充产品管线。这一系列举措将有效提升研发效率,降低开发风险,并为公司构建具有差异化的创新药管线打下扎实基础。2025年3月,公司自主研发的临床前药物候选化合物YF087及YF550的研究成果入选2025年美国癌症研究协会(AACR)年会的突破性研究(Late-Breaking Research)壁报展示环节。YF087是针对合成致死靶点WRN的一个具有高度选择性和强有效的抑制剂,YF550是一款靶向驱动蛋白KIF18A的小分子临床前候选药物。上述两款产品的进展也体现了公司临床前研发体系建设的阶段性成效,将为产品后续开展临床开发提供有力支持。

公司未来将持续关注患者基数较多、治疗需求尚未满足的药物靶点,专注于研发针对肿瘤、代谢疾病以及自身免疫性疾病的创新型靶向药物。充分利用自身在药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理及转化医学、化学工艺及制剂开发和临床方案设计及开发等方面的技术优势,持续加大研发投入,加速现有产品管线的临床开发进度,积极寻求商业合作机会,早日为患者提供更优秀的创新药物,不断提升公司在国内外创新药行业的市场地位及国际竞争力。

二、保荐机构核查程序及核查意见

(一)核查程序

保荐机构履行了以下核查程序:

1、获取大额合同、结算单等支撑性材料,了解大额销售收入和营业成本的确认情况,取得2024年度主要销售客户的函证;

2、取得公司2024年末往来科目明细表,了解公司应收账款账龄以及应收账款坏账准备计提情况;

3、查阅弗若斯特沙利文数据及《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2025》等公开信息,了解贝福替尼和格索雷塞的市场空间、竞争格局、竞品销售情况和竞争优劣势等情况;

4、取得并查阅公司就贝福替尼和格索雷塞对外签署的授权协议,了解关于里程碑节点、销售提成费率等事项的协议条款;

5、取得公司关于未来两年内预计可收到的里程碑款、销售提成等金额及拟采取的改善经营业绩的措施的说明。

(二)核查意见

经核查,保荐机构认为:

1、公司2024年收入确认、成本确认及应收账款坏账准备的会计处理在重大方面符合企业会计准则的相关规定,应收账款坏账准备的计提充分;

2、公司已提示有关贝福替尼和格索雷塞收入规模下降或持续较小的风险,公司将采取有效措施以改善经营业绩。

三、会计师核查程序及核查意见

1、针对营业收入确认实施的主要审计程序包括但不限于:

(1)检查营业收入的确认条件和方法是否符合企业会计准则的规定,报告期内是否一致;

(2)获取大额销售合同、结算单等原始单据,检查大额销售收入确认情况;

(3)选取各年度主要销售客户,函证报告期内销售收入发生额;

(4)对销售收入实施截止性测试,选取资产负债表日前最后一个月以及资产负债表日后第一月的大额收入,检查重要的销售合同、结算单等原始单据。

2、针对营业成本确认实施的主要审计程序包括但不限于:

(1)获取大额的合同、结算单等原始单据,检查大额营业成本的确认情况;

(2)选取重要的供应商,对其实施函证程序;

(3)对营业成本实施截止性测试,选取资产负债表日前最后一个月以及资产负债表日后第一月的大额成本,检查重要的合同、结算单等原始单据。

3、针对应收账款确认实施的主要审计程序包括但不限于:

(1)通过分析公司应收账款的账龄和客户信誉情况,并执行应收账款函证程序及检查期后回款情况,评价应收账款坏账准备计提的合理性;

(2)选取本期应收账款余额占比较高的客户,进行了访谈;

(3)获取公司应收账款账龄分析表,测试账龄划分的适当性;

(4)获取公司应收账款坏账准备计提表,检查计提方法是否按照坏账政策执行,重新计算坏账计提金额是否准确。

基于实施的审计程序,就2024年度财务报表整体公允反映而言,会计师没有发现公司对营业收入、应收账款相关的会计处理及披露在所有重大方面存在不符合企业会计准则相关规定的情况,会计师没有发现上述公司回复中与财务报表相关的信息与会计师在审计中获取的相关资料在所有重大方面存在不一致之处。

问题2、关于在研项目

年报显示,公司现有1款处于注册临床试验阶段的产品D-0502,2款处于II期临床试验阶段的产品D-0120、D-2570和多个临床前在研项目。2024年公司研发投入为38,434.70万元,同比下降13.22%,其中临床前及临床试验研发费21,643.87万元,占比56.31%,同时研发人员较去年减少36人。请公司:(1)结合D-0502、D-0120等主要临床管线的试验方案、临床终点、入组进度、预计观察周期、可公开的试验数据/结果(如有)等,合理预测上述产品的预计获批时间,并说明是否存在研发进展不及招股说明书等前期披露文件预期的情况,如存在,请说明原因,以及研发进展延后对于相关产品市场开拓、公司经营发展等方面的影响。(2)列示本期前五大研发服务供应商的基本情况,包括但不限于采购内容、采购金额、合作历史及有无关联关系,说明近三年公司主要研发服务供应商是否发生变化及变化原因,并测算公司近三年的研发外包金额占比,与同行业可比公司是否一致。(3)说明公司本期研发人员大幅减少的原因,以及对公司研发能力的影响。(4)结合公司研发相关内控机制的建立执行情况,说明公司研发费用的归集和会计核算是否准确,是否存在将与研发无关的成本、费用在研发支出中核算的情形。

回复:

一、公司说明

(一)结合D-0502、D-0120等主要临床管线的试验方案、临床终点、入组进度、预计观察周期、可公开的试验数据/结果(如有)等,合理预测上述产品的预计获批时间,并说明是否存在研发进展不及招股说明书等前期披露文件预期的情况,如存在,请说明原因,以及研发进展延后对于相关产品市场开拓、公司经营发展等方面的影响

1、D-0502临床试验相关情况

D-0502正在中国开展一项对比D-0502与氟维司群在既往经治ER阳性、HER2阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者中的有效性和安全性的随机、平行对照、开放标签、多中心III期临床研究;主要临床终点为无进展生存期(PFS),预计观察周期至少11个月,截至2025年6月整体入组进度约60%。该临床试验于2022年9月入组首例患者,与科创板上市招股说明书中披露的预计入组时间一致。但由于试验方案所需入组人数较多,入组周期较长,且前期患者入组进度不及预期,导致III期临床试验整体进展较计划略有延后。目前公司已根据实际情况调整方案,患者入组进展较为稳定。根据目前的进度,公司预计III期临床试验有望于2027年完成,并于2027-2028年在中国提交NDA。

2023年12月,公司在第46届圣安东尼奥乳腺癌研讨会上以口头报告加讨论的形式(报告编号:PS15-02)公布了在ER阳性、HER2阴性乳腺癌中,D-0502单药治疗的Ib期的安全性和有效性数据(NCT03471663)。结果显示,D-0502单药治疗在ER阳性、HER2阴性的女性乳腺癌患者中安全性良好,并初步展现出了抗肿瘤效果,其中临床受益率(CBR:CR+PR+SD≥24周)达47.1%;ORR为15.7%;在与氟维司群CONFIRM研究相似的受试者中,中位PFS为7.4个月。

截至目前,全球范围内仅有一款口服SERD产品Elacestrant上市,中国境内暂无同类获批产品。除Elacestrant外,根据已公开的口服SERD产品临床开发情况,目前同类产品多数与D-0502处于相同/类似的研发阶段,尚未形成明显的临床进度优势。同时,基于现有的临床数据,公司产品在早期临床研究中展现出较好的疗效和安全性信号,如能顺利完成乳腺癌III期临床试验,预计D-0502的后续上市申请及市场拓展不会受到重大不利影响。

2、D-0120临床试验相关情况

2022年9月,公司在中国启动了一项评价D-0120治疗原发性高尿酸血症有效性和安全性的多中心、随机、平行对照Ⅱb期临床研究,该临床试验已于2024年11月完成,目前尚未启动III期临床入组,整体进展较科创板上市招股说明书中披露的预计III期入组时间有所延后。D-0120的III期临床进度晚于预期,主要由于该试验直接关系药物的上市审批,需在方案设计阶段充分考量样本量、试验周期、终点指标等关键要素,以确保数据的科学性与合规性。公司对方案的严谨把控客观上延长了临床试验筹备时间,进而导致临床启动较原计划有所延迟。目前D-0120中国III期临床试验方案已完成与CDE的沟通,正在进一步完善与修改,预计II期高尿酸血症的临床试验将于2027年完成,并于2028年在中国提交NDA;此外,2023年4月,公司在美国启动了D-0120与别嘌醇联合用药治疗痛风的II期临床试验,主要临床终点为治疗12周后的血尿酸达标率。受到前期境外CRO对接及沟通效率等因素影响,整体试验进展较科创板上市招股说明书中披露的预计2022年进入II期临床有所延后。公司已根据实际情况及时进行调整,目前该试验已经完成患者入组,预计今年内有望读出数据。

目前在全球范围内获批使用的URAT1抑制剂主要包括苯溴马隆、丙磺舒、雷西纳德和多替诺雷,痛风患者对新型安全的促尿酸排泄药物仍有较大的未满足临床需求。根据已公开的临床进度显示,已有多家药企的URAT1抑制剂开发进入临床中后期阶段。未来随着国产药物的陆续上市,高尿酸血症和痛风相关治疗领域的市场竞争将趋于激烈,产品开发与商业化进度存在一定不确定性。公司将密切关注同类产品的研发进展和商业化情况,在加快临床开发进度的同时,积极寻求潜在商业化合作伙伴的战略合作机会,通过分担研发成本、借助销售渠道等方式,共同推进D-0120产品的后续开发与商业化进程。除寻找合作伙伴外,公司亦可能采用自主开展III期临床试验的方式推进D-0120国内的产品开发。

3、D-2570临床试验相关情况

除在科创板上市招股说明书中披露的主要临床管线外,2023年12月,公司还启动了一项评价D-2570治疗中、重度斑块状银屑病有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅱ期临床研究,该临床研究已于2024年11月完成所有访视。D-2570针对银屑病的II期临床试验取得了积极的研究结果,展现出良好的疗效和可靠的安全性。基于该临床试验数据,公司正在推进D-2570的后续临床开发,并积极开展其在多个自身免疫性疾病领域的临床探索,扩大产品的适应症范围。目前D-2570的III期临床试验方案已完成与CDE的沟通,正在进一步完善修改的过程中,公司预计D-2570将于2027年完成银屑病III期临床,并于2028年提交NDA申请。在适应症拓展方面,D-2570治疗溃疡性结肠炎的II期临床试验申请(IND)已获得CDE批准,该试验已于2025年5月完成首例患者给药。

4、研发进展延后对于相关产品市场开拓、公司经营发展等方面的影响

综上,公司D-0120产品存在研发进展不及招股说明书等前期披露文件预期的情况,其研发进度略晚于预期可能影响产品的商业化开展进度。D-0120