证券代码:688091　　证券简称:上海谊众　　公告编号:2024-022

上海谊众药业股份有限公司关于2023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。

上海谊众药业股份有限公司(以下简称“公司”)于2024年5月23日收到上海证券交易所下发的《关于上海谊众药业股份有限公司2023年年度报告的信息披露监管问询函》(上证科创公函【2024】0119号),公司就函件关注的相关问题逐项进行了认真的核查与落实,现就函件所列问题回复如下:

问题一 关于主营业务

关于主营业务。年报显示,2023年公司实现营业收入36,025.39万元,同比增长52.68%,主要是核心产品注射用紫杉醇聚合物胶束销量较上年同期稳步增长,其中经销模式收入占比43.60%,而2022年年报披露均为直销收入。另据一季报显示,2024年一季度营业收入6,870.30万元,同比下降25.65%,主要是核心客户(医院)受政策影响,自费药房关停,核心产品无法进行医院准入,实际销售受到较大影响。请你公司:(1)补充披露报告期内公司销售模式有无发生调整、调整原因(如有),以及经销模式与直销模式的具体差异,包括但不限于主要经销商、定价方式、结算方式、结算周期、退换货机制和信用政策等,并说明公司是否存在前后信息披露不一致,以及是否存在经销客户渠道压货情形。(2)结合公司核心客户自费药房关停情况,补充披露具体关停时间、对应客户近两年收入金额及占比、预计关停期限、最新进展等,并说明该等事件对公司后续销售策略、研发规划、战略布局、经营业绩等方面的具体影响,是否存在未及时履行信息披露义务的情形。(3)从药效、定价、依从性等角度,说明紫杉醇类药物的市场竞争格局,以及公司注射用紫杉醇聚合物胶束的核心竞争力。

请公司保荐机构国金证券股份有限公司和公司年审会计师容诚会计师事务所(特殊普通合伙)对上述问题发表意见。

回复:

一、公司补充披露

(一)补充披露报告期内公司销售模式有无发生调整、调整原因(如有),以及经销模式与直销模式的具体差异,包括但不限于主要经销商、定价方式、结算方式、结算周期、退换货机制和信用政策等,并说明公司是否存在前后信息披露不一致,以及是否存在经销客户渠道压货情形

1、补充披露公司本期销售模式有无发生调整、调整原因(如有)

公司核心产品“注射用紫杉醇聚合物胶束”新药证书于2021年10月取得,鉴于公司的紫杉醇胶束为新特药、自费药,且因用药方式为静脉注射,须在医院或医疗机构的静配中心进行配置后用药,由于目前紫杉醇胶束为自费药,DTP药房为公司主要的销售模式,DTP药房即医院处方模式,患者在医院获得处方后可以从药房购买药品,再回到医院滴注。

自2022年开展紫杉醇胶束商业化以来,公司的销售模式未发生重大变化。

2、经销模式与直销模式的具体差异,包括但不限于主要经销商、定价方式、结算方式、结算周期、退换货机制和信用政策等,并说明公司是否存在前后信息披露不一致,以及是否存在经销客户渠道压货情形

公司的直销模式与经销模式按照客户类型及在业务链中的功能作用区分,定义为:直销模式指公司将药品直接卖给DTP药房,由医院医生开具处方,患者到药房购买,并在医院用药;经销模式指公司将药品卖给具有GSP资格的商业公司,由商业公司配送到下游DTP药房或医院,再由DTP药房或医院卖给患者。

公司的直销客户、经销客户在销售定价的差异不大,公司与主要直销客户、主要经销商的结算方式、结算周期、信用政策等差异不大,系根据客户信用、交易规模及参照同行业公司情况与客户商业谈判确定,并订立书面合同予以执行。公司与主要直销客户、主要经销商的退换货机制与同行业一般惯例一致,主要是针对药品质量、残损等的处理。

2022年,在启动紫杉醇胶束商业化之初,公司重视的是客户和渠道的开发,在开发客户时重点考虑的是客户信用及客户的市场能力,特别是公司主要是DTP药房销售模式下,同一客户公司可能同时为直销商和经销商,如江苏德轩堂医药(集团)有限公司(以下简称“江苏德轩堂”)为商业公司,同时其下辖多个DTP药房。2022年公司经销商管理体系尚未完全搭建,所以2022年公司没有按照直销和经销模式开发、管理客户,公司的直销客户、经销客户在定价机制、结算方式、信用政策等方面也没有重大差异,在2022年公司销售起步时,统一将客户全部作为直销模式对待。2023年,随着销售覆盖更宽泛的市场区域,公司的经销商管理体系也日渐成熟,公司开始严格区分经销与直销,如按照这个标准严格划分,2022年度公司直销模式为24.16%、经销模式为75.84%。2022年经销模式占比较高的原因是,当年是公司完整销售的第一年,自有销售队伍的建设正在搭建并逐步完善中,因而当年通过下游医药流通企业的销售占比较高,2023年随着自有销售团队的日渐完善,DTP药房销售布点增加,直销占比提升至56.50%,经销占比下降至43.50%。

2023年度,公司经销模式销售收入15,650.51万元,占比43.50%,其中公司前五大经销客户销售10,692.76万元,占公司销售收入比例为29.72%。公司前五大经销客户除江苏德轩堂外,其余均为医药上市公司,且规模较大。江苏德轩堂以经营新特药、血液制品为主,以专业DTP药品销售模式和“互联网+医药”为特色,是集药品批发、零售及院内药房为一体的批零一体化医药服务企业,其业务已覆盖国内12个省30多个重要城市,直接服务重症及肿瘤患者超过15万人。2023年江苏德轩堂集团整体业务营收近15亿元,并连续六年荣膺“中国药店价值榜百强”(资料来源:江苏德轩堂网站)。公司对前五大经销客户的信用政策、结算周期和方式及退换货机制情况与其他客户无重大差异,公司针对不同客户的质地情况、合作规模等客观因素,并经双方的协商谈判,对不同客户在结算周期、信用政策等的约定上略有差异,但公司对主要客户之结算周期、信用政策约定符合行业普遍惯例,具体情况如下:

序号	主要客户	结算方式、结算周期、信用政策	退换货机制
1	客户一	在到货后90天付清货款	1.交货或验收时,甲方开箱后发现药品残损、短少的,24小时内及时通知乙方,经乙方确认后,由乙方负责退换货或者承担损失,退换货产生的相关费用由乙方承担。 2.乙方向甲方交付的药品质量不合格的,经乙方确认后,由乙方按规定配合处理。 3.验收后货品破损所产生费用由甲方承担。 4. 乙方任何驻外机构或工作人员未经乙方明确书面授权,均无权决定退、换、补货。未经乙方书面授权同意,甲方擅自处置药物或使药品质损灭失的,该损失由甲方承担。 5.甲方的任何退换货必须经乙方书面同意,并经双方商定好票据处理方法后,方可进行退、换补货处理。 6. 乙方应在甲方提出退换货要求后7个工作日内给予甲方书面答复,如未及时答复,视为同意退换货,因该产品产生的所有风险包括但不限于产品的毁损、灭失等由乙方承担。
2	客户二	到货后90天内付清货款	
3	客户三	付款后发货	
4	客户四	付款后发货	
5	客户五	到货后60天内付清货款	

因公司药品需冷链配送,客户为应患者急需,一般会保有合理的库存,公司会按客户要求发货。2023年一到四季度,公司对前五大经销商客户分季度销售情况分别为2,729.42万元、2,657.46万元、1,524.23万元、3,781.65万元;公司对主要经销商客户2023年第四季度销售相对较高,主要是向江苏德轩堂销售 1,365.06 万元,占比 36.10%,江苏德轩堂为公司2023 年度第一大客户,销售占比较高,具有合理性;江苏德轩堂销售区域较多,主要销售区域为江苏地区,经核查2023年各季度末其江苏地区库存分别为22,003支、29,554支、35,289支和22,885支,江苏德轩堂年末没有库存偏高情形。2024年1月以来,截至本核查意见出具日,上述主要客户没有大额退换货情况。

2023年,同行业可比公司分季度销售情况:

可比公司	2023年一季度	2023年二季度	2023年三季度	2023年四季度
艾力斯	13.68%	23.39%	29.68%	33.20%
泽璐制药	27.98%	29.01%	16.06%	26.94%
科伦药业	26.27%	24.05%	23.05%	26.62%
同行业可比公司平均	22.64%	26.53%	22.93%	28.92%
公司	25.65%	29.99%	21.87%	22.50%

公司2023年一到四季度销售比例分别为25.65%、29.99%、21.87%和22.50%,季度间相对均衡,其中三季度销售较低与同行业可比公司一致,公司四季度销售也低于同行业平均水平,公司与同行业可比公司相比没有明显的偏离,公司真实地反映了销售情况,没有通过经销商渠道压货等调整业绩的情况。

综上分析,公司主要直销客户、经销客户在定价方式、结算方式、结算周期、信用政策、退换货机制方面都不存在重大差异,不同客户结算周期、信用政策等方面的差异系基于客户质地、合作规模、商务谈判等因素做出,符合行业惯例情况;公司的销售模式亦未发生重大变化,公司2023年报分直销与经销披露更准确地反映了公司销售状况,更好地体现了公司销售体系建设的发展状况,公司亦不存在通过经销商渠道压货的情况。

(二)结合公司核心客户自费药房关停情况,补充披露具体关停时间、对应客户近两年收入金额及占比、预计关停期限、最新进展等,并说明该等事件对公司后续销售策略、研发规划、战略布局、经营业绩等方面的具体影响,是否存在未及时履行信息披露义务的情形

截至目前,公司的主要客户有7家药房关停,该7家关停药房近二年占公司销售收入的比例分别为6.91%、15.39%,关停药房具体情况如下:

主要客户药房	关停时间	2023年度		2022年度	
		收入(万元)	占比	收入(万元)	占比
江苏德轩堂医药(集团)有限公司省肿瘤医院药房	2024年1月	5,081.22	14.12%	1,629.54	6.91%
深圳德轩堂药房有限公司	2024年2月	70.09	0.19%	–	–
云南德轩堂药房有限公司	2024年2月	52.57	0.15%	–	–
济南德轩堂药房有限公司	2024年3月	35.05	0.10%	–	–
广州德轩堂药房有限公司	2024年4月	245.33	0.68%	–	–
河南京东仁康大药房有限公司郑州陈岗街店	2024年4月	36.62	0.10%	–	–
河南京东大药房连锁有限公司鹤壁九州路店	2024年4月	18.31	0.05%	–	–
合计	–	5,539.19	15.39%	1,629.54	6.91%

上述药房关停系医疗新政下,医疗机构收紧了对自费药的管理。其中江苏德轩堂省肿瘤医院药房属院内药房,其关停对公司药品在江苏省肿瘤医院的销售影响较大,直接使公司销售下降。其他关停药房系客户为适应宏观环境影响,出于自身经营管理需要而关停,其关停对公司影响不大,一是上述药房均系院外药房,公司还可以通过其他药房进行销售,二是目前公司对上述药房的销售规模很小,其关停对公司的影响较小。

2023年下半年以来的医疗系统新政,作为尚未进入医保的自费药,医院准入难度加大;即使有医生的处方,回院(静配中心)配置并输注难度也加大,都将直接影响公司药品的销售,可能导致公司销售下滑。

江苏省肿瘤医院的自费药房目前还未有关停时间、重开计划的时间表,面对目前不利的市场环境,公司在销售策略、研发规划、战略布局方面积极应对。公司已开展了国谈的准备工作,下半年将参加医保谈判,力争尽快将紫杉醇胶束纳入医保体系,助力产品准入与进院,减轻患者支付负担。

江苏德轩堂省肿瘤医院药房现阶段为公司的重要客户,公司对其2023年销售占比14.12%,但不构成重大依赖,其于2024年1月关停时,没有触发《科创板股票上市规则》7.1.5之上市公司发生日常经营范围内“交易金额占上市公司最近一个会计年度经审计营业收入或营业成本的50%以上,且超过1亿元;”以及8.2.4之“原材料采购价格、产品售价或市场容量出现重大不利变化,或者供销渠道、重要供应商或客户发生重大不利变化”的情形。公司在2024年一季报披露了相关药房关停信息,公司不存在未及时履行相关信息披露义务的情形。

(三)从药效、定价、依从性等角度,说明紫杉醇类药物的市场竞争格局,以及公司注射用紫杉醇聚合物胶束的核心竞争力

1、紫杉烷类药物在晚期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗上的应用

晚期非小细胞肺癌的患者受癌细胞的转移,往往无法通过手术彻底切除,在临床实践中,主要采用全身性的药物治疗,主要的药物治疗方案包括化疗、靶向治疗和免疫治疗。靶向治疗仅适用于具有敏感基因突变的患者,且不可避免出现药物耐受情况;临床研究证明,免疫药物通常需要联合化疗药物才能达到最佳治疗效果。

目前,化疗仍是大部分晚期非小细胞肺癌患者的主要治疗方式,化疗药物临床使用的具体方案包括:含铂双药化疗、化疗联合免疫、化疗联合靶向。常与铂类联合的化疗药物包括:多西他赛、吉西他滨、长春瑞滨、培美曲塞和紫杉醇(多剂型),其中紫杉醇是一种高效、低毒、广谱的天然抗癌药物,紫杉醇联合铂类为晚期非小细胞肺癌一线标准的化疗方案,广泛应用于临床治疗。

2、公司的产品的独特性、优势与竞争力

紫杉醇具有多个剂型,具体包括溶剂型紫杉醇(普通紫杉醇)、紫杉醇脂质体、白蛋白结合型紫杉醇和紫杉醇胶束。公司生产的紫杉醇胶束是紫杉醇的全新剂型,是国家药监局作为2.2类(境内外均未上市)新药批准上市的首个注射用紫杉醇聚合物胶束,是紫杉醇的创新剂型。无论从产品处方工艺、质量控制、产品特征,还是获批适应症、临床疗效和安全性,具有显著的创新性和优势,与其他紫杉烷类产品具有明确差异。

(1)制剂不同,紫杉醇聚合物胶束具有独特的创新性

注射用紫杉醇聚合物胶束:是通过独特的高分子药用辅料合成技术,独创性地研发了与天然紫杉醇药物活性成分精准匹配的、具有极窄分布系数的药用辅料(mPEG-PDLLA),并利用纳米技术形成了独家的紫杉醇创新剂型一注射用紫杉醇聚合物胶束(粒径小:约18-20nm),该剂型具有极强的体内稳定性和针对肿瘤组织高渗透长滞留的靶向性,以及肿瘤内药物释放的高敏感度。

紫杉醇脂质体仅是采用卵磷脂、胆固醇为载体溶解紫杉醇,粒径在400nm以上,与以聚氧乙烯蓖麻油为溶剂的普通紫杉醇注射液相比,只是更换了载体。脂质体结构不稳定、网状内皮系统的单核吞噬率达50%以上,对抗肿瘤作用构成显著限制。

白蛋白结合型紫杉醇以白蛋白为载体,粒径在130nm。白蛋白紫杉醇进入循环后迅速分解,构成显著的循环暴露毒性。易在周围神经积聚,导致非靶暴露增加、有效药物剂量减少。

(2)获批适应症不同

注射用紫杉醇聚合物胶束获批适应症为“联合铂类适用于表皮生长因子受体(EGFR)基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶(ALK)阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的一线治疗”。

紫杉醇脂质体获批适应症为 “1、可用于卵巢癌的一线化疗及以后卵巢转移性癌的治疗、作为一线化疗,也可以与顺铂联合应用。2、可用于曾用过含阿霉素标准化疗的乳腺癌患者的后续治疗或复发患者的治疗。3、可与顺铂联合用于不能手术或放疗的非小细胞肺癌患者的一线化疗”。

白蛋白结合型紫杉醇为4类仿制药,国内获批适应症为“治疗联合化疗失败的转移性乳腺癌或辅助化疗后6个月内复发的乳腺癌”。

(3)疗效不同,紫杉醇聚合物胶束疗效显著提高

注射用紫杉醇聚合物胶束联合顺铂与含聚氧乙烯蓖麻油紫杉醇注射液联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌病人的随机、对照、开放、多中心临床试验结果显示,与普通紫杉醇注射液联合顺铂相比,紫杉醇聚合物胶束联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的总体客观缓解率(ORR)得到明显提高,不同病理亚型的客观缓解率(ORR)明显获益,独立专家评价和研究者评价数据经过确认的试验组客观缓解率(ORR,PPS集)分别为52.8%、54.55%,最佳疗效客观缓解率(ORR,PPS集)分别为60.49%、62.94%,为治疗非小细胞肺癌的紫杉醇制剂公开数据可知的最高客观缓解率(ORR)。

注射用紫杉醇聚合物胶束Ⅲ期临床试验有效性数据:

分析范围	组别	独立专家评价			研究者评价		
		试验组%	对照组%	P	试验组%	对照组%	P
FAS集/448例	确认ORR(%)	52.80	26.90	P(0.0001	54.55	28.97	P(0.0001
	最佳ORR(%)	60.49	31.72	P(0.0001	62.94	34.48	P(0.0001
	mPFS(月)				6.43	5.34	P=0.0005
	mOS(月)				18.72	16.69	P=0.1277
	疾病控制率DCR	94.06	83.45	P=0.0004	95.10	86.90	P=0.0025
鳞癌亚组	确认ORR(%)	63.59	38.33	P=0.0014	66.10	40.00	P=0.0009
非鳞癌亚组	确认ORR(%)	45.24	18.82	P(0.0001	46.43	21.18	P(0.0001

与文献报道的其他紫杉醇剂型非小细胞肺癌的临床试验数据对比情况可知,紫杉醇聚合物胶束具有显著的临床疗效的提升(见下表),是化疗史上里程碑式的重大突破,是一线治疗晚期NSCLC临床III期研究的紫杉醇制剂和其他化疗药公开数据可知的最高客观缓解率。对比一线晚期非小细胞肺癌适应症白蛋白紫杉醇的III期临床试验数据,紫杉醇聚合物胶束III临床试验数据的客观缓解率(ORR)显著提高,并且具有统计学意义的无进展生存期PFS延长(白蛋白紫杉醇的无进展生存期PFS延长没有统计学意义)。

各紫杉醇剂型非小细胞肺癌临床试验数据对比:

项目	紫杉醇脂质体	白蛋白紫杉醇	紫杉醇聚合物胶束
治疗方案	LP(n=50)VS TP(n=50)	nab-PC (n=521) VS sb-PC (n=531)	ptn-Pac+Cis (n=286)VS sb-Pac+Cis(n=145)
ORR	26% VS 24%(p=0.890)	33% VS 25%(P=0.005)	54.55% VS 28.97%(P<0.0001)
mPFS	5.1月VS 4.2月(p=0.110)	6.3月VS 5.8月(P=0.214)	6.43月VS 5.34月(P=0.0005)
mOS	9.0月VS 9.3月(p=0.342)	12.1月VS 11.2 月(P=0.271)	18.72月VS 16.69月(P=0.1277)

(4)安全性不同,紫杉醇聚合物胶束具有相对更好的安全性

紫杉醇聚合物胶束临床耐受性良好,获得390mg/m2的MTD,和435mg/m2的DLT,是迄今紫杉醇制剂公开数据中可知患者使用的最高剂量。使用前无需进行抗过敏预处理,只需使用普通输液装置,临床使用便捷。

不同剂型紫杉醇的安全性对比:

项目	紫杉醇聚合物胶束	紫杉醇注射液	紫杉醇脂质体	白蛋白紫杉醇
辅料	mPEG2000-PDLLA	聚氧乙烯蓖麻油、乙醇	卵磷脂、胆固醇	人白蛋白
辅料安全性	安全无毒	溶剂毒性	/	白蛋白污染
推荐剂量	1st 周期 230 mg/ m2 2nd 周期 300 mg/ m2	135-175 mg/ m2	135-175 mg/ m2	260 mg/ m2
最大耐受剂量(MTD)	390 mg/m2	240 mg/m2	NA	300 mg/m2
预处理	无需预处理	地塞米松、苯海拉明、西咪替丁预处理	地塞米松、苯海拉明、西咪替丁预处理	无需预处理

相较于其他紫杉醇剂型,紫杉醇聚合物胶束在临床使用剂量大幅提升的情况下具有相对更好的安全性。在紫杉醇聚合物胶束Ⅲ期临床研究中,3/4级过敏反应未有发生,3/4级神经毒性(感觉减退)发生率仅有0.7%。而白蛋白结合型紫杉醇在临床使用过程中有重度甚至致命的过敏反应发生,3级感觉神经病变发生率在7-10%。在欧美患者中,由于感觉神经毒性而终止治疗的病例占3%,有10%患者出现3级及以上外周感觉神经毒性;在中国进行的临床研究显示,有76%患者出现感觉神经毒性,其中7%为3级,导致部分患者因神经毒性不耐受而不能继续使用。

综上所述,注射用紫杉醇聚合物胶束为国家药监局批准的2.2类独创剂型,与溶剂型紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体以及白蛋白紫杉醇等剂型相比,在临床价值上具有明显的差异和优势,具有较好的竞争力。

相应地,得益于该产品在实际临床使用中的便利性(无需抗过敏、止呕预处理、每个治疗周期只需一次性输注)、良好的治疗有效性与安全性(患者在临床获益的同时具有较好的耐受性),患者在治疗过程中也更愿意遵从医嘱,配合治疗、持续治疗。

(5)紫杉烷类产品的竞争格局分析

根据BMS年报,白蛋白紫杉醇原研药销售峰值达到12.47亿美元,2023年,全球销售达到10.04亿美元,美国以外市场销售额为2.95亿美元,白蛋白紫杉醇自2005年上市以来仍有较大的销售份额。国内紫杉醇市场情况类似,白蛋白紫杉醇目前为紫杉烷类市场销售最大的剂型,根据米内网数据,2022年,中国公立医疗机构终端白蛋白紫杉醇销售额40亿元,市场份额约50%以上,其他紫杉醇紫杉醇脂质体、普通紫杉醇注射液及紫杉醇胶束合计占有剩余份额,其中紫杉醇脂质体因国内独家品种多年市场份额始终最大,但自2018年白蛋白紫杉醇仿制药上市销售后逐步下降,普通紫杉醇注射液也快速下降,紫杉醇剂型改良通过提升疗效和安全性从而扩大市场空间、延长产品生命周期的逻辑线清晰,公司紫杉醇胶束具有较大的市场空间。

产品	企业	单价	规格	全疗程费用	是否纳入医保目录	已获批适应症
普通紫杉醇注射液	BMS	489.32元	30mg/盒	29,359.2元	是	卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、艾滋病(AIDS)相关性卡波氏肉瘤
紫杉醇脂质体	绿叶制药	228元	30mg/盒	13,680元	是	非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌
白蛋白紫杉醇	恒瑞医药	736元	100mg/盒	22,080元	是	转移性乳腺癌
紫杉醇胶束	上海谊众	1690元	30mg/支	162,240元	否	非小细胞肺癌

注:1、假设患者身高170cm,体重50KG,体表面积1.6㎡,疗程用量取整数支,疗程数量为6周期;2、白蛋白紫杉醇在中国的获批适应症为转移性乳腺癌,表中所列疗程费用为针对乳腺癌适应症所测算,给药剂量为260mg/㎡;3、普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体剂量按175mg/m2计算,紫杉醇胶束的给药剂量按300mg/㎡计算;4、上述产品单价为目前上海市销售价。

与其他紫杉醇剂型产品相比,公司目前获批的适应症仅非小细胞肺癌,还不能充分发挥紫杉醇胶束在疗效上的优势,在乳腺癌等其他适应症方面与其他紫杉醇剂型产品相比不具先发优势,一定程度上不利于公司的竞争实力。公司目前将加快乳腺癌Ⅲ期临床试验,进一步加强公司产品的竞争优势,以获得更大的市场空间。

因公司的紫杉醇胶束目前尚未进入医保目录,属于完全自费的药品,价格相较于已进入医保的其他紫杉醇剂型偏高,可能会导致公司产品的销售因患者的经济支付压力而面临不利局面,一定程度上削弱了产品的竞争优势。但作为抗肿瘤静脉注射的化疗药,公司今年将参加医保谈判,尽快将核心产品注射用紫杉醇胶束纳入国家医保目录,在减轻患者支付压力的同时,完善并夯实紫杉醇胶束的整体竞争力。

二、公司持续督导保荐机构意见

(一)核查程序

针对上述事项,持续督导保荐机构执行了以下核查程序:

1、获得公司主要直销客户、主要经销商的合同、交易明细,查询上市公司客户年报等公开信息资料;查阅江苏德轩堂网站公开信息了解企业基本情况;

2、向企业财务负责人了解企业直销、经销模式的差异,了解主要客户在定价机制、信用周期、结算政策、退换货等的执行情况,核对销售明细、销售合同/客户发货通知单、销售出库单、销售发票、客户签收的产品交接单;

3、访谈公司销售部及财务部负责人,了解公司销售的内部控制制度及会计处理;

4、获取主要客户之一江苏德轩堂主要销售区域江苏地区的进销存汇总表并进行分析,核实收入确认的真实性、合理性;

5、获取公司客户关停药房情况及关停药房近二年与公司交易情况,向公司负责人了解关停药房的后续情况、对公司影响及应对措施;

6、向公司年审会计师了解对公司主要经销商的审计执行程序、审计结论等;并分析江苏德轩堂进销存动态数据,核查公司是否存在通过经销商压货的情况;

7、通过查阅文献、检索公开资料等方式,查阅公司紫杉醇胶束的临床试验报告,查阅紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇的临床试验数据,了解其他紫杉醇产品的疗效、安全性、患者依从性、是否需要超敏处理、是否需要特殊输液器或装置等指标,了解公司紫杉醇胶束的临床优势、劣势。

(二)核查意见

经核查,持续督导保荐机构认为:

1、公司主要直销客户、经销客户在定价方式、结算方式、结算周期、信用政策、退换货机制方面不存在重大差异,不同客户结算周期、信用政策等方面的差异系基于客户质地、合作规模、商务谈判等因素做出,符合行业惯例情况。

2022年公司经销商管理体系尚未完全搭建,所以2022年公司没有按照直销和经销模式开发、管理客户,公司的直销客户、经销客户在定价机制、结算方式、信用政策等方面也没有重大差异,在2022年公司销售起步时,统一将客户全部作为直销模式对待,公司2023年分直销与经销披露更准确地反映了公司销售状况,更好地体现了公司销售体系建设的发展状况。分析江苏德轩堂进销存动态数据,未发现公司通过经销商渠道压货的情况。

2、受医疗新政的影响,医疗机构收紧了对自费药的管理。2023年,公司对江苏德轩堂省肿瘤医院药房的销售占当期营业收入的比例为14.12%,其关停直接影响了公司的销售规模,导致了公司一季度销售规模的下降;其他药房关停主要系客户自身经营需要,对公司的影响程度较小;公司客户关停部分药房没有触发《科创板股票上市规则》相关及时信息披露的情形,公司一季报在分析当季度销售规模变化原因时披露了客户部分药房关停信息,公司已履行信息披露义务。

3、公司核心产品紫杉醇胶束与溶剂型紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体以及白蛋白紫杉醇等剂型相比,在临床价值上具有明显的差异和优势,具有较好的竞争力,因独家品种面临的市场竞争格局良好,但与其他紫杉醇剂型产品相比,价格偏高,适应症单一,给公司的竞争实力带来一定程度的不利影响。

三、年审会计师意见

(一)核查程序:

就上述事项,我们主要执行了以下核查程序:

1、检查销售合同,了解主要合同条款或条件,评价收入确认方法是否适当;

2、核对销售明细、销售合同/客户发货通知单、销售出库单、销售发票、客户签收的产品交接单等以评价收入确认的真实性;

3、访谈公司销售部及财务部负责人,了解公司销售的内部控制制度及会计处理,执行穿行测试;选取与财务报表相关的关键控制,评价与收入确认相关的内部控制的设计和运行有效性;

4、向企业财务负责人了解企业直销、经销模式的差异,了解主要客户在定价机制、信用周期、结算政策、退换货等的执行情况,

5、核查主要客户江苏德轩堂,获取其旗下江苏区域15家药房的进销存汇总表并进行分析,核实收入确认的真实性、合理性;

6、对主要客户江苏德轩堂管理层进行视频访谈;并远程查看其收发存系统确认其提供的进销存数据与其系统数据一致,分析是否存在压货的情况;

7、获取公司客户关停药房情况及关停药房近二年与公司交易情况,向公司负责人了解关停药房的后续情况、对公司影响及应对措施;

(二)核查意见:

经核查,我们认为:

1、公司主要直销客户、经销客户在定价方式、结算方式、结算周期、信用政策、退换货机制方面都不存在重大差异,不同客户结算周期、信用政策等方面的差异系基于客户质地、合作规模、商务谈判等因素做出,符合行业惯例情况。

2022年公司经销商管理体系尚未完全搭建,所以2022年公司没有按照直销和经销模式开发、管理客户,公司的直销客户、经销客户在定价机制、结算方式、信用政策等方面也没有重大差异,在2022年公司销售起步时,统一将客户全部作为直销模式对待,公司2023年分直销与经销披露更准确地反映了公司销售状况,更好地体现了公司销售体系建设的发展状况。分析江苏德轩堂进销存动态数据,未发现公司通过经销商渠道压货的情况。

2、受医疗新政的影响,医疗机构收紧了对自费药的管理。2023年,公司对江苏德轩堂省肿瘤医院药房的销售占当期营业收入的比例为14.12%,其关停直接影响了公司的销售规模,导致了公司一季度销售规模的下降;其他药房关停主要系客户自身经营需要,对公司的影响程度较小。

问题二 关于研发投入

关于研发投入。年报显示,2023年研发投入为2,245.08万元,同比增长183.26%,投入金额持续低于同行业可比公司。请你公司:(1)结合公司研发人员数量与分工、在研品种与管线进展、研发费用投入明细等,补充说明公司上市以后研发投入水平持续低于同行业公司的主要原因及合理性。(2)结合公司单一产品依赖、储备管线布局、后续研发规划等,说明低水平研发投入对于公司持续研发能力、技术先进性、产品竞争力和高毛利可持续性的具体影响,并提示相关风险。

请公司保荐机构国金证券股份有限公司和公司年审会计师容诚会计师事务所(特殊普通合伙)对上述问题发表意见。

回复:

一、公司补充披露

(一)结合公司研发人员数量与分工、在研品种与管线进展、研发费用投入明细等,补充说明公司上市以后研发投入水平持续低于同行业公司的主要原因及合理性

2023年度,公司与可比公司研发投入水平及研发人员数量对比情况如下:

单位:万元

可比公司	研发投入金额	研发投入占营业收入比例(%)	研发投入占净资产比例(%)	研发投入资本化比重(%)	研发人员数量(人)	研发人员占比(%)
泽璐制药	49,632.97	128.44	30.18	–	313	36.1
科伦药业	195,259.58	9.1	9.93	0.46	2,612	13.19
艾力斯	31,305.94	15.51	7.86	–	166	15.9
公司报告期研发投入总额	2,245.08					
公司报告期内研发投入占营业收入比例(%)	6.23					
公司报告期内研发投入占净资产比例(%)	1.53					
公司报告期内研发投入资本化比重(%)	–					
公司报告期内研发人员数量(人)	50					
公司报告期内研发人员数量占比(%)	16.61					

注:上述同行业可比公司数据来源于其2023年年报。

截至2023年末,公司研发人员数量50人,其中新药开发17人、临床研究26人、工艺技术等7人;2023年度,公司研发投入总额2,245.08万元,公司2023年度研发投入占营业收入的比例为6.23%,占净资产的比例为1.53%,研发费用投入明细情况如下:

在研项目	预计总投入(万元)	2023年投入(万元)	累计投入(万元)	研发拟达目标	研发进展
注射用紫杉醇聚合物胶束乳腺癌Ⅲ期临床试验	3,960.0	1,122.57	1,514.98	获批新适应症及商业化销售	已入组患者
靶向多肽偶联紫杉醇纳米胶束	450.00	198.49	527.12	获临床批文	临床前药学研究
紫杉醇聚合物胶束研究者发起临床Ⅱ期研究	5,390.00	635.63	719.61	为扩大适应症Ⅲ期临床研究做技术支持	已开展胰腺癌、鼻咽癌、头颈癌、卵巢癌、宫颈癌等相关研究,获得伦理批件;胃癌、软组织肉瘤、胆管癌正在等待方案设计、伦理批件
紫杉醇胶束联合特瑞普利单抗一线维持治疗PD-L1(1%的晚期肺鳞状细胞癌Ⅲ期临床研究	3,820.00	135.16	141.92	获批新适应症及商业化销售	还在方案论证中
一种具有靶向性的ACUPA小分子修饰的纳米紫杉醇聚合物胶束的研发	450.00	153.23	153.23	获临床批文	临床前药学研究
合计	14,070.00	2,245.08	3,056.86		

上表中,公司在研项目已投入金额占总预算的比例较低,主要原因如下:鉴于抗肿瘤药物的每一项临床研究都涉及较高的资金、人力、时间等宝贵研发资源的投入,因而公司临床研究的推进工作以科学、专业、严谨、扎实为原则。在研项目进展方面,2023年注射用紫杉醇聚合物胶束扩大乳腺癌适应症已开展Ⅲ期临床试验,并已开始入组患者;而对于其他癌种的扩大适应症临床研究,包括具体临床方案、入组病例数等Ⅲ期临床核心要素设计需基于扎实的II期临床研究成果,才能确定科学、严谨的Ⅲ期临床方案,尽可能减少Ⅲ期临床研究失败的风险。公司2023年及之前开展了紫杉醇胶束针对胰腺癌、鼻咽癌、头颈癌、卵巢癌、宫颈癌等癌种的II期临床单臂研究,以确认相对于对照药的历史数据,紫杉醇胶束的II期临床效果,为未来的Ⅲ期临床确证性研究打下坚实的基础。

公司2023年研发投入总额2,245.08万元,研发投入金额与同行业可比公司相比偏低,但与公司自身的研发理念、规划、实施计划是匹配的,公司2023年研发人员数量50人,占公司总人数的比例为16.61%,相比于同行业可比公司,研发人员比重不存在明显偏低的情况。

公司在完整地经历紫杉醇胶束的研发、生产、商业化过程中,形成自己富有特色的研发理念,即要追求“唯一”、“第一”,在确定研发新药方面不追求多而全,不追求热点,而是要研发独具特色的产品且最好“我仅有”,同时充分考虑到自身规模较小、创新药研发高风险和高投入的特点,公司前期将研发重点聚焦在纳米给药递送系统的研发上,并选择大适应症、大品种药物做剂型创新,使公司在产品研发成功的可行性提高、产品上市后的商业化更顺利,避免新药研发的失败或者即使新药研发成功但商业化不成功的风险。

公司上述研发理念是有经验数据支撑的。从成功性角度,改良型新药从I期临床到获批的研发成功率是新分子实体(Newmolecular entity, NME)的2.3倍,是生物药的1.5倍;从投入风险角度,与创新药相比,改良型新药的研发投入较低,且具有较高的研发成功率,选择开发改良型新药的企业将承担更小的研发风险;此外,研发创新药需要开展大量临床前研究和临床研究,耗时长且资金投入巨大,而研发改良型新药可以不必重复大量临床试验来证明安全性和有效性,大大缩短了研究时间并降低了资金投入,因此改良型新药具有更快的上市速度,有利于快速抢占市场先机。基于更高的研发成果率、更低的研发投入风险、更快的上市先机,剂型创新是当前创新药研发的一个重要趋势,2016年到2020年,美国改良型创新药市场规模从1,445.00亿美元增加到1,743.10亿美元,复合年均增长率为4.80%;预计到2025年美国改良型创新药市场规模将达到2,277.70亿美元,2021-2025年复合年均增长率为5.50%;我国则表现更高的增长率,2016年到2020年,中国改良型创新药市场规模从2,613.90亿元人民币增加到3,239.90亿元人民币,复合年均增长率为5