



关于上海谊众药业股份有限公司  
首次公开发行股票并在科创板上市的  
发行注册环节反馈意见落实函的回复

保荐人（主承销商）



（成都市青羊区东城根上街95号）

## 中国证券监督管理委员会、上海证券交易所：

上海证券交易所于2021年7月14日出具的《发行注册环节反馈意见落实函》（以下简称“意见落实函”）已收悉，上海谊众药业股份有限公司（以下简称“上海谊众”或“发行人”）与国金证券股份有限公司（以下简称“国金证券”或“保荐机构”）对意见落实函进行了逐项核查，现回复如下，请予审核。

说明：

一、如无特别说明，本意见落实函回复使用的简称与《上海谊众药业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》中的释义相同。

二、本回复报告中的字体代表以下含义：

|              |         |
|--------------|---------|
| 意见落实函所列问题    | 黑体（不加粗） |
| 意见落实函所列问题答复  | 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与补充 | 楷体（加粗）  |

## 目录

|                         |    |
|-------------------------|----|
| 问题 1.....               | 3  |
| 问题 2.....               | 13 |
| 问题 3.....               | 24 |
| 问题 4.....               | 36 |
| 附：保荐机构关于发行人回复的总体意见..... | 39 |

## 问题 1

根据申报材料：丙交酯为发行人生产紫杉醇胶束的药用辅料关键起始物料，与发行人紫杉醇胶束产品的关键核心技术密切相关。目前国内部分公司能够生产少量丙交酯，由于产品质量等因素，在未来一段时间内，发行人仅向荷兰普拉克公司采购丙交酯。同时，桂林晖昂生化药业有限责任公司为发行人备案的唯一原料药供应商。请发行人补充说明：（1）丙交酯在紫杉醇胶束产品生产过程中的用途和地位，发行人的生产工艺及核心技术是否对丙交酯原料存在重大依赖。（2）市场上其他生产紫杉醇相关产品的公司是否向普拉克公司采购丙交酯作为原材料。进一步说明发行人紫杉醇胶束产品的核心技术与相关产品公司的技术差异。（3）桂林晖昂生化药业有限责任公司的基本情况，发行人向其采购原料药的类型、具体用途，是否存在可替代性，将其作为备案的唯一原料药供应商的原因及合理性。请在重大事项部分充分提示相关风险。请保荐机构核查并发表明确意见。

回复：

### 一、发行人的说明

（一）丙交酯在紫杉醇胶束产品生产过程中的用途和地位，发行人的生产工艺及核心技术是否对丙交酯原料存在重大依赖

#### 1、丙交酯在紫杉醇胶束产品生产过程中的用途和地位

紫杉醇胶束以创新药用辅料甲氧基聚乙二醇 2000-聚丙交酯两亲嵌段共聚物（mPEG-PDLLA）为载体，采用纳米技术将紫杉醇与 mPEG-PDLLA 结合制成。该药用聚合物辅料由发行人自主研发生产，其生产技术是紫杉醇胶束制备的关键核心技术。药用辅料具有精准控制的分子量和极窄的分布系数是保证紫杉醇胶束制剂稳定性的基础；药用辅料具有理想的亲水亲油比例，则聚合物既具有良好的水溶性，可充分调整链段取向形成完善的胶束结构，同时疏水链段可以和疏水性的紫杉醇充分作用，形成稳定的胶束内核。

丙交酯是发行人生产药用辅料 mPEG-PDLLA 关键的起始物料之一，是不可或缺的，但发行人药用辅料生产的核心和难度在于高分子辅料合成技术和规模化胶束制剂生产技术，发行人采用具有专利技术的生产工艺和特定的生产设备，所生产的聚合物辅料具有精准控制的分子量和极窄的分布系数，从而确保紫杉醇胶

束制剂质量可控，具备极佳的稳定性，临床使用剂量大幅提升，药物安全性、有效性显著提高。

## 2、发行人的生产工艺及核心技术是否对丙交酯原料存在重大依赖

发行人丙交酯主要来自普拉克公司，普拉克公司是全球规模最大的丙交酯、聚乳酸生产商，产品质量受到行业认可，发行人未来规模生产将优先向普拉克公司采购丙交酯。基于医药制造行业的特点，发行人紫杉醇胶束生产中对丙交酯的需求按重量折算占上游供应商产能的比例极低：发行人年产 100 万支紫杉醇胶束约需要丙交酯 0.13-0.15 吨，占普拉克现有产能及正在扩产产能（合计在 150,000 吨以上）的比例极低。因而丙交酯的供应相对充足。

发行人掌握的主要核心技术包括具有高纯度和高精度嵌段配比的高分子辅料合成技术、稳定可控的规模化胶束制剂生产技术。

高分子辅料的精准嵌段比对形成的紫杉醇胶束的稳定性影响极大，而胶束的稳定性直接影响其体内的肿瘤靶向性，并最终影响药效和安全性。由于高分子聚合物的分子量具有多分散性的特点，因此其嵌段配比实际也具有多分散性，这一分散性的大小直接影响到辅料在水溶液中和紫杉醇自组装形成胶束时作用力的强弱，从而影响其体内稳定性。发行人利用独特的聚合物辅料合成工艺合成的高分子辅料具有极高的纯度和与天然紫杉醇精准匹配的分子量，辅料中的主要杂质含量均在 0.1% 以下，而分子量的分布系数在 1.05 左右，GCP 测试所使用的单分散性标样其分子量分布系数也为 1.05，接近单分散，显示发行人药用辅料纯度极高，针对有效载荷药物紫杉醇形成的胶束制剂更加稳定。同时发行人利用稳定可控的规模化胶束制剂生产技术进行紫杉醇胶束规模化生产，由此得到的产品具有极佳的稳定性和批间质量的一致性。

综上，丙交酯是发行人紫杉醇胶束药用辅料 mPEG-PDLLA 生产不可或缺的关键起始物料之一，发行人紫杉醇胶束生产对丙交酯存在依赖，但发行人对丙交酯的需求占普拉克公司产能的比例极低，丙交酯的供应相对充足。发行人掌握的主要核心技术——具有高纯度和高精度嵌段配比的高分子辅料合成技术、稳定可控的规模化胶束制剂生产技术，除用于现有产品紫杉醇聚合物胶束的生产以外，还可用于其他基础药物相应胶束的制备，不同基础药物制备胶束所需药用辅料也

不尽相同。不同成分、不同结构、不同分子量、不同嵌段比的药用辅料其物理、化学、生物特性均不同，需要根据不同药物活性成分，以理想的体内代谢过程为目标设计相应精准的纳米载体药用辅料，并非每种药用辅料都需要丙交酯，因而发行人的生产工艺及核心技术并不对丙交酯原料存在重大依赖。

**(二) 市场上其他生产紫杉醇相关产品的公司是否向普拉克公司采购丙交酯作为原材料。进一步说明发行人紫杉醇胶束产品的核心技术与相关产品产品的技术差异**

**1、市场上其他生产紫杉醇相关产品的公司是否向普拉克公司采购丙交酯作为原材料**

基于发行人紫杉醇胶束采用的技术路径，其药用辅料需使用丙交酯作为关键起始物料之一，故向全球主流供应商普拉克公司采购丙交酯。而目前国内已上市的其他紫杉醇相关产品在不同的技术路径下采用不同的药物载体，从技术路径分析，其他生产紫杉醇相关产品的公司不会向普拉克采购丙交酯：

| 项目            | 普通紫杉醇        | 紫杉醇脂质体  | 白蛋白紫杉醇 | 紫杉醇胶束(发行人)       |
|---------------|--------------|---------|--------|------------------|
| 关键药用辅料        | 聚氧乙烯蓖麻油、无水乙醇 | 卵磷脂、胆固醇 | 人血白蛋白  | 甲氧基聚乙二醇2000-聚丙交酯 |
| 关键药用辅料是否使用丙交酯 | 否            | 否       | 否      | 是                |

**2、进一步说明发行人紫杉醇胶束产品的核心技术与相关产品产品的技术差异**

发行人紫杉醇胶束产品的核心技术与相关产品产品的技术差异如下：

| 项目   | 普通紫杉醇   | 紫杉醇脂质体  | 白蛋白紫杉醇   | 紫杉醇胶束(发行人)  |
|------|---|---|--|---|
| 技术路径 | 利用紫杉醇易溶于有机溶剂的特性，采用聚氧乙烯蓖麻油与无水乙醇的混合液，用来分散紫杉醇活性成分。 | 脂质体是由脂质双分子层所形成的一种超微球制剂。当两性分子如磷脂分散于水相时，分子的疏水尾部（通常是脂肪酸链）聚集在一起，亲水头部（通常是磷酸骨架）暴露在水相，形成具有双分子层 | 白蛋白与紫杉醇药物的结合以静电作用和疏水作用为主。以白蛋白作为载体和稳定剂，在高剪切力(例如，超声处理、高压均质或类似方法)下，将包含紫杉醇的有 | 以创新药用辅料甲氧基聚乙二醇2000-聚丙交酯两亲嵌段共聚物(mPEG-PDLLA)为载体，采用了纳米技术将紫杉醇与mPEG-PDLLA结合制成。 |

| 项目     | 普通紫杉醇 | 紫杉醇脂质体   | 白蛋白紫杉醇                                | 紫杉醇胶束（发行人）    |
|--------|-------|--|---------------------------------------|---------------|
|        |       | 结构的封闭囊泡。以精制卵磷脂为基膜材料，选用两性氨基酸与胆固醇作为复合稳定剂采用薄膜法制备得到紫杉醇脂质体。 | 机相和含白蛋白的水相混合，制备 O/W 乳剂，制备得到白蛋白紫杉醇纳米粒。 |               |
| 载体来源   | 外购    | 外购   | 外购                                    | 需要自行筛选、合成药用辅料 |
| 是否需要匀化 | 否     | 超声机乳化  | 均质机匀化                                 | 否             |
| 溶剂去除   | 不需    | 薄膜干燥法  | 温度切换                                  | 旋转蒸发法         |
| 剂型     | 注射剂   | 冻干粉针剂  | 冻干粉针剂                                 | 冻干粉针剂         |

因采用了不同的技术路径，发行人紫杉醇胶束产品在疗效、安全性、患者依从性等指标方面与普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇也具有明显的差异：

| 项目                       | 普通紫杉醇               | 紫杉醇脂质体         | 白蛋白紫杉醇                              | 紫杉醇胶束      |
|--------------------------|---------------------|----------------|-------------------------------------|------------|
| 商品名                      | 泰素等                 | 力扑素            | 凯素（克艾力、艾越、齐鲁锐贝、科瑞菲）                 | 紫晟         |
| 制造商                      | 百时美施贵宝              | 绿叶制药           | 新基（石药、恒瑞、齐鲁、科伦仿制）                   | 发行人        |
| 上市时间                     | 1992 年（美）           | 2003 年         | 2010 年（2018 年、2019 年、2019 年、2020 年） | 2021 年（预计） |
| 国内获批适应症                  | 乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、卡氏肉瘤 | 乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌 | 乳腺癌                                 | 非小细胞肺癌     |
| 常用剂量（mg/m <sup>2</sup> ） | 135-175             | 135-175        | 260                                 | 300        |
| 滴注时间                     | ≥3h                 | ≥3h            | ≥30min                              | ≥3h        |
| 是否需要超敏处理                 | 需要                  | 需要             | 不需要                                 | 不需要        |
| 是否需要特殊输液器或装置             | 含过滤器，不含聚氯乙烯         | 专用振荡器          | 否                                   | 否          |
| ORR                      | 25%                 | 26%            | 33%                                 | 50.33%     |
| OS（月）                    | 9.3                 | 9              | 12.1                                | 18         |
| 严重神经毒性发生率                | 3.08%               | 6%             | 2%                                  | 2%         |

| 项目  | 普通紫杉醇 | 紫杉醇脂质体 | 白蛋白紫杉醇 | 紫杉醇胶束 |
|-----|-------|--------|--------|-------|
| 依从性 | 较差    | 一般     | 较好     | 较好    |

注：除普通紫杉醇外，紫杉醇胶束未与其他产品做头对头临床试验，仅以相同适应症（非小细胞肺癌）III期临床数据对比，作为参考。

相对于竞争产品，发行人紫杉醇胶束最大的优势在于疗效及安全性。发行人的紫杉醇胶束 III 期临床试验结果确证，对于晚期一线非小细胞肺癌患者，与普通紫杉醇注射液联合顺铂相比，紫杉醇胶束联合顺铂在客观缓解率（ORR）、无进展生存期（PFS）达到了显著的临床获益，并有总生存期（OS）延长的趋势，并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。

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，发行人紫杉醇胶束 III 期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）。在白蛋白紫杉醇 III 期临床研究中，患者 6 个疗程用药后如果没有疾病进展，可以进行维持治疗直到进展。而发行人在 III 期临床研究中最多只能进行 6 个疗程的治疗，没有设计后续维持治疗，如果后续有维持治疗可能会有更长的无进展生存期（PFS），甚至能转化成更好的总生存期（OS）。

（三）桂林晖昂生化药业有限责任公司的基本情况，发行人向其采购原料药的类型、具体用途，是否存在可替代性，将其作为备案的唯一原料药供应商的原因及合理性。

### 1、桂林晖昂生化药业有限责任公司的基本情况

桂林晖昂生化药业有限责任公司（以下简称“桂林晖昂”）是国内重要紫杉醇原料药供应商之一，其基本情况如下：

|      |            |       |           |
|------|------------|-------|-----------|
| 成立日期 | 1998年7月10日 | 法定代表人 | 丁志坚       |
| 注册资本 | 3,891.10万元 | 注册地   | 桂林高新区三号小区 |

|      |   |
|------|---|
| 经营范围 | 生物制品、原料药（多西他赛）、原料药【紫杉醇（含中药前处理和提取）】、原料药【紫杉醇（半合成法）】、精细化工生产、销售；卫生用品【抗（抑）菌制剂（粉剂）（净化）】生产；卫生用品销售（凭有效许可证经营）；医疗器械销售（凭有效许可证经营）；本企业自产产品及相关技术的出口业务；苗木种植（限分支经营）；本企业生产、科研所需原辅材料、机械设备、仪器仪表、零配件及技术的进口业务（国家限定公司经营和国家禁止进出口商品及技术除外）；本企业的进料加工和“三来一补”业务。（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动。） |
| 股权结构 | 丁志坚 84.3026%、陈泉 3.5980%、程维兴 2.2616%、刘进友 2.2616%、张波 2.2616%、钟立明 2.2616%、唐清元 1.5266%、区小明 1.5266%  |

## 2、发行人向其采购原料药的类型、具体用途

发行人向桂林晖昂采购的是紫杉醇天然原料药，具体用途为发行人紫杉醇聚合物胶束的有效活性成分。

2021年3月，发行人与桂林晖昂签署了框架协议《天然紫杉醇原料药采购协议》，协议约定采购总量达到400kg，最大可以满足公司1,330万支30mg紫杉醇胶束产品的需求。同时就该框架协议下第一批采购，发行人与桂林晖昂签署了《购销合同》，第一批向其采购紫杉醇原料药50kg，合同价值2,100万元，采购款已支付，此购销合同最大可以满足公司160万支30mg紫杉醇胶束产品的需求，合同规定桂林晖昂根据发行人给出的订购计划进行备料，具体送货时间以发行人确定计划后通知为准。

## 3、是否存在可替代性

根据国家药品监督管理局药品审评中心《药品上市后变更管理办法（试行）》的规定，药品上市许可持有人可以按管理要求，在充分评估对药品安全性、有效性和质量可控性影响风险程度的基础上，按照变更管理类别，申请增加原辅料的供应商，因而桂林晖昂提供的紫杉醇原料药具有可替代性。

## 4、将其作为备案的唯一原料药供应商的原因及合理性

发行人目前新药注册申请备案的唯一原料药供应商为桂林晖昂，其原因包括：

（1）发行人紫杉醇聚合物胶束在临床前的药学研究和临床试验过程使用的原料药均采购自桂林晖昂，根据药品注册的相关规定，新药注册申请备案的原料药应与药学研究和临床试验使用的原料药一致，因而发行人新药注册申请备案的

原料药供应商即为桂林晖昂。

(2) 桂林晖昂是国内重要的紫杉醇原料药供应商之一：①该公司在 2003 年即取得紫杉醇原料药的药品 GMP 证书（证书编号：桂 E0003）；其紫杉醇于 2004 年获得国家食品药品监督管理局颁发的批件；另外，其药品生产许可证（许可证编号：桂 20160057）的生产范围包括原料药（紫杉醇）（含中药前处理和提取）及原料药（紫杉醇）（半合成法）等；②该公司产品质量较高，其紫杉醇原料药被权威药品检定部门作为标准对照品，根据中国药品生物制品检定所标准物质管理处于 2009 年 3 月出具的证明，该所标定的三个紫杉醇相关物质对照品（三尖杉宁碱、7-表紫杉醇、10-去乙酰基-7-表紫杉醇）所使用的原料是由桂林晖昂提供；另外根据中国食品药品检定研究院化学药品检定所出具的“化药函（2015）111 号”，为了保证国家药典标准的执行，该所在拟制备相关品种的国家药品标准物质时，还曾请桂林晖昂提供同一批号纯度在 99.5% 以上，符合现行国家药品标准全项规定的优质原料。

(3) 桂林晖昂的客户除发行人外，还包括南京绿叶制药、扬子江药业、齐鲁制药等大型药企。

(4) 为了降低紫杉醇原料药单一供应商的风险，发行人已经和另一家紫杉醇原料药生产企业海南紫杉园制药有限公司（以下简称“海南紫杉园”）合作，并已开始相关质量研究工作，在完成相关工作后，即可进行新增供应商的申报。海南紫杉园也是国内一家重要的紫杉醇原料药生产企业，如完成审批后，可进一步降低发行人原料药的供应风险。

综上，鉴于发行人紫杉醇聚合物胶束在临床前的药学研究和临床试验过程使用的原料药均采购自桂林晖昂，桂林晖昂是国内重要的紫杉醇原料药供应商之一，产品质量较高，该公司还向国内其他大型药企供货，因而发行人目前新药注册申请备案的唯一原料药供应商为桂林晖昂具有合理性，此外，为了降低紫杉醇原料药单一供应商的风险，发行人已经和另一家紫杉醇原料药生产企业海南紫杉园开展合作，未来有望进一步降低原料药供应风险。

## 二、发行人补充披露情况

发行人在《招股说明书》之“重大事项提示”之“四、发行人的核心产品尚

未上市及上市面临的主要风险”及“第四节风险因素”之“二、经营风险”修订和补充披露如下：

**（六/十一）原材料供应的风险**

**1、医药生产供应商实施关联审评审批制度，发行人原备案供应商如无法良好响应发行人原材料采购需求，将对发行人生产经营带来不利影响**

发行人的紫杉醇胶束为化学药物，采购的原材料包括紫杉醇原料药、生产药用辅料的丙交酯和甲氧基聚乙二醇 2000、内包材等。目前，化学原料药、药用辅料及药包材实施关联审评审批制度，发行人在提交紫杉醇胶束注册申请时，选择已批准在上市制剂中使用的原料药和药包材供应商，并提供企业授权使用书。发行人提交备案的原料药供应商为桂林晖昂生化药业有限责任公司，药包材供应商为双峰格雷斯海姆医药包装（镇江）有限公司、江苏华兰药用新材料股份有限公司、上海久正医用包装材料有限公司。发行人如变更原料药和药包材供应商，要按有关技术指导原则和标准就变更对制剂的影响进行评估，及时按相关要求向国家药监局药审中心进行备案或提出补充申请。如果上述供应商出现经营困难、质量问题而必须变更，发行人需要选择新的供应商并履行备案手续，可能会出现原材料暂时的供应不足，将对生产经营产生不利影响。

**2、发行人目前备案的紫杉醇原料药供应商仅桂林晖昂一家，新增原料药供应商事项尚具有不确定性**

发行人紫杉醇胶束的药物活性成分为紫杉醇，其上游原材料为紫杉醇原料药，发行人目前备案的紫杉醇原料药供应商仅桂林晖昂一家。

紫杉醇目前是从植物红豆杉的枝叶和树枝中提取，但紫杉醇产业链从种植、提取到制药涉及因素较多，如果遭遇恶劣天气、灾害事故，会造成红豆杉树受损及至紫杉醇含量降低，影响紫杉醇提取。紫杉醇的品质对发行人药品质量至关重要，如果紫杉醇提取、提纯工艺不稳定，将影响紫杉醇品质稳定性。如发行人目前备案的唯一原料药供应商桂林晖昂出现上述情形，将会对发行人原料药采购造成不利影响。

发行人筹划增加一家紫杉醇原料药供应商的事项需向国家药监局药审中心

履行审批手续，目前相关工作尚处于产品质量研究中，能否顺利完成及完成时间都具有不确定性。

### 3、丙交酯采购依赖单一供应商的风险

丙交酯为发行人生产紫杉醇胶束的药用辅料关键起始物料，发行人向 Corbion-Purac（科碧恩-普拉克）采购丙交酯。鉴于目前全球丙交酯及聚乳酸产能及供应格局，在一定时间内，发行人将主要采购自 Corbion-Purac（科碧恩-普拉克）。如果该供应商所在地区经济贸易政策采取限制出口的政策，或者该供应商出现经营困难、产能不足等供应短缺情形时，发行人将不能及时采购到需要的原材料，影响公司的生产经营活动。

## 三、中介机构核查情况

### （一）核查程序

保荐机构执行了如下核查程序：

（1）查阅发行人专利信息，并访谈发行人技术负责人，了解发行人紫杉醇胶束研发、生产涉及的核心关键技术及其先进性；

（2）查阅关于紫杉醇胶束的研究论文，了解紫杉醇胶束的制备难点；

（3）访谈发行人技术负责人，了解丙交酯在发行人药用辅料生产中的具体作用；

（4）核查发行人的临床试验成果文件，了解发行人III期临床试验数据；

（5）通过查阅文献、检索公开资料等方式，了解其他紫杉醇产品的技术路线、药物载体等技术信息，并核查其疗效、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；

（6）查阅桂林晖昂、海南紫杉园的公司网站，了解其基本情况；

（7）通过全国企业信用信息公示系统、企查查等网站了解桂林晖昂、海南紫杉园的股东、注册资本、经营范围、工商等信息；

（8）走访桂林晖昂、海南紫杉园，通过访谈了解其紫杉醇原料药的其他客户，并查看其生产场地；

(9) 查阅桂林晖昂紫杉醇原料药的药品 GMP 证书、药品生产许可证、发明专利等文件；

(10) 通过药智数据等公开信息平台查询桂林晖昂紫杉醇获得批件的信息；

(11) 查阅桂林晖昂紫杉醇原料药成品检验报告单、液相色谱分析结果报告等，了解各检验项目的检验结果；

(12) 查阅中国药品生物制品检定所标准物质管理处于 2009 年 3 月出具的证明、中国食品药品检定研究院化学药品检定所出具的“化药函(2015)111 号”，了解桂林晖昂紫杉醇原料药被权威药品检定部门作为标准对照品的相关情况；

(13) 查阅发行人与桂林晖昂签署的框架性采购协议、购销合同，核查双方合作条款；

(14) 查阅国家药品监督管理局药品审评中心《药品上市后变更管理办法(试行)》，了解新增原料药供应商的相关政策。

## (二) 核查意见

经核查，保荐机构认为：

(1) 丙交酯是发行人紫杉醇胶束药用辅料 mPEG-PDLLA 生产不可或缺的关键起始物料之一，发行人紫杉醇胶束生产对丙交酯存在依赖，但发行人对丙交酯的需求占普拉克公司产能的比例极低，丙交酯的供应相对充足；发行人掌握的主要核心技术除用于现有在研产品紫杉醇聚合物胶束的生产以外，还可用于其他基础药物相应胶束的制备，不同基础药物制备胶束所需药用辅料也不尽相同，并非每种药用辅料都需要丙交酯，因而发行人的生产工艺及核心技术不对丙交酯原料存在重大依赖；

(2) 目前国内已上市的其他紫杉醇相关产品在不同的技术路径下采用不同的药物载体，从技术路径分析，其他生产紫杉醇相关产品的公司不会向普拉克采购丙交酯；发行人紫杉醇胶束与其他紫杉醇品种因技术路径不同，其核心技术存在明显差异，从而带来疗效、安全性、患者依从性等指标的差异；

(3) 发行人向桂林晖昂采购的是紫杉醇原料药，具体用途为发行人紫杉醇聚合物胶束的有效活性成分；桂林晖昂提供的紫杉醇原料药具有可替代性；发行人目前新药注册申请备案的唯一原料药供应商为桂林晖昂具有合理性，此外，为

了降低紫杉醇原料药单一供应商的风险，发行人已经和另一家紫杉醇原料药生产企业海南紫杉园开展合作，未来有望进一步降低原料药供应风险。

## 问题 2

根据申报材料：（1）2021 年至 2027 年，发行人测算非小细胞肺癌适应症的患者渗透率预计分别为 0.74%、1.55%、2.89%、4.59%、5.44%、5.66%和 5.30%，峰值市场空间的患者渗透率为 5.44%；2025 年至 2027 年，其他适应症患者渗透率预计分别为 0.04%、0.18%、0.56%。（2）紫杉醇胶束适应症目标患者包括：无突变病人，突变病人中需要联合紫杉醇胶束化疗的靶向治疗、免疫治疗病人，突变病人中靶向治疗、免疫治疗耐药后需要紫杉醇胶束二线维持治疗的病人。（3）2021 年至 2027 年，发行人的紫杉醇胶束全疗程费用预计分别为 13.09 万元、12.44 万元、11.82 万元、11.22 万元、10.66 万元、9.60 万元、8.64 万元、7.77 万元，2021 年全疗程费用预计高于紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇、紫杉醇注射液以及贝达药业的埃克替尼。其中埃克替尼经过医保谈判大幅降价。（4）紫杉醇胶束上市初期，营销模式以医院开处方、患者通过 DTP 药房自购为主。产品正式销售后，预计毛利率略高于可比公司平均水平，后续年份略有下降。

请发行人补充说明（1）渗透率的预测依据是否谨慎、客观，渗透率及其增长情况是否符合行业惯例，是否充分考虑发行人紫杉醇胶束治疗费用较高、未纳入医保和集采目录，以及竞品上市的影响。（2）治疗费用的预测合理性，是否充分考虑无突变病人及靶向联合、免疫联合、二线用药治疗的差异。（3）毛利率预计略高于可比公司平均水平的合理性，是否充分考虑发行人营销模式对毛利率的影响。

请保荐机构核查并发表明确意见。

回复：

### 一、发行人说明

（一）渗透率的预测依据是否谨慎、客观，渗透率及其增长情况是否符合行业惯例，是否充分考虑发行人紫杉醇胶束治疗费用较高、未纳入医保和集采目录，以及竞品上市的影响

1、渗透率的预测依据是否谨慎、客观，渗透率及其增长情况是否符合行业

## 惯例

### (1) 发行人渗透率的测算依据谨慎、客观

#### 1) 患者渗透率是医药行业衡量一款药品市场覆盖程度的行业通行指标

患者渗透率指一款药品治疗的患者人数占目标患者总人数的比率，是衡量一款药品对目标市场覆盖程度及其市场份额的行业通行指标。例如百奥泰在《招股说明书》中提到“BAT1406 原研药物修美乐®.....其在中国市场渗透率较低，2018 年中国使用该药物的患者不足 5,000 人”；再如前沿生物在《招股说明书》中提到“相关测算主要基于发行人对市场整体规模增长、药物适用人群数量、患者使用艾可宁的频次、目标渗透率等参数进行测算”。

#### 2) 发行人渗透率的测算依据谨慎、客观

发行人紫杉醇胶束渗透率的测算公式：

$$\text{紫杉醇胶束渗透率} = \frac{\text{紫杉醇胶束治疗非小细胞肺癌病人数量}}{\text{非小细胞肺癌目标市场患者数量} + \text{紫杉醇胶束治疗其他适应症病人数量}} \div \text{其他适应症患者数量}$$

发行人预测紫杉醇胶束渗透率的参数设置、依据及是否客观、谨慎：

| 适应症    | 重要参数   | 细分项                              | 参数设定   | 参数设定基础及考虑因素  | 是否客观、谨慎 |
|--------|--------|----------------------------------|--|--|---------|
| 非小细胞肺癌 | 目标患者数量 | 每年新发肺癌病人数量                       | 按每年新增 3 万例、约 3.75% 的增速预测 2020-2027 年肺癌新发病例       | 以国家癌症中心发布的《历年恶性肿瘤发病和死亡分析》数据为基础，其中 3.75% 的增速低于 2010-2015 年全国肺癌新发病例的年均复合增速 4.45% | 是       |
|        |        | 每年新发非小细胞肺癌病人数量                   | 占每年新发肺癌病人数量的 85%，目标患者仅考虑每年新发病例数，未考虑存量病例数，测算口径偏谨慎 | 基于国家癌症中心发布的全国癌症数据等公开资料确定   | 是       |
|        |        | 非小细胞肺癌中无突变病人数量                   | 约占非小细胞肺癌患者人数的 41.30%                             | 非小细胞肺癌的基因分型来自中国临床肿瘤学会的《非小细胞肺癌诊疗指南》等公开资料  | 是       |
|        |        | 突变病人（靶向、免疫治疗）中需与紫杉醇胶束联用的病人，以及因耐药 | 约占突变病人的 20%                                      | 基于公开市场数据谨慎估算   | 是       |

|                |                        |  |   |   |
|----------------|------------------------|--|---|---|
|                | 性需采用紫杉醇胶束进行二线维持治疗的病人数量 |  |   |   |
| 发行人紫杉醇胶束治疗病人数量 | -                      | 2021 年仅预测 0.3 万人的治疗量，销售额峰值 2025 年的治疗量预测值也仅为 2.5 万人，2027 年后治疗人数开始下降 | <p>1、紫杉醇是最大的抗肿瘤药品种，相较其他剂型，紫杉醇胶束安全性、疗效均具有明显优势，发行人各年治疗病人预测数量充分考虑产品疗效及安全性优势、定价因素、暂未纳入医保、短期内不进入集采等因素而做出；</p> <p>2、因临床医院对发行人紫杉醇胶束优势的了解更为深刻，发行人新药上市首年将重点开拓 24 家临床医院等单位，根据对 24 家临床医院的开拓计划，新药上市首年预测可实现 0.3 万人的治疗量，之后，发行人目标市场将向其他省会、副省会城市医院推广，并进一步覆盖各区域市场，发行人计划自营业务将覆盖 18 个高潜省份、39 个重点城市、107 家重点医院；</p> <p>3、为谨慎起见，发行人预计紫杉醇胶束治疗病人数量先逐年增长，但增长率逐年降低，并在一定时间后治疗数量开始下降，其中销售峰值 2025 年的治疗数量也仅为 2.5 万人，占目标患者总量的比例仅 5.44%，作为对比，①国内白蛋白紫杉醇仿制药上市后的第三年即 2020 年，白蛋白紫杉醇市场份额由 2017 年的 11.05% 快速提升到 44.70%，经 III 期临床数据对比，相较白蛋白紫杉醇，发行人紫杉醇胶束客观缓解率（ORR）显著提高，并且具有统计学意义的无进展生存期 PFS 延长，疗效更加显著；②与可查到数据的其他科创板新药研发企业相比，艾力斯预测 2023 年伏美替尼一线、二线治疗在国内产品中的市场份额分别将达到 20%、35%；③前沿生物艾可宁耐药患者、肝肾功能异常患者、住院及重症患者的峰值渗透率分别达到 10%、10%、30%。可见，发行人预测的治疗病人数量较谨慎。</p> | 是 |
| 其他适应症          | 对其他适应症进行销售的开始年份        | 2025 年   | 基于发行人扩大适应症研究、临床的计划及预计审批进度，谨慎确定  | 是 |
|                | 其它适应症治疗病人数量            | 2025 年仅预测治疗 0.05 万人，2027 年也仅上升为 0.65 万人                            | 紫杉醇具备广谱抗肿瘤的特性，在肺癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌等肿瘤治疗方面具有独特优势；基于其他适应症人数及发行人紫杉醇胶束相较于其他剂型的优势，发行人所预测 2027 年的治疗人数折合为渗透率也仅为 0.56%  | 是 |

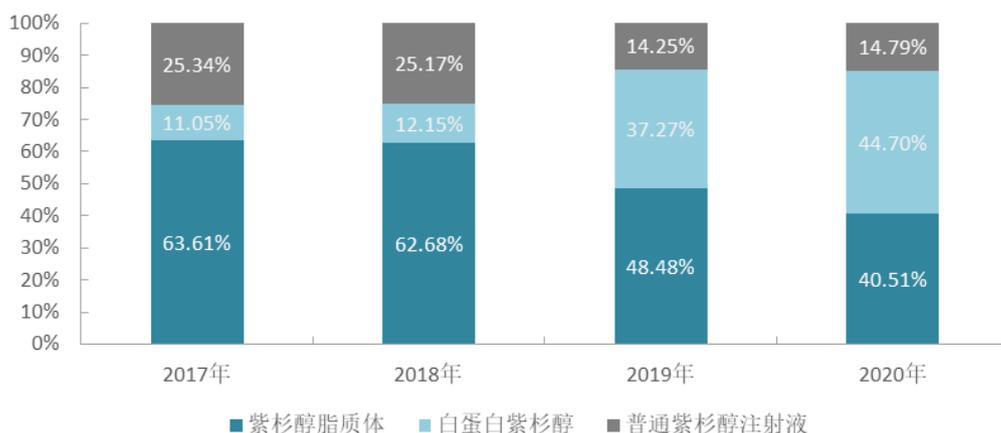
综上，发行人渗透率的测算依据谨慎、客观。

## (2) 发行人紫杉醇胶束渗透率及其增长情况是否符合行业惯例

### 1) 根据抗肿瘤药紫杉醇产品演进历程，具有安全性、疗效优势的改良剂型会在上市后快速提升市场份额

目前市场在售的紫杉醇剂型包括普通紫杉醇、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇。其中普通紫杉醇的上市时间是 1992 年，紫杉醇脂质体上市于 2003 年，而白蛋白紫杉醇是最近上市的改良剂型，其中原研药上市于 2010 年，国内仿制药上市于 2018 年。同作为对紫杉醇进行改良的新剂型，发行人新药上市后渗透率的变动一定程度上可以参考 2018 年白蛋白紫杉醇国内仿制药上市后市场份额的变动情况。

图：不同剂型紫杉醇制剂占比



数据来源：PDB

作为目前用量最大的抗肿瘤药品种，紫杉醇各品种的治疗效果差异可以快速转化为市场份额的变化，相较于普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体，白蛋白紫杉醇副作用更小，且安全性、有效性获得提升。2018 年白蛋白紫杉醇国内仿制药上市后，仅仅三年时间，其市场份额即从 2017 年的 11.05% 上升到 2020 年的 44.70%，提高了 33.65 个百分点。对比白蛋白紫杉醇非小细胞肺癌三期临床数据，发行人紫杉醇胶束在客观缓解率 ORR 上显著提高（相较于白蛋白紫杉醇 33% 的 ORR，紫杉醇胶束达到了 50.33%），无进展生存期 PFS 及总生存期 OS 得到延长（相较于白蛋白紫杉醇 12.1 个月的 OS，紫杉醇胶束达到了 18 个月），发行人紫杉醇胶束拥有更好的治疗效果及安全性，预计这种优势也将体现在市场份额

的变化上。

综上，参照 2018 年白蛋白紫杉醇国内仿制药上市后的市场份额变化情况，作为目前最大的抗肿瘤药品种，紫杉醇改良剂型上市后，只要产品具有更佳的疗效及安全性，其市场份额可以得到良好的增长。发行人预测紫杉醇胶束上市后销售峰值 2025 年的患者渗透率仅 5.44%，较新药上市首年即 2021 年的 0.74%，四年时间仅提升 4.70 个百分点，这与白蛋白紫杉醇国内仿制药上市后三年内市场份额提升 33.65 个百分点相比，是相对谨慎的。

## 2) 其他新上市非小细胞肺癌新药市场份额预测情况

艾力斯（688578.SH）核心产品非小细胞肺癌新药甲磺酸伏美替尼于 2021 年 3 月获批上市销售，该药为小分子靶向抗肿瘤新药，根据艾力斯的预测，2023 年，伏美替尼一线、二线治疗在国内产品中的市场份额分别达到 20%、35%。

综上，考虑到白蛋白紫杉醇国内仿制药上市后其市场份额的快速提升，以及其他新上市非小细胞肺癌新药市场份额预测情况，发行人所预测紫杉醇胶束渗透率及其增长情况符合行业惯例。

## 2、是否充分考虑发行人紫杉醇胶束治疗费用较高、未纳入医保和集采目录，以及竞品上市的影响

发行人关于渗透率的预测已经充分考虑了紫杉醇胶束治疗费用较高、未纳入医保和集采目录，以及竞品上市的影响：

### (1) 渗透率预测已充分考虑紫杉醇胶束治疗费用较高的情况

发行人关于紫杉醇胶束的定价基于：①紫杉醇胶束相较目前所有紫杉醇品种，拥有更高的疗效、更好的安全性，因而也具有更高的商业价值，在上市初期的定价与药品价值相匹配；②紫杉醇胶束的使用剂量大幅提升，导致疗程用量提升，紫杉醇胶束 MTD（最高耐受剂量）达到了  $390\text{mg}/\text{m}^2$ ，为紫杉烷类药物最高，常规剂量为  $300\text{mg}/\text{m}^2$ ，大幅高于普通紫杉醇、紫杉醇脂质体的  $135\text{-}175\text{mg}/\text{m}^2$ ，也显著高于白蛋白紫杉醇的  $260\text{mg}/\text{m}^2$ 。同时新药上市初期制定较高的价格是医药行业普遍做法，可更好地体现新药研发企业的研发价值，使新药研发企业快速收回研发投入，并进一步投入新产品的研发；回笼资金以更广泛、深入地建设销

售渠道，提高市场覆盖面，提升药品对患者的可及性。

后续随着医生、患者对产品认知的提升，为进一步提高产品可及性，提升市场份额，惠及更多患者，新药上市后发行人将逐步降低售价。发行人预计2021-2024年，产品售价每年降低5%左右，2025-2027年，产品售价每年降低10%左右。预测期末年发行人紫杉醇价格将降至当前紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇类似水平，在临床疗效和安全性优势下，该价格已经具备足够竞争力。新药上市后逐年调低价格也是行业惯例，例如贝达药业2017年所收购的卡南吉医药科技(上海)有限公司开发的CM082(2-吡啶酮类靶点特异性抗肿瘤药)，预计上市后2020-2022年，售价每年降低10%。

发行人预计上市首年实现的患者治疗数量为0.3万人，上市第二年也仅为0.65万人，渗透率仅1.55%，即是在充分考虑到产品上市初期定价较高的因素后而做出。

综上，发行人预测未来产品渗透率时，已经充分考虑了产品售价较高的因素。

### **(2) 渗透率预测已充分考虑紫杉醇胶束未纳入医保和集采目录情况**

是否被纳入医保关系到发行人紫杉醇胶束治疗费用、患者使用数量，如被纳入医保，紫杉醇胶束产品价格将下降，但患者使用数量将大幅上升。后续年份发行人不断下调产品价格，提高被纳入医保的可能性，减轻肿瘤患者及家庭的经济压力，惠及更多患者。

发行人紫杉醇胶束在预计3-5年内将是国内独家品种，短期内不会纳入集中采购。

发行人对未来渗透率的估算是基于短期内产品未纳入医保和集采目录的情况，因而已经充分考虑了上述因素。

### **(3) 渗透率预测已充分考虑竞品上市的影响**

发行人关于紫杉醇胶束市场渗透率的测算充分考虑了各紫杉醇剂型在适应症、患者依从性、疗效等方面的对比，此外发行人还充分对比了未来可能上市的竞品情况：

| 未来可能上市的竞品 | 其他在研紫杉醇胶束   | 口服紫杉醇制剂   |
|-----------|---|---|
| 发行人与其比较   | 其他紫杉醇胶束大多处于临床 I、II 期阶段，一定时间内尚不会与发行人形成直接竞争，发行人的紫杉醇胶束具有先发优势 | 目前国内研发进度最快的是上海海和药物研究开发有限公司（与韩国大化合作），该公司正进行口服紫杉醇针对乳腺癌、胃癌的 III 期临床研究，尚未开展非小细胞肺癌研究。该产品虽提高了患者依从性，但疗效指标有限，较普通紫杉醇注射液都没有提高，其竞争优势不明显。 |

综上，发行人渗透率预测充分考虑了紫杉醇胶束治疗费用较高、未纳入医保和集采目录以及竞品上市的影响等而做出。

**（二）治疗费用的预测合理性，是否充分考虑无突变病人及靶向联合、免疫联合、二线用药治疗的差异。**

**（1）发行人单病例治疗费用**

发行人单病例治疗费用的测算过程：

| 编号 | 指标                   | 确定基础/计算过程                 | 参数/结果                |
|----|----------------------|---------------------------|----------------------|
| ①  | 单个病人体表面积             | 参考医药文献《新方法——按人体体表面积计算用药量》 | 1.6m <sup>2</sup>    |
| ②  | 单疗程用药量               | 取自经 CDE 确认的发行人临床方案        | 300mg/m <sup>2</sup> |
| ③  | 单疗程单病人用药量            | ①×②                       | 480mg                |
| ④  | 规格                   | 取自发行人药品设计方案               | 30mg/支               |
| ⑤  | 平均单疗程剂量              | ③÷④                       | 16 支                 |
| ⑥  | 单价                   | 发行人基于药品商业价值、临床剂量慎重确定的单支价格 | 1,636.47 元/支         |
| ⑦  | 单疗程费用                | ⑤×⑥                       | 26,183.52 元          |
| ⑧  | 全疗程费用（6 疗程，已考虑赠送一疗程） | ⑦×疗程数（5）                  | 130,917.60 元         |

发行人产品定价基于药品商业价值、临床剂量等因素合理确定；同时基于行业惯例，为进一步提高产品可及性，提高市场份额，新药上市后将逐步降低售价，详见本意见落实函问题之“2、是否充分考虑发行人紫杉醇胶束治疗费用较高、未纳入医保和集采目录，以及竞品上市的影响”的回复。

发行人单病例治疗费用测算的基础来自：权威的医药文献、经 CDE 确认的临床方案、发行人药品设计方案、发行人基于药品商业价值及临床剂量慎重确定的单支价格，单病例治疗费用的计算合理、准确。

## (2) 是否充分考虑无突变病人及靶向联合、免疫联合的差异

虽然目前发行人紫杉醇胶束尚未开展与靶向药物、免疫药物联合用药的临床研究；但紫杉醇胶束与白蛋白紫杉醇的药物有效活性成分一致，均为紫杉醇，该药物有效活性成分在人体内抗肿瘤作用机理是一致的，同时由于发行人紫杉醇胶束相较白蛋白紫杉醇拥有更好的疗效和更高的安全性，因而发行人紫杉醇胶束在与靶向、免疫联合用药的情况下，其用药量是否下降可以参考白蛋白紫杉醇联合用药的情况。

白蛋白紫杉醇联合用药方面，已获批的“白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂和贝伐单抗治疗非小细胞肺癌临床试验”方案、“帕博利珠单抗联合化疗一线治疗非小细胞肺癌临床试验”方案，其白蛋白紫杉醇用药剂量均与白蛋白紫杉醇经典方案“白蛋白紫杉醇联合卡铂治疗非小细胞肺癌”一致，并未出现明显下降：

| 白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂和贝伐单抗作为非小细胞肺癌一线方案的疗效和安全性研究  |   | 帕博利珠单抗联合化疗一线治疗转移性鳞状 NSCLC   |   |
|--|---|---|---|
| 实验组用药方案  | 对照组用药方案   | 实验组用药方案   | 对照组用药方案   |
| 采用白蛋白结合型紫杉醇(100mg/m <sup>2</sup> )联合卡铂(AUC=2)周方案，分别于第 1, 8 和 15 天用药，贝伐单抗两周方案(10mg/kg)，分别于第 1 和 15 天用药，28 天一周期；化疗最多 6 个周期 | 紫杉醇 175mg/m <sup>2</sup> (第 1 天)，联合顺铂 75mg/m <sup>2</sup> (第 1 天)，21 天一周期 | 帕博利珠单抗(200mg, Q3W)+卡铂(AUC6, Q3W)+紫杉醇(200mg/m <sup>2</sup> , Q3W)/白蛋白紫杉醇(100mg/m <sup>2</sup> , Q1W)；4 周期(每 3 周) | 安慰剂+卡铂+紫杉醇/白蛋白紫杉醇治疗 4 周期，后续分别给予帕博利珠单抗或安慰剂维持治疗，安慰剂组中发生进展的患者可以交叉到帕博利珠单抗单药治疗进行 |
| 实验组白蛋白紫杉醇用量 <sup>注1</sup> (单疗程)  | 对照组紫杉醇用量(单疗程)   | 实验组白蛋白紫杉醇用量 <sup>注3</sup> (单疗程)   | 对照组白蛋白紫杉醇用量(单疗程)  |
| 480mg  | <sub>注2</sub>   | 480mg   | 480mg   |

资料来源：《白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂和贝伐单抗作为非小细胞肺癌一线方案的疗效和安全性研究》；2019年欧洲肿瘤内科学会亚洲会议(ESMO Asia)；

注 1：按照肿瘤病人身高 170cm、体重 50Kg 估算单个病人的体表面积约 1.6 平方米，以此计算单疗程白蛋白紫杉醇用量，下同；

注 2：“白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂和贝伐单抗作为非小细胞肺癌一线方案的疗效和安全性研究”对照组采用的是普通紫杉醇，非白蛋白紫杉醇；

注 3：“帕博利珠单抗联合化疗一线治疗转移性鳞状 NSCLC”中，在紫杉醇/白蛋白紫杉醇二选一的情况下，假定实验组及对照组均选择白蛋白紫杉醇作为化疗药物。

综上，参考白蛋白紫杉醇与靶向药物、免疫药物联合用药的方案，联合用药中白蛋白紫杉醇用量与白蛋白紫杉醇经典方案单疗程用量一致；同时考虑到发行人紫杉醇胶束更好的有效性及安全性，未来紫杉醇胶束与靶向药物、免疫药物联用方案也有望维持当前紫杉醇胶束（非联用）的用药量。因而，部分突变病人采用紫杉醇胶束与靶向联合、免疫联合的方案与无突变病人单独使用紫杉醇胶束的用量、治疗费用无显著差异。

### （3）是否充分考虑二线用药治疗的差异

二线用药是指一线用药失败、毒性不能耐受、或者耐药致治疗效果不明显以后，再选择使用的治疗药物、路径和方案，用药方案、剂量、周期与一线用药不存在显著差异，因而此类病例的治疗费用与紫杉醇胶束一线用药的病例无显著差异。

综上，发行人治疗费用预测合理，并充分考虑了无突变病人及靶向联合、免疫联合、二线用药治疗是否存在差异。

（三）毛利率预计略高于可比公司平均水平的合理性，是否充分考虑发行人营销模式对毛利率的影响。

#### 1、毛利率预计略高于可比公司平均水平的合理性

发行人预测期的毛利率介于 88.00%-89.00%之间：

| 项目  | 2021-2022 年 | 2023-2024 年 | 2025-2027 年 |
|-----|-------------|-------------|-------------|
| 毛利率 | 89.00%      | 88.50%      | 88.00%      |

最近三年同行业公司抗肿瘤药物毛利率较高，非抗肿瘤药物毛利率低于抗肿瘤药物，从而拉低了其综合毛利率：

| 项目            | 恒瑞医药   | 绿叶制药 | 君实生物      | 贝达药业   | 平均     |
|---------------|--------|------|-----------|--------|--------|
| <b>2020 年</b> |        |      |           |        |        |
| 抗肿瘤药毛利率       | 93.35% | -    | 88.81%    | 94.04% | 92.07% |
| 其他药物毛利率       | 81.11% | -    | 50%（技术许可） | -      | -      |

|               |        |        |        |        |        |
|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|               |        |        | 业务)    |        |        |
| 综合毛利率         | 87.93% | 72.04% | 76.64% | 92.57% | 82.30% |
| <b>2019 年</b> |        |        |        |        |        |
| 抗肿瘤药毛利率       | 93.96% | -      | 88.41% | 94.78% | 92.38% |
| 其他药物毛利率       | 82.07% | -      | -      | -      |        |
| 综合毛利率         | 87.49% | 76.74% | 88.30% | 93.23% | 86.44% |
| <b>2018 年</b> |        |        |        |        |        |
| 抗肿瘤药毛利率       | 93.35% | -      | -      | 95.27% | 94.31% |
| 其他药物毛利率       | 81.62% | -      | -      | -      | -      |
| 综合毛利率         | 86.60% | 78.27% | 33.29% | 94.36% | 73.13% |

部分同行业公司产品线较丰富，如恒瑞医药拥有抗肿瘤药、麻醉镇痛药、消炎药、心血管药、造影剂及其他药物，抗肿瘤药的毛利率明显高于其他产品；绿叶制药未披露分产品毛利率，其拥有肿瘤、心血管、消化系统、中枢神经系统等治疗产品，其中部分竞争激烈的产品，如盐酸氨基葡萄糖片、芬太尼透皮贴剂等拉低了其综合毛利率。近三年，同行业公司抗肿瘤药物毛利率整体区间为 88.41%-95.27%，最近三年平均水平则介于 92%-95% 之间。

综上，发行人预测期毛利率水平与同行业公司抗肿瘤药毛利率不存在显著差异，发行人所预测毛利率水平合理。

## 2、是否充分考虑发行人营销模式对毛利率的影响

未来，发行人将采取自营为主、第三方为辅的多渠道覆盖营销模式。发行人在充分调研、分析紫杉醇胶束目标市场的基础上，计划自营业务将覆盖 18 个高潜省份、39 个重点城市、107 家重点医院，自营业务覆盖区域之外的其他区域将与第三方合作。发行人计划在三年内建立销售中心和八个营销大区、25 个办事处，打造一支约 600 人的专业营销服务团队。

紫杉醇胶束上市初期，发行人销售渠道将以向 DTP 药房、院边店铺货，由临床医生开具处方，患者自费购药为主，后期将逐步过渡到以医院销售为主。DTP 药房、院边店铺货为医药行业新药上市初期渠道布局的普遍做法，发行人将通过学术推广、营销服务团队开展市场培育等方式，提升医生、患者对发行人紫杉醇胶束的了解和认可程度，从而扩大产品销售。此模式也为自营模式的一种，

发行人实际获得的产品售价与向医院销售预计不存在重大差异，因而对产品毛利率水平不会有重大影响。

综上，发行人所预测毛利率水平合理，已充分考虑营销模式对毛利率的影响。

## 二、中介机构核查情况

### （一）核查程序

保荐机构执行了如下核查程序：

1、查阅国家癌症中心发布的《历年恶性肿瘤发病和死亡分析》，了解肿瘤发病人数及趋势，包括肺癌、胃癌、乳腺癌、胰腺癌及卵巢癌等；查阅中国临床肿瘤学会的《非小细胞肺癌诊疗指南》及其相关指南，了解紫杉醇在各癌种中的治疗地位；

2、查阅《IV期原发性肺癌中国治疗指南（2020年版）》、《2005-2014年中国肺癌的临床特征和医疗服务利用》及相关文献、论文，了解非小细胞肺癌的分型、分期患者比例；

3、统计、分析PDB数据库样本医院紫杉醇销售数据、可比公司销售数据；查阅可比上市公司年报、招股说明书、路演资料等公开信息，了解紫杉醇的市场空间及趋势，收入构成及不同业务的毛利率水平；

4、查阅发行人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，查阅境外已上市紫杉醇胶束、白蛋白紫杉醇、口服紫杉醇的临床试验数据、销售数据，了解分析发行人紫杉醇胶束的临床优势、劣势；

5、查阅公开发表的文献、论文及PD-1联合化疗紫杉醇的临床试验方案数据，了解紫杉醇联合免疫制剂、靶向药物的发展趋势；

6、访谈了发行人管理层，了解紫杉醇胶束的核心技术、商业化计划、新药注册进展、可比公司对紫杉醇胶束的评价、主要风险与措施；

7、实地走访发行人紫杉醇胶束III期临床试验的研究负责单位江苏省肿瘤医院、上海市胸科医院、广东省人民医院（视频），了解研究者对紫杉醇胶束的临床价值评价以及紫杉醇其他剂型的销售情况、价格、疗效等方面信息，了解紫杉

醇联合化疗的情况；

8、查阅了最新版《全国药品集中采购文件》、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020年)》，了解最新的药品集采、医保政策动向。

## (二) 核查意见

经核查，保荐机构认为：

(1) 发行人关于新药上市后渗透率的预测依据谨慎、客观，渗透率及其增长情况符合行业惯例，并已充分考虑紫杉醇胶束治疗费用较高、未纳入医保和集采目录，以及竞品上市的影响；

(2) 发行人关于治疗费用的预测合理，已充分考虑了无突变病人及靶向联合、免疫联合、二线用药治疗是否存在差异；

(3) 发行人预测期毛利率水平与同行业公司抗肿瘤药毛利率不存在显著差异，发行人所预测毛利率水平合理，已充分考虑营销模式对毛利率的影响。

### 问题 3

根据申报材料：(1) 2020年11月10日，发行人收到药品审评中心下发的补充资料通知，发行人已递交回复资料，补充资料审核已结束；后续通过药品审评中心的“三合一”综合审评，经国家食品药品监督管理局行政审批后，发放新药上市批准证书。(2) 国内除发行人的紫杉醇胶束外，其他紫杉醇胶束都处于 I 期、II 期临床研究阶段。国内有 3 家公司的多西他赛胶束进入 I 期临床研究，研发进度上领先于发行人的在研产品多西他赛胶束。上海海和药物研究开发有限公司与韩国大化合作，目前正在进行口服紫杉醇针对乳腺癌、胃癌的 III 期临床研究。石药集团、恒瑞医药等公司的白蛋白紫杉醇非小细胞肺癌适应症尚未获批。

(3) 国家医保局 2020 年 12 月 28 日发布了《国家医疗保障局、人力资源社会保障部印发 2020 年国家医保药品目录》，其中贝伐珠单抗等抗肿瘤单抗药物、奥希替尼等小分子靶向药、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗均被纳入医保。(4) 2019 年、2020 年样本医院紫杉醇销售金额分别为 30.53 亿元、24.84 亿元，2020 年销售金额同比下降 18.64%。下降原因主要是受“新冠”疫情影响，导致患者诊疗量的下降。然而，2020 年样本医院紫杉醇使用量下降不足 2%。

请发行人（1）更新紫杉醇胶束“三合一”综合审评和药品注册进展，补充说明评审、注册是否存在实质性障碍，并更新竞品的研发、注册进展、纳入医保和集采目录情况及其对发行人市场空间、行业竞争格局的影响。（2）结合患者诊疗量、紫杉醇使用量、价格变化情况补充说明 2020 年样本医院紫杉醇销售金额、使用量同比下降幅度不一致的原因，发行人所在行业、经营环境是否发生重大不利变化。

请保荐机构核查并发表明确意见。

## 一、发行人的说明及披露

（一）更新紫杉醇胶束“三合一”综合审评和药品注册进展，补充说明评审、注册是否存在实质性障碍，并更新竞品的研发、注册进展、纳入医保和集采目录情况及其对发行人市场空间、行业竞争格局的影响。

### 1、更新紫杉醇胶束“三合一”综合审评和药品注册进展，补充说明评审、注册是否存在实质性障碍

截至本说明出具日，发行人注册生产现场核查期间动态抽样的一批样品检测已完成，检验结果合格，检验报告已送至国家药监局审评中心；发行人的药品注册生产现场核查报告已在审核阶段，预计二周内递交国家药监局审评中心。国家药监局审评中心收到上述报告后，进入综合审评。

根据《药品技术审评原则和程序》第二十条：对技术审评完成后，须开展样品生产现场检查 and 样品检验工作的审评任务，由业务管理部负责组织协调，并负责完成“三合一”综合审评工作。对技术审评报告、样品生产现场检查报告和样品检验报告无问题的品种，业务管理部按照既定的程序和报告模式撰写“三合一”综合意见，并按照授权和签发规定签发后报国家食品药品监督管理局。发行人的紫杉醇胶束已经通过了国家药监局核查中心的临床试验数据现场核查、注册生产现场核查、中检院三批样品的注册检验及质量标准复核等实质性审核，后续待进行的“三合一”综合审评由国家药监局审评中心按照既定的程序和报告模式撰写“三合一”综合意见，并按照授权和签发规定报国家药监局，进入行政制证阶段。

根据新药注册上市审评流程及原则，对于需要进行注册生产现场核查的品

种，在专业技术审评完成后，通过了临床试验数据现场核查、注册检验及标准复核后，才进行注册生产现场核查，通过注册生产现场的关键因素包括注册生产动态抽样样品检验合格、GMP 符合性检查无重大缺陷等，发行人已完成的紫杉醇胶束注册生产现场核查结果为通过，待进行的“三合一”综合审评为综合意见撰写，发行人获得紫杉醇胶束新药注册上市许可不存在实质性障碍，预计在 2021 年三季度获得新药注册证书。

## 2、并更新竞品的研发、注册进展、纳入医保和集采目录情况及其对发行人市场空间、行业竞争格局的影响

发行人在《招股说明书》之“第六节 业务和技术”章节披露的紫杉醇胶束、多西他赛胶束、口服紫杉醇的研发、注册进展已是最新状态，补充更新竞品纳入医保和集采目录情况及对发行人市场空间、行业竞争格局的影响。

(1) 发行人在《招股说明书》之“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业的基本情况 & 竞争状况”之“(六) 所处行业的竞争状况”补充披露如下：

## 4、已上市紫杉醇剂型产品纳入医保和集采目录情况，及对发行人业务开展的影响

截至本招股说明书签署日，紫杉醇剂型产品纳入医保和集采目录情况如下：

| 产品     | 公司              | 注册/研发阶段          | 已批或拟批的适应症                   | 是否纳入医保目录        | 是否纳入集采目录        |
|--------|-----------------|------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|
| 普通紫杉醇  | 百时美施贵宝等<br>众多企业 | 1992 年注册上市       | 乳腺癌、卵巢癌、<br>非小细胞肺癌、卡<br>氏肉瘤 | 是               | 是 <sup>注1</sup> |
| 紫杉醇脂质体 | 绿叶制药            | 2003 年注册上市       | 乳腺癌、卵巢癌、<br>非小细胞肺癌          | 是 <sup>注2</sup> | -               |
| 白蛋白紫杉醇 | 新基              | 2010 年(原研)<br>上市 | 乳腺癌                         | 是 <sup>注3</sup> | 是 <sup>注4</sup> |
|        | 石药、恒瑞           | 2018 年(仿制)       | 乳腺癌                         |                 |                 |

注：1、2021 年，扬子江药业集团、无锡紫杉药业有限公司、四川汇宇制药股份有限公司的紫杉醇注射液被列入全国集中采购药品目录第五批，中标价格分别是 169 元/100mg、170.92 元/100mg、185.5 元/100mg。

2、根据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020 年)》，紫杉醇脂质体注射剂限：(1) 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，也可与顺

铂联合应用；（2）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。

3、根据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2020年）》，白蛋白紫杉醇限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患者。

4、2020年1月，恒瑞、石药、新基的白蛋白紫杉醇被列入全国集中采购药品目录第二批，中标价格分别是747元/支、780元/支、1180元/支。2020年3月，国家药监局对新基白蛋白紫杉醇作出暂停进口、销售和使用的决定。

①目前已上市的紫杉醇剂型产品紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇均已纳入国家医保目录，反映了紫杉醇作为抗肿瘤药物大品种、经典化疗药物的地位不变。

②白蛋白紫杉醇纳入医保目录限于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患者，目前国内白蛋白紫杉醇治疗非小细胞肺癌适应症尚未获批，与发行人紫杉醇胶束直接竞争的紫杉醇产品为普通紫杉醇、紫杉醇脂质体。发行人的紫杉醇胶束III期临床研究与普通紫杉醇做了头对头对照试验，临床结果显示紫杉醇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紫杉醇胶束客观缓解率（ORR）分别为50.33%、52.00%。紫杉醇脂质体治疗非小细胞肺癌临床方案同样为联合顺铂与普通紫杉醇注射液头对头对照，紫杉醇脂质体的客观缓解率（ORR）为26%。发行人的紫杉醇胶束具有明显的疗效优势。

③国内其他紫杉醇胶束均处于临床I期、II期阶段，按照通行的医药研发周期，其他紫杉醇胶束从完成临床研究到注册上市至少需要3-5年的时间，发行人的紫杉醇胶束将保有独家品种3-5年的时间。另外，2021年7月，国家药监局审评中心发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则（征求意见稿）》，明确了抗肿瘤药物研发以临床价值为导向，提高了临床试验标准。对于其他紫杉醇胶束从完成临床研究到注册上市的周期预计会加长、门槛会提高，从而进一步强化了发行人紫杉醇胶束的竞争优势。

从市场竞争格局看，绿叶制药的紫杉醇脂质体因独家品种2020年占据了40.51%的市场份额，石药集团、新基、恒瑞医药、齐鲁制药的白蛋白紫杉醇合计占据44.70%的市场份额，相比2015年新基白蛋白紫杉醇占据的12%的市场份

额，白蛋白紫杉醇市场份额正在快速提升。以 BMS 为代表的普通紫杉醇注射液市场份额进一步下降，从 2015 年近 34% 的市场份额下降到 2020 年的 14.79%。紫杉醇制剂剂型升级趋势明显。发行人紫杉醇胶束作为新一代紫杉醇剂型产品，符合紫杉醇剂型升级换代的发展趋势，将凭借突出的疗效及安全性优势保有较强的竞争优势，在市场竞争中获得高效持续的发展，主要竞品纳入医保、集采目录不会对发行人紫杉醇胶束的市场空间、竞争格局带来重大不利影响。

(2) 发行人在《招股说明书》之“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业的基本情况”及“（六） 所处行业的竞争状况”更新披露了贝伐珠单抗、奥希替尼、卡瑞珠单抗、特瑞普单抗、信迪利单抗的注册、研发及纳入医保集采目前最新情况：

国家医保局 2020 年 12 月 28 日发布了《国家医疗保障局、人力资源社会保障部印发 2020 年国家医保药品目录》，其中贝伐珠单抗等抗肿瘤单抗药物、奥希替尼等小分子靶向药、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗均被纳入医保。截至本招股说明书签署日，上述产品与发行人紫杉醇胶束相同适应症的产品研发、注册进展、纳入医保和集采目录情况如下：

| 产品 <sup>注1</sup> | 公司    | 注册/研发阶段  | 已批或拟批的适应症          | 是否纳入医保目录        | 是否纳入集采目录 |
|------------------|-------|--|--------------------|-----------------|----------|
| 贝伐珠单抗<br>(单克隆抗体) | 罗氏    | 2010 年(中国)上市   | 直肠癌、晚期非鳞非小细胞肺癌     | 是 <sup>注2</sup> | -        |
|                  | 齐鲁、信达 | 2019 年、2020 年上市(仿制)                                  | 转移性结直肠癌、非小细胞肺癌(信达) |                 | -        |
| 奥希替尼<br>(靶向药物)   | 阿斯利康  | 2017 年(中国)上市   | EGFR 突变阳性转移性非小细胞肺癌 | 是 <sup>注3</sup> | -        |
|                  |       | 评估奥希替尼联合化疗对比奥希替尼单用对伴有 EGRF 突变的局部晚期和晚期非小细胞肺癌患者的疗效和安全性 | 非小细胞肺癌             | -               | -        |
| 卡瑞利珠单抗(PD-1 单抗)  | 恒瑞制药  | 2020 年注册上市   | 肝癌、食道癌、肺癌          | 是 <sup>注4</sup> | -        |
|                  |       | 卡瑞利珠单抗联合法米替尼治疗非小细胞肺癌 III 期临床                         | 非小细胞肺癌             | -               | -        |
|                  |       | 复发转移阶段未经系统性治疗的 PD-1 表达阳性的非小细                         | 非小细胞肺癌             | -               | -        |

| 产品 <sup>注1</sup> | 公司    | 注册/研发阶段                                  | 已批或拟批的适应症                                 | 是否纳入医保目录        | 是否纳入集采目录 |
|------------------|-------|--|---|-----------------|----------|
|                  |       | 胞肺癌患者III期临床                              |   |                 |          |
| 特瑞普利单抗 (PD-1 单抗) | 君实生物  | 2018年12月                                 | 既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤                    | 是 <sup>注5</sup> | -        |
|                  | 君实生物等 | 谷美替尼联合特瑞普利单抗治疗非小细胞肺癌III期临床研究             | 标准治疗失败或不耐受的复发转移性非小细胞肺癌                    | -               | -        |
|                  |       | 特瑞普利单抗联合化疗III期临床研究                       | EGFR 敏感突变、EGFR-TKI 治疗失败的晚期非小细胞肺癌          | -               | -        |
|                  |       | 特瑞普利单抗联合培美曲塞及卡铂治疗非小细胞肺癌II期临床研究           | 晚期或复发伴 EGFR 敏感突变、T790M 阴性非小细胞肺癌           | -               | -        |
|                  |       | 特瑞普利单抗联合依托泊苷及铂类治疗广泛期小细胞肺癌III期临床研究        | 广泛期非小细胞肺癌                                 | -               | -        |
| 信迪利单抗 (PD-1 单抗)  | 信达生物  | 2018年12月                                 | 霍奇金淋巴瘤、晚期鳞状非小细胞肺癌、非鳞状非小细胞肺癌 <sup>注7</sup> | 是 <sup>注6</sup> | -        |
|                  |       | 二线信迪利单抗单药治疗非小细胞肺癌 NDA                    | 非小细胞肺癌                                    | -               | -        |
|                  |       | 联合贝伐珠单抗用于 EGFR+TKI 耐药性非小细胞肺癌的全球多中心临床III期 | 非小细胞肺癌                                    | -               | -        |

资料来源：各公司年报、公告等公开信息披露文件。

注：1、各产品仅列出主要的针对非小细胞肺癌的临床研究。

2、根据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2020年）》，贝伐珠单抗限晚期结直肠癌或晚期非鳞非小细胞肺癌。

3、根据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2020年）》，奥希替尼限：表皮生长因子受体（EGFR）外显子 19 缺失或外显子 21（L858R）置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者的一线治疗；既往因表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检验确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者的治疗。

4、根据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2020年）》，卡瑞利珠单抗限：（1）至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者的治疗，（2）既往接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗，（3）联合培美曲塞和卡铂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) 阴性的、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) 的一线治疗, (4) 既往接受过一线化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性食管鳞癌患者的治疗。

5、根据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020年)》, 特瑞普利单抗限: 限既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。

6、根据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020年)》, 信迪利单抗限: 至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤的患者。

7、2021年2月, 信迪利单抗联合培美曲塞和铂类用于晚期非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗获批; 2021年6月, 信迪利单抗联合吉西他滨和铂类化疗用于不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌的一线治疗获批。

针对发行人紫杉醇胶束拟获批的非小细胞肺癌适应症, 贝伐珠单抗、卡瑞利珠单抗获批的适应症为非鳞非小细胞肺癌, 患者比例约占非小细胞肺癌的 66.70%; 奥希替尼为第三代抗 EGFR (表皮生长因子受体)-TKI (酪氨酸酶抑制剂) 药物, 在国内获批的适应症为 EGFR 突变阳性转移性非小细胞肺癌, 患者比例约占非小细胞肺癌的 54.94%; 均不能完全覆盖非小细胞肺癌患者; 信迪利单抗获批的适应症为联合化疗治疗非鳞状及鳞状非小细胞肺癌, 从上述药物正在开展的针对非小细胞肺癌适应症的临床研究看, 大都选择与化疗联合的治疗方案, 充分反映免疫+化疗、靶向+化疗已成主要发展趋势。

发行人的紫杉醇胶束作为最新的紫杉醇改良剂型, 具有安全性和疗效优势, 用药前无需任何抗过敏及防呕吐预处理, 也无需特殊输液装置, 具备了与免疫类药物联合用药的良好条件。III 期临床试验数据显示, 紫杉醇胶束无论疗效还是安全性均优于目前已上市的其他紫杉烷类制剂, 疗效上也不逊于贝伐单抗与紫杉醇注射液、顺铂三药联用的数据。从目前肿瘤治疗的临床实践趋势看, 免疫+化疗、靶向+化疗将是未来的发展方向, 紫杉醇作为化疗的基石药物, 将是联合用药的化疗首选。

.....

综上, 近期针对非小细胞肺癌适应症的靶向治疗、免疫治疗药物进入国家医保体系, 对发行人紫杉醇胶束市场不会产生重大不利影响。

(二) 结合患者诊疗量、紫杉醇使用量、价格变化情况补充说明 2020 年样本医院紫杉醇销售金额、使用量同比下降幅度不一致的原因, 发行人所在行业、经营环境是否发生重大不利变化。

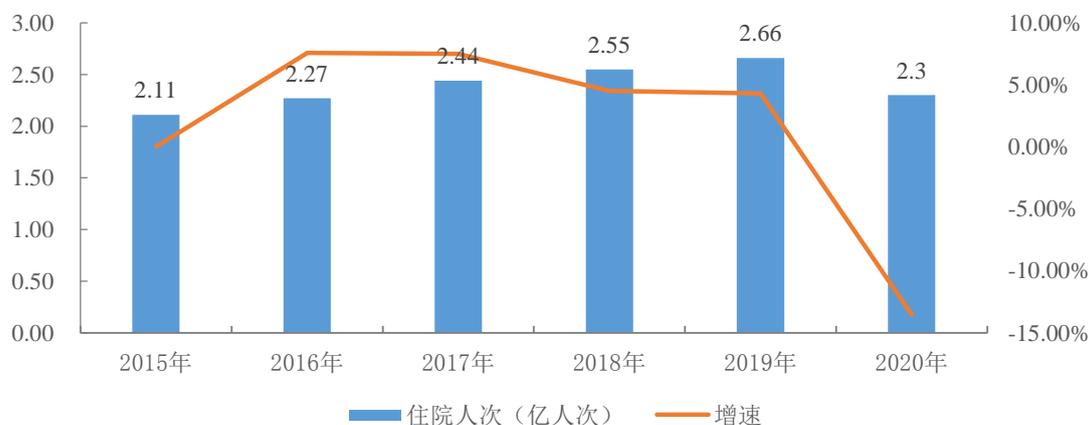
## 1、2020 年样本医院紫杉醇销售金额、使用量同比下降幅度不一致的原因

2020 年，受“新冠”疫情影响，患者诊疗量下降，样本医院紫杉醇使用量和销售均较 2019 年下降。2020 年样本医院紫杉醇销售金额较 2019 年下降 18.63%、使用量较 2019 年下降 0.90%，销售金额下降幅度大于使用量下降幅度，主要原因是白蛋白紫杉醇市场份额提高及白蛋白紫杉醇销售价格大幅下降所致。

(1) 受“新冠”疫情影响，患者诊疗量下降，样本医院紫杉醇使用量和销售金额也下降

根据国家卫健委发布的《2020 年我国卫生健康事业发展统计公报》，2020 年国内医疗机构住院人次为 2.30 亿人次，较 2019 年下滑 13.53%；主要是由于 2020 年上半年爆发“新冠”疫情及医疗机构防控措施导致的入院治疗人次的减少，据此推测当期肿瘤患者诊疗量也是下降的。“新冠”疫情属于短期外部因素，随着国内疫情防控态势好转，2020 年下半年起，国内医疗机构的诊疗行为逐步恢复正常。

图：住院人次及增速



资料来源：《2020 年我国卫生健康事业发展统计公报》

受 2020 年肿瘤患者诊疗量下降的影响，样本医院紫杉醇使用量从 2019 年的 362.23 万瓶/盒下降到 2020 年的 358.96 万瓶/盒，下降幅度为 0.90%。受此影响，样本医院紫杉醇销售金额也有下降。

(2) 白蛋白紫杉醇的市场份额提高及销售价格下降致使样本医院紫杉醇销售金额下降幅度大于使用量下降幅度

因紫杉醇剂型升级替代趋势影响，白蛋白紫杉醇的市场份额提升，紫杉醇脂质体的市场份额在下降。从样本医院紫杉醇使用量看，2020年紫杉醇白蛋白的市场份额32.45%，使用量较2019年上升191.09%；紫杉醇脂质体的市场份额35.57%，使用量较2019年下降29.85%。从样本医院紫杉醇销售金额看，2020年白蛋白紫杉醇的市场份额为44.70%，较上年提升7.43个百分点；紫杉醇脂质体的市场份额为40.51%，较上年下降7.97个百分点。2020年白蛋白紫杉醇的使用量大幅提升，但由于白蛋白紫杉醇的销售价格下降导致其销售金额没有同比增长。

2020年2月，恒瑞医药、石药集团的紫杉醇白蛋白均被纳入国家药品集中采购第二批目录，中标价格分别是747元/支、780元/支，价格下降幅度分别为67.67%、63.26%，自2020年4月份开始执行。与此可比的是紫杉醇脂质体的价格2020年较2019年下降3.06%，下降幅度不大，因紫杉醇脂质体的使用量2020年较2019年下降29.85%，使用量及销售价格的下降使紫杉醇脂质体2020年的销售金额较2019年下降。

样本医院主要公司紫杉醇使用量、销售价格情况

| 公司           | 2020年度   |         |        |         |           |         | 2019年度   |        |           |
|--------------|----------|---------|--------|---------|-----------|---------|----------|--------|-----------|
|              | 销售数量（万盒） |         | 市场份额   |         | 平均单价（元/盒） |         | 销售数量（万盒） | 市场份额   | 平均单价（元/盒） |
|              | 数量       | 变动比例    | 市场份额   | 变动比例    | 平均单价      | 变动比例    |          |        |           |
| 绿叶制药（紫杉醇脂质体） | 127.69   | -29.85% | 35.57% | -29.21% | 788.06    | -3.06%  | 182.03   | 50.25% | 812.95    |
| 石药集团（白蛋白紫杉醇） | 74.07    | 223.87% | 20.63% | 226.94% | 922.51    | -63.26% | 22.87    | 6.31%  | 2511.09   |
| 恒瑞医药（白蛋白紫杉醇） | 37.29    | 332.1%  | 10.39% | 336.55% | 945.32    | -67.67% | 8.63     | 2.38%  | 2923.55   |

资料来源：PDB

综上，从患者诊疗量看，因新冠疫情影响使患者诊疗量下降，致使紫杉醇使用量及销售金额均有所下降；从使用量看，白蛋白紫杉醇2020年较2019年大幅提升，紫杉醇脂质体2020年较2019年下降；从销售价格看，白蛋白紫杉醇2020年较2019年下降幅度较大；因白蛋白紫杉醇占比达30%以上，导致2020年样本医院紫杉醇销售金额下降幅度大于使用量同比下降幅度。

## 2、发行人所在行业、经营环境是否发生重大不利变化

上述原因分析表明，虽然 2020 年受“新冠”疫情影响，医院的患者诊疗量较 2019 年有所下降，但是 2020 年样本医院紫杉醇剂型使用量较 2019 年下降 0.90%，下降幅度较小，远小于 2020 年国内医疗机构住院人次 13.53% 的下降幅度，证明了紫杉醇作为肿瘤化疗基石疗法的地位没有改变。

从样本医院紫杉醇剂型 2020 年上半年及下半年的使用量看，紫杉醇剂型下半年的使用量是全年的 50% 以上，表明“新冠”疫情作为短期、负面外部冲击的影响已经基本消除。

紫杉醇白蛋白作为改良剂型的市场优势进一步体现，从样本医院紫杉醇剂型的市场占有率看，2020 年，白蛋白紫杉醇的使用量在上升，普通紫杉醇、紫杉醇脂质体的使用量在下降；样本医院白蛋白紫杉醇的市场占有率（使用量口径）从 2019 年的 11.05% 提升到 2020 年的 32.45%；充分表明紫杉醇剂型升级趋势明显。

发行人的紫杉醇胶束为国内全新的紫杉醇改良制剂，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，发行人紫杉醇胶束 III 期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），因国内白蛋白紫杉醇的非小细胞肺癌适应症尚未获批，在 3-5 年内发行人的紫杉醇胶束将保有独家产品优势，竞争格局良好。

综上所述，发行人所在行业、经营环境未发生重大不利变化。

3、发行人在《招股说明书》之“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业的基本情况”及“（三）发行人所处行业概况”补充披露了 2020 年样本医院紫杉醇销售金额及使用量同比下降的原因：

在国内，紫杉醇是销售金额排名第一的化学制剂，是抗肿瘤药领域用药金额最大的品种。根据 PDB 数据，样本医院紫杉醇销售金额从 2015 年的 17.83 亿元增长到 2019 年的 30.53 亿元，年均复合增速达到 11.36%，快于抗肿瘤药物的增长；2019 年紫杉醇市场的快速增长主要来自恒瑞医药及石药集团白蛋白紫杉醇

新上市后的销售增长。2020年，受“新冠”疫情影响，患者诊疗量下降，样本医院紫杉醇的使用量及销售金额均下降。2020年样本医院紫杉醇的使用量下降幅度为0.90%、销售金额下降幅度为18.63%，样本医院紫杉醇的销售金额下降幅度大于使用量的下降幅度，主要原因系恒瑞医药、石药集团的白蛋白紫杉醇从2020年4月起执行集采中标价格，中标价格分别是747元/支、780元/支，价格下降幅度分别为67.67%、63.26%，虽然2020年白蛋白紫杉醇的使用量较2019年上升，因价格降幅较大使紫杉醇销售金额降幅较大。

## 二、中介机构核查情况

### （一）核查程序

保荐机构执行了如下核查程序：

（1）通过公开网络信息查阅《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2020年）》、国家药品集采1-5批名录，核查主要竞品、免疫制剂、靶向药物纳入医保目录、集采目录的最新情况；

（2）查询国家药监局评审中心网站，通过公开网络信息查询上市公司年报、信息披露文件，核查主要竞品、免疫制剂、靶向药物的临床试验进展、注册上市等最新情况；

（3）查阅发行人紫杉醇胶束临床试验方案、临床试验批件、临床试验报告、新药注册申请材料、发补回复资料等；查阅普通紫杉醇、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇等说明书；查阅公开论文、文献等，了解普通紫杉醇、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇等临床数据；比较分析紫杉醇胶束的临床优势；

（4）访谈发行人实际控制人、紫杉醇胶束III期临床研究部分研究者，了解紫杉醇各剂型产品的安全性、疗效特点；访谈发行人实际控制人，了解紫杉醇胶束如果获批上市后的商业化计划；

（5）查阅发行人紫杉醇胶束的沟通会议纪要，访谈发行人实际控制人，了解发行人紫杉醇胶束的审评审批情况；查询国家药监局审评中心网站，了解发行人紫杉醇胶束的注册审评审批进展；

(6) 查阅文献、论文，查阅《中国临床肿瘤学会（CSCO）原发性肺癌诊疗指南》（2020 年版）等指南文件，核查非小细胞肺癌治疗趋势及紫杉醇在联用中的地位等情况；

(7) 获取 PEB 数据，统计样本医院紫杉醇 2019 年、2020 年的使用量、销售金额、各剂型市场份额、主要公司产品销售量及销售单价等情况；查询上海阳光采购网，查看国家药品集中采购第二批名单，核查恒瑞医药、石药集团的白蛋白紫杉醇集采中标价格；通过公开信息查阅《2020 年我国卫生健康事业发展统计公报》，核查“新冠”疫情对 2020 年住院人次及诊疗患者数量的影响。

## （二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

(1) 根据新药注册上市审评流程及原则，对于需要进行注册生产现场核查的品种，在专业技术审评完成后，通过了临床试验数据现场核查、注册检验及标准复核后，才进行注册生产现场核查，通过注册生产现场的关键因素包括注册生产动态抽样样品检验合格、GMP 符合性检查无重大缺陷等，发行人已完成的紫杉醇胶束注册生产现场核查结果为通过，待进行的“三合一”综合审评为综合意见撰写，发行人获得紫杉醇胶束新药注册上市许可不存在实质性障碍，预计在 2021 年三季度获得新药注册证书；

(2) 发行人的紫杉醇胶束作为最新的紫杉醇改良剂型，具有安全性和疗效优势，符合紫杉醇制剂剂型持续升级换代的发展趋势，将凭借突出的疗效及安全性优势保有较强的竞争优势，在市场竞争中保持高效持续的发展；针对非小细胞肺癌治疗的特点和发展趋势，免疫+化疗、靶向+化疗将是未来的发展方向，紫杉醇作为化疗的基石药物，将是联合用药的化疗首选，发行人的紫杉醇胶束不会因免疫制剂、靶向药物的发展而受限，因此，主要竞品纳入医保、集采目录，以及免疫制剂、靶向药物获批并纳入医保目录，对发行人市场空间、行业竞争格局不会带来重大不利影响；

(3) 受“新冠”疫情影响，2020 年样本医院紫杉醇使用量、销售金额均有所下降；白蛋白紫杉醇的市场份额提高及销售价格下降致使 2020 年样本医院紫杉醇销售金额下降幅度大于使用量下降幅度，原因具有合理性；

(4) 结合 2020 年样本医院紫杉醇各剂型的使用量、销售金额、市场份额变化等情况分析,“新冠”疫情作为短期、负面外部冲击的影响已经基本消除,紫杉醇作为肿瘤化疗基石疗法的地位没有改变,紫杉醇制剂剂型升级趋势愈加明显,发行人所在行业、经营环境未发生重大不利变化。

#### 问题 4

2021 年 7 月 2 日,药品审评中心发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则(征求意见稿)》(以下简称《指导原则》),对抗肿瘤药物的临床研发提出建议。

请发行人补充说明《指导原则》等最新政策对发行人研发、注册阶段产品的具体影响,发行人持续经营能力是否存在重大不确定性。

请保荐机构核查并发表明确意见。

#### 一、发行人的说明

(一)《指导原则》等最新政策对发行人研发、注册阶段产品的具体影响,发行人持续经营能力是否存在重大不确定性

##### 1、《指导原则》肯定和支持具有明确临床价值的药物

《指导原则》对抗肿瘤药物研发从研发立题到临床试验设计和开展临床试验都作出了指引规定,明确了抗肿瘤药物研发自始至终需贯彻“以患者为核心”的基本理念,《指导原则》将进一步促进国内抗肿瘤药物临床研究的规范化,可认为是未来抗肿瘤药物审评审批的新方向。

在抗肿瘤药物“以临床价值为导向”的原则下,《指导原则》提高了抗肿瘤药物的临床研究标准,药物的获批以是否具备临床价值为标准。《指导原则》在“选择合适的试验设计”明确“随机对照试验”是理想的药物临床试验设计,也是证明药物疗效的“金标准”。在“对照药的选择”时要遵循 BSC(最佳支持治疗)优先:“在干预性的临床试验中,在未撤回知情同意书情况下,受试者须严格遵照试验方案接受治疗时,而无法自由法选择治疗药物/方案,因此应尽量为受试者提供临床实践中最佳治疗方式/药物,而不应为提高临床试验成功率和试验效率,选择安全有效性不确定,或已被更优的药物所替代的治疗手段。另一

方面，新药研发应以为患者提供更优的治疗选择为最高目标，当选择非最优的治疗作为对照时，即使临床试验达到预设研究目标，也无法说明试验药物可满足临床中患者的实际需要，或无法证明该药物对患者的价值”以及“当有 BSC（最佳支持治疗）时，应优先选择 BSC 作为对照，而非安慰剂”。上述规定对于临床研发进度靠后、同一靶点或机理的药物开发提出更高的要求，更加肯定和支持具有明确临床价值的药物创新。

## 2、发行人的紫杉醇胶束具有明显的临床优势，《指导原则》对发行人的研发、注册具有积极影响

发行人致力于抗肿瘤药物改良型新药的研发及产业化，可针对临床应用的经典药物采用纳米给药技术进行剂型改良，大幅提升其安全性和有效性，赋予其新的价值和生命力，较好地贯彻了以临床价值为导向的理念。

发行人的主要研发产品紫杉醇胶束已于 2019 年 1 月完成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的随机、对照、开放、多中心临床试验（简称“III期非小细胞肺癌临床研究”）。已完成的III期非小细胞肺癌临床研究显示，紫杉醇胶束与目前已上市的紫杉醇剂型相比，在安全性提高的情形下，增大了用药剂量，提高了疗效，达到了第三代含铂类联合化疗药物在晚期 NSCLC 一线治疗中疗效的新高度，良好的安全性和显著的疗效使紫杉醇胶束作为一种新型的抗肿瘤化疗药物，将成为抗肿瘤化疗的新选择，具备明确的临床价值。

发行人的紫杉醇胶束目前正在新药注册审评审批中。发行人的紫杉醇胶束因其突出的安全性和疗效优势，获得药品注册审评审批部门的肯定和认可，预计 2021 年三季度获得新药证书，将成为国内首个上市的紫杉醇胶束。国内其他紫杉醇胶束均处于临床研究 I 期、II 期阶段，根据《指导原则》的有关规定，后续其他紫杉醇胶束的临床试验标准将提高，如果选用紫杉醇胶束为对照药，不能获得优于发行人紫杉醇胶束的疗效和安全性的临床试验结果，后续注册审评审批难度将加大。

发行人在研产品多西他赛胶束、卡巴他赛胶束目前处于临床前研究阶段。多西他赛胶束、卡巴他赛胶束是一种新型纳米给药系统的改良制剂，发行人已经筛

选出创新的不含 TWEEN-80、适合于多西他赛、卡巴他赛的共聚物药用辅料，并采用独家的界面经高密度二硫键交联技术，使多西他赛胶束、卡巴他赛胶束同时具备了体内较高的稳定性和肿瘤组织控释药物的靶向功能。临床前研究初步显示，发行人的多西他赛胶束、卡巴他赛有较好的临床价值，预计未来可提升耐受剂量和疗效，符合《指导原则》以临床价值为导向的原则，初步达到了临床前研发目标；目前国内多西他赛仅有普通剂型上市，其他公司的多西他赛胶束都在临床研发 I 期，卡巴他赛胶束尚未见进入临床研究报道，发行人的多西他赛胶束、卡巴他赛胶束临床研发将主要以多西他赛注射液、卡巴他赛注射液为对照，比较其临床疗效和安全性。《指导原则》对抗肿瘤药物的临床研究明确了相关标准，为发行人的多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的临床研发提供了指导方向和原则，使多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的研发目标更为明确，对临床设计、临床试验更有指导性，可有效地保障发行人的多西他赛胶束、卡巴他赛胶束研发有序、规范进行。

综上，《指导原则》对发行人的研发、注册具有积极影响，发行人持续经营能力不存在重大不确定性。

## 二、中介机构核查情况

### （一）核查程序

保荐机构执行了如下核查程序：

（1）查阅《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研究指导原则（征求意见稿）》，了解《指导原则》出台背景、主要内容；

（2）查阅发行人紫杉醇胶束临床试验方案、临床试验批件、临床试验报告、新药注册申请材料、发补回复资料等；查阅普通紫杉醇、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇等说明书；查阅公开论文、文献等，了解普通紫杉醇、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇等临床数据；比较分析紫杉醇胶束的临床优势；

（3）访谈发行人实际控制人、紫杉醇胶束 III 期临床研究部分研究者，了解紫杉醇各剂型产品的安全性、疗效特点；

（4）查阅发行人紫杉醇胶束的沟通会纪要，访谈发行人实际控制人，了解

发行人紫杉醇胶束的审评审批情况；查询国家药监局审评中心网站，了解发行人紫杉醇胶束的注册审评审批进展；

(5) 查询公开信息，了解医药行业、专业机构对《指导原则》的解读以及对药物研发的影响。

## (二) 核查意见

经核查，保荐机构认为：《指导原则》进一步明确了抗肿瘤药物的创新以临床价值为导向，更加肯定和支持具有明确临床价值的药物创新，发行人已经完成的紫杉醇胶束临床试验显现明确的临床价值，在研产品多西他赛胶束临床前研发已初步达到研发目标，《指导原则》对发行人的研发、注册具有积极影响，发行人持续经营能力不存在重大不确定性。

## 附：保荐机构关于发行人回复的总体意见

对本回复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，为上海谊众药业股份有限公司《关于上海谊众药业股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的发行注册环节反馈意见落实函的回复》之签署页）

上海谊众药业股份有限公司  
2021年7月27日



## 发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于上海谊众药业股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的发行注册环节反馈意见落实函的回复》的全部内容，本次意见落实函回复不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担个别和连带的法律责任。

发行人董事长：

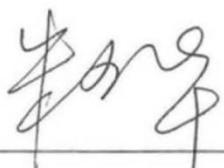


周劲松



（本页无正文，为国金证券股份有限公司《关于上海谊众药业股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的发行注册环节反馈意见落实函的回复》之签署页）

保荐代表人：

  
朱玉华

  
都晨辉

保荐机构董事长：

  
冉云

（法定代表人）



## 国金证券股份有限公司董事长声明

本人已认真阅读关于上海谊众药业股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的发行注册环节反馈意见落实函的回复的全部内容，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，发行注册环节反馈意见落实函的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。

董事长：



冉云

