证券代码:688443 证券简称:智翔金泰 公告编号:2024-018

重庆智翔金泰生物制药股份有限公司 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、准确性和完整性承担法律责任。

重庆智翔金泰生物制药股份有限公司(以下简称“公司”)于近日收到上海证券交易所下发的《关于重庆智翔金泰生物制药股份有限公司2023年年度报告的信息披露监管问询函》(上证科创公函【2024】0154号)(以下简称“《问询函》”)。根据《问询函》的要求,公司与保荐机构海通证券股份有限公司(以下简称“海通证券”或“保荐机构”)及年审会计师信永中和会计师事务所(特殊普通合伙)(以下简称“信永中和”或“年审会计师”)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。本回复中涉及的产能规划及相关测算不构成业绩承诺或销售预期。如无特别说明,本回复中使用的简称或名词释义与《重庆智翔金泰生物制药股份有限公司2023年度报告》(以下简称“2023年报”)一致。

问题1、关于研发费用

年报显示,2023年公司研发投入为62,039.67万元,同比增加36.50%;其中,临床试验费为17,840.49万元,同比增加133.90%,技术服务费、材料费分别同比增加75.13%、73.22%。请你公司:(1)补充说明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,说明报告期内公司主要研发服务供应商是否发生变化及变化原因。(2)结合报告期内临床试验费、材料费等与主要在研产品的研发进度、临床入组人数及入组费用的匹配性,说明相关费用同比大幅增长的合理性。(3)区分研发项目、研发阶段和服务类型,列示报告期内技术服务费的构成情况,说明技术服务费同比大幅增长的合理性,并测算公司研发外包采购金额占比,与同行业可比公司是否一致。(4)结合公司研发相关内部控制机制的建立、执行及有效性情况,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、公司对问询问题的回复

(一)补充说明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,说明报告期内公司主要研发服务供应商是否发生变化及变化原因

1、研发服务前五大供应商基本情况

研发服务前五大供应商基本情况如下:

序号	供应商名称	采购内容	采购金额(万元)	占当期研发服务采购总额的比例	开始合作年度	是否存在关联关系
1	军科正源[1]	临床受试者样本检测、动物试验样本检测等检测服务	2,101.47	9.30%	2016	否
2	药明康德[2]	临床研究协调员服务、样品病毒去除工艺验证服务等	2,053.53	9.08%	2015	否
3	博纳西亚(合肥)医药科技有限公司	临床试验的组织、管理和实施等服务	1,707.45	7.55%	2020	否
4	斯丹姆赛尔[3]	临床试验的组织、管理和实施、临床研究协调员服务等	1,278.17	5.65%	2020	否
5	益诺思[4]	临床前毒理研究	1,093.96	4.84%	2021	否
合计			8,234.58	36.42%		

注1:军科正源包含军科正源(北京)药物研究有限责任公司、军科正源(天津)生物医药科技有限公司、军科正源(广西)生物医药科技有限公司;

注2:药明康德包含上海药明津石医药科技有限公司、苏州药明检测检验有限责任公司、南通药明康德医药科技有限公司、上海药明康德新药开发有限公司;

注3:斯丹姆赛尔包括斯丹姆(北京)医药技术集团股份有限公司、上海斯丹姆医药开发有限责任公司;

注4:益诺思包括上海益诺思生物技术股份有限公司、益诺思生物技术南通有限公司。

2、报告期内主要研发服务供应商是否发生变化

2023年度,益诺思取代康龙化成(南京)临床医学研究有限公司成为前五大研发服务供应商,除益诺思外的其他4家供应商均在公司2022年前五大研发服务供应商范围内,未发生明显变化。

2023年度,因公司GR2102产品IND申报需要,公司向益诺思生物南通有限公司采购GR2102产品临床前安全性评价服务,包括食蟹猴单次给药毒性试验、食蟹猴重复给药毒性试验、伴随马甲安全药理试验、伴随中枢安全药理实验、体外溶血试验等服务,因检测服务项目较多,导致采购服务金额较大。

(二)结合报告期内临床试验费、材料费等与主要在研产品的研发进度、临床入组人数及入组费用的匹配性,说明相关费用同比大幅增长的合理性

1、临床试验费的主要类型

临床试验费主要由两部分构成,一部分为临床中心费用,一部分为服务提供商费用。

(1)临床中心费用确认的方法为:

1)公司根据临床试验方案的随访期,确定每位受试者随访的费用权重;

2)公司实时获得临床入组信息,并在公司内部更新临床进度;

3)财务部根据受试者入组情况及随访进度确认临床中心费用,并在试验完成时据实结算。

(2)服务提供商费用确认的方法为:

1)公司与服务提供商对账,签署《进度确认单》;

2)根据进度确认服务提供商费用。

2、临床研究试验费、材料费等与在研产品的研发进度、临床入组人数相匹配,相关费用同比大幅增长的合理性

报告期内,公司临床研究服务费用与研发进度、临床入组人数相匹配。

(1)临床中心费用

报告期内,主要在研项目临床中心费用情况如下:

单位:万元;万元/人

项目	指标	2023年度	2022年度
GR1501	临床中心费用	2,549.96	1,769.38
	受试者人均费用	4.08	5.19
	项目进展	2022年4月起开始开展针对中轴型脊柱关节炎的III期临床试验。2023年完成中轴型脊柱关节炎适应症的III期临床试验。	
	变动原因	GR1501项目2022年下季度开始集中大量入组,因随访期较长,致使2023年产生大量临床中心费用。另因补充中重度斑块状银屑病人群临床试验的方案治疗随访周期短;健康人单次给药随访时间短、单例成本更低,导致GR1501项目单例受试者成本有所降低。	
GR1603	临床中心费用	245.27	95.88
	受试者人均费用	4.38	5.69
	项目进展	GR1603项目自2021年起开始开展针对系统性红斑狼疮适应症Ib/II期临床试验,2022年3月完成Ib期首例临床患者入组,2023年1月完成II期首例临床患者入组。	
	变动原因	因试验设计不同,系统性红斑狼疮适应症II期临床试验单例成本小于Ib期,导致2023年受试者人均费用低于2022年。	
GR1801	临床中心费用	1,620.99	13.96
	受试者人均费用	1.86	2.60
	项目进展	GR1801项目自2022年10月开始开展针对狂犬病被动免疫适应症的III期临床试验。	
	变动原因	GR1801项目III期临床试验于2022年10月开始入组,2022年临床试验入组人数较少,2023年开始大量入组,导致2023年临床中心费用总额显著增加。	
GR1802	临床中心费用	1,722.34	430.50
	受试者人均费用	5.09	5.12
	项目进展	GR1802自2022年7月开始开展针对哮喘适应症的II期临床试验,自2022年8月开始开展针对中重度特应性皮炎适应症的II期临床试验,自2023年4月开始开展针对慢性鼻窦炎伴鼻息肉及慢性自发性荨麻疹的II期临床试验。	
	变动原因	2023年GR1802项目上述多个适应症正在开展临床试验,致使临床中心费用大幅增加。	
GR1803	临床中心费用	360.07	51.24
	受试者人均费用	13.82	14.80
	项目进展	2022年1月获得开展多发性骨髓瘤适应症的药物临床试验批准通知书,并于2022年2月登记开展I期临床试验。	
	变动原因	GR1803项目2022年临床试验入组人数较少,2023年入组人数显著增加,且持续治疗周期长,导致临床中心费用总额有所增长。	
GR1901	临床中心费用	64.25	7.30
	受试者人均费用	11.68	10.16注
	项目进展	2022年9月,GR1901注射液I期临床试验获得组长单位伦理批准;2022年11月,完成首例受试者入组。	
	变动原因	GR1901项目于2022年11月开始临床入组,由于2022年入组人数较少,2023年相较2022年入组人数有所增长,致使GR1901项目临床中心费用总额增加。	
GR2001	临床中心费用	675.52	1.07
	受试者人均费用	4.74	-
	项目进展	GR2001项目自2023年3月开始开展针对预防破伤风适应症的I期临床试验,自2023年10月开始开展针对预防破伤风适应症的II期临床试验。	
	变动原因	2023年,GR2001项目相继开展I期和II期临床试验,使得临床中心费用总额大幅增长。	
GR2002	临床中心费用	381.65	-
	受试者人均费用	7.46	-
	项目进展	GR2002自2023年6月开始开展针对健康人的I期临床试验,自2023年12月开始开展针对特应性皮炎适应症的Ib期临床试验。	
	变动原因	2023年,GR2002开始相继开展健康人I期临床入组和特应性皮炎Ib期临床入组,致使本年临床中心费用大幅增加。	

注:受试者人均费用为年化费用,GR1901产品由于2022年度临床入组时间较短,导致年化人均费用高于全年发生额。

综上,临床中心费用与临床入组人数情况相匹配。

(2)服务提供商费用

报告期内,主要在研项目服务提供商费用情况如下:

单位:万元

项目	指标	2023年度	2022年度
GR1501	服务提供商费用	2,679.60	2,009.39
	项目进展	2022年4月起开始开展针对中轴型脊柱关节炎的III期临床试验。2023年完成中轴型脊柱关节炎适应症的III期临床试验。	
	变动原因	GR1501项目在2023年度主要开展受试者随访工作,产生大量临床CRO费用、SMO费用和受试者样本检测费用,导致服务提供商费用有所增长。	
GR1603	服务提供商费用	886.93	399.66
	项目进展	GR1603项目自2021年起开始开展针对系统性红斑狼疮适应症Ib/II期临床试验,2022年3月完成Ib期首例临床患者入组,2023年1月完成II期首例临床患者入组。	
	变动原因	2023年1月,GR1603开始开展II期临床试验,导致2023年度项目的临床试验准备、中心启动、现场协调等相关费用增加。	
GR1801	服务提供商费用	1,798.32	657.58
	项目进展	GR1801项目自2022年10月开始开展针对狂犬病被动免疫适应症的III期临床试验。	
	变动原因	自2022年10月份,GR1801项目开始开展III期临床试验,2022年临床试验入组时间较短、入组人数较少,2023年开始大量入组,导致2023年度项目的临床CRO费用和受试者人数相关的样本检测费用明显增长。	
GR1802	服务提供商费用	3,218.95	1,155.47
	项目进展	GR1802自2022年7月开始开展针对哮喘适应症的II期临床试验,自2022年8月开始开展针对中重度特应性皮炎适应症的II期临床试验,自2023年4月开始开展针对慢性鼻窦炎伴鼻息肉及慢性自发性荨麻疹的II期临床试验。	
	变动原因	由于临床规模扩大,临床中心数量明显增加,导致临床中心管理、样本检测、数据统计分析等费用明显增长。	
GR1803	服务提供商费用	660.94	396.82
	项目进展	2022年1月获得开展多发性骨髓瘤适应症的药物临床试验批准通知书,并于2022年2月登记开展I期临床试验。	
	变动原因	自2022年2月份,GR1803项目开始开展I期临床试验,因2023年入组人数显著增加,导致2023年度项目的临床CRO费用和受试者人数相关的样本检测费用明显增长。	
GR1901	服务提供商费用	155.07	54.13
	项目进展	2022年9月,GR1901注射液I期临床试验获得组长单位伦理批准,并于2022年11月完成首例受试者入组。	
	变动原因	随着临床入组人数增加,与临床试验相关的样本检测、数据管理与统计分析等费用较上期有所增加。	
GR2001	服务提供商费用	468.95	-
	项目进展	GR2001项目自2023年3月开始开展针对预防破伤风适应症的I期临床试验,自2023年10月开始开展针对预防破伤风适应症的II期临床试验。	
	变动原因	2023年度服务提供商费用为临床CRO费用、数据管理统计分析和受试者人数相关的样本检测费用。	
GR2002	服务提供商费用	207.50	-
	项目进展	GR2002自2023年6月开始开展针对健康人的I期临床试验,自2023年12月开始开展针对特应性皮炎适应症的Ib期临床试验。	
	变动原因	2023年度服务提供商费用为临床CRO费用,以及与受试者人数相关的样本检测费用。	

综上,服务提供商费用与研发进度相匹配。

(3)材料费

报告期内,主要在研项目的材料费分类情况如下:

单位:万元

项目	指标	2023年度	2022年度
GR1501	材料费	988.41	271.40
	项目进展	2022年4月起开始开展针对中轴型脊柱关节炎的III期临床试验。2023年完成中轴型脊柱关节炎适应症的III期临床试验。	
	变动原因	2023年配合新药上市评审检查,按评审要求增加原液和注射液生产,2023年相比2022年共增加6批次原液生产、4批次注射液生产,导致2023年材料费大幅增加。	
GR1603	材料费	100.38	78.79
	项目进展	GR1603项目自2021年起开始开展针对系统性红斑狼疮适应症Ib/II期临床试验,2022年3月完成Ib期首例临床患者入组,2023年1月完成II期首例临床患者入组。	
	变动原因	GR1603项目在2022年完成技术转移后,于2023年开展了工作细胞的建库和相关检测工作,导致2023年相比2022年材料费用增加。	
GR1801	材料费	426.25	510.29
	项目进展	GR1801自2022年10月开始开展针对狂犬病被动免疫适应症的III期临床试验。	
	变动原因	GR1801项目2022年第四季度进入III期临床试验,为后续开展大规模临床实验做准备,该项目各阶段工艺验证工作主要于2022年开展,于2023年全部结束,2022年总累计生产批次略多于2023年度,因此2023年材料费有所减少。	
GR1802	材料费	1,135.00	732.11
	项目进展	GR1802自2022年7月开始开展针对哮喘适应症的II期临床试验,自2022年8月开始开展针对中重度特应性皮炎适应症的II期临床试验,自2023年4月开始开展针对慢性鼻窦炎伴鼻息肉及慢性自发性荨麻疹的II期临床试验。	
	变动原因	GR1802项目2023年适应症拓展,2023年相比2022年增加2批次原液工艺研究和7批次注射液临床样品生产,导致2023年材料费大幅增加。	
GR1803	材料费	496.33	178.84
	项目进展	2022年1月获得开展多发性骨髓瘤适应症的药物临床试验批准通知书,并于2022年2月登记开展I期临床试验。	
	变动原因	GR1803项目2023年相比2022年增加4批次原液工艺研究样品生产和3批次注射液工艺验证样品生产,导致2023年材料费增加。	
GR1901	材料费	10.04	41.34
	项目进展	2022年9月,GR1901注射液I期临床试验获得组长单位伦理批准;2022年11月,完成首例受试者入组。	
	变动原因	GR1901项目2022年进入I期临床试验,2023年暂未开展工艺研究样品生产,导致2023年材料费减少。	
GR2001	材料费	504.56	84.16
	项目进展	GR2001项目自2023年3月开始开展针对预防破伤风适应症的I期临床试验,自2023年10月开始开展针对预防破伤风适应症的II期临床试验。	
	变动原因	GR2001项目2023年进入临床试验,2023年进行4批次原液工艺研究样品生产,导致2023年材料费增加。	
GR2002	材料费	51.00	74.65
	项目进展	GR2002自2023年6月开始开展针对健康人的I期临床试验,自2023年12月开始开展针对特应性皮炎适应症的Ib期临床试验。	
	变动原因	GR2002项目2022年处于小试工艺开发阶段,2023年进入临床阶段,尚未大规模展开临床试验,导致2023年材料费有所减少。	
GR2102	材料费	118.85	212.02
	项目进展	2024年2月获得国家药品监督管理局颁发的药物临床试验批准通知书,适应症:预防呼吸道合胞病毒感染。	
	变动原因	GR2102项目2022年进行工艺开发验证和3批中试生产,2023年进行工艺开发验证和1批中试生产,导致2023年材料费有所减少。	
GR2201	材料费	129.85	81.51
	项目进展	GR2201项目2023年度处于中试工艺阶段。	
	变动原因	GR2201项目2023年度完成工艺开发一批中试生产,导致2023年材料费有所增加。	
GR2202	材料费	21.45	2.88
	项目进展	GR2202项目处于小试工艺开发阶段。	
	变动原因	GR2202项目增加了稳定性试验,导致2023年材料费有所增加。	
GR2301	材料费	231.86	-
	项目进展	GR2301项目处于中试工艺开发阶段。	
	变动原因	2023年度完成小试工艺开发,进入中试工艺开发阶段,完成2批中试生产,导致2023年材料费有所增加。	
GR2303	材料费	115.49	-
	项目进展	2023年度处于小试工艺开发阶段。	
	变动原因	GR2303项目进入小试工艺开发阶段,导致2023年材料费有所增加。	
其他早期项目	材料费	411.35	468.89
	项目进展	未进入临床阶段的早期研发活动产生的材料费支出	
	变动原因	无重大变动	

综上,主要在研项目材料费与研发进度相匹配。

(三)区分研发项目、研发阶段和服务类型,列示报告期内技术服务费的构成情况,说明技术服务费同比大幅增长的合理性,并测算公司研发外包采购金额占比,与同行业可比公司是否一致

1、报告期内技术服务费的构成情况

报告期内,技术服务费金额为4,766.83万元,较上年同期增加2,045.00万元,增长75.13%。报告期内技术服务费构成如下表所示:

单位:万元

项目	2023年研发阶段	动物实验[1]	检测验证服务[2]	其他服务[3]	2023年金额小计	上年同期金额
GR1501	提交NDA申请(中重度斑块状银屑病、中轴型脊柱关节炎)	84.91	84.92	43.20	213.03	339.21
GR1603	II期临床试验	-	38.56	0.06	38.62	376.52
GR1801	III期临床试验	-	318.22	-	318.22	83.57
GR1802	III期临床试验(中重度特应性皮炎)、II期临床试验(哮喘、慢性鼻窦炎伴鼻息肉、慢性自发性荨麻疹等)	605.58	105.06	19.20	729.84	271.06
GR1803	I期临床试验	501.61	48.42	-	550.03	0.96
GR1901	I期临床试验	-	1.22	-	1.22	90.15
GR2001	II期临床试验	42.58	28.25	-	70.83	572.91
GR2002	Ib期临床试验(特应性皮炎)、I期临床试验(健康人)	552.26	19.55	57.60	629.42	693.27
GR2102	提交IND申请	1,906.36	114.05	19.20	2,039.61	30.82
其他	--	-	15.15	160.86	176.01	263.35
合计		3,693.31	773.40	300.12	4,766.83	2,721.82

注1:动物实验主要包括:药效、药代动力学及安全性评价等;

注2:检测验证服务是指与产品质量及工艺相关的委外检测服务和验证研究,主要包括:细胞库、终末细胞、UPB、原辅料、中间品、原液和成品等检测、产品稳定性考察、除菌工艺研究、病毒清除验证研究、包材密封性及相容性研究等;

注3:其他服务主要包括早期研发阶段的多肽合成、病毒制备、标记及测序服务,以及药品注册、仪表计量等服务。

技术服务主要为动物实验、检测验证服务等,报告期内技术服务费用增长较大的分别为GR2102、GR1803、GR1802和GR1801项目。其中,GR2102项目系IND申报需要,公司委托具有专业资质的第三方机构开展非临床动物试验,对产品安全性、药代动力学、药效等进行研究;GR1803项目2023年正在开展I期临床试验,因不同阶段临床试验需求补充了产品药效、安全性评价的动物试验;GR1802项目中重度特应性皮炎适应症2023年启动III期临床试验,为注册申报需要,补充了部分动物试验,对产品安全性和药代动力学等进行研究,对产品的质量及生产工艺等进行检测和验证研究。

综上,技术服务费的增长与研发项目及所处研发阶段匹配,具有合理性。

2、研发外包采购金额占比与同行业比较

2023年度,公司委托外部供应商提供临床试验服务和非临床技术服务,金额共计22,607.32万元,占研发费用的比例为36.44%。

公司与同行业可比公司研发外包金额占比情况如下:

单位:万元

项 目	泽璟制药	迈威生物	百奥泰	三生国健	平均值	智翔金泰
临床试验及技术服务费	21,889.19	28,119.94	43,513.39	10,647.15	26,042.42	22,607.32
研发费用	49,632.97	83,578.18	76,864.05	28,230.36	59,576.39	62,039.67
占比	44.10%	33.65%	56.61%	37.72%	43.71%	36.44%

注:上述数据来源于2023年度报告。

由上表可见,公司研发外包金额占研发费用的比例与上述同行业公司平均水平相比,不存在重大差异。

(四)结合公司研发相关内部控制机制的建立、执行及有效性情况,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

1、公司研发相关内部控制机制的建立、执行及有效性情况

公司已根据《企业内部控制基本规范》(财会[2008]7号)和《企业内部控制应用指引》第10号(财会[2010]11号)的要求,结合公司研发活动实际情况,制订了《全面预算管理制度》《研发支出核算管理办法》等制度,规范了研发项目从立项、项目预算的编制和审批、研发费用的支付和计量、研发费用的跟踪及分析等阶段与财务相关的内部控制流程。另外,公司也制订了质量控制、质量保证的内控制度,对于研发环节的质量做出了明确的制度要求。

2023年公司内部控制机制运作情况良好,在所有重大方面保持了内部控制的有效性,内部控制得到有效执行。

2、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

公司研发费用主要包括临床试验费、技术服务费、人员人工、材料费、折旧及摊销、燃料动力费等,公司对上述费用具有明确的划分,具体如下:

(1)临床试验费主要包括委托第三方服务机构提供临床试验相关管理、检测、招募等服务的费用及向医院临床试验中心支付的临床试验费;

(2)技术服务费主要为向第三方研究机构采购动物实验服务,对研发产品进行药效、药代动力学及安全性评价,以及与产品质量和工艺相关的委外检测服务和验证研究等;

(3)人员人工为公司研发人员的薪酬工资,公司严格按照所属部门以及从事工作性质对研发人员进行界定,研发支出中的职工薪酬归集准确;

(4)材料费为各项研发实验所耗用的原材料成本,研发项目领取物料时,会在领料单上注明领料部门和具体研发项目名称,公司通过领料单及出库单核算开发支出中的研发材料费;

(5)折旧及摊销为各项用于研发活动的长期资产的折旧或摊销,公司对长期资产用途进行区分,用于研发用途的固定资产可以计入研发支出,对于无法明确区分用途的长期资产,分别根据研发及管理部门占用的建筑面积比例,或研发及管理部门使用相关设备的工时分摊至研发支出及管理费用;

(6)燃料动力费主要核算耗用的水、电、蒸汽等,能直接确定研发部门单独耗用的计入研发支出,不能直接确定的按照研发及管理部门占用建筑面积的比例分摊至研发支出及管理费用。

综上所述,公司严格按照研发支出用途、性质据实列支研发费用,研发人员、资产、费用划分清晰,不存在将与研发无关的成本、费用在研发支出中核算的情形。

二、保荐机构核查程序及核查意见

1、核查程序

(1)获取服务供应商采购明细表,获取前五大研发供应商的采购合同,通过企查查等渠道查询上述客户关联关系情况,获得公司出具的相关说明,确定是否与公司存在关联关系;访谈公司管理层,了解前五大研发供应商合作开始时间及服务内容等;

(2)获取临床试验费、材料费等明细,访谈公司管理层,了解与主要在研产品的研发进度、临床入组人数及入组费用的匹配性等,分析相关费用同比大幅增长的合理性;

(3)获取技术服务费明细表,分析公司技术服务费大幅增长原因,测算公司外包采购金额占比情况,并分析与可比公司的一致性;

(4)了解公司研发相关内部控制机制的建立、执行及有效性情况,获取公司研发费用明细,分析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。

2、核查意见

经核查,保荐机构认为:

(1)公司根据研发进度的需求采购相应的研发服务,公司与主要研发服务供应商合作多年,在报告期内未发生重大变化;

(2)技术服务费的增长与研发项目及所处研发阶段匹配,具有合理性;

(3)技术服务费主要为动物实验、检测验证服务等,技术服务费的增长与研发项目及所处研发阶段匹配,具有合理性;

(4)公司已建立并有效执行与研发相关内部控制机制,公司研发费用的归集和会计核算准确,不存在将与研发无关的成本、费用在研发支出中核算的情形。

三、年审会计师核查程序及核查意见

1、核查程序

(1)获取服务供应商采购明细表,获取前五大研发供应商的采购合同,通过企查查等渠道查询上述客户关联关系情况,获得公司出具的相关说明,确定是否与公司存在关联关系;访谈公司管理层,了解前五大研发供应商合作开始时间及服务内容等;

(2)获取临床试验费、材料费等明细,访谈公司管理层,了解与主要在研产品的研发进度、临床入组人数及入组费用的匹配性等,分析相关费用同比大幅增长的合理性;

(3)获取技术服务费明细表,分析公司技术服务费大幅增长原因,测算公司外包采购金额占比情况,并分析与可比公司的一致性;

(4)了解公司研发相关内部控制机制的建立、执行及有效性情况,获取公司研发费用明细,分析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。

2、核查意见

经核查,我们认为:

(1)公司根据研发进度的需求采购相应的研发服务,公司与主要研发服务供应商合作多年,在报告期内未发生重大变化;

(2)技术服务费的增长与研发项目及所处研发阶段匹配,具有合理性;

(3)技术服务费主要为动物实验、检测验证服务等,技术服务费的增长与研发项目及所处研发阶段匹配,具有合理性;

(4)公司已建立并有效执行与研发相关内部控制机制,公司研发费用的归集和会计核算准确,不存在将与研发无关的成本、费用在研发支出中核算的情形。

问题2.关于研发进度

年报显示,赛立奇单抗中重度斑块状银屑病、中轴型脊柱关节炎两项适应症处于新药上市评审阶段,GR1801已完成III期临床入组,GR1802中重度特应性皮炎适应症已启动III期临床。请你公司:(1)针对已进入III期临床及以后阶段的4项在研管线,分别结合同适应症和同靶点已上市生物制剂竞品的销售情况与市场份额、在研竞品的临床进度等,分析并说明公司相关产品在对应适应症方面的市场空间、竞争格局和竞争优劣势变化情况。(2)结合赛立奇单抗、GR1801、GR1802等主要产品的临床试验方案、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,说明是否存在研发进展、研发结果不及前期披露文件预计的情况,如存在,请说明原因,以及对相关产品市场开拓的具体影响。

回复:

一、公司对问询问题的回复

(一)针对已进入III期临床及以后阶段的4项在研管线,分别结合同适应症和同靶点已上市生物制剂竞品的销售情况与市场份额、在研竞品的临床进度等,分析并说明公司相关产品在对应适应症方面的市场空间、竞争格局和竞争优劣势变化情况

公司已进入III期临床及以后阶段的4项在研管线分别如下:

产品代码	靶点	适应症	进度
赛立奇单抗(GR1501)	IL-17A	中重度斑块状银屑病	NDA已获受理
赛立奇单抗(GR1501)	IL-17A	中轴型脊柱关节炎	NDA已获受理
GR1802	IL-4Rα	中、重度特应性皮炎	临床III期
GR1801	RABV	狂犬病被动免疫	临床III期

1、赛立奇单抗(GR1501)中重度斑块状银屑病适应症

(1)竞争格局

银屑病的治疗目的以控制症状、改善患者生活质量为主。银屑病的治疗方案应根据患者症状确定,轻度以外用治疗为主,中重度可使用系统治疗,对传统系统性药物治疗效果欠佳的患者可适当选择靶向生物制剂治疗。外用治疗药物主要包括:维生素D3衍生物和糖皮质激素等;传统系统性药物主要包括:阿维A、甲氨蝶呤和环孢素等;生物制品主要包括:阿达木单抗、乌司奴单抗、司库奇尤单抗和古塞奇尤单抗等。上述药物对银屑病的有效性和安全性情况如下:

种类	药品	有效性	安全性
外用药物	卡泊三醇	维生素D3衍生物。卡泊三醇能抑制皮肤细胞(角朊细胞)增生和诱导其分化,从而使银屑病皮损的增生分化异常得以纠正。	皮肤反应。
	氯倍他索	强效皮质类固醇外用制剂。具有较强的毛细血管收缩作用,其抗炎作用为氢化可的松的112.5倍,倍他米松磷酸钠的2.3倍,氟轻松的18.7倍。	用药部位产生红斑、灼热、瘙痒等刺激症状。
传统系统性药物	阿维A	在对银屑病和角化异常性疾病进行的临床试验证实阿维A可使表皮细胞增生、分裂以及角质形成等正常化。	维生素A过多症的表现如嘴唇干燥。
	环孢素	免疫抑制剂,可选择性阻滞免疫活性淋巴细胞的细胞周期,使其停留在G0期或G1期,主要阻滞辅助型T淋巴细胞,还可抑制淋巴因子的产生和释放,不影响吞噬细胞的功能,不产生骨髓抑制作用。	肾功能不全、震颤、多毛症、高血压、腹泻、厌食、恶心和呕吐。
	甲氨蝶呤	在治疗银屑病时,甲氨蝶呤仅限用于对其它治疗方式疗效不明显的严重、顽固和致残性病例,并且只能在组织活检和/或适当会诊明确诊断后使用。	骨髓抑制和粘膜损伤,主要表现为溃疡性口腔黏膜炎、白细胞减少、恶心和其它胃肠道异常。
生物制品	阿达木单抗(TNF-α拮抗剂)	适用于需要进行系统治疗的成年中重度慢性斑块状银屑病患者,可与TNF-α特异性结合,阻断TNF-α与p55和p75细胞表面的TNF受体的相互作用。16周时70.9-79.6%的患者达到PASI75的疗效。	感染、注射部位反应、头痛和骨骼肌肉疼痛。
	乌司奴单抗(IL-12/23拮抗剂)	适用于对环孢素、甲氨蝶呤或PUVA(补骨脂素和紫外线A)等其他系统性治疗不应答、有禁忌或无法耐受的成年中重度斑块状银屑病患者,12周时67%(45mg)和66-76%(90mg)的银屑病患者达到PASI75的疗效。	鼻咽炎和头痛。
	司库奇尤单抗(IL-17A拮抗剂)	适用于治疗符合系统治疗或光疗指征的中度至重度斑块状银屑病的成年患者,52周时85.0%(150mg)和95.4%(300mg)的患者达到PASI75的疗效。	上呼吸道感染(最常见的是鼻咽炎、鼻炎)。
	古塞奇尤单抗(IL-23拮抗剂)	VOYAGE 1研究结果显示,古塞奇尤单抗相对于阿达木单抗16周时PASI75为91.2%Vs73.1%,24周时PASI75为91.2% Vs72.2%,48周时PASI75为87.8% Vs62.6%;ECLIPSE研究结果显示,古塞奇尤单抗相对于司库奇尤单抗:12周的PASI75为89.3%Vs91.6%,12周的PASI90为69.1%Vs76.1%,12周和48周的PASI75为84.6%Vs80.2%,48周的PASI90为84.5% Vs70.0%,48周时PASI100为58.2%Vs48.4%。	最常见的药物不良反应(ADR)是呼吸道感染。
其他小分子药物	阿普米司特	16周达到PASI75的受试者比例为31.7%。	腹泻、恶心、头痛(包括紧张性头痛)和URTI,通常为轻度或中度,往往在受试者继续接受阿普米司特期间消退。

数据来源:药品说明书,药智咨询整理

目前,中国国内已获批上市用于治疗银屑病的生物制剂共19个,其中IL-17靶点生物制剂3个、IL-23靶点生物制剂(含IL-12/23靶点)3个、TNF-α靶点生物制剂(含生物类似药)13个。中国国内同适应症和同靶点(IL-17)部分生物制剂竞品如下:

产品名称/代码	公司	靶点	适应症	阶段	时间
司库奇尤单抗	诺华	IL-17A	中度至重度斑块状银屑病	上市	2019
依奇珠单抗	礼来	IL-17A	中度至重度斑块型银屑病	上市	2019
布罗利尤单抗	协和麒麟	IL-17RA	中度至重度斑块型银屑病	上市	2020
赛立奇单抗	智翔金泰	IL-17A	中重度斑块状银屑病	NDA	2023.03
夫那奇珠单抗	恒瑞医药	IL-17A	中重度慢性斑块型银屑病	NDA	2023.04
BAT2306	百奥泰	IL-17A	中度至重度斑块状银屑病	III	2022.07
JS005	君实生物	IL-17A	中重度慢性斑块状银屑病	III	2023.07
AK111	康方生物	IL-17A	中、重度斑块型银屑病	III	2023.02
608	三生国健	IL-17A	中重度斑块状银屑病	III	2022.11
LZM012	丽珠集团	IL-17A/F	斑块型银屑病	III	2023.06
HB0017	华奥泰	IL-17A	中或重度斑块状银屑病	III	2024.03

(2)竞品销售情况

上述品种适应症相同、作用机理相同的类似竞品销售情况如下:

产品	类似竞品	全球销售额(亿美元)			中国销售额(亿元人民币)		
		上市时间	2022年	2023年	上市时间	2022年	2023年
GR1501	司库奇尤单抗	2015年	47.88	49.80	2019年	≈43	NA
	依奇珠单抗	2016年	24.82	27.60	2019年	NA	NA
	布罗利尤单抗	2017年	NA	NA	2020年	NA	NA
	Bimekizumab	2021年	NA	NA	未上市	NA	NA

注:上述数据来源于上市公司年报及招股说明书。

(3)市场空间

1)从流行病学数据看

(i)银屑病概述

银屑病是一种遗传与环境共同作用诱发的免疫介导的慢性、复发性、炎症性、系统性疾病,典型临床表现为鳞屑性红斑或斑块,局限或广泛分布,无传染性,治疗困难,常需终身。银屑病的病因涉及遗传、免疫、环境等多种因素,通过以T淋巴细胞介导为主、多种免疫细胞共同参与的免疫反应引起角质形成细胞过度增殖或关节滑膜细胞与软骨细胞发生炎症。

(ii)流行病学数据

中国银屑病诊疗指南(2018完整版)显示:银屑病患病率在中国各地有一定差异,2008年中国6省市银屑病流行病学调查结果为0.47%,2017年西南4省市银屑病流行病学调查结果为0.5%。

(iii)IL-17靶点抗体药物对斑块状银屑病有着良好的治疗效果

银屑病的治疗目的以控制症状,改善患者生活质量为主。银屑病的治疗方案应根据患者症状确定,轻度以外用治疗为主,中重度可使用系统治疗,对传统系统性药物治疗效果欠佳的患者可适当选择靶向生物制剂治疗。外用治疗药物主要包括:维生素D3衍生物和糖皮质激素等;传统系统性药物主要包括:阿维A、甲氨蝶呤和环孢素等;生物制品主要包括:阿达木单抗、乌司奴单抗、司库奇尤单抗和古塞奇尤单抗等。相对TNF-α拮抗剂,《中国银屑病生物制剂治疗指南(2021)》指出,对于有潜在结核病、乙型肝炎、心衰的高风险因素或有既往病史者,IL-17A拮抗剂和IL-12/23拮抗剂的安全性优于TNF-α拮抗剂。海外研究结果显示,司库奇尤单抗(IL-17拮抗剂)优于依那西普(TNF-α拮抗剂)和乌司奴单抗(IL-12/23拮抗剂),古塞奇尤单抗(IL-23拮抗剂)48周PASI90应答率和PASI100应答率优于司库奇尤单抗(IL-17A拮抗剂)。

(iv)IL-17靶点抗体药物市场空间大

根据流行病学数据,我国有银屑病患者约570万人,IL-17靶点抗体药物对上述疾病有着良好的治疗效果。随着药品价格的下降和渗透率的提高,预计IL-17靶点抗体药物市场空间巨大。

2)从竞品销售收入看

GR1501适应症相同、作用机理相同的类似竞品为司库奇尤单抗、依奇珠单抗、布罗利尤单抗和Bimekizumab,根据公开信息,仅获得司库奇尤单抗和依奇珠单抗的全球销售数据以及司库奇尤单抗的中国区销售数据,司库奇尤单抗和依奇珠单抗销售情况良好,销售收入快速增长。其中司库奇尤单抗2022年中国销售收入约为43亿元。

(4)竞争优劣势

赛立奇单抗(GR1501)是国内第一个提交上市申请的中重度斑块状银屑病适应症的IL-17靶点抗体药物,未来上市后,有望替代进口,具有先发优势。

2、赛立奇单抗(GR1501)中轴型脊柱关节炎适应症

(1)竞争格局

根据《中轴型脊柱关节炎诊断和治疗的专家共识》,ax-SpA主要药物治疗包括非甾体类抗炎镇痛药(NSAIDs)、改善病情抗风湿类药物(DMARDs)、皮质类固醇药物(不推荐长期大量使用)、肿瘤坏死因子拮抗剂(TNFi)和IL-17抑制剂等。中轴型脊柱关节炎药物治疗效果对比情况如下:

种类	有效性	安全性
NSAIDs	缓解患者症状,但对于疾病的活动度、炎症水平及放射学改善效果不佳。通常包括:水杨酸类、芳基丙酸类、苯胺类、吲哚类、芳基乙酸类等药物。	存在消化道不良反应;出血风险。
DMARDs	对于合并外周关节炎的ax-SpA患者有一定的益处,但对于大多数ax-SpA患者疗效存在争议。通常包括:甲氨蝶呤、来氟米特、氯喹和柳氮磺吡啶等。	消化道反应,红斑瘙痒、头痛心悸等。
TNFi	TNFi可有效改善患者症状,降低炎症水平及抑制疾病进展,以阿达木单抗为例,针对强直性脊柱炎大样本研究,ASAS20第2周为42%(v.s,安慰剂16%),第12周为58%(v.s,安慰剂21%);第24周为51%(v.s,安慰剂19%)。	感染、注射部位反应、头痛和骨骼肌肉疼痛。
IL-17A抑制剂	以司库奇尤单抗为例,第16周ASAS20为58.4%(v.s,安慰剂36.6%);ASAS40为43.9%(v.s,安慰剂17%)。	上呼吸道感染(最常见的是鼻咽炎、鼻炎)。

数据来源:《中轴型脊柱关节炎诊断和治疗的专家共识(2019年版)》,药品说明书,药智咨询整理

目前,中国国内已获批上市用于治疗中轴型脊柱关节炎的生物制剂共19个,其中IL-17靶点生物制剂2个、TNF-α靶点生物制剂(含生物类似药)17个。中国国内同适应症和同靶点(IL-17)部分生物制剂竞品如下:

产品名称/代码	公司	靶点	适应症	阶段	时间
司库奇尤单抗	诺华	IL-17A	强直性脊柱炎	上市	2020
依奇珠单抗	礼来	IL-17A	强直性脊柱炎	上市	2022
赛立奇单抗(GR1501)	智翔金泰	IL-17A	中轴型脊柱关节炎	NDA	2024.01
夫那奇珠单抗	恒瑞医药	IL-17A	强直性脊柱炎	NDA	2024.02
Bimekizumab	UCB	IL-17A/F	活动性中轴型脊柱炎、强直性脊柱炎和放射学阴性中轴型脊柱关节炎	NDA	2023.04
QX002N	荃信生物	IL-17A	强直性脊柱炎	III	2023.08
AK111	康方生物	IL-17A	活动性强直性脊柱炎	III	2023.10
LZM012	丽珠集团	IL-17A/F	强直性脊柱炎	II	2021.08
JS005	君实生物	IL-17A	强直性脊柱炎	II	2021.09

(2)竞品销售情况

竞品销售情况参见“(一)赛立奇单抗(GR1501)中重度斑块状银屑病适应症”。

(3)市场空间

1)从流行病学数据看

(i)中轴型脊柱关节炎概述

中轴型脊柱关节炎主要包括两类:放射学中轴型脊柱关节炎(主要指:强直性脊柱炎(AS))和放射学阴性中轴型脊柱关节炎(nr-axSpA)。随着对疾病认识的深入,AS逐渐被axSpA取代诊疗指南。

中轴型脊柱关节炎(axSpA)是一种慢性炎症主要累及脊柱和骶髂关节,伴或不伴脊柱关节外表现,包括:外周关节炎、肌腱端炎、虹膜炎、银屑病和炎症性肠炎。中轴型脊柱关节炎表现为:疼痛明显、僵硬和关节功能丧失。重要的是,中轴型脊柱关节炎患者同时可能伴随骨质疏松、心血管疾病、纤维组织肌痛、抑郁等合并症,增加了疾病负担并导致病情管理的复杂性。

(ii)流行病学数据

中国一项13,315名汉族人群腰痛及中轴型脊柱关节炎的流行病学调查研究结果显示,axSpA的成人患病率约为0.507%。

(iii)IL-17靶点抗体药物对中轴型脊柱关节炎有着良好的治疗效果

在已经上市药品中,IL-17靶点抗体药物的16周临床疗效与抗TNF-α抗体药物相当,IL-17靶点抗体药物对中轴型脊柱关节炎有着良好的治疗效果。目前,各国和地区指南中均推荐生物制剂(TNFi药物、IL-17靶点抗体药物等)作为中轴型脊柱关节炎治疗药物。

(iv)IL-17靶点抗体药物市场空间大

根据流行病学数据,我国有中轴型脊柱关节炎成年人患者约560万人,IL-17靶点抗体药物对上述疾病有着良好的治疗效果。随着药品价格的下降和渗透率的提高,预计IL-17靶点抗体药物市场空间巨大。

2)从竞品销售收入看

GR1501适应症相同、作用机理相同的类似竞品为司库奇尤单抗、依奇珠单抗、布罗利尤单抗和Bimekizumab,根据公开信息,仅获得司库奇尤单抗和依奇珠单抗的全球销售数据以及司库奇尤单抗的中国区销售数据,司库奇尤单抗和依奇珠单抗销售情况良好,销售收入快速增长。其中司库奇尤单抗2022年中国销售收入约为43亿元。

(4)竞争优劣势

赛立奇单抗(GR1501)是国内第一个提交上市申请的中轴型脊柱关节炎适应症的IL-17靶点抗体药物,未来上市后,有望替代进口,具有先发优势。

3、GR1802中、重度特应性皮炎适应症

(1)竞争格局

目前特应性皮炎的治疗药物包括外用糖皮质激素、外用免疫抑制剂、系统用免疫抑制剂和生物制品等。特应性皮炎主要治疗药物基本情况如下:

类别	有效性	安全性
外用糖皮质激素	包括氟轻松、氢化可的松等。可以有效控制炎症,减轻症状。	长期大面积使用可能导致皮肤和系统不良反应。
外用免疫抑制剂	包括他克莫司、吡美莫司等。可以有效抗炎,建议先用外用糖皮质激素控制急性症状后,转换为外用免疫抑制剂维持治疗。	不良反应主要是局部烧灼和刺激感。
系统用免疫抑制剂	包括环孢素、甲氨蝶呤等。以环孢素为例:治疗2周后,低剂量组疾病严重程度下降22%,高剂量组下降40%。	多毛症、高血压、肾毒性等。
生物制品	包括度普利尤单抗等。以度普利尤单抗为例:300mg、Q2W用药与安慰剂组相比16周时湿疹面积与严重程度指数(EASI)75改善比例为51.3% vs 14.7%	结膜炎、头痛、注射部位反应等。

数据来源:《中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)》,药品说明书,公开文献,药智咨询整理

目前,中国国内同适应症和同靶点(IL-4R)部分生物制剂竞品如下:

产品名称/代码	公司	靶点	适应症	阶段	时间
度普利尤单抗	赛诺菲	IL-4R	中、重度特应性皮炎	上市	2020.06
司普奇拜单抗	康诺亚	IL-4R	中重度特应性皮炎	NDA	2023.12
GR1802	智翔金泰	IL-4R	中、重度特应性皮炎	III	2023.12
MG-K10	麦济生物	IL-4R	中重度特应性皮炎	III	2023.11
SSGJ-611	三生国健	IL-4R	中重度特应性皮炎	III	2023.12
SHR-1819	恒瑞医药	IL-4R	中重度特应性皮炎	III	2024.05
QX005N	荃信生物	IL-4R	中重度特应性皮炎	III	2024.04
AK120	康方生物	IL-4R	中重度特应性皮炎	III	2024.04
TQH2722	正大天晴/博奥信	IL-4R	中重度特应性皮炎	II	2023.03
Rademikibart	康乃德/先声药业	IL-4R	中重度特应性皮炎	II	2020.06

(2)竞品销售情况

上述品种适应症相同、作用机理相同的类似竞品销售情况如下:

产品	类似竞品	全球销售额(亿美元)			中国销售额(亿元人民币)		
		上市时间	2022年	2023年	上市时间	2022年	2023年
GR1802	度普利尤单抗	2017年	86.81	115.7	2020年	≈18	NA

注:上述数据来源于上市公司年报及招股说明书。

(3)市场空间

1)从流行病学数据看

(i)特应性皮炎概述

特应性皮炎(Atopic Dermatitis,AD)也称为特应性湿疹或湿疹,是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病。该病呈慢性经过,临床表现多种多样,最基本的特征是皮肤干燥、慢性湿疹样皮损和明显瘙痒。

(ii)流行病学情况

中国一般人群的特应性皮炎患病率为7.8%。特应性皮炎的患病率受遗传、免疫、感染、环境、精神等多种因素影响,未来我国特应性皮炎的患病率可能以0.6%的速度逐年增长,数量由2016年的2,114万人增长到2020年的2,182万人,预计2030年将达到2,210万人。

(iii)IL-4R抗体药物对特应性皮炎疗效显著

目前特应性皮炎的治疗仍然以外部用药如局部外用糖皮质激素,口服糖皮质激素和免疫抑制剂为主,缺乏有效且安全的手段。2020年6月IL-4R抗体药物国内上市,疗效显著。

(iv)IL-4R靶点抗体药物市场空间大

根据流行病学数据,我国有特应性皮炎的患病超过2,000万人,IL-4R靶点抗体药物对上述疾病有着良好的治疗效果。随着药品价格的下降和渗透率的提高,预计IL-4R靶点抗体药物市场空间巨大。

2)从竞品销售收入看

GR1801适应症相同、作用机理相同的类似竞品为度普利尤单抗,度普利尤单抗销售情况良好,销售收入快速增长。其中度普利尤单抗2022年中国销售收入约为18亿元。

(4)竞争优劣势

GR1801是国内较早进入III期临床的IL-4R靶点抗体药物,未来上市后,有望替代进口,具有先发优势。

4、GR1801狂犬病被动免疫适应症

(1)竞争情况

由于狂犬病病毒具有高度嗜神经性,致死率高,目前尚无有效治疗手段,预防措施极其重要。疫苗+免疫球蛋白是目前狂犬病病毒暴露后最有效的处置方式,但狂犬病人免疫球蛋白为血液制品,来源和供应量有限,价格偏高,并有血源传播疾病的潜在风险;马抗狂犬病血清人体内半衰期较短,所需注射剂量比狂犬病人免疫球蛋白高,并有过敏反应甚至血清病的安全性风险。我国不同狂犬病预防的被动免疫制剂药物情况如下:

类别	有效性	安全性
狂犬病人免疫球蛋白	主要用于被狂犬或其他携带狂犬病毒动物咬伤、抓伤患者的被动免疫,效价标准为不低于100 IU/mL。国内约有18家厂商生产。	无明显不良反应,存在传播血源性病原体的潜在风险(如艾滋病,乙肝,丙肝等)。
马抗狂犬病血清	用于配合狂犬病疫苗对被疯动物严重咬伤如头、脸、颈部或多部位咬伤者进行预防注射,咬后48小时内注射本品,可减少发病率,效价标准为不低于200 IU/mL。国内约有3家厂商生产。	不良反应主要是过敏休克,血清病,无血源感染风险。
抗G蛋白单克隆抗体	以奥木替韦单抗为例,在III级疑似狂犬病毒暴露人群中注射后第7天狂犬病毒中和抗体几何平均浓度(GMC)比较结果显示,重组人源抗狂犬病毒单抗注射液(rhRIG)联合狂犬病疫苗非劣效于狂犬病人免疫球蛋白(HRIG)联合狂犬病疫苗。	以奥木替韦单抗为例,Ⅱ期临床试验受试者总体耐受性好,无因不良反应而退出试验。 = 3 * ROMAN III期临床试验受试者总体安全性良好。

数据来源:《狂犬病预防控制技术指南(2016版)》,药品说明书,《华北制药股份有限公司关于重组人源抗狂犬病毒单抗注射液III期临床试验结果的公告》,药智咨询整理。

目前,中国国内同适应症和同靶点生物制剂竞品如下:

产品名称/代码	公司	靶点	适应症	阶段	时间
奥木替韦单抗	华北制药	狂犬病病毒G蛋白抗原表位I(单抗)	成人狂犬病毒暴露者的被动免疫	上市	2022.01
泽美洛韦玛佐瑞韦单抗	兴盟生物	狂犬病病毒G蛋白抗原表位Ⅲ和未知表位(混合抗体)	疑似狂犬病毒暴露后的被动免疫治疗	上市	2024.06
GR1801	智翔金泰	狂犬病病毒G蛋白抗原表位Ⅰ、Ⅲ(双抗)	疑似狂犬病毒暴露后的被动免疫	III	2022.09
NM57S/NC08	华北制药	狂犬病病毒G蛋白抗原表位Ⅰ、Ⅱ(混合抗体)	狂犬病毒暴露患者的被动免疫	I/II	2020.06
CBB1	长春百克	-	被狂犬或其他携带狂犬病毒动物咬伤、抓伤患者的被动免疫	I	2023.03

(2)竞品销售情况

GR1801适应症相同、作用机理相同的类似竞品为奥木替韦单抗,于2022年1月于中国获批上市,暂无销售数据。

(3)市场空间

狂犬病被动免疫领域市场空间大,具体表现为:

1)我国狂犬病病毒暴露后需要给予狂犬病被动免疫制剂的患者人数众多。根据《狂犬病预防控制技术指南》,中国每年疑似狂犬病病毒暴露(即被狗等咬伤的患者)约为4,000万人。90%以上的暴露就诊人群为II级和III级暴露,其中III级暴露约40%。由此测算,II级暴露人数为2,000万人,III级暴露人数为1,600万人。根据《狂犬病暴露预防处置专家共识(2019)》,狂犬病病毒III级暴露需要使用狂犬病被动免疫制剂,当判断病例存在严重免疫功能缺陷等影响疫苗免疫效果的因素时,II级暴露者也应该给予狂犬病被动免疫制剂。综上,我国狂犬病病毒暴露后需要给予狂犬病被动免疫制剂的患者人数众多,至少超过1,600万人;

2)我国狂犬病人免疫球蛋白供给有限。狂犬病人免疫球蛋白由供浆员接种狂犬病疫苗,待其血液抗体水平≥10 IU/ml时捐献血浆,经提取而成。受生物原材料来源(供浆员捐献血浆)限制,我国狂犬病人免疫球蛋白供给有限。2020年至2023年,中检院批签发的狂犬病人免疫球蛋白数据如下:

中检院狂犬病人免疫球蛋白批签发数据

项目	2020年		2021年		2022年		2023年	
	批次	万瓶	批次	万瓶	批次	万瓶	批次	万瓶
狂犬病人免疫球蛋白	169	1,208	158	NA	121	NA	125	NA

注:中检院在2021年5月之后仅公布狂犬病人免疫球蛋白批签发的批次,不再公布狂犬病人免疫球蛋白的批签发瓶数。

3)市场存在对非血液制品狂犬病被动免疫制剂的需求。在血液制品行业发展早期过程中,由于世界范围内陆续发生血液制品安全事件,所以各国政府逐渐加强了监管,促进了血液制品行业技术的快速提升,加速了企业间的兼并重组,血液制品行业集中度得到大幅提升。我国对血液制品管理严格,对每一批血液制品执行批签发制度,我国血液制品安全性良好。尽管血液制品生产工艺要求较高,血液制品经过筛检及灭活病毒处理,但仍不能完全排除含有病毒等未知病原体引起血源性疾病传播的可能。狂犬病人免疫球蛋白属于血液制品,市场存在对非血液制品狂犬病被动免疫制剂的需求。

4)我国狂犬病人免疫球蛋白实际使用比例低。高发省份的监测数据显示,我国90%以上的狂犬病毒暴露就诊人群为II和III级暴露,其中III级暴露约40%。III级暴露者中,仅15%左右使用被动免疫制剂,市场存在对狂犬病被动免疫制剂的需求。

随着人民生活水平的提高以及安全意识的增强,狂犬病被动免疫制剂重要性逐步在医生和患者中得到充分认知,GR1801产品作为有效性和安全性良好的抗狂犬病毒双特异性抗体,预计未来市场空间广阔。

综上,公司已进入III期临床及以后阶段的4项在研管线对应的市场空间巨大,未发生不利变化。

(二)结合赛立奇单抗、GR1801、GR1802等主要产品的临床试验方案、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,说明是否存在研发进展、研发结果不及前期披露文件预计的情况,如存在,请说明原因,以及对相关产品市场开拓的具体影响

1、赛立奇单抗、GR1801、GR1802等主要产品的临床试验方案、临床终点、入组进度、预计观察周期、可公开的试验数据/结果

(1)赛立奇单抗(GR1501)中重度斑块状银屑病适应症

1)临床试验方案及临床终点

GR1501已经完成中重度斑块状银屑病的III期临床试验,III期临床试验方案如下:

试验名称	一项评价GR1501注射液治疗慢性中重度斑块状银屑病患者有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究
登记号	CTR20210246
方案编号	GR1501-004
试验分类	安全性和有效性
试验分期	III期
设计类型	平行分组
随机化	随机化
盲法	双盲
主要临床终点	(1)达到PASI75的受试者比例(第12周);(2)达到PGA(0~1)的受试者比例(第12周)。
次要临床终点	(1)达到PASI90的受试者比例(第12周);(2)达到PASI75、PASI90、PGA(0~1)的受试者比例(第52周)等。
目标入组人数	420人

2)入组进度

该临床试验已经完成,中重度斑块状银屑病适应症于2023年3月NDA获得受理。

3)预计观察周期

60周。

4)可公开的试验数据/结果

III期临床试验已经达到主要临床终点,药品上市申请已经国家药监局受理。

(2)赛立奇单抗(GR1501)中轴型脊柱关节炎适应症

1)临床试验方案及临床终点

GR1501已经完成中轴型脊柱关节炎的III期临床试验,III期临床试验方案如下:

试验名称	一项评价GR1501注射液在放射学阳性中轴型脊柱关节炎患者中有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验
登记号	CTR20220952
方案编号	GR1501-007
试验分类	安全性和有效性
试验分期	III期
设计类型	平行分组
随机化	随机化
盲法	双盲
主要临床终点	第16周时ASAS20的患者比例
次要临床终点	(1)观察周期内其它时间点ASAS20的患者比例;(2)观察周期内不同时间点ASAS40的患者比例等。
目标入组人数	465人

2)入组进度

该临床试验已经完成,中轴型脊柱关节炎适应症于2024年1月NDA获得受理。

3)预计观察周期

48周。

4)可公开的试验数据/结果

III期临床试验已经达到主要临床终点,药品上市申请已经国家药监局受理。

(3)GR1802中、重度特应性皮炎适应症

1)临床试验方案及临床终点

GR1802正在进行中、重度特应性皮炎III期临床试验的入组工作,III期临床试验方案如下:

试验名称	项评价GR1802注射液在中、重度特应性皮炎患者中的有效性、安全性和免疫原性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心III期临床试验
登记号	CTR20233857
方案编号	GR1802-004
试验分类	有效性和安全性
试验分期	III期
设计类型	平行分组
随机化	随机化
盲法	双盲
主要临床终点	(1)湿疹面积及严重指数(EASI)评分改善≥75%的受试者比例(第16周) (2)研究者整体评分(IGA)达到0或1分且较基线下降≥2分的受试者比例(第16周)
次要临床终点	(1)观察周期内其它时间点达到EASI 75的患者比例; (2)观察周期内其他时间点达到IGA0~1的患者比例 (3)瘙痒NRS/DLQI/SCORAD/POEM等量表评分较基线的变化
目标入组人数	450人

2)入组进度

目前正在入组中,计划2024年三季度完成入组,入组进度符合预期。

3)预计观察周期

60周。

4)可公开的试验数据/结果

II期临床试验已经达到主要临床终点,并与国家药审中心(CDE)以EOP2会议形式沟通后进入III期临床。

(4)GR1801狂犬病被动免疫适应症

1)临床试验方案及临床终点

GR1801已经完成III期临床试验的入组工作,III期临床试验方案如下:

试验名称	GR1801注射液联合人用狂犬病疫苗在疑似狂犬病病毒III级暴露者中的有效性和安全性的III期临床试验
登记号	CTR20222502
方案编号	GR1801-003
试验分类	安全性和有效性
试验分期	III期
设计类型	平行分组
随机化	随机化
盲法	双盲
主要临床终点	(1)第7天的RVNA水平;(2)第14天RVNA阳性率;(3)1年狂犬病保护率
次要临床终点	(1)3个月、1年狂犬病发病率;(2)3个月、1年死亡率;(3)3个月、1年生存率;(4)第1、3、5、7、14、42、90、365天的RVNA检出率;(5)第1、3、5、14、42、90、365天的RVNA水平;(6)第1、3、5、7、42、90、365天的RVNA阳性率;(7)PK评价;(8)免疫原性评价;(9)安全性评价
目标入组人数	1,200人

2)入组进度

(下转C48版)