

上海仁会生物制药股份有限公司

Shanghai Benemae Pharmaceutical Corporation

(上海市浦东新区周浦镇紫萍路 916 号)



关于上海仁会生物制药股份有限公司 首次公开发行股票并在科创板上市的 审核中心意见落实函的回复报告

保荐人（主承销商）



(中国（上海）自由贸易试验区商城路 618 号)

上海证券交易所：

根据贵所于 2020 年 7 月 16 日出具的《关于上海仁会生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的审核中心意见落实函》（以下简称“《审核中心意见落实函》”）的要求，国泰君安证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”或“国泰君安”）、上海仁会生物制药股份有限公司（以下简称“发行人”、“仁会生物”）对意见落实函相关问题逐项进行了落实，现对《审核中心意见落实函》回复如下，请审核。

如无特别说明，本回复中使用的简称或名词释义与《上海仁会生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（申报稿）》（以下简称“《招股说明书》”）中的释义一致。

| | |
|--------------|---------|
| 问询所列问题 | 黑体（不加粗） |
| 对问题的问答 | 宋体（不加粗） |
| 引用原招股说明书内容 | 楷体（不加粗） |
| 对招股说明书的修改、补充 | 楷体（加粗） |

目 录

| | |
|------------|----|
| 问题 1 | 1 |
| 问题 2 | 2 |
| 问题 3 | 7 |
| 问题 4 | 19 |
| 问题 5 | 36 |
| 问题 6 | 42 |

问题 1

请发行人按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的规定，全面梳理“重大事项提示”各项内容，突出重大性，增强针对性，强化风险导向，删除冗余表述，按重要性进行排序，并补充、完善核心产品谊生泰销售费用金额较高的风险等内容。

一、发行人披露

(一) 请发行人按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的规定，全面梳理“重大事项提示”各项内容，突出重大性，增强针对性，强化风险导向，删除冗余表述，按重要性进行排序

发行人已按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的规定，全面梳理“重大事项提示”各项内容，突出重大性，增强针对性，强化风险导向，删除冗余表述，按重要性原则进行排序并相应修订了披露内容。

(二) 补充、完善核心产品谊生泰销售费用金额较高的风险等内容。

发行人已在招股说明书“重大事项提示”和“第四节 风险因素”之“六、财务风险”补充披露如下：

“2017 年、2018 年和 2019 年，发行人销售费用金额分别是 6,059.15 万元、8,532.75 万元和 15,432.15 万元，销售费用率分别为 430.04%、312.29%和 271.35%，发行人核心产品谊生泰持续的市场开拓使得销售费用金额较高，并且高于营业收入，因此公司尚未取得盈利。目前，公司已上市产品谊生泰和主要在研产品均聚焦慢病药物领域，而慢病药物的市场导入期相对较长，需要长期大额的市场推广投入，在一定期间内，发行人的销售费用还会持续扩大。”

发行人已在招股说明书“重大事项提示”和“第四节 风险因素”之“四、尚未盈利或存在累计未弥补亏损的风险”补充披露如下：

“(二) 公司预期未来持续较大规模研发投入和销售费用投入，可能导致公司亏损进一步扩大

报告期内，公司投入大量资金用于产品管线的临床前研究、临床试验及新药上市前准备。2017 年度、2018 年度和 2019 年度，公司研发投入分别为 6,931.15 万元、5,283.83 万元和 9,143.79 万元，研发投入占营业收入比例较大。截至本招股说明书签署日，发行人有 1 个 1 类新药产品获得上市批准，多项在研产品，其中超重/减肥适应症产品处于国内 III 期临床研究阶段和美国临床研究阶段。公司未来仍需维持较大规模的研发投入用于在研项目完成临床前研究、临床试验及新药上市前准备等研发工作。公司 BEM-014 和 BEM-041 部分项目计划在海外开展，海外研发项目需要投入的资金较大。因此，预计未来将继续产生较大金额的研发费用。此外，公司已上市产品谊生泰和主要在研产品均聚焦慢病药物领域，而慢病药物的市场导入期相对较长，需要长期大额的市场推广投入，在一定期间内，发行人的销售费用会保持增长。如投入的研发费用和销售费用大于商业化产品产生的利润，将导致公司持续亏损，从而对公司的日常经营、财务状况等方面造成重大不利影响。”

问题 2

请发行人：结合国内外权威指南、专家共识或行业指导中，对 GLP-1 类药物的分类情况，进一步说明将谊生泰定义为“速效”GLP-1 类药物的依据是否充分，如否，请修改相关表述。

一、发行人说明

（一）国内外权威指南、专家共识或行业指导中，对 GLP-1 类药物的分类情况

发行人检索了国内外权威指南、专家共识或行业指导等，国内外权威指南、专家共识或行业指导等均没有“长效”、“短效”和“速效”GLP-1 类药物的明确定义或具体划分标准。

对于包含 GLP-1 类药物分类描述的国内外权威指南、专家共识或行业指导，其具体描述如下：

1、ADA 和 EASD 的共识报告

2018 年，具有全球广泛影响力的美国糖尿病协会（American Diabetes Association，简称 ADA）和欧洲糖尿病研究协会（European Association for the Study of Diabetes，简称 EASD）两大糖尿病学会联合发布了《2018 年 2 型糖尿病患者高血糖的管理：美国糖尿病协会和欧洲糖尿病研究协会的共识报告》（Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)）。该报告中，将已在美国和欧洲上市的 GLP-1 类药物分为“长效”和“短效”，如下：

Table 2—Continued

| Class | Medications/therapies in class | Primary physiological action(s) | Advantages | Disadvantages/adverse effects | Efficacy |
|-------------------------------|---|--|--|--|------------------|
| Dopamine-2 agonists | <ul style="list-style-type: none"> • Quick-release bromocriptine^b | <ul style="list-style-type: none"> • Modulates hypothalamic regulation of metabolism • ↑ Insulin sensitivity | <ul style="list-style-type: none"> • No hypoglycemia • ? ↓ ASCVD events | <ul style="list-style-type: none"> • Headache/dizziness/syncope • Nausea • Fatigue • Rhinitis • High cost | Low–intermediate |
| Injectable medications | | | | | |
| Insulins | | | | | |
| Long acting (basal) | <ul style="list-style-type: none"> • Degludec (U100, U200) • Detemir • Glargine (U100, U300) | <ul style="list-style-type: none"> • Activates insulin receptor • ↑ Glucose disposal • ↓ Glucose production | <ul style="list-style-type: none"> • Nearly universal response • Theoretically unlimited efficacy • Once-daily injection | <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycemia • Weight gain • Training requirements • Frequent dose adjustment for optimal efficacy • High cost | Very high |
| Intermediate acting (basal) | <ul style="list-style-type: none"> • Human NPH | <ul style="list-style-type: none"> • Activates insulin receptor • ↑ Glucose disposal • ↓ Glucose production | <ul style="list-style-type: none"> • Nearly universal response • Theoretically unlimited efficacy • Less expensive than analogs | <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycemia • Weight gain • Training requirements • Often given twice daily • Frequent dose adjustment for optimal efficacy | Very high |
| Rapid acting | <ul style="list-style-type: none"> • Aspart (conventional and fast acting) • Lispro (U100, U200) • Glulisine | <ul style="list-style-type: none"> • Activates insulin receptor • ↑ Glucose disposal • ↓ Glucose production | <ul style="list-style-type: none"> • Nearly universal response • Theoretically unlimited efficacy • ↓ Postprandial glucose | <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycemia • Weight gain • Training requirements • May require multiple daily injections • Frequent dose adjustment for optimal efficacy • High cost | Very high |
| Inhaled rapid acting | <ul style="list-style-type: none"> • Human insulin inhalation powder^b | <ul style="list-style-type: none"> • Activates insulin receptor • ↑ Glucose disposal • ↓ Glucose production | <ul style="list-style-type: none"> • Nearly universal response • ↓ Postprandial glucose • More rapid onset and shorter duration than rapid-acting analogs | <ul style="list-style-type: none"> • Spirometry (FEV₁) required before initiating, after 6 months, and annually • Contraindicated in chronic lung disease • Not recommended in smokers • Hypoglycemia • Weight gain • Training requirements • May require multiple inhalations daily | High |

Continued on p. 2684

Table 2—Continued

| Class | Medications/therapies in class | Primary physiological action(s) | Advantages | Disadvantages/adverse effects | Efficacy |
|----------------------------|---|---|--|---|-------------------|
| Short acting | <ul style="list-style-type: none"> Human regular (U100, U500) | <ul style="list-style-type: none"> Activates insulin receptor ↑ Glucose disposal ↓ Glucose production | <ul style="list-style-type: none"> Nearly universal response Theoretically unlimited efficacy ↓ Postprandial glucose Less expensive than analogs | <ul style="list-style-type: none"> Frequent dose adjustment for optimal efficacy; limited options in dosing interval High cost Respiratory side effects (e.g., bronchospasm, cough, decline in FEV₁) Hypoglycemia Weight gain Training requirements Frequent dose adjustment for optimal efficacy | Very high |
| Premixed | <ul style="list-style-type: none"> Many | <ul style="list-style-type: none"> Activates insulin receptor ↑ Glucose disposal ↓ Glucose production | <ul style="list-style-type: none"> Nearly universal response Theoretically unlimited efficacy Fewer injections than basal/bolus before every meal Recombinant human analogs are less expensive | <ul style="list-style-type: none"> May require multiple daily injections Hypoglycemia Weight gain Training requirements Frequent dose adjustment for optimal efficacy High cost (except human insulin premix) Can lead to obligate eating | Very high |
| GLP-1 RA Shorter acting | <ul style="list-style-type: none"> Exenatide Lixisenatide | <ul style="list-style-type: none"> Glucose dependent: ↑ Insulin secretion ↓ Glucagon secretion Slows gastric emptying ↑ Satiety | <ul style="list-style-type: none"> No hypoglycemia as monotherapy ↓ Weight Excellent postprandial glucose efficacy for meals after injections Improves cardiovascular risk factors | <ul style="list-style-type: none"> Frequent GI side effects that may be transient Modestly ↑ heart rate Training requirements Dose adjustment/avoidance in renal disease Acute pancreatitis (rare/uncertain) Very high cost | Intermediate–high |
| Longer acting | <ul style="list-style-type: none"> Dulaglutide Exenatide extended-release Liraglutide Semaglutide | <ul style="list-style-type: none"> Glucose dependent: ↑ Insulin secretion ↓ Glucagon secretion ↑ Satiety | <ul style="list-style-type: none"> No hypoglycemia as monotherapy ↓ Weight ↓ Postprandial glucose excursions Improves cardiovascular risk factors ↓ MACE with some agents (see text) ↓ Albuminuria with some agents (see text) | <ul style="list-style-type: none"> GI side effects, including gallbladder disease Greater ↑ heart rate Training requirements Dose adjustment/avoidance for some agents in renal disease Acute pancreatitis (rare/uncertain) | High–very high |

Continued on p. 2685

由上表可见，共识报告中没有对长效、短效、速效药物具体定义，但根据 GLP-1RA 类药物的特点，将已上市的药物分为短效（Shorter acting，包括艾塞那肽和利司那肽）和长效（Longer acting，包括度拉糖肽、艾塞那肽缓释微球、利拉鲁肽和索马鲁肽）。由于该表格统计的是美国和欧洲上市（available in the U.S. or Europe）的 GLP-1 类药物，其中并不包含谊生泰，因此也不包含谊生泰所属的速效 GLP-1 类药物分类。

2、中华医学会糖尿病学分会的临床应用共识

2014 年，国内具有较大影响力的中华医学会糖尿病学分会在《中华糖尿病杂志》上发布了《基于胰高血糖素样肽 1 降糖药物的临床应用共识》，其中指出：

“根据降糖作用时间长短，可以把 GLP-1 受体激动剂分为短效和长效制剂，短效制剂对延迟胃排空作用较强，餐后血糖降低明显，长效制剂对延迟胃排空作用较弱，但通过刺激胰岛素分泌和抑制胰高糖素分泌，对空腹血糖降低明显。短效制剂有艾塞那肽，每天注射两次；利司那肽（lixisenatide），每天一次。长效制剂有利拉鲁肽，每天一次；艾塞那肽周制剂，每周一次；阿必鲁肽（albiglutide），每周一次；度拉糖肽（dulaglutide），每周一次。”

该临床应用共识发表时间为 2014 年，当时谊生泰并未上市。该临床应用共识中没有“长效”、“短效”或“速效”的明确定义，仅根据当时国内和国外的已上市 GLP-1 类药物，对长效和短效进行了分类，同时也明确了长效和短效药物分别针对空腹血糖和餐后血糖的治疗定位。

（二）进一步说明将谊生泰定义为“速效”GLP-1 类药物的依据是否充分，如否，请修改相关表述。

结合上述分析可以看出，国内外权威指南、专家共识或行业指导中均没有“长效”、“短效”和“速效”GLP-1 类药物的明确定义或具体划分标准。国内外影响力较大的行业协会发布的共识报告或临床应用共识中，有部分报告已经对届时已上市的 GLP-1 类药物按“长效”“短效”进行了分类。由于谊生泰上市时间或上市地点的原因，上述文件发布时尚未将谊生泰纳入分析。

从 GLP-1 类药物和胰岛素类药物的适用病程阶段以及共识报告中的类比可以看出，GLP-1 类药物和胰岛素具有可比性。同为降糖药物的胰岛素也是按照“速

效”、“短效”、“中效”和“长效”分类的。因此发行人在谊生泰的销售推广过程中，根据产品特点和推广需求，参照胰岛素等已上市产品的分类依据，将谊生泰划分为速效 GLP-1 类药物，具体依据的因素包括：1) 谊生泰的半衰期及作用时间比短效 GLP-1 类药物更短，且具有明显差异（谊生泰的半衰期是 11min，而短效 GLP-1 类药物中最短的也有 2-4h）；2) 在临床实践中贝那鲁肽充分体现出了相较其他 GLP-1 药物快速起效，快速清除的作用特点；3) 贝那鲁肽每日餐前使用，与速效胰岛素同样具有快速降低餐后血糖的特点，使用频率及方法一致，借鉴胰岛素的分类体系具有合理性。

考虑到现阶段国内外影响力较大的行业协会发布的共识报告或临床应用共识中，有部分报告已经对届时已上市的 GLP-1 类药物按“长效”“短效”进行了分类（由于谊生泰上市时间或上市地点的原因，上述文件发布时尚未将谊生泰纳入分析），为增加公司核心产品谊生泰与同行业公司相关产品的可比性及可理解性，公司将谊生泰的分类修改为“短效”GLP-1 类药物，并修改招股说明书相关表述。

问题 3

请发行人进一步说明：对谊生泰和 BEM-014 项目市场空间测算所引用的参数、底层数据、所依据的假设以及使用的模型是否谨慎合理，相关参数、数据的来源是否具有客观性和权威性，是否基于发行人产品优劣势、目前已取得的销售成果和所处细分市场的竞争情况进行测算，对 2024 年市场渗透率、未来 4 年达到 10 亿元营业收入并实现盈亏平衡的测算是否审慎，测算结果是否存在明显夸大。

请保荐机构对发行人市场空间测算的数据、假设等来源的客观性和权威性，测算过程是否谨慎合理，测算结果是否存在明显夸大情形进行核查，并发表明确核查意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）对谊生泰和 BEM-014 项目市场空间测算所引用的参数、底层数据、

所依据的假设以及使用的模型是否谨慎合理，相关参数、数据的来源是否具有客观性和权威性，是否基于发行人产品优劣势、目前已取得的销售成果和所处细分市场的竞争情况进行测算

出于谨慎性考虑和方便投资者理解，发行人对谊生泰市场空间预测中“情形10：谊生泰仍未进入医保，市场导入较慢”的患者人数渗透率进行了下调，同时梳理了患者人数渗透率的测算过程。

1、谊生泰市场空间预计情况

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(六) 发行人产品市场地位、技术水平、竞争优势与劣势”之“6、发行人主要产品的市场空间”修改如下：

谊生泰于2017年开始上市销售，2017年度、2018年度及2019年度，公司谊生泰产品收入分别为1,360.71万元、2,681.69万元和5,588.08万元，谊生泰收入增长率分别达97.08%和108.38%。

谊生泰产品主要定位于餐后血糖高的细分市场，糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症细分市场为补充。为避免其与餐后血糖高市场重复计算，在计算谊生泰的市场空间时仅考虑餐后血糖高市场，未考虑糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症两个细分市场的患者。综合考虑目前餐后降糖市场胰岛素药物和口服降糖类药物竞争情况以及GLP-1类药物的长期发展趋势，发行人根据谊生泰未来市场导入、渗透率、产品定价和医保支付情况，发行人就上市后第4个完整会计年度即2024年谊生泰的销售规模预计如下：

| 情景模拟 | 目标餐后血糖市场患者数量(亿人) | 患者人数渗透率 | 患者每年用量(支) | 出厂售价(不含税) | 谊生泰目标市场年收入规模(亿元) |
|--------------------------------|------------------|---------|-----------|-----------|------------------|
| 情形1：市场导入较快且渗透率较高、进入医保支付价格下降5% | 0.62 | 0.14% | 48 | 325 | 13.65 |
| 情形2：市场导入较快且渗透率较高、进入医保支付价格下降10% | 0.62 | 0.14% | 48 | 308 | 12.93 |
| 情形3：市场导入较快且渗透率较高、进入医保支付价格下降20% | 0.62 | 0.14% | 48 | 274 | 11.49 |
| 情形4：市场导入一般且渗透率一般、进入医保支付价格下降5% | 0.62 | 0.09% | 48 | 325 | 9.10 |
| 情形5：市场导入一般且渗透率一 | 0.62 | 0.09% | 48 | 308 | 8.62 |

| | | | | | |
|-----------------------------------|------|-------|----|-----|------|
| 般、进入医保支付价格下降 10% | | | | | |
| 情形 6: 市场导入一般且渗透率一般、进入医保支付价格下降 20% | 0.62 | 0.09% | 48 | 274 | 7.66 |
| 情形 7: 市场导入较慢且渗透率较低、进入医保支付价格下降 5% | 0.62 | 0.05% | 48 | 325 | 4.55 |
| 情形 8: 市场导入较慢且渗透率较低、进入医保支付价格下降 10% | 0.62 | 0.05% | 48 | 308 | 4.31 |
| 情形 9: 市场导入较慢且渗透率较低、进入医保支付价格下降 20% | 0.62 | 0.05% | 48 | 274 | 3.83 |
| 情形 10: 谊生泰仍未进入医保, 市场导入较慢 | 0.62 | 0.01% | 48 | 342 | 1.02 |

注: 患者人数渗透率=年平均使用谊生泰的患者/目标餐后血糖市场患者数量, 该比例为人数占比, 不等于市场规模占有率。该比例按患者每年用满 48 支计入一人的方式估算。

发行人预计, 到 2024 年谊生泰可以进入医保目录。随着谊生泰市场推广不断深入并获得医保支付支持, 谊生泰有效性、安全性、综合获益的产品特点将获得普遍认可, 其市场开发能够顺利进行, 产品销路进一步打开, 产品市场渗透率能够达到 0.09%。而受产品生命周期和产品进入医保目录等因素的影响, 发行人预计未来可能会调整谊生泰的产品销售价格, 产品售价下降约 10%。在这一预测的基础上, 发行人就“乐观”、“中性”和“悲观”的不同情形下, 对渗透率和产品售价作敏感性分析。敏感性分析中渗透率分别考虑了 0.14%、0.09%和 0.05%、0.01%四种情形, 出厂售价分别考虑未来降价 5%、降价 10%和降价 20%三种情形。此外, 由于医保谈判存在不确定性, 发行人也对 2024 年仍未进入医保的情形进行了预测。在前述假设下, 发行人预计谊生泰未来可能取得的销售规模在 1.02 亿元-13.65 亿元。

2、谊生泰市场空间测算所引用的参数、底层数据、所依据的假设以及使用的模型, 相关参数、数据的来源是否具有客观性和权威性

(1) 谊生泰市场空间测算使用的模型

谊生泰目标市场年收入规模=目标餐后血糖市场患者数量×患者人数渗透率×患者每年用量×出厂售价。

(2) 谊生泰市场空间测算所依据的假设

谊生泰产品主要定位于餐后血糖高的细分市场, 糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症细分市场为补充。为避免其与餐后血糖高市场重复计算, 在计算谊生泰的市场空间时仅考虑餐后血糖高市场, 未考虑糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症两个细分市场的患者。

发行人预计，谊生泰未来可以进入医保目录。随着谊生泰市场推广不断深入并获得医保支付支持，谊生泰有效性、安全性、综合获益的产品特点将获得普遍认可，其市场开发能够顺利进行，产品销路进一步打开，产品市场渗透率将不断提高。而受产品生命周期和产品进入医保目录等因素的影响，发行人预计未来可能会调整谊生泰的产品销售价格。

(3) 谊生泰市场空间测算所引用的参数、底层数据，相关参数、数据的来源是否具有客观性和权威性

①接受药物治疗的 2 型糖尿病患者数量

2024 年接受药物治疗的 2 型糖尿病患者数量=中国 2 型糖尿病患者人数×诊断率×治疗率×接受药物治疗的比例=1.458×68%×96%×81%=0.77 亿人。

Frost & Sullivan 的报告统计了 2014 年-2018 年中国 2 型糖尿病患者流行病学人数, 并就 2019 年-2030 年中国 2 型糖尿病患者数量进行了预测。其中, 2024 年中国 2 型糖尿病患者人数预计为 1.458 亿人。相关历史年度数据与 WHO (世界卫生组织)、IDF (国际糖尿病联盟)、ADA (美国糖尿病协会) 中统计的中国糖尿病患病人数、诊断率、治疗率及接受药物治疗的比例一致。

根据 Frost & Sullivan 出具的说明, 2015 年、2019 年及 2023 年糖尿病患者数量、诊断率、治疗率、接受药物治疗的比例、医院处方比例、医院 GLP-1 用药比例的数据如下表所示。假设 2024 年情况与 2023 年基本保持一致。

| 项目 | 2015 年 | 2019 年 | 2023 年 (E) |
|-----------|--------|--------|------------|
| 诊断率 | 45% | 53% | 68% |
| 治疗率 | 90% | 94% | 96% |
| 接受药物治疗的比例 | 73% | 78% | 81% |

注 1: 以上数据均为约数。

注 2: 治疗率包括药物治疗及饮食控制、加强运动等生活干预措施; 治疗率的计算分母为在已经诊断基础上的 2 型糖尿病患者的治疗比例。

上述参数和数据来源具有客观性和权威性:

一是我国糖尿病患者基数大, 患病率增长。我国糖尿病患者基数大, 由于人口老龄化程度加重、生活水平改善和不良生活方式的负面影响, 糖尿病防治形势日趋严峻。根据《英国医学杂志》(BMJ) 发表的中国人群糖尿病患病率的最新全国流行病学调查结果显示 (Teng, 2020), 目前中国大陆糖尿病患者总数估计为 1.298 亿, 2015-2017 年间, 我国成人糖尿病患病率已增至 12.80%, 因此我国糖

糖尿病患者人数亦呈逐年上升趋势。根据 IDF 研究报告，2015 年、2017 年和 2019 年，我国 2 型糖尿病患者数量分别为 1.096 亿、1.144 亿和 1.164 亿，排名世界第一，预计到 2030 年，糖尿病患者人数约为 1.303-1.723 亿。

二是糖尿病诊断率、治疗率及接受药物治疗的比例逐年提高。根据《英国医学杂志》(BMJ)发表的中国人人群糖尿病患病率的最新全国流行病学调查结果显示 (Teng, 2020)，在所有糖尿病患者中，知晓率为 43.3%，治疗率为 49% (注：此处治疗率的分母指所有糖尿病患者人群)，较 2017 年知晓率 36.5% 和治疗率 32.2% 均有所提高。根据国家基层糖尿病防治管理指南 (2018) 和中国产业信息数据，2013 年我国糖尿病治疗率为 35.6%，2016 年我国糖尿病患者诊断率为 48%，治疗率为 56.5%，呈逐年增长趋势，预计到 2040 年诊断率将达到 80%。此外，《国务院关于实施健康中国行动的意见》指出，到 2022 年和 2030 年，糖尿病患者规范管理率分别达到 60% 及以上和 70% 及以上。随着基层健康意识的普及、医学技术的进步，居民诊疗意识及规范程度不断提高，未来几年糖尿病诊断率及药物治疗率将保持不断提升之势。

由此计算，2024 年接受药物治疗的 2 型糖尿病患者数量为 0.77 亿人。

引用数据来源中，WHO (世界卫生组织) 为联合国下属机构，IDF (国际糖尿病联盟)、ADA (美国糖尿病协会) 为具有广泛影响力的行业协会，Frost & Sullivan 为知名管理咨询公司；《英国医学杂志》为知名学术期刊；《国务院关于实施健康中国行动的意见》和《国家基层糖尿病防治管理指南》为行业权威文件；中国产业信息为全国性的知名信息网站。相关引用出处客观、权威。

②目标餐后血糖市场患者数量

2024 年目标餐后血糖市场患者数量=接受药物治疗的 2 型糖尿病患者数量×餐后血糖高患者数量比例=0.77×80%=0.62 亿人。

根据 Nakagami T. 和 Group T D S (2004) 发表在《糖尿病学》上的 DECODA 研究和 Yang, W. 等人 (2010) 发表在《新英格兰医学杂志》上的研究，中国糖尿病患者主要以餐后血糖升高为主要特点，约有 80% 以上的患者餐后血糖超标。以此推算，预计 2024 年我国接受药物治疗的餐后血糖高患者数量约为 0.62 亿人。

引用数据来源中，《糖尿病学》和《新英格兰医学杂志》均为全球知名学术

期刊。相关引用出处客观、权威。

③市场渗透率

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(六) 发行人产品市场地位、技术水平、竞争优势与劣势”之“6、发行人主要产品的市场空间”修改如下：

按照 2019 年谊生泰收入 5,588.08 万元、出厂价格 342 元/支计算，谊生泰 2019 年销售量为 16.33 万支。按每年用满 48 支才计入一人的方式计算，使用谊生泰患者的年均数量为 0.34 万人。根据 Frost & Sullivan 的统计，按照 2019 年 1.274 亿 2 型糖尿病患者、2 型糖尿病诊断率 53%、治疗率 94%、接受药物治疗的比例 78% 计算，接受药物治疗的 2 型糖尿病患者数量为 0.50 亿人，按 80% 餐后血糖高患者的比例计算，餐后血糖高市场患者数量为 0.40 亿人。以此计算，2019 年公司产品市场渗透率为 0.0085%。

谊生泰具有有效性、安全性、综合获益等产品特点，结合谊生泰、竞争产品的销售情况以及 GLP-1 类药物长期发展趋势，发行人预计 2024 年谊生泰的市场渗透率将逐步提高。一方面，在餐后血糖高市场上，胰岛素类药物和口服降糖类药物中销售金额达到数十亿元的大品种药物较多。另一方面，相比于上市较早的胰岛素类药物和口服降糖类药物，上市较晚的 GLP-1 类药物增长速度较快。根据诺和诺德公开披露的定期报告，国外市场上 GLP-1 类药物近十年的复合增长率达到 39.7%，其占国外全部糖尿病药物的市场份额由 2018 年 11 月的 14% 增长到 2020 年 2 月的 19%。未来随着谊生泰市场推广的不断深入，预计谊生泰的市场渗透率将会逐步提高。

结合公司预计的 2019 年-2024 年使用谊生泰患者数量复合增长率，乐观情形下，2024 年谊生泰的市场渗透率为 0.14%；中间情形下，谊生泰的市场渗透率将为 0.09%；悲观情形下，谊生泰的市场渗透率将为 0.05%；极端悲观情况下，如 2024 年谊生泰每年谈判均未能进入医保且谊生泰市场推广不利，其市场渗透率为 0.01%。

引用数据来源中，诺和诺德为国外知名上市公司，为糖尿病行业内知名企业；Frost & Sullivan 为知名管理咨询公司。相关引用出处客观、权威。

④患者每年用量

假设患者按谊生泰说明书标准剂量注射，每月使用 4 支，每年用量 48 支。考虑到部分患者每年用量不足 48 支，在预测市场渗透率时统一换算成 48 支后的平均患者数量。

⑤出场售价

考虑到一般药品进入国家医保目录都存在不同幅度的降价，因此，发行人按降价 5%、10%和 20%进行了预测。在确定降价幅度时，主要考虑包括：1) 谊生泰目前定价与同大类产品（利拉鲁肽）第一次医保谈判降价后的价格相当；2) 谊生泰系国产 1 类生物制品新药，与大部分谈判药物相比，谊生泰尚处于专利保护期内；3) 公司已取得谊生泰相关药物经济学研究数据提供的支持。

3、谊生泰市场预测是否基于发行人产品优劣势、目前已取得的销售成果和所处细分市场的竞争情况进行测算

(1) 谊生泰的产品优劣势

谊生泰是全球首个且唯一的氨基酸序列与人源 100%相同的 GLP-1 类药物。其作用机制的主要特点表现为其“生理性”，即更为完整地模拟了人体正常分泌 GLP-1 的生理活性。由于其产品特点，谊生泰主要市场定位为治疗餐后血糖高市场。餐后血糖高市场主要治疗药物包括：短效/速效胰岛素、短效 GLP-1、 α -糖苷酶抑制剂、短效磺脲类促泌剂、格列奈类促泌剂和 DPP-4 抑制剂。谊生泰与这几类药物比较如下：

①安全性：GLP-1 类药物是血糖依赖式降糖。当血糖低于 50mg/dL 时，GLP-1 刺激胰岛素效应消失。谊生泰较胰岛素类、磺脲类和格列奈类等药物不易发生低血糖。且谊生泰作为全人源化产品，长期使用安全性好（国家药品审评中心技术审评报告）。

②有效性：谊生泰可降低糖化血红蛋白 1.37%-2.87%，可降低餐后血糖 1.73-5.46mmol/l；且相比其他药物，谊生泰模拟人生理 GLP-1 的分泌模式，可以最大程度还原健康人群降低餐后血糖时恢复胰岛素早相分泌、抑制胰高血糖素分泌、延缓胃排空等降低餐后血糖作用机制。其每餐餐时用药，能够更好地控制三餐餐后血糖。

③综合获益：针对超重肥胖的 2 型糖尿病患者治疗三个月，谊生泰可显著降低患者体重 10.05kg。谊生泰降糖同时具有减重（“糖胖”）效果，相比其他药物具备明确优势。在心血管获益方面，GLP-1 类药物有心血管获益的潜在优势。

④治疗费用：谊生泰目前定价较高，暂未进入国家医保目录。胰岛素和口服降糖药上市较早，在治疗费用上具有优势。公司根据市场推广计划制定定价策略，积极准备 2020 年医保谈判。

⑤便利性：除 DPP-4 抑制剂类和短效 GLP-1 类之外，降低餐后血糖的药物基本均需每天三次给药（包括口服及注射药物）。谊生泰在用药的便利性上不如口服药物，但与速效胰岛素的使用方式几乎相同，该方式已得到大规模市场应用。

综上，在降低餐后血糖的市场中，谊生泰具备核心竞争优势。

（2）谊生泰已取得的销售成果

截至 2019 年末，谊生泰已完成 26 个省市的招标/挂网和备案采购工作，已在全国 500 余家医院以及约 1,500 家药店实现了销售，这为后续持续增长奠定了坚实基础。上市以来，谊生泰销售复合增长率 100.91%，形成了明确的增长趋势。

（3）谊生泰所处细分市场的竞争情况

餐后血糖高的糖尿病患者在治疗中应当采取针对性的治疗方案。《中国 2 型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识》推荐的餐后高血糖治疗药物为 6 大类，包括短效/速效胰岛素、短效 GLP-1、 α -糖苷酶抑制剂、短效磺脲类促泌剂、格列奈类促泌剂和 DPP-4 抑制剂，在临床治疗中得到广泛运用。

谊生泰与降低餐后血糖药物相比的优劣势分析详见本题回复“3、谊生泰市场预测是否基于发行人产品优劣势、目前已取得的销售成果和所处细分市场的竞争情况进行测算”之“（1）谊生泰的产品优劣势”。

综上，谊生泰针对餐后血糖高市场，市场空间大，产品优势明显。上述谊生泰市场预测是基于发行人产品优劣势、目前已取得的销售成果和所处细分市场的竞争情况进行的测算。

4、BEM-014 市场空间预计情况

BEM-014 是公司自主研发治疗肥胖症的创新药，其为贝那鲁肽在超重/肥胖治

疗领域的新增适应症。

综合考虑我国超重/肥胖患者人数、国内超重/肥胖患者进行药物治疗的意愿、国内外超重/肥胖药物治疗费用和市场规模，发行人就上市后第 4 个完整会计年度 2024 年 BEM-014 的收入规模预计如下：

| 情景模拟 | 目标肥胖市场 每年患者数量 (万人) | 患者人数市 场渗透率 | 患者治疗费 用(元) | BEM-014 目标市场 年收入规模(亿 元) |
|------------------------|--------------------------|---------------|---------------|-------------------------------|
| 情形 1: 市场导入较快 且渗透率较高 | 480 | 2% | 15,000 | 14 |
| 情形 2: 市场导入一般 且渗透率一般 | 480 | 1.5% | 15,000 | 11 |
| 情形 3: 市场导入较慢 且渗透率较低 | 480 | 1% | 15,000 | 7 |

5、BEM-014 市场空间测算所引用的参数、底层数据、所依据的假设以及使用的模型，相关参数、数据的来源是否具有客观性和权威性

(1) BEM-014 市场空间测算使用的模型

BEM-014 目标市场年收入规模=目标肥胖市场每年患者数量×患者人数市场渗透率×患者治疗费用。

(2) BEM-014 市场空间测算所依据的假设

发行人预计，BEM-014 超重/肥胖适应症将于 2022 年开始上市销售。根据公司募集资金投资项目规划，BEM-014 中国青少年减重临床试验将于上市后第三年完成 III 期临床试验并进行 NDA 申请。出于谨慎性考虑，公司在进行上市后第 4 个完整会计年度 BEM-014 收入预计时不考虑青少年超重/肥胖患者市场。

(3) 谊生泰市场空间测算所引用的参数、底层数据，相关参数、数据的来源是否具有客观性和权威性

①目标肥胖市场患者数量

目标肥胖市场患者数量=成年人肥胖患者人数×中国患者中每年接受药物治疗的比率=2.4×2%=0.048 亿人。

发行人参考了 Frost & Sullivan 研究报告、《健康中国行动规划（2019-2030 年）》报告、《中国肥胖预防和控制蓝皮书》的数据，预计 2024 年中国肥胖患者

人数将达到 2.6 亿人，其中成年人患者人数将达到 2.4 亿人。

IMS 数据库公布 2014 年美国肥胖患者的药物治疗比例为 4%。保守估计，不考虑我国 $24\text{kg}/\text{m}^2 \leq \text{BMI} < 28\text{kg}/\text{m}^2$ 的超重患者，且假设中国 $\text{BMI} \geq 28\text{kg}/\text{m}^2$ 的成年肥胖患者每年接受药物治疗的比率低于美国水平为 2%，则 BEM-014 目标肥胖市场每年接受药物治疗的肥胖成人患者数量为 480 万人。

引用数据来源中，Frost & Sullivan 和 IMS 为知名管理咨询公司；《健康中国行动规划（2019-2030 年）》报告、《中国肥胖预防和控制蓝皮书》为行业权威文件。相关引用出处客观、权威。

②市场渗透率

发行人预计，2024 年 BEM-014 能够取得的肥胖药物治疗市场渗透率为 1%-2%。在预测市场渗透率时，发行人主要考虑了已上市、在研肥胖治疗药物的销售和定价情况及肥胖治疗药物的长期发展趋势。随着国民健康意识的增强、人均可支配收入不断增加，发行人预计未来超重/肥胖患者进行药物治疗的人群将逐步扩大，国内肥胖药物治疗市场规模将不断扩大。

根据诺和诺德公开披露的定期报告，Saxenda 2015 年实现了从年初市场占有率 0 到当年第 4 季度市场占有率约为 31% 的飞速增长，2016 年 Saxenda 的市场占有率约为 56%。公开资料显示，2016 年 Saxenda 销售额为 2.34 亿美元，2019 年销售为 56.79 亿丹麦克朗，将上述销售额按当年年底汇率进行人民币折算，可推算出 Saxenda 2016 年至 2019 年的销售额复合增长率为 54.10%。Saxenda 2016 年（Saxenda 上市后第一个完整会计年度）在美国的销售金额为 13.66 亿丹麦克朗，结合 IMS 数据库公布的 2014 年美国肥胖患者药物治疗比例 4%、美国国家卫生统计中心公布的 2015 年美国肥胖人数 7,015 万人，推算出 Saxenda 2016 年在美国肥胖药物治疗的市场渗透率约为 1.8%。发行人预计随着未来 BEM-014 市场推广的展开，BEM-014 未来市场渗透率将会逐步提高，2024 年能达到 1%-2%。

引用数据来源中，诺和诺德为国外知名上市公司，为糖尿病行业内知名企业；IMS 为全球最大的管理咨询公司之一；美国国家卫生统计中心为权威统计机构。相关引用出处客观、权威。

③患者治疗费用

发行人预计，患者治疗费用为 15,000 元。

BEM-014 项目现处于 III 期临床试验中，患者用量和产品价格尚未最终确定。

根据诺和诺德的披露，其生产的利拉鲁肽减肥药物 Saxenda 在美国的销售单价为 1,297.13 美元/盒。根据经济合作与发展组织（OECD）公布的 2019 年购买力平价汇率（PPP）4.191 元/美元，对 Saxenda 销售单价进行折算，Saxenda 的每月治疗费用为人民币 5,436.27 元。假设未来患者使用 BEM-014 每月治疗费用为 5,000 元，Saxenda 与 BEM-014 患者平均连续使用 3 个月。

引用数据来源中，诺和诺德为国外知名上市公司，为糖尿病行业内知名企业；经济合作与发展组织（OECD）是政府间国际经济组织。相关引用出处客观、权威。

6、BEM-014 市场预测是否基于发行人产品优劣势、目前已取得的销售成果和所处细分市场的竞争情况进行测算

（1）BEM-014 的产品优劣势

BEM-014 作为与人体自身分泌 GLP-1 氨基酸序列完全一致的药物，其主要成分为贝那鲁肽，具有明显的减重效果和良好的安全性。一项关于奥利司他为期 4 年的双盲、随机对照临床试验显示，奥利司他使用 4 年后体重降低 5.8 公斤（对照组下降 3 公斤）。相比之下，贝那鲁肽的一项纳入 314 个病例的真实世界研究结果显示，2 型糖尿病患者使用药物治疗 3 个月后，体重平均下降达 10.05 公斤。与奥利司他仿制药相比，BEM-014 在疗效和安全性方面优势显著，在治疗费用和患者使用的便捷性方面可能存在竞争劣势。

在超重/肥胖市场上，安全有效的减重药物稀缺，患者治疗的迫切性和意愿强烈，对治疗费用和给药方式不敏感。综上，BEM-014 产品优势明显。

（2）BEM-014 目前已取得的销售成果和所处细分市场的竞争情况

国内超重/肥胖症药物治疗市场仅有奥利司他仿制药一款药物在售（原研药已退市），竞品少，该市场目前属于“蓝海”市场，赛道优势明显。

BEM-014 正在进行临床 III 期试验，针对的目标市场为国内肥胖患者和需要进行药物治疗的超重患者。BEM-014 预计将成为国内第一个减重治疗新药，具备市场先发优势。

综上，BEM-014 有望成为中国第一个获批的减重创新药，可充分满足目前国内对减重药物的潜在市场需求。上述 BEM-014 市场预测是基于发行人产品优劣势、目前已取得的销售成果和所处细分市场的竞争情况进行的测算。

（二）对 2024 年市场渗透率、未来 4 年达到 10 亿元营业收入并实现盈亏平衡的测算是否审慎，测算结果是否存在明显夸大

在公司所处行业发展政策及产业环境持续向好、谊生泰销售进一步增长、在研管线顺利推进、产业化能力配套发展、销售团队建设不断加强的条件下，公司合理预计谊生泰市场销售将逐步上升、BEM-014 减重药物可通过审批并实现上市销售。公司预计 2024 年谊生泰销售收入达到 1.02-13.65 亿元，预计 2024 年 BEM-014 销售收入达到 7-14 亿元。

公司预计，在年营业收入达到 10 亿元左右时，发行人可实现公司整体盈亏平衡，并预计在 2024 年能够达到 10 亿元营业收入。公司主要产品市场容量大、市场需求增长强劲，公司未来 4 年达到 10 亿元营业收入并实现盈亏平衡的测算审慎，测算结果不存在夸大。

二、保荐机构核查

1、核查程序

（1）查阅发行人已取得的业务资质、新药证书和《药物临床试验批件》等。

（2）查阅政府部门发布的相关政策文件。

（3）查阅行业内发布的治疗指南、专家共识、研究文献等资料，了解行业发展趋势和各类降糖药物产品特点。了解糖尿病、肥胖等行业指南的最新情况，了解公司产品及所在大类在指南、共识中的地位，了解行业发展历史变迁和未来发展趋势。研究相关学术文献的发表情况，了解行业内相关产品在已公开发表文献中的分析和比较。

（4）查阅产品说明书、公开数据和市场研究机构研究报告，了解行业市场容量、未来发展前景、行业同类产品特点等情况。了解糖尿病、减重等市场的患病人数、发展趋势、主要治疗药物及其市场规模、各类产品的特点和竞争优劣势等。

(5) 查阅谊生泰临床研究相关资料。

(6) 根据前述核查手段，就谊生泰产品在疗效、安全性、其他获益、药物经济性、患者用药的便利性/依从性、市场定位等方面的特点与同类产品进行比较。

(7) 就谊生泰所针对的细分市场进行分析，并就谊生泰在细分市场中的地位、竞争优劣势进行分析。

(8) 了解公司在研产品的研究进展，查询国内已上市减肥药物和在研药物情况，分析相关药物未在国内上市的原因和若在国内上市对 BEM-014 的影响，并重点就 BEM-014 的市场空间、市场地位、竞争优劣势等情况进行分析。

(9) 研究市场案例，了解和分析慢性病药物市场的特点。

(10) 了解发行人管理层对市场空间和达到盈亏平衡的预测和分析，结合发行人产品特性和行业特点，分析发行人管理层预测的合理性。

(11) 对发行人管理层进行了访谈并获取了书面确认。

(12) 对内分泌领域的行业专家进行了访谈并获取了书面确认。

(13) 查阅诺和诺德、阿斯利康、赛诺菲等公司年报和申报科创板的同行业可比公司的招股说明书，了解同行业公司产品销售情况和市场空间情况。

2、核查意见

经核查，保荐机构认为：发行人进行谊生泰和 BEM-014 市场空间测算的数据、假设等来源具有客观性和权威性，测算过程谨慎合理，测算结构不存在明显夸大的情形。

问题 4

请发行人进一步说明：餐后血糖市场的其他 GLP-1 类药物的基本情况、销售情况等，结合已有产品和谊生泰的优劣势，进一步论证谊生泰市场空间大的合理性，并提供明确、可靠的证据，必要时予以风险揭示。

请保荐机构对谊生泰市场空间优于上述竞品的依据进行核查，说明依据是否

充分，并就谊生泰的市场空间发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

(一) 餐后血糖市场的其他 GLP-1 类药物的基本情况、销售情况等

除谊生泰外，治疗餐后血糖高的 GLP-1 类药物主要是非人源的艾塞那肽每日两次（可有效控制两餐的餐后血糖）和利司那肽每日一次（可有效控制一餐餐后血糖）。

1、艾塞那肽

艾塞那肽，商品名百泌达（BYETTA），为短效非人源 GLP-1 药物，每天早餐和晚餐前给药。

艾塞那肽于 2005 年首先在美国上市，是全球第一个上市的 GLP-1 受体激动剂药物，上市之初销售增长迅猛。但后续受到安全性问题的影响，以及公司经营稳定性的影响，销量增长受到抑制导致下降。其详细分析如下：

| 时间 | 全球销售额 (亿美元) | 重要事件 | 具体情况与影响 |
|--------|----------------|---------------------------|--|
| 2002 年 | - | 礼来参股 Amylin | - |
| 2005 年 | 0.752 | Exendin-4 获批上市 | 第一个 GLP-1 类药物正式获批 |
| 2006 年 | 4.302 | - | 销售快速增长 |
| 2007 年 | 6.360 | FDA 发布胰腺炎警告 | 销售增长放缓 |
| 2008 年 | 6.785 | FDA 再发布胰腺炎警告 | 销售增长受到影响 |
| 2009 年 | 6.676 | 中国获批上市 增加胰腺炎风险提示 | 销售增长再次受到打击 |
| 2010 年 | 5.593 | 长效制剂申请被 FDA 拒绝 | 因心血管安全性问题被 FDA 拒绝批准， 要求补充资料 |
| 2011 年 | 5.517 | 年底结束与礼来合作 | 经过半年诉讼达成和解，Amylin 赔偿礼来公司 2.5 亿美金及不高于 12 亿美金的后续销售提成 |
| 2012 年 | 2.23 | 公司整体转让给施贵宝和阿斯利康的糖尿病联盟 | 公司的销售因礼来的退出以及整体转让受到巨大影响 |
| 2013 年 | 2.06 | 施贵宝退出，公司整体转让给阿斯利康 | 所有权变更再次影响销售 |
| 2014 年 | 3.27 | FDA 和 EMA 联合评估，澄清了胰腺炎相关风险 | 艾塞那肽已上市超过十年，已错过了黄金增长期 |

| | | | |
|-------|------|----------------------|----------------------|
| 2015年 | 3.16 | - | - |
| 2016年 | 2.54 | 阿斯利康将其中国市场销售权转让给三生制药 | 销售权的第四次变更又打断了市场增长的进程 |
| 2017年 | 1.76 | - | - |
| 2018年 | 1.26 | - | - |

数据来源：各厂商关于艾塞那肽的公开披露信息。

艾塞那肽上市第二年（2006年）的销售收入已超过4亿美金，体现了患者对餐后血糖市场GLP-1类药物巨大的治疗需求，但2007年FDA发出警告，提示艾塞那肽有急性胰腺炎发生风险；2008年FDA再次发出上述类似警告，致使艾塞那肽的销售增长受到了较大影响。此外，对艾塞那肽销售推广带来影响的是商业因素，该药物原由美国生物技术公司Amylin研制，其后数度易主，严重地影响了其市场推广的延续性。

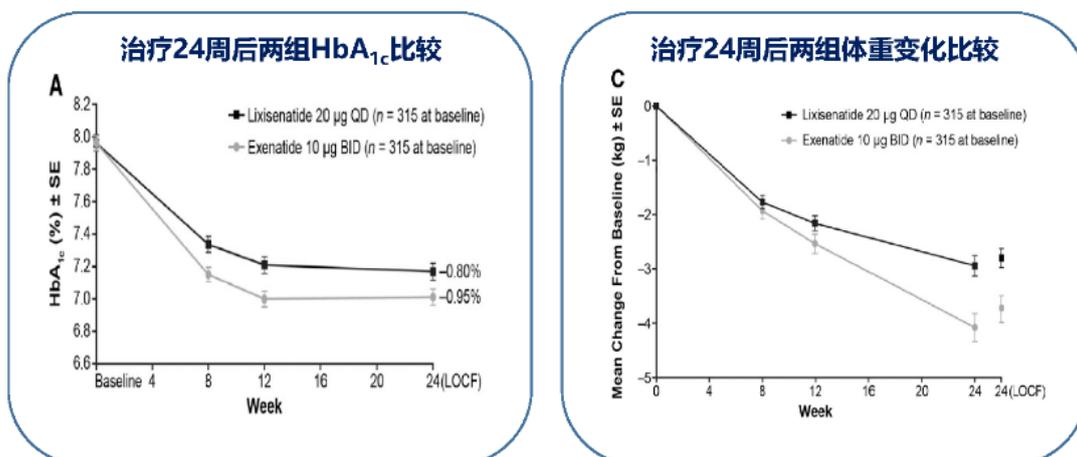
2、利司那肽

利司那肽，商品名利时敏，为短效非人源GLP-1药物，每日任何一餐前给药。

| 药品 | 所属企业 | 上市时间 | 年销售额（亿美金） |
|-----------|------|-------|-------------|
| 利司那肽（利时敏） | 赛诺非 | 2013年 | 0.29（2017年） |

注：销售额数据系公开资料查询所得。

一项多国多中心、随机平行对照的3期临床研究，共纳入630例患者，随机分为利司那肽组（Lixisenatide, n=315）和艾塞那肽组（Exenatide, n=315），随访24周。研究结果如下所示：（1）利司那肽组治疗24周时，相较基线时（治疗开始时）HbA_{1c}仅下降0.80%，艾塞那肽组则下降0.95%；（2）利司那肽组治疗24周时，相较基线时体重仅下降2.96kg，艾塞那肽组则下降3.98kg。



数据来源：Rosenstock J, Raccach D, Koranyi L, et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once Daily Versus Exenatide Twice Daily in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X)[J]. Diabetes Care, 2013, 36(10):2945-2951.

上述研究表明，利司那肽在糖化血红蛋白降低和体重减轻方面均不如艾塞那肽。在餐后 GLP-1 类药物中，利司那肽的同源性最低，抗体阳性率最高，因此，其市场推广受阻更多是因其产品自身的安全性、有效性和市场定位所造成。

作为我国自主研发的全球首个全人源 GLP-1 类药物，谊生泰结构与人体生理性 GLP-1 氨基酸序列完全一致，是目前餐后降糖药物市场中唯一的人源 GLP-1 类药物。谊生泰具有安全性、有效性、综合获益的特点，在降低餐后血糖的市场中，谊生泰具备核心竞争优势。

（二）结合已有产品和谊生泰的优劣势，进一步论证谊生泰市场空间大的合理性，并提供明确、可靠的证据，必要时予以风险揭示

1、谊生泰与餐后血糖市场中其他 GLP-1 类药物的竞争优劣势比较

相比于百泌达（艾塞那肽）和利时敏（利司那肽），谊生泰在安全性、治疗效果、综合获益、治疗费用、用药的便利性等方面竞争优劣势的情况如下：

（1）安全性

艾塞那肽和利司那肽均为非人源（最初结构来自于希拉毒蜥蜴）GLP-1 类药物，与人源 GLP-1 的结构同源性分别只有 53%和 50%，因此更易产生免疫原性反应。通常来说，免疫原性越强，机体产生抗体的可能性越大。如下表所示这两种药物的抗体阳性率分别达到了 28-38%和 70%。因此结构的非同源性会增加用药安全性和有效性方面的不利影响。

| 药物名称 | 结构同源性 | 抗体阳性率 |
|------|-------|---------|
| 贝那鲁肽 | 100% | - |
| 艾塞那肽 | 53% | 28%-38% |
| 利司那肽 | 50% | 70% |

谊生泰与人体生理性 GLP-1 的氨基酸序列同源性为 100%，与非人源 GLP-1 相比不易产生免疫反应，具有安全性优势。国家药品审评中心出具的贝那鲁肽技术审评报告显示：谊生泰为全人源化产品，理论上产生抗体的可能性远小于已上市产品，具有安全性方面的优势。

（2）治疗效果

与百泌达和利时敏相比，谊生泰餐后血糖疗效情况如下表所示：

| 药物名称 | 半衰期 | 用药周期（周） | 降低 PPG (%) |
|-------------------|----------|---------|------------|
| 贝那鲁肽 ¹ | 11min | 12 | 38.4 |
| 艾塞那肽 ² | 2-4h | 26 | 31.5 |
| 利司那肽 ³ | 2.7-4.3h | 12 | 30.4 |

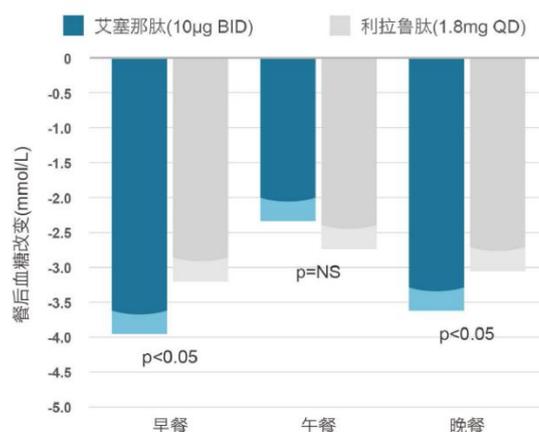
数据来源：

1、Zhang, Y. et al. Beinaglutide showed significant weight loss benefit and effective glycemic control for the treatment of type 2 diabetes in a real-world setting: a 3-month, multicenter, observational, retrospective, open-label study. *Obesity Science & Practice*, (2019), 5(4):366-375.

2、Buse, JB. et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet*, (2009), 374:39-47.

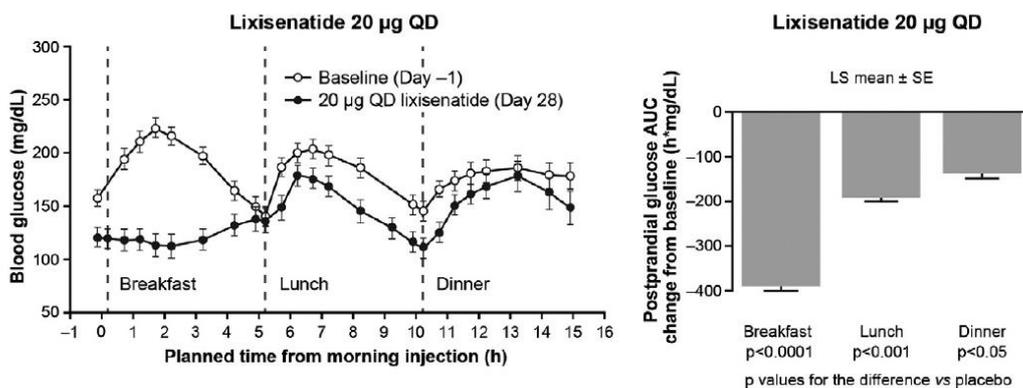
3、Fonseca, VA. et al. Efficacy and Safety of the Once-Daily GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Monotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care*, (2012), 35(6):1225-1231.

在发表于《柳叶刀》的利拉鲁肽 LEAD-6 研究中，展示了早晚餐各注射一次的艾塞那肽和一天一次注射的利拉鲁肽降低餐后血糖的效果，如下图。由图可见，艾塞那肽在早晚餐的餐后血糖下降上优于利拉鲁肽，差异有统计学意义。但午餐的餐后血糖下降与利拉鲁肽无差异。因此，艾塞那肽在两餐前各注射一次，能降低两餐的餐后血糖。



数据来源：Buse, JB. et al., Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet*, (2009), 374:39-47.

由下图可见，利时敏早餐前使用一次，早餐的餐后血糖降糖效果较好，中餐和晚餐的降糖效果则大大下降。对于大多数人群而言，一日三餐是主要的进餐方式，因此，只控制早餐的餐后血糖是远远不够的。但其市场定位多年来坚持在餐后血糖市场，因此其产品可能面临一定临床挑战，即如果是餐后血糖控制，具体控制哪一餐，其他餐如何控制。另外依据美国和欧洲的专家共识，在所有 GLP-1 药物中，利司那肽的降糖效果是相对弱的。



数据来源: Lorenz M, Pfeiffer C, Steinsträsser A, et al. Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes--relationship to postprandial glycemia. Regul Pept. 2013;185:1-8

与百泌达和利时敏相比,药物的给药频率决定了谊生泰更好控制三餐后血糖。谊生泰可在每日三餐前给药,可良好控制三餐后血糖;百泌达早晚餐前给药,可控制早晚餐餐后血糖,午餐不给药则难以控制午餐的餐后血糖;利时敏早餐前使用一次,早餐的餐后血糖降糖效果较好,中餐和晚餐的降糖效果则大大下降。

(3) 综合获益

目前,所有已开展心血管结局(CVOT)研究的那肽类药物的研究结果皆为中性,而人源结构来源的GLP-1类似物药物的相关研究则皆为心血管获益。在全球糖尿病治疗日益重视心血管获益的当下,心血管结局研究结果中性对那肽类药物的临床应用不利。谊生泰是人源GLP-1,具有心血管等综合获益的特点。

(4) 治疗费用

在产品定价方面,百泌达(0.25mg/ml, 2.4ml/支)月治疗费用约1,600元左右;利时敏(3ml:0.3mg)月治疗费用约800元左右。¹谊生泰的价格处于市场较高水平(月治疗费用1,680元),因此在价格方面不具备优势。

在医保支付方面,百泌达和利时敏两个品种目前已进入国家医保目录。谊生泰暂未进入国家医保目录。在医保支付方面,谊生泰与上述药品相比存在竞争劣势。

(5) 便利性

谊生泰、百泌达和利时敏均为餐时注射治疗。对于降低餐后血糖药物而言,

¹ 价格信息为公司公开检索的最新价格情况。百泌达和利时敏两个产品目前已进入国家医保目录,因为其申请价格保密,无法查询其目前月治疗费用,前述治疗费用为产品进入国家医保目录前的价格。治疗费用以采用说明书推荐最大剂量使用时的用量计算。

降低餐后血糖需求与注射次数密切相关。较少的注射次数则可能带来降低餐后血糖治疗效果的下降，患者可能还需要增加其他治疗手段控制餐后血糖的升高。

综上所述，谊生泰属于全人源 GLP-1 类药物，具有产生抗体少、可更好控制三餐餐后血糖、心血管获益、潜在的综合获益等特点。相比于艾塞那肽和利司那肽，谊生泰在安全性和治疗效果方面的竞争优势；在治疗费用方面，谊生泰存在竞争劣势。

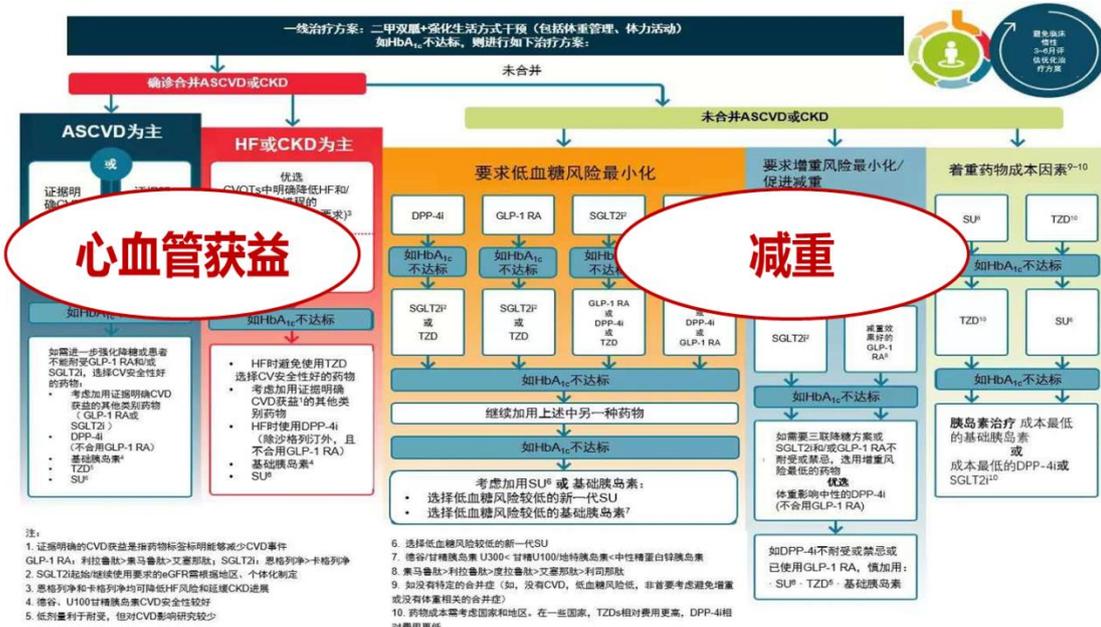
发行人已就谊生泰与餐后血糖市场中其他 GLP-1 类药物的竞争优劣势比较在招股说明书中进一步披露。

2、谊生泰市场空间大的合理性

(1) 谊生泰属于国际市场认可、靶点创新的 GLP-1 类药物，具备替代传统降糖药物的巨大增长潜力

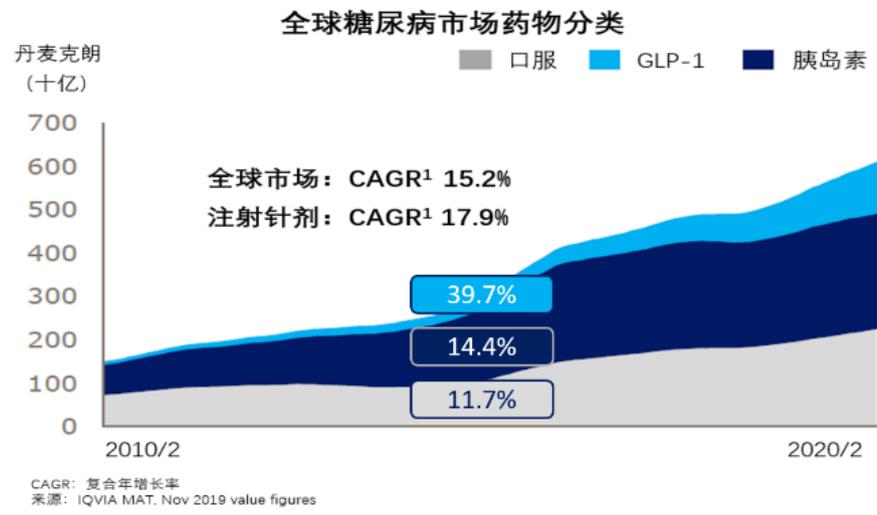
①GLP-1 类药物具备安全、优效、综合获益的靶点优势，被 ADA 指南糖尿病治疗的优选推荐，具备替代传统降糖药物的能力

降糖药物历经传统口服药、胰岛素、新型降糖药物的迭代发展过程。由于 GLP-1 类药物能够有效降低血糖且低血糖风险低，部分具有显著降低体重和心脑血管获益的独特效果，其在糖尿病治疗指南中的临床治疗地位日益提升。我国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）将其列入二联治疗选择之一，建议 GLP-1RA 可单独使用或与其他降糖药联合使用，且指出多项临床结果显示在一种口服降糖药（二甲双胍、磺脲类）治疗失效后加用 GLP-1 受体激动剂治疗有效。自 2018 年，美国 ADA 糖尿病指南将其列为合并肥胖或心血管风险 2 型糖尿病治疗的优先推荐用药。2019 年，ESC（欧洲心脏协会）/EASD（欧洲糖尿病研究协会）将 GLP-1 类药物推荐为合并 ASCVD（动脉硬化性心血管疾病）或高危/极高危心血管风险患者的一线首选。



图片来源: 2019年ADA糖尿病指南

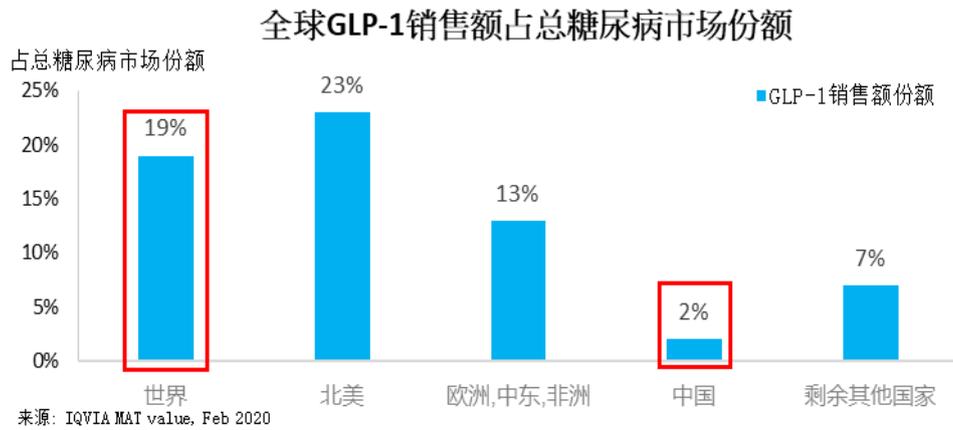
GLP-1类药物作为靶点创新降糖药物, 随着在糖尿病治疗指南中的地位日益提升, 产品优势也被国外市场逐步认可。根据诺和诺德的定期报告, 2010年2月至2020年2月十年间, GLP-1类药物保持了39.7%的复合增长率, 高于胰岛素类的14.4%及口服降糖药的11.7%。2019年全球GLP-1类药物的销售额已接近100亿美元; 截至2020年2月, GLP-1类药物在全球糖尿病药物市场的占比, 已达到19%。



图片来源: 诺和诺德定期报告

GLP-1类药物在中国上市时间晚于国际市场, 前期欠缺医保支付的支持, 其国内市场目前份额为2%。随着2020年越来越多GLP-1类药物进入医保目录、GLP-1类药物在指南中的地位不断提高、药物临床证据和市场推广的进一步强化以及患

者健康意识的持续提高，中国 GLP-1 药物市场份额将快速向国际市场的 19% 市场份额发展。



图片来源: 诺和诺德定期报告

②GLP-1 类中，人源类 GLP-1 具备更好的安全性和综合获益优势，具备更强的替代传统药物的能力

根据中国大庆糖尿病预防研究²的研究结果，心血管疾病是糖尿病患者首要死因，因心血管疾病死亡的糖尿病患者占比约 49%。相比非人源 GLP-1 药物，人源 GLP-1 药物普遍有心血管获益的结局。相比非人源 GLP-1 药物，人源 GLP-1 药物抗体阳性率更低，免疫原性更好。

| 种类 | 药物名称 | 结构同源性 | 抗体阳性率 |
|------|----------|-------|---------|
| 非人源 | 艾塞那肽 | 53% | 28%-38% |
| | 艾塞那肽微球 | 53% | 45% |
| | 利司那肽 | 50% | 70% |
| | 聚乙二醇洛塞那肽 | 约 53% | 5.2% |
| 人源改构 | 利拉鲁肽 | 97% | 8.6% |
| | 阿必鲁肽 | 97% | 5.5% |
| | 度拉糖肽 | 90% | 1.6% |

资料来源: 药品说明书。

谊生泰作为全球第一个“全人源”GLP-1 类药物，其同时具备 GLP-1 类药物疗效好、安全性高及综合获益的特点，特别是餐前使用起效快，符合生理脉冲的作用模式，能够更好满足降低餐后血糖的治疗需求，更加符合糖尿病指南及诊疗理念发展的趋势，具备替代传统降糖药的巨大增长潜力。

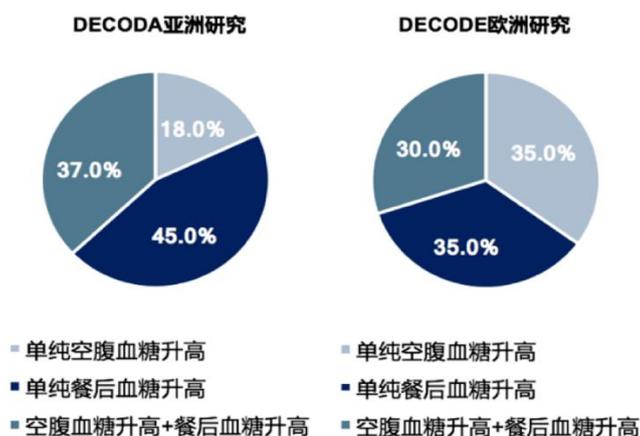
² An Y, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular and All-Cause Mortality Over a 23-Year Period Among Chinese With Newly Diagnosed Diabetes in the Da Qing IGT and Diabetes Study[J]. Diabetes Care, 2015, 38(7):1365-1371.

(2) 谊生泰针对餐后血糖高市场，市场空间大，产品优势明显

①80%以上中国糖尿病患者餐后血糖超标，餐后血糖高市场空间巨大

糖尿病患者分为单纯餐后血糖高、单纯空腹血糖高以及两者兼而有之三类。WHO 和中华医学会糖尿病分会的《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》均将餐后血糖（PPG）作为糖尿病诊断和治疗的重要指标。从对患者的危害来看，餐后血糖高会引发一系列严重并发症，例如肾脏病变、心脑血管病变、视网膜病变等，显著增加患者死亡风险。研究表明³，当餐后血糖>7.8mmol/L 时，2 型糖尿病患者的心血管死亡和全因死亡均显著增加，而空腹血糖升高，这两项死亡率并未有显著变化。因此，相比空腹血糖，餐后血糖的控制更为重要。

中国目前有 1.3 亿糖尿病患者，其中 80%以上的患者餐后血糖超标^{4 5}，市场空间巨大。由于亚洲人饮食以碳水化合物为主，中国人糖代谢异常分布以餐后血糖升高为主。根据 DECODA 统计研究显示，与欧洲相比，中国糖尿病患者主要以餐后血糖升高为主要特点，约有 80%以上的患者餐后血糖超标。亚洲与欧洲糖尿病患者血糖异常分布特征情况如下图：



数据来源：

1、DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality - Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria[J]. Archives of Internal Medicine, 2001, 161(3):397-405.

2、Nakagami T, Group T D S. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin[J]. Diabetologia, 2004, 47(3):385-394.

³ Nakagami T, Group T D S. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin[J]. Diabetologia, 2004, 47(3):385-394.

⁴ 文献出处与前一注释相同，为 Nakagami T 等（2004）的研究。

⁵ Yang, W. et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. The New England journal of medicine, 2010, 362(12), 1090 - 1101.

谊生泰针对餐后血糖高市场，根据糖尿病药物市场结构测算，2018 年中国治疗餐后血糖高药物市场规模约 329 亿元，市场空间巨大。餐后血糖高药物市场规模情况如下：

| 给药方式 | 种类 | 2018 年销售规模（亿元） |
|-------|------------------|----------------|
| 注射类药物 | 短效人胰岛素/速效胰岛素类似物 | 179 |
| | 短效 GLP-1 受体激动剂 | - |
| 口服类药物 | α -糖苷酶抑制剂 | 99 |
| | 短效磺酰脲类药物 | 9 |
| | 格列奈类促泌剂 | 25 |
| | DPP-4 抑制剂 | 17 |
| 合计 | | 329 |

注：上述情景分析中，假设的测算依据和计算过程如下：

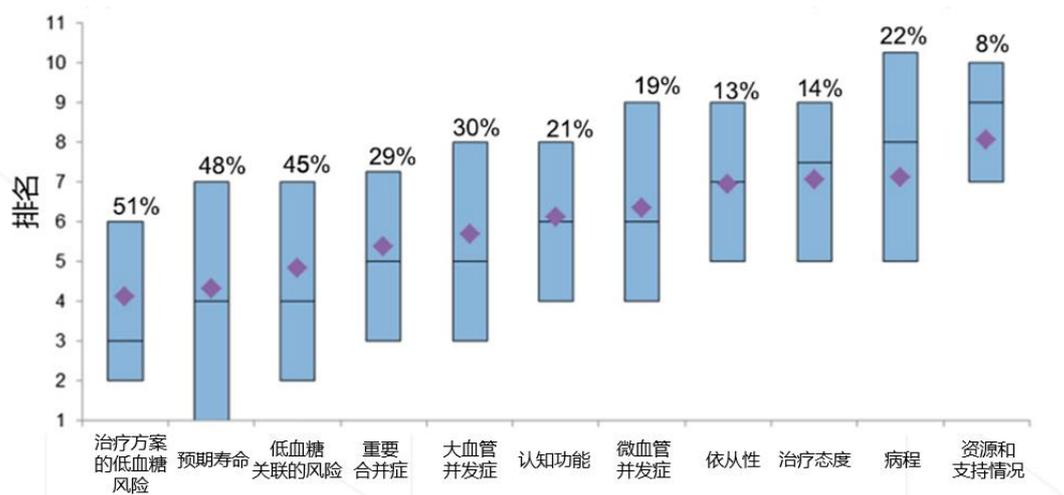
①胰岛素类药物中，根据米内网、国盛证券研究所 2018 年中国公立医疗机构终端化学药糖尿病用药产品 TOP20 的数据，样本数据中治疗餐后血糖高的胰岛素类药物销售额为 128.87 亿元，非餐后胰岛素类药物销售额为 61.62 亿元，治疗餐后血糖高的胰岛素占比为 67.65%。以此推算整体胰岛素市场的市场结构，利用 Frost & Sullivan 胰岛素市场 2018 年的市场规模数据，计算可得餐后胰岛素市场约为 179 亿元。

②GLP-1 类药物中，谊生泰、百泌达和利时敏为降低餐后血糖药物。利时敏未公开披露其销售情况；经查阅阿斯利康年报，仅有阿斯利康旗下 GLP-1 类两款药物百泌达（艾塞那肽）（短效）和百达扬（艾塞那肽微球）（长效）的合并销售数据，无单独百泌达的销售数据。

③磺脲类药物中，根据腾讯网刊载的《2017 年国内糖尿病市场用药分析》，磺脲类药物占口服降糖药物的 21%，其中短效磺脲类药物占口服降糖药物的 4%。该文注明数据来源于 PDB 医药终端市场综合数据和 IMS Health 数据，由此可推算短效磺脲类药物约占磺脲类药物的 19.05%。以这一比例乘以磺脲类药物市场 45 亿元规模得到短效磺酰脲类药物药物市场规模为 9 亿元。

②糖尿病临床用药最重要的考虑因素是疗效和安全性，谊生泰在餐后降糖药物市场中综合优势显著

根据中国糖尿病指南及国内外专家意见，安全性和有效性是糖尿病临床用药的最重要考虑因素。《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》在“2 型糖尿病高血糖治疗简易路径”中强调了“药物疗效”、“安全性”、“卫生经济性”三个方面的特性以及“我国国情”，并未将“依从性”等其他影响因素纳入考虑。发表于 Diabetes Care（影响因子 15.27）的一项针对全球 244 名重要糖尿病意见领袖专家的调查表明，治疗方案的低血糖风险、预期寿命是专家们重点考虑的因素，这也是与疗效和安全性密切相关的；而依从性因素的均值和中位数约排在 11 项因素的第 7 位。研究具体结果如下图：



注：图中方框代表专家对这 11 项因素临床重要性排名的均值、中位数和四分位距。百分比数值是指有多少专家将某一因素排名在临床重要性前三名的比例

图片来源：Cahn A et al. Clinical assessment of individualized glyceic goals in patients with type 2 diabetes: Formulation of an algorithm based on a survey among leading worldwide Diabetologists. Diabetes Care. 2015 Dec; 38(12):2293-300

根据前述受中国糖尿病指南及国内外专家认可的糖尿病药物评价指标，与其他餐后降糖药物对比，谊生泰在疗效、安全性和综合获益上的优势显著。如下表所示：1) 疗效上，谊生泰能显著降低糖化血红蛋白及餐后血糖。2) 安全性上，谊生泰单用无低血糖风险，且因其与人 GLP-1 分子结构完全一致，长期使用安全性更好⁶。3) 综合获益上，治疗三个月，谊生泰可显著降低患者体重 10.05kg，还能为患者带来心脑血管方面的潜在获益。

| 种类 | 疗效 | | 安全性 | 综合获益 | | 依从性 |
|------------|-----------|---------|-------|------|--------------|------------------|
| | 糖化血红蛋白降幅 | 餐后血糖降幅 | 低血糖 | 体重 | 心脑血管获益 | 给药方式 |
| 速效/短效胰岛素 | 强，与剂量相关 | 强，与剂量相关 | 风险高 | ↑↑ | - | 注射三次 |
| 短效 GLP-1 | 0.8%-1.8% | 1.0-6.9 | 单用无风险 | ↓↓ | 不增加心血管病变发生风险 | 注射二次（有效控制两餐餐后血糖） |
| α-糖苷酶抑制剂 | 0.5% | 1.4-6.1 | 单用无风险 | ↔或↓ | - | 口服三次 |
| 短效磺酰脲类 | 1.0% | 2.1-7.8 | 风险高 | ↑ | - | 口服三次 |
| 格列奈类促泌剂 | 0.5%-1.0% | 2.6-6.4 | 风险高 | ↑ | - | 口服三次 |
| DPP-4 抑制剂 | 0.4%-0.9% | 1.3-4.5 | 单用无风险 | ↔ | 不增加心血管病变发生风险 | 口服一到二次 |
| GLP-1（谊生泰） | 1.4%-2.9% | 1.7-5.5 | 单用无风险 | ↓↓↓ | 心脑血管获益潜力 | 注射三次 |

数据来源：

- 1、母义明等. 中国 2 型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(05):7-14.
- 2、中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(011):662-666.

⁶ 国家药品审评中心《贝那鲁肽注射液（CXSS150006）申请上市技术审评报告》。

- 3、Zhang, Y. et al.,. Beinaglutide showed significant weight loss benefit and effective glycemic control for the treatment of type 2 diabetes in a real-world setting: a 3-month, multicenter, observational, retrospective, open - label study. Obesity Science & Practice, 2019, 5(4):366-375.
- 4、Guiying Wang, Peng Wu, Yan Qiu, et al.,. Clinical research of Beinaglutide on weight, visceral fat and blood glucose in overweight/obesity patients with T2DM. IDF Poster No.0433, 2019.
- 5、各药品说明书。

依从性上，由于基础血糖基本稳定、而餐后血糖随进餐波动，用药频率与需控制的血糖种类的治疗需求相关，治疗餐后高血糖药物基本均需每天三次用药（包括口服和注射类药物），用药频率对谊生泰的依从性影响十分有限。目前，中国糖尿病药物市场上主要的治疗餐后血糖高及空腹血糖高的药物种类列表如下：

| 血糖指标 | 药物种类 | 代表药物 | 使用频率 |
|------|-----------|------|-------------------|
| 餐后血糖 | 短效/速效胰岛素 | 诺和锐 | 三次每日 |
| | 短效 GLP-1 | 百泌达 | 二次每日（能有效控制两餐餐后血糖） |
| | 短效 GLP-1 | 谊生泰 | 三次每日 |
| | α-糖苷酶抑制剂 | 拜糖苹 | 三次每日 |
| | 短效磺脲类 | 达美康 | 三次每日 |
| | 格列奈类 | 诺和龙 | 三次每日 |
| | DPP-4 抑制剂 | 捷诺维 | 一次/二次每日 |
| 空腹血糖 | 长效胰岛素 | 来得时 | 一次每日 |
| | 长效 GLP-1 | 诺和力 | 一次每日或每周 |
| | 长效磺脲类 | 亚莫力 | 一次每日 |
| | 二甲双胍缓释剂 | 格华止 | 一次每日 |

数据来源：各药品说明书

由上表可见，1) 降低餐后血糖的药物多为同类产品中的短效和速效品种，降低空腹血糖的药物多为同类产品中的长效品种；2) 降低餐后血糖的药物多为每餐给药，降低空腹血糖的药物多为每天或每周一次给药。因此，药物的选择和药物的使用频率是与治疗需求密切相关的。谊生泰与速效胰岛素的给药方式一致，后者已有大规模的市场应用，如 2019 年，全球速效胰岛素销售额约 946 亿人民币，占胰岛素市场 35% 的份额⁷。

治疗费用上，谊生泰等 GLP-1 类药物高于传统药物。作为安全、有效、具有综合获益效果的新上市药品，谊生泰目前市场定价比传统老药价格高。由于谊生泰为国家 1 类新药，发行人目前拟定的定价策略充分考虑了谊生泰的研发投入、产品的竞争力、产品的生命周期以及患者的需求和支付能力等因素的综合影响。随着国家医保改革的不断深入，未来国家医保谈判有望实现“一年一谈”⁸，谊

⁷ 数据来源：诺和诺德定期报告。

⁸ 2020 年 4 月 29 日，国家医保局发布《基本医疗保险用药管理暂行办法（征求意见稿）》，其中第十一条规

生泰作为糖尿病创新药物尽快纳入医保的可能性较大，公司目前正积极配合医保谈判，以帮助患者能够以更低的经济负担使用公司产品。

综上所述，谊生泰针对餐后血糖高市场，市场空间大，产品优势明显。

(3) 谊生泰已跨过研发期，正按照糖尿病新药上市初期的销售规律有序推进

由于慢性病非短期致命或致残、患者用药粘性较高、临床证据获取周期长的特点，慢性病治疗药物上市后，均需经历较长周期被市场逐步接受和认可的过程。一是因非短期致命或致残，相较于肿瘤等大病、特病药物，医生、患者的用药粘性更高，提高相关药物的市场认知度需要更加充分的研究数据支持和市场推广。二是慢性病需要长期用药，医生更加注重药物的长期安全性，这需要长期的临床研究数据支持。根据 IQVIA 和中金资本联合发布的《慢病市场研究报告》，高血脂、高血压、糖尿病等慢性病用药过程中，医生在关注有效性的同时更加注重长期用药不良反应的严重程度和发生率、禁忌症、药物的相互作用等方面的问题。这些方面均需要几年时间才能获得相对充足的临床证据支撑，被写入指南也需要一定的时间。三是国内慢性病新药上市后，其被市场广泛接受继而销售收入实现高速增长还会受销售渠道、招标挂网、医院准入以及医保支付等重要因素影响。而上述工作均需要一定的时间逐步推进。

糖尿病药物作为慢性病治疗药物，普遍有产品导入期长、生命周期长、成熟期市场规模大的特点，谊生泰当前的销售表现符合糖尿病类新药上市导入期的发展规律。由下表所示，主流糖尿病药物销售过亿用时 3-9 年不等，产品导入期长，销量保持长期增长，后续销售金额大。谊生泰上市距今仅 3 年，2019 年销售额为 5,588.08 万元，上市后至今复合增长率 100.91%，其目前增长率和销售表现符合糖尿病类新药上市导入期的发展规律。

| 药品名称 | 所属公司 | 治疗领域 | 上市年份 | 销售过亿用时 | 目前是否持续增长 | 2019 年销售额 (亿元) |
|---------|------|------|------|------------|----------|----------------|
| 利拉鲁肽注射液 | 诺和诺德 | 糖尿病 | 2011 | <u>3</u> 年 | 是 | 9.4 |
| 重组人胰岛素 | 通化东宝 | 糖尿病 | 1998 | <u>9</u> 年 | 是 | 22 |

定，“【动态调整机制】国家医疗保障行政部门建立完善动态调整机制，原则上每年调整 1 次。”

| | | | | | | |
|--------------|------|-----|------|--------------|---|------------|
| 甘精胰岛素 | 甘李药业 | 糖尿病 | 2005 | 6年 | 是 | 25.4 |
| 磷酸西格列汀 | 默沙东 | 糖尿病 | 2010 | 6年 | 是 | 7.2（2018年） |
| 谊生泰（贝那鲁肽注射液） | 仁会生物 | 糖尿病 | 2017 | 预计需5年（2021年） | 是 | 0.56 |

注：通化东宝的重组人胰岛素是原料药和制剂合计数。

（4）谊生泰未来具备持续增长的能力

谊生泰产品优势已得到市场认可，随着中国糖尿病治疗理念的提升及国家医保改革的深入，谊生泰未来将抢占其他餐后传统降糖药物市场份额，具备持续、快速增长的能力。

一是 GLP-1 类药物是近年来国际糖尿病市场份额增长最快的类别，谊生泰作为全人源 GLP-1 类药物，产品优势显著，具备快速增长前景。近十年来，GLP-1 类药物在全球糖尿病市场保持了 39.7% 的复合增长率，增长 27 倍，远高于胰岛素和口服药的 14.4% 和 11.7%⁹。作为全球第一个全人源 GLP-1 类药物，谊生泰同时具备 GLP-1 类药物疗效好、安全性高及综合获益的特点，特别是餐前使用起效快，符合生理脉冲的作用模式，能够更好满足降低餐后血糖的治疗需求，有望抢占餐后传统降糖药物市场份额，具备快速增长前景。

二是谊生泰市场基础扎实，增长趋势明确。谊生泰已被写入《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 年版）》，被推荐为临床常用降糖药，且 2019 年已收到国家医保谈判目录邀请，产品优势受行业充分认可。截至 2019 年末，谊生泰已完成 26 个省市的招标/挂网和备案采购工作，已在全国 500 余家医院以及约 1,500 家药店实现了销售，这为后续持续增长奠定了坚实基础。上市以来，谊生泰销售复合增长率 100.91%，形成了明确的增长趋势。

三是谊生泰纳入医保概率大，市场准入不断推进，促进销售进一步增长。2019 年以来，国家国家医保局推出一系列改革措施，增加对国产糖尿病领域创新药品的医保支付支持：1）2020 年，医保目录动态调整制度正逐步落地实施。2020 年 4 月 29 日，国家医保局发布《基本医疗保险用药管理暂行办法（征求意见稿）》，其中第十一条规定，“【动态调整机制】国家医疗保障行政部门建立完善动态调整机制，原则上每年调整 1 次。”因此，相比原有医保目录管理制度，药品纳入

⁹ 数据来源：诺和诺德定期报告。

医保目录的机会大大增加，纳入医保目录的时间更加可预期。2) 本次医保改革中，强调糖尿病药物纳入医保支付范围。2019年3月的“两会”提出，“把糖尿病等门诊用药纳入医保报销”。2019年9月11日，国务院常务会议决定出台城乡居民医保糖尿病门诊用药报销政策，将糖尿病门诊用药纳入居民医保，报销比例至少50%。3) 医保改革也强调创新药物纳入医保支付范围。《基本医疗保险用药管理暂行办法（征求意见稿）》第七条特别提出，“支持具有自主知识产权的创新药按规定程序纳入《药品目录》。”国产创新药物是未来国家医疗保险的支持重点。综上，谊生泰为我国糖尿病领域第一个国产创新药，药品疗效、安全性及药物经济学特性已得到认可，因此有望较快纳入国家医保目录。公司正积极准备2020年医保谈判和市场准入工作，配合国家医保管理部门推进产品纳入目录的相关工作，以此促进产品后续持续增长发力。

综上，谊生泰未来具备持续、快速增长的能力。

3、风险因素提示

出于谨慎性考虑和方便投资者理解，发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“特别风险提示”之“(一) 已上市产品谊生泰相关的风险”之“2、市场竞争风险”和“第四节 风险因素”之“一、经营风险”之“(二) 市场竞争风险”中补充披露如下：

4) 在谊生泰主打的餐后血糖高的细分市场上，主要治疗药物包括短效/速效胰岛素、短效 GLP-1、 α -糖苷酶抑制剂、短效磺酰脲类促泌剂、格列奈类促泌剂和 DPP-4 抑制剂等，各类药物各有优劣势，谊生泰面临上述各类产品的竞争。相比其他餐后血糖高的治疗药物，谊生泰可能因产品治疗费用较高、暂未进入医保、用药便利性不足、产品面临的市场导入和推广周期过长、更具竞争力的新产品上市而面临无法顺利开拓市场的风险。

此外，在短效 GLP-1 类药物中，百泌达（艾塞那肽）和利时敏（利司那肽）也针对餐后血糖市场，目前其销售规模较小。尽管谊生泰具有安全性、有效性、综合获益的特点，但同作为短效 GLP-1 类药物，未来可能存在销售规模不及预期的风险。

二、保荐机构核查

1、核查程序

针对上述事项，保荐机构实施了如下核查程序：

（1）查阅发行人已取得的业务资质、新药证书和《药物临床试验批件》等。

（2）查阅政府部门发布的相关政策文件。

（3）获取谊生泰、艾塞那肽、利司那肽的药品说明书，了解药品的适应症、临床应用、不良反应、注意事项、产品价格、使用方式等信息。

（4）查阅艾塞那肽和利司那肽相关的公开数据、市场研究机构研究报告、文献资料等，了解其产品特点、竞争优劣势、发展趋势等。

（5）就谊生泰产品在疗效、安全性、其他获益、药物经济性、患者用药的便利性/依从性、市场定位等方面的特点与艾塞那肽和利司那肽进行比较。

（6）查阅行业内发布的治疗指南、专家共识、研究文献等资料，了解行业发展趋势和各类降糖药物产品特点。了解糖尿病行业指南的最新情况，了解公司产品及所在大类在指南、共识中的地位，了解行业发展历史变迁和未来发展趋势。研究相关学术文献的发表情况，了解行业内相关产品在已公开发表文献中的分析和比较。

（7）查阅谊生泰临床研究相关资料。

（8）根据前述核查手段，就谊生泰产品在疗效、安全性、其他获益、药物经济性、患者用药的便利性/依从性、市场定位等方面的特点与同类产品进行比较。

（9）就谊生泰所针对的细分市场进行分析，并就谊生泰在细分市场中的地位、竞争优劣势进行分析。

（10）研究市场案例，了解和分析慢性病药物市场的特点。

（11）了解发行人管理层对市场空间和达到盈亏平衡的预测和分析，结合发行人产品特性和行业特点，分析发行人管理层预测的合理性。

（12）对发行人管理层进行了访谈并获取了书面确认。

（13）对内分泌领域的行业专家进行了访谈并获取了书面确认。

(14) 查阅诺和诺德、阿斯利康、赛诺菲等公司年报和申报科创板的同行业可比公司的招股说明书，了解同行业公司产品销售情况和市场空间情况。

2、核查结论

经核查，保荐机构认为：

发行人已上市核心谊生泰产品针对餐后高血糖市场，市场空间优于已上市的餐后血糖市场其他 GLP-1 类药物，相关依据客观、充分。

谊生泰产品针对餐后高血糖市场，市场空间巨大；谊生泰在疗效、安全性和综合获益等方面具备明确优势，随着中国糖尿病治疗理念的提升及国家医保改革的深入，谊生泰未来将抢占其他传统降糖药物市场份额，具备持续、快速增长的能力。

问题 5

请发行人进一步说明：核心产品是否为外购取得，并结合发行人的研发人员、研发技术、研发设备等在核心产品的研发过程中所起的作用，进一步论证发行人自身研发能力。

请保荐机构对发行人自身研发能力在核心产品研发过程中所起的作用进行核查，并发表明确核查意见。

【回复】

一、发行人说明

(一) 核心产品是否为外购取得

发行人主要核心产品谊生泰、BEM-014 以及其他早期在研产品（BEM-050、BEM-041、BEM-012、BEM-015、BEM-032 和 BEM-033）均为发行人自主研发，不存在外购取得或技术授权取得的情况。

(二) 结合发行人的研发人员、研发技术、研发设备等在核心产品的研发过程中所起的作用，进一步论证发行人自身研发能力

1、新药研发体系情况

公司坚持二十年进行生物创新药的开发，建立了完备的研发体系和优秀的科学家团队。公司已有药品研究、开发、产业化和上市的完整经历，因此，研发体系完整覆盖了从靶点发现、候选药物筛选、非临床研究、临床研究到药物上市的全过程。与引进式研发、依赖个别学科带头人研发等模式不同，公司研发是自主、完整且成体系的。在公司体系化的管理模式下，公司组建了一支由海内外知名院校博士和科学家主导的研发团队。研发人员均具有医学、药学、分子生物学、制剂学、生物工程学等学科专业背景，大部分骨干成员拥有在国内外知名研究机构或药企研究部门工作的丰富经验。公司体系化的研发管理模式是公司不断创新、保持核心竞争力和持续经营能力的根本。

2、研发人员情况

发行人早期研发团队以当时公司首席科学家孙玉琨教授及前董事长伍登熙博士为代表。孙玉琨教授是原中科院生化所基因工程中心副主任，研究员，享受国务院特殊津贴专家，曾获国家自然科学基金一等奖（集体）、国家科委“七五”攻关重大科技成果奖、上海市重大科技成果一等奖等多个奖项。孙玉琨教授是公司第一代首席科学家，在基因工程菌的构建、裂解和高密度发酵技术方面具有极为丰富的经验和高水平的专业能力。伍登熙博士是教授级高级工程师，优秀海外留学归国人员，享受国务院特殊津贴专家，曾获全国五一劳动奖章，上海市科技进步奖一等奖等多项荣誉。伍登熙博士则在蛋白药物纯化和修饰及缓释制剂技术方面具有非常丰富的经验和前瞻的技术判断力。两位资深科学家带领公司的青年研发团队，成功建立了基因工程串联表达技术平台，获得中、美、英、德、法、日、加拿大、澳大利亚等多国发明专利授权，并开展了国家1类新药贝那鲁肽注射液的非临床研究，获得了临床研究批件。随着研究工作进展，后续更多的研究人员投入到贝那鲁肽的I-III期临床研究，并完成了谊生泰工艺放大研究。在此基础上，公司成功完成谊生泰产业化，实现了粉针剂型到水针剂型的重大突破，制剂配方已获专利授权；取得了国家1类新药证书并正式投产上市；成功完成二期扩产项目，将公司年产能由24万支提升至240万支。公司还在贝那鲁肽相关适应症开发、心血管和肿瘤等方面积极布局，丰富了公司的研发管线。

目前，孙玉琨教授和伍登熙博士因年龄原因不再负责公司具体研发工作（现仍担任公司高级顾问），当时的研发人员一部分成为公司的核心技术人员继续从

事研发工作，一部分在生产和质量研究部门担任主要的管理岗位，这充分保证了技术的传承和不断优化。

公司现有 7 名核心技术人员，7 名核心技术人员在公司产品研发中所起的作用如下：

| 姓名 | 学历 | 在公司产品研发中所起的作用 |
|----------------|--------------------------------|---|
| 左亚军 | 上海交通大学 生物工程硕士 MBA | 公司董事、总经理，带领公司顺利完成“谊生泰”的各项研发工作、生产车间的 GMP 认证，获得“谊生泰”新药证书和生产批文，实现了中国糖尿病第一个创新药的规模化生产与上市销售。 |
| DU ZHIQIANG | 美国德州理工大学 生物学博士 | 作为研发团队负责人，引领公司开展肿瘤、心血管和代谢性疾病领域的创新生物药从靶点选择到临床前概念验证的研发；建立了高通量药物筛选平台、抗体工程技术平台、药代药理学研究平台、转化医学平台；同时对疾病进行深入的生命科学基础研究，积极与国内外专家深入合作，拓展贝那鲁肽的应用。 |
| 马彦彬 | 德国杜塞尔多夫大学 生物学博士 | 作为结构生物学引导的药物发现的技术平台负责人，在心血管、肿瘤、炎症等方面的高难度靶点有十年以上的结构和功能研究以及小分子和抗体药物新药研发的经验，负责建立和完善在新药发现上差异化的功能平台，加速实现公司创新药物的靶向开发。 |
| 夏晶 | 华东师范大学 生物化学与分子生物学专业 硕士 | 作为药学研究负责人，带领团队承担了公司各个项目的药学研究工作。其中承担的谊生泰原液工艺放大项目，研究成果出色，实现产能远超设计产能，提升了公司的利润空间；主导开发的胰岛素类似物的制备方法，可延展公司现有产品线；目前正在搭建的抗体 CMC 平台，将更好地服务于公司的新药创制。 |
| 熊春林 | 华中农业大学 微生物学本科 | 作为“谊生泰”制剂配方开发及原液纯化工艺负责人，带领团队完成了“谊生泰”多剂量水针配方的成功开发，有效解决了患者的依从性低、大规模生产成本低和包装运输成本高等缺点，开拓了领域先例，使谊生泰的水针制剂技术处于国内领先水平；在产品开发过程中，成功解决了工艺放大及工艺稳健的难题，使谊生泰原液从设计源头上就确保质量可靠。 |
| 卢海 | 南京大学 临床医学专业 硕士 | 作为临床开发和医学事务负责人，带领团队，确保公司临床开发、医学事务、药物警戒等各项工作的顺利开展；并为公司确立了谊生泰在糖尿病、代谢疾病等领域新适应症的开发策略，深度参与了产品定位和推广策略的制定，协助公司在 2019 年成功启动了减重适应症的注册临床研究；同时积极开展糖尿病领域新适应症的拓展工作以及上市后临床研究工作。 |
| 谢传辉 | 中国科学院大连化学物理研究所 分析化学专业 博士 | 作为质量研究负责人，建立了涵盖结构表征、功能和活性分析、质控和放行、稳定性研究的蛋白和多肽类药物分析和质控的完整平台；保障药物发现和 CMC 项目的顺利推进。 |

近五年来公司研发团队不断发展壮大，数量和质量上都得到了很大提高，研发实力不断加强。截至 2019 年年末，公司研发团队共计 67 人，其中 48 人拥有硕士及以上学位，14 人拥有博士学位，具有医学、药学、分子生物学、制剂学、

生物工程学等学科专业背景，且部分骨干成员拥有在国内外知名研究机构或药企研究部门工作的丰富经验。现有的研发团队注入了更多具有知名跨国药企研发经验的新鲜血液，为公司在新的治疗领域和新的技术平台的战略布局打下了坚实的基础。高质量的研发团队是发行人研发实力的体现，是包括 BEM-014、BEM-050 在内的在研产品相关研发工作的重要保证。

3、研发技术情况

目前，公司主要核心技术情况及来源如下表所示：

| 领域 | 技术平台 | 技术描述 | 来源 |
|------|----------------------------|--|------|
| 药物发现 | 基于结构和计算化学的靶点研究和药物优化平台 | 该平台使公司获得针对靶点的结构分析和功能研究能力，在药物发现流程中更好的设计出所需的蛋白和抗原用于筛选，为更精准的药物筛选提供理论和技术优势。同时根据构效关系对筛选出来的蛋白药物分子进行优化，加速创新药物研发。 | 自主研发 |
| | 基于结构和计算机模拟的蛋白药物筛选和细胞功能评价平台 | 该平台使公司获得基于药物靶点的结构和功能基础，配合高通量和细胞功能评价，筛选出能够识别特异性结合位点和抗原表位，以及具有细胞活性的候选药物分子。 | 自主研发 |
| CMC | 基因工程串联表达技术平台 | 该平台由多拷贝目的基因构建技术、高密度发酵技术、定点酶切技术共同构成。多拷贝目的基因构建技术解决了小分子目的蛋白融合表达稳定性问题，突破了目的蛋白在融合蛋白中所占比例小（约十分之一）的局限性；高密度发酵技术进一步提高了表达水平及单位产量；定点酶切技术确保能从串联表达的融合蛋白中精准释放出目标分子。 | 自主研发 |
| | 高表达 CHO 细胞构建及筛选平台 | 该平台基于 GS 筛选体系，建立了包含载体构建和优化、电/化学转染、bulkpool/minipool 筛选、有限稀释单克隆等环节完整的 CHO-S 重组细胞株开发平台。使得公司可根据表达水平和表达产物的质量属性筛选适用于工业化生产人源化单克隆抗体的重组细胞株。 | 自主研发 |
| | 水针制剂处方设计及筛选技术平台 | 疏水性强、浓度高的蛋白溶液状态易发生聚集。该技术使公司形成了一套设计及筛选蛋白质水针配方的方法，可最大限度地降低了蛋白质的变性、聚集、水解、氧化等，保证了药液在有效期内的稳定性。 | 自主研发 |
| | 抗体（重组蛋白）类药物质量研究及控制平台 | 该平台建立了抗体（重组蛋白）类药物相关的各类质量研究方法，包括以质谱为基础的蛋白的结构表征，以色谱为基础的质控及放行方法，以 ELISA 和 SPR 手段为基础的蛋白-蛋白相互作用分析，基于细胞试验的活性分析及其他常规蛋白分析检测项目。使公司能够完成各类蛋白类药物的结构表征、理化和功能分析，具备质量研究及放行能力，确保产品满足非临床、临床及上市各阶段的使用需求。 | 自主研发 |

| | | | |
|------|--------|--|------|
| 临床研究 | 转化医学平台 | 该平台在药物的研发过程中，可将基础研究成果更精准地转化为靶向患者真正有效的治疗手段。通过生物样本库，检测完整的生物标记物，用生物信息学解读产生的大数据，并进行信号通路分析。转化医学能够提供更精准的靶向人群的筛选，为临床试验靶向人群筛选提供科学依据，加快新药的研发速度。 | 自主研发 |
|------|--------|--|------|

上述技术在核心产品的研发过程中所起的作用具体体现如下：

1) 相关研发技术是公司已上市产品谊生泰研发过程中积累而来，也是谊生泰成功研发的重要基础。发行人在研发谊生泰过程中形成了基因工程串联表达技术平台、高表达 CHO 细胞构建及筛选平台、水针制剂处方设计及筛选技术平台和抗体（重组蛋白）类药物质量研究及控制平台等一系列技术平台，并取得了包括“一种生产促胰岛素分泌肽 GLP-1（7-36）及 GLP-1 类似物的方法”和“稳定的促胰岛素分泌肽水针药物组合物”等在内的重要发明专利。同时，技术上的不断摸索、尝试和突破，最终保证了谊生泰顺利获批和上市。

2) 谊生泰开发过程中形成的核心技术是公司未来产品开发的铺路石。基于谊生泰开发过程中形成的技术，在新管线的研发中，发行人无需从头开始。例如，由于主要成分相同，BEM-014 和 BEM-050 可充分利用谊生泰研发和质量技术平台；基因工程串联表达技术平台也可以应用在其他蛋白类药物的研发中。利用已经形成的成熟技术，从零开始研发，发行人未来新产品研发的难度和阻力相对较小。

3) 近年来发行人新构建的技术平台是发行人未来持续开发新产品的保证。谊生泰上市以来，发行人在原有技术基础上，进一步开发形成了基于结构和计算化学的靶点研究和药物优化平台（药物发现领域）、基于结构和计算机模拟的蛋白药物筛选和细胞功能评价平台（药物发现领域）、转化医学平台（临床研究领域）等新的技术平台，并仍在持续投入进行相关技术平台的深度开发。药物发现领域的相关技术平台开发有助于发行人未来不断开发新分子、新结构的药物；临床研究领域的转化医学平台可提供与治疗效果或安全性关联的生物标记物，帮助公司进行更精准的靶向人群筛选，提高临床研究的速度和效率，加快基础研究向临床应用的转化，促使公司临床研究能够更好地在新产品、新适应症研发过程中发挥作用。

4、研发设备情况

发行人拥有包括超高速离心机（品牌 Beckman）、流式细胞仪（品牌 BD）、分

子相互作用仪（品牌 GE）、多功能酶标仪（品牌 PE）在内的设备用于药物发现，保障了发行人具备从靶点结构研究到候选结构筛选的能力；拥有包括哺乳动物一次性细胞反应器系统（品牌 Finesse）、气相色谱仪（品牌 Agilent）、细胞成像分析系统（品牌 Solentim）、高分辨质谱系统（品牌 AB science）、全柱成像毛细管等电聚焦分析仪（品牌 Protein Simple）、多台中试级蛋白纯化系统（品牌 GE）、多台高/低压层析系统（品牌岛津、GE）、多台超高效液相色谱（品牌 Waters）等工艺开发及质量研究设备，保障了发行人具备从细胞株构建到中试研究的全套药学研究能力。发行人研发设备先进，性能优良，与研发管线相匹配。研发设备是发行人产品研发活动的工具和物质保障。

综上，发行人的新药研发体系、研发人员、研发技术、研发设备等在核心产品的研发过程中起到了重要作用，发行人具备较好的自主研发能力。

二、保荐机构核查

（一）核查程序

（1）了解新药开发行业研发模式，查阅同行业公司研发模式相关资料。

（2）了解发行人研发流程，了解研发部门组成，了解发行人研发特点。

（3）了解发行人已上市产品和在研产品的研发情况，了解发行人研发人员、研发技术、研发设备的具体情况以及其在核心产品的研发过程中起到了重要作用，评价发行人研发能力。

（4）了解研发人员的具体构成，取得发行人新药证书、药品注册批件、专利权证书，取得发行人临床研究相关资料，取得发行人主要资产清单。

（5）对发行人管理层进行了访谈并获取了书面确认。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为，发行人的新药研发体系、研发人员、研发技术、研发设备等在核心产品的研发过程中起到了重要作用，发行人具备较好的自主研发能力。

问题 6

请发行人进一步完善招股说明书中相关信息披露内容，在“业务与技术”章节重点突出谊生泰定位的餐后血糖高市场的相关信息。

【回复】

一、发行人说明

为便于投资者使用和理解，并突出谊生泰定位于餐后血糖高市场的情况，发行人就招股书“第六节 业务与技术”章节进行了调整：

（1）将原“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“（六）发行人产品市场地位、技术水平、竞争优势与劣势”之“1、谊生泰的市场定位”移至“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）已上市产品——谊生泰”；将其中“谊生泰市场占有率较低的主要原因”移至“三、公司销售情况和主要客户”之“（二）谊生泰销售具体情况”之“1、市场开拓情况”，标题改为“谊生泰市场占有率情况”；修改与调整相关的文字表述。

（2）将前述“谊生泰的市场定位”中“针对糖尿病合并肥胖患者”和“存在心脑血管、肾脏等合并并发症的糖尿病患者的市场潜力”两个细分市场的介绍内容整合为“针对糖尿病合并肥胖患者及合并心脑血管、肾脏等并发症患者”，并精简相关内容的介绍。

（3）精简和整合“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“（二）行业发展情况和未来发展趋势”之“（4）糖尿病药物市场规模情况”之“1）降糖药物市场整体情况”中有关 GLP-1 药物市场发展情况的介绍。

（4）修改招股说明书全文因前述调整而涉及的参见引用内容，并修改段落间衔接的文字表述。

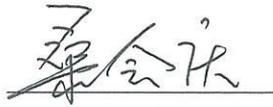
（本页无正文，为上海仁会生物制药股份有限公司《关于上海仁会生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的审核中心意见落实函的回复报告》之盖章页）


上海仁会生物制药股份有限公司
2020年7月17日

发行人董事长声明

本人已认真阅读上海仁会生物制药股份有限公司本次审核中心意见落实函回复报告的全部内容，回复内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并承担相应法律责任。

董事长签字：



桑会庆

上海仁会生物制药股份有限公司



（本页无正文，为国泰君安证券股份有限公司《关于上海仁会生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的审核中心意见落实函的回复报告》之签章页）

保荐代表人：



李懿



李悦



国泰君安证券股份有限公司

2020年7月17日

保荐人（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读上海仁会生物制药股份有限公司本次审核中心意见落实函回复报告的全部内容，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，审核中心意见落实函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。

保荐人（主承销商）董事长：



贺 青



国泰君安证券股份有限公司

2020年7月17日