

股票简称：兴齐眼药

股票代码：300573



沈阳兴齐眼药股份有限公司

与

海通证券股份有限公司

关于

沈阳兴齐眼药股份有限公司

申请向特定对象发行股票的审核中心意见落实函
的回复

保荐机构（主承销商）



（上海市广东路 689 号）

二〇二一年三月

深圳证券交易所：

贵所《关于沈阳兴齐眼药股份有限公司申请向特定对象发行股票的审核中心意见落实函》（审核函〔2021〕020067号）（以下简称“落实函”）已收悉。根据贵所要求，沈阳兴齐眼药股份有限公司（以下简称“兴齐眼药”、“发行人”或“公司”）会同海通证券股份有限公司（以下简称“海通证券”、“保荐人”或“保荐机构”）对落实函中所提问题逐项核查，具体回复如下，请予审核。

说明：

一、如无特别说明，本回复报告中的简称或名词释义与《沈阳兴齐眼药股份有限公司2020年度向特定对象发行股票之募集说明书（注册稿）》中的相同。

二、本回复报告中的字体代表以下含义：

落实函所列问题	黑体（加粗）
对落实函所列问题的回复	宋体（不加粗）
对募集说明书的修改、补充	楷体（加粗）

三、本回复报告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。

问题 1：本次募投项目单剂量生产线建设项目拟用于生产环孢素滴眼液（II）等产品，新增产能为 20,700 万支/年，预计第 10 年达产。公司回复材料称，公司研制的环孢素滴眼液（II）为中国首个获批上市且目前唯一一个用于治疗干眼症的环孢素眼用制剂，美国艾尔建公司 Restasis 0.05%环孢素滴眼液于 2002 年已被美国 FDA 批准。

请发行人结合现有治疗干眼症的药物分类、市场规模，环孢素滴眼液（II）的预计市场容量、公司预计市场占有率、市场上其他公司研制或报批环孢素滴眼液的情况、进口药替代的可能性、发行人的竞争优势及新药推广计划、目前在手订单或意向性订单等说明单剂量生产线建设项目新增产能能否有效消化，同时说明环孢素滴眼液（II）需要 10 年时间达产的原因及合理性，请对上述事项充分披露相关风险。

请保荐人核查并发表明确意见。

【回复】

一、请发行人结合现有治疗干眼症的药物分类、市场规模，环孢素滴眼液（II）的预计市场容量、公司预计市场占有率、市场上其他公司研制或报批环孢素滴眼液的情况、进口药替代的可能性、发行人的竞争优势及新药推广计划、目前在手订单或意向性订单等说明单剂量生产线建设项目新增产能能否有效消化，同时说明环孢素滴眼液（II）需要 10 年时间达产的原因及合理性，请对上述事项充分披露相关风险。

（一）请发行人结合现有治疗干眼症的药物分类、市场规模，环孢素滴眼液（II）的预计市场容量、公司预计市场占有率、市场上其他公司研制或报批环孢素滴眼液的情况、进口药替代的可能性、发行人的竞争优势及新药推广计划、目前在手订单或意向性订单等说明单剂量生产线建设项目新增产能能否有效消化

公司本次单剂量生产线建设项目的目标产品为环孢素滴眼液（II），其新增产能能够被有效消化，主要原因如下：

1、现有治疗或缓解干眼症症状的主要药物的分类情况

干眼症的发生与多种因素相关，且存在反复发作的可能性。T 细胞介导的免疫性炎症是干眼症的核心机制，因此抗炎是治疗干眼症的关键。目前，国内治疗或缓解干眼症的主要手段包括人工泪液、糖皮质激素及环孢素滴眼液（II）等。具体情况如下：

治疗/缓解手段	主要功效	主要适用患者	长期使用
人工泪液	产生润滑作用，缓解干眼症状	轻度干眼症患者	适合
糖皮质激素	抗炎治疗	中重度干眼症患者	不适合
环孢素滴眼液（II）	抗炎治疗，促进泪液和黏蛋白分泌	中重度干眼症患者、使用人工泪液无效的即伴有炎症的轻度干眼症患者	适合

如上表所示，治疗或缓解干眼症的主要三种手段中，人工泪液主要通过其润滑作用，缓解患者的相关症状。人工泪液是目前国内对于干眼症最常用的给药方案，可以长期连续使用。但人工泪液不具有抗炎的功效，从其作用机制及临床疗效的角度看，存在明显的局限性。对于程度较为严重的干眼症，需要采取或增加其他治疗方案。

针对中重度干眼症患者，糖皮质激素及环孢素滴眼液（II）是国内目前较为常见的治疗手段，两者均可用于抗炎治疗。其中，糖皮质激素属于激素类药物，在其发挥抗炎作用的同时也抑制了机体正常的保护机制。长期、反复使用会引起青光眼、白内障、眼部机会性感染等一系列并发症。然而，干眼症的发生与多种因素相关，往往存在反复发作的情况。若患者出现上述情况，糖皮质激素则不适合此类患者长期使用。

环孢素滴眼液（II）作为一种免疫抑制剂，在不抑制机体正常保护机制的前提下能够实现精准抗炎。除常规的抗炎治疗需求外，环孢素滴眼液（II）还能够促进泪液和黏蛋白分泌，是人工泪液或糖皮质激素所无法达到的功效，能够满足中重度及使用人工泪液无效的即伴有炎症的轻度干眼症患者的长期用药需求。

综上所述，公司研制的环孢素滴眼液（II）在国内常用的干眼症治疗或缓解的方案中，既可达到对干眼症进行抗炎治疗的功效，又能促进泪液和黏蛋白分泌，满足患者因反复发作导致的长期用药需求。

2、国内目前干眼症治疗市场的规模

干眼症已成为全球常见的疾病之一，干眼症通常会引发双眼痒感、异物感等表现，给患者带来极大的痛苦。根据《干眼临床诊疗专家共识（2013年）》披露的数据，全球各国干眼症发病率为5.5%-33.7%不等，其中，中国的干眼症发病率为21%-30%，显著高于美国等发达国家。按前述国内发病率的最低比例测算，2019年中国干眼症患者数为2.94亿人，整体市场规模较大。

3、环孢素滴眼液（II）的预计市场容量、公司预计市场占有率及市场上其他公司研制或报批环孢素滴眼液的情况

根据智研咨询研究数据显示，中国25岁以下、26-35岁、36-45岁、46-55岁、56-65岁、65岁以上各年龄群患者出现中重度干眼症状的比例分别为36%、30%、37%、51%、59%、64%。按照30%中重度干眼症患者比例进行保守测算，2019年中国干眼症患者中，适用公司研制的环孢素滴眼液（II）的患者数量可达到8,000万人以上。若根据环孢素滴眼液（II）的6个月建议治疗周期，以中重度干眼症患者预计人数8,000万为适用对象，每人每月使用30支，渗透率为1.5%，则与环孢素滴眼液（II）相关的细分市场规模将达到21,600万支。

目前，国内已获批且应用于干眼症治疗的环孢素眼用制剂仅有公司研制的环孢素滴眼液（II）一个产品，暂时不存在其他具有相同疗效的环孢素眼用制剂获批上市。此外，国内干眼症治疗相关市场中除环孢素滴眼液（II）外，糖皮质激素等产品亦可用于中重度干眼症的治疗。

除上述情况外，根据公开信息查询，目前存在两家同行业公司正在研发或报批可用于治疗干眼症的环孢素眼用制剂。其中，齐鲁制药有限公司研制的用于治疗干眼症的环孢素眼用制剂正处于药品注册批件的申请过程；深圳市康哲生物科技有限公司进口引进的用于治疗干眼症的环孢素眼用制剂正处于三期临床阶段。目前，上述两个产品均未取得药品注册批件，因此其上市销售仍具有一定的不确定性。未来如果上述两个产品获得药品注册批件，将与公司的环孢素滴眼液（II）形成竞争关系。

4、进口药替代的可能性

在国外，环孢素滴眼液已经成为治疗干眼症的常用药品之一，包括美国艾尔建公司生产的 Restasis 等。目前，根据公开信息查询，深圳市康哲生物科技有限公司进口引进的用于治疗干眼症的环孢素眼用制剂于 2020 年 9 月进入三期临床阶段。

根据我国对于药品注册程序的相关法律法规，上述药品需要完成临床试验、通过相关部门的评审及取得药品注册批件等程序后，方可在国内上市销售。此外，由于不同国家对于临床试验的要求不同，参与试验的人群亦存在差异，其临床试验存在失败的可能性。因此，上述原研药正式在中国市场上市前，其前期准备、临床试验、审批等工作的周期较长。公司研制的环孢素滴眼液（II）已于 2020 年 6 月取得药品注册批件，并且已形成销售。综上所述，短期内进口药品替代发行人研制的环孢素滴眼液（II）的可能性较低。

5、发行人的竞争优势及新药推广计划、目前在手订单或意向性订单

（1）发行人的竞争优势

1) 产品先发优势

目前，国内已获批且应用于干眼症治疗的环孢素眼用制剂仅有公司研制的环孢素滴眼液（II）一个产品，暂时不存在其他具有相同疗效的环孢素眼用制剂获批上市。根据公开信息查询，目前存在两家同行业公司正在研发或报批可用于治疗干眼症的环孢素眼用制剂，但均未取得药品注册批件，其上市销售存在不确定性。因此，公司研制的环孢素滴眼液（II）具有一定的先发优势。

2) 营销渠道布局优势

公司采用以客户为中心，学术为主导的专业化营销推广管理模式。公司建立了多层次的营销网络及营销管理机制，通过自建营销队伍和经销商合作等方式，已形成了较为完善的营销网络。公司以学术推广会议或学术研讨会为主要平台传播产品和企业信息，通过专业化学术队伍进行产品推广。

公司已与多个专业医药经销商建立了合作关系，已形成了比较完善的营销网络和渠道、稳定的客户群和专业化学术推广队伍。截至 2020 年 9 月 30 日，公司在全国范围内已建立合作关系的经销商数量超过 150 家、合作医院（包括大型医

院集团)数量超过 4,000 家,覆盖北京、上海、广州、浙江及江苏等 30 个省份、自治区、直辖市。

(2) 新药推广计划、目前在手订单或意向性订单

公司针对新取得注册批件的产品将继续采用以客户为中心,学术为主导的专业化营销推广管理模式,与现有的销售模式保持一致。公司亦将通过举办专业的学术推广会议或学术研讨会为相关产品进行宣传。目前,公司已为环孢素滴眼液(II)的上市推广举办了相关的会议。后续公司根据实际需求,将会继续举办相关的学术推广会议或学术研讨会,持续进行市场推广,以加强宣传效果。

6、总结

(1) 在干眼症药物分类方面,公司研制的环孢素滴眼液(II)相较其他主要的治疗或缓解手段,既可达到对干眼症进行抗炎治疗的功效,又能促进泪液和黏蛋白分泌,满足患者因反复发作导致的长期用药需求。

(2) 在市场方面,按照中重度干眼症人群的渗透率达到 1.5%测算,环孢素滴眼液(II)的市场规模达到 21,600 万支。目前,国内已获批且应用于干眼症治疗的环孢素眼用制剂仅有公司研制的环孢素滴眼液(II)一个产品。但是,同行业中存在其他正在研发或报批的可用于治疗干眼症的环孢素眼用制剂,未来如果获得药品注册批件将与公司的环孢素滴眼液(II)形成竞争关系。

(3) 在进口药替代可能性方面,目前存在正在进行临床试验的相关进口药品,但由于进口药品正式在中国市场上市前,其准备、临床试验、审批等工作的周期较长,公司研制的环孢素滴眼液(II)已于 2020 年 6 月取得药品注册批件,并且已形成销售,因此短期内进口药品替代发行人研制的环孢素滴眼液(II)的可能性较低。

(4) 在发行人竞争优势及新药推广计划、目前在手订单或意向性订单方面,公司研制的环孢素滴眼液(II)具有先发优势。公司已通过自建团队为环孢素滴眼液(II)进行了市场推广。后续公司根据实际需求,将会继续举办相关的学术推广会议或学术研讨会,持续进行市场推广。

综上所述,公司本次单剂量生产线建设项目新增的产能能够被有效消化。

（二）说明环孢素滴眼液（II）需要 10 年时间达产的原因及合理性

本次单剂量生产线建设项目的目标产品环孢素滴眼液（II）的预测期为 10 年（前 2 年为建设期），且在最后一年达产。上述达产时间较长的原因主要为，相关市场的充分推广是实现达产的前提，公司作为目前市场内的唯一推广方，且采用自有团队进行推广，导致推广周期较长，从而使得环孢素滴眼液（II）的达产时间需要 10 年。

由于公司研制的环孢素滴眼液（II）是目前国内唯一获批的用于干眼症治疗的环孢素眼用制剂，因此公司为此产品在市场中的唯一推广方。然而，国内眼科医院的数量众多，公司作为目前的唯一推广方计划以自有团队，进行分区域、渐进式的推广，因此需要较长的推广周期，以逐步达到公司各阶段的推广目标。

综上所述，公司因环孢素滴眼液（II）的推广周期较长导致其达产时间较长，具有合理性。

（三）请对相关事项充分披露相关风险

公司已在募集说明书“第五节 本次向特定对象发行股票的相关风险说明 二、募集资金投资项目相关的风险 （二）单剂量生产线建设项目效益不及预期的风险”中补充披露如下：

“（二）单剂量生产线建设项目效益不及预期的风险

本次单剂量生产线建设项目的目标产品为环孢素滴眼液（II），目前此产品已取得药品注册批件。本项目存在以下可能导致项目效益不及预期的情形：

1、因市场竞争格局发生改变，出现新的竞争者，从而导致产品市场份额减少，产生的效益不及预期；

2、因市场中出现针对干眼症更优的治疗方案，从而导致行业内的专家共识及治疗指南等权威意见不再将环孢素滴眼液（II）作为治疗干眼症的建议方案之一；

3、目前，本项目的目标产品环孢素滴眼液（II）尚未进入医保目录，若未来一定时期内仍无法进入医保目录，将会对此产品的推广造成不利影响，从而对

其销量产生不利影响；

4、若未来环孢素滴眼液（II）进入医保目录，但产品医保定价远低于预期值，且销量增长无法弥补价格低于预期的损失，则会对本次募投项目的预期效益产生负面影响；

5、本项目的目标产品环孢素滴眼液（II）目前为国内唯一获批的用于干眼症治疗的环孢素眼用制剂。根据公开信息查询，目前已经存在两家同行业公司正在研发或报批用于治疗干眼症的环孢素眼用制剂。若未来国内同行业公司研制或引进进口的具有同样功效的环孢素眼用制剂在国内上市，则会与公司产品形成竞争关系，从而对本次募投项目的预期效益产生不利影响；

6、本项目的目标产品环孢素滴眼液（II）预计达产时间为 10 年，周期较长。若在此过程中，相关市场的竞争格局发生变化，中重度干眼症患者的实际适用人数远低于本次募投项目预测的适用人数，或发行人自身推广不达预期，则会对本次募投项目的预期效益产生不利影响。”

二、中介机构核查情况

（一）核查程序

本保荐机构履行了以下核查程序：

1、访谈了发行人市场部门的相关人员，了解了目前干眼症治疗领域的市场规模，环孢素滴眼液（II）的预计市场容量、公司预计市场占有率、发行人的竞争优势及新药推广计划、目前在手订单或意向性订单等；

2、访谈了发行人研发部门的相关人员，了解了目前用于治疗干眼症的主要药物分类、发行人研制的环孢素滴眼液（II）被进口药品替代的可能性及其竞争优势；

3、查询了药物临床试验登记与信息公示平台、国家药品监督管理局药品评审中心网站，了解了目前国内其他用于干眼症治疗的环孢素眼用制剂的研制或报批进展；

4、查阅了相关专家指南共识，了解了干眼症治疗相关市场的情况；

- 5、查询了药品注册的相关法律法规，了解了进口药品的注册流程；
- 6、访谈了发行人生产部门的相关人员，了解了本次单剂量生产线建设项目的建设预期及计划；
- 7、查询了国家医疗保障局官网，了解了近期医保谈判成功的药品平均降价幅度。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

- 1、发行人单剂量生产线建设项目新增产能能够被有效消化；
- 2、环孢素滴眼液（II）需要 10 年时间达产的原因具有合理性；
- 3、发行人已补充披露了关于单剂量生产线建设项目的相关风险。

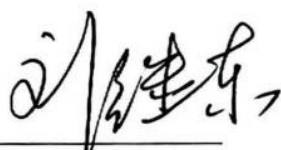
（本页无正文，为沈阳兴齐眼药股份有限公司《关于沈阳兴齐眼药股份有限公司
申请向特定对象发行股票的审核中心意见落实函的回复》之盖章页）



发行人董事长声明

本人已认真阅读沈阳兴齐眼药股份有限公司本次落实函回复报告的全部内容，确认本次落实函回复报告的内容真实、准确、完整、及时，不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并承担相应法律责任。

发行人董事长签名：


刘继东



（本页无正文，为海通证券股份有限公司《关于沈阳兴齐眼药股份有限公司申请向特定对象发行股票的审核中心意见落实函的回复》之签字盖章页）

保荐代表人签名：


石 迪


王 显

保荐机构董事长签名：


周 杰



声 明

本人已认真阅读沈阳兴齐眼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。

保荐机构董事长签名:


周 杰