

证券代码：002693

证券简称：双成药业

公告编号：2019-066

海南双成药业股份有限公司 关于对深圳证券交易所关注函的回复公告

本公司及董事会全体成员保证信息披露内容的真实、准确和完整，没有虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。

海南双成药业股份有限公司（以下简称“公司”、“双成药业”）于2019年12月9日收到深圳证券交易所中小板公司管理部下发的《关于对海南双成药业股份有限公司的关注函》（中小板关注函【2019】第409号）。接到关注函后，公司及时组织相关人员对关注函提出的有关问题进行了认真的核查及落实，现将有关情况回复说明如下：

一、本次拟转让产品自2019年5月取得《药品GMP证书》以来的生产及销售情况，相关技术转让后对你公司业绩的具体影响及你公司拟采取的应对措施

回复：

（一）本次拟转让产品自2019年5月取得《药品GMP证书》以来的生产及销售情况

1、生产情况

海南双成药业股份有限公司于2019年1月获得了国家药品监督管理局（以下简称“国家药监局”）颁发的《药品注册批件》（批准文号：国药准字H20193019）、于2019年5月获得海南省药品监督管理局颁发的《药品GMP证书》（证书编号为HI20190021），截止到目前，公司共生产了十批次注射用比伐芦定，其中五批计划用于国内销售，五批为出口美国。

2、国内市场销售方面

截至目前，公司尚未开始在国内市场销售注射用比伐芦定。具体原因如下，公司于2019年2月向国家药监局提交了注射用比伐芦定一致性评价申报，按照现

行的招标政策，未通过一致性评价情况下，在已招投标结束的地区无法参与投标，考虑到国内市场的一致性评价工作对于销售有一定的影响，为了能够更好的体现注射用比伐芦定在质量和研发方面的优势，公司一直等待注射用比伐芦定一致性评价获批后再开始进行市场销售。

另外考虑到公司目前缺乏在心内科有丰富经验的学术推广团队，短期内不大可能实现该品种的较大销量，并且公司筹划将注射用比伐芦定产品的中国市场权益进行转让。为了给接手方一个完整、清洁的市场环境，避免公司个别地区先期招商销售导致市场不完整及权益转让后市场交接混乱，因此，也没有进行部分地区的招标挂网。所以公司目前没有在国内市场进行注射用比伐芦定的销售。

3、国外市场销售方面

公司于 2019 年在美国挑战原研专利成功，2019 年 10 月获得美国上市许可，该产品由公司的美国市场合作伙伴负责销售。美国合作伙伴与公司订立了 2019 年销售订单 2.5 万支，公司目前已完成生产，正在进行运输验证、相关检测及发货前的准备工作，近期即可实现产品的美国出口。

(二) 相关技术转让后对你公司业绩的具体影响及你公司拟采取的应对措施

1、相关技术转让后对公司业绩的具体影响

(1) 本次技术转让有利于实现注射用比伐芦定产品价值最大化

双成药业是一个药品研发、生产和销售企业，公司的研发水平与多肽同行企业相比具有优势，是目前国内多肽药企中唯一一家在美国和欧盟都实现多肽原料药和制剂获批的企业。相比之下，公司的销售擅长在一定疾病领域，无法体现特定产品本身的价值。因此，个别产品获批后进行转让或采取全国总代理方式，才能更快的将产品推向市场，让病人用上好的、可靠的药，实现该产品利益的最大化。

另外，这次技术转让仅是一定局域的转让，公司还保留了在美国和欧盟主要市场及世界上大部分国家销售相关产品的权利，该品种可以继续为公司带来积极影响。

(2) 本次技术转让有利于为公司新品种的研发带来资金

本次技术转让在实现产品价值最大化的同时，可以为公司新品种的研发带来

资金，对公司长期发展是有利的。

综上所述，注射用比伐芦定技术有关的特定知识产权和生产技术在部分区域的转让是一个正常的有利于公司发展的商业行为，是公司总发展战略和布局的一部分，是考虑各种因素后平衡公司短、中、长期发展需求的做法，是一种扬长避短的策略，因此该转让对公司的业绩的影响不论是短期和长期都是正面的。

2、应对措施

针对国家医药行业的现状和发展趋势，联系公司现实情况，管理层已提早布局，坚持国际化发展方向，制定综合的发展策略，包括对不同情况和品种的研发、销售、权益引进或转让的安排，其中有以下应对措施：

(1) 加速注射用胸腺法新的一致性评价工作，注射用胸腺法新公司已通过原研药国家注册地的审批（欧盟），质量层次已达到和原研药一致水平。目前已向国家药品监督管理局申报待批，是国内同一品种最早申请一致性评价的申请。通过一致性评价后，将可大幅提升公司的该产品市场竞争力，我们将大力开展市场推广工作，迅速扩大市场份额，给公司主营业务带来明显改善。

(2) 进一步加快推进研发进度，集中有限人力物力财力，针对重点品种进行重点推进。研发品种分短、中、长期，力争在三五年内，每年都有重量级品种申报和获批。获批后根据品种和自身情况及产品的长期市场价值，可以采取自售、全国总代理、转让等模式，最大限度的体现产品价值。

(3) 加强对外合作，充分利用现有软件（质量和研发体系建设）和硬件（车间通过欧美认证）优势，积极拓展高端制剂受托加工（CMO），为公司带来有效增量利润。目前公司已有多个 CMO 项目，明年将会有更多个 CMO 项目落户。

(4) 新产品境内外布局。注射用比伐芦定美国市场 2020 年销售将有所增长；注射用依替巴肽中国和美国获批，也将带来一定销售增量。

(5) 由于公司坚持国际化路线并已取得一定成果，公司在国内和国外的信誉和知名度有了显著提高，已有和正在与国际知名药业讨论合作和投资公司研发项目。

(6) 公司在采取以上措施的同时将严格落实成本费用管控，严格控制人力成本、水电气制造成本，并开展产品生产工艺改进及提升，全方位降低公司运营成本。

本，提高生产效率。

二、本次交易涉及的专有技术评估值为 4,514 万元，请补充披露具体评估方法、评估参数选取的合理性、评估增值的原因及合理性

回复：

(一) 本次专有技术的评估方法

本次交易涉及的专有技术评估方法为成本法和收益法，选取理由为：

1、成本法：专有技术历年的研发成本能够清查核实，满足成本法评定估算的资料要求。

2、收益法：专有技术涉及的产品注射用比伐芦定在市场上有历史数据，依据历史市场数据情况的未来收益可以预测并可以用货币衡量，获得未来预期收益所承担的风险可以衡量，故采用收益法进行评估，考虑到该药品尚未上市销售，未来销售的预测具有一定的不确定性，故采用期权模型对盈利预测进行了处理。考虑到无形资产的主要价值为未来收益的贡献值，故评估最终选取期权评估结果作为评估结论，其基本公式为：

$$V = P \times e^{-q \times (T-t)/T} \times N(k1) - I \times e^{-r \times (T-t)/T} \times N(k2)$$

$$\text{其中：} K1 = \frac{\ln\left(\frac{P}{I}\right) + (r - q + \theta^2) \times T}{\sigma(r) \times \sqrt{T}}$$

$$K2 = K1 - \theta \times \sqrt{T}$$

式中：V——期权合理价格；

P——产品现金流收益的净现值；

I——初始投资费用；

T——专利的剩余有效年期；

t——初始时刻（评估基准日）与开始投资时刻的时间间隔；

r——有效期内无风险利率

σ ——标准差

q——单位延迟成本（计算公式为： $q=1/T$ ）

(二) 收益法相关评估参数选取的合理性

收益法评估的关键参数为收益年期、销售收入、技术分成率、市场份额、折现率：

1、收益年期：该专有技术对应的药品批件到期日为 2024 年 1 月，本次预计收益年限至 2024 年 1 月截止。

2、利润：基本的预测逻辑为：

PCI 病例数（例）使用人群数量×使用人数占比×人均使用数×平均不含税单价×市场渗透率×EBIT 率；

①根据 IMS 数据，2010 年至 2018 年 PCI 病例数呈大幅增长，本次评估 PCI 病例数未来预计增长率取历史五年平均数；②根据 IMS 数据历史 PCI 病例中使用注射用比伐芦定人数，近三年注射用比伐芦定使用人数增长率的增幅为 1%至 1.5%，本次评估考虑注射用比伐芦定在原研药进入中国市场后将提高医院及患者对注射用比伐芦定的认识和接受度，PCI 手术用药将增加，故使用人数增长率未来预计每年按 1.5%的增幅增长；③根据平均每病例使用两支药剂以及目前的市场销售价格，预计未来市场规模。④本次预计产品 2020 年上市销售，根据相同产品首年上市所占的市场份额，以及使用人数的增长，预计首年上市市场份额为 3%，2021 年为 5%。考虑经过两年市场推广，且“双成安泰（注射用比伐芦定）”为目前唯一通过美国 FDA 批准上市的国内注射用比伐芦定仿制药，美国 FDA 认定其药效与原研药等效，故预计 2022 年市场份额上升至 10%，2023 年市场份额上升至 15%并保持平稳。⑤由于该产品尚未上市销售，无与之一致的历史销售数据作为参照及对比，本次评估按照与其生产同样功效的可比公司信立泰历年数据的平均值计算 EBIT 率为 39.91%。

3、技术分成率：根据《根据资产评估参数手册》对技术类企业技术的利润分成率确定，采用要素贡献法确认技术分成率为 40%。

4、折现率：本次评估采用风险累加法确定折现率，即：无形资产折现率=无风险报酬率+风险报酬率；故本次折现率取值为 15.16%。

（三）评估增值的原因及合理性

专有技术账面价值主要为按会计准则规定可资本化的支出内容，收益法是从资产未来获利能力途径求取资产价值，持有专有技术无形资产的主要目的是为持

有人带来收益，药品开发属于高新技术行业，智力成果及其技术产生的贡献往往无法通过账面值衡量，故通过收益途径对专有技术进行评估使得评估增值。

资本化的开发成本为 23,261,838.01 元，考虑研究阶段费用化支出后的开发成本为 33,534,615.58 元，实际增值率为 30%，研究阶段经历 8 年，实际的账面开发成本中无法体现该专有技术的资金成本及研发人员的价值，故我们认为专有技术该增值率是合理的。

三、请你公司结合转让产品的技术先进性、用途广泛性以及市场相关产品情况分析说明本次交易定价的具体依据及公允性

回复：

（一）转让产品的技术先进性、用途广泛性

1、药品用途

比伐芦定是一种直接凝血酶抑制剂，作为抗凝剂用于以下患者：

- A. 经皮腔内冠状动脉成形术（PTCA）
- B. 经皮冠状动脉介入术（PCI）

肝素诱导的血小板减少症/肝素诱导的血小板减少并血栓形成综合征（HIT/HITTS）患者或存在上述风险的患者进行经皮冠状动脉介入治疗（PCI）。

在上述适应症中，比伐芦定应与阿司匹林合用，而且仅在合用阿司匹林的病人中进行过研究。

随着中国老龄化社会的到来，一方面是血管栓塞性疾病的发生率逐年攀升；另一方面是我国心血管和脑血管介入治疗等手术发展较快，在支架手术后抗凝、抗血小板和降血脂治疗同步跟进后，推动了我国抗血栓药物的市场扩容。2016 年抗血栓市场规模超过 194 亿元，同比增长 11.21%。

PCI 术中均应抗凝治疗。2018 年大陆地区冠心病介入治疗的总例数为 915,256 例，比 2017 年增长约 21.53%，5 年复合增长率约 12.8%。目前国内常用的抗凝药物包括普通肝素、依诺肝素、比伐芦定和磺达肝癸钠。低分子量肝素作为主要的血栓抗凝药物，市场前十品牌 2016 年占据 MS 94.43%，约 37.18 亿。

2、技术先进性

目前临床上常用的 PCI 针剂抗凝药物有普通肝素、伊诺肝素、磺达肝癸钠以及比伐芦定。从作用机制角度考虑，肝素是间接作用，需要抗凝血酶的存在。肝素还可激活血小板，增强血小板聚集力，使血栓形成危险性增加，可能导致术后急性血管闭塞。比伐芦定是高亲和力、高特异性的直接凝血酶抑制剂，不仅可抑制游离的凝血酶，也可抑制与纤维蛋白结合的凝血酶，从而解决肝素类药物无法使与血栓结合的凝血酶失活的问题。当凝血酶使比伐芦定裂解后，一旦终止给药即可使凝血酶快速恢复止血活性，这种可控的逆转性及 25 分钟的短暂半衰期，使比伐芦定在众多临床试验中有显著的低出血率，大大提高 PCI 手术的成功率，手术的安全性也明显提高。

注射用比伐芦定主要优点：高亲和力、特异性、可逆的直接凝血酶抑制剂；国内外权威指南推荐比伐芦定替代肝素抗凝治疗；PCI 围手术期抗凝治疗指南推荐一线用药；平衡 PCI 手术期缺血出血，有效减少出血的风险；抗凝过程不激活血小板，无 HIT 风险。

由韩雅玲院士领导的 BRIGHT 研究在 2015 年发表在《JAMA》杂志上，是专门为我国 AMI 患者设计的研究，在中国由 82 家中心共同完成，是高质量 RCT 研究的代表。该研究随机入组了 2194 例诊断为急性心肌梗死拟行直接 PCI 的患者，分别采用比伐芦定、单用肝素和肝素联合替罗非班三种不同的抗凝策略。研究结果：比伐芦定组患者术后 30 天 NACE（净临床不良事件）发生率（包括全因死亡、再梗、急诊靶血管重建、卒中和任何出血）显著优于其他两组（比伐芦定组、肝素组、肝素联合替罗非班组分别为 8.8%、13.2%、17.0%），出血事件也显著少于其他两组，显示比伐芦定可以为我国 PCI 患者带来更多的获益。同时，比伐芦定不会增加支架内血栓，3 组术后 30 天支架内血栓（分别为 0.6%、0.9%、0.7%、 $P=0.74$ ）无显著差异。比伐芦定组血小板减少的发生率也相对更低，显示了比伐芦定良好的安全性。

2018 年 6 月“双成安泰（注射用比伐芦定）”获批美国上市，2019 年 1 月获得中国生产批件，已经开展一致性评价审评。

（二）市场相关产品情况分析

原研药于 2000 年美国上市，BiogenInc（百健艾迪）研发，2019 年初获批中

国上市，但尚未产生中国市场销售。

注射用比伐芦定已列入山东、河南、四川、宁夏、安徽等省份医保范围。比伐芦定国内同品种有两家生产企业，深圳信立泰制药有限公司、江苏豪森药业股份有限公司。IMS（中国）数据显示：2018 年该品种实现销售金额超过 3 亿，其中 2018 年深圳信立泰销售金额约 2.6 亿元，同比增长约 43%；江苏豪森销售金额约 0.6 亿元，同比增长约 420%。2019 年上半年，信立泰销售金额约 1.4 亿，同比增长约 13.3%；江苏豪森销售金额约 0.6 亿元，同比增长约 226.6%，已实现销售金额近 2 亿，预计全年可实现销售约 5 亿。

四、你认为其他应予说明的事项

回复：

除以上说明外，公司无其他说明的事项。

特此公告！

海南双成药业股份有限公司董事会

2019 年 12 月 13 日