证券代码:688506 证券简称:百利天恒 公告编号:2023-026

四川百利天恒药业股份有限公司关于对上海证券交易所《关于对四川百利天恒药业股份有限公司变更部分募投项目子项目事项的问询函》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、准确性和完整性依法承担法律责任。

四川百利天恒药业股份有限公司(以下简称"百利天恒"或"公司")于 2023 年 3 月 22 日收到上海证券交易所下发的《关于对四川百利天恒药业股份有限公司变更部分募投项目子项目事项的问询函》(上证科创公函【2023】0050 号,以下简称"《问询函》")。根据《问询函》的要求,现就有关情况回复公告如下:

一、问询函问题一

你公司于 2023 年 1 月 6 日上市。上市 3 个月内,公司分别于 1 月 16 日披露因募集资金净额低于预计募集金额而调整募投项目拟投入资金,于 3 月 23 日披露变更部分募投项目子项目。其中,四特异性抗体药物(以下简称四抗药物)临床研究的拟投入募集资金金额先由 54,421.08 万元调减为 27,369.46 万元,最终调减至 3,407.29 万元;双特异性抗体药物(以下简称双抗药物)临床研究的拟投入募集资金金额先由 53,584.81 万元调减至 28,658.00 万元,最终调整为 20,685.87 万元;同时,新增 ADC 药物研究项目,拟投入募集资金 34,159.10 万元。

请你公司:1)补充披露公司上市 3 个月内重点研发方向发生重大调整的背景、原因和合理性,以及原募投项目的研发进度、实验数据、商业化前景等是否发生重大变化;如是,补充说明该等重大变化对募投项目调整的具体影响、前期风险提示是否充分。2)补充披露公司前期对募投项目的确定依据、资金安排、使用计划及可行性研究,以及上市后募投项目实施和变更的具体情况,充分评估前期募投项目的确定、资金安排、投资计划和历次变更是否合理、审慎。3)补充披露上述募投项目确定、推进和变更的相关决策流程,项目变更的主要决策人,公司全体董事、监事及高级管理人员就上述事项所履行的具体工作,是否符合《公司章程》等内部规章的规定。

请你公司独立董事和持续督导机构就上述问题逐项发表意见。

公司回复:

(一)补充披露公司上市 3 个月内重点研发方向发生重大调整的背景、原因和合理性,以及原募投项目的研发进度、实验数据、商业化前景等是否发生重大变化;如是,补充说明该等重大变化对募投项目调整的具体影响、前期风险提示是否充分

1、公司重点研发方向发生调整的背景、原因和合理性

(1)创新药研发是一个不断探索的过程

创新药物的研发周期较长、资金需求量大,在开发新药之前,需要进行一系列的调研和研究工作,从市场、病理学等角度出发选择药物治疗的疾病类型,从知识产权、国家政策和企业自身条件角度出发确定开发的药物品种;而在创新药项目立项以后,还需要经过候选药物发现、临床前研究、临床试验和核准上市等漫长的环节。特别是具有全新靶点和全新作用机制的创新药,更是在研发的各个环节和过程中,均充满了不确定性。

公司基于自身多年的技术经验积累,构建了全球新的核心技术平台,并基于相关平台研制出了研发进度全球领先或处于前列的四特异性抗体药物、双抗 ADC 药物等,由于相关药物较之于传统药物具有全新的分子结构、作用机制,因而公司需在临床前和临床推进中进行谨慎、全面、充分的探索,并积极根据资金情况和临床数据调整临床推进的优先级,寻找最有利的临床方案。

(2)公司 ADC 药物近期取得了具备突破性疗效的临床研究数据

BL-B01D1 是公司自主研发的、全球独家靶向 EGFR×HER3 的双抗 ADC 药物。针对 BL-B01D1 单药,公司已开展了 5 个 Ia/Ib 期临床研究,共覆盖 16 种恶性肿瘤,目前已有涉及 12 种不同肿瘤类型的 200 余例受试者入组。根据肿瘤评估数据显示,BL-B01D1 单药在该 12 种肿瘤的 II 期推荐剂量(RP2D)下具有良好的安全性,且均具有强烈的有效性信号,展现出了优异的患者获益、临床价值及市场潜力,未来很可能将成为全球重磅品种。

该双抗 ADC 药物已形成清晰的研发策略:即单药布局多种实体瘤的后线治疗、联用布局多种实体瘤的一线治疗。其中,BL-B01D1 单药在非小细胞肺癌和鼻咽癌末线患者中,已表现出可向关键注册临床推进的突破性疗效。目前,公司正在积极推进该 ADC 单药的 2 项单臂及 3 项随机对照关键注册临床研究与 CDE 的沟通交流申请,适应症为非小细胞肺癌、鼻咽癌中的后线治疗。而"BL-B01D1+化疗"及"BL-B01D1+SI-B003±化疗"的联合用药方案已于 2023 年 3 月获批 II 期临床试验批件,用于探索前述联合方案在多种实体瘤一线患者中的有效性和安全性,以探索并推进关键注册临床研究。

而与 BL-B01D1 出自同一技术平台、与前者共享同一个 linker-payload 平台的 ADC 药物 BL-M02D1 和 BL-M07D1,亦在临床上表现出优秀的疗效信号,同样具有快速推进的潜力以及潜在的巨大市场价值。

(3)公司在满足原募投项目现阶段研发资金需求的前提下,调减其后续阶段研发资金用于支持进展较快的 ADC 项目

2023 年 1 月,公司首次公开发行股票并上市,扣除发行费用后共募集资金净额为人民币 88,439.74 万元,该金额低于原 142,227.55 万元的计划募集资金投入金额。因此公司根据实际募集资金净额并结合各募集资金投资项目的情况,对部分募集资金投资项目投入募集资金金额进行调整。

2023 年 3 月,为了加快公司创新药的研发进度,提高募集资金使用效率,公司根据创新药生物药临床试验进展、资金安排对募集资金投资项目之一"抗体药物临床研究项目"中的部分临床试验子项目进行变更,在确保满足双抗药物、GNC 四抗药物等原募投项目 2023 年度研发资金需求的前提下,调减其后续阶段研发资金,用于支持 ADC 药物、特别是双抗 ADC 药物 BL-B01D1 的现阶段临床研究。

(4)小结

综上所述,公司拥有基于创新生物药核心技术平台开发出的双抗、GNC 四抗及 ADC 药物成系列的丰富的研发管线产品,在募集资金低于原计划募集资金以及 ADC 药物中 BL-B01D1 取得了具有突破性疗效的临床研究数据且即将进入注册性临床的背景下,公司在满足原募投项目现阶段研发资金需求情况下,需要将现阶段有限的研发资源向进度快、适应症广、市场潜力巨大的 ADC 药物倾斜,以尽快实现商业化并产生现金流,用以支持其他研发管线产品的顺利推进。因此本次募投项目的调整符合公司整体战略,有利于提高募集资金使用效率,有助于公司快速成长。

2、原募投项目的研发进度、实验数据、商业化前景等未发生重大变化

本次募投项目的调整主要基于两个原则,一为结合原募投项目的临床数据及进展,保证现阶段及 2023 年全年的研发资金需求,不影响双抗和四抗药物的研发项目;二为将研发资金向临床数据结果及进展超预期的 ADC 项目,特别是双抗 ADC 药物倾斜,以支持其快速上市及商业化进程,增强公司的盈利能力,更好的保障后续管线的研发。

基于上述原则,本次募投项目的调整除融合蛋白药物 SI-F019 因公司考虑到人类已初步建立了针对新冠病毒的免疫屏障,而将该项目的募集资金 2,224.80 万元集中投入到 SI-B001 的 III 期临床研究以及 ADC 的相关临床研究等项目中外,其余原募投项目的研发进度、实验数据、商业化前景均未发生重大变化,具体表现如下:①公司进展最快的 SI-B001 双抗非小细胞肺癌 III 期临床研究以及头颈鳞癌、食管鳞癌的 II 期临床研究均在正常推进,且均取得了优异的临床试验数据;②SI-B003 双抗作为基石药物,在调整后将会联用 ADC 药物,开展更广泛适应症的临床研究;③GNC 四抗的 I/II 期临床研究项目虽受到新冠的影响,但自 2023 年春节后也已恢复正常推进。具体情况参见问询函问题二、三的相关回复。

公司已向投资者充分披露了募投项目所涉及药物的研发进度、实验数据、商业化前景,相关内容详见《四川百利天恒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》(以下简称《招股说明书》)的相关部分、公司发布的《2023 年 1 月投资者关系活动记录表》《2023 年 2 月投资者关系活动记录表》文件,以及自愿性披露公告《四川百利天恒药业股份有限公司关于自愿披露 BL-B01D1(EGFR×HER3 双抗 ADC)项目,治疗局部晚期或转移性鼻咽癌适应症 Ib 扩展阶段临床试验主要数据的公告》(公告编号:2023-020)、《四川百利天恒药业股份有限公司关于自愿披露"BL-B01D1+化疗"及"BL-B01D1+SI-B003±化疗"获得 II 期临床试验批准通知书的公告》(公告编号:2023-021)。

同时,公司已在《招股说明书》的"重大事项提示"部分、"第四节 风险因素"部分以及《关于公司部分募投项目子项目变更的公告》(公告编号:2023-022)中充分披露创新生物药相关的研发风险。

(二)补充披露公司前期对募投项目的确定依据、资金安排、使用计划及可行性研究,以及上市后募投项目实施和变更的具体情况,充分评估前期募投项目的确定、资金安排、投资计划和历次变更是否合理、审慎

公司于 2021 年 3 月 10 日召开第三届董事会第七次会议审议通过了《关于公司首次公开发行股票并上市募集资金投资项目及使用计划的议案》,同意公司使用募集资金投资于"抗体药物产业化建设项目"和"抗体药物临床研究项目",其中"抗体药物临床研究项目"涉及 5 个重点在研品种,分别为双抗药物 SI-B001、SI-B003、四抗药物 GNC-038、GNC-039 及融合蛋白 SI-F019,拟使用募集资金投入金额为 110,852.55 万元。

公司于 2021 年初开始筹划首次公开发行股票并上市的募投项目,彼时公司创新生物药在研管线进展相对早期,进展最快的双抗药物 SI-B001、SI-B003、四抗药物 GNC-038、GNC-039 仅处于 I 期临床研究中,而四抗药物 GNC-035 和 ADC 药物 BL-B01D1、BL-M02D1、BL-M07D1 尚未进入临床研究阶段。因此,公司基于将资金向进展较快的研发管线倾斜的原则,确定前述已进入临床阶段的药物作为募投项目,并编制了《四川百利天恒药业股份有限责任公司肿瘤治疗领域创新抗体药物研发项目可行性研究报告》。

在公司首发申请审核期间,公司稳步推进公司创新生物药项目并取得较好进展,其中 SI-B001 已在 6 个适应症中进入 II 期临床研究阶段,双抗 ADC 药物 BL-B01D1、单抗 ADC 药物 BL-M02D1 和 BL-M07D1 均进入 I 期临床研究阶段。公司于 2022 年 12 月启动首发公开发行,其募集资金于 2022 年 12 月 30 日到账,扣除发行费用后募集资金净额为人民币 88,439.74 万元,低于原 142,227.55 万元的计划募集资金投入金额。为了尽快能够使用募集资金,加快推动 SI-B001 的支持上市关键注册性 III 期临床研究,公司在上市不久后对部分募集资金投资项目投入募集资金金额进行调整。该事项经公司第四届董事会第三次会议、第四届监事会第二次会议审议通过。

2023 年初,公司根据创新药的研发进度对 2023 年的研发项目进行整体预算。由于公司双抗 ADC 药物 BL-B01D1 自 2022 年下半年以来,特别是新冠影响后的 2023 年陆续取得了大量临床研究数据,展现出了优异的患者获益、临床价值及市场潜力,具有突破性疗效的潜力,未来很可能将成为全球重磅品种,但公司首发募投项目未包含 ADC 药物,因而为了加快公司创新药的研发进度,提高募集资金使用效率,公司拟根据创新药生物药临床试验进展、资金安排对募集资金投资项目之一"抗体药物临床研究项目"中的部分临床试验子项目进行变更。具体变更的原因详见本问询函问题二、问题三以及问题四之相关内容。上述变更事项已经公司第四届董事会第五次会议、第四届监事会第五次会议,尚需提交公司股东大会审议。

综上所述,公司历次募投项目确定均是基于彼时自身研发进展情况、行业环境影响、未来发展规划等综合考虑的结果,项目确定依据、资金安排、使用计划合理,决策过程合理、审慎,符合相关法律法规、规章制度等的要求。

(三)补充披露上述募投项目确定、推进和变更的相关决策流程,项目变更的主要决策人,公司全体董事、监事及高级管理人员就上述事项所履行的具体工作,是否符合《公司章程》等内部规章的规定

公司对上述募投项目的确定、推进和变更均在公司董事长、总经理和首席科学官朱义先生全面统筹下,由研发团队和财务团队共同参与,结合公司自身实际经营情况、在研管线的研发进展和短中期资金需求等因素,并经过可行性分析研究后初步确定。而后,公司将募投项目变更相关内容形成书面议案提交至董事会和监事会审议。

公司上述募投项目的确定、投入金额的调整及变更均通过了董事会和监事会审议,且独立董事发表了相关的同意意见,符合《公司章程》等内部规章制度的相关规定。

(四)独立董事逐项发表意见

1、公司本次募投项目子项目变更是在满足原募投项目现阶段研发资金需求前提下,将现阶段有限的研发资源向进度快、适应症广、市场潜力巨大的 ADC 药物倾斜,符合公司整体战略,具有合理性;原募投项目除融合蛋白药物 SI-F019 之外,其研发进度、实验数据、商业化前景均未发生重大变化;公司已在多个公告中充分披露创新药相关研发风险;

2、自上市以来,公司募投项目变更履行了相关程序,决策过程合理、审慎,符合相关法律法规、规章制度等的要求;相关董监高已履行了必要的工作,符合《公司章程》等内部规章的规定。

(五)持续督导机构逐项发表核查意见

针对上述事项,持续督导机构执行了以下程序:

1、取得公司关于各创新药生物药研发进展的说明文件,获取并查阅公司各创新生物药项目临床试验批件、CDE 沟通相关文件,了解各在研项目的进展情况;

2、获取并查阅《招股说明书》、上市以来投资者关系活动记录表、以及与创新药项目进展相关的自愿性披露公告等信息披露文件,了解公司对于创新生物药风险披露相关内容;

3、查阅了公司首发编制的《四川百利天恒药业股份有限责任公司肿瘤治疗领域创新抗体药物研发项目可行性研究报告》;

4、获取并查阅公司相关的三会文件、《公司章程》以及《募集资金管理制度》等文件;

5、获取了本次募投项目变更相关决策人、决策流程等内容的说明;

6、查阅了抗肿瘤药物相关报道、行业政策和行业研究等资料。

经核查,持续督导机构认为:

1、公司本次募投项目子项目变更是根据公司创新药临床项目进展,将现阶段有限的研发资源向进度快、适应症广、市场潜力巨大的 ADC 药物倾斜,并同时保障原募投项目现阶段的资金需求,具有合理性,有利提高募集资金使用效率,有助于部分项目快速实现商业化,提高公司盈利能力;

2、公司原募投项目中,除了用于治疗新冠病毒的 SI-F019 之外,其他原募投项目的研发进度、实验数据、商业化前景均未发生重大变化;公司已在多个公告中向投资者充分披露创新生物药相关研发风险;

3、公司对募投项目的确定以及本次变更均基于彼时自身研发进展情况、行业环境影响、未来发展规划等综合考虑的结果,履行了相关内部程序,具有合理性和审慎性;相关董监高已履行了自身必要的工作,符合《公司章程》等内部规章的规定。

二、问询函问题二

关于双抗药物。根据公司公告,双抗药物临床研究的拟投入募集资金金额先由 53,584.81 万元调减至 28,658.00 万元,最终调整为 20,685.87 万元。

请你公司:1)补充披露公司在双抗药物方面对各细分项目的具体投资明细、投资进度安排。2)结合公司财务状况、在手资金以及目前双抗药物的研发进展、研发资金需求等,补充披露调减后的资金投入能否支持公司持续推进相关项目,会否对公司双抗药物的研发造成重大不利影响。

请你公司独立董事和持续督导机构就上述问题逐项发表意见。

公司回复:

(一)补充披露公司在双抗药物方面对各细分项目的具体投资明细、投资进度安排

公司处于临床研究阶段的双抗药物在研管线分别为 SI-B001(EGFR×HER3)和 SI-B003(PD-1×CTLA4)。本次募投项目研发子项目调整后双抗药物各细分项目的具体投资明细及投资进度安排如下:

单位:万元

药物类型	药物名称	适应症	投资内容	预计总投资额	募集资金拟投资额	截至 2023 年 2 月 28 日已投入募集资金金额	2023 年 3-12 月预计使用募集资金投入金额	后续进展安排
双特异性抗体	SI-B001	非小细胞肺癌	II 期及支持上市关键注册性 III 期临床研究	19,000.00	17,597.51	955.30	7,642.21	针对晚期 EGFRwt 非小细胞肺癌的二线适应症可推向 III 期临床研究,并已召开 III 期临床研究方案专家讨论会
		头颈鳞癌	II 期及 III 期临床研究	19,000.00	944.10	494.10	450.00	尚在探索中,等待后续进一步的 II 期临床数据再确定是否推进至 III 期临床研究
		结直肠癌	II 期及 III 期临床研究	不适用	200.30	200.30	–	由于 II 期入组患者较少,已暂缓该项临床探索
		食管鳞癌	II 期及 III 期临床研究	19,000.00	743.96	443.96	300.00	尚在探索中,等待后续进一步的 II 期临床数据再确定是否推进至 III 期临床研究
	SI-B003+SI-B001	头颈鳞癌	Ib/II 期临床研究	1,200.00	1,200.00	–	1,200.00	目标适应症为晚期头颈鳞癌一线治疗,其 Ib/II 期探索性临床研究正在开展

注 1:由于 SI-B001 治疗结直肠癌 II 期入组患者较少,暂缓该项目临床探索,故投资总额不适用;头颈鳞癌和食管鳞癌的预计投资总额包含了 II 期和 III 期,但现阶段需结合 II 期临床数据再确定是否推进至 III 期相关临床研究。

各细分项目的投资进度安排如下:

1、SI-B001 已开展了 6 个联用的 II 期临床研究,以探索可推向 III 期临床研究的适应症。通过临床探索,公司已明确针对晚期 EGFRwt 非小细胞肺癌的二线适应症可推向 III 期临床研究。2023 年 3 月 4 日,公司在广州召开了 III 期临床研究方案专家讨论会,共有 28 家研究中心近 50 名专家参与,III 期临床正在积极进行启动的前期准备工作,未来拟与多西他赛联用治疗非小细胞肺癌;针对头颈鳞癌及食管鳞癌的 II 期临床研究尚在探索中,现有数据展现出明显的优效性,但鉴于首发实际募集资金未达预期,公司调整了头颈鳞癌及食管鳞癌的临床优先级,等待后续进一步的 II 期临床数据再确定是否推进至 III 期临床研究;针对结直肠癌的 II 期临床研究入组患者较少,且公司双抗 ADC 药物 BL-B01D1 在结直肠癌中看到了优异的数据,因此公司已暂缓该项临床的探索。

2、SI-B003 联合 SI-B001,目标适应症为晚期头颈鳞癌一线治疗,已于 2022 年 3 月获得 CDE 的临床批件(受理号 CXSL2101510),其 Ib/II 期探索性临床研究正在开展。

(二)结合公司财务状况、在手资金以及目前双抗药物的研发进展、研发资金需求等,补充披露调减后的资金投入能否支持公司持续推进相关项目,会否对公司双抗药物的研发造成重大不利影响

根据 2023 年 2 月 28 日发布的《四川百利天恒药业股份有限公司 2022 年年度业绩快报公告》,公司预计 2022 年实现营业总收入 70,328.16 万元,同比下降 11.73%;归属于母公司所有者的扣除非经常性损益的净利润-33,975.15 万元,同比减少 18,545.43 万元。近几年公司营业收入减少且持续亏损的主要原因系公司主要产品线受国家集采的影响市场竞争加剧,同时叠加新冠使入院患者以及前往药店购买药品人数减少导致销售收入减少;此外公司大力推进创新生物药和高端化学药在研项目,亦使得相关研发费用大幅增加。截至 2023 年 2 月 28 日,公司的账面资金约为 7.9 亿元;另有约 1.7 亿元的银行授信额度尚未使用。

根据公司研发资金的整体筹划,在基于优先保障最可能商业化、进度最快的临床项目的原则下,针对双抗药物,公司现阶段优先保障 SI-B001 在非小细胞肺癌 II 期及支持上市关键注册性 III 期临床研究的资金需求,并同时稳步推进其他适应症的 II 期探索性临床试验。结合双抗药物的临床投资明细及资金使用计划,本次募投项目子项目调整后,募集资金可基本覆盖 SI-B001 在非小细胞肺癌 II 期及支持上市关键注册性 III 期临床研究的资金需求、以及其他适应症的 II 期探索性临床试验的资金需求(一般 II 期探索性临床试验的资金需求在 1,000 万左右)。因此,本次调减后的资金投入能支持公司现阶段按照优先级顺序推进相关项目,不会对公司双抗药物的研发造成重大不利影响。

(三)独立董事逐项发表意见

公司基于在研管线进展情况、未来研发整体规划等对双抗药物的研发进行募集资金调整,调减后的资金投入能够支持公司持续推进相关项目,不会对公司双抗药物的研发造成重大不利影响。

(四)持续督导机构逐项发表核查意见

针对上述事项,持续督导机构执行了以下程序:

1、取得公司对于双抗在研项目研发规划、资金需求、募投项目变更前后差异情况的说明文件;

2、获取并查阅公司各创新生物药项目临床试验批件、CDE 沟通相关文件,了解各在研项目的进展情况;

3、获取并查阅公司近三年审计报告,了解公司财务状况、在手资金情况、银行授信情况;

4、查阅了抗肿瘤药物相关报道、行业政策和行业研究等资料。

经核查,持续督导机构认为:

根据现阶段公司在手资金以及银行授信情况,公司现阶段优先保障 SI-B001 在非小细胞肺癌 II 期及支持上市关键注册性 III 期临床研究的资金需求,并同时稳步推进其他适应症的 II 期探索性临床试验,因而本次调减后的资金投入能支持公司现阶段按照优先级顺序推进相关项目,不会对公司双抗药物的研发造成重大不利影响。

三、问询函问题三

关于四抗药物。公告披露,公司已就 GNC-035、GNC-038 和 GNC-039 开展 I 期临床研究;已有结果表明,上述药物分别在血液系统肿瘤、乳腺癌等适应症上有较强烈的有效性信号,且安全性良好。公司经综合考虑在研管线的临床进展情况,为了提高募集资金使用效率,拟在稳步推进 GNC-038 和 GNC-039 在研项目的基础上,把原计划 GNC 四抗药物项目上后期待使用资金向 ADC 药物的临床试验倾斜。

请你公司:1)结合公司已有的 GNC-035、GNC-038 和 GNC-039 临床研究进展及数据,补充披露是否存在研发进展不及预期的情况,充分说明公司大幅调减募集资金拟投入金额的合理性。2)结合公司近年经营业绩、财务状况、在手资金等情况,补充披露上述四抗药物的后期研发推进计划、资金需求、资金筹措安排及可行性,充分说明调减后的资金投入能否支持公司持续推进相关项目,会否对公司相关四抗药物的研发造成重大不利影响。3)结合上述四抗药物的研发难度、研发周期、研发风险、研发资金需求,以及相关研究尚处于临床 I 期等情况,充分披露并提示上述公司四抗药物研发所面临的不利因素及风险。

请你公司独立董事和持续督导机构就上述问题逐项发表意见。

公司回复:

(一)结合公司已有的 GNC-035、GNC-038 和 GNC-039 临床研究进展及数据,补充披露是否存在研发进展不及预期的情况,充分说明公司大幅调减募集资金拟投入金额的合理性

公司主要在研四抗药物,包括 GNC-038、GNC-039 和 GNC-035,均是基于公司自身的 GNC 核心技术平台研制的,全球前三个进入临床研究阶段的四特异性抗体药物,均有较之于传统抗体药物完全不同的分子结构和作用机制。

其中 GNC-038 已开展了 1 个 Ia/Ib 期和 4 个 Ib/II 期临床研究,覆盖了急性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤等血液系统肿瘤,已有临床结果表明 GNC-038 在急性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤中均有较明确的有效性信号,且安全性良好;GNC-039 已开展了针对脑胶质瘤的 Ia/Ib 期临床研究,已有临床结果表明 GNC-039 在脑胶质瘤中有强烈的有效性信号,且安全性良好;GNC-035 已开展了针对血液系统肿瘤和实体瘤的 2 个 Ia/Ib 期临床研究,已有结果表明 GNC-035 在血液系统肿瘤和乳腺癌中均有较强烈的有效性信号,且安全性良好。

公司考虑到 GNC 平台为全球首创的四抗药物平台,相关的四抗分子亦为全球领先进入临床研究的候选药物,因此在进行相关临床探索和研究时秉持稳健和谨慎的专业态度,与临床研究者一起探索最佳的临床方案。同时,与公司双抗药物 SI-B001 和 SI-B003 以及 ADC 药物的适应症患者人群相比,四抗药物的对应适应症患者人群相对少一些,且需住院滴注治疗,因此在新冠期间,患者的临床入组受到了一定不利影响,导致 I 期临床研究进度略有延迟。随着我国走出新冠的影响,公司 GNC 系列四抗药物的患者入组速度已明显加快,截至 2023 年 3 月 24 日的入组人数情况如下表所示:

序号	药物名称	获得临床试验批件时间	截至 2023 年 3 月 24 日入组人数	临床进展情况
1	GNC-038	2020 年 11 月	57	Ib 期临床研究
2	GNC-039	2021 年 4 月	26	Ib 期临床研究
3	GNC-035	2022 年 11 月	44	Ib 期临床研究
合计			127	–

公司在 2023 年春节后加快了 GNC 系列四抗药物的患者入组速度,目前尚未完成最新的临床数据统计工作。公司为了提高募集资金使用效率,在原募投项目 GNC-038 和 GNC-039 的基础上,加入 GNC-035 的 Ia/Ib 期临床研究,按以上三个四抗药物项目正常入组计划及进度,预计在 2023 年度将需要约 3,400 万元的资金投入,本次调整中已给予了充分保障,不会影响前述三个四抗药物本年度现阶段的临床研究进度。公司拟在稳步推进四抗药物临床研究的基础上,把原计划 GNC 四抗药物项目上预计 2023 年暂不会使用的募集资金向临床进展较快、适应症广、市场潜力巨大的 ADC 药物倾斜,因此公司大幅调减四抗药物募集资金拟投入金额具有合理性。

(二)结合公司近年经营业绩、财务状况、在手资金等情况,补充披露上述四抗药物的后期研发推进计划、资金需求、资金筹措安排及可行性,充分说明调减后的资金投入能否支持公司持续推进相关项目,是否对公司相关四抗药物的研发造成重大不利影响

根据 2023 年 2 月 28 日发布的《四川百利天恒药业股份有限公司 2022 年年度业绩快报公告》,公司预计 2022 年实现营业总收入 70,328.16 万元,同比下降 11.73%;归属于母公司所有者的扣除非经常性损益的净利润-33,975.15 万元,同比减少 18,545.43 万元。近几年公司营业收入减少且持续亏损的主要原因系公司主要产品线受国家集采的影响市场竞争加剧,同时叠加新冠使入院患者以及前往药店购买药品人数减少导致销售收入减少;此外公司大力推进创新生物药和高端化学药在研项目,亦使得相关研发费用大幅增加。截至 2023 年 2 月 28 日,公司的账面资金约为 7.9 亿元,另有约 1.7 亿元的银行授信额度尚未使用。

公司四抗药物的后期研发推进计划和资金需求情况如下表所示:

单位:万元

药物类型	药物名称	适应症	投资内容	预计总投资额	募集资金拟投资额	截至 2023 年 2 月 28 日已投入募集资金金额	2023 年 3-12 月预计使用募集资金投入金额
四特异性抗体	GNC-038	血液系统肿瘤	I/II 期临床研究	4,300.00	1,907.29	36.02	1871.27
	GNC-039	血液系统肿瘤、实体瘤	Ia/Ib 期临床研究	1,200.00	600.00	–	600.00
	GNC-035	脑胶质瘤	Ia/Ib 期临床研究	1,800.00	900.00	–	900.00

本次变更后投向于四特异性抗体药物的募投项目,主要优先满足公司 GNC 系列四抗药物的 Ia/Ib 期临床以及 GNC-038 在 2023 年所需的部分 II 期临床资金,而调出的资金,主要系公司为了提高募集资金使用效率,将上述三个四抗项目后续阶段 II/III 期临床研究所需的资金优先投向临床进展较快、适应症广、市场潜力巨大的 ADC 药物。

GNC 系列四抗药物预计后续阶段将有可能首先选择 1-2 个适应症开展关键 II 期、III 期临床研究,初步预计每个关键临床研究的资金需求为 1.5~2.0 亿,该部分资金在推进到关键 II 期、III 期临床研究时,将通过新增募集资金、银行借贷、仿制药净现金流反哺、可能潜在的创新药项目的 License-out 等途径获得。

综上所述,公司基于在研管线进展情况、未来研发整体规划等对四抗药物的研发进行募集资金调整,具有合理性和可行性;调减后的资金投入能够支持公司持续推进相关项目,不会对公司四抗药物的研发造成重大不利影响。

(三)结合上述四抗药物的研发难度、研发周期、研发风险、研发资金需求,以及相关研究尚处于临床 I 期等情况,充分披露并提示上述公司四抗药物研发所面临的不利因素及风险

1、公司四抗药物研发难度相关的不利因素及风险

GNC-038、GNC-039 和 GNC-035 均是基于公司自身的 GNC 核心技术平台研制的,全球前三个进入临床研究阶段的四特异性抗体药物,均有较之于传统抗体药物完全不同的分子结构和作用机制,因而研发难度更大;同时公司四抗药物研发技术平台,亦需要通过在研项目的推进以确认其可靠性,研发项目完成时间延长或者项目失败,将会对公司的财务状况以及经营业绩造成重大不利影响。

2、公司四抗药物研发周期相关的不利因素及风险

创新药物的研发周期较长,在开发新药之前,需要进行一系列的调研和研究工作;而在创新药项目立项以后,亦需要经过候选药物发现、临床前研究、临床试验和核准上市等漫长的环节。因此在创新药研发固有时间较长的基础上,四抗药物由于其结构复杂、作用机制新颖等因素,其研发周期往往更长,在研发过程中可能会受到政策变化、突发性事件(如新冠影响等)、资金储备等一系列不利因素及风险的影响。

3、公司四抗药物研发资金需求相关的不利因素及风险

新药研发主要包括发现或筛选候选药物、临床前研究、临床试验等多个环节,各个环节均需要大量的资金投入,新药上市后的生产及后续商业化推广亦离不开资金投入。根据规划,公司将持续推进包括四抗药物在内的现有研发项目,因此未来仍需持续而大量的研发投入。如果未来公司资金无法满足研发需求,而公司也未能及时通过计划的融资渠道获得足够的资金,公司可能面临流动性风险。

4、公司四抗药物尚处于 I 期临床相关的不利因素及风险

公司目前未有四抗药物获批上市,四特异性抗体 GNC-038、GNC-039、GNC-035 已进入 I 期临床试验,如果后续临床阶段研发进展缓慢,可能存在项目研发进度滞后于同类或同机制产品而失去获批上市机会或临床竞争力的风险。另一方面,由于公司的四抗药物在整个创新药物的开发环节中尚处于早期或早中期,早期的试验结果无法预测和保证最终的临床试验结果,因此最终可能会出现临床试验结果不佳的情况,进而可能导致项目完成时间延长或者项目失败。

(四)独立董事逐项发表意见

1、公司的 GNC-035、GNC-038 和 GNC-039 为全球首创的四抗药物分子,考虑到全新的分子结构以及作用机制,公司以及临床相关机构在推进临床研究时更为稳健和谨慎,加之患者人群相对偏少、给药方式需滴注,以及国内新冠等原因的影响,患者的临床入组受到了一定不利影响,导致 I 期临床研究进度略有延迟。2023 年春节之后,公司四抗药物的患者入组速度已明显加快;

2、公司大幅调减 GNC 四抗药物的募集资金投入主要为公司在稳步推进四抗药物临床研究的基础上,将现阶段有限的研发资源向进度快、适应症广、市场潜力巨大的 ADC 药物倾斜,有望迅速实现 ADC 药物商业化,符合公司的整体研发战略,具有合理性;

3、公司基于在研管线进展情况、未来研发整体规划等对四抗药物的研发进行募集资金调整,调减后的资金投入能够支持公司持续推进相关项目,不会对公司四抗药物的研发造成重大不利影响;

4、公司已对四抗药物研发所面临的不利因素及风险进行充分披露和提示。

(五)持续督导机构逐项发表核查意见

针对上述事项,持续督导机构执行了以下程序:

1、取得公司对于四抗在研项目研发规划、资金需求、募投项目变更前后差异情况的说明文件;

2、取得公司关于四抗药物研发进展的说明文件,获取并查阅公司四抗药物临床试验批件、临床入组登记表、患者肿瘤评估报告、CDE 沟通相关文件,了解各在研项目的进展情况;

3、获取并查阅公司近三年审计报告,了解公司财务状况、在手资金情况、经营情况;

4、查阅了抗肿瘤药物相关报道、行业政策和行业研究等资料。

经核查,持续督导机构认为:

1、由于公司首创 GNC 四抗药物拥有全新分子机构和作用机制,临床研究需更为稳健和谨慎,同时 GNC 四抗药物患者人群相对偏少、给药方式需滴注,以及前期国内新冠等原因的影响,患者的临床入组受到了一定不利影响,导致 I 期临床研究进度略有延迟;

2、公司大幅调减 GNC 四抗药物的募集资金投入是保证了稳步推进四抗药物临床研究的基础上,将现阶段有限的研发资源向进度快、适应症广、市场潜力巨大的 ADC 药物倾斜,符合公司的整体研发战略,具有合理性;调减后的资金投入能够支持公司持续推进相关项目,不会对公司四抗药物的研发造成重大不利影响;

3、公司已对四抗药物研发所面临的不利因素及风险进行充分披露和提示。

四、问询函问题四

关于 ADC 药物。公告披露,BL-B01D1 单药拟在非小细胞肺癌、鼻咽癌后线患者中推进至关键注册临床研究;双抗 ADC 联合 SI-B003 需在多种实体瘤一线适应症开展 II 期临床研究;单抗 ABD 药物 BL-M07D1 及 BL-M02D1 正在开展多个 Ia/Ib 期临床研究。考虑到募集资金使用效率,公司拟将短期闲置资金投入到目前临床进展较快、有望在较短时间内取得突破性进展的 ADC 项目中。

请你公司:1)补充披露公司对 ADC 药物方面各细分项目的具体投资明细、投资进度安排。2)补充披露本次增加 ADC 药物项目投资金额是否涉及研发人员安排的重大变化,会否影响公司其他在研项目的正常推进。3)结合 BL-B01D1 单药已获取的 Ia/Ib 期临床试验数据、与竞品的数据对比、临床试验获批情况,以及公司与 CDE 就开展关键注册临床研究的具体沟通情况,补充披露公司新增 BL-B01D1 单药临床研究项目的合理性与可行性。4)结合 BL-M07D1、BL-M02D1 的临床前试验数据、临床试验进展及数据,以及与其他竞品的对比,补充披露公司新增 BL-M07D1、BL-M02D1 单药 Ia/Ib 期临床研究项目的合理性与可行性。5)结合 ADC 药物的研发风险、研发周期、研发资金需求以及公司上述药物尚处于临床较早期的情况,充分披露并提示本次新增的 ADC 药物临床研究项目所面临的不利因素及风险。6)根据公司披露的业绩快报,公司 2022 年归母净利润为-28,606.72 万元且期末净资产为 93,019.49 万元,请结合公司近年来营业收入持续下滑且持续亏损的业绩情况、财务状况、在手资金、研发人员安排等,充分披露并提示一旦相关 ADC 药物研发失败可能对公司其他在研项目推进、公司持续经营能力所产生的重大不利影响,并披露公司在应对相关损失、保障其他在研项目进度等方面拟采取的具体应对措施。

请你公司独立董事和持续督导机构就上述问题逐项发表意见。

公司回复:

(一)补充披露公司对 ADC 药物方面各细分项目的具体投资明细、投资进度安排

公司在 ADC 药物方面对各细分项目的具体投资明细、投资进度安排情况如下:

单位:万元

药物类型	药物名称	适应症	投资内容	预计总投资额	募集资金拟投资额	截至 2023 年 2 月 28 日已投入募集资金金额	2023 年 3-12 月预计使用募集资金投入金额	后续进展安排
ADC	BL-B01D1(EGFR×HER3-ADC)	多种实体瘤	单药 Ib/II 期临床研究	9,800.00	5,414.10	–	5,414.10	拟用于单药 Ib/II 期临床研究,探索更多可能推进至关键注册性临床的适应症
		非小细胞肺癌/鼻咽癌	支持上市单药关键注册临床研究	61,950.00	18,585.00	–	18,585.00	已在非小细胞肺癌、鼻咽癌表现出突破性疗效,拟用于支持上市单药关键注册临床研究
	BL-B01D1(EGFR×HER3-ADC)±SI-B003(PD-1×CTLA4)双特异性抗体注射液±化疗	多种实体瘤(含非小细胞肺癌、鼻咽癌等)	联用 II 期临床研究	18,360.00	4,860.00	–	4,860.00	已在非小细胞肺癌、鼻咽癌表现出突破性疗效,并在其他多种实体瘤中表现出强烈的疗效信号,已获得联用的 II 期临床批件,拟用于支持上市单药关键注册临床研究
	BL-M07D1(HER2-ADC)	多种实体瘤	单药 Ia/Ib 期临床研究	6,900.00	4,200.00	–	4,200.00	正在进行单药 Ia/Ib 期临床研究
	BL-M02D1(TROP2-ADC)	多种实体瘤	单药 Ia/Ib 期临床研究	3,500.00	1,100.00	–	1,100.00	正在进行单药 Ia/Ib 期临床研究

各细分项目的投资进度安排如下:

1、BL-B01D1(EGFR×HER3-ADC)已在非小细胞肺癌、鼻咽癌表现出突破性疗效,并在其他多种实体瘤中表现出强烈的疗效信号,公司已获得其与 SI-B003 联用针对实体瘤的 II 期临床批件。针对非小细胞肺癌/鼻咽癌适应症,公司拟开展用于支持上市单药关键注册临床研究,同时公司在积极探索更多可能推进至注册性临床的适应症。

2、BL-M07D1(HER2-ADC)已于 2022 年 7 月获得临床试验批件(受理号 CXSL2200209)已在多种实体瘤上观察到有效性信号,正在进行单药 Ia/Ib 期临床研究。

3、BL-M02D1(TROP2-ADC)已于 2022 年 4 月获得临床试验批件(受理号 CXSL2200075)已在多种实体瘤上观察到有效性信号,正在进行单药 Ia/Ib 期临床研究。

(二)补充披露本次增加 ADC 药物项目投资金额是否涉及研发人员安排的重大变化,会否影响公司其他在研项目的正常推进

本次增加 ADC 项目现阶段研发投入金额,是为了确保正在开展的 ADC 项目临床研究的快速推进,不涉及其它项目现有研发人员安排的重大变化。公司对其它项目现阶段的临床研究资金和人员都给予了充分的保障,不会影响公司其它在研项目的正常推进。

(三)结合 BL-B01D1 单药已获取的 Ia/Ib 期临床试验数据、与竞品的数据对比、临床试验获批情况,以及公司与 CDE 就开展关键注册临床研究的具体沟通情况,补充披露公司新增 BL-B01D1 单药临床研究项目的合理性与可行性

BL-B01D1 为全球独家在临床阶段的、同时靶向 EGFR/HER3 的双抗 ADC 药物,目前正在多种实体瘤中开展 Ia/Ib 期临床研究。

1、BL-B01D1 在非小细胞肺癌中相关研究结果

截至 2022 年 11 月 30 日,BL-B01D1 在非小细胞肺癌领域已入组患者 87 例,其中可肿评患者 31 例(All in,中位经治 3 线),这些患者中 ORR(客观缓解率)为 61.29%,DCR(疾病控制率)为 90.32%,优于第一三共的 DS-1062(TROP2-ADC)在相似人群中获得的疗效。

前述 31 例患者中有 16 例为 EGFR 敏感突变的非小细胞肺癌患者(中位经治 3 线),16 例患者的 ORR 为 87.50%,DCR 为 93.75%,优于第一三共的 U3-1402(HER3-ADC)在相似人群中获得的疗效。具体情况如下表所示:

药物	BL-B01D1	BL-B01D1	U3-1402	DS-1062
患者人数	31	16	57	60
患者类型	All-in	EGFRmut	EGFRmut	All-in
经治线	中位经治 3 线	中位经治 3 线	中位经治 5 线	中位经治 3 线
ORR	61.29%	87.50%	39%	26%
DCR	90.32%	93.75%	72%	70%
mPFS(月)	N.R.	N.R.	8.2	6.9

注:U3-1402 为第一三共的 HER3-ADC 药物,DS-1062 为第一三共的 TROP2-ADC 药物。EGFRmut 患者为 EGFR 突变型的非小细胞肺癌患者,All-in 患者既包括 EGFR 突变型也包括 EGFR 野生型。BL-B01D1 的 mPFS(月)尚未达到。第一制药三共株式会社(第一三共,Daiichi Sankyo Company Limited,TYO:4568)是一家全球著名的跨国原研制药集团。

2、BL-B01D1 在鼻咽癌中相关研究结果

在鼻咽癌领域截至 2023 年 3 月 10 日,BL-B01D1 在所有有效剂量下,至少有 1 次疗效评估的鼻咽癌受试者共 27 例,中位经治线为 3 线,其 ORR 为 55.6%,疾病控制率 DCR 为 100%,mPFS 尚未达到。在 II 期推荐剂量(RP2D)2.5mg/kg D1D8 Q3W 下,至少有 1 次疗效评估的鼻咽癌受试者共 17 例,中位经治线为 3 线,其 ORR 为 58.8%(10/17),DCR 为 100%(所有 SD 均为缩小 SD),mPFS 尚未达到。其中,4 例首次肿评为 SD(缩小 18%~缩小 26%)的受试者,因新冠后续用药次数明显减少(后续实际用药次数/理论用药次数分别为:0/8,0/8,1/8,4/8),导致其肿瘤增大或 PD 出组或脱落。

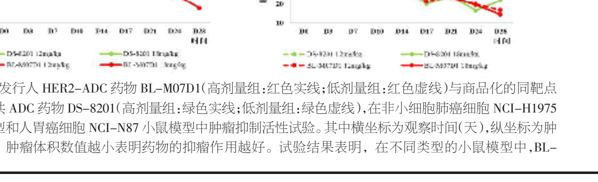
以上数据表明,BL-B01D1 单药,在非小细胞肺癌和鼻咽癌后线患者中,已表现出可向支持上市关键注册性临床推进的突破性疗效。目前,基于 CDE 发布的《单臂临床试验设计用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》,公司正在积极推进该 ADC 单药的 2 项单臂及 3 项随机对照关键注册临床研究与 CDE 的沟通交流申请,预计 2023 年 3 月底至 4 月初与 CDE 开展沟通交流。

(四)结合 BL-M07D1、BL-M02D1 的临床前试验数据、临床试验进展及数据,以及与其他竞品的对比,补充披露公司新增 BL-M07D1、BL-M02D1 单药 Ia/Ib 期临床研究项目的合理性与可行性

1、BL-M07D1 相关研究结果

(1)临床前数据结果

BL-M07D1 系公司基于自主核心技术平台研制的 HER2-ADC。多项临床前研究表明,该药物在稳定性、肿瘤杀伤效应等方面优于同靶点药物 DS-8201(第一三共的 HER2-ADC 药物),在临床上有赶超 DS-8201 的潜力。



注:发行人 HER2-ADC 药物 BL-M07D1(高剂量组:红色实线;低剂量组:红色虚线)与商品化的同靶点第一三共 ADC 药物 DS-8201(高剂量组:绿色实线;低剂量组:绿色虚线),在非小细胞肺癌细胞 NCI-H1975 小鼠模型和人胃癌细胞 NCI-N87 小鼠模型中肿瘤抑制活性试验。其中横坐标为观察时间(天),纵坐标为肿瘤体积,肿瘤体积数值越小表明药物的抑瘤作用越好。试验结果表明,在不同类型的小鼠模型中,BL-M02D1 的抑瘤作用均优于第一三共同靶点 HER2-ADC 药物 DS-8201。

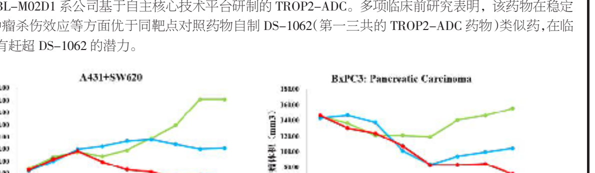
(2)临床数据结果

BL-M07D1 于 2022 年 7 月获批进入临床研究。截至 2022 年 11 月 30 日,BL-M07D1 已入组 5 例患者,低剂量组已肿评的 3 例 HER2+ BC 患者,1 例 PR,2 例缩小 SD,临床用药安全性较好,未出现药物相关的患者死亡情况,BL-M07D1 表现出了强烈的有效性信号和良好的安全性。截至 2023 年 3 月 24 日,BL-M07D1 总入组 31 例患者。

2、BL-M02D1 相关研究结果

(1)临床前数据结果

BL-M02D1 系公司基于自主核心技术平台研制的 TROP2-ADC。多项临床前研究表明,该药物在稳定性、肿瘤杀伤效应等方面优于同靶点对照药物自制 DS-1062(第一三共的 TROP2-ADC 药物)类似药,在临床上有赶超 DS-1062 的潜力。



注:人表皮癌细胞 A431 混合人结肠癌细胞 SW620 小鼠模型和人胰腺癌细胞 BxPC3 小鼠肿瘤抑制试验。其中红色为发行人的 BL-M02D1(DAR=8),绿色为发行人自制 DS-1062 类似药(DAR=4),蓝色为发行人自制 DAR=8 类似药。横坐标为观察时间(天),纵坐标为肿瘤体积,肿瘤体积数值越小表明药物的肿瘤抑制活性越好。试验结果表明,在不同细胞的小鼠模型中,BL-M02D1 的抑瘤作用均优于自制类似药。

(2)临床数据结果

BL-M02D1 于 2022 年 4 月获批进入临床研究。截至 2022 年 11 月 30 日,BL-M02D1 已入组 29 例患者,已肿评的 4 例 TNBC 患者,2 例 PR,1 例缩小 SD,临床用药安全性较好,未出现药物相关的患者死亡情况,BL-M02D1 表现出了强烈的有效性信号和良好的安全性。截至 2023 年 3 月 24 日,BL-M02D1 总入组 37 例患者。

前述两个 ADC 药物,与公司的双抗 ADC 药物 BL-B01D1 共享同一个 linker-payload 平台,在临床前研究及临床研究中均表现出了强烈的有效性信号和优效性信号,有潜力成为新一代 Best-in-class 的 ADC 药物。因此,倾斜部分资金支持现阶段临床研究,促进其尽快在临床上获得突破,将极大的丰富公司的临床 ADC 产品线,巩固公司在 ADC 领域的优势地位。

(五)结合 ADC 药物的研发风险、研发周期、研发资金需求以及公司上述药物尚处于临床较早期的情况,充分披露并提示本次新增的 ADC 药物临床研究项目所面临的不利因素及风险

1、公司 ADC 药物研发相关的不利因素及风险

截至目前公司未有 ADC 药物获批上市,进展最快的双抗 ADC 药物 BL-B01D1 目前处于 II 期临床研究中,单药 ADC 药物 BL-M02D1、BL-M07D1 处于 I 期临床研究中,在整个创新药物的开发环节中尚处于早期或早中期。虽然上述候选药物已在临床前体内外的多项试验和初步的 I 期或 I/II 期临床试验中体现出良好的肿瘤治疗效果,但是药物研发过程漫长且临床前试验和早期试验结果无法预测和保证最终的临床试验结果,因此仍然存在药物研发失败的可能,进而对公司的财务状况以及经营业绩造成重大不利影响。

2、公司 ADC 药物研发周期相关的不利因素及风险

创新药物的研发周期较长,在开发新药之前,需要进行一系列的调研和研究工作,从市场、病理学等角度出发选择药物治疗的疾病类型,从知识产权、国家政策和企业自身条件角度出发确定开发的药物品种。而在创新药项目立项以后,需要经过候选药物发现、临床前研究、临床试验和核准上市等环节,一般而言,进入临床阶段后尚需要 5 年甚至更长的研发周期。ADC 药物,尤其是双抗 ADC 药物,由于其分子结构复杂、药物作用机制新颖等因素,导致其研发周期相对较长;同时因为其研发周期久,在研发过程中可能会受到政策变化、突发性事件(如新冠等)、资金储备等一系列不利因素及风险的影响。

3、公司 ADC 药物研发资金需求相关的不利因素及风险

新药研发主要包括发现或筛选候选药物、临床前研究、临床试验等多个环节,各个环节均需要大量的资金投入,新药上市后的生产及后续商业化推广亦离不开资金投入。根据规划,公司将持续推进包括 ADC 药物在内的现有研发项目,并计划开展全球临床试验,因此未来仍需持续而大量的研发投入。如果未来公司研发投入大幅增加,导致公司资金无法满足研发需求,而公司也未能及时通过计划的融资渠道获得足够的资金,公司可能面临流动性风险,从而影响在研产品的开发及后续的商业化,进而损害公司的业务发展。

4、公司 ADC 药物尚处于临床早期相关的不利因素及风险

公司目前未有 ADC 药物获批上市,进展最快的双抗 ADC 药物 BL-B01D1 目前处于 II 期临床研究中,单药 ADC 药物 BL-M02D1、BL-M07D1 处于 I 期临床研究中,在整个创新药物的开发环节中尚处于早期或早中期。早期的试验结果无法预测和保证最终的临床试验结果,因此最终可能会出现临床试验结果不佳的情况,包括疗效或安全性等相关指标未达到预设目标,无法证明药物对于相关适应症的安全有效性,从而无法进行新药上市许可申请,或需调整临床试验方案、增加额外的临床试验,或经方案调整后临床试验结果仍未能满足药品上市许可申请之要求,进而可能导致项目完成时间延长或者项目失败。

(六)根据公司披露的业绩快报,公司 2022 年归母净利润为-28,606.72 万元且期末净资产为 93,019.49 万元,请结合公司近年来营业收入持续下滑且持续亏损的业绩情况、财务状况、在手资金、研发人员安排等,充分披露并提示一旦相关 ADC 药物研发失败可能对公司其他在研项目推进、公司持续经营能力所产生的重大不利影响,并披露公司在应对相关损失、保障其他在研项目进度等方面拟采取的具体应对措施

1、公司近年来经营业绩、财务状况等情况

近几年公司营业收入减少且持续亏损的主要原因系公司主要产品线受国家集采的影响市场竞争加剧,同时叠加新冠使入院患者以及前往药店购买药品人数减少导致销售收入减少;此外公司大力推进创新生物药和高端化学药在研项目,亦使得相关研发费用大幅增加。截至 2023 年 2 月 28 日,公司的账面资金约为 7.9 亿元;另有约 1.7 亿元的银行授信额度尚未使用。

2、公司研发人员安排

公司已建立了全球一体化的研发架构,在中美两地均设有研发中心。成都研发中心主要负责国际领先的创新生物药的后续开发,以及国内高端化学药的研发,主要包括临床前药理毒理评价、中试放大工艺及质量研究、临床研究等环节;美国西雅图研究中心主要负责国际领先的创新生物药的前端开发研究工作,包括抗体发现、抗体工程构建、初步高通量抗体筛选和进一步人源化、选择和优化等环节。截至 2022 年 6 月,公司拥有研发人员 476 人,占公司全体员工总数 24.17%。其中,涉及抗体药物、ADC 药物、融合蛋白药物等创新药研发人员数量分别为 403 人,占公司全体员工总数为 20.47%,为相关项目的研发提供了有力保障。本次募投增加 ADC 药物项目投资金额不会涉及研发人员安排的重大变化,不会影响公司其他在研项目的正常推进。

3、ADC 药物研发失败产生的重大不利影响

创新药研发至商业化过程漫长,公司主要在研的 ADC 药物处于 II 期或 I 期临床试验阶段,上述阶段属于创新药研发环节的早期或早中期。早期的试验结果无法预测和保证最终的临床试验结果,包括疗效或安全性等相关指标未达到预设目标,无法证明药物对于相关适应症的安全有效性,从而无法进行新药上市许可申请,或需调整临床试验方案、增加额外的临床试验,或经方案调整后临床试验结果仍未能满足药品上市许可申请之要求,进而可能导致项目完成时间延长或者项目失败。因此,尽管相关 ADC 候选药物已在临床前体内外的多项试验和初步的 I 期或 I/II 期临床试验中体现出良好的肿瘤治疗效果,但可能无法预测最终良好的安全性和疗效。

另一方面,由于公司的单抗 ADC 药物 BL-M07D1、BL-M02D1 尚处于临床 I 期阶段,这些 ADC 药物可能存在因各种情形导致成药性较差或难以成药的情况,包括因未能针对相关靶点设计出合理的药物分子而导致药物不具有良好的 PK 特性、或现有药物生产工艺难以在大规模生产条件下生产出成本可控且符合监管要求的药物分子、或在临床 I 期阶段出现未预见的安全性问题而导致无法找到安全有效的 II 期推荐剂量(RP2D)等。综上,相关 ADC 药物受临床试验、成药性、商业化等多方面因素的影响,存在研发失败的风险;而由于 ADC 项目将占据公司相对较多的设备、资金、科研人员等研发资源,因而如若其研发失败,则可能会对公司在研管线的推进、研发平台的搭建、日常生产经营等造成重大不利影响。

4、公司在应对相关损失、保障其他在研项目进度等方面拟采取的具体应对措施

公司的 ADC 药物,尤其是双抗 ADC 药物在临床研究中,表现出优异的临床疗效,部分药物、部分适应症已表现出可向支持上市关键注册性临床推进的突破性疗效。目前,公司正在积极推进双抗 ADC 单药的 2 项单臂及 3 项随机对照关键注册临床研究与 CDE 的沟通交流申请,预计将很快进入注册性临床研究阶段。公司将继续把好临床关,与临床研究者设计更加科学合理的临床方案,提高相关药物获批的可能性;同时公司也将寻求授权许可的可能性,使得临床风险共担。

另一方面,公司拟通过采取多种措施,应对 ADC 项目研发失败或不及预期导致的潜在损失,以保障其他在研项目的研发进度。除了以募集资金投入相关在研项目外,公司还将通过企业原有的化学药板块继续自我输血,公司目前拥有近 200 个化药制剂注册批件,3 个品种 9 个规格已通过仿制药一致性评价,另有 6 个品种(含 8 个规格)为国内首仿品种以及 2 个独家品种;此外,目前公司尚有银行授信额度约 1.7 亿元。公司在研的创新生物药品种及相关的研发平台,有望通过授权许可等方式获得外部的资金;如果后续临床进展顺利数据出色,也会适时考虑进一步通过资本市场支持临床试验,尽快实现商业化。

(七)独立董事逐项发表意见

1、本次增加 ADC 药物项目投资金额不涉及研发人员安排的重大变化,不会影响公司其他在研项目的正常推进;

2、BL-B01D1 单药较之于竞品,在临床前和临床研究中展现出优秀的稳定性、肿瘤杀伤效应和安全性,同时在非小细胞肺癌和鼻咽癌后线患者中,表现出可向支持上市关键注册性临床推进的突破性疗效,公司已向 CDE 提交单药关键注册性临床的沟通交流申请,因此增加 BL-B01D1 单药临床研究项目作为募投子项目具有合理性与可行性;

3、BL-M07D1、BL-M02D1 与 BL-B01D1 共享同一个 linker-payload 平台,临床前研究中在稳定性、肿瘤杀伤效应等方面优于竞品,在临床上均表现出了强烈的有效性信号,因而新增 BL-M07D1、BL-M02D1 单药 Ia/Ib 期临床研究项目作为募投子项目具有合理性与可行性;

4、公司已在回复中充分披露和提示 ADC 药物研发所面临的不利因素及风险、以及 ADC 药物研发失败可能对公司其他在研项目推进、公司持续经营能力所产生的重大不利影响和相关风险。

(八)持续督导机构逐项发表核查意见

针对上述事项,持续督导机构执行了以下程序:

1、取得公司对于 ADC 在研项目研发规划、资金需求、募投项目变更前后差异情况的说明文件;

2、取得公司花名册,获得公司关于各子公司及部门的职能的说明文件;

3、取得公司关于 ADC 药物研发进展的说明文件,取得公司 ADC 药物临床前和临床研究结果的相关文件,获取并查阅公司 ADC 药物临床试验批件、临床入组登记表、患者肿瘤评估报告、CDE 沟通相关文件,了解各在研项目的进展情况;

4、获取并查阅公司近三年审计报告,了解公司财务状况、在手资金情况、经营情况;

5、获取公司在应对相关损失、保障其他在研项目进度等方面拟采取的具体应对措施相关文件;

6、查阅了抗肿瘤药物相关报道、行业政策和行业研究等资料。

经核查,持续督导机构认为:

1、本次增加 ADC 药物项目投资金额不涉及研发人员安排的重大变化,不会影响公司其他在研项目的正常推进;

2、公司新增 BL-B01D1 单药临床研究项目作为募投项目子项目,是基于其在临床前和临床研究中展现出优秀的稳定性、肿瘤杀伤效应和安全性,同时在非小细胞肺癌和鼻咽癌后线患者中,表现出可向支持上市关键注册性临床推进的突破性疗效,且目前公司已向 CDE 提交单药关键注册性临床的沟通交流申请,因而具有合理性和可行性;

3、公司新增 BL-M07D1、BL-M02D 单药 Ia/Ib 期临床研究项目作为募投项目子项目,主要其与 BL-B01D1 共享同一个 linker-payload 平台,临床前研究中在稳定性、肿瘤杀伤效应等方面优于竞品,在临床上均表现出了强烈的有效性信号。新增使用募集资金投入该等项目可丰富公司的临床 ADC 产品线,巩固公司在 ADC 领域的优势地位,因而具有合理性与可行性;

4、公司已在回复中充分披露和提示 ADC 药物研发所面临的不利因素及风险、以及 ADC 药物研发失败可能对公司其他在研项目推进、公司持续经营能力所产生的重大不利影响和相关风险。

五、请你公司持续督导机构结合在募投项目确定、推进及变更过程中所做的工作,说明是否根据相关规定履行了募集资金使用和管理的保荐职责和持续督导义务。

持续督导机构在公司本次募投项目的实施、推进及变更过程中,所做的主要工作如下:

1、查阅并取得公司募投项目前期立项文件和可行性分析报告;

2、查阅并取得公司推进募投项目过程签订的相关合同等资料;

3、查阅医药行业研究报告、行业政策文件等资料;

4、查阅并取得公司的募集资金鉴证报告、募集资金专户银行对账单、募集资金使用台账、合同发票等资料,对募集资金使用和管理进行持续督导;

5、查阅公司调整募集资金投资项目拟投入募集资金金额、变更部分募投项目子项目等相关公告以及董事会决议、监事会决议、独董意见等相关资料,并发表核查意见;

6、查阅了公司就募投项目的实施、推进等情况出具的说明文件及相关财务资料;

7、对募投项目进行了现场核查,了解了公司产品的市场情况。

综上,持续督导机构已根据相关规定履行了募集资金使用和管理的保荐职责和持续督导义务。

六、上网公告附件

(一)《四川百利天恒药业股份有限公司独立董事关于上海证券交易所问询函回复的独立意见》

(二)《安信证券股份有限公司关于上海证券交易所<关于对四川百利天恒药业股份有限公司变更部分募投项目子项目事项的问询函>的核查意见》

四川百利天恒药业股份有限公司
董事会
2023 年 3 月 30 日

证券代码:600255 证券简称:鑫科材料 编号:临 2023-019

安徽鑫科新材料股份有限公司关于为控股子公司提供担保的公告

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个别及连带责任。

重要内容提示:

● 被担保人名称:芜湖鑫仁电缆有限公司(以下简称"鑫仁电缆")

● 本次担保金额及已实际为其提供的担保余额:本次安徽鑫科新材料股份有限公司(以下简称"鑫科材料"或"公司")为鑫仁电缆提供担保人民币 500 万元。截至本公告日,公司实际为鑫仁电缆提供的担保余额为 500 万元(含此次签订的担保合同人民币 500 万元)。

● 本次是否有反担保:否

● 对外担保逾期的累计数量:公司不存在逾期担保事项。

● 特别风险提示:截至本公告日,公司及控股子公司对外担保总额为 155,205 万元(含此次签订的担保合同人民币 500 万元),占公司 2022 年度经审计归属于母公司所有者净资产的 110.22%。请投资者充分关注担保风险。

一、担保情况概述

2023 年 3 月 28 日,公司与芜湖扬子农村商业银行股份有限公司(以下简称"扬子银行")签署了《保证合同》,为鑫仁电缆与扬子银行签订的《流动资金借款合同》(合同编号:0781051220230008)提供连带责任保证,担保金额为不超过人民币 500 万元。保证期间为三年,上述担保不存在反担保。

截至本公告日,公司实际为鑫仁电缆提供的担保余额为 500 万元(含此次签订的担保合同人民币 500 万元)。

上述担保事宜已经公司八届十八次董事会和 2021 年年度股东大会审议通过。

二、被担保人基本情况

1、企业名称:芜湖鑫仁电缆有限公司

2、注册资本:壹仟万圆整

3、经营范围:电线电缆、电工材料开发、生产、销售;使用Ⅱ类射线装置(凭辐射安全许可证经营)。(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)。

4、法定代表人:吴龙

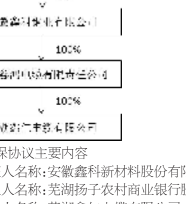
5、注册地址:安徽省芜湖市鸠江区安徽芜湖鸠江开发区永安路 88 号

6、财务状况:

单位:人民币 万元

	2021 年 12 月 31 日(经审计)	2022 年 12 月 31 日(经审计)
资产总额	1,226.96	1,937.81
负债总额	34.47	577.42
净资产	1,192.49	1,360.39
资产负债率	2.81%	29.80%
	2021 年度	2022 年度
营业收入	1,410.51	2,315.10
净利润	192.49	167.90

7、股权结构:



三、担保协议主要内容

1、保证人名称:安徽鑫科新材料股份有限公司

2、债权人名称:芜湖扬子农村商业银行股份有限公司

3、债务人名称:芜湖鑫仁电缆有限公司

4、担保最高债权额:500 万元

5、担保方式:连带责任保证

6、担保期限:三年

7、保证范围:主合同项下全部债务,包括但不限于全部本金、利息(包括罚息)、违约金、赔偿金、债务人应向甲方支付的其他款项、甲方为实现债权与担保权利而发生的费用(包括但不限于诉讼费、仲裁费、财产保全费、保全担保费、执行费、评估费、拍卖费、律师费等)。

8、合同的生效:本合同经各方当事人签名并盖章(若当事人为自然人应签名并按手印)之日起生效。

四、担保的必要性和合理性

本次担保事项系为满足子公司业务发展及生产经营的需要,有利于子公司的持续发展,符合公司整体利益和发展战略,具有必要性。本次担保对象为公司控股子公司鑫仁电缆,公司能对其经营进行有效管理,及时掌握其资信情况、履约能力,担保风险可控。本次担保不会对公司的正常经营和业务发展造成不利影响,不存在损害公司及股东利益的情形。

五、董事会意见

经公司八届十八次董事会和 2021 年年度股东大会审议通过,同意公司及控股子公司根据实际经营需要在人民币 220,000 万元额度范围内为公司及控股子公司向金融机构(包括但不限于银行、融资租赁公司等)融资提供担保(包括母子公司之间、子公司之间相互提供的担保,不包括为合并报表范围外的其他企业提供的担保),担保期限为自股东大会审议通过之日起三年。

公司独立董事发表意见如下:公司调整对外提供担保事项系为满足公司及子公司正常生产经营中的实际资金需要,上述担保的风险在可控范围之内,不存在损害公司及股东,特别是中小股东利益的情况。

六、累计对外担保数量及逾期担保的数量

本次公司为鑫仁电缆提供担保人民币 500 万元。截至本公告日,公司及控股子公司经股东大会审议通过可在人民币 235,000 万元额度范围内对外提供担保(其中:公司及控股子公司之间相互提供担保额度为人民币 220,000 万元,公司及控股子公司通过银行授信为鑫科铜业客户提供买方信贷担保额度人民币 15,000 万元),占公司 2022 年度经审计归属于母公司所有者净资产的 166.89%。

公司及控股子公司不存在逾期担保事项。

七、备查资料

1、《保证合同》;

2、鑫仁电缆 2022 年度财务报表。

特此公告。

安徽鑫科新材料股份有限公司董事会
2023 年 3 月 30 日