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期临床探索入组患者较少,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,同时叠加新冠使人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就较长的基础上,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。

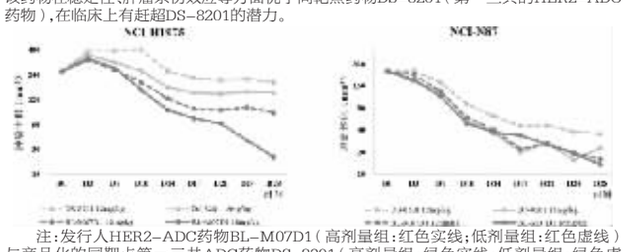
以上数据表明,BL-B01D1单药,在非小细胞肺癌和鼻咽癌后线患者中,已表现出可向支持上市关键注册性临床推进的突破性疗效。目前,基于CDE发布的《单臂临床试验设计用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》,公司正在积极推进该ADC单药的2项单臂及3项随机对照关键注册临床研究与CDE的沟通交流申请,预计2023年3月底至4月初与CDE开展沟通交流。

(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。

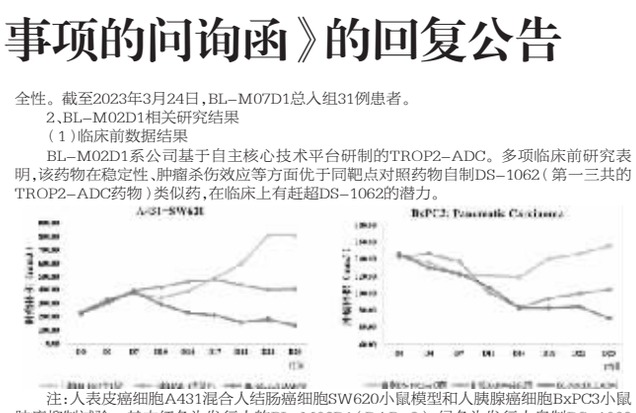
(2)临床数据结果

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