

前沿生物药业（南京）股份有限公司

关于 2021 年年度报告的信息披露监管问询函的回复 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。

前沿生物药业（南京）股份有限公司（以下简称“公司”或“前沿生物”）于 2022 年 5 月 11 日收到上海证券交易所下发的《关于前沿生物药业（南京）股份有限公司 2021 年年度报告的信息披露监管问询函》（上证科创公函【2022】0084 号），公司就函件关注的相关问题逐项进行了认真的核查落实，现就函件相关问题回复如下：

问题 1

年报披露，公司 2021 年营业收入为 4,050.29 万元，同比下滑 13%；净利润为-26,526.94 万元，同比增亏 13%。公司收入主要来自核心产品艾可宁，主要用于治疗艾滋病经治患者，每周注射 1 次。国内方面，艾可宁纳入医保后销量同比增长 59.75%，毛利率为-30.44%。其中，艾可宁在直销模式下收入为 129.51 万元，毛利率为 37.99%；在经销模式下收入为 3,920.78 万元，毛利率为-32.7%。海外方面，艾可宁已在厄瓜多尔、柬埔寨等国家获批上市但未实现海外销售。公开信息显示，卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液已于 2021 年在国内提交上市申请，上述产品组成的艾滋病治疗方案，可实现每月注射 1 次的长效治疗。请公司补充披露：（1）表格列示近两年艾可宁的销量、单价、前五大客户（按销售终端）名称及对应销售金额，分析变化趋势及原因；（2）艾可宁毛利率为负的原因，两种销售模式下毛利率存在较大差异的原因；（3）艾可宁在境外获批后未取得销售收入的原因，未来在海外市场拟采取的销售战略；（4）卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液在国内外申报上市对艾可宁市场竞争力的预计影响，并在年报中补充专项风险提示。

请公司保荐机构瑞银证券有限责任公司就上述问题发表意见，请公司年审会计师毕马威华振会计师事务所（特殊普通合伙）对上述问题中的财务部分发表意

见。

回复：

一、公司补充披露

(一)表格列示近两年艾可宁的销量、单价、前五大客户（按销售终端）名称及对应销售金额，分析变化趋势及原因

1、近两年艾可宁的销量、单价变化情况

2020 年度及 2021 年度，艾可宁销量和单价情况如下：

项目	2021 年度	2020 年度	变动比例 (%)
平均销售单价 (元/支)	362	666	-45.62%
艾可宁销售量 (支)	111,834	70,007	59.75%

注：平均销售单价=艾可宁年度销售收入/年度销售量

2020 年 12 月，艾可宁通过谈判方式纳入国家医保目录，并于 2021 年 3 月 1 日起执行医保支付价格，降价幅度为 46.37%，大幅降低了患者购药的经济负担。

2020 年度，艾可宁的平均不含税销售单价为 666 元/支。2021 年度，自艾可宁纳入国家医保目录后，艾可宁的平均不含税销售单价为 362 元/支，降价幅度为 45.62%，与终端零售价格的降幅基本一致。

公司依托艾可宁被纳入国家医保目录及产品的独特技术优势，持续开展学术推广活动，积极推进业务发展。2021 年度，公司艾可宁销量大幅提升，全年累计销售 11.18 万支，同比增长 59.75%。

2、近两年艾可宁的前五大终端客户及对应销售金额变化情况

2020 年度及 2021 年度，艾可宁的前五大终端客户及对应销售金额情况如下：

年份	销售艾可宁的前五大终端客户	销售金额 (元)
2021 年度	客户 1	4,381,530
	客户 2	3,187,819
	客户 3	2,461,306
	客户 4	1,662,359
	客户 5	1,245,140
	合计	12,938,154
2020 年度	客户 1	4,517,959
	客户 2	3,788,719
	客户 3	2,316,253
	客户 4	2,318,917

年份	销售艾可宁的前五大终端客户	销售金额（元）
	客户 5	1,299,979
	合计	14,241,827

注 1：销售金额=公司平均销售单价*终端销售数量

注 2：上表中 2020 年度客户 5 与 2021 年度客户 3 为同一客户

3、变化趋势及原因

2020 年-2021 年期间，国内新报告及在治 HIV 感染人数继续增加，国家新版医保药品目录于各地逐渐落地执行。公司继续加强核心产品艾可宁的市场推广工作，不断拓展新市场，覆盖区域及销售终端数量持续扩大，同时加强人才队伍建设、建立健全商业模式，因此艾可宁的销量呈稳步上升的态势。

2021 年公司继续加大市场开发力度，在国家医保药品目录执行的基础上加快市场覆盖，全年新开发医疗机构终端超过 80 家，新开发 DTP 药房超过 40 家。通过多种形式学术推广使得艾可宁销量迅速增长，在整体业务中前五大终端客户的销售占比有所下降，重点市场与潜力市场业务共同发展、更加均衡。

(二)艾可宁毛利率为负的原因，两种销售模式下毛利率存在较大差异的原因

1、艾可宁毛利率为负的原因

项目	变动比例（%）
平均销售单价（元/支）	-45.62%
平均单位成本（元/支）	-13.08%
艾可宁销售量（支）	59.75%

2021 年度，艾可宁毛利率为-30.44%，其中经销模式下毛利率为-32.7%。毛利率为负的原因主要系：1）2021 年度，艾可宁纳入国家医保目录后销售价格大幅降低，导致公司平均销售价格降幅为 45.62%；2）营业成本中无形资产摊销金额较大，2021 年度该部分金额为 1,851.83 万元，占当期营业成本的比例为 35.05%；3）当前销售规模较小，固定成本摊销较大，单位成本的下降幅度小于销售单价的下降幅度，暂时还没有形成规模效应。

2、两种销售模式下毛利率存在较大差异的原因

2021 年度，艾可宁在直销模式下实现销售收入 129.51 万元，其中主要为

2021年2月销售至某政府客户的销售收入88.49万元，由于公司于2021年3月开始执行医保价格，因此该批次药品销售时仍按终端零售价格992元/支进行销售，因此拉高了整体的毛利率水平，导致2021年直销模式与经销模式下毛利率存在较大差异。

该笔业务为执行医保价格前后的暂时性价格差异，正常情况下，直销模式和经销模式两种销售模式下毛利率差异较小。

(三)艾可宁在境外获批后未取得销售收入的原因，未来在海外市场拟采取的销售战略

1、艾可宁在境外获批后未取得销售收入的原因

新冠疫情在全球的大流行对抗HIV药物的销售都产生了一定的负面影响。在厄瓜多尔及柬埔寨，主要通过政府拨款对抗HIV药物进行采购，近两年当地政府花费较大财力对抗新冠疫情，对采购抗HIV药物的新增拨款较少，因此对艾可宁在海外市场的销售、推广造成较大不利影响。

2021年3月，公司收到艾可宁在厄瓜多尔的注册批准，和当地经销商积极推进产品上市的准备工作，包括学术推广及医生教育、争取艾可宁被纳入医保等。报告期内，厄瓜多尔临床专家参加了关于艾可宁临床应用的第一次国际咨询委员会交流并给予高度认可；公司通过经销商对厄瓜多尔的患者群体开展了新型抗病毒治疗方案的患者教育活动。截至2022年1月5日，厄瓜多尔已累计确诊新冠肺炎病例553,201人，当地投入大量精力对抗新冠疫情，对艾可宁的产品销售产生不利影响；此外，政府换届也使艾可宁被纳入医保项目进展迟滞。

2021年9月，公司收到艾可宁在柬埔寨的注册批准。新冠疫情在柬埔寨的流行使得过去两年政府没有新增拨款用于抗HIV新药的采购。

一旦疫情缓解，公司和当地经销商将积极与政府卫生部门、临床医生进行沟通，推进艾可宁在当地的采购和使用。

2、公司在海外市场拟采取的销售战略

公司通过与海外经销商合作的方式，开展艾可宁在发展中国家的上市注册报批、销售工作。截至本报告披露日，艾可宁已在厄瓜多尔、柬埔寨、阿塞拜疆注册获批；已累计向8个国家提交药品注册申请；已向马来西亚药监局提交PIC/S GMP认证申请，并顺利完成境外远程审计工作，PIC/S认证通过后，将有助于推

进艾可宁在 PIC/S 成员国及地区的产品注册工作。PIC/S 认证, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 是由不同国家和地区间药品检查机构组成的国际药品检查领域的权威机构, PIC/S 成员国及地区之间执行 GMP 符合性检查互认, GMP 符合性检查是药品注册上市的必要条件之一。

公司海外业务团队积累了艾可宁全球品牌指南和学术推广培训资源, 通过组织及参与具有国际影响力的学术活动, 巩固艾可宁的国际学术地位, 提升公司品牌的国际影响力, 为未来海外销售提前铺垫。报告期内, 公司组织召开了关于抗 HIV 长效注射制剂临床应用的第一届国际市场专家交流会议, 包含了 8 个国家 (中国、南非、巴西、泰国、马来西亚、菲律宾、厄瓜多尔和俄罗斯) 的 17 名专家参会, 研讨艾可宁的三期临床结果及在中国的临床应用案例; 艾可宁 III 期临床试验结果在第 11 届国际艾滋病协会艾滋病科学大会 (IAS) 发布; 艾可宁用于高病毒载量住院危重艾滋病患者的队列研究数据在第 18 届欧洲艾滋病大会 (EACS) 发布。

公司将持续推进艾可宁在目标推广国家的药品注册、市场开拓、学术推广和销售工作。近两年, 全球新冠疫情对艾可宁的推广销售产生了负面影响, 一旦疫情得到明显缓解或消失, 公司将会加大产品推广力度, 预计海外市场的开拓可以取得更明显的成效; 公司也将持续评估已合作海外经销商的市场推广能力, 并积极接触新的经销商, 以确保与公司达成合作的经销商能够真正为公司在海外注册与市场推广中发挥作用。

(四)卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液在国内外申报上市对艾可宁市场竞争力的预计影响, 并在年报中补充专项风险提示

1) 卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液在国内外申报上市对艾可宁市场竞争力的预计影响

艾可宁与卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液组合疗法, 在药物作用机制、适应症、适用人群及商业化区域等方面均存在一定差异, 具体分析如下:

产品	艾可宁 (注射用艾博韦泰)	卡替拉韦注射液+利匹韦林注射液 组合疗法
药物作用机制	融合抑制剂	整合酶抑制剂+非核苷逆转录酶抑制剂

适应症	适用于已经接受过其他多种抗逆转录病毒药物治疗，仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者	适用于 HIV-1 病毒学抑制处于稳定阶段（HIV-1 RNA<50 拷贝/mL）、无治疗失败史、对卡替拉韦或利匹韦林均无已知或疑似耐药性的 HIV-1 感染患者
患者群体	病毒抑制未达标、合并肺结核、合并肿瘤、围手术期等 HIV 感染者 肝肾功能异常患者、耐药患者等	不适用于有 HIV 治疗失败历史及耐药的患者； 具有潜在的药物相互作用风险（如与抗惊厥药物、抗结核药物、糖皮质激素、部分抗生素及精神药物的禁用）；
商业化区域	艾可宁的市场定位主要聚焦中国及其他发展中国家 中国、厄瓜多尔、柬埔寨、阿塞拜疆已获批上市 公司计划覆盖亚洲、非洲、欧洲及南美洲等地区的逾 60 个发展中国家，已累计提交 8 个国家的药品注册上市申请	2020 年，首先在加拿大获批上市 欧盟委员会（EC）及美国 FDA 审批上市 在中国已提交上市申请，尚未获批上市

1、药物作用机制不同

艾可宁，是全球首个获批上市的长效、注射融合抑制剂，靶点为 HIV 病毒的膜蛋白 GP41，作用于 HIV 病毒感染的第一环节，每周给药一次，能有效阻断病毒进入人体免疫细胞。艾可宁具有用药频率低、起效快、耐药屏障高、安全性高、副作用小等特点。

卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液，每月或每 2 个月给药一次，是由二种已上市药物组合形成的长效组合疗法，包括整合酶抑制剂卡替拉韦 (Cabotegravir) 及非核苷逆转录酶抑制剂利匹韦林 (Rilpivirine)。

2、适用人群不同

艾可宁，适用于已经接受过其他多种抗逆转录病毒药物治疗，但仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者。

卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液，获批的适应症为维持疗法，适用于病毒学抑制处于稳定阶段（HIV-1 RNA<50 拷贝/mL）、无治疗失败史、对卡替拉韦或

利匹韦林均无已知或疑似耐药性的HIV-1感染患者。

因此，艾可宁适用于经治失败的HIV感染者，主要包括住院重症、合并结核、肿瘤等合并症、肝肾功能异常、发生耐药的患者；卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液不适用于治疗失败的HIV患者。

3、总结

根据上表列示的分析，卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液与艾可宁获批的主要目标推广人群没有重合的情况，不存在直接竞争的关系；在药物作用机制、适应症、商业化区域等方面也均有不同，因此，卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液在国内外申报上市对艾可宁的潜在竞争影响较小。

未来，随着更多抗 HIV 新药在国内外的上市，艾可宁的竞争环境将更趋复杂，对艾可宁的市场推广及销售产生一定影响。

2) 年报中补充专项风险提示

公司已在 2021 年年度报告之“第三节 管理层讨论与分析”之“四、风险因素”之“(四) 经营风险”补充披露如下：

“2、艾可宁竞争环境持续加剧的风险

卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液组合疗法，2020 年在加拿大获批上市；截至本报告披露日，已经在欧盟委员会（EC）及美国 FDA 审批上市，在中国已提交上市申请，尚未获批上市。

卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液与艾可宁获批的主要目标推广人群没有重合的情况，不存在直接竞争的关系；在药物作用机制、适应症、商业化区域等方面也均有不同，因此，卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液在国内外申报上市对艾可宁的潜在竞争影响较小。未来，随着更多抗 HIV 新药在国内外的上市，艾可宁的竞争环境将更趋复杂，对艾可宁的市场推广及销售产生一定影响。”

问题 2

年报披露，公司期末在建工程余额为 5.82 亿元，较期初增长 164%，占总资产的 23%。在建工程主要为艾可宁的制剂及原料药产线，工程进度均已过半。其中，制剂产线规划产能为 250 万支/年；公司现有产能为 18 万支/年，2021 年产量为 14.2 万支，产能利用率为 79%。请公司补充披露：（1）在建工程是否符合

转固条件及预计转固时间；（2）结合艾可宁及相关竞品在艾滋病经治患者中的渗透率、公司产能利用率情况，分析艾可宁国内外市场空间较上市前是否发生重大变化；（3）结合在建产线的产能与现有市场空间的匹配情况，分析相关在建工程可行性是否发生重大变化，是否存在减值风险；（4）在建工程中，原料药产线已收到四川、齐河政府产业项目支持资金 1.98 亿元并计入长期应付款，结合前述问题分析相关政府支持资金是否存在退还风险。

请公司保荐机构瑞银证券有限责任公司就上述问题发表意见，请公司年审会计师毕马威华振会计师事务所（特殊普通合伙）对上述问题中的财务部分发表意见。

回复：

一、公司补充披露

（一）在建工程是否符合转固条件及预计转固时间

报告期末，公司未转固定资产的在建工程项目主要为艾可宁的制剂及原料药产线。截止 2021 年 12 月 31 日，各项目尚未完工，处于正常施工状态，未达到预计可使用状态，因此不符合转固条件。

各项目相关详细内容如下：

项目名称	开工日期	预计转固时间	建设进展	预计投产转固时点
年产 1000 万支注射用艾博韦泰项目（一期）	2020 年 8 月	2023 年	一期土建收尾，设备调试安装	待获得药品生产质量管理规范符合性检查通知当月转固
四川前沿生产基地建设项目	2019 年 9 月	2023 年	主体厂房已经建设完成，设备调试安装	待获得药品生产质量管理规范符合性检查通知当月转固
齐河前沿生产基地建设项目	2019 年 11 月	2023 年	主体结构基础大部分完工	待获得药品生产质量管理规范符合性检查通知当月转固

（二）结合艾可宁及相关竞品在艾滋病经治患者中的渗透率、公司产能利用率情况，分析艾可宁国内外市场空间较上市前是否发生重大变化

我国抗 HIV 药物以口服药物为主，包括单药口服片剂及复合口服片剂，均需每日服药；艾可宁，是国内唯一的长效抗 HIV 融合抑制剂，每周给药一次，是对

现有口服药物的补充和提升，在药物作用机制及给药频次上无直接竞品。

2021 年度，艾可宁的销售收入主要来自定点治疗医院的住院部患者（病毒抑制未达标、合并肺结核、合并肿瘤、围手术期等 HIV 感染者），公司已覆盖全国 28 个省的 200 余家 HIV 定点治疗医院，艾可宁在重点目标医院住院患者中的渗透率达 10%~20%，在医保政策落地较早、重症及 HIV 合并机会性感染患者较多的目标医院，住院患者渗透率可达 30%或以上，但在国内目标住院患者群体中的整体渗透率仍有较大提升空间，公司将持续开拓目标人群市场。

2021 年度，艾可宁在定点治疗医院门诊患者（肝肾功能异常患者、耐药患者）中实现的销售收入占比不断提升，但在门诊患者中的总体渗透率仍处于较低水平，未来公司将充分利用医保双通道的政策优势，提高在门诊患者中的渗透率。

2021年度，艾可宁实现产品销量约11.1万支，同比增长约60%，公司现有南京生产基地理论最大产能为18万支/年，2021年实际产量为14.2万支，产能利用率为79%。14.2万支的实际产量，为充分利用现有生产条件后所能生产的最大产量，公司2021年的实际产能利用率已达到100%。

结合，上述艾可宁在国内已实现的销售及患者渗透情况，艾可宁在中国及其他发展中国家的目标推广患者人数估算如下：

目标市场	HIV 感染者总数	接受治疗的 HIV 患者数	艾可宁目标患者群体	艾可宁目标患者人数
中国	约 114 万人	近 100 万人	住院患者（病毒抑制未达标、合并肺结核、合并肿瘤、围手术期等 HIV 感染者） 门诊患者（肝肾功能异常患者、耐药患者等）	约 58 万人
亚洲、非洲、欧洲及南美洲的逾 60 个发展中国家	约 1,500 万人	近 900 万人	住院患者（病毒抑制未达标、合并肺结核、合并肿瘤、围手术期等 HIV 感染者）	约 130 万人

数据说明：

1、国家卫健委公布，截至 2021 年 10 月底，我国现存艾滋病感染者 114 万例；根据中国疾控中心数据，截至 2018 年末，国内 HIV 病毒携带人数约为 125 万人。因相关部门暂未更新截至 2021 年末的最新数据，艾可宁在国内的目标患者人群总数，为基于 2018 年数据进行的估算，可能与实际情况存在一定的差异。

2、根据 UNAIDS，截至 2018 年末，发展中国家的 HIV 携带者约为 3,376 万人。因相关部门暂未更新截至 2021 年末的最新数据，艾可宁在目标发展中国家的目标患者总数，为基于 2018 年数据进行的估算，可能与实际情况存在一定的差异。

综上，公司依据艾可宁的产品竞争优势，制定了差异化的商业化市场区域及目标推广人群，在目标推广人群中无替代关系的直接竞争产品，并在细分治疗领域中具有一定用药不可或缺性，艾可宁国内外市场空间较上市前未发生重大变化。

(三)结合在建产线的产能与现有市场空间的匹配情况，分析相关在建工程可行性是否发生重大变化，是否存在减值风险

相关在建工程可行性未发生重大变化，不存在减值风险，分析如下：

公司现有制剂理论最大产能为 18 万支/年，现有的原料药产能与制剂产能基本匹配。公司募投项目南京制剂生产基地一期产线规划产能为 250 万支/年，如全部用于艾可宁生产，与前述市场空间匹配。四川前沿生产基地与齐河前沿生产基地原料药产线一期规划产能均为 125 公斤/年，各生产基地均按计划有序进行施工建设，在建产线产能与市场空间匹配，不足产能将由 CMO 弥补，预计将来制剂与原料药产能过剩的风险较低，产线按计划建设完成并正式投产后能取得良好的经济绩效。

此外，艾可宁为抗病毒药物、长链多肽类产品，公司围绕艾可宁推进药品制剂、原料药生产基地的建设，现有及在建的生产基地及产线，可供多肽类药物及小分子药物的原料药及制剂的 GMP 生产。公司在研管线中，FB2001 为抗病毒药物、FB6001 及 FB4001 均为多肽类产品，在研产品的原料药通过 GMP 符合性验证后，现有的在建产线，通过部分生产设备的调整，也可为前述在研产品的关键性临床及后续的商业化提供必不可少的产能支持。因此，相关在建工程可行性没有发生重大变化，不存在减值风险。

(四)在建工程中，原料药产线已收到四川、齐河政府产业项目支持资金 1.98 亿元并计入长期应付款，结合前述问题分析相关政府支持资金是否存在退还风险

四川、齐河政府产业项目支持资金 1.98 亿元主要用于支持前沿生物四川产

业基地、前沿生物齐河产业基地 2 个项目建设。资金按照项目开工建设、固定资产达标、竣工分批次拨付。截至目前，2 个产业基地均基本按投资协议规定时间节点完成建设目标、达成相应要求，政府根据项目投资进度、建设规模，按规定程序给予项目扶持。

根据会计处理的谨慎性原则，公司将政府补助的 1.98 亿元计入长期应付款科目。公司就项目规划与建设情况与当地一直保持良好沟通，并受到当地政府的大力支持。结合在建工程的建设情况、产品市场空间，基于与四川、齐河产业项目所在地政府相关部门主要负责人的沟通与访谈，在建主体工程进展良好，即使将来项目实际进度与协议约定存在部分差异，当地政府也会与公司通过友好协商解决。因此，公司将政府补助退回的风险较小。

问题 3

年报披露，公司 2021 年研发费用为 1.72 亿元，同比增长 24%，其中第三方研发服务费为 9,952.85 万元，占研发费用的 58%，同比增长 27%。在研项目中，艾可宁+3BNC117 联合疗法临床研发项目，累计投入募集资金 1.07 亿元，包括维持、免疫、多重耐药三个子项目，目前正在中、美进行临床 II 期试验，招股说明书预计上述项目将于 2021 年下半年进入临床 III 期；新型透皮镇痛贴片 AB001 临床研发项目，累计投入募集资金 2,124.61 万元，于 2020 年 3 月完成中国桥接 I 期临床试验。报告期内，公司新增 3 项研发管线，分别是新冠治疗药物 FB1002、长效降血脂治疗药物 FB6001 以及骨质疏松治疗药物 FB4001。请公司补充披露：

(1) 截至目前，艾可宁+3BNC117 项目三个子项目在中、美及其他临床中心的患者入组、给药情况，预计完成临床 II 期的具体时间，研发进度与招股说明书估计进度的差异原因以及对公司的影响；(2) 分析艾可宁+3BNC117 项目相关竞品在境内外申请上市对其研发前景的影响；(3) AB001 在 2020 年 3 月完成中国桥接 I 期临床试验后未取得明显进展的原因，该项目近两年研发支出的具体用途和去向；(4) 最近三年为公司研发项目提供第三方研发服务的供应商名称、各年付款金额，分析付款进度与研发进度、合同约定的匹配情况；(5) 报告期新增管线的研发、商业化规划，与公司现有研发战略、产能、销售网络、资金的匹配情况，说明新增管线对公司未来盈利能力的影响。

请公司保荐机构瑞银证券有限责任公司就上述问题发表意见，请公司年审会计师毕马威华振会计师事务所（特殊普通合伙）对上述问题中的财务部分发表意见。

回复：

一、公司补充披露

(一)截至目前，艾可宁+3BNC117 项目三个子项目在中、美及其他临床中心的患者入组、给药情况，预计完成临床 II 期的具体时间，研发进度与招股说明书估计进度的差异原因以及对公司的影响

公司在研产品 FB1002(艾可宁+3BNC117 联合治疗项目)的 3 项 II 期临床试验分别在中国和美国开展，具体研发情况如下表：

FB1002 适应症	维持治疗	免疫疗法	多重耐药
所处临床阶段	美国 II 期临床	中国 II 期临床	国际多中心 II 期临床
临床试验给药及观察周期	48 周	48 周	24 周
截至 2021 年末原计划临床进展	2021 年下半年完成在中国和美国的 II 临床试验		
截至本回复披露日实际临床进展	计划入组 20 例患者，已入组 20 例	计划入组 20 例患者，已入组 11 例	计划入组 20 例患者，已入组 5 例
延后原因	受全球新冠疫情影响，患者入组速度放缓，药品的生产及运输受阻，关键负责人员出行受到较大影响，降低了与监管机构及临床服务机构的沟通效率，导致患者入组速度及项目推进速度延后。	免疫疗法适应症的临床试验与观察患者用药后的人体免疫应答相关，入组的患者需排除新冠疫苗对人体免疫系统的干扰因素，对新冠疫苗接种时间间隔有严格要求，近两年，我国全面推进新冠疫苗接种计划，对临床患者的入组速度产生较大影响。	除受全球新冠疫情影响外，多重耐药适应症受试者为对多种药物作用机制产生耐药的患者，对入组受试者的筛选要求较高，全球范围内患者入组难度较大，导致患者入组速度及项目推进速度延后。

预计完成时间	受全球疫情影响，FB1002 各适应症的入组及项目推进速度延后，若患者入组完成后，将按各适应症设计的临床方案给药周期及观察周期推进，新药研发的临床试验推进速度，具有不确定性，包括临床入组速度、各国政策变化、监管审评速度等多种因素；临床试验也可能因出现药品的安全性和/或有效性等问题而终止，因此，公司难以预计 FB1002 各适应症 II 期临床试验的具体完成时间。
---------------	--

截至本报告披露日，FB1002 各适应症的临床进度不及预期，将对产品提交新药注册申请的时间产生不利影响，未来可能对公司业绩及盈利能力产生不利影响。

公司已采取相关措施，在美国及其他海外国家新招聘研发人员，以降低全球人员出行受阻对项目研发进度的影响；公司内部设立了 FB1002 各适应症项目研发的专项小组，通过目标管理的方式激励项目人员达成研发目标。未来，公司将继续积极采取各项措施，尽快推进项目研发进度，降低对公司的不利影响。

(二)分析艾可宁+3BNC117 项目相关竞品在境内外申请上市对其研发前景的影响

根据 UNAIDS 发布的《2021 全球艾滋病防治进展报告》显示，截至 2020 年，全球 HIV 感染者约 3770 万人，2020 年因艾滋病相关疾病的死亡人数约 68 万人；截至 2020 年，全球约有 2750 万人正在接受抗逆转录病毒治疗，全球 HIV 病毒携带者（3770 万）中约有三分之一的人群 HIV 病毒载量未达到有效抑制。每日口服的抗病毒“鸡尾酒”疗法为数千万 HIV 感染者提供了一种挽救生命的治疗方式，但 HIV 患者需终身服药，长期服药、HIV 的高突变率以及多种药物的联合治疗导致病毒耐药变异迅速产生，且如患者无法坚持每日服药，不仅体内的病毒数会发生反弹，耐药性的风险也会进一步增加。

2021 年逆转录病毒和机会感染会议（CROI）报告的最新研究显示，长效药物组合是未来 HIV 治疗和预防的热点，在 HIV 多重耐药、维持治疗、暴露前和暴露后预防均有重大的开发价值，具有潜在的临床应用和市场空间。

FB1002，是由艾可宁联合 3BNC117 抗体组成的两药组合，为长效、注射、双靶点复合制剂，拟每 2 周-4 周给药一次，聚焦全球抗 HIV 药物市场。

FB1002 的竞品，主要为长效、注射、复合抗 HIV 治疗药物。截至目前，除

FB1002 外，全球已获批上市及处于 II 期临床以后的长效、注射联合疗法方案有 2 个，分别是卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液组合疗法（Cabenuva）、lenacapavir/islatravir，具体如下：

公司	前沿生物 FB1002		ViiV/杨森 卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液		吉利德/默沙东	
药物	艾可宁	3BNC117	cabotegravir	rilpivirine	lenacapavir (GS-6207)	islatravir (MK-8591)
类别/靶点	融合抑制剂 /gp41	广谱中和抗体 /gp120	整合酶抑制剂	非核苷类逆转录酶 抑制剂	衣壳抑制剂	核苷类逆转录酶易位抑 制剂
临床/上市	2 期临床，艾可宁单药已上市		已上市：Cabenuva		已向美国 FDA 及欧盟 EMA 提交 NDA	口服 3 期，皮下植入 1 期
优/缺点	1) 针对多个适应症。 2) 广谱中和抗体可以激活机体免疫应答，发挥免疫治疗的作用。 3) 安全性良好，无注射位点反应。 4) 药物相互作用少。		1) 仅用于维持治疗。 2) 不适用于有治疗失败历史和耐药患者。 3) 有注射位点反应。 4) 小分子化合物，药物相互作用多。 5) 停药后药物可在体内循环达 12 个月甚至更久，在因安全性或耐药等需要更换治疗方案时将面临药物长期存留的不利影响。		1) 针对多个适应症。 2) 有注射位点反应。 3) 小分子化合物，潜在的药物相互作用多。 4) 给药频率低，适用于暴露前预防。 5) 半年或 1 年给药一次，存在停药后药物长期存留的问题，在因安全性或耐药等需要更换治疗方案时将面临药物长期存留的不利影响。 6) 默沙东宣布 FDA 已暂停了 islatravir (MK-8591) 的口服和植入制剂的研究性新药申请 (IND)。在一项 2 期临床试验中发现，HIV 患者在服用 MK-8507 (非核苷逆转录酶抑制剂) 与 islatravir 联合治疗出现白细胞减少。美国东部时间 2021 年 12 月 6 日，默沙东宣布将暂停两项用于评估此药物的三期试验的患者招募。	
适应症	1) 拟开发适应症：多重耐药、维持疗法、免疫疗法、预防。 2) 艾可宁®是适用于与其它抗逆转录病毒药物联合使用，治疗经其它多种抗逆转录病毒药物治疗仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者。		适用于 HIV-1 病毒学抑制处于稳定阶段 (HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL)、无治疗失败史、对卡替拉韦或利匹韦林均无已知或疑似耐药性的 HIV-1 感染患者。		lenacapavir 2/3 期的适应人群： 1) 有多重治疗史且目前治疗方案失败的患者，即 HIV-1 RNA (VL) ≥ 400 copies/mL，且对 4 个主要 ARV 类中的至少三类，每类中至少两种药物耐药。 (FDA 授予 Lenacapavir 突破性疗法称号，用于治疗多药耐药的 AIDS 患者)。 2) 一线初治患者。	暴露前预防 PrEP

公司	前沿生物 FB1002	ViiV/杨森 卡替拉韦注射液及利匹韦林注射液	吉利德/默沙东	
给药频率	2-4 周一次	每月或每二月一次	口服每天一次，皮下注射半年一次	1) HIV 感染者口服每天一次 2) PrEP 口服每月一次 3) 皮下植入一年一次
给药途径	静脉注射	肌肉注射	口服/皮下注射	口服/皮下植入
药物相互作用	天然氨基酸缩合的多肽和全人源抗体，药物相互作用少	Cabenuva®因为包含了两种小分子化合物，具有较多的药物相互作用，如与抗惊厥药物、抗结核药物、糖皮质激素、某些抗生素及精神药物禁用。	小分子化合物，潜在的药物相互作用多。	
安全性	1) 无注射位点反应； 2) 无肝毒性	1) III 期临床 1: 75%受试者有注射部位疼痛。 2) III 期临床 2: 82%受试者有注射部位反应；其中 99%为 1-2 级。 3) Cabenuva®对于乙型或丙型肝炎合并感染或治疗前转氨酶显著升高的患者转氨酶升高恶化或发展的风险增加，建议对肝脏化学成分进行监测，在临床研究中有 4%的受试者因不良事件而停药。 4) Cabenuva®停药后可在体内循环达 12 个月。	2/3 期临床：最常见的 AE 是注射部位肿胀 (28%) 和结节 (25%)。与 lenacapavir 相关的注射部位反应均为轻度或中度。	PrEP I 期临床（皮下植入）：最常见的 AE 是瘙痒、水肿、红疹等植入部位反应，各组发生率在 50%-67%。 因导致白细胞减少，已暂停 2-3 期临床开发
治疗费用	/	美国市场 Cabenuva®初始治疗费用为 5940 美元，之后每月的治疗费用为 3960 美元/针	/	

FB1002 维持治疗适应症与 cabotegravir+ rilpivirine 的维持疗法适应症有所重合，截至目前的数据显示，FB1002 在药物作用机制、安全性、潜在的药物相互作用方面可能存在一定的竞争优势，若药品能成功上市，可能与 cabotegravir+ rilpivirine 产生一定的竞争关系。

FB1002 多重耐药适应症，与 Lenacapavir (GS-6207)单药适应症有所重合，截至目前的数据显示，FB1002 在给药方式、注射位点反应、潜在的药物相互作用方面可能存在一定的竞争优势，若药品能成功上市，可能与 Lenacapavir (GS-6207)单药产生一定的竞争关系。

FB1002 免疫治疗适应症，与 cabotegravir+ rilpivirine 及 Lenacapavir (GS-6207)+islatravir 不存在适应症重合的情况，截至目前不存在潜在的竞争关系。

根据上表列示的分析，FB1002 与其他两个联合疗法在药物作用机制、给药方式、治疗人群、安全性、药物相互作用等方面均存在差异，在适应症重合的领域可能存在潜在的竞争关系；FB1002 拟探索“维持治疗、多重耐药、免疫疗法及预防”4 个适应症，若均能成功研发上市，FB1002 将具有更广泛的临床应用范围。

(三)AB001 在 2020 年 3 月完成中国桥接 I 期临床试验后未取得明显进展的原因，该项目近两年研发支出的具体用途和去向

在研产品 FB3001（原内部研发项目代码 AB001），是采用新型专利制剂而研制的外用消炎镇痛透皮贴片，拟用于治疗肌肉、骨骼及关节疼痛。

2020 年 12 月 30 日，国家药品监督管理局药品审评中心发布《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》，依据上述指导原则，公司基于 FB3001 美国 I 期及 II 期临床试验、中国桥接 I 期临床试验（中国人 PK 桥接）的研究结果和 FB3001 产品的临床优势，制定了 FB3001 新的临床方案设计，正在与监管部门沟通下一阶段验证性临床方案。监管部门对临床方案的审评的进度及结果存在一定的不确定性，公司将持续与监管部门保持积极、有效的沟通。

2021 年度，公司为 FB3001 开展下一阶段的关键性临床试验及产业化生产，开展了包含质量研究、制剂配方及生产工艺优化的药学研究工作，确定了临床 III 期和产业化生产工艺，后续将在临床 III 研究期间启动产业化前的工艺验证。

2020 年度及 2021 年度，FB3001 研发支出的主要用途和去向如下表：

单位：万元

供应商名称	服务内容	研发项目	2021 年度	2020 年度
供应商 1	临床试验样品 生产	FB3001	996.20	553.10

(四)最近三年为公司研发项目提供第三方研发服务的供应商名称、各年付款金额，分析付款进度与研发进度、合同约定的匹配情况

1、公司主要第三方研发服务供应商最近三年付款情况如下：

单位：万元

供应商名称	服务内容	研发项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
供应商 1	病例征集	ABT	1658.42	471.87	6.49
供应商 2	临床技术服务	FB1002	433.97	365.65	1,089.80

		FB2001	1089.61	-	-
供应商 3	3BNC117 试生产	FB1002	2,475.24	2,752.26	-
供应商 4	受试者血样检测	FB1002	54.59	123.69	227.68
供应商 5	临床物流管理	FB1002	428.03	667.42	126.37
供应商 6	临床技术服务	FB2001	500.00	500.00	-
供应商 7	临床试验样品生产	FB3001	996.20	553.10	-
供应商 8	临床技术服务	FB3001	-	-	108.50
供应商 9	注射笔试验生产	FB4001	770.36	290.67	-

2、付款进度与研发进度、合同约定的匹配情况

公司基于各研发项目临床试验所处阶段，按照项目实际需求，与提供第三方研发服务的供应商达成合作并签订委托服务合同。公司按照合同约定对供应商付款，如合同签订后预先支付首付款，后续付款则根据研发进度或实际工作量，在首付款使用完毕后按照进度支付。如无首付款，约定按照里程碑或研发进度付款的，则在收到供应商的报告或其他支持性文件后支付。因此，公司对提供第三方研发服务的供应商的付款进度与研发进度、合同约定相匹配。

(五) 报告期新增管线的研发、商业化规划，与公司现有研发战略、产能、销售网络、资金的匹配情况，说明新增管线对公司未来盈利能力的影响

1、FB2001，抗新冠病毒小分子新药

截至本报告披露日，国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）已同意公司开展 FB2001 有效性和安全性的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II/III 期临床研究，FB2001 美国 I 期临床最后一个剂量组的研究正在进行。截至本报告披露日，公司正积极推进在亚洲、欧洲、美洲等地区开展 II/III 期临床中心的准备工作，计划入组 1000~1200 人，计划在 2022 年完成中期分析数据。

FB2001，拟适用人群为全球新冠住院患者，这类患者主要包括高龄、患有基础疾病、低免疫力及未接种疫苗的高风险人群，该类群体基数大且在新冠疫情下

面临的风险远高于青壮年群体。

公司拥有 FB2001 在全球范围内的研发、生产、商业化权益。国内，公司已在定点传染病医院及医疗机构形成覆盖广泛且深入的渠道优势及公司品牌影响力，若产品能获批上市，将缩短团队建设及渠道铺设的时间，有助于加速产品商业化；海外市场公司将结合 FB2001 研发进度，适时推进海外市场商业化进程。

2、FB6001，治疗性长效降血脂多肽疫苗

FB6001，是全球首个针对 PCSK9 靶点的在研多肽免疫疗法，拟 3-6 月给药一次，用于原发性高脂血症，包括杂合子家族性高胆固醇血症（HeFH 和 HoFH）患者；混合性血脂异常；以及动脉粥样硬化性心血管疾病患者的心血管事件预防。FB6001 在欧洲的 I 期临床试验数据展示了良好的安全性，并能够显著降低低密度脂蛋白（LDL-C）。

截至本报告披露日，FB6001 处于临床前研究阶段，公司将按照国家 1 类新药上市申报的要求开展 FB6001 的研发，尽快推进至临床试验。

3、FB4001，治疗骨质疏松多肽产品

特立帕肽注射液是礼来公司的原研产品，其活性成分特立帕肽是由 34 个氨基酸组成的长链多肽，注射液产品灌装在卡式瓶中，包装在固定多剂量注射笔中，每天单次给药，单只注射笔可连续使用 28 天。2021 年礼来特立帕肽注射液销售金额约 8 亿美元，截至目前，美国尚无特立帕肽注射液的仿制药获批上市。

FB4001 为特立帕肽注射液仿制药，其中的特立帕肽，采用与原研产品定性定量一致的处方，经无菌过滤，以无气泡方式灌装至卡式瓶中，采用全自动注射笔组装机将卡式瓶组装到定制的注射笔中，实现与原研特立帕肽注射液/注射笔的一致性。拟用于治疗具有高骨折风险的绝经后妇女及男性骨质疏松症患者，也可用于具有高骨折风险的糖皮质激素相关的骨质疏松症患者。

公司计划于 2022 年向美国 FDA 提交 FB4001 的 ANDA 申请，公司将结合实际情况推进 FB4001 的商业化进程。

4、新增管线符合公司制定的发展战略，与现有业务有协同效应

公司是一家覆盖研发、生产和销售全产业链的创新型生物医药企业，核心研发团队具有近二十年抗病毒新药研发经验，并拥有多肽技术平台、透皮贴剂技术平台。已上市产品艾可宁为国家 1.1 类新药，全球首个获批上市的抗 HIV 长效融

合抑制剂，是由 34 个氨基酸组成的长链多肽产品，围绕核心产品艾可宁，公司在重大传染病领域已搭建了成熟的商业化体系，并推进制剂及原料药生产基地的建设，为公司药品提供产业化支持。

围绕公司核心竞争力，针对未被满足的临床需求，公司研发管线的扩充，重点布局具有技术优势、药物的成药性和安全性高、具有重大临床价值、市场空间广阔且竞争格局良好的新型药物，支撑公司长期可持续发展。

研发方面，在抗病毒领域及多肽类药物的开发、生产方面，具有成功的新药研发经验、深厚的技术积累、雄厚的药物开发实力、完整的质量与工艺研究、临床、注册团队。新增管线 FB2001 为抗新冠病毒小分子新药，FB6001、FB4001 为多肽类产品，符合公司研发技术专长及战略方向。

生产方面，艾可宁为抗病毒药物、长链多肽类产品，公司现有在建制剂、原料药生产基地及产线，通过生产设备的调整，可为 FB2001、FB6001、FB4001 的关键性临床及后续的商业化提供必不可少的产能支持，保证药品的成本可控、质量可控。

商业化方面，艾可宁及在研产品 FB2001 均为传染病领域的治疗药物，公司已在国内定点传染病医院及医疗机构形成覆盖广泛且深入的渠道优势及品牌影响力，有助于新产品的商业化推进。

资金方面，截至本公告披露日公司账面资金约 14 亿元，以上研发项目预计将投入约 5.70 亿元，其中 FB2001、FB4001 和 FB6001 分别需要投入 5.45 亿元、0.10 亿元和 0.15 亿元。公司将通过自有资金、已上市品种新增营收资金、现有管线品种对外授权转让、股权融资、政府科研补助以及银行债权融资等多种方式筹措资金。公司将根据各研发项目预算与现有资金状况，合理安排资金使用计划，在保证资金充裕的情况下开展研发项目。

综上，公司新增管线与现有的研发、生产、商业化、资金能力匹配，符合公司长期可持续发展的战略布局。未来，若在研产品成功上市，将有利于提升公司业绩及盈利能力。

问题 4

年报披露，公司报告期共授予 892 万股限制性股票，自授予日起第 12 个月、

第 24 个月、第 36 个月按 30%、30%和 40%的比例分三个批次归属，2021 年公司已确认股份支付费用 716.13 万元。公司认为，2022 年和 2023 年达到归属条件具有较大不确定性，暂未确认第二、三批限制性股票在 2021 年分摊的股份支付费用。请公司：（1）补充在第二批、三批限制性股票可以全部行权的情况下，2021 年将确认的股份支付费用；（2）详细说明第二批、三批限制性股票预计可行权的权益数量为零的依据以及合理性。

请公司保荐机构瑞银证券有限责任公司就上述问题发表意见，请公司年审会计师毕马威华振会计师事务所（特殊普通合伙）对上述问题中的财务部分发表意见。

回复：

一、公司补充披露

(一)补充在第二批、三批限制性股票可以全部行权的情况下，2021 年将确认的股份支付费用

2021 年 3 月 29 日，公司召开第二届董事会第十八次会议及第二届监事会第十四次会议，会议审议通过了《关于向激励对象首次授予限制性股票的议案》。本激励计划首次授予人数 63 人，首次授予的限制性股票数量 720.00 万股，授予价格为每股 10.25 元，授予日为 2021 年 3 月 29 日。

2021 年 8 月 13 日，公司召开第二届董事会第二十次会议与第二届监事会第十六次会议，审议通过了《关于向 2021 年限制性股票激励计划激励对象授予预留部分限制性股票的议案》，认为授予条件已经成就，激励对象资格合法有效。2021 年限制性股票激励计划预留份额为 180 万股，本次授予 172 万股，剩余 8 万股不再授予，自动失效。本次预留部分限制性股票授予日为 2021 年 8 月 17 日，授予价格为每股 10.25 元。

截至 2021 年 12 月 31 日，公司根据《激励计划（草案）》的相关规定，取消离职人员已获授但尚未归属的限制性股票归属并作废，共 35 万股。鉴于首次授予及预留授予的限制性股票在第一个归属期未达到公司业绩考核目标，所有激励对象对应的第一个归属期的限制性股票全部取消归属并由公司作废，共 257.10 万股。

公司以 Black-Scholes 模型（B-S 模型）作为定价模型对授予的第二类限

限制性股票的公允价值进行了测算，并按照归属比例分期确认限制性股票的股份支付费用。在第二批、第三批限制性股票可以全部行权的情况下，首次授予及预留授予的限制性股票在 2021 年将确认的股份支付费用如下：

授予日	归属期	单位成本（元/股）	授予限制性股票数量（万股）	2021 年应确认的费用（万元）
2021 年 3 月 29 日	第二批	6.98	205.50	545.67
	第三批	7.60	274.00	528.06
小计			479.50	1,073.73
2021 年 8 月 17 日	第二批	10.62	51.60	102.70
	第三批	11.08	68.80	95.20
小计			120.40	197.90
合计			599.90	1,271.63

注：单位成本=公允价值-授予价格

在第二批、第三批限制性股票可以全部行权的情况下，2021 年将确认的股份支付费用分别如下：

单位：万元

2021 年	生产成本	销售费用	管理费用	研发费用	合计
第二批、第三批限制性股票可以全部行权	74.09	260.18	612.18	325.18	1,271.63

（二）详细说明第二批、第三批限制性股票预计可行权的权益数量为零的依据以及合理性

公司于 2021 年经第二届董事会第十七次会议和 2021 年第一次临时股东大会审议通过限制性股票激励计划。

本激励计划在 2021 年至 2023 年会计年度中，分年度对公司的业绩指标进行考核，以达到业绩考核目标作为激励对象当年度的归属条件之一。本激励计划授予的限制性股票的归属安排、业绩考核目标及公司层面归属系数如下表所示：

考核年度	业绩考核目标A	业绩考核目标B
	公司层面归属系数100%	公司层面归属系数80%
2021年	公司需同时满足以下条件： 1、营业收入不低于8,000万元； 2、至少 1 个新的药品研发项目进入临床试验阶段。	公司需同时满足以下条件： 1、营业收入不低于6,400万元； 2、至少 1 个新的药品研发项目进入临床试验阶段。
2022年	公司需同时满足以下条件： 1、营业收入不低于3亿元； 2、至少 2 个新的药品研发项目进入临床试验阶段。	公司需同时满足以下条件： 1、营业收入不低于2.4亿元； 2、至少 2 个新的药品研发项目进入临床试验阶段。
2023年	公司需同时满足以下条件： 1、营业收入不低于10亿元； 2、至少 1 个药品上市，累计处于临床试验阶段或完成以适应症为上市目的的后期临床试验的药品研发项目不少于 8 个。	公司需同时满足以下条件： 1、营业收入不低于8亿元； 2、至少 1 个药品上市，累计处于临床试验阶段或完成以适应症为上市目的的后期临床试验的药品研发项目不少于 8 个。

归属期内，公司为满足归属条件的激励对象办理股票归属登记事宜。若各归属期内，公司当期业绩水平未达到业绩考核目标 B 的，所有激励对象对应考核当年可归属的限制性股票全部取消归属，并作废失效。

2021 年度业绩考核目标中的研发指标“至少 1 个新的药品研发项目进入临床实验阶段”已实现，但受到疫情因素影响，营业收入仅为 4,050 万元，未达到年度营业收入指标，因此失效的限制性股票为 292.10 万股。

公司管理层对此进行了深入的分析，并对 2022 和 2023 年度的业绩考核指标进行拆解并制定详细的行动计划。在营收层面，我们会通过进一步拓展艾可宁的国内销售渠道，加快海外市场推广，针对产品管线中的合适产品进行对外授权等多种方式实现营收目标。在研发层面，重点加快成熟度高处于临床后期阶段产品的开发，同时积极推进市场空间大、处于临床前阶段产品的研究，尽快进入临床试验阶段，实现未来 2 年至少 1 个药品上市，累计不少于 8 个药品进入临床实验阶段的研发目标。

基于此，公司的股权激励计划依然有效，并在积极落实和推进过程中。但考虑到未来 2 年疫情的不确定性影响较大，公司核心产品与新冠肺炎同处传染病领域，上述营收目标和研发目标的实现具有不确定性，根据企业会计准则，本期暂未确认第二、三批等待期内的股份支付费用。

特此公告。

前沿生物药业（南京）股份有限公司董事会

2022 年 6 月 2 日