

云南沃森生物技术股份有限公司
对并购重组委2015年第111次会议审核结果公告
的审核意见回复

中国证券监督管理委员会上市公司监管部：

云南沃森生物技术股份有限公司（以下简称“公司”或“本公司”）于2015年10月30日披露了《云南沃森生物技术股份有限公司发行股份购买资产并募集配套资金报告书（草案）》（以下简称“重组报告书”）。中国证券监督管理委员会上市公司并购重组审核委员会2015年第111次会议于2015年12月24日召开，审核了云南沃森生物技术股份有限公司发行股份购买资产方案并出具了审核意见，本公司根据审核意见所涉问题进行说明和解释，具体内容如下：

（如无特别说明，本回复所述的词语或简称均与《云南沃森生物技术股份有限公司发行股份购买资产并募集配套资金报告书（草案）》中“释义”所定义的词语或简称具有相同的涵义）。

一、请申请人补充披露标的公司HPV疫苗及单克隆抗体临床审批及进展情况。请独立财务顾问、律师核查并发表明确意见。

回复：

根据我国《药品注册管理办法》的规定，药品注册申请人完成新药临床前研究后，向国家食品药品监督管理总局（CFDA）药品审评中心报送相关研究资料进行技术审评，同时向中国食品药品检定研究院等检定机构送检申报样品进行注册检验，经 CFDA 审批批准，获得《药物临床试验批件》后，方可进行临床试验；药品注册申请人根据《药物临床试验批件》开展 I 期、II 期、III 期临床试验，其中，I 期临床试验主要对新药进行初步安全评价；II 期临床试验主要对新药的疗效、效果进行初步评价，也可对药物剂量和免疫程序等进行探索研究，同时继续对安全性进行评价；III 期临床试验是新药疗效/效果的确证阶段，也是关键的药品注册临床试验。

完成药物临床研究获得临床试验报告，在同时具备该新药《药品生产许可证》的条件下，可进行新药生产的药品注册申请，向药品监督管理部门报送临床试验报告等研究资料，经技术审评、生产现场检查以及注册检验后，认为符合规定的，经 CFDA 审批批准，获得《药品注册批件》和药品批准文号，如果符合国家《新药证书》发放要求的可同时发给《新药证书》。

药品生产企业在进行药品注册生产现场检查时可同时申请进行 GMP 认证检查，在获得《药品注册批件》后，且 GMP 认证检查通过，随后可获得该新药生产的《GMP 认证证书》，药品生产企业即可进行药品生产。

（一）上海泽润 HPV 疫苗临床审批及进展情况

目前，上海泽润主要以“重组人乳头瘤病毒疫苗”（HPV 疫苗）研发为主，HPV 疫苗研发进展具体情况如下：

1、第一代预防性 HPV 疫苗（2 价）

第一代预防性 HPV 疫苗为“重组人乳头瘤病毒双价（16/18 型）疫苗（酵母）”，其适应症为预防由 HPV16 型和 18 型病毒感染及其导致的子宫颈癌。该疫苗于 2009 年 5 月申报临床研究获得受理（受理号：CXSL0900008），于 2011 年 6 月获得 CFDA 批准的《药物临床试验批件》（批件号：2011L01085），批准进行 I、II、III 期临床研究。

按方案计划该疫苗于 2012 年 2-10 月完成 160 名受试者的 I 期临床试验；2013 年 9 月启动 1200 名受试者的 II 期临床试验，采用血清学方法对疫苗效果进行评价，于 2015 年 12 月已获得中国食品药品检定研究院出具的《血清检测报告》，目前正在对安全性和免疫原性数据进行统计分析，预计 2016 年 3 月获得 II 期临床试验报告。

按方案计划该疫苗于 2014 年 11 月启动 12000 名受试者的 III 期临床试验，根据我国有关法规的要求，采用效力试验的方法对疫苗效果进行评价。于 2015 年 3 月完成 12000 名受试者入组，于 2015 年 10 月完成 3 剂全程免疫，全程接种率达 93.98%，全程免疫的完成是该疫苗 III 期临床试验的里程碑事件，据此，该临床试验进入妇科随访收集病例的新阶段。按照我国对该疫苗临床试验终点的要求，目前仍采用宫颈上皮内瘤样病变 2 级（CIN2+）作为临床试验终点，即累计收集到 16 例 CIN2+ 病例即达到临床试验终点，从目前的进展推测预计 2018 年可以完成该临床试验。

2015年10月，世界卫生组织（WHO）生物标准专家委员会发布的《关于保证重组人乳头瘤病毒样颗粒疫苗质量、安全性和有效性的建议》文件中明确，HPV疫苗临床试验可以采用至少6个月病毒持续感染作为组织学终点的替代终点，如果按照该意见，预计2017年可以完成该III期临床试验。

该疫苗研发具有较强的确定性，主要考虑到以下几点：（1）HPV疫苗在国外已有同类产品成功上市长达9年之久，截至2014年10月，已有58个国家将HPV疫苗纳入其国家免疫规划，充分证明该疫苗具有良好的安全性和有效性，WHO也建议具备条件的国家都应当将HPV疫苗纳入其国家免疫规划；（2）公司核心团队具有二十年以上国际疫苗跨国公司的从业背景，具有丰富的该类疫苗研发和产业化专业的技术和管理经验；（3）临床试验方案既符合研究的科学性也符合我国有关法规的要求，临床试验分别在广西、山西、河北、河南4个省份的10个试验现场同步推进，研究机构和试验现场具备丰富的疫苗临床试验经验；（4）2015年9月，盖茨基金会已对上海泽润HPV疫苗临床研究项目进行资助支持，将从资金、WHO预认证等全方位协助本疫苗的低成本开发。此外，公司在加大该疫苗研发力度的同时，也正按照新版GMP标准积极推进厂房建设等产业化工作，力求临床研究与产业化无缝衔接。

从目前该疫苗的研发进展来看，预计该疫苗将在2018年进行新药生产的药品注册申请，2019年获得《药品注册批件》和《GMP认证证书》，产品上市销售。

2、第二代预防性HPV疫苗（9价）

第二代预防性HPV疫苗（9价），适应症为预防由HPV16、18、58、6、11、31、52、45、33型病毒感染及其导致的子宫颈癌和尖锐湿疣及其相关疾病。该疫苗在2价HPV疫苗基础上增加了中国广泛流行的其他高危致病型别，把预防宫颈癌的覆盖率提高到90-95%；同时还包含预防男性尖锐湿疣的HPV6、11型别，使得该多价疫苗具有更广的人群适用性。目前，已完成该疫苗的工艺研发和质量标准及其检定方法的建立，正在进行临床前动物安全性评价研究。计划于2016年6月进行临床研究的药品注册申请。

3、治疗性HPV疫苗

治疗性HPV疫苗适用于由HPV16型感染导致的子宫颈上皮内瘤样病变II

期或 III 期 (CIN II/III) 的治疗。2012 年 9 月, 申请临床研究获得受理 (受理号: CXSL1200076), 于 2015 年 12 月按照要求向国家药品审评中提交了补充资料。目前, 该疫苗正在进行对补充资料的专业审评, 后续尚需经历综合审评和技术审核等技术审评环节, 最后经 CFDA 审批批准, 方可获得《药物临床试验批件》。

公司已在重组报告书“第四章交易标的基本情况”之“一、上海泽润”之“(七) 目标公司主营业务情况”之“12、临床审批及进展情况”进行补充披露。

(二) 嘉和生物临床审批及进展情况

1、注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体

注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体 (赫赛汀生物类似药) 适应症为 HER2 高表达乳腺癌和胃癌, 2011 年 5 月药品注册申请临床研究获得受理 (受理号: CXSL1100032), 经 CFDA 审批批准, 2013 年 7 月获得《药物临床试验批件》 (批件号: 2013L01513)。2014 年 3 月启动 I 期临床试验, 目前, 已基本完成有关的检测和分析, 并已开始进行临床试验报告的撰写工作, 预计 2016 年 2 月获得 I 期临床试验报告。同时, 2014 年 9 月已启动 II 期临床试验, 2015 年 5 月完成所有病例入组。

此外, 2011 年 9 月, 该单抗药物在澳大利亚进行临床研究的药品注册申请获得受理 (受理号: 2011-09-450), 并于 2011 年 10 月获得澳大利亚药监部门批准的临床研究批件 (临床批件号: 2011-09-450)。目前, 该单抗药物在澳大利亚已完成 I 期临床试验。

该单抗药物研发具有较强的确定性, 主要考虑到以下几点: (1) 该单抗药物为生物类似药, 已充分论证其药物研发的基理; (2) 公司的核心团队具有二十年以上国际生物制药跨国公司从业背景, 具有丰富的该类单抗药物研发和产业化专业的技术和管理经验; (3) 该单抗药物临床试验方案在设计上兼顾了国内对生物药新药的要求和欧美对生物类似药的要求, 具备科学性和合规性; (4) 选择国内乳腺癌领域权威的临床医学专家所在机构来牵头负责开展临床试验, 并聘请了国内专业的 CRO 公司和机构负责推动实施。根据目前该单抗药物的研发进度, 计划于 2016 年启动 III 期临床试验, 并于 2017 年完成 III 期临床试验。

与此同时, 公司正积极推进注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体产业化, 已建成两条装备和配置达到国际先进水平的单抗药物生产线, 正在进行调试和验

证，计划 2016 年 1 季度完成验证并进行试生产，2016 年 2 季度后即具备生产条件。计划 2018 年进行新药生产的药品注册申请，预计 2020 年获得《药品注册批件》和《GMP 认证证书》，产品上市销售。

2、注射用重组抗 TNF-alpha 人鼠嵌合单克隆抗体

注射用重组抗 TNF-alpha 人鼠嵌合单克隆抗体（类克生物类似药）适应症为克罗恩病、类风湿关节炎、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、儿童克罗恩病。2012 年 7 月申请临床研究获得受理（受理号：CXSL1200053），经 CFDA 审批批准，于 2015 年 1 月获得《药物临床试验批件》（批件号：2015L00048）。2015 年 7 月已启动 I 期临床试验，目前该临床试验正在进行中。该单抗药物的产业化建设与上述“注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体”的产业化建设同步进行，上述其中一条生产线用于“注射用重组抗 TNF-alpha 人鼠嵌合单克隆抗体”的生产。

3、重组抗肿瘤坏死因子- α 全人源单克隆抗体注射液

重组抗肿瘤坏死因子- α 全人源单克隆抗体注射液适应症为类风湿关节炎、幼年特发性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩病、斑块状银屑病。2013 年 4 月申报临床研究获得受理（受理号：CXSL1300035），目前，正在国家药品审评中心进行专业审评，同时申报样品已送中国食品药品检定研究院进行注册检验。后续可能会根据要求进行补充资料，以及尚需要经历综合审评和技术审核等技术审评环节，最后经 CFDA 审批批准，方可获得《药物临床试验批件》。

同时，该产品 2013 年 12 月在韩国进行临床研究的药品注册申请获得受理（受理号：20130210799），2014 年 8 月获得韩国药监部门批准的临床研究批件（临床批件号：20130210799）。目前，正在韩国开展 I 期临床试验。

4、重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液

重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液适应症为结直肠癌，乳腺癌，非小细胞肺癌，肾脏癌，卵巢癌，神经胶质瘤。2014 年 10 月申报临床研究获得受理（受理号：CXSL1400110），目前，正在国家药品审评中心进行专业审评，同时申报样品已送中国食品药品检定研究院进行注册检验。后续可能会根据要求进行补充资料，以及尚需要经历综合审评和技术审核等技术审评环节，最后经 CFDA 审批批准，方可获得《药物临床试验批件》。

5、注射用重组抗 CD20 人鼠嵌合单克隆抗体

注射用重组抗 CD20 人鼠嵌合单克隆抗体适应症为 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤，慢性淋巴细胞白血病。2015 年 7 月申报临床研究获得受理（受理号：CXSL1500074），目前，正在国家药品审评中心进行专业审评，同时申报样品已送中国食品药品检定研究院进行注册检验。后续可能会根据要求进行补充资料，以及尚需要经历综合审评和技术审核等技术审评环节，最后经 CFDA 审批批准，方可获得《药物临床试验批件》。

6、注射用重组抗 IL-6 单克隆抗体

注射用重组抗 IL-6 单克隆抗体适用症为自身免疫疾病、肿瘤。2015 年 11 月申报临床研究获得受理（受理号：CXSL1500110）。

公司已在重组报告书“第四章交易标的基本情况”之“二、嘉和生物”之“（七）目标公司主营业务情况”之“12、临床审批及进展情况”进行补充披露。

经独立财务顾问核查认为，标的公司的 HPV 疫苗及单克隆抗体临床审批及进展情况符合国家药物监督管理的相关规定，不存在因违反药物监督管理的相关法规受到重大行政处罚的情形；标的公司的 HPV 疫苗及单克隆抗体研发项目进展顺利，从研发团队到方案设计以及目前的研发进展，未来达到既定的研发目标有保障。

经律师核查认为，标的公司的 HPV 疫苗及单克隆抗体临床审批及进展情况符合国家药物监督管理的相关规定，不存在因违反药物监督管理的相关法规受到重大行政处罚的情形。

二、申请材料显示，两家标的公司未来均需要大量资金投入。请申请人补充披露后续资金安排计划。请独立财务顾问核查并发表明确意见。

回复：

（一）上海泽润后续资金需求情况及资金安排计划

上海泽润未来几年的资金需求按其业务发展规划主要包括系列新型疫苗研发开支以及产业化所需基础设施建设投入与生产设备投入等。根据谨慎估算，自 2015 年 6 月末至 2019 年末期间，上海泽润在研发与产业化建设方面的所需投入

资金合计约 7.27 亿元，其中为满足第一代预防性 HPV 疫苗（2 价）投产上市所需投入的临床三期研发支出与产业化建设支出合计约 6.72 亿元。

目前，上海泽润正在落实资金的情况如下：1、2015 年 10 月，上海泽润全体股东同意对上海泽润投资合计 5 亿元，其中信中利和信沃基金向上海泽润提供借款合计 3 亿元，在协议约定的转股条件达成后上述借款形成的债权将转为对上海泽润的股权，另外由其他投资者向上海泽润投资 2 亿元；2、若本次配套资金能成功募集 5.98 亿元，其中 1.80 亿元将用于上海泽润的 HPV 研发。上述举措将为上海泽润筹集 6.8 亿元资金，可为第一代预防性 HPV 疫苗（2 价）完成临床三期试验并于 2019 年实现产业化提供有力保障，同时用于支持 9 价 HPV 疫苗和重组手足口病疫苗等中试和临床阶段的研发。

此外，公司对上海泽润未来可持续发展资金的来源充满信心，主要基于以下规划安排：1、公司现阶段为上海泽润筹集的 6.8 亿元资金已可满足第一代预防性 HPV 疫苗（2 价）投产上市前的资金需求，未来 3-5 年内随着该 HPV 疫苗产品以及公司的吸附无细胞百白破联合疫苗、23 价肺炎球菌多糖疫苗、13 价肺炎球菌结合疫苗、注射用重组抗 HER-2 人源化单克隆抗体（赫赛汀单抗）等其它重要产品陆续上市，将为公司带来充足的现金流；2、随着公司业务发展战略的不断顺利推进将使公司的经营效益与市场价值逐步提升，公司在创业板市场将可以充分发挥资本平台效应进行股权和债权融资，进而为上海泽润后续的持续发展提供有效支持；3、随着 HPV 疫苗各期临床试验进程的顺利推进和成果显现，以及产业化进程的逐步实现，将持续提升上海泽润以及沃森生物的整体价值，并进一步拓展上海泽润独立融资的空间；4、公司股东玉溪高新房地产开发有限公司、李云春先生、陈尔佳先生和刘俊辉先生分别与公司签订了借款协议，将向公司提供经营管理所需资金借款，合计 60,000 万元，亦将在必要时满足上海泽润的资金需求。

（二）嘉和生物近年的资金需求情况及后续资金安排计划

嘉和生物未来几年的资金需求按其业务发展规划主要包括系列单抗药物研发开支以及产业化所需基础设施建设投入与生产设备投入等。根据谨慎估算，自 2015 年 6 月末至 2019 年末期间，嘉和生物在研发与产业化建设方面的所需投入资金合计约 16.99 亿元，其中注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体与注射用重

组抗 TNF-alpha 人鼠嵌合单克隆抗体投产上市所需投入的研发支出与产业化建设支出合计约 10.01 亿元。

目前，嘉和生物正在落实资金的情况如下：1、2015 年 8 月，阳光保险、阳光融汇、玉溪润泰等出资 5 亿元对嘉和生物进行增资，并约定后续再增加投资 4 亿元；2、嘉和生物之子公司玉溪嘉和与玉溪市商业银行积极洽谈，将向玉溪市商业银行申请不低于 2 亿元的专项借款用于单抗药产业化建设；3、若本次配套资金能成功募集 5.98 亿元，其中 4.18 亿元将用于嘉和生物的单抗药物研发和产业化支出。上述举措将为嘉和生物筹集 15.18 亿元资金，可为注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体与注射用重组抗 TNF-alpha 人鼠嵌合单克隆抗体完成临床试验以及实现产业化提供有力保障，同时用于支持其它在研单抗品种的中试和临床阶段研发顺利开展。

此外，公司对嘉和生物未来可持续发展资金的来源充满信心，主要基于以下规划安排：1、公司现阶段为嘉和生物筹集的 15.18 亿元资金将足以满足注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体与注射用重组抗 TNF-alpha 人鼠嵌合单克隆抗体的研发与产业化资金需求，未来 3-5 年内上述重磅单抗药物产品以及公司的吸附无细胞百白破联合疫苗、23 价肺炎球菌多糖疫苗、13 价肺炎球菌结合疫苗、第一代预防性 HPV 疫苗（2 价）等其它重要产品陆续上市，将为公司发展带来充足的现金流；2、随着业务发展战略的不断顺利推进将使公司的经营效益与市场价值逐步提升，公司在创业板市场将可以充分发挥资本平台效应进行股权和债权融资，进而为嘉和生物后续的持续发展提供有效支持；3、随着公司系列单抗药物研发进程的顺利推进和成果显现，以及前期 1-2 个单抗产品产业化进程的逐步实现，将持续提升嘉和生物以及沃森生物的整体价值，并进一步拓展嘉和生物独立融资的空间；4、公司股东玉溪高新房地产开发有限公司、李云春先生、陈尔佳先生和刘俊辉先生分别与公司签订了借款协议，将向公司提供经营管理所需资金借款，合计 60,000 万元，亦将在必要时满足嘉和生物的资金需求。

公司已在重组报告书“第九章管理层讨论与分析”之“十一、标的公司后续资金安排计划”进行补充披露。

经独立财务顾问核查认为，两标的公司现阶段的资金筹措已经基本满足第

一代预防性 HPV 疫苗（2 价）、注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体以及注射用重组抗 TNF-alpha 人鼠嵌合单克隆抗体等重磅产品的研发与产业化资金需求，其他在研产品的后续资金安排计划亦较为合理，能够有效保障公司的持续经营。

云南沃森生物技术股份有限公司

2015 年 12 月 30 日