

**华东医药股份有限公司**  
**关于全资子公司中美华东与美国Provention Bio公司签署产品独  
家临床开发及商业化协议的公告**

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

**重要内容提示：**

**1、签署协议类型：**产品独家临床开发及商业化协议

**2、签署协议内容：**华东医药股份有限公司（以下简称“华东医药”、“本公司”或“公司”）全资子公司杭州中美华东制药有限公司（以下简称“中美华东”）与美国 Provention Bio, Inc.（以下简称“Provention Bio”）达成独家临床开发及商业化协议（以下简称“《合作协议》”）。中美华东获得 Provention Bio 在研产品——双特异性抗体 PRV-3279 两个临床适应症（用于治疗系统性红斑狼疮处于美国临床 1 期，用于预防或降低基因治疗的免疫原性处于美国临床前研究），在大中华区（含中国大陆，香港、澳门和台湾地区）的独家临床开发及商业化权益。中美华东将向 Provention Bio 支付 600 万美元首付款，1150 万美元的研发和生产支持经费，最高不超过 1.72 亿美元的里程碑付款，以及约定分级的、两位数的净销售额提成费。

**3、特别风险提示：**

Provention Bio 的 PRV-3279 产品的两个适应症目前均处在研发过

程中，未来在美国及大中华区（含中国大陆，香港、澳门和台湾地区）是否能顺利完成注册并进行商业化，存在较大不确定性。因此本次中美华东与 Provention Bio 签署产品独家临床开发及商业化的合作协议，未来是否能实现预期收益，受产品研发进展、注册法规、上市时间和商业化结果等诸多不确定性因素影响，公司董事会提请广大投资者注意投资风险。

本公司于 2021 年 2 月 17 日召开的九届临时董事会审议通过了《关于全资子公司中美华东与美国 Provention Bio 公司签署产品独家临床开发及商业化协议的议案》，本公司已于北京时间 2021 年 2 月 18 日（美国东部时间 2 月 17 日）签署了相关合作协议，现将相关事项公告如下：

## 一、交易概况

本公司全资子公司中美华东与 Provention Bio 于北京时间 2021 年 2 月 18 日（美国东部时间 2 月 17 日）签署了产品独家临床开发及商业化的合作协议。根据合作协议约定，中美华东将获得 Provention Bio 在研产品——双特异性抗体 PRV-3279 两个临床适应症（用于治疗系统性红斑狼疮处于美国临床 1 期，用于预防或降低基因治疗的免疫原性处于美国临床前研究），在大中华区（含中国大陆，香港、澳门和台湾地区）的独家临床开发及商业化权益。中美华东将向 Provention Bio 支付 600 万美元首付款，1150 万美元的研发和生产支持经费，最高不超过 1.72 亿美元的里程碑付款，以及约定分级的、两位数的净销售额提成费（以下简称“本次交易”）。公司董事会审

议通过了本次交易并授权公司董事长签署了相关合作协议。

本次交易不构成关联交易，亦不构成《上市公司重大资产重组管理办法》规定的重大资产重组。根据深交所《股票上市规则》的规定，本次交易的决策权限在公司董事会授权范围内，无需提交公司股东大会审议。

## 二、协议各方基本情况

### 1、杭州中美华东制药有限公司

杭州中美华东制药有限公司成立于 1992 年 12 月 31 日，注册资本为人民币 872,308,130 元。主要从事医药产品的研发、生产及销售，覆盖的核心治疗领域包括抗肿瘤、免疫、糖尿病、慢性肾病、消化系统等。

中美华东为本公司全资子公司，截至 2019 年 12 月 31 日，中美华东经审计总资产为 81.84 亿元，净资产 57.06 亿元，2019 年度实现营业收入 105.08 亿元，净利润 21.98 亿元。

### 2、Provention Bio, Inc.

Provention Bio 成立于 2016 年，根据美国特拉华州法律成立并存续，注册地址位于美国特拉华州，主要办公地址位于美国新泽西州雷德班克，2018 年 07 月在美国 NASDAQ 证券交易所上市，股票代码：PRVB，当前市值约 9.5 亿美元（2021 年 02 月 09 日数据）。

该公司是一家临床阶段的生物制药公司，致力于开发和商业化创新性治疗方法，用于阻断和预防免疫介导性疾病，有多个创新型产品处于研发阶段，其研发的 PRV-031（抗 CD3 单克隆抗体）用于延缓或预防高危人群 1 型糖尿病，已向美国食品药品监督管理局（FDA）递交生物制品许可申请（BLA）。Provention Bio 与美国 Amgen Inc.

公司合作开发的 PRV-015（抗 IL-15 单克隆抗体）用于治疗乳糜泻正在美国进行 2 期临床试验。

Provention Bio 股东情况：第一大股东为 Perceptive Advisors LLC，持股比例为 6.3%；第二大股东为 Ashleigh Palmer 和 Francisco Leon，持股比例均为 6.2%。（股东持股信息为 2020 年 6 月 4 日披露数据）。

Provention Bio 2019 年末总资产 8599.6 万美元，总负债 384 万美元。2019 年度实现营业收入 0 美元，净利润-4328.5 万美元。

截至 2020 年 9 月，Provention Bio 总资产 1.52 亿美元，总负债 1640.4 万美元。2020 年 1-9 月实现营业收入 0 美元，净利润-6600.5 万美元。

Provention Bio 与本公司及公司前十名股东在产权、业务、资产、债权债务、人员等方面不存在关联、投资关系，不存在可能或已经造成本公司对其利益倾斜的其他关系。

Provention Bio 不是失信被执行人。

### 三、 标的产品情况

#### 1、 产品基本信息

产品名称：PRV-3279

适应症：系统性红斑狼疮 (Systemic Lupus Erythematosus, SLE)、预防或降低基因治疗的免疫原性等。

作用机理：PRV-3279 是一种人源化的双特异性抗体，靶向 B 细胞表面蛋白 CD32b 和 CD79b。临床前以及临床试验显示，PRV-3279 可以抑制 B 细胞功能和自身抗体的产生，但不引起 B 细胞耗竭，耐受性良好。PRV-3279 具有治疗 B 细胞介导的自身免疫性疾病（如 SLE）和预防或降低生物治疗（如基因治疗）的免疫原性的潜力。

目前在研阶段：PRV-3279 正在美国开展两个适应症的试验。其中 SLE 适应症已经完成 1a 和 1b 两项 1 期试验；预防或降低基因治疗的免疫原性适应症正在进行临床前试验。以上两个适应症均尚未在中国启动临床试验。

## 2、双特异性抗体

双特异性抗体又称双功能抗体（简称“双抗”），是同时特异性结合两种抗原或两个表位的抗体分子。能在靶细胞和功能分子(细胞)之间架起桥梁,激发具有导向性的免疫反应,是基因工程抗体的一种,现已成为全球抗体研发领域的热点。

## 3、目标市场情况

### （1）系统性红斑狼疮（SLE）流行病学及治疗方案

SLE 是一种系统性自身免疫病，以全身多系统多脏器受累、反复的复发与缓解、体内存在大量自身抗体为主要临床特点，如不及时治疗，会造成受累脏器的不可逆损害，最终导致患者死亡。

SLE 患病率地域差异较大，《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》数据显示，目前全球 SLE 患病率为 0~241 /10 万，中国大陆地区 SLE 患病率约为 30~70/10 万,男女患病比为 1:10~12。

SLE 治疗原则为早期、个体化治疗，最大程度地延缓疾病进展，降低器官损害，改善预后。SLE 治疗的短期目标为控制疾病活动、改善临床症状，达到临床缓解或可能达到的最低疾病活动度；长期目标为预防和减少复发，减少药物不良反应，预防和控制疾病所致的器官损害，实现病情长期持续缓解，降低病死率，提高患者的生活质量。

目前临床上用于治疗 SLE 的药物主要包括糖皮质激素、羟氯喹、免疫抑制剂及生物制剂等。糖皮质激素是 SLE 治疗的基础用药，最常见的近期不良反应有胃部不适、兴奋、心悸、失眠等；长期不良反

应有继发感染、脆性骨折等。SLE 在临床用药选择上依然存在大量未满足需求，急需疗效确定、降低疾病复发率、减少激素用量以及更加安全方便的治疗方案。生物制剂为 SLE 提供了新的治疗选择。

## （2）预防或降低基因治疗的免疫原性

随着对疾病研究的深入，在部分适应症上或疾病分型上，基因治疗比传统的治疗方案有明显优势，也带来了基因治疗领域近些年的蓬勃发展。但基因治疗的免疫原性仍然是一个关键挑战，对安全性、有效性和治疗效果存在极大负面影响。当前克服免疫原性的策略之一是用 B 细胞耗竭机制的药物结合免疫抑制剂来调节患者的免疫反应。但长期使用 B 细胞耗竭药物存在感染等副作用，因此未满足的临床需求和发展潜力巨大。

## 4、产品临床试验情况

### （1）系统性红斑狼疮（SLE）

临床研究方面，PRV-3279 已经完成系统性红斑狼疮 1a 和 1b 两项 1 期研究。PRV-3279 的 2 期临床研究预计将在 2021 年的下半年开展。

在 1a 期研究中，49 例受试者被随机分组至 6 个队列，其中 12 例接受了安慰剂，另外 37 例接受了从 0.1mg/kg 递增至 10mg/kg 剂量的静脉注射给药。结果显示，PRV-3279 具有良好的耐受性，且无试验相关的严重不良事件发生。另一部分试验中，为接受单剂量 3 mg/kg 和 10 mg/kg PRV-3279 的试验组（16 例）与安慰剂组（8 例）分别接种了甲型肝炎疫苗，结果显示 PRV-3279 降低了受试者甲型肝炎疫苗抗体的产生。

1b 期研究是一项双盲、安慰剂对照的研究，共 16 例健康受试者入组。结果显示，PRV-3279 的耐受性良好，没有严重的试验相关不

良事件。PRV-3279 不会耗竭 B 细胞，并且表现出与循环 B 淋巴细胞的持续结合，具有降低循环免疫球蛋白 M 水平的作用。

## （2）预防或降低基因治疗的免疫原性

在临床前试验中，转基因小鼠接受了编码酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶（GAA）基因的腺病毒载体 AAV9 的基因治疗，在该小鼠中进行了 PRV-3279 的临床前试验。研究结果显示，PRV-3279 替代分子降低了抗 AAV9 抗体的水平。结合前期数据，PRV-3279 联合基因治疗产品，具有提高基因治疗的安全性和有效性的潜力。

## 5、权属情况

在本次产品授权中，Provention Bio 拥有相关专利以及技术的合法授权。标的产品不存在抵押、质押或者其他第三人权利，不存在涉及有关资产的重大争议、诉讼或仲裁事项，亦不存在查封、冻结等司法措施。

## 四、《独家临床开发及商业化协议》主要内容

### 1、协议主要内容

中美华东获得 Provention Bio 在研的 PRV-3279 产品两个临床适应症（用于治疗系统性红斑狼疮处于美国临床 1 期，用于预防或降低基因治疗的免疫原性处于美国临床前研究），在大中华区（含中国大陆，香港、澳门和台湾地区）的独家临床开发及商业化权益。其中免疫原性适应症（不含组合产品）为在大中华区（含中国大陆，香港、澳门和台湾地区）的独家销售权益。

### 2、协议金额

协议总金额由首付款、研发和生产支持经费、注册和销售里程碑及净销售额提成费组成，其中：

(1) 首付款 600 万美元，于协议签署并生效后 30 个工作日内支付；

(2) 研发和生产支持经费 1150 万美元，将在未来三年内分期支付；

(3) 注册以及销售里程碑最高不超过 1.72 亿美元；

(4) 分级的、两位数的净销售额提成费，将根据该产品在大中华区内当年净销售额达成的不同，按照约定比例进行支付。

### 3、协议生效

上述独家临床开发及商业化协议在合作双方签署之日起生效。

## 五、本次合作意义和对上市公司的影响

### 1、自身免疫用药市场未来前景

自身免疫已成为全球除肿瘤之外最受产业界关注，投入研发资源最多的疾病领域之一。中国免疫用药市场由于患者对免疫疾病治疗需求的增多而上升，随着生物制剂研发及生产技术不断进步，疗效确切、副作用较小的生物制剂开始广泛应用到自身免疫性疾病治疗领域，市场份额占比不断扩大。伴随自身免疫性疾病诊断的完善，患者需求将逐步扩大，自身免疫性疾病患病群体数量基数增大和政策推动药物可及性提高将会驱动行业市场规模不断扩张。

根据弗若斯特沙利文预测，全球自身免疫性疾病药物市场将不断扩大，预计到 2030 年将达到 1,638 亿美元，中国的市场规模预计到 2030 年将达到 241 亿美元，其中生物制剂将从 2019 年 5 亿美元增长到 2030 年 166 亿美元，占总自身免疫药物市场份额从 22.7% 增长至 68.8%，占据主导地位，潜力巨大；2019 年全球 SLE 治疗生物药市场规模约为 8 亿美元，预计 2030 年将达到 132 亿美元，中国 SLE 治疗



生物药市场规模预计由 2019 年的 0.03 亿美元增加至 2030 年的 23 亿美元，复合年增长率预计为 82.4%。

## 2、本次合作对公司的意义和影响

(1) 引进国际领先水平的创新项目，满足国内患者临床需求

目前 SLE 尚不可治愈，患者的疾病反复复发，严重影响了其生活质量。我国 SLE 患者长期处于缺乏有效治疗手段的状态，包括糖皮质激素，免疫抑制剂在内的传统治疗方案仍然面临着疾病控制不佳、病情反复发作和药物不良反应的挑战。SLE 治疗存在大量未被满足的临床需求。PRV-3279 凭借其良好的安全性以及其抑制 B 细胞功能而不耗竭 B 细胞的机制，除正在开发的 SLE 适应症外，也有望用于治疗其他自身免疫性疾病。基因治疗领域近年已有产品上市，临床在研项目众多，部分也取得了较好的治疗效果。国内外基因治疗行业已经逐步跨入成长期，有望在未来几年迎来大发展。PRV-3279 有望成为解决基因治疗中免疫原性问题的潜在策略，以用作基因治疗产品的辅助疗法。

公司基于对中国市场临床未满足需求的精准理解和市场挖掘，并结合自身产品发展战略及已有产品的业务协同性，经过详细的内外部尽职调查，以及考虑 PRV-3279 产品的全球首创性、对比同类产品的未来竞争力，已有临床试验数据显示的有效性、安全性和成药性判断，认为 PRV-3279 符合公司自身免疫管线的未来市场策略和产品创新标准，具有较高的临床价值和商业潜力。

Provention Bio 预计将于 2021 年下半年在美国开展用于治疗 SLE 的 2a 期临床试验，该试验的一部分将在中国进行。

(2) 进一步补充公司自身免疫领域产品管线，丰富在该领域里的全球创新产品

本次合作引入 PRV-3279 其系统性红斑狼疮和预防或降低基因治疗免疫原性适应症，以及其他潜在待开发的自身免疫领域适应症，是继对江苏荃信生物医药有限公司进行股权投资并合作开发其治疗银屑病、克罗恩病等自身免疫疾病的在研产品 QX001S 之后，公司在自身免疫领域创新产品布局的另一个重要进展。符合公司向国际化和科研创新转型的发展战略，将进一步提升公司在自身免疫治疗领域竞争力，为国内市场尚未满足的临床需求提供新的治疗选择，有利于逐步提升公司的国际化和科研创新水平。

(3) 持续加大自身免疫领域布局，做强做深产品创新链和产业生态链

通过本次合作，公司将与 Provention Bio 公司在自身免疫疾病治疗领域建立研发合作关系，凭借其丰富的临床开发经验，双方期待在自身免疫领域创新药物开发方面继续开展更广泛、更深层次的合作。本次合作将对公司今后研发创新能力的提升及国际产品合作引进产生积极影响。

公司未来将继续在自身免疫领域加大布局，基于大量尚未满足的临床需求，依托于公司现有的研发平台加大抗体产品的研发投入，做强做深产品创新链和产业生态链，不断丰富研发管线，最终实现华东医药在自身免疫疾病治疗领域领先的市场竞争力及国际化布局。

结合本公司及中美华东的财务状况，本次交易对公司当前及未来几年各项经营指标和现金流不会产生较大影响。

## 六、后续工作计划安排

1、本次合作协议签署后，公司将向国内负责境外技术引进备案

的政府主管部门进行相应申报并办理相关外汇管理登记手续，及时履行合作协议款项的支付义务。

2、本次合作达成后，双方将就后续的研发、注册和市场销售等方面展开密切合作，共同促进该产品在授权区域内注册、上市销售以及后续研发工作。

3、中美华东将向 Provention Bio 支付的 600 万美元首付款及后续研发和生产支持经费等款项，将由本公司以自有资金或银行融资方式支付。

## 七、本次合作的风险分析

1、创新医药产品具有高科技、高风险的特点，标的产品即将在美国开展 2 期临床试验，尚未正式获得批准上市，且后续在合作区域内仍需开展相关临床研究及注册工作，产品的前期研发以及从技术开发、临床试验、注册到上市的周期长、环节多，容易受到诸多不确定性因素的影响，敬请广大投资者谨慎决策，注意防范投资风险。

公司将按规定履行本次交易后续的有关信息披露义务。

## 八、备查文件

- 1、《公司董事会决议》
- 2、《产品独家临床开发及商业化协议》

特此公告。

华东医药股份有限公司董事会

2021年2月18日