

证券代码：688189

证券简称：南新制药

上市地点：上海证券交易所



**关于对湖南南新制药股份有限公司发行股份及支付  
现金购买资产并募集配套资金暨关联交易预案的  
问询函的回复**

**二〇二〇年十一月**

## 目录

第一题：关于标的公司估值 .....	4
第二题：关于本次交易的整合风险 .....	18
1、关于进入生物药领域的后续投入及对公司的影响.....	18
2、关于化学药与生物药业务的协同整合.....	23
第三题：关于主要产品和业务 .....	29
1、关于 SYN023.....	29
2、关于 SYN008.....	35
3、关于其他在研产品.....	40
4、关于标的公司 CDMO 业务 .....	53
第四题：关于标的公司研发能力 .....	57

## 上海证券交易所:

湖南南新制药股份有限公司（以下简称“上市公司”）收到贵所科创板公司监管部于 2020 年 11 月 8 日下发的《关于对湖南南新制药股份有限公司发行股份及支付现金购买资产并募集配套资金暨关联交易预案的问询函》（上证科创公函【2020】0047 号）（以下简称“《问询函》”），公司已会同华菁证券有限公司（以下简称“华菁证券”、“独立财务顾问”）、北京市中伦律师事务所（以下简称“律师”）、天职国际会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“会计师”）进行了认真研究和落实，并按照《问询函》的要求对所涉及的问题进行了回复（后称“问询函回复”），现提交贵所，请予审核。由于上市公司尚未正式聘请评估师，本次问询函回复主要由上市公司、独立财务顾问、律师和会计师共同回复。

除非文义另有所指，本问询函回复中的简称与《湖南南新制药股份有限公司发行股份及支付现金购买资产并募集配套资金暨关联交易预案》（修订稿）（以下简称“预案”）中的释义相同。

本问询函回复中涉及在预案中补充披露或修改的内容，已在预案中以楷体加粗方式列示。本问询函回复部分表格中单项数据加总数与表格合计数可能存在微小差异，均因计算过程中的四舍五入所形成。

## 第一题：关于标的公司估值

预案披露，截至 2020 年 9 月 30 日，标的公司未经审计的账面净资产为 558.49 万元，营业收入 1,264.52 万元，净利润-4,097.59 万元，交易价格预计 26.43 亿元。

请公司：（1）结合标的公司估值方法、主要估值假设及其合理性、重要指标测算等因素，披露标的公司估值合理性；（2）标的公司在研产品均未取得上市批件，披露本次交易中，公司就研发失败及未实现商业化等情形，采取的利益保障措施及有效性；（3）披露本次交易后预计商誉金额及商誉减值对公司主要财务指标的影响，并进行重大风险提示。

请财务顾问发表意见，请评估师就第（1）（2）问发表意见，请会计师就第（3）问发表意见。

回复：

一、结合标的公司估值方法、主要估值假设及其合理性、重要指标测算等因素，披露标的公司估值合理性

截至本问询函回复出具日，标的公司的有关审计及评估工作尚未完成，交易各方初步商定标的公司预估值不超过 267,150.00 万元，初步拟定的交易价格基于预估值而定。在本次对标的公司预估值过程中，主要采用了基于标的公司研发进展较快产品市场规模为主要指标的收益法，并参考科创板及港股未盈利生物医药上市公司的市值以及标的公司历史估值水平等因素。本次预估值过程经过了交易各方充分的市场博弈，具备一定的合理性。以下为预估值方法的主要假设及关键因素：

### （一）基于研发进展较快产品市场前景的收益法测算

在本次预估值中，主要考量了标的公司目前药品上市预期较高的 SYN023 和 SYN008 等产品的市场规模及市场前景，具体情况如下

#### 1、SYN023 产品

狂犬病是由狂犬病病毒感染引起的以神经系统症状为主要表现的传染病，该病发病后进展快，尚无有效治疗手段，病死率几乎 100%，临床主要通过狂犬病

暴露后预防来降低发病率。狂犬病暴露是指被可能携带狂犬病病毒的动物咬伤、抓伤、舔舐黏膜或伤口。狂犬病根据暴露程度的不同分为三级，I级暴露无需处理，II级和III级暴露需要进行暴露后预防处置。

目前狂犬病暴露后预防处置包括接种狂犬病疫苗（主动免疫）和使用狂犬病被动免疫制剂，规范的暴露后预防可几乎 100% 预防发病。狂犬病暴露后，从接种狂犬病疫苗到产生足够的中和抗体需要 7~14 天，这期间保护力的缺失可能导致狂犬病发病，被动免疫制剂可以在此保护力空白区立刻提供足够的中和抗体，发挥快速保护效果，预防发病。所以，被动免疫制剂与狂犬病疫苗联合使用，对于狂犬病暴露后预防至关重要，首剂疫苗免疫时应尽早注射狂犬病被动免疫制剂。

目前我国常用的被动免疫制剂是狂犬病人免疫球蛋白，狂犬病人免疫球蛋白是由供浆员接种狂犬病疫苗后，待血液抗体水平 $\geq 10$  IU/ml 时，捐献血浆，经提取而成，其血浆原料供应有限，且存在血源污染风险。标的公司在研的 SYN023 抗狂犬病毒单克隆抗体属于新型的被动免疫制剂，可大规模生产和质量标准化，不存在血源污染风险，其对人血及动物来源产品的替代是被动免疫制剂的发展方向。

由于狂犬病病毒毒株较多，世界卫生组织建议，抗狂犬病单克隆抗体制剂应将多株单抗组合成“鸡尾酒式”组合制剂，以保证单抗制剂对不同病毒株或病毒的不同基因型的有效性。目前我国的抗狂犬病毒单克隆抗体药物有两类：抗狂犬病毒单抗，以及含有 2 种单抗的组合制剂（属于“鸡尾酒式”疗法），且均未上市。其中，华北制药的重组人源抗狂犬病毒单抗注射液含有 1 种单抗，正在申请上市，重组人源抗狂犬病毒单抗 NM57S/NC08 注射液组合制剂含有 2 种单抗，正在进行临床 I 期研究。标的公司 SYN023 含有 2 种单抗，正在进行国内的临床 III 期研究和美国的 II b/III 期临床试验。

根据《狂犬病预防控制技术指南(2016)》，狂犬病 III 级暴露应立即处理伤口，并按照相关规定使用狂犬病被动免疫制剂。据统计，我国狂犬病暴露人群约 4,000 万人，2019 年，狂犬病疫苗接种人数约 1,400 万人次（签发量 5,883 万支），其中 III 级暴露者约 700 万人次，但狂犬病人免疫球蛋白（狂犬病被动免疫制剂的一种）接种人数仅 200 万人次（签发量 1,213 万支，销售金额 19.59 亿元），我国狂

犬病预防形势依然严峻，狂犬病被动免疫制剂空白市场较大。若按照《狂犬病预防控制技术指南（2016）》的要求，中国狂犬病Ⅲ级暴露者均应注射被动免疫制剂，结合目前我国约 700 万人的狂犬病Ⅲ级暴露者，中国狂犬病被动免疫制剂市场规模可达到 70 亿元。

SYN023 产品在本次预估值中主要基于以下假设：

**（1）结合《狂犬病预防控制技术指南（2016）》关于被动免疫制剂注射的要求，测算境内市场进入平稳期的时间：**

根据《狂犬病预防控制技术指南(2016)》，狂犬病Ⅲ级暴露应立即处理伤口，并按照相关规定使用狂犬病被动免疫制剂。本次预估值假设 2027 年左右，Ⅲ级暴露者约 700 万人-800 万人注射狂犬病被动免疫制剂。

**（2）截至 2019 年的境内狂犬病被动免疫制剂的市场规模，并以此作为未来市场规模测算的起始规模；以 2017-2019 年境内狂犬病被动免疫制剂市场的平均复合增长率，并以此作为未来市场规模增长的初始增长率，逐年递减直至平稳期，最终预测稳定期的市场规模**

根据药智网，2019 年我国狂犬病被动免疫制剂的销售规模为 19.59 亿元；按照 2017-2019 年我国狂犬病被动免疫制剂签发数量计算，我国上述期间内被动免疫制剂签发量的复合增长率约为 46%。同时，随着我国经济发展水平的持续提升，国民医疗健康意识的不断增强，预计增长势头还将持续。

本次预估值以 46%作为初始增长率，结合 2019 年我国狂犬病目前的销售规模，测算出中国 2020 年的市场规模。2021-2027 年的市场规模增速按照 46%的增速逐年递减，期间年均复合增速约 15%，低于 2012-2019 年七年间狂犬病被动制剂市场约 18%的平均复合增速（按照上述期间被动免疫制剂签发数量计算）。本次预估值预计 2027 年进入稳定期。根据上述假设测算，2027 年左右进入稳定期后，中国狂犬病被动免疫制剂的市场规模约为 70 亿元。

**（3）假设 SYN023 产品于 2023 年上市销售，并预计上市六年内进入稳定期**

SYN023 为抗狂犬病毒单克隆抗体属于新型的被动免疫制剂，相较血浆提取的狂犬病人免疫球蛋白，SYN023 可大规模生产和质量标准化，不存在血源污染

风险。目前我国的抗狂犬病毒单克隆抗体药物有两类：抗狂犬病毒单抗，以及含有 2 种单抗的组合制剂，且均未上市。其中，华北制药的重组人源抗狂犬病毒单抗注射液含有 1 种单抗，正在申请上市，重组人源抗狂犬病毒单抗 NM57S/NC08 注射液组合制剂含有 2 种单抗，正在进行临床 I 期研究。标的公司 SYN023 含有 2 种单抗，正在进行国内的临床 III 期研究和美国的 II b/III 期临床试验。基于以上情况，本次预估值假设 SYN023 产品于 2023 年上市，并在上市后六年内进入稳定期，上市初期预计从 10% 的市场份额到进入稳定期后的市场份额约 40%-50%。

由于截至本问询函回复出具日，上市公司尚未聘请评估机构，上述披露的预计数据均基于现阶段预测，最终标的公司的评估价值以符合《证券法》规定的评估机构出具的评估报告为准。

## 2、SYN008 产品

SYN008 是奥马珠单抗（商品名：Xolair）的生物类似药，奥马珠单抗是一种抗 IgE（免疫球蛋白 E）人源化 IgG1 $\kappa$  型单克隆抗体，可抑制 IgE 与肥大细胞和嗜碱性细胞上的高亲和性 IgE 受体的结合，临床用于治疗过敏性哮喘和慢性特发性荨麻疹。作为哮喘领域第一个靶向治疗药物，也是第一种被批准用于慢性特发性荨麻疹的生物制剂，奥马珠单抗已获全球市场广泛认可，药智网显示，2019 年度全球销售额约 32.00 亿美元。

SYN008 产品本次预估值过程中主要基于以下假设：

### （1）以用于治疗哮喘病的原研药奥马珠单抗的市场规模及最近的增速，测算原研药奥马珠单抗成熟期的市场规模

根据药智网数据，2019 年奥马珠单抗全球销售额为 32.00 亿美元，2017-2019 年复合增长率约为 9.20%。据此，本次预估值中以 2019 年奥马珠单抗的全球销售额以及 2017-2019 年复合增长率为基础进行测算，并预计 2029 年进入平稳期。随着奥马珠单抗生物类似药、IL-5 单抗等多种同靶点和不同靶点竞品上市，预计奥马珠单抗销售额增速将逐年放缓。因此，预估值过程中，所设置的 2020 年-2029 年的增长速度以 9.20% 为基础逐年递减，期间平均复合增速约 5.60%。按照上述数据测算，至 2029 年全球奥马珠单抗的市场规模约 57 亿美元。

奥马珠单抗于 2017 年进入中国市场，处于推广期，产品影响力正在快速释放。根据米内网医疗终端数据，中国地区 2019 年奥马珠单抗的销售金额为 3,632 万元，较 2018 年增长 132.52%；2020 年上半年实现销售额约 4,282 万元，若下半年与上半年销量一致，则 2020 年的增速将达到 135.79%。

另根据《中华人民共和国 2019 年国民经济和社会发展统计公报》和联合国公布的《2019 年世界人口数据展望报告》，中国人口约占世界人口的 18%，以此为基础预计中国奥马珠单抗进入稳定期后，中国市场销售额占全球市场销售额的比例不超过 15%（根据上述预测的 2029 年全球市场约 57 亿美元的规模测算，中国市场规模约为 58 亿元人民币）。

考虑到奥马珠单抗在中国处于产品推广期，本次预估值以奥马珠单抗中国市场 2019 年的销售金额为起点，按照 130% 作为 2020 年中国市场增速，测算中国市场 2020 年的市场规模约为 8,300 万人民币；并结合靶点和不同靶点哮喘用药的市场竞争情况，假设 2021 年-2029 年间增速在 130% 的基础上逐年递减，至 2029 年增速递减至 15%，并于 2029 年左右进入平稳期，达到约 58 亿元左右的市场规模，即占上述测算出的 2029 年全球奥马珠单抗市场规模的 15%。

## **（2）假设 SYN008 于 2024 年上市销售，2029 年进入稳定期**

本次预估值假设 SYN008 在 2024 年于中国和境外同时上市销售，2029 年进入稳定期。鉴于，标的公司的 SYN008 国内权益已转让给石药集团，目前正在申请临床 III 期研究；海外市场中，SYN008 已在澳大利亚完成临床 I 期研究，正在欧洲申请临床 III 期研究。同时，目前全球已上市和在研的抗 IgE 单克隆抗体中，美国、欧洲和澳大利亚共有 6 个，已上市 1 个；中国有 5 个，已经上市 1 个。由此本次预估值假设，进入平稳期时 SYN008 的中国市场份额为 10%；境外市场份额为 10%。

**（3）境内外市场均采用独家授权的模式进行销售，其中境内市场的销售提成比例为 10%，境外市场销售提成比例为 15%：**

根据标的公司与石药集团百克(山东)生物制药有限公司(后称“石药百克”)于 SYN008 在 I 期临床阶段签订的《关于 SYN008 项目产品开发协议》，SYN008



在中国将以石药百克作为主体申请药品上市。药品实现商业化后，石药百克将按照净销售额乘以 10%提成比例计算向标的公司支付销售提成。因此，在本次预估值中，假设该类药品由石药百克生产，同时按照石药百克该产品在中国市场的预计销售规模的 10%作为标的公司该类产品的预计收益。

标的公司暂时没有建立境外销售渠道，SYN008 产品境外部分的预估值模型参考中国地区市场情况以及该药品的研发进展的设定，选取 15%（参考《Global Royalty Rate Trends in Pharma and Biotech Dealmaking 2014-2019》确定）作为提成比例计算销售收入。

由于截至本问询函回复出具日，上市公司尚未聘请评估机构，上述披露的预计数据均基于现阶段预测，最终标的公司的评估价值以符合《证券法》规定的评估机构出具的评估报告为准。

## **（二）科创板及港股未盈利生物医药上市公司估值情况及最近药品管线交易情况**

### **1、科创板及港股未盈利生物医药上市公司估值情况**

标的公司从事生物药的研发和生产，截至目前尚未盈利。基于以上因素，在本次预估值过程中，交易各方选取以下科创板、港股上市未盈利的从事生物创新药、生物类似药和化学创新药研发、生产、销售的企业之估值水平作为参考：

#### **（1）泽璟制药-U（688266.SH）**

泽璟制药是一家专注于肿瘤、出血及血液疾病、肝胆疾病等多个治疗领域的制药企业。该公司产品管线聚焦化学创新药，覆盖肝癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、鼻咽癌、骨髓增殖性疾病、血液肿瘤、出血、肝胆疾病等领域。截至 IPO 申报，在研 11 个创新药物中有 7 个品种进入临床研究阶段。

#### **（2）前沿生物-U（688221.SH）**

前沿生物是一家立足中国、面向全球，具有国际竞争力的创新型生物医药企业，致力于研究、开发、生产及销售针对未满足的重大临床需求的创新药。截至 IPO 申报，其在研产品管线包括 3 个创新药，均进入临床研究阶段。

### **(3) 君实生物-U (688180.SH)**

君实生物公司是一家创新驱动型生物制药公司，具备完整的从创新药物的发现、在全球范围内的临床研究和开发、大规模生产到商业化的全产业链能力。截至 IPO 申报，其在研产品管线包括 19 个品种，其中 8 个品种进入临床研究阶段，包括生物创新药 5 个，生物类似药 2 个，化学创新药 1 个。

### **(4) 神州细胞-U (688520.SH)**

神州细胞一家创新型生物制药研发和产业化开发公司，专注于恶性肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病和遗传病等多个治疗和预防领域的生物药产品研发和产业化。神州细胞在研品种涵盖生物创新药和生物类似药，截至 IPO 申报，其独立自主研发的产品管线包括 21 个创新药品种和 2 个生物类似药品种，其中 8 个品种进入临床研究阶段。

### **(5) 百奥泰-U (688177.SH)**

百奥泰是一家创新型生物制药企业，致力于肿瘤、自身免疫性疾病、心血管疾病以及其它危及人类生命或健康的重大疾病领域的药物开发。截至 IPO 申报，其在研产品管线包括生物创新药和生物类似药，共 21 个品种，其中 10 个品种进入临床研究阶段。

### **(6) 云顶新耀-B (1952.HK)**

云顶新耀是一家从事生物药、化学药研发、生产、销售的企业，业务范围主要覆盖大中华及亚太区其他新兴市场。该公司业务聚焦全球同类首创或同类最佳疗法的开发及商业化，覆盖肿瘤、免疫、心肾疾病及感染性疾病，产品管线包括 7 个化学创新药品种和 1 个创新抗体偶联药物。

### **(7) 康宁杰瑞-B (9966.HK)**

康宁杰瑞是一家中国领先的临床阶段生物制药公司，在双特异性及蛋白质工程方面拥有全面整合的专有生物制剂平台。截至 IPO 申报，产品管线包括涵盖肿瘤和自身免疫领域的 8 个生物创新药，其中有 4 个品种进入临床研究阶段。

### **(8) 迈博药业-B (2181.HK)**

迈博药业是一家正在进入商业化阶段的生物制药公司，致力于发现、开发和商业化创新的、有特色的生物药，用于治疗中国乃至全球多种医疗需求未被满足的自身免疫、肿瘤科和眼科疾病。截至 IPO 申报，其产品管线包括 4 个生物创新药品种，5 个生物类似药品种，其中 5 个品种进入临床研究阶段。

股票代码	股票简称	临床管线数量	2019 年净利润 (亿元)	2019 年研发投入 (亿元)	总市值、 预估值 (亿元)	市研率 (倍)
688266.SH	泽璟制药-U	4 个临床 II/III 期；2 个临床 I 期；1 个申请临床；合计 7 个，无生物创新药	-4.62	1.84	251.14	136.487
688221.SH	前沿生物-U	1 个获批上市；1 个临床 II 期；1 个临床 I 期；合计 3 个，含生物创新药 2 个	-0.20	0.85	83.75	98.046
688180.SH	君实生物-U	1 个获批上市；1 个临床 III 期；1 个临床 II 期；5 个临床 I 期；合计 8 个，含生物创新药 5 个	-0.75	9.46	686.31	72.540
688520.SH	神州细胞-U	2 个申请上市；3 个临床 III 期；1 个临床 II 期；2 个临床 I 期；合计 8 个，含生物创新药 6 个	-7.95	5.16	255.50	49.515
688177.SH	百奥泰-U	1 个获批上市；4 个临床 III 期；1 个临床 II 期；4 个临床 I 期；合计 10 个，含生物创新药 6 个	-1.02	6.37	159.79	25.105

股票代码	股票简称	临床管线数量	2019年净利润 (亿元)	2019年研发投入 (亿元)	总市值、 预估值 (亿元)	市研率 (倍)
1952.HK	云顶新耀-B	2个获批上市；4个临床III期；2个临床I期；合计8个，含生物创新药1个	-2.15	1.51	151.66	100.512
9966.HK	康宁杰瑞制药-B	1个II/III期；2个II期；1个Ib/II期；合计4个，含生物创新药1个	-8.33	1.67	134.56	80.742
2181.HK	迈博药业-B	3个临床III期；2个临床I期；合计5个，含生物创新药4个	-2.03	1.34	40.9	30.479
<b>中位数</b>						76.641
标的公司		1个临床III期；1个申请临床III期；3个临床I期；合计5个，含生物创新药4个	-0.86	1.00 <sup>1</sup>	26.72	26.715

注：1、上市公司信息取自招股说明书、定期报告等公开披露文件，以上市值均基于2020年11月6日（《框架协议》签订日）收盘价计算。2、市研率=总市值/研发投入

## 2、最近药品管线交易情况

时间	名称	买方	卖方	类别	适应症	中国未来市场规模	临床进展	交易价格
2020年1月	Navixizumab	鼎航医药	Mereo BioPharma	生物创新药	晚期卵巢癌	>90亿	Ib期临床	管线交易3.06亿美元，约21.11亿元人民币
2020年4月	FB825	LEO Pharma	中天生技集团	生物创新药	过敏性哮喘、异位性皮炎	>66亿	II期临床	管线交易价格为5.3亿美元，约36.04亿元人民币

<sup>1</sup> 按照内部重组前标的公司和兴盟台湾的研发投入加总测算而得

时间	名称	买方	卖方	类别	适应症	中国未来市场规模	临床进展	交易价格
2018年11月	ZW25、ZW49	百济神州有限公司	Zyme works	生物创新药	HER2-表达实体瘤（包括胃癌和乳腺癌）	>13亿	I期临床、临床前	管线交易价格为4.3亿美元，约28.38亿元人民币
2019年11月	SB11、SB15	Biogen	三星 Bioepi s	生物类似药（Luce ntis、Eylea）	湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿	>26亿	III期临床、临床前	管线交易3.06亿美元，约21.39亿元人民币
2020年8月	BAT1706	百济神州有限公司	百奥泰	生物类似药（贝伐珠单抗）	转移性结直肠癌、转移性或复发性非小细胞肺癌	>16亿	申请上市	管线交易价格为1.65亿美元，约11.22亿元人民币

注：以上交易时间为2020年的美元兑人民币汇率假设为1:6.8；2019年的美元兑人民币汇率假设为1:6.9；2018年的美元兑人民币汇率假设为1:6.6。

### （三）标的公司历史估值

本次收购的标的公司为内部重组后的兴盟苏州，包括原兴盟开曼控制的其他与兴盟苏州主营业务相关的资产、业务及人员。兴盟苏州于2019年2月进行过一次股权增资，增资方为国有控股企业中国生物，增资金额为人民币7,000万元。结合本次交易方案以及兴盟开曼的股权结构，上述7,000万元增资款对应内部重组完成后标的公司3.29%的股权，即对应内部重组完成后标的公司100%股权价值约人民币21.28亿元。

另一方面，截至本问询函回复出具日，标的公司研发进展较快在研产品较中国生物增资时点已取得重大进展，其中SYN023已在中国开启III期临床，SYN008产品权益独家授权给石药集团并在中国申请III期临床，SNY004产品在中国已开展Ib期临床，以上在研产品的研发进展较中国生物增资时点均有较大提高，整体估值有所提升。下表为中国生物增资时点和本问询函回复出具时点，标的公司各在研产品的研发进度对比：

研发进展较快在研产品	中国生物增资时点	本问询函回复时点
SYN023	中国：开展 I 期桥接临床试验 美国：I 期临床试验完成	中国：开展 III 期临床试验 美国：开展 II b/III 期临床试验
SYN008	澳大利亚：I 期临床试验完成	中国：申请 III 期临床试验（授权石药） 欧盟：申请 III 期临床试验
SYN004	美国：I 期临床试验完成	中国：开展 I b 期临床试验 美国：I 期临床试验完成
SYN125	美国：临床前	美国：开展 I 期临床试验 （与 SYN004 联合用药）

- 1、SYN008 在澳大利亚完成 I 期后，可以将数据用于在欧盟、中国申请 III 期。
- 2、SYN004 完成美国 I 期临床试验后，可以将数据用于在中国申请开展 Ib 期临床试验。

#### （四）补充披露情况

上述回复内容已在预案之“第六章 标的资产的预估及拟定价情况”中补充披露。

#### （五）财务顾问意见：

经核查，独立财务顾问认为：截至本核查意见出具日，交易各方初步商定标的公司预估值不超过 267,150.00 万元，交易各方初步拟定的交易价格基于预估值而定。标的公司的有关审计及评估工作尚未完成，披露的预计数据均基于现阶段预测，本次交易标的资产的交易作价将以符合《证券法》规定的评估机构出具的报告确定最终估值基础，由交易各方另行协商确定。对标的公司本次估值系交易各方基于研发进展较快产品的预计市场规模及市场前景、科创板及港股未盈利生物药上市公司的市值、标的公司历史估值等多项因素协商确定的，定价过程经过了交易各方充分的市场博弈。

**二、标的公司在研产品均未取得上市批件，披露本次交易中，公司就研发失败及未实现商业化等情形，采取的利益保障措施及有效性。**

标的公司所处的生物创新药、生物类似药行业普遍存在研发失败及未实现商业化的风险。为了有效保障上市公司的利益，本次交易的《框架协议》中预留了业绩承诺、业绩补偿、资产减值补偿及股份锁定期条款。其中，业绩承诺和业绩补偿原则上基于特定里程碑而定（即标的公司各在研产品研发进度及商业化进程

而定)。在相关里程碑未实现的情形下，补偿义务承担方应以其各自在本次交易中所取得的全部或部分对价股份对上市公司进行补偿。本次交易针对在研产品的特定里程碑设定对赌条件，而没有针对在研产品上市后的销售情况及未来标的公司利润情况设置对赌条件，提请投资者关注相关风险。

截至本问询函回复出具日，交易双方针对具体产品的里程碑设置和股份对赌情况尚未谈定，具体的补偿比例和补偿方式以各业绩承诺方与上市公司另行协商确定。以下为各补偿义务方与上市公司在《框架协议》中初步确定的业绩补偿原则及股份锁定期情况：

#### **（一）曹一孚的补偿义务原则和股份锁定期**

曹一孚作为标的公司创始人、经营管理负责人，取得的交易对价均为股份对价，其通过本次交易取得的上市公司对价股份，自上市日起 36 个月内不得进行转让。锁定期满后，曹一孚所持股份在业绩承诺期限届满且履行完业绩补偿义务和减值测试补偿义务后才可解锁。

#### **（二）苏州齐心、HUIWANG 的补偿义务原则和股份锁定期**

苏州齐心、HUIWANG 作为标的公司核心员工持股平台，取得的交易对价均为股份对价，其通过本次交易取得的上市公司对价股份，自上市日起 36 个月内不得进行转让。锁定期满后，苏州齐心、HUIWANG 所持股份在业绩承诺期限届满且履行完业绩补偿义务和减值测试补偿义务后才可解锁。

#### **（三）Synermore 的补偿义务原则和股份锁定期**

Synermore 作为标的公司第一大股东，其通过本次交易取得的部分股份参与业绩补偿，上述股份在业绩承诺期限届满且履行完业绩补偿义务和减值测试补偿义务后才可解锁，具体解锁比例由上市公司与 Synermore 另行协商确定。

综上，上市公司将通过与标的公司创始人、核心员工持股平台以及第一大股东签订基于在研产品研发进度、商业化进程作为里程碑的业绩承诺及业绩补偿以及相关资产减值补偿安排，并设置股份锁定期，从而保障上市公司利益。

#### **（四）补充披露情况**

上述回复内容已在预案之“重大事项提示”之“八、业绩承诺与补偿安排”中补充披露。

#### **（五）财务顾问意见：**

经核查，独立财务顾问认为：标的公司所处的生物创新药、生物类似药行业普遍存在研发失败及未实现商业化的风险。为了有效保障上市公司的利益，本次交易的《框架协议》中预留了业绩承诺、业绩补偿、资产减值补偿及股份锁定期条款。其中，业绩承诺和业绩补偿原则上基于特定里程碑而定（即标的公司各在研产品研发进度及商业化进程而定）。在相关里程碑未实现的情形下，补偿义务承担方应以其各自在本次交易中所取得的全部或部分对价股份对上市公司进行补偿，从而保障上市公司利益。具体的补偿比例和补偿方式以各补偿义务方与上市公司另行协商确定。

### **三、披露本次交易后预计商誉金额及商誉减值对公司主要财务指标的影响，并进行重大风险提示**

#### **（一）披露本次交易后预计商誉金额及商誉减值对公司主要财务指标的影响**

##### **本次交易后商誉减值的风险**

根据本次交易预估值上限 26.715 亿元，本次交易预计将产生较大商誉，且不作摊销处理，但需在未来每年年度终了进行减值测试。本次交易中，与商誉相关的资产组或资产组组合可收回金额主要与本次交易过程中标的公司未来期间的产品管线研发成功与否以及经营业绩相关。若未来标的公司的产品管线研发进度不及预期或研发失败，亦或研发成功并实现商业化后销售不及预期，均将减少与商誉相关的资产组或资产组组合可收回金额，存在计提商誉减值的风险，对上市公司当年的经营业绩将产生较大不利影响，提请投资者关注相关风险。

上述回复内容已在预案之“重大风险提示”以及“第七章 本次交易的报批事项及风险提示”之“二、本次交易相关的风险”中进行了补充披露。

#### **（二）中介机构核查意见：**



经核查，独立财务顾问和会计师认为：本次交易标的资产内部重组工作、审计、评估工作尚未完成，本次预案阶段无法预计商誉具体金额。根据本次交易预估值上限 26.715 亿元预计，本次交易预计将产生较大商誉，且上市公司商誉不作摊销处理，若未来标的公司的产品管线研发进度不及预期或研发失败，亦或研发成功并实现商业化后销售不及预期，均将减少与商誉相关的资产组或资产组合可收回金额导致计提商誉减值，对上市公司当年的经营业绩将产生较大不利影响。上市公司，对本次交易预计形成商誉及商誉减值风险进行了风险提示。

## 第二题：关于本次交易的整合风险

### 问题 1、关于进入生物药领域的后续投入及对公司的影响

预案披露，标的公司仅 2 款在研产品进入临床Ⅲ期，其余产品均处于临床前或者临床 I 期阶段，尚未有产品实现商业化。此外，公司拟向标的公司提供 2 亿元借款，用于重组过渡期内标的公司正常研发、经营。公司截至 2020 年第三季度，经营活动产生的现金流净额为-1.77 亿元。

请公司：（1）列表披露标的公司在研产品预计研发投入金额；（2）狂犬病被动免疫产品主要向疾控中心销售，公司目前销售渠道未布局疾控中心，披露公司就 SYN023 新建销售渠道的措施及预计投入金额；（3）披露 SYN023 投入生产后的预计生产性投入金额；（4）披露公司向标的公司提供借款的原因，预计重组过渡期间使用金额测算情况；（5）披露标的资产预计实现收入及盈利的时间，并结合前述预计投入、维持标的公司正常运转所需资金规模、预计实现盈利的时间和公司现金流情况，披露公司未来可能承担大额持续投入的风险，持续投入的资金来源及持续投入对公司生产经营、主要财务指标和现金流可能产生的影响，并进行重大风险提示。

请财务顾问和会计师发表意见。

回复：

#### 一、列表披露标的公司在研产品预计研发投入金额

（一）标的公司研发进展较快的在研产品未来五年预计投入金额如下：

单位：万元

研发进展较快的在研产品	年度					五年小计
	2021	2022	2023	2024	2025	
SYN023	6,525.00	2,905.00	-	-	-	9,430.00
SYN008	5,040.00	10,080.00	1,260.00	-	-	16,380.00
合计	11,565.00	12,985.00	1,260.00	0.00	0.00	25,810.00

（二）标的公司其他重要的在研产品未来五年预计投入金额如下：

单位：万元

其他在研产品	年度					五年小计
	2021	2022	2023	2024	2025	
SYN004	6,048.00	6,300.00	5,040.00	7,560.00	628.00	<b>25,576.00</b>
SYN125+004	2,016.00	4,725.00	4,725.00	6,930.00	8,820.00	<b>27,216.00</b>
SYN100	945.00	1,575.00	6,930.00	5,670.00	6,930.00	<b>22,050.00</b>
SYN112	630.00	1,260.00	5,040.00	5,040.00	9,450.00	<b>21,420.00</b>
SYN109	630.00	1,260.00	5,040.00	5,040.00	9,450.00	<b>21,420.00</b>
合计	<b>10,269.00</b>	<b>15,120.00</b>	<b>26,775.00</b>	<b>30,240.00</b>	<b>35,278.00</b>	<b>117,682.00</b>

### （三）补充披露情况

上述回复内容已在预案之“第四章 标的资产情况”之“三、预计投入”中补充披露。

#### 二、狂犬病被动免疫产品主要向疾控中心销售，公司目前销售渠道未布局疾控中心，披露公司就 SYN023 新建销售渠道的措施及预计投入金额

狂犬病主动免疫产品（即狂犬病疫苗）按照《疫苗管理法》要求单独向疾控中心销售；狂犬病被动免疫产品（马源抗狂犬病血清、狂犬病人免疫球蛋白、抗狂犬病单克隆抗体）按照《药品管理法》的规定主要向公立医院、疾控中心销售。狂犬病疫苗和血液制品（马源抗狂犬病血清、狂犬病人免疫球蛋白），按照《生物制品批签发管理办法》接受国家药品监督管理局（后称“药品监管总局”或“药监总局”）、中国食品药品检定研究院（后称“中检院”）的监督和评估，向合规的批签发机构申请批签发程序。

标的公司研发进展较快产品 SYN023 属于单克隆抗体组合制剂，不属于疫苗或血液制品，不依照《疫苗管理法》、《生物制品批签发管理办法》监管，按照《药品管理法》规定主要通过具有药品经营质量管理规范认证（简称“GSP 认证”）的医药商业公司向公立医院销售。上市公司经营多年，拥有成熟的销售渠道，已与包括国药控股、上海医药、华润医药等全国性大型医药商业公司在内的多家客户建立稳定的合作关系，公司产品覆盖全国 30 个省份的 2500 家等级以上医疗机构，且核心产品帕拉米韦和狂犬预防用药同属急诊科用药，上市公司和标的公司未来在销售渠道具有一定的协同性。

另一方面，截至本问询函回复出具日，上市公司尚未在各地疾控中心布局。如果未来我国关于狂犬病被动免疫产品流通的监管政策发生变化，上市公司有可

能会新建针对疾控中心的销售渠道。

上述回复内容已在预案之“第四章 标的资产情况”之“三、预计投入”中补充披露。

### 三、披露 SYN023 投入生产后的预计生产性投入金额

截至本问询函回复出具日，标的公司拥有 4,900L 的生产管线，其中 4,000L 将用于商业化生产，预计可满足每年约 60 万-70 万人次对 SYN023 的需求。未来三年内，标的公司预计将投入不超过 2 亿元，拟用于厂房、设备等生产性投入，之后标的公司将根据 SYN023 的市场表现，按照分期建设的方式进一步购置新的生产管线以满足产能需求。

上述回复内容已在预案之“第四章 标的资产情况”之“三、预计投入中”补充披露。

### 四、披露公司向标的公司提供借款的原因，预计重组过渡期期间使用金额测算情况

#### （一）上市公司向标的公司提供借款的原因

标的公司是一家以生物创新药、生物类似药研发为主的高科技企业。截至本问询函回复出具日，标的公司已有多产品进入临床试验阶段，其中 SYN023 产品进入中国临床III期阶段，成药可能性较高。

标的公司的研发实力和在研产品是上市公司决定进行本次交易的核心因素之一，也是标的公司整体价值的基础。由于标的公司所从事的生物药研发需要持续的资金支持。上市公司为了保障标的公司各在研产品的研发进度，在正式交割前不受资金缺口影响，保证标的公司的整体价值以及交易的顺利落地，决定向标的公司提供借款，用于标的公司在过渡期的研发经营及日常运营。此外，根据双方签订的《借款协议》，上市公司有权监督标的公司对该等款项的使用，并根据标的公司研发及日常运营的资金需求分期发放借款。

#### （二）预计重组过渡期期间使用金额测算情况

单位：万元

支出类型	期 间				小 计
	2020 年 Q4	2021 年 Q1	2021 年 Q2	2021 年 Q3	
原材料采购	810.61	810.61	810.61	810.61	3,242.44
临床研究费用	3,550.00	6,606.00	4,716.00	4,783.50	19,655.50
人员薪酬福利	776.02	1,059.36	863.6	925.41	3,624.39
合 计	5,136.63	8,475.97	6,390.21	6,519.52	26,522.33

注：本次重组过渡期假设至 2021 年第三季度末。

如上表所示，若重组过渡期标的公司实际用于研发活动、经营活动的投入的金额超过本次上市公司提供的借款金额，实际超出部分由标的公司自筹解决。

### （三）补充披露情况

上述回复内容已在预案之“第一章 本次交易概况”之“四、本次交易方案”之“（七）南新制药向兴盟苏州提供借款”中补充披露。

**五、披露标的资产预计实现收入及盈利的时间，并结合前述预计投入、维持标的公司正常运转所需资金规模、预计实现盈利的时间和公司现金流情况，披露公司未来可能承担大额持续投入的风险，持续投入的资金来源及持续投入对公司生产经营、主要财务指标和现金流可能产生的影响，并进行重大风险提示。**

#### （一）标的公司预计实现收入及盈利的时间

标的公司预计 2021 年至 2023 年累计研发投入约 7.8 亿元；2021 年至 2023 年，标的公司预计将投入不超过 2 亿元，拟用于厂房、设备等生产性投入，之后标的公司将根据 SYN023 的市场表现，按照分期建设的方式进一步购置新的生产管线以满足产能需求；其他投入（如管理人员开支等）约 6,000 万元。

本次交易过户后，标的公司并入上市公司至标的公司盈利阶段，标的公司的上述研发投入将持续增加上市公司合并层面整体的研发费用金额和现金流支出，对上市公司利润指标、现金流指标产生较大影响。假设标的公司 SYN023 产品于如期于 2023 年上市，以及 SYN008 产品如期于 2024 年上市，随着 SYN023、SYN008 市场不断渗透和产能的进一步释放，预计标的公司将于 2024 至 2025 年扭亏为盈，并在未来将给上市公司带来持续的收益和现金流回报。

#### （二）关于标的公司实现盈利前资金压力的风险：

本次交易完成后至标的公司盈利阶段，对标的公司研发、资本性的持续投入等将对上市公司合并层面的净利润、现金流带来较大的影响。根据初步测算，预计标的公司 2021 年至 2023 年累计现金投入约 10.40 亿元，预计 2024 年至 2025 年开始逐步扭亏为盈。按照上市公司 2017 年至 2019 年经营活动现金流累计净额 1.68 亿元推算，在本次交易后，未来三年对标的公司的持续现金投入将增加上市公司现金流压力，对上市公司财务指标产生较大影响。本次交易拟通过募集配套资金约 9 亿元对标的公司投入，若配套募集未成功实施或未达募集预期，资金缺口将由上市公司自筹，将对上市公司带来较大的资金压力，导致部分早期项目无法进行，提请投资者关注相关风险。

### **（三）相关补充披露**

上述回复内容已在预案之“第四章 标的资产情况”之“三、预计投入”、预案之“重大风险提示”以及“第七章 本次交易的报批事项及风险提示”中进行了补充披露。

## **六、中介机构核查意见：**

### **（一）独立财务顾问意见：**

经核查，标的公司的研发投入预算、资本性投入预算，与上市公司披露的在研产品预计研发投入金额、SYN023 投入生产后的预计生产性投入金额相符；标的公司的盈利预测，与上市公司披露的标的公司预计实现收入、盈利时间相符；同时，上市公司对标的公司未来持续投入的资金来源及持续投入对上市公司生产经营、主要财务指标和现金流可能产生的影响进行了风险提示。

经核查，上市公司为了保障所收购的标的资产在交割前，其各在研产品的研发进度不受资金缺口影响，遂向标的公司提供借款，用于标的公司在过渡期的研发及日常运营。

### **（二）会计师核查意见：**

通过查阅标的公司的研发投入预算、资本性投入预算，与上市公司披露的在研产品预计研发投入金额、SYN023 投入生产后的预计生产性投入金额相符，通过查阅标的公司的盈利预测，与上市公司披露的标的公司预计实现收入、盈利时

间相符，上市公司对标的公司未来持续投入的资金来源及持续投入对上市公司生产经营、主要财务指标和现金流可能产生的影响进行了风险提示。

经核查，上市公司为了保障所收购的标的资产在交割前，其各在研产品的研发进度不受资金缺口影响，遂向标的公司提供借款，用于标的公司在过渡期的研发及日常运营。

## 问题 2、关于化学药与生物药业务的协同整合

通过本次交易，公司将与标的公司在现有的供应链、客户资源和销售渠道上形成积极的互补关系，借助彼此在国内和海外市场积累的研发实力和优势地位，实现业务协同。此外，标的公司创始人曹一孚博士是生物药领域拥有药物开发与生产经验的国际复合型资深专家。

请公司：（1）披露业务协同的具体体现；（2）披露公司作为化学药企业，在本次交易后如何实现对标的公司的实际控制；（3）本次交易后曹一孚博士及标的公司核心人员的留任和竞业禁止措施及有效性；（4）结合前述信息，就公司从化学药进入生物药领域，在协同效应、对标的公司的控制能力、人才流失等方面可能存在的风险进行提示。

请财务顾问发表意见。

回复：

### 一、业务协同的具体体现

#### （一）销售渠道协同

目前狂犬病被动免疫制剂产品主要销售给公立医院和疾控中心。根据药智网以及米内网医疗终端分布数据，2019 年狂犬病人免疫球蛋白的全国签发金额为 19.59 亿元，2019 年狂犬病人免疫球蛋白的公立医院销售金额为 14 亿元，占全国签发金额的 71%，公立医院是狂犬病被动免疫产品的主要销售终端。上市公司创新药帕拉米韦同样以公立医院为主要销售终端，且和医院的狂犬预防用药（狂犬疫苗、狂犬病人免疫球蛋白、狂犬单抗药物）同属急诊科用药，其获批上市后，依靠上市公司的学术教育和市场推广，实现了快速增长，2019 年销售额达 5.2 亿

元，2017-2019 年复合增长率 172%。上市公司全部产品覆盖全国除西藏外所有省（市、区）不低于 3,000 家等级以上医疗机构。标的公司狂犬病被动免疫产品 SYN023 获批上市后，可借助上市公司在公立医院的销售渠道和成功的市场推广经验实现快速商业化。

## （二）研发体系协同

上市公司与标的公司在研发体系上存在较好的互补效应。标的公司具备海外药品临床注册及开发能力，部分在研产品已在美国、欧盟、澳大利亚等海外国家和地区开展临床试验，同时拥有国际专利申请经验。上市公司拥有国内创新药开发的成功经验，但目前尚无药物开展海外临床。交易完成后，上市公司将具备创新药全球开发能力，同时双方研究团队能够共享研发及临床经验，在综合化学药和生物药各自优势的基础上，增进对疾病发生机理、药物作用机制的理解，提高新药研发能力。

## （三）补充披露情况

上述回复内容已在预案之“第一章本次交易概况”之“二、本次交易的目的”中补充披露了。

## 二、本次交易后上市公司对标的公司的控制

### （一）上市公司对标的公司实现控制的具体安排

本次交易完成后，标的公司将成为上市公司的全资子公司，将被纳入上市公司管理体系，上市公司将实现对标的公司的有效控制，具体如下：

#### 1、整体管理原则

上市公司将依据其子公司管理原则和制度，通过董事会对标的公司进行考核和管理。在兴盟苏州的管理层未损害标的公司利益、未违反标的公司管理规定的情况下，上市公司应确保标的公司的内部治理结构、管理层稳定、独立法人地位，以保证标的公司的经营不受到重大不利影响。

#### 2、管理架构的设计

根据上市公司与交易对方签署的《框架协议》，本次交易完成后，标的公司



将不设董事会，设一名执行董事，由上市公司委派；标的公司的总理由曹一孚担任，标的公司的财务负责人由上市公司委派。

### 3、日常经营的管控

根据上市公司与交易对方签署的《框架协议》，本次交易完成后，标的公司的商务、合同、法务、信息系统、人力资源将参照上市公司规则进行管理；标的公司基本财务核算原则将参照上市公司的要求进行规范；标的公司财务管理制度与原则，遵照上市公司的管理制度执行。

#### （二）补充披露情况

上述回复内容已在预案之“第一章 本次交易概况”之“二、本次交易的目的”中补充披露。

### 三、本次交易后标的公司核心人员的留任及竞业禁止情况

#### （一）关于留任及竞业禁止措施

根据上市公司与交易对方签署的《框架协议》，交易对方之一兼兴盟苏州的创始人曹一孚承诺，自交割日起在上市公司或其下属公司（包括标的公司，下同）持续任职不得少于 60 个月；在上市公司及其下属公司任职期间及离职后，未经上市公司书面同意，不得以任何直接或间接的方式从事与上市公司及其下属公司相同或类似的业务，也不得在上市公司及其下属公司之外的与上市公司及其下属公司构成同业竞争关系的任何单位或组织中任职、兼职或领取薪酬。

此外，为保证标的公司竞争优势和持续发展，交易对方中的 Synermore、曹一孚、苏州齐心、HUIWANG 在《框架协议》中明确尽力促使标的公司的其他核心人员（除曹一孚外共 27 人）自交割日起五年内，在标的公司持续任职。

#### （二）上述措施的有效性

为确保本次交易的交易对方之一兼标的公司创始人曹一孚的任职稳定性，《框架协议》中明确约定了其违反竞业限制和任职期限的违约责任，具体安排如下：

如曹一孚自交割日起在上市公司或其下属公司任职期间不足 36 个月的，上

上市公司有权以 1 元的总价向曹一孚回购其在本次交易中取得的全部对价股份并予以注销；如曹一孚自交割日起在上市公司或其下属公司任职期间已满 36 个月但不足 48 个月的，上市公司有权以 1 元的总价向曹一孚回购其在本次交易中取得的对价股份的 75%并予以注销；如曹一孚自交割日起在上市公司或其下属公司任职期间已满 48 个月但不足 60 个月的，上市公司有权以 1 元的总价向曹一孚回购其在本次交易中取得的对价股份的 50%并予以注销。如届时曹一孚所持上市公司股份数量不足前述应被回购的股份数量的，就差额部分，曹一孚应以现金方式向上市公司补偿。

如曹一孚未遵守竞业禁止承诺，曹一孚需按照其在本次交易中取得的交易对价金额的 20%向上市公司支付违约金。

为进一步明确相关措施，各方确认，《框架协议》关于曹一孚持续任职和竞业禁止的承诺，是曹一孚基于本次交易而作出的，而不是基于曹一孚和上市公司或标的公司存在劳动合同关系而作出的。曹一孚不得以与《劳动合同法》等劳动法律、法规的规定不一致、相冲突等为由，而主张其所作出的承诺无效、可撤销或者变更。

#### **四、结合前述信息的风险提示**

上市公司已在预案之“重大风险提示”以及“第七章 本次交易的报批事项及风险提示”之“二、本次交易相关的风险”中补充披露及修改了前述与协同效应、对标的公司的控制能力、人才流失、违反竞业禁止承诺等方面有关的风险提示，具体内容如下：

##### **（一）整合效果及协同效应不达预期风险**

上市公司聚焦化学药领域，而标的公司聚焦生物药领域，本次交易虽属于医药行业细分领域的整合，但化学药和生物药在分子结构、研发技术、生产工艺、药品疗效等方面存在显著差异。因此，尽管上市公司已建立了高效的管理体系和经营管理团队，对于标的公司所处行业的特点和发展规律较为了解，但依然存在整合效果和协同效应不达预期的风险。例如，双方销售渠道、客户资源可能无法有效整合而导致的成本管控、收入增长乏力；新产品研发不力而导致无法顺利进

入新市场的风险。

此外，上市公司与标的公司在企业文化、管理方式、成长阶段等方面存在差异，需要在交易完成后进行深度融合，才能有效的将各自的优势放大。本次交易完成后，双方的整合效果和协同效应尚需时间检验，存在整合效果及协同效应不达预期风险。

## **（二）本次交易完成后上市公司无法有效对标的公司实现控制的风险**

本次交易完成后，标的公司将成为上市公司的全资子公司，将被纳入上市公司管理体系，上市公司将从整体管理原则、管理架构设计和日常经营管控三大方面实现对标的公司的统一管理和控制。然而，标的公司主营的生物药领域与上市公司主营的化学药领域存在较大差异，且上市公司将在标的公司的管理层未损害标的公司利益、未违反标的公司管理规定的前提下，确保标的公司的内部治理结构和管理层稳定。因此，本次交易完成后，上市公司可能存在虽在形式上完成了对标的公司的控制，但依然无法有效融合业务发展，使得标的公司独立经营决策权过大，从而导致实质上无法有效实现对标的公司控制的风险。

## **（三）标的公司核心人员流失的风险**

标的公司作为生物药研发企业，受过专业高等教育并拥有丰富行业经验的人才是促使其持续健康发展的重要保障。目前，交易双方在《框架协议》中明确约定了曹一孚的竞业限制、任职期限及违约责任，并对维持核心人员持续稳定在标的公司任职提出了要求。然而，标的公司的核心人员依然存在诸如因激励机制、市场环境变化、研发成败等因素而离职的风险。倘若核心人员大幅流失，则将对标的公司产品的研发进度和未来发展产生不利影响，并可能影响上市公司未来的持续盈利能力，提请投资者关注相关风险。

## **（四）标的公司创始人违反竞业限制和任职期限并触发赔偿义务的风险**

本次交易的《框架协议》中明确对交易对方之一兼标的公司创始人曹一孚的任职竞业限制、任职期限及违约责任作出了明确的安排，但依然存在违反竞业限制和任职期限的可能性。本次交易中，曹一孚获得的股份锁定期为 36 个月。然而根据《框架协议》中对曹一孚任职期限的要求，若其自交割日起在上市公司或

其下属公司任职期间已满 36 个月但不足 48 个月的，上市公司有权以 1 元的总价向曹一孚回购其在本次交易中取得的对价股份的 75%并予以注销；若已满 48 个月但不足 60 个月的，则上市公司有权以 1 元的总价向曹一孚回购其在本次交易中取得的对价股份的 50%并予以注销。因此，倘若曹一孚在自交割日起 36 个月后不再在上市公司或其下属子公司任职，由于彼时曹一孚的股份锁定期亦届满，其因完成业绩及减值补偿（如涉及）或者部分/全部减持了股份，则可能令上市公司面临无法及时且足额地回购并注销曹一孚拥有股份的风险。

尽管《框架协议》明确约定了若曹一孚所持上市公司股份数量不足前述应被回购的股份数量的，就差额部分，曹一孚应以现金方式进行补偿。但一方面在触发该等现金补偿时，可能在时效上存在一定滞后性；另一方面，亦可能发生无力支付现金赔偿义务，甚至可能存在相关方违反约定的情形。提请投资者充分关注上述风险。

## 五、中介机构核查意见

经核查，独立财务顾问认为：1、本次交易具有协同性，具体体现在销售渠道协同和研发体系协同两大方面。2、本次交易后，标的公司将成为上市公司的全资子公司，将被纳入上市公司管理体系，上市公司从整体管理原则、管理架构的设计、日常经营的管控方面实现对标的公司的实际控制。3、本次交易的《框架协议》中明确约定了曹一孚的竞业限制与任职期限以及维持其他核心人员在标的公司持续任职的条款，关于曹一孚的竞业限制与任职期限，《框架协议》中明确载明了其违约责任，具有有效性。4、针对上述关于协同效应、对标的公司的控制能力、人才流失、违反竞业禁止承诺的相关风险，上市公司已在预案中作了补充披露。

### 第三题：关于主要产品和业务

#### 问题 1、关于 SYN023

预案披露，标的公司核心产品 SYN023 具有替代狂犬病免疫球蛋白产品的作用，目前已在中国大陆地区开展 III 期临床试验，在美国已完成 IIa 期临床试验。

请公司：（1）披露 SYN023 的市场前景、预计收益及依据，并就可能存在的不确定性进行风险提示；（2）结合我国控制狂犬病相关政策，披露狂犬病被动免疫产品是否会出现市场萎缩及依据，并进行风险提示；（3）结合狂犬病被动免疫产品在生产、流通及医保等方面的政策，披露 SYN023 生产和销售存在的不确定性，并进行针对性的风险提示；（4）披露该产品在本次估值中的考虑及占比。

请财务顾问发表意见，请评估师就第（4）问发表意见。

回复：

一、披露 SYN023 的市场前景、预计收益及依据，并就可能存在的不确定性进行风险提示

#### （一）SYN023 产品的市场前景

##### 1、狂犬病暴露及预防概述

根据中国《狂犬病暴露预防处置专家共识（2019）》，狂犬病是由狂犬病病毒感染引起的以恐风、恐水、咽肌痉挛、瘫痪等神经系统症状为主要表现的传染病，该病发病后进展快，尚无有效治疗手段，病死率几乎 100%，临床主要通过狂犬病暴露后预防来降低发病率。

根据《狂犬病暴露预防处置专家共识（2019）》，狂犬病暴露是指被（疑似）狂犬或者其他携带狂犬病病毒动物咬伤、抓伤、舔舐黏膜或伤口，或者开放性伤口、黏膜接触可能感染狂犬病病毒的动物唾液或者组织。狂犬病暴露分为三级：I 级暴露为完好的皮肤接触动物及其分泌物或排泄物，II 级暴露为无明显出血的咬伤、抓伤伤口接触动物及其分泌物或排泄物，III 级暴露为有明显出血，穿透性的皮肤咬伤或抓伤伤口接触动物及其分泌物或排泄物，或暴露于蝙蝠。I 级暴露

无需处理，Ⅱ级和Ⅲ级暴露需要进行暴露后预防处置，包括狂犬病疫苗接种和使用狂犬病被动免疫制剂，规范的暴露后预防可几乎 100% 预防发病。

根据《狂犬病预防控制技术指南（2016）》，狂犬病疫苗与被动免疫制剂联合使用，对于狂犬病暴露后预防至关重要，国内很多暴露后免疫失败病例，是因未使用被动免疫制剂或使用方法不当造成的。2018 年世界卫生组织狂犬病疫苗立场文件表示，接种狂犬病疫苗，到产生足够的中和抗体需要 7 至 14 天，这期间保护力的缺失可能导致狂犬病发病，被动免疫制剂可以在此保护力空白区，发挥快速保护效果，降低发病率。所以首剂疫苗免疫时应尽早注射狂犬病被动免疫制剂。世界卫生组织建议，Ⅲ级暴露患者和头颈四肢咬伤患者优先使用被动免疫制剂。美国疾病控制与预防中心（CDC）建议，首次咬伤和非咬伤暴露患者均应尽快接种狂犬病人免疫球蛋白和狂犬病疫苗。《狂犬病预防控制技术指南（2016）》建议，Ⅲ级暴露者，应立即处理伤口，并按照相关规定使用狂犬病被动免疫制剂，并接种狂犬病疫苗。《狂犬病暴露预防处置专家共识（2019）》建议，既往无免疫史或免疫史不全的狂犬病Ⅲ级暴露、神经分布密集的部位（如头、面、会阴、手部等）和严重免疫功能缺陷的Ⅱ级暴露病例应当在伤口部位充分浸润注射狂犬病人免疫球蛋白。《2019 年中国犬咬伤治疗急诊专家共识》建议，既往无免疫史或免疫史不全的狂犬病Ⅲ级暴露、头颈四肢咬伤患者和严重免疫功能缺陷的Ⅱ级暴露病例均应注射狂犬病人免疫球蛋白。

根据《狂犬病暴露预防处置专家共识（2019）》，目前我国常用的被动免疫制剂是狂犬病人免疫球蛋白，狂犬病人免疫球蛋白是由供浆员接种狂犬病疫苗后，待其血液抗体水平 $\geq 10$  IU/ml 时捐献血浆，经提取而成，其血浆原料供应有限，且存在血源污染风险。抗狂犬病毒单克隆抗体属于新型的被动免疫制剂，可大规模生产和质量标准化，不存在血源污染风险，其对人血及动物来源产品的替代是被动免疫制剂的发展方向。世界卫生组织建议，抗狂犬病单克隆抗体制剂应将针对病毒不同抗原位点的多株单抗组合成“鸡尾酒式”组合制剂，以保证单抗制剂对不同病毒株或病毒的不同基因型的有效性，并建议将含有针对两种或两种以上具有不重叠表位的单克隆抗体产品列为优先研究领域。

## 2、SYN023 产品简介

SYN023 是新型的狂犬病被动免疫制剂，是研发进展最快的人源化抗狂犬病毒组合单抗，也是唯一开展全球多中心临床研究的在研产品，临床用于狂犬病暴露后预防。根据世界卫生组织建议，抗狂犬病单克隆抗体制剂应将多株单抗组合成“鸡尾酒式”组合制剂，以保证单抗制剂对不同病毒株或病毒的不同基因型的有效性。SYN023 采用鸡尾酒疗法，是可以识别两种抗原表位的重组人源抗狂犬病毒单抗的组合制剂。

### 3、SYN023 市场前景

SYN023 的市场来源于对被动免疫制剂空白市场的覆盖和对狂犬病人免疫球蛋白的替代。

**狂犬病被动免疫制剂市场增长空间大。**据统计，我国狂犬病暴露人群约 4,000 万人，2019 年，狂犬病疫苗接种人数约 1,400 万人次（销售量 5883 万支），其中 III 级暴露者约 700 万人次，但狂犬病人免疫球蛋白接种人数仅 200 万人次（销售量 1213 万支），目前我国狂犬病预防形势依然严峻，由此可见狂犬病被动免疫制剂空白市场较大。

**我国被动免疫制剂市场高速增长。**根据药智网数据，2019 年，我国狂犬病人免疫球蛋白签发金额为 19.59 亿元，签发量为 1,213 万支，2017-2019 年复合增长率为 46%，市场快速增长。

**SYN023 研发进度快，产品优势明显。**目前，我国有 3 款在研的抗狂犬病毒单抗，其中抗狂犬病毒单抗制剂有 1 中，含有 2 种抗狂犬病毒单抗的组合制剂有 2 个。SYN023 在上述组合制剂中，研发进度较快，也是唯一开展全球多中心临床研究的在研抗狂犬病毒单抗产品，已进入国际多中心关键性临床 IIb/III 期和国内临床 III 期研究。与狂犬病人免疫球蛋白相比，SYN023 可以实现大规模生产和质量标准化，不来源于人血浆，解决了狂犬病人免疫球蛋白面临的产量受限及潜在安全性问题。根据世界卫生组织建议，抗狂犬病单克隆抗体制剂应将多株单抗组合成“鸡尾酒式”组合制剂，以保证单抗制剂对不同病毒株或病毒的不同基因型的有效性。SYN023 采用鸡尾酒疗法，可以识别两种抗原表位的重组人源抗狂犬病毒单抗的组合制剂。

### 全球已上市和在研的抗狂犬病毒单抗研发进展

品名	厂家	单抗数量	是否人源	开发地区	研发进展
重组人源抗狂犬病毒单抗注射液	华北制药	1	人源	中国	申请上市（中国）
SYN023	兴盟生物	2	人源	中国/美国	临床III期（中国） 临床IIb/III期（美国）
重组人源抗狂犬病毒单抗 NM57S/NC08 注射液组合制剂	华北制药	2	人源	中国	临床 I 期（中国）

## （二）补充披露情况

上述回复内容已在预案之“第四章 标的资产情况”之“二、业务与技术”之“（一）主要产品或服务”中补充披露。

## （三）SYN023 产品研发进度及市场竞争前景存在不确定性风险

标的公司 SYN023 产品已进入中国临床III期，美国临床IIb/III期，上市预期较高。但 SYN023 仍然面临后续研发进度不及预期或研发失败，同类竞品上市加剧竞争等风险，致使 SYN023 未能实现预期市场目标，进而导致标的公司资产减值或影响上市公司整体业绩、财务状况的风险。

上述回复内容已在预案之“重大风险提示”以及“第七章 本次交易的报批事项及风险提示”之“二、本次交易相关的风险”中进行了补充披露。

### 二、结合我国控制狂犬病相关政策，披露狂犬病被动免疫产品是否会出现市场萎缩及依据，并进行风险提示

狂犬病在世界范围内流行，严重危害人民身体健康和公共卫生安全。全世界超过 2/3 的国家和地区曾报告发生人畜狂犬病疫情，每年因狂犬病致死的人数约 7 万人。狂犬病是目前世界上病死率最高的传染病，一旦出现临床症状，疾病进展很快，且无有效治疗手段，病死率几乎为 100%，目前主要通过预防的方式减少发病人数，进而降低狂犬病的危害。

近年来，在中央一系列政策措施支持下，动物疫病防治工作基础不断强化，法律体系基本形成。国家修订了动物防疫法，制定了兽药管理条例和重大动物疫情应急条例，出台了应急预案、防治规范和标准，印发了《国家中长期动物疫病防治规划》。同时在各级政府领导下，农业部门与有关部门加强合作，加大犬免疫和监测工作力度，积极探索狂犬病综合防治试点模式，加强防控知识宣传和培



训，防治工作取得了积极进展。随着监测工作的逐步加强，从长期看，需接受被动免疫的狂犬病暴露人群数量存在下降的可能，从而导致狂犬病被动免疫产品面临目标市场萎缩的风险。

### **（三）相关补充披露**

上述回复内容已在预案之“重大风险提示”以及“第七章 本次交易的报批事项及风险提示”之“二、本次交易相关的风险”中进行了补充披露”。

### **三、结合狂犬病被动免疫产品在生产、流通及医保等方面的政策，披露 SYN023 生产和销售存在的不确定性，并进行针对性的风险提示**

#### **（一）狂犬病被动免疫产品在生产、流通及医保等方面的政策**

目前临床常用的狂犬病被动免疫产品是狂犬病人免疫球蛋白。生产方面，狂犬病人免疫球蛋白属于血液制品，其生产、经营活动需符合《血液制品管理条例》、《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》血液制品附录修订稿的要求，SYN023 属于单克隆抗体类生物制品，不属于血液制品，生产应符合《药品管理法》、《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》的规定。

流通方面，国家食品药品监督管理总局 2017 年发布了《生物制品批签发管理办法》，要求对获得上市许可的血液制品实施批签发管理，即在每批产品上市销售前或者进口时，指定药品检验机构进行资料审核、现场核实、样品检验，未通过批签发的产品，不得上市销售或者进口。狂犬病人免疫球蛋白需按照《生物制品批签发管理办法》规定，通过批签发后上市销售，SYN023 属于单克隆抗体类生物制品，不在《生物制品批签发管理办法》的监管范围内，但需经国务院药品监督管理部门批准并取得药品注册证书后才能上市销售。

医保方面，狂犬病人免疫球蛋白被列入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》（2019 版），为乙类药品，SYN023 暂未获批上市，未被列入国家基本医保目录，临床推广中可能直面已进入医保的狂犬病被动免疫制剂产品的竞争。

#### **（二）SYN023 产品研发失败、商业化不达预期、市场竞争格局变化导致标的公司股权价值下降风险**

在本次预估值中 SYN023 所占比重为 65%-75%。截至本预案出具日，标的公司 SYN023 产品已进入中国临床 III 期，美国临床 IIb/III 期，上市预期较高。但 SYN023 仍然面临后续研发进度不及预期或研发失败，同类竞品上市加剧竞争等风险，致使 SYN023 未能实现预期市场目标，进而导致标的公司资产减值或影响上市公司整体业绩、财务状况的风险。此外若 SYN023 上市后无法进入医保目录，在临床推广中将面临医保类狂犬病被动免疫制剂的竞争，存在销售不达预期的风险。

同时，由于截至本预案出具日，上市公司尚未聘请评估机构，本预案披露的 SYN023 预计数据均基于现有阶段数据进行的预测。若 SYN023 所处市场增速、未来市场规模、产品市场占有率、市场竞争格局不及预期，则对标的公司股权价值造成较大负面影响，提请投资者关注相关风险。

上述回复内容已在预案之“第四章 标的资产情况”之“二、业务与技术”之“（一）主要产品或服务”、“重大风险提示”以及“第七章 本次交易的报批事项及风险提示”中进行了补充披露”。

#### **四、披露该产品在本次估值中的考虑及占比**

##### **（一）本次预估值过程中针对 SYN023 产品的主要假设**

本次预估值中关于 SYN023 的主要假设和测算依据详见本问询函回复“第一题：关于标的公司估值”之“一、结合标的公司估值方法、主要估值假设及其合理性、重要指标测算等因素，披露标的公司估值合理性”。

##### **（二）本次预估值过程中针对 SYN023 产品的估值占比**

本次预估值初步考虑 SYN023、SYN008、SYN004 和其他业务未来的收入贡献，其中 SYN023 占预估值的比重约 65%-75%之间。

##### **（三）补充披露情况**

上述回复内容已在预案之“第六章 标的资产的预估及拟定价情况”中补充披露。

##### **（四）财务顾问核查意见：**

经核查，独立财务顾问认为上市公司对特定情况下狂犬病被动免疫产品面临目标市场萎缩的风险已作出提示，同时已对 SYN023 的市场前景及依据做了充分的信息披露。对可能存在的生产、流通、销售、医保等方面的不确定性进行了针对性的风险提示。本次预估值初步考虑 SYN023、SYN008、SYN004 和其他业务未来的收入贡献，其中 SYN023 占预估值的比重约为 65%-75%之间。

## 问题 2、关于 SYN008

预案披露，SYN008 项目为奥马珠单抗生物类似药（Xolair），主要用于治疗中、重度过敏性支气管哮喘和荨麻疹，目前正在中国申请 III 期临床，标的公司已将 SYN008 的中国开发及商业化权利独家授予石药集团。

请公司：（1）披露 SYN008 原研药专利到期情况，及对 SYN008 实现商业化的影响；（2）披露 SYN008 主要适应症的市场规模和竞争格局，结合 SYN008 的竞争优势及劣势，社保政策等因素，分析 SYN008 的商业前景；（3）披露标的公司就 SYN008 与石药集团具体协议安排、预计收益及测算依据，该产品在本次估值中的考虑及占比；（4）结合 SYN008 商业前景及获得预计收益存在的不确定性进行针对性的风险提示。

请财务顾问发表意见，请评估师就第（3）问发表意见。

回复：

### 一、披露 SYN008 原研药专利到期情况，及对 SYN008 实现商业化的影响；

SYN008 对应的原研药为 Roche/Novartis 的奥马珠单抗（Omalizumab，商品名：Xolair），目前 Xolair 与抗体分子、冻干制剂、治疗用途相关的核心专利在欧洲、美国、中国均已过期或未被保护，其预充式注射器相关的美国和欧洲专利将于 2024 年到期。SYN008 计划于 2024 年在欧盟和中国同步申请上市，预计 SYN008 的正常申请上市及获批流程不会受到 Xolair 核心专利影响，且在各核心专利已到期的情况下，SYN008 亦可正常上市销售。

#### Xolair 核心专利到期情况

专利号	保护内容	国家/地区	到期时间
EP1260521B1	抗体分子	欧洲	2012

专利号	保护内容	国家/地区	到期时间
US6329509B1	抗体分子	美国	2018
EP1516628A1	冻干制剂	欧洲	2016
US7060268B2	冻干制剂	美国	2016
EP0407392A1	治疗用途	欧洲	2008
US5543144A	治疗用途	美国	2013
EP1610820A1	预充式注射器	欧洲	2024
US20120064086A1	预充式注射器	美国	2024

**二、披露 SYN008 主要适应症的市场规模和竞争格局，结合 SYN008 的竞争优势及劣势，社保政策等因素，分析 SYN008 的商业前景；**

SYN008 是注射用奥马珠单抗的生物类似药（原研药商品名：Xolair），注射用奥马珠单抗是一种抗 IgE（免疫球蛋白 E）人源化单克隆抗体，可抑制 IgE 与肥大细胞和嗜碱性细胞上的高亲和性 IgE 受体的结合，临床用于治疗过敏性哮喘和慢性特发性荨麻疹。奥马珠单抗是 FDA 批准的第一个，也是唯一的通过抗 IgE 治疗中重度持续性过敏性哮喘的单抗，也是第一种被批准用于慢性特发性荨麻疹的生物制剂。

过敏性哮喘又称变应性哮喘是指由过敏原引起和/或触发的一类哮喘，在全球患病率较高。世界变态反应组织白皮书估计全球过敏性疾病的患病率为 10%~40%，其中支气管哮喘患者 3 亿。美国国家健康与营养调查（NHANES）（2005—2006 年）提示，哮喘的患病率为 8.8%，其中 62.1%为过敏性哮喘，估算美国过敏性哮喘患者约 1800 万人。根据《中国过敏性哮喘诊治指南（第一版，2019）》，中国大陆地区成人哮喘的患病率为 1.24%，据估计我国大约有 3000 万哮喘患者，其中过敏性哮喘占支气管哮喘的 60%~80%，推算我国过敏性哮喘患者约 2100 万人。

奥马珠单抗 2003 年获 FDA 批准上市，至今已在美国、欧盟、日本、中国等 90 多个国家上市，已有 13 万以上哮喘患者的使用经验，疗效显著。根据药智网数据，奥马珠单抗 2019 年全球销售额为 32.00 亿美元，2017-2019 年复合增长率 9.20%。2017 年，奥马珠单抗获中国食品药品监督管理总局批准上市，根据米内网医疗终端数据，2019 销售额为 3623 万元，同比增长 132.52%，在中国阻塞性气管病全身用药（非肾上腺素能药）市场份额占比仅 0.5%，未来提升空间较大。

根据 Cortellis 数据库和药物临床试验登记和信息公示平台的数据,截至 2020 年 11 月 22 日,目前全球已上市和在研的抗 IgE 单克隆抗体中,美国、欧洲和澳大利亚共有 6 个,已上市 1 个;中国有 5 个,已经上市 1 个。标的公司的 SYN008 国内权益已转让给石药集团,目前正在申请临床 III 期研究;海外市场中,SYN008 已在澳大利亚完成临床 I 期研究,正在欧洲申请临床 III 期研究。

### 中国已上市和进入临床研究阶段的抗 IgE 单克隆抗体研发进展

药品名	厂家	研发状态	适应症
奥马珠单抗	诺华制药	已上市	哮喘
奥马珠单抗生物创新药	迈博药业	临床 III 期	哮喘
奥马珠单抗生物类似药	石药百克(兴盟授权)	I 期(申请临床 III 期)	哮喘、荨麻疹
奥马珠单抗生物类似药	浙江海正	I 期尚未招募	哮喘、荨麻疹
奥马珠单抗生物类似药	四川远大蜀阳	I 期尚未招募	哮喘

注:数据来源于 Cortellis、药物临床试验登记和信息公示平台,数据截至 2020 年 11 月 22 日。

### 美国、欧洲、澳大利亚已上市和进入临床研究阶段的抗 IgE 单克隆抗体研发进展

药品名	厂家	研发状态	适应症	地区
omalizumab	Genentech Inc	上市	哮喘、荨麻疹	美国
	Novartis AG	上市	哮喘、荨麻疹	欧洲、澳大利亚
omalizumab biosimilar	Synermore Biologics Co Ltd <sup>2</sup>	I 期(申请临床 III 期)	哮喘、荨麻疹	欧洲
ligelizumab	Novartis AG	临床 III 期	荨麻疹	美国、欧洲、澳大利亚
omalizumab biosimilar	Glenmark Pharmaceuticals Ltd	临床 I 期	哮喘、荨麻疹	美国
omalizumab biosimilar	Celltrion Inc	临床 I 期	哮喘、荨麻疹	澳大利亚
omalizumab biosimilar	International Biotechnology Center Generium LLC	临床 III 期	哮喘	欧洲

<sup>2</sup> 中文名:兴盟生物科技股份有限公司(兴盟台湾)。截至本问询函回复出具日,该公司为标的公司同一控制下企业。兴盟台湾及其下属公司将其拥有的与标的公司主营业务相关的资产和业务整合至标的公司。详见,预案“重大事项提示”之“(二)兴盟苏州的资产、业务重组安排”。

注：数据来源于 Cortellis，数据截至 2020 年 11 月 22 日。

另外，其他用于治疗哮喘的单克隆抗体包括抗 IL-5 单抗、抗 IL-4 单抗、抗 IL-13 单抗等，这类细胞因子抗体主要针对重度嗜酸性粒细胞性哮喘。美国、欧洲和澳大利亚市场中，已上市和在研的细胞因子抗体有 15 个，已上市的产品有 4 个，包括 benralizumab、dupilumab、mepolizumab、reslizumab，临床 II 期的产品有 6 个，临床 I 期的产品有 5 个。中国市场，赛诺菲的 dupilumab 已上市，临床 III 期的产品有 2 个，临床 I 期的产品有 1 个。

### 中国已上市和进入临床研究阶段的抗 IL 单克隆抗体研发进展

药品名	厂家	适应症	研发状态	靶点	地区
dupilumab	赛诺菲	哮喘	上市	IL-13 受体拮抗剂; IL-4 受体拮抗剂	中国
美泊利单抗 mepolizumab	葛兰素	哮喘	临床 III 期	白细胞介素-5 受体 拮抗剂	中国
benralizumab	MedImmune LLC	哮喘	临床 III 期	白细胞介素-5 受体 拮抗剂	中国
610, 3Sbio	三生国健	哮喘	临床 I 期	白细胞介素-5 受体 拮抗剂	中国

注：数据来源于 Cortellis、药物临床试验登记和信息公示平台，数据截至 2020 年 11 月 22 日。

SYN008 对应的原研药注射用奥马珠单抗（Xolair）于 2017 年在中国上市，2019 年 11 月通过谈判降价进入国家医保乙类目录后，销售额快速增长，2020 年上半年全国医疗终端的销售额达 4,282 万元，超过 2019 年全年销售额 3,623 万元。SYN008 为注射用奥马珠单抗的生物类似药，根据 2020 年 9 月的《基本医疗保险用药管理暂行办法》，《基本医疗保险药品目录》实行通用名管理，该目录内药品的同通用名药品自动属于基本医疗保险基金支付范围，因而 SYN008 上市后自动纳入医保目录，但存在降价风险。另外，用于哮喘治疗的其他靶点单抗药，目前已上市的度普利尤（dupilumab）单抗注射液尚未进入医保，其余产品尚处于临床试验阶段，这类产品若后续通过降价进入医保目录，有可能抢占注射用奥马珠单抗的部分市场份额，进而存在影响 SYN008 上市后市场份额的风险。

上述回复内容已在预案之“第四章 标的资产情况”之“二、业务与技术”

之“（一）主要产品或服务”中补充披露。

**三、披露标的公司就 SYN008 与石药集团具体协议安排、预计收益及测算依据，该产品在本次估值中的考虑及占比**

**（一）与石药集团的具体安排**

根据标的公司与石药集团百克(山东)生物制药有限公司(后称“石药百克”)于 SYN008 在 I 期临床阶段签订的《关于 SYN008 项目产品开发协议》，SYN008 在中国将以石药百克作为主体申请药品上市，药品实现商业化后，石药百克将按照净销售额的 10%向标的公司支付销售提成。

**（二）本次预估值过程中，SYN008 产品的收入预估主要假设：**

本次预估值中关于 SYN008 的主要假设和测算依据详见本问询函回复“第一题：关于标的公司估值”之“一、结合标的公司估值方法、主要估值假设及其合理性、重要指标测算等因素，披露标的公司估值合理性”。

**（三）该产品在本次估值中的考虑及占比**

本次预估值初步考虑 SYN023、SYN008、SYN004 和其他业务未来的收入贡献，其中 SYN008 占预估值的比重约 15%-20%。

**（四）补充披露情况**

上述回复内容已在预案之“第六章 标的资产的预估及拟定价情况”中补充披露。

**四、结合 SYN008 商业前景及获得预计收益存在的不确定性进行针对性的风险提示**

**SYN008 产品研发失败、商业化不达预期、市场竞争格局变化导致标的公司股权价值下降风险**

在本次预估值中 SYN008 所占比重为 15%-20%。作为哮喘领域第一个靶向治疗药物，也是第一种被批准用于慢性特发性荨麻疹的生物制剂，奥马珠单抗已获全球广泛认可，成为销售额超 30 亿美金的重磅新药，标的公司 SYN008 为奥

马珠单抗生物类似药，对应市场空间较大，临床进展较快，但仍面临后续研发进度不及预期，多种奥马珠单抗生物类似药上市加剧市场竞争，且标的公司暂时没有海外销售渠道，销售推广不及预期等因素，上述因素都可能会导致标的公司资产减值或影响上市公司整体业绩、财务状况的风险。SYN008 所处的市场竞争激烈，即使成功上市后仍然存在商业化前景不确定性和效果不达预期的风险。

同时，由于截至本预案出具日，上市公司尚未聘请评估机构，本预案披露的 SYN008 预计数据均基于现有阶段数据进行的预测。若 SYN008 所处市场增速、未来市场规模、产品市场占有率、市场竞争格局不及预期，则对标的公司股权价值造成较大负面影响，提请投资者关注相关风险。

上述回复内容已在预案之“重大风险提示”以及“第七章 本次交易的报批事项及风险提示”之“二、本次交易相关的风险”中进行了补充披露。

#### **五、财务顾问核查意见：**

经核查，独立财务顾问认为上市公司已对 SYN008 的专利、竞争格局、市场前景及依据、社保政策做了补充信息披露，并对可能存在的专利、市场等方面的不确定性进行了针对性的风险提示。本次预估值初步考虑 SYN023、SYN008、SYN004 和其他业务未来的收入贡献，其中 SYN008 产品占预估值的比重约 15%-20%之间。

#### **问题 3、关于其他在研产品**

预案披露，除 SYN023 和 SYN008 外，标的公司产品管线还有 7 款产品，均处于临床前或者临床 I 期，且多为热门靶点。

请公司：（1）披露上述 7 款产品预计上市时间；（2）结合各适应症市场规模及竞争格局，各在研产品同一靶点下境内外已上市和在研产品数量和进展情况，披露在研产品的前景、竞争力及依据，并进行针对性的风险提示；（3）结合上述 7 款产品在估值中的具体考虑及占比，披露公司是否在协议中就该等产品研发及商业化失败等情形，采取保护措施及有效性。

请财务顾问发表意见，请评估师就第（3）问发表意见。



回复：

标的公司其他 7 款产品在本次交易中估值占比较小，尚处于临床早期阶段，且均为热门靶点，同一靶点下行业竞争激烈，其预计上市时间取决于后续具体研发计划的制定和实施，均存在研发失败、不及预期的风险以及后续商业化不确定性的风险。

### 一、披露上述 7 款产品预计上市时间

产品代码	产品名称	适应症	地区	研发进展	预计上市时间
SYN004	重组抗 EGFR 单克隆抗体注射液	EGFR 过表达转移性结直肠癌	中国	临床 Ib 期	2024 年或 2025 年
SYN125+SYN004 (联合用药)	重组抗 PD-1 人源化单克隆抗体注射液	实体瘤	美国	临床 I 期	2026 年
SYN100	重组抗金黄色葡萄球菌毒素人源化单克隆抗体注射液	金黄色葡萄球菌感染导致的呼吸机相关性肺炎	美国	临床前	2026 年
SYN109	重组人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	骨肿瘤/骨质疏松症	中国	临床前	2025 年或 2026 年
SYN112	重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液	糖尿病性黄斑水肿	中国	临床前	2025 年或 2026 年
SYN060	重组全人抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ 单克隆抗体注射液	类风湿关节炎	澳大利亚	临床 I 期	-
SYN050	重组人源化抗 VEGF 单克隆抗体注射液	转移性结直肠癌	中国	临床前	-

上述回复内容已在预案之“第四章 标的资产情况”之“二、业务与技术”之“(一) 主要产品或服务”中补充披露。

二、结合各适应症市场规模及竞争格局，各在研产品同一靶点下境内外已上市和在研产品数量和进展情况，披露在研产品的前景、竞争力及依据，并进行针对性的风险提示

#### (一) SYN004 产品的市场前景

SYN004 是重组嵌合抗 EGFR 单克隆抗体，是生物创新药，临床用于结直肠癌的治疗。

我国结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 的发病率和死亡率均保持上升趋势。2018 年中国癌症统计报告显示：我国结直肠癌发病率、死亡率在全部恶性肿瘤

中分别位居第 3 及第 5 位，新发病例 37.6 万，死亡病例 19.1 万。其中，城市远高于农村，且结肠癌的发病率上升显著。多数病人在确诊时已属于中晚期。

根据药智网数据，2019 年，全球西妥昔单抗销售额为 105 亿元，2017-2019 年复合增长率-1.66%。根据米内网医疗终端数据，我国西妥昔单抗销售额为 12.56 亿元，2017-2019 年国内市场复合增长率达 36.52%，市场快速增长。

根据 Cortellis 数据库和药物临床试验登记和信息公示平台的数据，截至 2020 年 11 月 22 日，全球已上市和进入临床研究阶段的抗 EGFR 单克隆抗体有 29 个，其中：美国有 10 个，已上市的有 2 个，进入临床 II 期的有 3 个，进入临床 I 期的有 5 个；我国有 18 个，其中已上市的有 1 个，预注册的有 1 个，进入临床 III 期的有 5 个，进入临床 II 期研究的有 2 个，进入临床 I 期的有 9 个。

SYN004 目前正在美国开展转移性结直肠癌的 I 期临床研究，在中国开展转移性结直肠癌的 Ib 期临床研究，是国内唯一同时在美国食品药品监督管理局和中国国家药品监督管理局提交注册申请、并在中美同时开展临床 I 期研究的抗 EGFR 单抗。SYN004 与同靶点已上市产品西妥昔单抗（爱必妥）相比，SYN004 避免了免疫原性可能导致的过敏反应，具有药效等效和更好的安全性优势。

### 我国上市和进入临床研究阶段的用于结直肠癌治疗的抗 EGFR 单克隆抗体 研发进展

品名	厂家	研发状态	适应症
西妥昔单抗	Imclone LLC	上市	转移性结直肠癌
帕尼单抗	贝达-安进制药	预注册	转移性结直肠癌
西妥昔单抗生物类似药	迈博药业	临床 III 期	转移性结直肠癌
西妥昔单抗生物类似药	四川科伦药业	临床 III 期	转移性结直肠癌
西妥昔单抗生物类似药	安普泽生物医药	临床 III 期	转移性结直肠癌
KL-A166	四川科伦药业	临床 III 期	结直肠癌
帕尼单抗生物类似药	齐鲁制药	临床 III 期	转移性结直肠癌
Ametumumab	赛伦生物	临床 II 期	转移性结直肠癌
SCT-200	北京神州细胞	临床 II 期	转移性结直肠癌
SYN-004	兴盟生物	临床 Ib 期	转移性结直肠癌
尼妥珠单抗	百泰	临床 I 期	转移性结直肠癌
西妥昔单抗生物类似药	三生国健	临床 I 期	转移性结直肠癌
西妥昔单抗生物类似药	桂林三金	临床 I 期	转移性结直肠癌
MRG-003	上海美雅珂生物技术	临床 I 期	结直肠癌
尼妥珠单抗生物类似药	上海津曼特生物科技	临床 I 期	转移性结直肠癌

帕尼单抗生物类似药	华兰生物	临床 I 期	转移性结直肠癌
SHR-A1811	江苏恒瑞医药	临床 I 期	转移性结直肠癌
西妥昔单抗生物类似药	上海景泽生物技术	临床 I 期	转移性结直肠癌

注：数据来源于 Cortellis、药物临床试验登记和信息公示平台，数据截至 2020 年 11 月 22 日。

### 美国上市和进入临床研究阶段的用于结直肠癌治疗的抗 EGFR 单克隆抗体 研发进展

品名	厂家	研发状态	适应症
AFM-24	Affimed NV	临床II期	转移性结直肠癌
BCA-101	Bicara Therapeutics Inc	临床I期	转移性结直肠癌
cetuximab	Imclone LLC	上市	转移性结直肠癌
	Merck KGaA	临床II期	转移性结直肠癌
EGFR BATs	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute	临床I期	转移性结直肠癌
MCLA-158	Merus BV	临床I期	转移性结直肠癌
panitumumab	Amgen Inc	上市	转移性结直肠癌
patritumab deruxtecan	Daiichi Sankyo Co Ltd	临床II期	转移性结直肠癌
serclutamab talirine	AbbVie Inc	临床I期	转移性结直肠癌
SYN-004	Synermore Biologics Co Ltd	临床I期	转移性结直肠癌
trastuzumab deruxtecan	AstraZeneca plc	临床II期	转移性结直肠癌

注：数据来源于 Cortellis，数据截至 2020 年 11 月 22 日。

标的公司 SYN004 所处的用于结直肠癌治疗的 EGFR 单抗市场空间较大，成长性较好，但仍面临美国新冠疫情导致临床进展不及预期或研发失败，多种靶向 EGFR 单抗上市加剧市场竞争，销售推广不及预期等风险因素，进而导致标的公司资产减值，或影响上市公司整体业绩。

### （二）SYN125+SYN004 产品的市场前景

SYN125 是重组抗 PD-1 人源化单克隆抗体注射液，是生物创新药，具有专有的抗原表位，是免疫抑制的强效靶点。SYN125 拟开发与 SYN004 联合用药治疗结直肠癌与头颈癌。

帕博利珠单抗和纳武利尤单抗为全球率先获批上市的两款 PD-1 单抗，根据药智网数据，2019 年，帕博利珠单抗全球销售额为 763 亿元，2017-2019 年年复

合增长率 72.57%，纳武利尤单抗销售额为 551 亿元，2017-2019 年复合增长率 18.07%。根据米内网医疗终端数据，2019 年我国帕博利珠单抗销售额 7.32 亿元，同比增长 157.48%，纳武利尤单抗销售额 4.63 亿元，同比增长 79.72%，两款 PD-1 单抗销售额均快速提升。

目前全球较少 PD-1 联合其它单抗治疗实体瘤的产品上市，仅 Opdivo(靶点 PD-1)与 Yervoy(靶点 CTLA-4)获批用于联合治疗黑色素瘤、肾细胞癌、肝细胞癌等。针对 PD-1 与 EGFR 两大靶点的在研联合用药方案有 4 个，其中在美国有 2 个进入临床 II 期，1 个进入临床 I 期，在中国有 1 个进入临床 II 期。

兴盟生物的 SYN125 与 SYN004 联合用药方案在美国进行结直肠癌和头颈癌的临床 I 期研究，且在同靶点方案中唯一针对结直肠癌适应症，但未来可能面临美国新冠疫情导致临床试验进展不及预期、临床试验效果不及预期、以及市场推广不及预期的风险。下表为全球 PD-1 和 EGFR 靶点单抗联合用药研发进展。

品名	厂家	研发现状	适应症	地区	靶点	时间
Pembrolizumab +Cetuximab	默沙东	临床 II 期	复发/转移性头颈癌	美国	PD-1;EGFR	2017/03
Nivolumab+Cetuximab	礼来/百时美施贵宝	临床 I / II 期	复发/转移性头颈癌	美国	PD-1;EGFR	2017/12
SYN125+SYN004	兴盟生物	临床 I 期	结直肠癌、头颈癌	美国	PD-1;EGFR	2020/4
HLX10+HLX07	复宏汉霖	临床 II 期	晚期头颈癌	中国	PD-1;EGFR	2020/04

注：数据来源于 Cortellis、药物临床试验登记和信息公示平台，数据截至 2020 年 11 月 22 日。

### (三) SYN100 产品的市场前景

SYN100 是重组抗金黄色葡萄球菌毒素人源化单克隆抗体注射液，是生物创新药，拟用于因金黄色葡萄球菌感染而导致的呼吸机相关性肺炎(VAP)的辅助治疗。

呼吸机相关性肺炎(VAP)是常见的医院获得性感染，包括 VAP 在内的下呼吸道感染在国内外均居医院获得性感染首位，诊断和治疗较为困难，病死率高。金黄色葡萄球菌是我国 VAP 最常见的病原菌之一。

根据米内网医疗终端数据，我国抗细菌感染用药市场销售额为 1,616.93 亿元，近几年，在抗生素限制使用政策的影响下，我国抗生素市场增长放缓。

根据 Cortellis 和药物临床试验登记和信息公示平台的数据，截至 2020 年 11 月 22 日，全球暂未有用于金黄色葡萄球菌感染的单抗上市。在美国，处于临床研究阶段的在研单抗有 3 个，均为溶血素  $\alpha$  抑制剂，其中临床 III 期的有 1 个，临床 II 期的有 2 个。在中国，进入临床 III 期的有 1 个，处于临床前研究阶段的有 1 个。

抗细菌感染药物市场空间大，在加强抗菌药物临床应用管理，遏制细菌耐药的环境下，SYN100 作为针对金黄色葡萄球菌感染的在研创新单抗药，可以降低细菌耐药风险。但 SYN100 尚处于临床前研究阶段，存在研发进展不及预期或研发失败的风险。

#### 中国抗金黄色葡萄球菌感染单克隆抗体研发进展

品名	厂家	研发现状	适应症	地区	靶点	时间
Tosatoxumab /托沙妥单抗	深圳市瑞迪生物	临床 III 期	金黄色葡萄球菌感染	中国	溶血素 $\alpha$	2019/11/26
SYN100	兴盟生物	临床前	金黄色葡萄球菌感染	中国	溶血素 $\alpha$	2019

注：数据来源于 Cortellis、药物临床试验登记和信息公示平台，数据截至 2020 年 11 月 22 日。

#### 美国进入临床研究阶段的抗金黄色葡萄球菌感染单克隆抗体研发进展

品名	厂家	研发现状	适应症	地区	靶点	时间
Omodenbama b	XBioTech Inc	临床 II 期	金黄色葡萄球菌感染	美国	溶血素 $\alpha$	2015/5/28
suvratoxuma b	MedImmune LLC	临床 II 期	金黄色葡萄球菌感染	美国	溶血素 $\alpha$	2014/11/6
Tosatoxumab /托沙妥单抗	Aridis Pharmaceuticals Inc	临床 III 期	金黄色葡萄球菌感染	美国	溶血素 $\alpha$	2019/1/31

注：数据来源于 Cortellis，数据截至 2020 年 11 月 22 日。

#### (四) SYN109 产品的市场前景

SYN109 是重组人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液，用于骨肿瘤/骨质疏松症，是地舒单抗注射液（原研药商品名：Prolia）的生物类似药，地舒单抗是一种

全人源 IgG2 型单抗，能结合 RANK 配体，临床用于骨转移性实体瘤患者的骨相关事件、巨骨细胞瘤、恶性肿瘤患者高血钙、具有高度骨折风险的骨质疏松。

根据药智网数据，2019 年，全球地舒单抗销售额为 348 亿元，2017-2019 年复合增长率为 20.79%。在我国，地舒单抗于 2019 年上市，根据米内网医疗终端数据，2019 销售额为 0.06 亿元，参考其在全球市场的销售额，国内市场具备较大提升空间。

根据 Cortellis 和药物临床试验登记和信息公示平台的数据，截至 2020 年 11 月 22 日，全球用于骨肿瘤、骨质疏松等骨相关疾病的抗 RANKL 单克隆抗体已上市和进入临床研究阶段的产品有 18 个。其中：美国市场有 3 个，已上市的有 1 个，临床 III 期的产品有 1 个，临床 I 期的产品有 1 个。中国市场有 14 个，已上市的有 1 个，临床 III 期的产品有 6 个，临床 2 期的产品有 1 个，临床 I 期的产品有 6 个。

地舒单抗靶向性好、安全性优，在用于预防骨相关事件时临床疗效优于双磷酸盐类药物，是全球骨钙调节剂市场的主力品种，在全球已获批多个适应症，其在中国上市时间较晚，市场潜力较大。国内尚无地舒单抗生物类似药上市，SYN109 目前处于临床前研究阶段，存在研发进展不及预期、其他地舒单抗类似药上市加剧市场竞争的风险。

### 中国已上市和进入临床研究阶段的用于骨相关疾病的抗 RANKL 单克隆抗体研究进展

品名	厂家	研发状态	适应症
Denosumab	安进	上市	绝经后骨质疏松症、多发性骨髓瘤、骨巨细胞瘤
	百济神州	上市	骨质吸收、巨细胞骨瘤
地舒单抗生物类似药	江苏泰康	临床 III 期	骨转移瘤、骨质疏松症
地舒单抗生物类似药	百迈博制药	临床 III 期	绝经后骨质疏松症
地舒单抗生物类似药	齐鲁制药	临床 III 期	骨转移瘤、绝经后骨质疏松症
地舒单抗生物类似药	绿叶制药、山东博安	临床 III 期	骨质疏松症、骨转移瘤、多发性骨髓瘤

品名	厂家	研发状态	适应症
地舒单抗生物类似药	菲洋集团	临床III期	骨质疏松症
地舒单抗生物类似药	康宁杰瑞	临床III期	骨质疏松症
JMT-103	津曼特生物科技	临床II期	转移瘤、骨质减少、骨质疏松症、巨细胞骨瘤、高钙血症
地舒单抗生物类似药	华兰生物	临床I期	骨转移瘤、骨质疏松症
地舒单抗生物类似药	信达生物	临床I期	骨转移瘤、骨质疏松症
地舒单抗生物类似药	复宏汉霖	临床I期	绝经后骨质疏松症
地舒单抗生物类似药	海正药业	临床I期	骨转移瘤
GB-223	嘉和生物	临床I期	骨转移瘤、巨细胞骨瘤、绝经后骨质疏松症
LZM-004	丽珠医药	临床I期	骨转移瘤、绝经后骨质疏松症

注：数据来源于 Cortellis、药物临床试验登记和信息公示平台，数据截至 2020 年 11 月 22 日。

### 美国已上市和进入临床研究阶段的用于骨相关疾病的抗 RANKL 单克隆抗体研究进展

品名	厂家	研发状态	适应症
地舒单抗	Amgen Inc	上市	骨转移瘤、骨质吸收、骨巨细胞瘤、高钙血症、男性骨质疏松症、骨质疏松症、绝经后骨质疏松症
		临床III期	成骨不全
地舒单抗生物类似药	Sandoz AG	临床III期	绝经后骨质疏松症
地舒单抗生物类似药	Shandong Luye Pharmaceutical Co Ltd	临床I期	骨质疏松症、绝经后骨质疏松症

注：数据来源于 Cortellis，数据截至 2020 年 11 月 22 日。

### (五) SYN112 产品的市场前景

SYN112 是重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液，拟用于治疗糖尿病性黄斑水肿。SYN112 是阿柏西普单克隆生物类似药 (Eylea)，阿柏西普单抗是一种融合蛋白，由 VEGF1/2 型受体部分胞外区和人 IgG1 Fc 区融合而成，能与 VEGF-

A 和 PIGF 结合，从而抑制其结合和激活 VEGF 受体，临床用于黄斑变性。

根据药智网数据，2019 年，全球阿柏西普销售额为 720 亿元，2017-2019 年复合增长率为 34.33%。根据米内网医疗终端数据，我国眼部血管病变治疗药市场销售额为 26.88 亿元，2017-2019 年复合增长率为 27.66%，阿柏西普于 2018 年上市后，市场快速增长，2019 销售额为 1.98 万元，同比增长 447.13%，目前市场份额仅 7.37%，未来仍有较大提升空间。

根据 Cortellis 数据库和药物临床试验登记和信息公示平台的数据，截至 2020 年 11 月 22 日，全球已上市和进入临床研究阶段的用于治疗糖尿病性黄斑水肿和黄斑变性的抗 VEGF 单克隆抗体有 41 个，其中美国市场有 16 个，已上市的有 3 个，进入临床 III 期的有 11 个，临床 2 期的有 2 个。中国市场有 19 个，已上市的有 4 个，在注册的有 1 个，进入临床 III 期的有 2 个，临床 2 期的有 4 个，临床 I 期的有 8 个。兴盟生物的 SYN112 正在进行临床前研究。

阿柏西普是全球眼部血管病变治疗药市场的核心品种，已在 100 多个国家和地区上市，获批包括糖尿病性黄斑水肿、新生血管性年龄相关性黄斑变性，视网膜静脉阻塞、以及病理性近视性脉络膜新生血管等多个适应症，其在中国上市时间较晚，目前仅获批用于治疗成人糖尿病性黄斑水肿、成人新生血管（湿性）年龄相关性黄斑变性，国内尚无阿柏西普生物类似药上市，SYN112 目前尚处于临床前研究阶段，仍存在研发进展不及预期、其他阿柏西普类似药上市加剧市场竞争的风险。

### 我国用于治疗糖尿病性黄斑水肿的抗 VEGF 单克隆抗体上市和在研情况

品名	厂家	研发状态	适应症
阿柏西普	拜耳	上市	糖尿病黄斑水肿、湿性年龄相关黄斑变性
brolucizumab	诺华	上市	糖尿病黄斑水肿、年龄相关性黄斑变性、湿性年龄相关黄斑变性
康柏西普	康弘药业	上市	糖尿病黄斑水肿、湿性年龄相关黄斑变性
雷珠单抗	诺华眼药	上市	糖尿病黄斑水肿、湿性年龄相关黄斑变性
雷珠单抗生物类似药	AffaMed Therapeutics	注册	年龄相关性黄斑变性



品名	厂家	研发状态	适应症
faricimab	罗氏	临床III期	糖尿病黄斑水肿、湿性年龄相关黄斑变性、黄斑水肿
雷珠单抗生物类似药	齐鲁制药	临床III期	湿性年龄相关黄斑变性
BAT-5906	百奥泰	临床II期	糖尿病黄斑水肿、湿性年龄相关黄斑变性
贝伐珠单抗生物类似药	神州细胞	临床II期	湿性年龄相关黄斑变性
贝伐珠单抗生物类似药	华北制药	临床II期	湿性年龄相关黄斑变性
HB-002.1M	华博生物	临床II期	湿性年龄相关黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、黄斑水肿
重组人血管内皮生长因子受体-抗体融合蛋白眼用注射液	山东博安	临床I期	糖尿病黄斑水肿、黄斑水肿、湿性年龄相关黄斑变性
阿柏西普生物类似药	齐鲁制药	临床I期	糖尿病黄斑水肿、黄斑水肿、湿性年龄相关黄斑变性
贝伐珠单抗生物类似药	三生国健	临床I期	糖尿病黄斑水肿、年龄相关性黄斑变性
hPV-19 ophthalmic injection	思坦维	临床I期	糖尿病黄斑水肿、湿性年龄相关黄斑变性
IBI-302	信达生物	临床I期	湿性年龄相关黄斑变性
TAB-014	兆科药业	临床I期	湿性年龄相关黄斑变性
TK-001	Apexigen Inc	临床I期	湿性年龄相关黄斑变性
	江苏泰康	临床I期	湿性年龄相关黄斑变性
VF-28	荣昌生物	临床I期	湿性年龄相关黄斑变性、糖尿病黄斑水肿

注：数据来源于 Cortellis、药物临床试验登记和信息公示平台，数据截至 2020 年 11 月 22 日。

### 美国用于治疗糖尿病性黄斑水肿的抗 VEGF 单克隆抗体上市和在研情况

品名	厂家	研发状态	适应症
aflibercept	Regeneron Pharmaceuticals Inc	上市	糖尿病性黄斑水肿、黄斑水肿、湿性年龄相关性黄斑变性
brolicizumab	Novartis AG	上市	湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿
ranibizumab	Genentech Inc	上市	糖尿病性黄斑水肿、湿性年龄相关性黄斑变性
阿柏西普生物类似药	Samsung Bioepis	临床III期	年龄相关性黄斑退化
阿柏西普生物类似药	Amgen Inc	临床III期	湿性年龄相关性黄斑变性

品名	厂家	研发状态	适应症
bevacizumab	Outlook Therapeutics Inc	临床III期	湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿
SCD-411	SamChunDang Pharm Co Ltd	临床III期	湿性年龄相关性黄斑变性
conbercept	Chengdu Kanghong Biotechnologies Co Ltd	临床III期	湿性年龄相关性黄斑变性
faricimab	Hoffmann-La Roche Inc	临床III期	糖尿病性黄斑水肿、湿性年龄相关性黄斑变性
KSI-301	Kodiak Sciences Inc	临床III期	糖尿病性黄斑水肿、湿性年龄相关性黄斑变性
ranibizumab	Roche Holding AG	临床III期	糖尿病性黄斑水肿、湿性年龄相关性黄斑变性
雷珠单抗生物类似药	Bioeq GmbH	临床III期	年龄相关性黄斑退化
	Formycon GmbH	临床III期	年龄相关性黄斑退化
雷珠单抗生物类似药	Samsung Bioepis	临床III期	年龄相关性黄斑退化
雷珠单抗生物类似药	Stada Arzneimittel AG	临床III期	湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿
	Xbrane Biopharma AB	临床III期	湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿
OPT-302	Opthea Ltd	临床II期	糖尿病性黄斑水肿、湿性年龄相关性黄斑变性
RGX-314	REGENXBIO Inc	临床II期	湿性年龄相关性黄斑变性

注：数据来源于 Cortellis，数据截至 2020 年 11 月 22 日。

## （六）SYN050 产品的市场前景

SYN050 是重组人源化抗 VEGF 单克隆抗体注射液，用于转移性结直肠癌，是贝伐珠单抗的生物类似药。

根据药智网数据，2019 年，全球贝伐珠单抗销售额为 515 亿元，2017-2019 年复合增长率 0.17%。根据米内网医疗终端数据，我国贝伐珠单抗销售额为 34.27 亿元，2017-2019 年复合增长率为 47.17%，市场地位不断提升。

根据 Cortellis 数据库及药物临床试验登记和信息公示平台，截至 2020 年 11 月 22 日，全球在研的用于肿瘤治疗的 VEGF 抑制剂超过 130 个。其中美国有 49 个，进入临床研究阶段的有 28 个；中国有 61 个，进入临床研究阶段的有 33 个。中国已经上市的贝伐珠单抗注射液有 4 个，分别是原研厂家罗氏，以及齐鲁制药和信达生物的产品。

总体来看，用于肿瘤治疗的 VEGF 抑制剂市场空间较大，但国内外已上市和在研同类产品较多，且 SYN050 仍处于临床前研究阶段，未来可能面临市场竞争逐步加剧，市场推广不及预期的风险。

### **（七）SYN060 产品的市场前景**

SYN060 是重组全人源抗肿瘤坏死因子  $\alpha$  单克隆抗体注射液，用于类风湿关节炎的治疗。

根据药智网数据，2019 年，全球阿达木单抗销售额为 1374 亿元，2017-2019 年复合增长率 3.88%。根据米内网医疗终端数据，2019 年我国阿达木单抗销售额为 0.89 亿，参照阿达木单抗在全球市场的表现，国内市场存在较大上升空间。

目前，美国市场中，阿达木单抗生物类似药已上市和在研产品共 10 个，其中注册/预注册的产品有 6 个，临床 III 期的产品有 4 个。中国市场中，阿达木单抗生物类似药已上市和在研产品共 11 个，其中已上市产品有 3 个，分别是百奥泰、海正药业和信达生物的产品，其中注册/预注册的产品有 3 个，临床 III 期的产品有 3 个，临床 I 期的产品有 2 个。

阿达木单抗及其生物类似药全球市场空间较大，但是国内外已经上市的生物类似药品种较多，同时处于研发阶段的同类产品较多，SYN060 仍处于临床 I 期研究阶段，面临市场竞争逐步加剧，市场推广不及预期的风险。

### **（八）SYN004、SYN125 等其他在研产品研发进展及商业前景不确定性风险**

根据标的公司 7 款产品（见下表）在本次交易的估值占比较小，尚处于临床早期阶段，且均为热门靶点，同一靶点下行业竞争激烈，其预计上市时间取决于后续具体研发计划的制定和实施，均存在研发失败、不及预期的风险以及后续商业化不确定性的风险。从该等产品对应适应症的及研发进展看，部分在研产品属于创新药，且处于早期研发阶段，可能面临研发进度不及预期或研发失败风险，如 SYN125 与 SYN004 联合用药方案在美国进行结直肠癌和头颈癌的临床 I 期研究，美国新冠疫情加重可能导致病人入组无法按时完成，从而影响研发或上市进度，SYN100 作为创新靶点的抗金黄色葡萄球菌感染的单抗药物，全球尚无同类

产品获批上市，可能面临研发失败风险。此外标的公司部分在研生物类似药产品，其国内外已上市或在研同类品种较多，未来上市后可能面临市场竞争逐步加剧，市场推广不及预期的风险，如 SYN050（贝伐珠单抗生物类似药）和 SYN060（阿达木单抗生物类似药）。综上，标的公司上述 7 款产品均在研发偏早期阶段，存在较大的研发失败风险，即使成功上市后仍然存在商业化前景不确定性和效果不达预期的风险，提请投资者关注相关风险。

产品代码	产品名称	适应症	地区	研发进展
SYN004	重组抗 EGFR 单克隆抗体注射液	EGFR 过表达转移性结直肠癌	中国	临床 Ib 期
SYN125+SYN004 (联合用药)	重组抗 PD-1 人源化单克隆抗体注射液	实体瘤	美国	临床 I 期
SYN100	重组抗金黄色葡萄球菌毒素人源化单克隆抗体注射液	金黄色葡萄球菌感染导致的呼吸机相关性肺炎	美国	临床前
SYN109	重组人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	骨肿瘤/骨质疏松症	中国	临床前
SYN112	重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液	糖尿病性黄斑水肿	中国	临床前
SYN060	重组全人抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ 单克隆抗体注射液	类风湿关节炎	澳大利亚	临床 I 期
SYN050	重组人源化抗 VEGF 单克隆抗体注射液	转移性结直肠癌	中国	临床前

### （九）补充披露情况

上述回复内容已在预案之“第四章 标的资产情况”之“二、业务与技术”之“（一）主要产品或服务”中补充披露；风险提示相关内容在预案之“重大风险提示”以及“第七章 本次交易的报批事项及风险提示”之“二、本次交易相关的风险”中补充披露。

三、结合上述 7 款产品在估值中的具体考虑及占比，披露公司是否在协议中就该产品研发及商业化失败等情形，采取保护措施及有效性。

上述 7 款产品中 SYN004 和 SYN125 处于临床 I 期。基于审慎性原则，本次预估值中，仅考虑 SYN004 的市场规模及预计收入情况。根据该产品目前的市场规模和研发阶段，该产品对标的公司整体估值影响不超过 5%。由于本次交易相关的审计、评估尚未完成，不排除正式评估过程中按照其余六款产品的实际发生

的研发成本计入整体评估值。

交易各方将根据上述 7 款产品的推进情况，在保证上市公司利益的前提下，决定是否在拟与业绩承诺方签订的业绩承诺、业绩补偿协议中，将上述 7 款产品的研发进度及商业化进程纳入业绩承诺及补偿范围。本次交易的业绩承诺、业绩补偿方式以最终签订的相关协议为准。

上述回复内容已在预案之“第六章 标的资产的预估及拟定价情况”中补充披露。

#### **四、财务顾问核查意见：**

经核查，独立财务顾问认为标的公司在研产品管线整体进度梯次有序，生物创新药和生物类似药品种具备特色，各产品相关市场及竞争格局信息披露充分，并已对各产品相关风险做出针对性提示。

根据《框架协议》，上市公司将另行与业绩承诺方签订基于在研产品研发进度的业绩承诺、业绩补偿协议。最终保障上市公司利益的业绩承诺、业绩补偿方式，以上市公司与业绩承诺方签订的相关协议为准。

本次预估值初步考虑 SYN023、SYN008、SYN004 和其他业务未来的收入贡献，其中 SYN004 产品的预测的未来收入贡献占比不超过 5%。

#### **问题 4、关于标的公司 CDMO 业务**

预案披露，标的公司提供 CDMO 服务。同时，标的公司已建成符合中美欧 cGMP 标准的生产线，可支撑在研核心品种的商业化生产。

请公司：（1）结合狂犬病被动免疫产品生产许可政策等，披露标的公司是否取得相应生产许可；（2）报告期内标的公司提供 CDMO 服务的主要客户及产生的收入，标的公司该业务的核心竞争力；未来承接核心品种商业化生产后，是否拟持续开展 CDMO 服务；（3）该部分业务在估值中如何考虑。

请财务顾问发表意见，请评估师就第（3）问发表意见。

回复：

## 一、结合狂犬病被动免疫产品生产许可政策等，披露标的公司是否取得相应生产许可

按照狂犬病被动免疫产品相关生产许可政策，SYN023 属于单克隆抗体类生物制品，不属于血液制品，生产应符合《药品管理法》、《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》的规定。根据相关法规要求，企业从事药品生产活动，应当经所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准，取得药品生产许可证，同时，药品生产应符合《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》(GMP) 的要求，此外在中国境内上市的药品，也应当经国务院药品监督管理部门批准，取得药品注册证书。标的公司目前已经取得由江苏省食品药品监督管理局颁发的药品生产许可证（许可证编号为：苏 20180564），并按法规要求已经提交更换新版药品生产许可证申请，目前处于待审批状态，预计获批不存在实质障碍，同时标的公司具备符合中国和欧洲 GMP 标准的生产条件，目前 SYN023 尚需完成临床 III 期试验，并取得国家药品监督管理局颁发的药品注册证书后，才可开展后续商业化生产。

上述回复内容已在预案之“第四章 标的资产情况”之“二、业务与技术”之“（一）主要产品或服务”中补充披露。

## 二、报告期内标的公司提供 CDMO 服务的主要客户及产生的收入，标的公司该业务的核心竞争力；未来承接核心品种商业化生产后，是否拟持续开展 CDMO 服务

2019 年 6 月，公司与礼进生物医药科技（苏州）有限公司（后称“礼进”）签订 CDMO 业务合同，对应合同金额为 1,998.50 万元。标的公司 2019 年无 CDMO 业务收入，2020 年 1-9 月标的公司 CDMO 业务确认收入 176.50 万元，均为对礼进提供服务确认的收入。下表为报告期内公司 CDMO 业务订单情况：

时间	客户名称	合同金额	辅助
2019/6/1	礼进生物医药科技（苏州）有限公司	1,998.50 万元	不包含材料收入

标的公司开展 CDMO 业务的核心竞争力具体体现在以下几个方面：

（一）标的公司团队具备丰富的生物大分子药物工艺开发及生产经验。曹一

孚博士曾就职于美国强生、Medimmune 等公司，在细胞系和培养基优化、生物反应器流程设计、抗体药生产工艺放大、抗体药大规模 GMP 生产方面具备多年从业经验；其他核心研发及生产管理团队成员亦具备多年生物药工艺开发和生产从业经验，如工艺研发副总裁曾任艾瑞世生物技术高级科学家，具备多年工艺研发经验，生产总监曾任上海张江生物中试细胞培养经理，具备多年中试生产经验；

（二）标的公司具备符合国际 GMP 标准的厂房和生产能力，在苏州的生产基地已经成熟运营，厂房面积 9109 平方米，产能 4,900L，拥有 2×2,000L、500L 和 2×200L 生物反应器；

（三）标的公司在中国、美国、欧盟、澳大利亚等地区已具备成功的生物大分子药物临床申报经验；

（四）标的公司具备区位优势，生产基地位于国内最大的生物医药园区之一的苏州工业园区，同时毗邻上海、苏州、无锡、杭州等地生物医药园区，开展 CDMO 业务将在政策、人才等多方面具备有利条件。

标的公司在未来承接核心品种商业化生产后，将根据其产能情况适时调整 CDMO 服务的开展，目前标的公司累计的 CDMO 业务客户较少。该类业务未来对标的公司整体贡献较小。

上述回复内容已在预案之“第四章 标的资产情况”之“二、业务与技术”之“（一）主要产品或服务”中补充披露。

### 三、该部分业务在估值中如何考虑

标的公司在研产品尚未实现商业化，因此相应的产能未能释放。为了更有效的利用标的公司现有的资源，并实现一定收益，标的公司向部分客户提供 CDMO 服务。随着标的公司各在研产品商业化的推进，将会形成以研发进展较快产品推进为主，CDMO 业务为辅进行业务布局。

本次估值主要结合了标的公司核心在研产品及业务的未来市场规模，生物医药企业的估值水平以及标的公司历史估值水平。由于 CDMO 业务不是标的公司业务发展重点，在本次估值中未考虑该业务对公司的长期影响，对标的公司整体估值影响较小。

上述回复内容已在预案之“第六章 标的资产的预估及拟定价情况”中补充披露。

**财务顾问意见:**

根据标的公司提供的说明，CDMO 业务不是标的公司的发展方向，预计未来对标的公司、上市公司的贡献有限，对标的公司整体估值影响较小。



#### 第四题：关于标的公司研发能力

预案披露，标的公司产品管线包括 4 款生物创新药和 5 款生物类似药，SYN023 和 SYN004 取得了专利。

请公司：（1）披露 SYN023 和 SYN004 专利主要信息，标的公司是否就 SYN023 和 SYN004 具有完整的知识产权和所有权，知识产权保护是否充分，其他创新药未取得专利的原因，并根据实际情况进行风险提示；（2）分创新药和类似药列表披露在研产品初始技术来源，是否存在受让、合作研发或者技术纠纷等情形，并结合前述信息分析标的公司创新药研发能力；（3）列表披露类似药对应原研药批准上市时间及其专利到期情况，类似药是否会面临原研药专利延长保护期等拖慢替代进程的措施，并根据实际情况进行风险提示；（4）结合标的公司的核心技术和原研药技术来源，创新药和生物类似药的布局考虑，分析并披露标的公司研发能力。

请财务顾问发表意见，请律师就前（3）问发表意见。

回复：

#### 一、关于专利及知识产权保护的情况

##### （一）SYN023 和 SYN004 专利主要信息

截至本问询函回复出具日，标的公司 SYN023 和 SYN004 产品涉及的专利主要信息如下：

#### 1、SYN023

截至本预案出具日，SYN023 的已授权中国大陆专利名称为“与预防和治疗狂犬病感染相关的组合物和方法”，已授权中国境外专利（含中国香港、澳门、台湾地区，下同）名称为“Compositions and Methods related to the Prevention and Treatment of Rabies Infection”，其均登记在本次交易的交易对方 Synermore 的关联方 Mountgate Group Limited（万机集团有限公司，与 Synermore 受同一实际控制人控制，以下简称“Mountgate”）名下。SYN023 相关专利的主要信息如下：

序号	国家/地区	申请号	申请日	优先权日	到期日	专利号
1	中国大陆	201280074853.9	2012/05/24	2012/05/24	2032/05/24	ZL201280074853.9
2	美国	14/402,644	2012/05/24	2012/05/24	2032/05/24	US 9,290,564 B2
3	中国香港	15110797.7	2012/05/24	2012/05/24	2032/05/24	HK1210187
4	印度尼西亚	P00201408221	2012/05/24	2012/05/24	2032/05/24	IDP000061055
5	日本	2015-512986	2012/05/24	2012/05/24	2032/05/24	5868549
6	韩国	10-2014-7036192	2012/05/24	2012/05/24	2032/05/24	10-1937733
7	马来西亚	PI2014003258	2012/05/24	2012/05/24	2032/05/24	MY-171384-A
8	墨西哥	MX/a/2014/014412	2012/05/24	2012/05/24	2032/05/24	369626
9	菲律宾	1-2014-502628	2012/05/24	2012/05/24	2032/05/24	2014502628
10	新加坡	11201408330X	2012/05/24	2012/05/24	2032/05/24	11201408330X

## 2、SYN004

截至本问询函回复出具日，SYN004 的已授权中国大陆专利登记在兴盟苏州名下，其具体情况如下：

专利号	专利名称	专利类型	申请日	授权日	到期日
ZL201580018425.8	抗 EGFR 抗体及其用途	发明	2015/09/15	2019/10/25	2035/09/15

截至本问询函回复出具日，SYN004 的已授权中国境外专利名称为“Anti-EGFR antibody and uses of same”，其均登记在兴盟台湾名下。该等专利的其他主要信息如下：

序号	国家/地区	申请号	申请日	优先权日	到期日	专利号
1	日本	2016-560759	2015/09/15	2014/09/16	2035/09/15	JP6214790B2
2	澳大利亚	2015318018	2015/09/15	2014/09/16	2035/09/15	AU2015318018 B2
3	加拿大	2944085	2015/09/15	2014/09/16	2035/09/15	CA2944085C
4	欧洲	15841946.5	2015/09/15	2014/09/16	2035/09/15	3110447
5	美国	15/128,824	2015/09/15	2014/09/16	2035/09/15	15/128,824

(二)标的公司是否就 SYN023 和 SYN004 具有完整的知识产权和所有权，知识产权保护是否充分

### 1、相关专利对 SYN023 和 SYN004 的知识产权保护是否充分

SYN023 的核心技术为两个有效中和狂犬病病毒的人源化单株抗体的序列及其结合，以有效预防狂犬病感染。SYN023 的相关专利说明书载明：该等专利涉及结合到狂犬病病毒的中和抗体，其抗体单独或与此领域中已知疗法组合用于

治疗或预防狂犬病感染；该等抗体的一个优点是它们具有降低狂犬病病毒的传染性，但是不干扰狂犬病疫苗的功效的能力，因此，抗体可以与狂犬疫苗组合使用以提供急性感染的治疗以及持久的免疫力。该等专利的保护范围可涵盖前述 SYN023 的核心技术。

SYN004 的核心技术为一种抗表皮生长因子受体的人鼠嵌合单株抗体的序列，其可在动物体内有效对抗癌细胞。SYN004 的相关专利说明书载明：该等专利涉及 EGFR 抗体以及当这种抗体单独地或与化疗药物联合使用时，在体内外抑制肿瘤的治疗作用；更确切地说，该等专利主要涉及一种单独使用 EGFR 抗体或与化疗药物联合使用的治疗癌症的方法。该等专利的保护范围可涵盖前述 SYN004 的核心技术。

综上，截至本问询函回复出具日，SYN023 和 SYN004 所涉上述已授权专利的可在相应的授权区域内对 SYN023 和 SYN004 的核心技术进行充分保护。

## **2、标的公司是否就 SYN023 和 SYN004 具有完整的知识产权和所有权**

如前所述，截至本问询函回复出具日，SYN023 所涉已授权专利均登记在 Mountgate 名下；SYN004 所涉已授权中国大陆专利登记在标的公司名下，所涉已授权中国境外专利均登记在兴盟台湾名下。

就 SYN023 所涉中国大陆专利，兴盟苏州与 Mountgate 已于 2019 年 3 月 12 日签订《专利实施许可合同》，约定 Mountgate 向兴盟苏州独占许可在许可区域及应用范围内使用和实施该专利，以研发、制造、生产、推销及销售专利产品。SYN023 产品当时处于中国开展 I 期桥接临床试验、美国 I 期临床试验完成阶段。自 2019 年 3 月 2 日至今，兴盟苏州就 SYN023 产品投入的研发费用为 5,027.95 万元。许可区域为中国领土范围内（不包含中国香港、中国澳门和中国台湾地区），应用范围为狂犬病毒暴露后的预防和治疗。合同有效期间至专利有效期届满之日止。兴盟苏州应按照该专利相关产品的净销售额（指销售额在扣减销售折扣、销售退回、销售税金及兴盟苏州承担的专利产品送交买方的运输费后的净额，下同）的 5% 向 Mountgate 支付专利许可使用费，承担在许可区域内维持该专利效力的所有费用（包括年费等），并分担 Mountgate 因维护及维持该专利及专利许可而发生的部分法律费用。根据国家知识产权局出具的《专利实施许可合同备案证明》，

Mountgate 和兴盟苏州已就上述独占许可事项在国家知识产权局备案。

就 SYN023 所涉中国境外专利, Mountgate 已与其关联方 Ease Charm Limited (以下简称“Ease Charm”, 根据标的公司的说明, Ease Charm 与 Mountgate 受同一实际控制)于 2013 年 12 月 31 日签订了许可协议(以下简称“《Mountgate 许可协议》”),约定:(1) Mountgate 将该等专利在全球范围内的全部权利独占许可给 Ease Charm 行使,并授予 Ease Charm 对该等专利再许可的权利;(2)授权期限在不同国家应于以下较晚的日期之日届满:①专利权在该国届满之日,② Ease Charm 在被许可使用国家首次商业化销售该等专利所涉的最后一个产品满 10 年后的首个工作日;(3) Ease Charm 主要应向 Mountgate 支付如下费用:①按照该等专利所涉产品的净销售额的 5%支付专利许可使用费;②若 Ease Charm 或其控制的企业、再许可方基于该等专利开发产品,则应根据相关产品的里程碑分期支付部分许可费(如用于人类药物和疫苗领域,则该等许可费合计为 360 万美元;如用于其他领域,则该等许可费合计为 250 万美元);③专利及专利许可维护费等其他费用。Ease Charm 已于 2014 年 6 月 30 日与兴盟台湾签订许可协议,约定 Ease Charm 将其在《Mountgate 许可协议》项下的全部权利义务转让给兴盟台湾。该协议生效后,兴盟台湾享有对 SYN023 所涉中国境外专利的独占使用权,并应按照向 Mountgate 支付许可费用等《Mountgate 许可协议》约定的相关费用。

根据南新制药与本次交易的交易对方签订的《框架协议》,在本次交易之前, Synermore 等本次交易的交易对方应确保兴盟台湾及其下属公司按照如下安排进行股权、业务及资产重组:(1) Synermore 应确保 Mountgate 或其关联方将其拥有的上述 SYN023 所涉专利(包括该等主体于《框架协议》签署后申请或取得的与该等专利所涉技术相关的其他专利和专有技术)及与该等专利相关的全球范围内的所有权利和权益不可撤销地、排他性地授权兴盟苏州行使,授权期间及于该等专利的有效期,并在前述条件的前提下就该等授权事项与兴盟苏州签订南新制药和 Synermore 认可的授权协议;(2) Synermore 应确保及其下属公司将其拥有的与兴盟苏州主营业务相关的全部专利(即 SYN004 所涉上述已授权专利及其他尚未授权的专利)、商标、域名等无形资产及实验设备等固定资产转让至兴盟苏州,就该等资产转让事项与兴盟苏州签订上市公司认可的转让协议,并申请办理相关转让涉及的变更登记、备案手续;(3) 确保兴盟台湾将其作为申请人的

SYN023、SYN004、SYN008 等全部药品的中国境外临床试验批件申请人变更为兴盟苏州，并取得相关境外主管部门的确认或证明文件；（4）确保兴盟台湾及其母公司兴盟控股有限公司（Synermore Holdings Limited，以下简称“兴盟开曼”）将其在以其名义签署的业务合同中的权利义务转移至兴盟苏州，并配合兴盟苏州与相关合同相对方签订上市公司认可的权利义务转让协议；（5）兴盟台湾的子公司兴盟（香港）有限公司（Synermore (Hong Kong) Limited）将所持深圳龙瑞药业有限公司（以下简称“深圳龙瑞”）、兴盟生物科技（北京）有限公司的全部股权转让至兴盟苏州并办理完毕相关公司变更登记手续；（6）兴盟开曼与兴盟苏州签订上市公司认可的股权转让协议，约定将兴盟开曼所持兴盟台湾全部股权转让给兴盟苏州，并申请办理该等股权转让涉及的变更登记、审批和备案手续；（7）兴盟台湾及其下属公司聘用的兴盟苏州主营业务相关的研发人员与兴盟苏州或其子公司签订上市公司认可的劳动合同或聘用协议，全职为兴盟苏州或其子公司提供服务。根据《重组框架协议》，兴盟苏州及其关联方按照前述安排完成股权、业务及资产重组后，上市公司方可向交易对方购买兴盟苏州的股权。

此外，根据《框架协议》，Synermore 将确保 Mountage 等 Synermore 的关联方在该协议生效及前述另行签署的专利许可协议生效后不因任何原因单方撤回其对标的公司的专利许可，但因该等许可协议约定的原因撤回的除外；否则，（1）自其撤回该等专利许可之日起，Synermore 对其所持的按照下述第（2）项规定的应被回购的上市公司股份不拥有表决权、提名权且不享有利润分配的权利，并且（2）上市公司有权调减 Synermore 在本次交易中应取得的交易对价。前述应调减金额=Synermore 在本次交易中取得的对价总额×40%，上市公司将于向 Synermore 发出关于调减对价事项的书面通知之日起 90 日内回购 Synermore 所持部分上市公司股份（回购数量=应调减金额÷本次交易中的对价股份发行价格，所得结果非整数时，应向下取整）；如届时 Synermore 所持股份不足前述应回购数量时，应于收到上市公司书面通知之日起 10 日内以现金方式补足差额。

### （三）其他创新药未取得专利的原因

截至本问询函回复出具日，除 SYN023 和 SYN004 外，标的公司在研的创新药还包括重组抗 SYN125 和 SYN100。标的公司已就其在研发生产 SYN125 和

SYN100 的过程中取得的技术成果以兴盟苏州作为申请人在中国大陆申请专利，相关专利均尚在审核中，其主要信息如下：

序号	对应产品	申请号	专利名称	专利类型	申请日
1	SYN125	201811607786.8	一种稳定的抗 PD/1 抗体制剂及其用途	发明	2018/12/27
2	SYN100	202010599549.2	一种抗葡萄球菌感染的联合抗体制剂	发明	2020/06/28
3		202010604750.5	一种抗葡萄球菌感染的抗体抗生素联合制剂	发明	2020/06/28
4		202010664832.9	金黄色葡萄球菌 $\alpha$ -毒素特异性抗体及其应用	发明	2020/7/10
		202010664920.9			
	202010663921.1				

据此，截至本问询函回复出具日，除 SYN023 和 SYN004 外，标的公司已就其他创新药在研发生产过程中取得的技术成果在中国大陆申请了专利，相关专利尚在审核中。

#### （四）补充披露情况

上市公司已在预案之“第四章 标的资产情况”之“二、业务和技术”之“（一）主要产品或服务”中，补充披露了 SYN023 和 SYN004 专利的主要信息，标的公司是否就 SYN023 和 SYN004 具有完整的知识产权和所有权及知识产权保护是否充分的情况，以及其他创新药未取得专利的原因。

#### （五）风险提示

上市公司已在预案之“重大风险提示”以及“第七章 本次交易的报批事项及风险提示”之“二、本次交易相关的风险”中，补充披露了与专利、知识产权相关的风险提示，具体内容如下：

“关于知识产权可能无法得到完整拥有、充分保护或被侵害的风险

标的公司研发进展较快产品管线 SYN023 的所涉专利目前由 Mountgate 独占许可标的公司和兴盟台湾使用，本次交易前 Mountgate 将与标的公司另行签署上市公司和 Synermore 认可的许可协议，将 SYN023 所涉全部专利排他性许可标的公司使用。未来存在许可合同终止或合同到期后标的公司无法继续使用相关专利，进而导致标的公司无法继续合法研发或经营 SYN023 产品的风险。

此外，标的公司和兴盟台湾已与 Mountgate 签订的专利许可协议约定，被许可方需在 SYN023 产品商业化销售后按照净销售额的 5%向 Mountgate 支付专利许可使用费，并承担专利维护费等其他费用，在中国境外的相关研发还需支付里程碑许可费，提请投资者关注。

SYN004 在中国大陆之外的专利由兴盟台湾持有。尽管本次交易的《框架协议》中明确约定了 Synermore 应确保兴盟台湾将其拥有的 SYN004 所涉上述专利转让至兴盟苏州，但依然存在因变更登记、备案等手续无法按时完成或其他不可预计的因素导致的转让中止甚至授权失败的风险。若该等情形发生，则可能令标的公司面临无法完整享有在中国境外持续推进 SYN004 的风险。

研发进展较快产品 SYN023 和 SYN004 的专利保护范围可涵盖其各自的核心技术，但依然存在其他不可控因素导致的核心技术泄露或核心技术未完全保护的可能，从而令公司面临知识产权被侵害的风险，进而增加不必要的市场竞争风险。

此外，标的公司正在申请中的其他创新药专利能否按计划成功完成专利授权尚存在一定的不确定性，且后续将要在全球范围提交申请的其他专利申请亦存在因专利相关的法律发生变动、被指控侵犯第三方专利权等原因导致无法成功申请相关专利或遭遇侵权索赔等风险，提请投资者充分关注。”

## 二、标的公司在研产品的技术情况

### （一）在研产品初始技术来源

标的公司在研产品的初始技术来源情况具体如下：

序号	产品代码	产品名称	初始技术来源
<b>生物创新药</b>			
1	SYN023	重组抗狂犬病毒人源化单克隆抗体注射液	该产品技术授权取得，对应的核心技术由标的公司的关联方研发取得，标的公司基于 Mountgate 对其的专利许可使用相关技术。
2	SYN004	重组抗 EGFR 单克隆抗体注射液	该产品对应的核心技术由标动公司核心人员曹一孚自行研发取得，相关专利最初登记在交易对方 Synermore 的关联方 Ease Charm Limited 名下，后转移至兴盟台湾、兴盟苏州。
3	SYN125	重组抗 PD-1 人源化单克隆抗体注射液	该产品技术授权取得，对应的核心技术由 Lyvgen Biopharma Holdings Limited（以下简称“礼进生物”）研发取得，标的公司基于礼进生物对其的技术许可使用相关技术。

序号	产品代码	产品名称	初始技术来源
4	SYN100	重组抗金黄色葡萄球菌毒素人源化单克隆抗体注射液	标的公司自行研发取得。
<b>生物类似药</b>			
5	SYN008	注射用重组抗 IgE 单克隆抗体/重组抗 IgE 单克隆抗体注射液	该产品对应的初始技术由标的公司的关联方深圳龙瑞与台湾公司泉盛生物科技股份有限公司（以下简称“泉盛生物”）合作研发取得，深圳龙瑞已将该产品的相关技术转让给标的公司。根据深圳龙瑞与泉盛生物于 2012 年签订的《新药开发合作合同》，泉盛生物负责在该产品获得药物临床试验批件后 6 个月内开始第一期临床试验；无正当理由逾期未开展的，则该产品的所有权利均无条件归深圳龙瑞所有。根据标的公司的说明，泉盛生物未按照前述约定在相关期限内开始该产品的第一期临床试验，深圳龙瑞已于 2017 年 3 月致函泉盛生物，明确泉盛生物因违反前述约定，已不再享有该产品的相关权益。标的公司已书面确认，截至本问询函回复出具日，标的公司、深圳龙瑞未收到泉盛生物为主张该产品的权利而采取的任何具体法律行动。
6	SYN060	重组全人抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ 单克隆抗体注射液	标的公司自行研发取得。
7	SYN050	重组人源化抗 VEGF 单克隆抗体注射液	标的公司自行研发取得。
8	SYN109	重组人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	标的公司自行研发取得。
9	SYN112	重组人血管内皮生长因子受体-Fc 融合蛋白注射液	标的公司自行研发取得。

注：兴盟台湾和标的公司系受兴盟开曼同一控制的企业，其为兴盟开曼所控制企业中的主要实际经营实体，其中兴盟台湾主要从事相关产品的临床前研究、临床方案设计，兴盟苏州是集生产、研发和 CDMO 服务为一体的企业。根据《框架协议》，兴盟台湾将在本次交易之前将其业务和资产重组至兴盟苏州名下。上表所述“标的公司自行研发取得”系指标的公司和兴盟台湾基于前述业务分工共同研发取得。

根据上述，标的公司通过自行研发、技术许可、技术受让、合作研发等方式取得在研产品的相关技术，不存在技术纠纷。鉴于标的公司的部分创新药（SYN100）所涉技术系由其自行研发取得、SYN004 由核心人员曹一孚自行研发取得，因此，标的公司具备创新药研发能力。

## （二）补充披露情况

上市公司已在预案之“第四章 标的资产情况”之“二、业务和技术”之“（一）主要产品或服务”中，补充披露了创新药和类似药在研产品的初始技术来源以及



是否存在受让、合作研发或者技术纠纷等情形，并补充披露了标的公司创新药研发能力。

### 三、标的公司在研类似药的情况

#### (一) 类似药对应原研药批准上市时间及其专利到期情况

截至本问询函回复出具日，标的公司的类似药对应原研药及其对应主要专利的情况如下：

类似药代码	类似药名称	原研药名称	批准上市时间	原研药专利名称	原研药专利号	原研药专利到期日
SYN008	注射用重组抗IgE单克隆抗体/重组抗IgE单克隆抗体注射液	Xolair	2003年	Anti-IgE antibodies	US6329509B1	2018/12/11
SYN060	重组全人抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ 单克隆抗体注射液	Humira	2002年	Human antibodies that bind human TNF $\alpha$	US7223394B2	2019/3/16
					EP0929578B1	2017/2/10
SYN050	重组人源化抗VEGF单克隆抗体注射液	Avastin	2004年	Use of anti-VEGF antibodies for the treatment of cancer	EP0666868B2	2012/10/28
				Anti-VEGF antibodies	US7297334B2	2017/8/6
					EP1787999B1	2018/4/3
				Humanized antibodies and methods for forming humanized antibodies	EP0971959B1	2018/4/3
Vascular endothelial cell growth factor antagonists	EP1506787B1	2016/3/28				
SYN109	重组人源抗RANKL单克隆抗体注射液	Prolia	2010年	Antibodies to OPGL	US7364736B2	2023/11/28
				Methods for treating bone loss with antibodies to OPGL	US8409578B2	2022/6/25
SYN112	重组人血管内皮生长因子受体-Fc融合蛋白注射液	Eylea	2011年	Use of VEGF inhibitors for treatment of eye disorders	US7303747B2	2021/1/17
				VEGF antagonist formulations suitable for intravitreal administration	US7608261B2	2027/7/31

#### (二) 类似药是否会面临原研药专利延长保护期等拖慢替代进程的措施

由上表可知，截至本问询函回复出具日，除SYN109和SYN112对应的原研药部分专利尚未到期外，上述其他类似药对应的原研药的专利保护期均已届满。但根据标的公司的说明，上述原研药的专利到期后，其权利人仍可能就相关原研

药的其他技术内容申请专利，如该等新申请的专利得以授权，可延长对该等原研药的专利保护期。

### **（三）补充披露情况**

上市公司已在预案之“第四章 标的资产情况”之“二、业务和技术”之“（一）主要产品或服务”中，补充披露了类似药对应原研药批准上市时间及其专利到期情况，以及类似药是否会面临原研药专利延长保护期等拖慢替代进程的措施。

### **（四）风险提示**

上市公司已在预案之“重大风险提示”以及“第七章 本次交易的报批事项及风险提示”之“二、本次交易相关的风险”中，补充披露了因原研药专利延长保护期而导致类似药拖慢替代进程相关的风险提示，具体内容如下：

#### **“生物类似药可能面临的拖慢替代进程的风险**

标的公司目前拥有 5 个生物类似药在研品种，其中 SYN008 在中国大陆已申请临床 III 期，在欧盟已申请临床 III 期，SYN060 在澳大利亚已进入临床 I 期，其余在研生物类似药为临床前研发。尽管标的公司研发的类似药所对应的大多数原研药的专利保护期已届满，但原研药的权利人仍可能就相关原研药的其他技术内容申请专利，如该等新申请的专利得以授权，则可延长对该等原研药的专利保护期，从而可能导致标的公司的生物类似药存在因相应的原研药权利人通过申请其他专利而延长保护期，进而拖慢标的公司类似药替代进程的风险。”

## **四、标的公司的研发能力**

标的公司已经通过自主研发建立了 6 个核心技术平台，包括新型抗体及生物药物研发技术平台、抗体工程细胞株筛选技术平台、培养基筛选优化技术平台、抗体表达及分离纯化工艺技术平台、抗体关键工艺及质量控制技术平台和抗体中试及商业化 CDMO 服务平台。

标的公司在生物创新药和生物类似药层面均有布局。其中，生物创新药的初始技术来源于独占许可授权、技术许可、技术受让、自行研发；生物类似药的初始技术来源于自行研发、合作研发。具体情况详见本问询函回复之“第四题：关

于标的公司研发能力”之“二、标的公司在研产品的技术情况”。

截至本问询函回复出具日，标的公司生物类似药所对标的原研药情况如下：

类似药代码	类似药名称	原研药名称	原研药通用名	适应症	原研药厂商	2019 年全球销售额 (亿美元)
SYN008	注射用重组抗 IgE 单克隆抗体 / 重组抗 IgE 单克隆抗体注射液	Xolair	奥马珠单抗	哮喘、慢性自发性荨麻疹	罗氏、诺华	31.54
SYN060	重组全人抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ 单克隆抗体注射液	Humira	阿达木单抗	自身免疫疾病	艾伯维	191.69
SYN050	重组人源化抗 VEGF 单克隆抗体注射液	Avastin	贝伐珠单抗	结直肠癌、乳腺癌、肺癌、胶质母细胞瘤等	罗氏	71.15
SYN109	重组人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液	Prolia	地舒单抗	骨质疏松	安进	26.72
SYN112	重组人血管内皮生长因子受体-Fc 融合蛋白注射液	Eylea	阿柏西普	wAMD、CVRO-ME、DME、糖尿病视网膜膜病	再生元、拜耳	74.37

资料来源：医药魔方《2019 年全球药品销售额 TOP100》

由上表可知，标的公司生物类似药所对标的原研药厂商均为国际知名药企，其原研药均为年销售额超 20 亿美元的品种，对应适应症亦属于影响人类健康的重要领域。标的公司的研发进展较快类似药管线 SYN008 目前在中国大陆已申请临床 III 期，在欧盟已申请临床 III 期。

此外，标的公司的创始人曹一孚博士拥有超过 25 年生物药开发生产及超过 400 余人的管理经验。作为核心员工，曹一孚在本次交易的《框架协议》中作了竞业限制及不低于 60 个月的任职期限承诺，具体详见本问询函回复之“第二题：

关于本次交易的整合风险”之“2、关于化学药与生物药业务的协同整合”之“三、本次交易后标的公司核心人员的留任及竞业禁止情况”。标的公司核心人员的研发经验较为丰富、持续任职预期较为稳定。

综上所述，鉴于标的公司已自主研发建立了6个核心技术平台，在生物创新药和生物类似药方面均有较为丰富的管线布局，且生物创新药和生物类似药品种相关核心技术存在自行研发、或基于技术许可后进行自行研发等情形，核心人员研发经验较为丰富且持续任职预期较为稳定，标的公司整体研发能力较强。

上市公司已在预案之“第四章标的资产情况”之“二、业务和技术”之“（四）研发能力”中，补充披露了标的公司创新药和类似药核心技术来源以及其较强的研发能力。

## 五、中介机构核查意见

### （一）独立财务顾问核查意见

经核查，独立财务顾问认为：1、（1）SYN023 和 SYN004 所涉上述已授权专利可在相应的授权区域内对 SYN023 和 SYN004 的核心技术进行充分保护，如《框架协议》的相关约定得以完全履行，标的公司可在本次交易之前取得 SYN004 所涉全部已授权专利的所有权，并取得 SYN023 所涉全部已授权专利的排他许可使用权；（2）除 SYN023 和 SYN004 外，标的公司已就其他创新药在研发生产过程中取得的技术成果申请了专利，相关专利尚在审核中；（3）上市公司在预案中就专利、知识产权相关事项的风险进行了补充披露。2、标的公司通过自行研发、技术许可、技术受让、合作研发等方式取得在研产品的相关技术，具备创新药研发能力。3、标的公司生物类似药存在相应的原研药权利人通过申请其他专利延长保护期的风险，上市公司在预案中就该等风险进行了补充披露。4、结合标的公司自主研发建立的核心技术平台、在生物创新药和类似药的管线布局、核心技术亦存在自行研发或基于技术许可后进行自行研发等情况，标的公司整体研发能力较强。

### （二）律师核查意见

经核查，律师认为：1、（1）SYN023 和 SYN004 所涉上述已授权专利可在相

应的授权区域内对 SYN023 和 SYN004 的核心技术进行充分保护；如《框架协议》的相关约定得以完全履行，标的公司可在本次交易之前取得 SYN004 所涉全部已授权专利的所有权，并取得 SYN023 所涉全部已授权专利的排他许可使用权；（2）除 SYN023 和 SYN004 外，标的公司已就其在研发生产其他创新药过程中取得的技术成果分别在中国申请专利，相关专利尚在审核中。2、鉴于标的公司的部分创新药所涉技术系由其自行研发取得，标的公司具备创新药研发能力。3、标的公司的类似药存在相应的原研药权利人通过申请其他专利延长保护期的风险。

（以下无正文）

（本页无正文，为《关于对湖南南新制药股份有限公司发行股份及支付现金购买资产并募集配套资金暨关联交易预案的问询函的回复》之签章页）

