

(上接B084版)

2、与常州大学的具体合作方式和权利义务安排

(1) 具体合作方式
公司与常州大学于2021年3月签署了《抗HIV药物的合成开发》服务合同,合同约定的具体合作方式为:在常州大学史一安教授团队的技术指导下,双方共同在实验室完成目标化合物的合成,样品制备及结构确证;常州大学史一安教授团队负责指导全新化合物结构与工艺路线设计、实验室工艺探索与开发、协助公司申请专利及完成相应的化合物技术资料的整理和转移;公司安排技术人员全程参与化合物的设计与开发工作,并负责化合物的活性测试、药代动力学试验、专利申请及后续开发工作。

(2) 权利义务安排

1) 付款安排
公司按节点分期支付项目全部研发费用共计500万元,其中首付款为300万元并已完付,特定目标化合物获得临床许可后一个月内支付100万元,特定目标化合物制剂获新药证书一个月内支付剩余人民币100万元。

2) 知识产权归属

双方确定,因履行合同所产生的研究开发成果及其相关知识产权归双方所有;
公司拥有申请专利的权利;公司拥有技术秘密的使用权及转让权,合同范围内的试验数据和结果归公司所有;公司是任何与合同有关的所有数据、发现、技术和发明的所有者(无论是否可以申请或者注册专利、著作权或是以技术秘密、专有技术等任何形式存在的合法权利),包括但不限于科学和技术的数据、用法、工艺、合成、分析结构或组分等;

项目开发过程中,形成的合成新方法、新工艺,常州大学在征得公司书面同意后,可以发表学术论文;常州大学完成合同项目的研究人员享有在有关技术成果文件上署写明技术完成者的权利和取得有关荣誉证书、奖励的权利;未经公司同意,常州大学不得公开披露、发表,将合同项下所有技术内容;不得将成合物、发现、技术及发明的中间体和约定产品用于履行合同之外的任何用途或以任何形式向任何第三方进行披露;

此外,仅公司有权利用合同项下所完成的技术成果进行后续改进,后续成果归公司所有;常州大学不得利用项目技术成果对外进行转让。

(2) 公司拟研发整合酶抑制剂与现有产品的差异,是否为前述产品的仿制药,产品创新性的具体表现

公司开发的整合酶抑制剂为全新结构的化合物,并非国内外已上市产品的仿制,将按照我国药品注册分类-1(创新药)进行研发与注册申报。本项目的开发有望填补我国该领域国产创新药物空白,有效提高临床应用药的可及性。

HIV整合酶抑制剂是一种全新作用机制的HIV药物,其通过抑制HIV整合酶,阻断病毒DNA整合进入宿主细胞染色体,有效抑制HIV在体内复制,能够更好地降低病毒载量,疗效显著,不易产生耐药性;毒性较低,与其他药物的相互作用较少,安全性好,可为患者提供更有效、更安全的治疗选择,有助于减轻患者身心痛苦,提高患者生活质量。整合酶抑制剂因其优异的临床表现,已经越来越被国内外相关指南推荐列入一线治疗方案。全球已上市的整合酶抑制剂包括拉替拉韦、替拉韦拉、比替拉韦和卡博特韦共5个品种(含多个单方与复方制剂),其中替拉韦与比替拉韦更广泛应用于临床并被WHO推荐使用,两者合计占2020年全球销售额超过120亿美元。

2007年上市的拉替拉韦和2012年上市的埃替拉韦都存在半衰期短导致患者服药依从性差、易产生耐药性的情况;2013年之后陆续上市的多替拉韦与比替拉韦等在半衰期上得到改善,抗病毒活性和耐药屏障均有显著的提高。随着对整合酶结构及其抑制剂研究的不断深入,整合酶抑制剂已成为对抗逆转录病毒治疗不可或缺的组成部分,但整合酶抑制剂的耐药性问题仍然存在并需要解决,因此需要不断开发和丰富该类药物的后续药物,通过该类药物的持续迭代开发,获得更强效、更具临床价值的整合酶抑制剂。

基于国际上在研或者已上市的HIV整合酶抑制剂药物结构和作用机制,公司联合国内知名高校、药物合成分组等,系统分析该领域各个药物体内/体外的作用机制,药代动力学特征以及药理毒理等生物安全特征,剖析不同药物的临床差异性,利用已知的化学药物开发经验,结合帮助蛋白模型药物等技术发现机制,建立整合酶作用通道的链转移酶靶点药物设计,合成一定的活性药物分子库,并对各个潜在药物分子,进行反复筛选、构效研究及多种体内/体外药效学评价试验。

本项目启动于2021年一季度,由公司与常州大学共同设计和开发全新结构化合物,委托上海明德健新药开发有限公司进行化合物活性筛选试验,委托苏州拓维生物医药有限公司进行成药性试验。截至目前已获得了30个全新结构的新分子实体,对其中的18个化合物完成了活性测试,获得目标化合物15个,其中就其中的6个化合物完成成药性评估,并已与多家多替拉韦进行了抗HIV活性与成药性平行评估,部分化合物具有更优异的表现。

公司已于2021年11月完成化合物专利申请,申请号2021113363060。

基于该项目目前开发的早期数据,公司立项整合酶抑制剂立足满足下述药物创新性和临床差异化特征:

(1) 我国尚无整合酶抑制剂原创药物,公司在抗艾滋病领域瞄准国际最新研发方向,力求突破跨国公司关键技术,为国内艾滋病感染者提供紧跟国际一线水平的治疗手段;

(2) 目前公司研发获得的化合物为全球首个全新的结构化合物,将按我国药品注册分类-1(创新药)进行研发与注册申报,符合《国家创新驱动发展战略纲要》、《关于加大对战略性新兴产业投资培育壮大新增长点增长极的指导意见》等国家鼓励的自主创新药物研发,提高临床应用药可及性的要求。

(3) 目标化合物已经完成的体内外活性测试与成药性数据显示,该项目与国际已上市并被WHO推荐使用的多替拉韦处于同等水平,部分数据如半衰期、生物利用度具有明显优势。

(4) 抗HIV治疗采用鸡尾酒疗法,整合酶抑制剂也需要与非核苷类药物或核苷类药物组合使用以取得更好的临床疗效并防止耐药性产生,公司已获批的1类新药艾普洛韦,未来有可能与整合酶抑制剂组合使用可能。因此,本项目的研制,既符合国家政策鼓励,也与公司抗HIV药物研发为发展战略的主线契合,未来在公司诊疗一体化的体系下也可延伸和开发更多的创新组合,可更好地满足艾滋病患者个性化治疗需求。

此外,公司研发本项目具备成本优势,基于国际上在研与已上市的HIV整合酶抑制剂药物结构和作用机制,公司快速获得了目标化合物,约一年完成了国外所需时间甚至更长周期的化合物筛选确认工作,在后续药学、非临床与临床研究中,借助国内目前成熟的研究资源与体系、国家对创新药的大力政策支持,支撑研发周期与研发成本都有望优于国际已上市的整合酶抑制剂原创药物;同时,依托公司配套建设的原料药与制剂的完整产业链,有助于进一步保障该项目的生产成本控制,相比国际同类药物,国内药品生产更具可控的成本优势;产品未上市后不仅可填补细分领域的国产空白,更是成本优势的药品能较好地满足国内艾滋病患者的治疗需求,具有良好的市场前景。

(三) 已上市整合酶抑制剂在中国的医保准入、销售和竞争格局,分析公司研发起步较晚的可行性

整合酶抑制剂因疗效确切、副作用小、耐药率低、药物相互作用少见等特点,近年来已成为国际权威指南推荐的一线用药。由于药物过敏等因素,整合酶抑制剂尚未在国内临床大范围应用,2个核苷类作为骨干药物+1个非核苷类或整合酶类为核心药物依旧是当前的一线治疗首选方案,而整合酶抑制剂尚未可或缺的组成部分,但整合酶抑制剂的耐药性问题仍需解决,因此需要不断开发和丰富该类药物的后续药物,通过该类药物的持续迭代开发,获得更强效、更具临床价值的整合酶抑制剂。

随着国内艾滋病诊疗方案以及医保目录的不断更新,患者支付能力以及药物可及性不断提升,预计3-5年内,整个整合酶抑制剂在临终治疗中的选择将逐步和国际接轨。

我国尚无整合酶抑制剂原创药物,而在公司全新结构的整合酶抑制剂,在临床试验阶段恰逢整合酶抑制剂在国内市场扩大的培育阶段,虽然起步较晚,但公司研发的产品为全球首个全新的结构化合物,与国际已上市并被WHO推荐使用的多替拉韦处于同等水平,具有研发成本和生产成本优势,产品商业化阶段刚好赶上整合酶抑制剂治疗方案临床应用完成的时机,为国产替代整合酶抑制剂将有较大的市场潜力与机会。

(四) 逐项列示所有研发类募投项目预计未来各年拟投入募集资金金额,各项目拟达成临床试验、申报上市和上市获批的预计时点如下:

单位:人民币万元

项目	截至2021年11月30日尚未使用募集资金总额	未来年度预计投入及研发进度预计节点					
		2022	2023	2024	2025	2026	2027
艾普洛韦R(艾诺韦林片)Ⅲ期临床及上市后研究项目	10,050.0	4,383.5	5,602.90	1,860.00	298.75	-	-

数据来源:参考IMS数据库、公开资料整理

随着国内艾滋病诊疗方案以及医保目录的不断更新,患者支付能力以及药物可及性不断提升,预计3-5年内,整个整合酶抑制剂在临终治疗中的选择将逐步和国际接轨。

我国尚无整合酶抑制剂原创药物,而在公司全新结构的整合酶抑制剂,在临床试验阶段恰逢整合酶抑制剂在国内市场扩大的培育阶段,虽然起步较晚,但公司研发的产品为全球首个全新的结构化合物,与国际已上市并被WHO推荐使用的多替拉韦处于同等水平,具有研发成本和生产成本优势,产品商业化阶段刚好赶上整合酶抑制剂治疗方案临床应用完成的时机,为国产替代整合酶抑制剂将有较大的市场潜力与机会。

(四) 逐项列示所有研发类募投项目预计未来各年拟投入募集资金金额,各项目拟达成临床试验、申报上市和上市获批的预计时点如下:

单位:人民币万元

项目	截至2021年11月30日尚未使用募集资金总额	未来年度预计投入及研发进度预计节点					
		2022	2023	2024	2025	2026	2027
ACC008Ⅲ/Ⅳ期临床项目	9,020.0	1,586.3	5,475.67	1,950.20	-	-	-

2022年1季度开展实施真实世界研究方案;2022年启动其他上市后研究;2024年完成上市后研究

整合酶抑制剂药物研发及其临床研究项目

7,010.0

-

860.00 760.00 1,500.00 190.00 -

2024年IND申请并获得临床批件,开展I期临床试验;2026年完成I期临床试验,申请NDA并获受理;2027年获批上市

乌司他汀R(新斯症)研究项目

9,500.0

2476.6

3,525.23 700.00 -

2023年完成I期临床试验,申请NDA并获受理;2024年获批上市

二、独立董事逐项发表意见

1. 公司整合酶抑制剂项目为自主牵头组织研发,常州大学史一安教授团队为项目产业化结构设计、工艺开发提供技术支持与指导。

2. 公司拟研发整合酶抑制剂并非国内外已上市产品的仿制,将按照我国药品注册分类-1(创新药)进行研发与注册申报。

3. 公司整合酶抑制剂起步较晚,但预计产品商业化阶段将迎来整合酶抑制剂治疗方案临床应用完成的时机,作为国产替代整合酶抑制剂将有较大的市场潜力与机会。

三、保荐人进行核查并逐项发表意见

(一) 核查程序

保荐人履行了如下核查程序:

- 取得了公司与常州大学签署的《抗HIV药物的合成开发》服务合同,查看主要合同条款。
- 取得了常州大学网站上史一安教授的介绍。
- 取得了公司拟研发整合酶抑制剂与现有产品的差异、产品创新性的说明。
- 取得了公司关于整合酶抑制剂研发的可行性的说明。
- 取得了公司关于研发类募投项目预计未来各年拟投入募集资金金额,各项目拟达成临床试验、申报上市和上市获批的预计时点的说明。

(二) 核查意见

经核查,保荐人认为:

- 公司整合酶抑制剂项目为自主牵头组织研发,常州大学史一安教授团队为项目产业化结构设计、工艺开发提供技术支持与指导。
- 公司开发的整合酶抑制剂并非国内外已上市产品的仿制,将按照我国药品注册分类-1(创新药)进行研发与注册申报。
- 公司整合酶抑制剂起步较晚,但预计产品商业化阶段将迎来整合酶抑制剂治疗方案临床应用完成的时机,作为国产替代整合酶抑制剂将有较大的市场潜力与机会。

问题四

公告披露,力鑫生物转让管线评估值10,350万元,作价10,000万元,首付款合计为3,000万元,后续款项支付将根据里程碑成就情况分期支付。公司还与力鑫生物约定,如转让项目最终未获批上市,公司将承担50%的研发支出。力鑫生物2020年净资产为1.25亿元,收入为0,请你补充披露:(1)结合里程碑价值评估的方法、假设和参数,分析转让对价是否公允,成交是否低于评估价的原因为;(2)与力鑫生物约定研发费用共担条款的原因,预计共担费用金额区间及对公司的影响;(3)款项支付条件、研发费用分担等条款是否符合行业惯例,和同行业相比是否存在重大差异;

公告披露,力鑫生物转让管线评估值10,350万元,作价10,000万元,首付款合计为3,000万元,后续款项支付将根据里程碑成就情况分期支付。公司还与力鑫生物约定,如转让项目最终未获批上市,公司将承担50%的研发支出。力鑫生物2020年净资产为1.25亿元,收入为0,请你补充披露:(1)结合里程碑价值评估的方法、假设和参数,分析转让对价是否公允,成交是否低于评估价的原因为;(2)与力鑫生物约定研发费用共担条款的原因,预计共担费用金额区间及对公司的影响;(3)款项支付条件、研发费用分担等条款是否符合行业惯例,和同行业相比是否存在重大差异;

公告披露,力鑫生物转让管线评估值10,350万元,作价10,000万元,首付款合计为3,000万元,后续款项支付将根据里程碑成就情况分期支付。公司还与力鑫生物约定,如转让项目最终未获批上市,公司将承担50%的研发支出。力鑫生物2020年净资产为1.25亿元,收入为0,请你补充披露:(1)结合里程碑价值评估的方法、假设和参数,分析转让对价是否公允,成交是否低于评估价的原因为;(2)与力鑫生物约定研发费用共担条款的原因,预计共担费用金额区间及对公司的影响;(3)款项支付条件、研发费用分担等条款是否符合行业惯例,和同行业相比是否存在重大差异;

公告披露,力鑫生物转让管线评估值10,350万元,作价10,000万元,首付款合计为3,000万元,后续款项支付将根据里程碑成就情况分期支付。公司还与力鑫生物约定,如转让项目最终未获批上市,公司将承担50%的研发支出。力鑫生物2020年净资产为1.25亿元,收入为0,请你补充披露:(1)结合里程碑价值评估的方法、假设和参数,分析转让对价是否公允,成交是否低于评估价的原因为;(2)与力鑫生物约定研发费用共担条款的原因,预计共担费用金额区间及对公司的影响;(3)款项支付条件、研发费用分担等条款是否符合行业惯例,和同行业相比是否存在重大差异;

公告披露,力鑫生物转让管线评估值10,350万元,作价10,000万元,首付款合计为3,000万元,后续款项支付将根据里程碑成就情况分期支付。公司还与力鑫生物约定,如转让项目最终未获批上市,公司将承担50%的研发支出。力鑫生物2020年净资产为1.25亿元,收入为0,请你补充披露:(1)结合里程碑价值评估的方法、假设和参数,分析转让对价是否公允,成交是否低于评估价的原因为;(2)与力鑫生物约定研发费用共担条款的原因,预计共担费用金额区间及对公司的影响;(3)款项支付条件、研发费用分担等条款是否符合行业惯例,和同行业相比是否存在重大差异;

公告披露,力鑫生物转让管线评估值10,350万元,作价10,000万元,首付款合计为3,000万元,后续款项支付将根据里程碑成就情况分期支付。公司还与力鑫生物约定,如转让项目最终未获批上市,公司将承担50%的研发支出。力鑫生物2020年净资产为1.25亿元,收入为0,请你补充披露:(1)结合里程碑价值评估的方法、假设和参数,分析转让对价是否公允,成交是否低于评估价的原因为;(2)与力鑫生物约定研发费用共担条款的原因,预计共担费用金额区间及对公司的影响;(3)款项支付条件、研发费用分担等条款是否符合行业惯例,和同行业相比是否存在重大差异;

公告披露,力鑫生物转让管线评估值10,350万元,作价10,000万元,首付款合计为3,000万元,后续款项支付将根据里程碑成就情况分期支付。公司还与力鑫生物约定,如转让项目最终未获批上市,公司将承担50%的研发支出。力鑫生物2020年净资产为1.25亿元,收入为0,请你补充披露:(1)结合里程碑价值评估的方法、假设和参数,分析转让对价是否公允,成交是否低于评估价的原因为;(2)与力鑫生物约定研发费用共担条款的原因,预计共担费用金额区间及对公司的影响;(3)款项支付条件、研发费用分担等条款是否符合行业惯例,和同行业相比是否存在重大差异;

公告披露,力鑫生物转让管线评估值10,350万元,作价10,000万元,首付款合计为3,000万元,后续款项支付将根据里程碑成就情况分期支付。公司还与力鑫生物约定,如转让项目最终未获批上市,公司将承担50%的研发支出。力鑫生物2020年净资产为1.25亿元,收入为0,请你补充披露:(1)结合里程碑价值评估的方法、假设和参数,分析转让对价是否公允,成交是否低于评估价的原因为;(2)与力鑫生物约定研发费用共担条款的原因,预计共担费用金额区间及对公司的影响;(3)款项支付条件、研发费用分担等条款是否符合行业惯例,和同行业相比是否存在重大差异;