

南京海辰药业股份有限公司

关于拟与意大利 Nerviano Medical Sciences S.r.l. 签订《许可协议》

暨关联交易的公告

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。

特别风险提示：

1. 本次拟签订的《许可协议》涉及创新药的开发，创新药具有高科技、高风险、高附加值的特点，从早期开发、临床试验报批到投产，周期长、环节多，容易受到一些不确定性因素的影响。公司将根据研发进展及时履行信息披露义务，请投资者注意投资风险。
2. 本项目目前处于先导化合物优化阶段，位于创新药研发全流程的早期阶段，存在许可方不能按《许可协议》约定交付合格的临床前候选化合物（PCC）的可能性。为此，公司将与许可方组成联合开发委员会密切跟踪项目进展，并采用分阶段付款的方式最大程度降低交易风险。
3. 本次拟签订的《许可协议》是各方初步协商的结果，双方尚需履行各自的决策审批程序，能否最终签订尚存在不确定性。

一、本次签订《许可协议》暨关联交易概述

1、基本情况

南京海辰药业股份有限公司（以下简称“公司”、“海辰”或“被许可方”）拟与公司的关联方意大利 Nerviano Medical Sciences S.r.l. 公司（系意大利 NMS 集团全资新药研发公司，以下简称“Nerviano”或“许可方”）签订《许可协议》，引进其正在研发的 IDH（异柠檬酸脱氢酶）抑制剂候选化合物（项目代号 I111b），获得该候选化合物在全球的临床开发、注册、生产和市场销售的独家权利。目前该项目处于先导化合物优化阶段，预计 2020 年交付临床前候选化合物（PCC）。

本次交易金额涉及首付款 75 万欧元，累计支付不超过 2,175 万欧元的里程碑款，从商业销售开始，支付许可方 3.5% 的销售收入提成。

2、截至本公告披露日，公司、公司控股股东曹于平先生及其指定的关联方合肥聚辰投资管理合伙企业（有限合伙）、一村资本有限公司及其关联方、合肥东城产业投资有限公司等中方联合收购方设立的境内 SPV—合肥高研欧进生物医药有限公司间接持有意大利 NMS 集团 90% 的股份。公司间接持有合肥高研欧进生物医药有限公司 18.71% 的股份，公司控股股东曹于平先生及其指定的关联方合肥聚辰投资管理合伙企业（有限合伙）间接持有合肥高研欧进生物医药有限公司合计 31.16% 的股份。曹于平先生之子曹熹宸先生担任意大利 NMS 集团董事。根据《深圳证券交易所创业板股票上市规则》的规定，此次交易构成关联交易。

3、本次签订《许可协议》暨关联交易事项已经公司第三届董事会第二次会议、第三届监事会第二次会议审议通过，关联董事曹于平先生、姜晓群女士均回避表决，公司独立董事均事前认可了本次关联交易，并对本次关联交易发表了独立意见。

本次签订《许可协议》暨关联交易事项不构成《上市公司重大资产重组管理办法》规定的重大资产重组。

本次签订《许可协议》暨关联交易事项超出了董事会的决策权限，需提交公司 2019 年第二次临时股东大会审议，与该关联交易有利害关系的关联人将放弃在股东大会上对该议案的投票权。

二、关联方基本情况介绍

- 1、公司名称：意大利 Nerviano Medical Sciences S.r.l.
- 2、注册号：MI-1743791
- 3、住所及主要经营地：Viale Luigi Pasteur 10, 20014, Nerviano(MI)
- 4、首席执行官：Guoxian Wu
- 5、股本：104 万欧元

意大利 NMS 集团是欧洲最大的抗肿瘤药物创新研发中心、全球最大的激酶研究平台之一，位于意大利第二大城市米兰近郊。NMS 集团前身是 Nerviano 研发中心，创立于 1965 年，具有悠久的新药研发历史，成功开发了柔红霉素、多柔比星、表柔比星、依西美坦、瑞波西汀、伊达比星、卡麦角林、恩曲替尼等 8

个代表性新药。NMS 集团具有药物研发“一站式”服务平台，业务板块涵盖药物合成与筛选、临床前研究、临床研究和新药定制研发与生产服务（CDMO），具备药物早期发现到药物注册上市完整的产业链。

Nerviano 公司是集团的主体及前身，专门从事抗肿瘤药物的研究和早期开发，与全球著名制药企业合作进行新药的商业化开发。Nerviano 公司聚焦于癌症驱动基因、细胞周期调控和 DNA 修复、肿瘤代谢和蛋白平衡、抗体偶联药物载荷、肿瘤免疫等领域，在激酶发现、抗体偶联药物方面有丰富的研发经验。Nerviano 公司拥有超过 130 名高专业科研人员，其中 20% 为博士，51% 为硕士。Nerviano 公司首席执行官为 Guoxian Wu，美国普林斯顿大学化学博士，具有近二十年新药研发管理经验。

6、关联关系

Nerviano 公司系 NMS 集团全资子公司。中方联合收购方通过境内 SPV——合肥高研欧进生物医药有限公司间接持有 NMS 集团 90% 的股份。公司间接持有合肥高研欧进生物医药有限公司 18.71% 的股份，公司控股股东曹于平先生及其指定的关联方合肥聚辰投资管理合伙企业（有限合伙）间接持有合肥高研欧进生物医药有限公司合计 31.16% 的股份。曹于平先生之子曹熹宸先生担任意大利 NMS 集团董事。因此，Nerviano 公司属于《深圳证券交易所创业板股票上市规则》10.1.13 条中上市公司关联法人的界定。

三、关联交易标的基本情况

1、交易标的

I111b 项目是 Nerviano 公司正在研发的新型口服小分子 IDH（异柠檬酸脱氢酶）抑制剂项目，其通过作用于肿瘤细胞中的 IDH 突变位点，使体内致癌代谢物 2-HG 减少，从而诱导组蛋白去甲基化，达到抑制肿瘤发展的效果。目前该项目处于先导化合物优化阶段，预计 Nerviano 公司 2020 年向公司交付临床前候选化合物（PCC），后续将由公司进行临床前研究（Pre-IND），并推进后续临床开发和注册、生产和市场销售。公司将通过此次交易获得该 IDH 抑制剂候选化合物在全球的临床开发、注册、生产和市场销售的独家权利。

2、同类药物情况

急性髓系白血病（AML）是成人白血病中最常见的类型，疾病进展迅速，

且大多数患者最终会对治疗产生耐药或复发,发展为复发性或难治性急性骨髓性白血病(R/R AML)。R/R AML 的预后差,五年生存率约为 27%。AML 在全世界的发病率为 3-4/10 万。在美国的发病率约为 6.5/10 万人,在英国的发病率约为 4.7/10 万人,日本的发病率约为 4.6/10 万人,在中国的发病率约为 1.3/10 万人。

目前,已有多种靶向治疗药物已被 FDA 批准用于治疗 AML,例如 FLT3 抑制剂、IDH 抑制剂和 CD33 靶向药物。其中, IDH 抑制剂是近年来非常具有潜力的小分子靶向药物。目前美国 FDA 已批准两款由 Agios 公司研发的 IDH 抑制剂 ivosidenib 及 enasidenib 上市,分别用于治疗 IDH1 基因突变、IDH2 基因突变的 AML 患者。2018 年 6 月基石药业和 Agios 公司宣布达成独家合作与授权许可协议,获得 ivosidenib 单药或联合治疗在大中华区(中国大陆、香港、澳门及台湾地区)针对血液肿瘤和实体瘤适应症的临床开发与商业化权利。

胆管癌(Cholangiocarcinoma, CCA), 又称胆道癌,是一种由胆道上皮细胞(或呈现上皮细胞分化特征的细胞)癌变所造成的癌症。胆管癌是一种侵袭性很强的肿瘤,手术切除是治疗胆管癌的首要手段。许多患者被诊断时已为疾病中晚期,因此错失手术机会。目前,对于晚期胆管癌,尚无标准二线和三线治疗方案,患者通常预后差并且生存期短。胆管癌可能与多种高风险因素有关,包括病毒性肝炎及华支睾吸虫感染等。胆管癌的风险因子包含原发性硬化性胆管炎、溃疡性结肠炎、肝硬化、丙型肝炎、乙型肝炎、特定肝吸虫感染,以及先天肝脏结构异常等等。胆管癌在西方世界相当罕见,大约每年每 10 万人仅 0.5-2 例,美国发病率约为 1.6/10 万人、英国则约为 2.17/10 万人。东南亚等肝吸虫流行的地区发生率较高,如泰国的部分地区约可达每年每 10 万人 60 例。韩国、中国的发生率也较高,中国为 4.56/10 万人,日本则约为 5.5/10 万人。中国是乙肝和华支睾吸虫感染的流行地区,也是世界上胆管癌发病率较高的国家之一,国内目前胆管癌治疗选择有限,靶向治疗手段急需。

在全部胆管癌病患中,由 IDH 突变所引发的病例约占 28%。2019 年 5 月,美国 Agios 公司 ivosidenib 的一项全球临床 III 期试验达到主要终点,携带易感柠檬酸脱氢酶-1 (IDH1) 基因突变的胆管癌患者经化疗后采用 ivosidenib 治疗,无进展生存期相比安慰剂组有显著改善。

此外,由美国新基医药公司与 Agios 公司共同研发的一款广谱的 IDH1/IDH2

抑制剂 Vorasidenib，目前处于临床 I 期研究阶段，拟用于治疗恶性实体瘤，如胶质瘤，及恶性血液肿瘤，如急性骨髓性白血病(AML)和骨髓增生异常综合征(MDS)等。

四、协议的主要内容

1、许可范围

公司获得 I111b 项目候选化合物在全球范围的临床开发、注册、生产和市场销售的独家权益。许可的适应症为疾病和症状的治疗和预防，包括但不限于 IDH 突变型急性髓系白血病(AML)、IDH 突变型实体瘤（包括胆管细胞肝癌）。

2、财务条款

(1) 首付款

本项协议生效后 30 日内，公司向 Nerviano 公司支付 75 万欧元不可退还的首付款，用于支持 Nerviano 公司正在进行的研究。

(2) 研发及上市里程碑付款

从 I111b 项目临床前候选化合物(PCC)交付到任何一个主要国家获批上市，公司将按研发进展向 Nerviano 公司支付累计不超过 2,175 万欧元的里程碑款。

研发进度进展事件	研发进度里程碑付款
交付临床前候选化合物供海辰进一步开发	25 万欧元
海辰启动 I 期临床试验	150 万欧元
海辰启动 II 期临床试验	200 万欧元
海辰启动 III 期临床试验或完成 II 期临床关键性试验，以先到者为准	600 万欧元
产品在任何一个主要国家首次批准上市	1,200 万欧元

(3) 销售提成

在产品的适用特许权使用期限内，公司将按照约定的提成比例 3.5%，根据实际年净销售额向 Nerviano 公司支付销售提成。

3、联合开发委员会

本项协议生效后 30 日内，海辰将与 Nerviano 公司设立联合开发委员会，对 I111b 项目的早期研发进行全面管理。联合开发委员会由海辰的 2 名代表和

Nerviano 的 2 名代表组成。每个代表应具有充分的行业资历和专业知识，足以履行职责。

4、协议期限

公司与 Nerviano 公司达成的协议自双方签订之日起生效。协议有效期至公司完成销售提成的支付义务为止，即以下两者中时间点较晚的一个：（1）专利有效期到期，或（2）首次商业化销售后十年。

5、知识产权

Nerviano 拥有该 IDH 抑制剂候选化合物早期开发形成的知识产权所有权，独家许可海辰依据该知识产权在全球范围内进行研究、开发、制造、使用、提供销售。但在研发的早期阶段，海辰根据许可知识产权向 Nerviano 授予独家研究许可，以便 Nerviano 进行早期研究直至早期开发期限届满时到期。

临床候选化合物移交之后，海辰进行该化合物后续开发形成的知识产权（如适应症专利、组合物专利、制剂技术）归海辰所有，即海辰拥有该化合物在临床开发、注册阶段取得的衍生技术知识产权。

6、违约责任

任何一方可以在另一方发生重大违约的情况下终止本协议，并要求违约方承担违约责任，包括负责保护及赔偿未违约方、其关联公司及其董事、高级职员、员工、代理人、其他代表、继承人和受让人，使其免受任何相关的损害、责任或费用，包括合理的律师费。

五、定价政策和交易的资金来源

根据中京民信（北京）资产评估有限公司出具的《南京海辰药业股份有限公司拟引进意大利 Nerviano Medical Sciences S.r.l. 所开发的 IDH 抑制剂候选化合物的全球独家许可权价值估值报告》[京信咨字（2019）第 031 号]（以下简称《估值报告》），交易标的采用收益现值法于估值基准日 2019 年 6 月 30 日所表现的公允市场价值为 4,590.00 万美元，约合 4,036.70 万欧元（按中国外汇交易中心 2019 年 6 月 28 日公告汇率换算）。本次签订《许可协议》暨关联交易系双方在《估值报告》基础上，经双方共同协商确定，遵循自愿、公平合理、协商一致的原则，未损害公司及全体股东的利益。

本次交易支付的资金来源为公司自有资金。

六、此次产品引进的目的、对公司的影响

公司自创立以来就以耕耘药业、科技报国为己任，一直致力于研发、生产高质量医药产品。近年来，随着创新驱动国家战略的实施，国内创新药研发政策环境不断改善，产业迎来发展机遇。为顺应中国医药产业由仿制向创新转型的变革，提高公司的自主创新能力，2017年下半年，公司作为唯一的产业方联合一村资本等合作伙伴发起了对世界知名抗肿瘤药研发集团意大利NMS集团90%股权的收购。自2018年3月，上述股权完成交割后，公司一方面积极推动NMS集团的内部整合与研发工作，另一方面通过人员交流、技术交流等多种形式，推动公司与NMS集团在创新药领域的深入合作，实现双方的合作共赢。

公司将以此次产品引进为契机，依托NMS集团的技术支持，逐步布局创新药领域，进一步提升公司整体实力和市场竞争优势，符合公司全体股东利益及公司发展战略。

公司主营业务不因本次交易而对关联人形成依赖，对公司独立性没有影响。交易公允，不存在损害公司股东特别是中小股东利益的情形。短期内对公司财务状况、经营成果不会产生重大影响。

七、年初至披露日与该关联人累计已发生的各类关联交易总金额

年初至披露日，公司未与该关联人发生关联交易。

八、独立董事事前认可和独立意见

公司独立董事事前均认可本次关联交易，认为：本次关联交易的文件完备，经认真审阅，我们认为本次交易符合公司发展战略需要，遵循了公开、公正、公平原则的，不存在损害公司和股东利益的行为，符合相关法律法规、规范性文件及《公司章程》的有关规定。我们同意将本次关联交易事项提请公司董事会审议，与本次交易有关联关系的董事应回避表决。

公司独立董事对本次交易事项发表了独立意见，认为：本次签订《许可协议》暨关联交易事项履行了必要的审议程序，关联董事曹于平先生、姜晓群女士已回避表决，符合法律、法规与《公司章程》相关规定，表决程序合法、有效，不存在损害公司和股东利益的行为，不会对公司独立性产生影响。《许可协议》采用国际通用的创新药引进交易模式，根据研发进展支付该独家许可权里程碑付款，能有效降低新药研发风险对公司经营的影响，交易价格公允。此次产品引进有利

于增强公司的创新能力，丰富公司的新产品管线，为公司的转型发展奠定基础。因此，独立董事同意上述关联交易事项。建议公司按照《深交所创业板行业信息披露指引第2号——上市公司从事药品、生物制品业务》相关要求，及时披露本项目的重大研发进展，保障投资者知情权。

九、监事会意见

监事会经审核后认为：本次签署《许可协议》暨关联交易事项符合公司的发展规划，有利于公司在创新药领域的布局，有利于提升公司研发水平与自主创新能力，符合全体股东的利益。该议案中的有关交易遵循公平、公开、公正为原则，不存在损害公司和股东利益的行为，不会对公司的持续经营能力和独立性产生不良影响。该议案决策程序符合相关法律法规及《公司章程》的有关规定。

十、保荐机构核查意见

经查阅董事会决议、独立董事发表的事前确认意见、监事会决议及《许可协议》，保荐机构认为，本次关联交易已经公司董事会审议批准，关联董事回避表决，独立董事发表明确同意意见，履行了必要的审批程序，决策程序符合《深圳证券交易所创业板股票上市规则》、《深圳证券交易所创业板上市公司规范运作指引》、《公司章程》等有关规定的要求。保荐机构对本次关联交易无异议。本次关联交易事宜尚待提请公司股东大会审议。

十一、风险提示

1、本次拟签订的《许可协议》涉及创新药的开发，创新药具有高科技、高风险、高附加值的特点，从早期开发、临床试验报批到投产，周期长、环节多，容易受到一些不确定性因素的影响。公司将根据研发进展及时履行信息披露义务，请投资者注意投资风险。

2、本项目目前处于先导化合物优化阶段，位于创新药研发全流程的早期阶段，存在许可方不能按《许可协议》约定交付合格的临床前候选化合物（PCC）的可能性。为此，公司将与许可方组成联合开发委员会密切跟踪项目进展，并采用分阶段付款的方式最大程度降低交易风险。

3、本次拟签订的《许可协议》是各方初步协商的结果，双方尚需履行各自的决策审批程序，能否最终签订尚存在不确定性。

4、本次协议的签订对公司短期的财务状况、经营成果不构成重大影响。

十二、备查文件

- 1、南京海辰药业股份有限公司第三届董事会第二次会议决议；
- 2、南京海辰药业股份有限公司第三届监事会第二次会议决议；
- 3、独立董事关于公司签订《许可协议》暨关联交易的事前认可意见；
- 4、独立董事关于公司第三届董事会第二次会议相关事项的独立意见；
- 5、拟与 Nerviano Medical Sciences S.r.l 签订的《许可协议》。

南京海辰药业股份有限公司董事会

2019年8月2日