

**万隆（上海）资产评估有限公司关于
上海证券交易所对公司关于对浙江海正药业股份有限公司
信访投诉事项的监管工作函之核查意见**

上海证券交易所：

万隆（上海）资产评估有限公司现就贵所《关于浙江海正药业股份有限公司信访投诉事项的监管工作函》（上证公函【2018】0015号）提及的问题回复如下：

二、投诉称，导明医药的4项账外无形资产中，第1项“多氟化合物作为布鲁顿氨酸激酶抑制剂”和第3项“优化的联合用药及其治疗癌症和自身免疫疾病的用途”为PCT申请号，不是专利，更非发明；第2项“POLYFLUORINATED COMPOUNDS ACTING AS BRUTONTYROSINE KINASE INHIBITORS”和第4项“PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND THEIR USE FOR TREATMENT OF CANCER AND AUTOMMUNE DISEASES”为第1项和第3项的PCT申请由国际阶段进入国家阶段，是否获得专利证书尚需国家确定。其中，国际检索单位已对第1项出具初步评审意见为无创造性；国家专利局已对第3项出具初步评审意见为无创造性。请公司核实：

2、评估说明显示，导明医药DTRMWXHS-12项目和DTRM-555项目分别与第1、2项和第3、4项账外无形资产对应。请结合问题1的核实结果说明导明医药基于DTRMWXHS-12项目、DTRM-505项目和DTRM-555项目的收益法评估依据及结果是否合理。请评估师发表意见。

回复：

评估师对导明医药相关无形资产进行了核查、访谈、查验相关权属文件和申请进度，认为其是为企业所拥有或控制，并预期能为企业带来收益的。本次评估结合无形资产目前的客观情况，基于企业自身情况基础，同时针对新药研发项目特点及风险，对折现率进行审慎取值，在适用的价值类型下，采用未来现金流折现法展开评估，得出相应的合理的评估结果，具体情况如下：

1、无形资产的情况

经企业核实结果表明，导明医药相关无形资产申请为国际专利，作为发明专利在部分国家已经取得正式授权公告，而部分国家目前尚在申请中。公司相关无形资产对应的产品为治疗淋巴瘤等恶性肿瘤的药剂-BTK 络氨酸激酶抑制剂，抗肿瘤是目前全球用药第一大的治疗领域，具有较好的发展前景。所涉及无形资产在专利申请提交后较短时间内即获得国内外临床试验许可，体现了所涉及无形资产的价值性。但目前项目处于临床 I 期，未来还需要完成临床 II 期、III 期及审查阶段后，药品方可上市，未来具有较大的风险及不确定性。

2、企业自身情况

企业拥有专业的人才配备，何伟博士作为国家“千人计划”特聘教授，是相关领域内专业人士并具有丰富的医药工作经验，可以指导项目后续继续顺利进行；海正药业作为主要股东之一，在药品领域已经积累了多年的经营经验，在产品进行生产销售阶段可以提供更有效的帮助；公司所涉及发明在专利申请提交后已在较短时间内即获得国内外临床试验许可，目前项目均进入临床阶段，形成了一定的阶段性成果。

3、新药研发项目特点

新药研发具有周期长、投资大及风险高的特点，根据国家药监总南方医药经济研究所的《新药研发的市场分析》，在我国研发一种创新药物，从临床前研究到新药最终获批理论上需要 8-13 年，并需要投入大量研发费用。在临床前研究、临床试验等阶段，均可能由于化合物不符合要求、疗效不确定、安全性问题等多种原因导致研发失败，故相较于其他一般企业的评估具有差别性。在美国，已经积累 20 多年的新药研发成本的理论实践经验，对于我国新药研发项目价值的估算具有参考意义，美国一些学者以新药研发活动的参与方通过总结历史数据，提出了在新药研发的不同阶段所适应的折现率。

本次评估对于折现率的取值，根据企业本身的情况引用了 Smith DL 提出的新药研发不同阶段使用的折现率进行参考。新药研发项目虽然对于未来的能否顺利完成各阶段具有不确定性，但是进行价值评估时，已经通过折现率的调整，体现了相应的风险。

4、价值类型的确认

浙江导明新药研发处于临床 I 期基本完成，后续的临床 II 期、III 期研究及其他支出均需要大量的资金支持，为确保项目的顺利推进，目前需要引入投资者提供资金保证后续的投入。基于导明医药未来能取得资金有效利用，按照规划发展，因此确定本次评估的价值类型为投资价值。投资价值是指评估对象对于具有明确投资目标的特定投资者或者某一类投资者所具有的价值估计数额，亦称特定投资者价值；即本次评估所确定的被评估单位股东全部权益投资价值，为被评估单位对于未来引入的资本的良好利用，有效整合后可能形成的价值。相较于的市场价值具有区别。

【评估师核查意见】

经核查，评估师认为：本次评估结合无形资产目前的客观情况，基于企业自身情况基础，同时针对新药研发项目特点及风险，对折现率进行审慎取值，在适用的价值类型下，形成了相应的评估结论，评估过程对应的评估依据及结果具有合理性。

三、投诉称，首个 BTK 抑制剂依鲁替尼在今年的 11 月份刚刚在中国上市，BTK 抑制剂约占国内 B 细胞淋巴瘤用药市场的 30%无依据；DTRM-505 和 DTRM-555 尚处于临床 I 期，与竞品均分市场严重违背市场规律；标的公司与百济神州、贝达药业在资金实力、研发专利、临床数据表现等方面不具有可比性。请公司核实上述评估假设及参数是否合理，请评估师发表意见。

回复：

1、对于首个 BTK 抑制剂依鲁替尼在今年的 11 月份刚刚在中国上市，BTK 抑制剂约占国内 B 细胞淋巴瘤用药市场的 30%无依据问题的考虑

本次评估，通过合理分析预计 BTK 抑制剂约占国内 B 细胞淋巴瘤用药市场的 30%，具有合理性。在本次评估工作过程中，已了解了依鲁替尼预计在国内上市的相关情况，并考虑了该产品对市场的影响，截止在本次评估报告正式出具之前，依鲁替尼尚未正式上市，且为首个国内的 BTK 抑制剂上市情况，无销售数据可查询，故对于国内潜在的市场规模，通过参考国外依鲁替尼上市后的市场表现进行预估确认，预估过程如下：

IMS 数据库无各细分淋巴瘤适应症的市场规模，仅就 CLL 治疗市场来说。2014 年 CLL 治疗药物全球市场就已达 22.4 亿美元，仅美国市场就贡献了约 63%

的市场份额;依鲁替尼上市两年就在全球 CLL 治疗市场中占据约 19%的市场份额;该文献同时预计,至 2018 年全球 CLL 药物市场可达 40 亿美元。

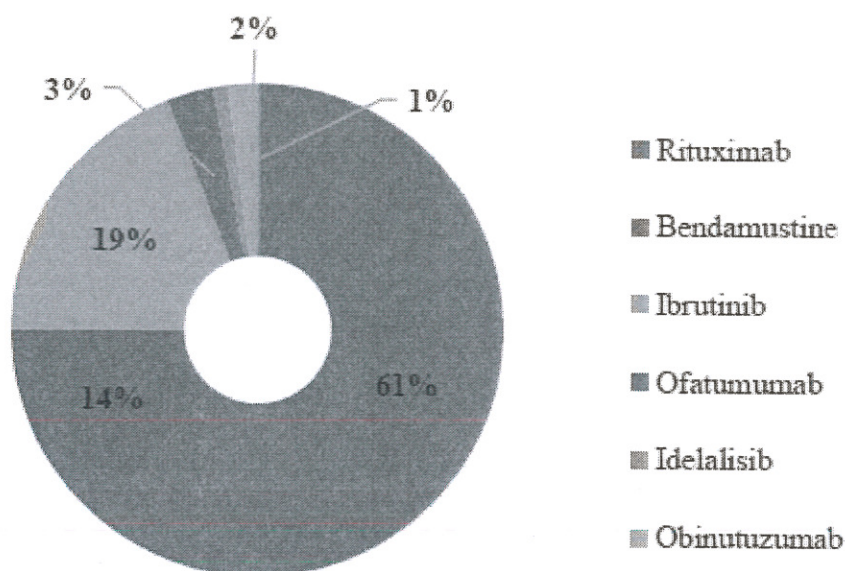


图1-1 2014年全球CLL市场份额占比

来源: IMS Midas, 2014 (IMS Health)

备注: 此图中各药全球年销量仅为治疗 CLL, 不包括其他适应症的销量。

上图显示,利妥昔单抗占约 61%的市场份额,其次为依鲁替尼和苯达莫司汀。

依鲁替尼原研公司年报显示,依鲁替尼 2014 年全球销售额为 6.9 亿美元;2015 年全球销售额为 14.4 亿;2016 年的全球销量已高达 30.8 亿美元;2017 年上半年,依鲁替尼实现 50%以上的增长。

依鲁替尼上市后,销售额增长迅速,整体市场占有率增长趋势也十分明显。IMS 数据显示,2016 年美国依鲁替尼的销量为 15 亿美元。

FDA 推荐的依鲁替尼给药方案:MCL 用量为每次 560 mg,每日 1 次;CLL/SLL、WM 和慢性移植物抗宿主病用量为每次 420 mg,每日 1 次;以 28 天为一周期给药,直到疾病进展或毒性不耐受。用药过程中,根据患者具体情况调整剂量(根据毒性和不良反应适当降低剂量)。

依鲁替尼上市的规格为 140mg 的口服胶囊剂,目前美国 90 粒包装售价 1.16 万美元,120 粒包装售价为 1.55 万美元。以平均每个患者使用 3 个周期推算,单个患者使用依鲁替尼每年费用约为 4-5 万美元。根据美国流行病学的患病人数,逆推依鲁替尼的使用人群比例约为 60-75%。

根据相关文献对上市新药销量的统计学数据显示，新药上市后销售达峰时间为 5-8 年。目前，依鲁替尼上市仅 4 年时间，尚处于增长阶段，未达峰值，这意味着未来依鲁替尼会有更高的市场占有率。

国内治疗市场有别于国外市场，医疗保险未能覆盖全部治疗药物，治疗市场受医报目录的影响较大。考虑到目前化疗联用方案已纳入医保，基本可全额报销；而国内率先上市的 BTK 抑制剂依鲁替尼，后续是否何时能纳入医保尚无法定论。鉴于以上理由，适当调低 BTK 抑制剂国内的市场占有率，以 40% 计算。

此外，基于 CAR-T 技术的治疗白血病及淋巴瘤的临床优势，诺华的 Kymriah® (Tisagenlecleucel-T) 已获 FDA 批准上市；Kite 的 KTE-C19 也已向 EMA 提交上市申请。CAR-T 治疗技术的上市会影响美国 BTK 抑制剂的市场份额，虽短期对国内市场不会造成影响，然而从长远看来，同样会影响国内市场 BTK 抑制剂的市场份额。

诺华对 Kymriah® 的定价高达 47.5 万美元，价格远超 BTK 抑制剂价格，如 CAR-T 技术于国内获批，由于其技术限制，治疗费用会相对高昂，因此适当下调国内未来 BTK 的市场份额至 30%。

2、对于 DTRM-505 和 DTRM-555 尚处于临床 I 期，与竞品均分市场严重违背市场规律问题的分析。

本次评估，通过分析认为 DTRM-505 和 DTRM-555 对于未来占据的市场份额具有合理性。DTRM-505 和 DTRM-555 是针对美国市场进行研发的新药，目前 DTRM-505 和 DTRM-555 尚处于临床 I 期，而本次对于产品预期收益为公司完成临床 II 期及 III 期等后续阶段后，药品成功生产销售的市场情况，具体的市场份额情况是根据预计竞争对手调研及分析后进行的确认，具体确认份额的情况如下：

目前，与调研药物具有相同靶点（BTK 抑制剂）且相同适应症的有 1 个上市药依鲁替尼和 1 个临床 III 期在研药物，并且依鲁替尼目前有 8 个联合用药方案在研用于治疗相同适应症。如下表所示。

表：同靶点药物及依鲁替尼联用方案

药物名称/研发代码	最高研发状态	公司	靶点	适应症
Ibrutinib(依鲁替尼)	上市	艾伯维, 杨森, 强生, Pharmacyclics	BTK	套细胞淋巴瘤, 小淋巴细胞淋巴瘤, 慢性淋巴细胞白血病, 移植物抗宿主病, Waldenström 的巨球蛋白血症, 边缘区淋巴瘤
Ibrutinib+ Bendamustine+ Rituximab (NCT01611090)	Phase III	Janssen Research & Development, LLC	-	Chronic Lymphocytic Leukemia; Small Lymphocytic Lymphoma
Ibrutinib+ Ublituximab (NCT02301156)	Phase III	TG Therapeutics, Inc.	-	Chronic Lymphocytic Leukemia
Ibrutinib+ Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatin and Dexamethasone (NCT02692248)	Phase II	Grupo Español de Linfomas y Transplante Autólogo de Médula Ósea	-	Diffuse Large B-cell Lymphoma
Ibrutinib+ Venetoclax (NCT02756897)	Phase II	M.D. Anderson Cancer Center	-	Leukemia; Chronic Lymphocytic Leukemia; Small Lymphocytic Lymphoma
Ibrutinib+ Rituximab+ Lenalidomide (NCT02077166)	Phase II	Pharmacyclics LLC	-	Diffuse Large B-Cell Lymphoma
Acalabrutinib	Phase III	Acerta Pharma	BTK	套细胞淋巴瘤, 慢性淋巴细胞白血病

备注: 本表只收录上市, 处于临床二期及以上的同适应症药物在研情况

由于调研药物 DTRM-505, DTRM-555 处于美国临床 I 期, 拟开展临床 II 期试验, 因此, 此次调研的竞品只需要涉及到在美国开展的同适应症并且处于临床 II 期及以上的药物。

并且调研药物 DTRM-505, DTRM-555 作为两个联合用药方案, 因此竞品需要考虑依鲁替尼的联合用药方案, 两个药物均分 DTRM 品种的市场份额。

综上, 在 BTK 抑制剂治疗同适应症的市场里, 调研药物 DTRM-505, DTRM-555 有 10 个竞品, 一旦上市便会抢占 DTRM-505, DTRM-555 的市场, 预测 DTRM-505, DTRM-555 分别占据 BTK 抑制剂市场 1/12。

3、标的公司与百济神州、贝达药业在资金实力、研发专利、临床数据表现等方面不具有可比性问题的分析。

本次评估, 对于百济神州的分析仅为用于 DTRMWXHS-12 上市后的竞品市场格局的分析, 而对于可比公司贝达药业是考虑导明在药品上市后与该公司情况, 最为相似, 用于参考该公司相关成本费用率。故百济神州与贝达药业不存在对资金

实力、研发专利、临床数据表现等方面的对比。

对于百济神州的分析主要是用于分析 DTRMWXHS-12 上市后的竞品市场格局。依鲁替尼已获 CFDA 批准在国内上市，百济神州的 BGB-3111 目前处于临床 III 期，研发进程远领先于 DTRMWXHS-12，预测将先于 DTRMWXHS-12 上市，DTRMWXHS-12 预计将作为第三个上市的 BTK 抑制剂。对于百济神州仅为 DTRMWXHS-12 上市后的竞品市场格局分析。

对于贝达药业分析，主要基于假设公司在药品完成后续阶段，成功上市，进行生产销售后，进行成本及费用进行预测相关数据的参考引用，本次对于成本费用率的数据引用首先选取了国内上市公司制药类企业，均拥有抗肿瘤或心脑血管类产品，与本公司产品具有相关性同行业可比公司恒瑞医药、振东制药等 10 家上市公司进行了解，毛利率 28%至 95%不等，由于除贝达药业外的制药企业，多为复合型企业，产品线复杂，毛利相比贝达药业较低，贝达药业是目前国内单个癌症类新药上市运营成功的公司，与公司未来将要运营的情况最为相似，是与本公司可比性最高的公司，本次对于贝达药业数据的引用是参考被评估单位在完成后续临床等各阶段，药品进入生产销售阶段后相关成本及费用率的参考。

【评估师核查意见】

经核查，评估师认为：相关评估假设及参数具有合理性。

（此页无正文，为上海证券交易所对公司关于对浙江海正药业股份有限公司信访
投诉事项的监管工作函之核查意见盖章页）

万隆（上海）资产评估有限公司

2018年1月15日

