

精华制药集团股份有限公司

关于与美国 Kadmon Corporation, LLC 公司签订

技术合作协议暨关联交易的公告

本公司及董事会全体成员保证公告内容真实、准确和完整，并对公告中的虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏承担责任。

一、 技术合作暨关联交易概述

（一）技术合作基本情况

精华制药集团股份有限公司（以下简称“精华制药”、“公司”）于2015年10月29日与美国Kadmon Corporation, LLC公司（以下简称“Kadmon公司”或“合作公司”）签署了《合作与授权协议》，就VEGFR-2全人源单克隆抗体和PDL-1全人源单克隆抗体产品开发进行合作。根据协议，公司将获得合作公司给予的中国大陆、香港、澳门及台湾地区（以下简称“授权区域”）内研发、生产及商业化运作上述两项产品的独家授权许可，付款方式为里程碑式付款，单个技术产品的合作金额为2,000万美元（其中首期付款各为200万美元），协议的总金额为4,000万美元。

（二）审批情况

本次技术合作协议暨关联交易事项已经公司第三届董事会第三十次会议审议通过，并授权总经理办理签署协议等具体事项，本议案尚需提交公司股东大会审议，协议将在股东大会审议通过后生效。

本次交易构成重大关联交易，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，独立董事事前认可并发表了同意的独立意见。关联董事咎瑞林先生回避了本次交易议案的表决。

二、 关联方基本情况

截至2015年10月15日，本公司第二大股东咎圣达先生持有公司45,000,000股流通股，持股比例为17.31%，并通过其实际控制的南通综艺投资有限公司持有公司

33,000,000股流通股，持股比例为12.69%，合计持股比例为30%。

替圣达先生通过其实际控制的上海综艺控股有限公司的子公司Alpha Spring Limited投资Kadmon Holdings, LLC公司，并担任Kadmon Holdings, LLC公司董事，故本次交易属于关联交易。以2015年6月30日Kadmon Holdings, LLC公司的股权结构及财务数据为基准，在Kadmon Holdings, LLC公司全部可转换优先股，可转换债券转换为普通股，以及相关认股期权全部得到行使的假设条件下，Alpha Spring Limited将持有Kadmon Holdings, LLC公司股份的3.2%，Kadmon Corporation, LLC公司为Kadmon Holdings, LLC公司全资子公司。

截至本公告披露日，含本次交易，2015年度公司与关联人累计发生关联交易5,000万美元。

三、 合作公司基本情况

公司名称	Kadmon Holdings, LLC
注册地址	Wilmington, Delaware, USA
公司地址	总部位于纽约曼哈顿，在波士顿、匹兹堡、上海拥有办公室
成立时间	2010 年
经营范围	药物研发
主营业务	标的公司主要从事肿瘤、单基因疾病、代谢病、自身免疫类疾病创新药的研究
员工人数	145 人，其中包括 76 人的研发团队（截至 2015 年 6 月 30 日）

Kadmon 公司为 Kadmon Holdings, LLC 公司全资子公司，成立于 2010 年，主要从事肿瘤、单基因疾病、代谢病、自身免疫类疾病创新药的研究。目前，该公司在美国已销售三个品种的药物，分别是丙肝药物 Ribasphere®(ribavirin)、威尔逊氏病药物 Syprine®(trientine hydrochloride)和肥胖治疗药物 Qsymia®(phentermine and topiramate extended-release)。公司主要在研发的药物包括临床 II 期的肿瘤和单基因遗传疾病治疗药物 KD019、临床 II 期的代谢病治疗药物 KD026 及临床 II 期的自身免疫疾病治疗药物 KD025，及数个临床前的肿瘤治疗领域单克隆抗体研究药物等。

四、 本次交易的背景

（一） 产业背景

近年来，医药行业的发展呈现出变革与竞争并行的态势，行业政策、行业格局

不断变化。2015 年上半年，全国中药制剂行业收入仅有 4% 的增长，与去年同期相比下降了 7%。同时，药企市场份额集中度提升、流通领域扁平化也给国内制药企业，尤其是以中成药药为主要产品的传统药企带来巨大压力。在这样的大环境下，国内药企的转型已经是迫在眉睫。很多有前瞻性眼光的国内制药企业逐渐把视野集中到目前世界前沿的生物制药领域，通过引进先进的技术和产品推进公司的转型。

（二）产品背景

根据世界卫生组织(WHO)发表的《全球癌症报告 2014》，全球癌症病例将呈现迅猛增长态势，由 2012 年的 1400 万人，逐年递增至 2025 年的 1900 万人，到 2035 年将达到 2400 万人。癌症的治疗已经成为世界医疗领域最热门也是最难攻克的难题之一。在肿瘤治疗领域，免疫治疗成为继手术、放疗、化疗后的第四种疗法，其通过激活特异性的免疫细胞，直接靶向性的攻击等清除癌症细胞，提高了疗效和安全性，是目前全球疾病治疗领域的热点。

我国肿瘤免疫治疗药物的研究尚处于初级阶段，国内目前只有少数几家大型药企和新锐的创新企业涉足这个领域，该领域投资风险较大，而市场前景也十分可观。

（三）技术背景

在过去的 20 年，单克隆抗体逐渐成为癌症治疗手段的支柱。从最初应用价值有限的鼠源单抗到最近新的 CAR-T 技术，单抗产品的研究与应用在不断的深入。目前，单抗在癌症治疗里的用途主要有癌细胞靶向疗法、改变宿主体内应答、运输具有细胞毒性的分子、重塑 T 细胞等方面。

本次技术转让的两类技术产品，主要是通过改变宿主体内应答，即通过抑制血管内皮生长因子和阻断 T 细胞免疫检查点的方式，来实现治疗肿瘤的目的。

五、合作产品技术基本情况

（一）VEGFR-2 全人源单克隆抗体

- 1、作用靶点：血管内皮生长因子受体。
- 2、作用机理

VEGF（血管内皮生长因子）作为目前发现的最为强大和专一的刺激内皮细胞增

生的因子，其主要生理功能都是通过激活 VEGFR-2 来实现。VEGF 能调节新生血管的生成，促进血管内皮细胞分裂、增殖，诱导肿瘤血管增生，并促使其肿瘤细胞生长转移。

VEGFR-2 的单克隆抗体作为抑制剂能够阻断 VEGFR-2/VEGFR 的信号传导，抑制 VEGFR 的生成，达到阻止肿瘤血管新生的作用，进而抑制肿瘤生长及转移。

3、主要适用病症：胃癌、大肠癌和肺癌。

4、Kadmon 公司的研发阶段

Kadmon 公司通过一系列的体外和体内实验，从多个 VEGFR-2 的单克隆抗体中筛选出了全人源性抗体，B1A1。B1A1 抗体与已上市胃癌/大肠癌/肺癌单抗药雷莫卢 Ramucirumab (Cyramza) 比较具有更高效能生物活性。Kadmon 公司已与药明康德合作，完成了构建 B1A1 抗体的主细胞库。

5、国内研究进展情况

通过查询中国食品药品监督管理局的临床试验登记数据，目前针对 VEGFR 靶点已开展的临床试验的药品共 16 个，其中全人源单克隆抗体 1 个。

（二）PDL-1 全人源单克隆抗体

1、作用靶点：细胞程序化死亡配体。

2、作用机理

肿瘤免疫治疗是应用免疫学原理和方法，提高肿瘤细胞的免疫原性和对效应细胞杀伤的敏感性，激发和增强机体抗肿瘤免疫应答，并应用免疫细胞和效应分子输注宿主体内，协同机体免疫系统杀伤肿瘤、抑制肿瘤生长。

PDL-1 在免疫细胞，肿瘤和基质细胞中高度表达会诱导 PDL-1（细胞程序化死亡受体）介导的免疫抑制功能，从而导致肿瘤的发生和生长，诱导抗肿瘤 T 细胞的凋亡。

PDL-1 的单克隆抗体作为抑制剂能够阻断 PD-1/PDL-1 信号传导，促进抗肿瘤 T 细胞的增殖，发挥杀伤肿瘤细胞的作用。

3、主要适用病症：黑色素瘤、肺癌和其它实体瘤。

4、Kadmon 公司的研发阶段

Kadmon 公司通过一系列的体外和体内实验，已经筛选出多株具有优良生物活性的全人源性抗 PDL1 抗体。Kadmon 公司已与药明康德合作，预计 2016 年 2 季度构建完成抗 PDL-1 抗体的主细胞库。

5、国内研究进展情况

通过查询中国食品药品监督管理总局的临床试验登记数据，目前针对 PD-1/PDL-1 靶点已开展的临床试验的药品共 1 个。

六、 合作协议主要内容

（一）本次协议涉及两个产品技术：一为 VEGFR-2 全人源单克隆抗体，该产品可作为肿瘤治疗靶向药物用于胃癌、大肠癌等癌症的治疗；二为 PDL-1 的全人源单克隆抗体，该产品可作为免疫抑制剂用于黑色素瘤、实体瘤、肺癌的治疗。

（二）Kadmon 公司授予公司在授权区域内的研发、生产及商业化的独家许可权，并转让授权区域内与这两类产品相关的必要的技术及专利。

（三）本次合作协议涉及的总金额为 4,000 万美元，其中每个产品 2,000 万美元，付款方式采用里程碑式付款，具体付款方式如下：

1. 向公司移交合作产品主细胞库：支付 200 万美元；
2. 公司获得中国药监局新药研发许可：支付 250 万美元；
3. 公司成功完成二阶段临床试验：支付 400 万美元；
4. 公司成功完成三阶段临床试验：支付 500 万美元；
5. 公司收到中国药监局新药批准：650 万美元。

（四）公司应在接受合作产品主细胞库后 24 个月内向中国药监局递交新药研发申请。

（五）在合作产品上市销售后，公司将在该产品专利期内，按照该产品销售净

额一定比例向 Kadmon 支付专利费。

七、 交易定价情况

公司聘请了德邦证券股份有限公司担任本次交易的独立财务顾问，对标的公司进行了必要的调查，并咨询了其他专业证券研究机构、行业专家的顾问意见，综合认定本次技术合作的协议金额符合市场水平，属于公允范围。

公司聘请了具有证券评估资质的万隆（上海）资产评估有限公司对本次交易的两项技术进行了资产评估，根据万隆（上海）资产评估有限公司出具的《精华制药集团股份有限公司拟购买 Kadmon Corporation, LLC 所持两项全人源单克隆抗体技术项目涉及的技术使用权投资价值评估报告》，两项产品技术投资价值评估值为 2.843 亿元，折合成美元 4,650.28 万元，其中：PDL-1 全人源单克隆抗体技术大中华区使用权评估价值 2,622.02 万美元、VEGFR-2 全人源单克隆抗体技术大中华区使用权评估价值 2,028.26 万美元。

公司本次交易金额不高于评估值和市场估值，不存在利益输送的情形。

八、 中介机构意见

（一）德邦证券股份有限公司作为本次交易的独立财务顾问，对标的公司进行了必要的调查，并咨询了其他专业证券研究机构的顾问意见，出具了《海外投资技术转让项目可行性报告书》；

（二）万隆（上海）资产评估有限公司作为本次交易的资产评估机构，对两个交易产品技术使用权投资价值进行了资产评估，出具了万隆评报字（2015）第 1555 号《精华制药集团股份有限公司拟购买 Kadmon Corporation, LLC 所持两项全人源单克隆抗体技术项目涉及的技术使用权投资价值评估报告》；

九、 交易背景及对公司的影响

公司制定了以中成药为重点，以特色原料药及医药中间体和新型化学制剂为两翼，择机进军生物制药领域的发展战略。单克隆抗体作为目前生物制药领域的前沿技术，在癌症、自身免疫系统疾病的治疗上有较大的应用前景。通过本次合作，将实现公司在生物制药领域的突破，提升公司整体的研发水平，推进公司在单抗生物

药领域的发展。

公司本次交易不会对 2015 年度公司财务状况和经营成果产生较大影响。

十、 风险提示

（一）财务风险

新药的研发是一个完整的、遵循科学的系统性工程。精华制药作为一个以传统中成药为主的制药企业，本次投资生物药将面临巨大投入，这其中包括技术转让费用，进行临床试验，后续新建厂房即购买设备，引进高技术专业人才等多个方向的投入。2014 年度，公司实现主营业务收入 5.74 亿元，同比减少 21.49%，实现归属于上市公司股东的净利润 3,947 万元，同比增加 10.87%。如果公司不能持续保证盈利能力，公司可能面临着未来财务状况不良导致研发被迫停止的风险。

（二）新药研发风险

新药开发，尤其生物药的开发面临巨大风险。根据 Nature Biotechnology 发布的新药研发成功率分析报告，在抗癌单抗领域，2003 年-2011 年新药研发成功率约为 9.25%，其中临床一期通过率约为 68%，临床二期通过率约为 29.3%，临床三期通过率约为 50%，注册通过率约为 93.8%。如果本次合作的药物不能达到理想的试验效果，或者产生一些不良副作用，都可能会导致药物研发的失败。同时，即使药物的研发顺利实现，但通过食品药品监督管理局（CFDA）的审批和注册同样是一个漫长的过程，花费时间多，成本很高，而且并不能保证能完全通过审批。因此，公司未来可能面临药物研发失败或者药物注册失败的风险。另外，合作与授权协议明确，公司应在接受合作产品主细胞库后 24 个月内向中国药监局递交新药研发申请，如果公司未能按期完成该工作则视为重大违约，Kadmon 公司可单方面取消协议，公司未来可能存在违约而导致投资失败的风险。

（三）产品风险

合作产品未来的成功取决于产品的创新性，适用性和商业化。如果现有产品的技术水平较低，或者产品的治疗效果有限，公司可能面临开发出的产品已经没有竞争力的风险。同时，由于公司在生物制药方面没有相关经验，而生物制药行业又对生产、经营、管理、质量安全有较高的要求，公司可能面临产品不合格不能上市的风险。

风险。

单抗药物的研究目前非常热门，参与研发的企业也较多，就 VEGFR-2 产品而言，到目前为止，同靶点已上市的单克隆抗体有贝伐单抗（罗氏公司）、雷莫芦单抗（礼来公司），国内已上市小分子药物有 5-6 个，国内类似在研的小分子或含多靶点的药物也有十几个；就 PDL-1 产品而言，PDL-1 靶点目前全球尚没有药物上市，国内类似在研的约有十多个类似项目，今后的市场竞争会异常激烈。

生物医药行业包括肿瘤免疫治疗领域，由于各国的重视与投入，其理论和技术、产品的研究与开发不断取得进步，在研产品和新上市产品也存在被不断进步的技术与产品所替代的风险。

（四）市场风险

肿瘤治疗是国际国内新药开发的一个热门领域，目前世界上主要的大型制药企业都有专门的团队，投入大量的资金在肿瘤研发领域，市场竞争十分激烈。同时，国内企业在肿瘤治疗领域也积极布局，国内已经有多家企业针对公司本次拟投资开发的两个产品相类似的产品进行开发和投入。此外，本公司在生物制药和肿瘤治疗方面的销售渠道、合作医院数量等方面也不具有竞争优势，公司未来可能面临市场竞争导致公司产品滞销的风险。

（五）政策及监管风险

药物市场是受政府部门高度监管的行业。公司、公司的合作方及第三方服务机构的行为都受到政府监管机构的监管。国家药监局对公司的研发、商业行为都有严格的监管。国家制定的医疗保险的报销制度及可报销的药品名单也对公司产品未来的盈利带来巨大影响。同时，国家制定的税收、行业政策也对公司的未来带来一定影响。如果不能对这些影响因素进行有效的评估，公司未来可能面临政府监管甚至诉讼及法律风险。

（六）知识产权风险

生物制药产品的核心价值及竞争力是其知识产权。本次技术产品转让所涉及的专利及知识产权将由合作公司完全转让或者授权，但是在实际经营过程中，公司可能会遇到知识产权纠纷的风险。如果公司遇到可能的知识产权纠纷事件，公司必须

花费大量的时间和金钱来保护知识产权，进而可能导致自身的商业经营和财务状况受到损害。同时，公司不能完全保证公司的商业机密不被泄露。

（七）人才不足的风险

生物制药行业是人才高度集中的行业，行业内人才流动性较大。团队内的核心员工对公司的研发生产有巨大影响。公司目前生物药研发人员不足，缺乏专业生物药研发团队，现有研发人员和技术储备无法满足需求，后期的生产基地建设、生产管理、销售运营管理也需要大量的专业人才，如不能充分引进和培养人才，将极大影响公司新药研发进程和后期运营管理。

十一、 独立董事事前认可和独立意见

公司独立董事对本次与美国Kadmon Corporation, LLC公司签订技术合作协议暨关联交易的相关内容表示事前认可，同意将相关议案提交公司董事会审议。

公司独立董事认为：关于与美国Kadmon Corporation, LLC公司签订技术合作协议暨关联交易符合公开、公平、公正的原则，董事会审议以上关联交易时，关联董事依法回避表决，表决程序符合《公司法》、《证券法》等有关法律、法规及《公司章程》的规定，且定价原则合理、公允，有利于提升公司整体的研发水平，推进公司在单抗生物药领域的发展，符合公司和全体股东的整体利益。本次关联交易不存在损害公司及其他股东，特别是中小股东和非关联股东利益的情形。

十二、 保荐机构关于公司对外投资暨关联交易的核查意见

作为精华制药的保荐机构，经核查，西南证券认为：

本次精华制药与美国Kadmon Corporation, LLC公司签订技术合作协议暨关联交易事项已经公司第三届董事会第三十次次会议审议通过，公司独立董事进行了事前认可并发表了同意意见；合作协议所涉及的技术价值，公司已聘请具有从事证券、期货相关业务资格资产评估机构进行了评估，交易金额不高于评估值；本次交易事项尚需提交股东大会审议，相关程序符合《深圳证券交易所股票上市规则》、《深圳证券交易所中小企业板上市公司规范运作指引》等法律法规的规定。本保荐机构对上述关联交易事项无异议。

十三、 备查文件

- 1、公司第三届董事会第三十次会议决议；
- 2、独立董事关于第三届董事会第三十次会议相关议案的事前认可和独立意见；
- 3、公司与Kadmon公司签订的《合作与授权协议》；
- 4、西南证券股份有限公司《关于精华制药集团股份有限公司签订技术合作协议暨关联交易的核查意见》；
- 5、万隆（上海）资产评估有限公司出具的万隆评报字（2015）第1555号《精华制药集团股份有限公司拟购买Kadmon Corporation, LLC所持两项全人源单克隆抗体技术项目涉及的技术使用权投资价值评估报告摘要》；
- 6、德邦证券股份有限公司出具的《海外投资技术转让项目可行性报告书》。

特此公告。

精华制药集团股份有限公司董事会

2015年10月30日