

山东步长制药股份有限公司

关于签订技术开发和项目转让合同补充合同的公告

本公司及董事会全体成员保证公告内容不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其内容的真实性、准确性和完整性承担个别及连带责任。

近日，山东步长制药股份有限公司（以下简称“公司”或“步长制药”）全资子公司山东丹红制药有限公司（以下简称“山东丹红”）与美国瑞美德生物医药科技有限公司（以下简称“美国瑞美德”）签订了《补充合同》，对 2018 年 7 月 12 日双方签订的《技术开发和项目转让合同》进行补充，详见公司 2018 年 7 月 13 日披露于上海证券交易所网站（www.sse.com.cn）的《关于签订技术开发合同的公告》（公告编号：2018-058），原协议由山东丹红委托美国瑞美德研究开发“针对 PD1 的人源化单克隆抗体分子”（以下用代号“REMD-288”表示），现将补充协议的具体内容公告如下：

一、《补充合同》的主要内容

甲方：山东丹红制药有限公司

乙方：美国瑞美德生物医药科技有限公司

（一）将原合同第一部分的“标的技术内容、形式及要求”修订变更为：

1、目标

乙方将 REMD-288 项目技术转让给甲方所有，转让标的包括：REMD-288 项目在中国大陆和俄罗斯（以下统称“目标地域”）进行研发、生产、上市及销售的权益、目标地域的专利独占许可使用权及截止至原合同签订日乙方已经获得的 REMD-288 项目相关的全部研究数据。自产品技术转让后，由甲方完成 REMD-288 的工艺化研发，并承担与该工艺化研发相关的全部研发费用。在本合同的上下文中，对于某种分子（例如 REMD-288，或其修饰分子）而言，其“工艺化研发”

包括但不限于：分子的生产细胞株和工程细胞库 RCB、MCB 的建立、工艺化研发和生产，以及在目标地域的临床申请、临床试验和新药报批等与 REMD-288 产品本身的生产工艺与上市审批相关的一系列工作。本合同上下文所述的“生产细胞株”和“工程细胞 RCB”等工艺化研发须满足中国、美国、日本和/或欧盟的相关标准。

甲方将按照原合同之第 3 分条款（费用及其支付方式）支付相关费用，甲方享有 REMD-288 项目在相关目标地域的专利独占许可使用权、产品的独占性生产销售权，并享有由该项目产生的销售收益及其他收益（包括但不限于产品申报各项扶持资金收益）。

2、工作内容

（1）乙方将提供至今为止（合同签订之日）所完成申报的所有有关 REMD-288 的专利申请和体外筛选和在相关动物模型中产生的全部试验数据，以及 REMD-288 的 cDNA 和氨基酸序列以及抗体初步表达的工艺；

（2）乙方在甲方支付第一阶段合同款后 5 个工作日内完成该项目现有全部研究资料及数据的移交（包括但不限于 REMD-288 基因序列、氨基酸序列、成药性研究资料及数据等）；

（3）乙方将提供所有已经完成的试验数据库，并且在 REMD-288 项目各自的原合同生效后 1 年内，根据甲方提供的目标地域药品监管部门现有的临床申请要求，初步完成该项目有关临床前研究的部分申报资料的撰写；

（4）乙方将提供现有的专利申请资料和专利的现状并提供有关专利律师的信息，乙方应尽最大努力配合目标地域专利审查部门的审查工作；

（5）乙方在协定生效后 1 年内将按照甲方提供的目标地域药品监管部门的要求，向甲方提供必要的申报资料；如果在正式申请时，目标地域药品监管部门的要求有变化和更新，乙方在接到甲方正式通知后，在 60 个工作日内必要的补充资料；

（6）甲方享有 REMD-288 的在目标地域的专利独占许可使用权，甲方支付 REMD-288 专利在目标地域的由乙方代交的申请费用、审查费用、授权费用和授权后的专利维持费用，包括官费和律师服务费；同时，甲方有权更改目标地域的专利律师或专利代理机构，如果甲方根据需要重新选择新的律师或代理机构，乙方有义务从技术角度给予协助。

(7) 乙方的所有数据将以保密文件的形式向甲方输送，并且保留所有相关原始试验记录（本）、试验数据及图谱以便目标地域药品监管部门的检查；

(8) 甲方将根据乙方提供的保密信息在 18 个月内完成 REMD-288 RCB、MCB，在 30 个月内完成一切有关的工艺化研发和临床申请所需要的一系列试验，在 36 个月内进行目标地域药品监管部门的临床申请。如甲方决定不开展 REMD-288 的临床开发和销售，而选择 REMD-288 的修饰分子进行临床开发，按本协议“五、5”条款约定执行；

(9) 甲方享有 REMD-288 的在目标地域的生产、临床试验和销售的独占性权利；

(10) 甲方享有 REMD-288 的在目标地域的进一步分许可的权利；

(11) 甲方确定研发的 REMD-288 项目为乙方交接的分子本身。

(12) 待甲方按合同约定支付第一笔款（合同签字生效后 10 个工作日内，将向乙方支付 80 万美元）后，甲方将获得乙方 REMD-288 项目拟申请及已申请阶段专利的排他性目标地域独占许可使用权利，专利使用期限至专利有效期（包含专利在授权国家获得的专利补偿期）截止。

对于 REMD-288 项目所涉及专利发明人的奖励已包含在甲方支付给乙方的合同款项中，由乙方自行负责对其发明人的奖励事宜，甲方不再额外支付相应费用，所涉及到关于发明人的纠纷问题也由乙方独立承担。

3、费用及其支付方式

本合同总金额为 1,500 万美元（含税金额为 1,602.01 万美元），采用分四个阶段付款的方式支付，具体付款阶段及金额如下：

(1) 第一阶段：甲方在合同签字生效后 10 个工作日内，将向乙方支付 80 万美元。注：含税金额为 85.44 万美元（此费用为排他性目标地域独占使用权的费用，称为前期付款）；

(2) 第二阶段：甲方在得到任何国家管理机构同意展开临床 1 期后 20 个工作日内，将向乙方支付 150 万美元；注：含税金额为 160.20 万美元；

(3) 第三阶段：甲方在完成临床 2 期后 20 个工作日内，将向乙方支付 270 万美元；注：含税金额为 288.36 万美元；

(4) 第四阶段：甲方在完成临床 3 期后 20 个工作日内，将向乙方支付 1,000 万美元；注：含税金额为 1,068.01 万美元；

(5) 当甲方开始销售产品后, 将以 REMD-288 的年度 (1 月 1 日到 12 月 31 日) 销售总额的 4% 作为销售分成支付给乙方。结算方式根据当日人民币美元的买卖中间计算, 甲方负责美元的兑换和支付。每个年度的支付必须在下一个会计年度 (1 月 1 日到 12 月 31 日) 的 2 月底前完成。

(二) 将原合同第二部分的“甲、乙双方应履行的职责”变更为:

1、甲方的责任与义务:

(1) 按原合同及补充合同的约定, 确认乙方完成的工作和交付的文件和资料的完整性。

(2) 按照原合同及补充合同约定的付款方式、时间、数额向乙方付款。

(3) 在每个季度的最后一个月的第 2 个星期三和乙方进行一次项目进展的讨论和沟通, 直到 REMD-288 获得目标地域的药品上市许可。如果双方有后续研发的 REMD-288 修饰分子, 季度会议将继续, 直到 REMD-288 修饰分子的确定。如果对乙方研发的某个 REMD-288 修饰分子没有研发意向, 并按本补充合同第五条第 1 项约定的方式拒绝要约, 则无需就该修饰分子进行讨论或沟通。

(4) 负责针对 REMD-288 的工艺化研发, 以及启动临床试验所需要的试验和工艺化研发。负责通知乙方目标地域药品监管部门现有的有关涉及 (合同签订之日) 之前的临床前研究结果的要求, 初步完成有关临床前研究的部分的撰写。并且在确认收到乙方提供的申报资料后 30 个工作日内, 确认申请资料的完整性。在正式申请时, 如果目标地域药品监管部门要求有变化和更新, 负责通知乙方, 在乙方向甲方提供必要的补充资料后, 按期向目标地域药品监管部门提交经补充或修改的申请资料。

(5) 负责向目标地域药品监管部门指定机构提交注册资料, 并承担该项目申请所需的申请费用和药品检验机构对样品检验时发生的费用。

(6) 提供符合该项目注册要求以及实施方案的生产条件, 适用于该项目生产的人员、场地、生产设备、检验仪器等。

(7) 负责乙方工作人员在协助甲方执行在甲方的责任与义务和注册申报工业化规模药品生产现场检查工作中产生的车票、食宿费用。

(8) 及时配合乙方工作, 共同完成技术交接及其它工作。交接完成后, 甲乙双方在交接单上签字盖章确认。

(9) 保证按照双方共同制定的工作计划完成甲方的工作, 工作计划及内容

见附件。

(10)本合同签订后,确因目标地域药品监管部门注册相关法律法规、政策、审评要求、标准发生重大变化,需补充试验,致使试验费用增加,甲方承担相应费用。

(11)待甲方按合同约定支付第一笔款后,甲方将获得乙方 REMD-288 项目已授权专利的目标地域独占许可使用权利。

2、乙方的责任与义务

(1)完成 REMD-288 的有关专利的申报,确认 REMD-288 在目标地域不侵犯任何第三人的专利权,并具有合法性、实用性、可靠性。保证其提供资料的真实性、有效性、完整性,且能够达到约定的目标,保证其转让的技术符合法律法规规定的技术转让的条件。

(2)向甲方披露截止至合同签订之日所完成的所有有关 REMD-288 的专利和体外和动物模型试验数据,以及 REMD-288 的 cDNA 和氨基酸序列、以及抗体初步表达的工艺。

(3)根据甲方的责任与义务第 4 条款,向甲方提供的申报资料符合“管理办法”及目标地域药品监管部门的技术要求。

(4)根据甲方的责任与义务第 4 条款,向甲方提供符合注册申报要求的至少肆套半申报资料(至少二套原件)(需由甲方提供的证明性文件、原辅材料证明文件及其他相关文件除外)和符合研制现场核查要求的所有研究原始记录及图谱等。

(5)协助甲方完成并通过该项目药品注册过程中的核查工作,并保证研制现场的所有原始记录及图谱等文件符合现场核查要求。甲方负责工作中产生的车票、食宿费用。

(6)乙方协助甲方制定 REMD-288 从工艺化研发以后的工作计划、工作内容。

(7)乙方协助甲方制定 REMD-288 的临床试验计划。

(8)乙方在收到合同费用后的 10 个工作日内,向甲方提供正式发票。

(9)乙方负责该项目在注册审评过程中的补充研究及补充资料(仅限于合同签订之日前乙方完成的 REMD-288 有关的工作),甲方不再支付额外费用。

(三)将原合同第三部分的“双方约定”变更为:

1、本合同不因双方法定代表人、股东、企业类型、企业名称、住所、经营

范围、组织机构形式、相关负责人的变更而变更或解除，不因双方公司的合并、分立或改制而变更或解除。

2、双方约定，本合同中该项目涉及的与工艺化研发有关的知识产权（包括处方工艺及资料等技术秘密，以及相关专利的专利申请权和专利权）归甲方所有，乙方有义务协助甲方取得上述知识产权，且乙方将本合同中该项目所取得的与工艺化研发有关的技术成果以任何方式公开前需征得甲方的书面同意。

3、乙方支付 REMD-288 专利在除目标地域以外国家和地区的专利申请费用和授权后的专利保持费用。除另行约定之外，乙方在除目标地域以外国家和地区的相关权利不受原合同及补充合同的影响。

（四）将原合同第五部分的“违约责任”变更为：

1、乙方未按附件所列各阶段时限完成相应工作时（甲方原因所致除外），甲方有权单方面终止合同，乙方应退还甲方已支付款项，并同时承担已支付金额的10%的违约金。

2、合同签订后，乙方提供 REMD-288 的氨基酸序列，甲方构建稳定表达细胞株，该细胞株表达的抗体如不能达到乙方交接时研究报告中的数据要求，甲方有权单方面解除合同，乙方应退还甲方已支付费用，并承担合同已支付金额10%的违约金。

3、乙方承诺项目实施中与本项目乙方交接的如下内容（包括但不限于 DNA 序列、氨基酸序列）在目标地域不存在知识产权纠纷；如果在目标地域发生知识产权纠纷，乙方将负责相关专利诉讼，并承担专利诉讼产生的全部费用。如在目标地域未获得专利授权或专利获得授权后 REMD-288 的权利要求被宣告无效，除因甲方原因，乙方将退还甲方已支付专利申请和维护费用。

在目标地域的专利申请过程中，如果发生由于乙方原因或客观原因导致的双方合作处于停滞状态，而会造成专利申请权利丧失风险存在的情况下，乙方有权负责解决问题并消除对甲方的不利影响。

4、如发生合同终止，甲方有权单方面终止支付乙方专利进入目标地域的申请及相关维护费用，无需承担违约责任。乙方有权继续支付专利进入目标地域的相关维护费用。

5、在技术交接过程中，甲方按乙方要求无法重复试验或因乙方技术原因致使交接失败造成无法使用的，由乙方退还甲方已支付费用，同时承担合同已支付

金额 10%的违约金。

6、在合同有效期内，除非经乙方书面同意，甲方不得以任何方式邀请或聘请乙方技术人员为甲方工作，若甲方违反此约定，应在乙方提出书面赔偿要求后 30 日内赔偿支付给乙方本合同费用的违约金。违约金为乙方技术人员年工资的 5 倍。该违约金并不影响该项目其他条款的执行。

（五）关于 REMD-288 的修饰化研发的补充约定

乙方有权对 REMD-288 分子进行后续修饰。

本合同上下文所述的“修饰化研发”或其同义语“修饰”、“后续修饰”，是指在分子层面将 REMD-288 分子与其它功能性分子进行连接，以加强 REMD-288 分子的药理作用和/或产生新的药理作用的研发过程。作为所述“修饰化研发”的结果，包括但不限于获得双特异性抗体，双功能性抗体，抗体药物偶联物(ADC) 等等，在本合同上下文中统称为“后续修饰分子”或“修饰分子”。对于本合同所述“后续修饰分子”或“修饰分子”，举例如下，修饰分子在具有原有的 REMD-288 的功能的同时，针对药靶 B 也具有阻断或者激活功能，该修饰分子将被认定为针对 B 的基于 REMD-288 的修饰分子。只要有体外试验表明达到分子设计的预期目标，无论是否完成了体内试验，均可视为可以转移给甲方的修饰分子。甲方获得分子序列后会开展成药性评估，包括但不限于分子表达水平，理化性质，体内外活性等以确认分子的可开发性。

乙方将在启动任何 REMD-288 后续修饰分子的期间，将和甲方一同讨论，基于生物学和其他考虑，在修饰分子的设计概念上，选择修饰分子针对的有关药靶（B, C, D 和 E）。乙方总共将提供不少于四个可选后续修饰分子（基于 REMD-288 的分别针对药靶 B, C, D 和 E 的药靶的修饰分子）给甲方考虑，甲方有权从这 4 个（或以上）设计的后续修饰分子中优先选择，获得限于两个 REMD-288 的后续修饰分子的许可，甲方一旦选择针对某个药靶作为修饰分子的方向，甲方将拥有乙针对该药靶的所有 REMD-288 的修饰分子在目标地域的专利权独占许可（举例说明，如果针对 B 药靶，乙方产生了 10 个基于 REMD-288 的可选修饰分子，甲方将拥有这 10 个 B 药靶的修饰分子的在目标地域的专利权独占许可），乙方将不再和任何第三方进行针对药靶 B 在目标地域的合作。如甲方不同意参与研发针对该药靶的修饰分子、应该在收到乙方前述要约的 15 个工作日内拒绝，则乙方将拥有针对该药靶的修饰分子的全球（包括目标地域）所有权和研发权，甲方不享

有任何收益。对于超出此数量（2个）限制的后续分子，乙方可以自由处分相关权利，包括但不限于包括甲方的第三方另行签订技术许可或转让合同。

本合同中，除非特殊指明，否则“后续修饰分子”或“修饰分子”指在目标地域许可给甲方的修饰分子。

本合同的上下文中“第三方”是指任何除甲方和乙方之外的自然人、法人或其它组织。

1. 在乙方正式启动研发修饰分子时，乙方应和甲方共同选择和确定该修饰分子的设计目标、一旦设计目标确定，甲方应当在 15 个工作日内答复是否同意该修饰分子的设计目标，决定是不是选择该后续修饰分子，如果同意，甲方和乙方将签订“REMD-288 后续修饰分子合作研发合同”。乙方有权委托第三方进行有关修饰分子的有关临床前研究，包括但不限于合成、分析、工艺化研发、药学试验等工作（由乙方委托第三方完成的工作，本合同中统称为“外包工作”），甲方将负责乙方付给第三方所产生实际费用的 65%（所述实际费用仅为乙方因外包工作直接付给第三方的费用，不包括乙方的人员工资、福利等）。乙方负责修饰分子的构建并且定期和甲方有关人员召开会议讨论研发有关问题。一旦最终候选修饰分子的体外试验和必须的体内模型动物试验完成，乙方将转移所有有关资料给甲方。甲方在收到有关信息后负责完成该修饰分子的工艺化研发并承担其费用。甲方将定期和乙方进行项目的讨论及项目进展的沟通。甲方将根据乙方提供的保密信息首先开展成药性评价，包括但不限于分子表达水平、理化性质、体内外活性等以确认分子的可开发性。在确认分子成药性良好后，在 12 个月内完成修饰分子的生产细胞株和工程细胞库 RCB(Research Cell Bank)、MCB (Master Cell Bank)；在 24 个月内完成一切有关的工艺化研发和临床申请所需要的一系列试验，并获得用于申报临床 1 期时需要的所有资料（包括毒理和临床样品相关资料）；在 30 个月内进行目标地域药品监管部门的临床申请。如果甲方在规定期限内没有完成相关的目标，乙方将有权利自行进行申报临床 1 期时需要的所有资料的准备，在目标地域以外国家和地区进行自行开发合作和第三方合作进行开发；在此情形下，甲方将不拥有本款项第 5 条的所有收益。

2. 如果在 REMD-288 后续修饰分子的研发过程中（转移给甲方之前），产生了新的专利，乙方享有后续修饰分子在全球任何国家或地区的专利申请权和（在

专利获得授权的情况下)专利权。若该后续修饰分子在目标地域获得专利授权,乙方应将所述目标地域的专利权独占许可给甲方,并且该后续修饰分子在目标地域商业化之前为无偿和排他性许可。

3. 乙方无偿并且排他性享有上述甲方所完成的后续修饰分子的申报临床 1 期所需要的所有资料和细胞株在除目标地域以外地区和国家的使用权,甲方须向乙方提供在目标地域以外地区进行临床 1 期试验所需要的临床样品。如果乙方在除目标地域以外地区和国家进行临床 2 期和 3 期,乙方可以选择甲方提供临床样品并且支付相关生产费用,包括 CRO 服务费用。若甲方享有与修饰分子的工艺化研发相关的专利权,甲方应将所述专利权无偿许可乙方使用。

4. 当甲方开始销售修饰分子后,将以修饰分子的产品年度(1月1日到12月31日)销售总额的 4%作为销售分成支付给乙方,修饰分子的销售与 REMD-288 分开计算。结算方式根据当日人民币美元的买卖中间计算,甲方负责美元的兑换和支付。每个年度的支付必须在下一个会计年度(1月1日到12月31日)的 2 月底前完成。

5. 如果甲方决定对 REMD-288 不进行临床开发和销售,而选择 REMD-288 的修饰分子进行临床开发,原来针对 REMD-288 的所有里程碑付款将在第一个 REMD-288 的修饰分子进行执行。第二个 REMD-288 的修饰分子将不执行里程碑付款。但是第一个和第二个修饰分子上市后的销售分成将按照原针对 REMD-288 的合同执行(销售总额的 4%作为销售分成,见前款)

6. 乙方拥有修饰分子在除目标地域以外其他国家和地区的独立临床研发权利,并且在任何临床或者销售阶段有权决定选择第三方作为在除目标地域以外其他国家和地区临床研发合作伙伴或者对其实施专利许可使用。若乙方将目标地域以外的修饰分子的专利权许可给第三方:

(1) 如果乙方获得许可收益,甲方应从乙方获得所述许可收益的 15%。

在本合同的上下文中,“许可收益”包括但不限于第三方因获得专利许可而支付的前期付款、里程碑付款、销售或利润分成等全部费用。

(2) 如果乙方选择除目标地域以外其他国家和地区自行研发修饰分子,甲方可以选择参与并且支付乙方实际研发费用的 20%(包括外包所产生的实际费用,不包括乙方的人员工资、福利等),在甲方参与研发的情况下,甲方获得修饰分

子总共 20%许可收益的（在此情况下，1)项所述的许可收益（15%）已经包括在甲方所得收益内(20%)，不另外计算）。甲方最多可以参与并且支付乙方除目标地域以外其他国家和地区实际研发费用的 100%，总的收益将达到 40%（每 20%的实际费用的投入换取 5%的额外收益）。

7. 关于修饰分子有效期限的特别约定：本合同中关于修饰分子的合作期限，以涉及该修饰分子的最晚到期的专利的到期日为限。

甲方有权使用 REMD-288 分子进行进一步修饰，包括但不限于分子序列的突变，增加分子亲和力，基于该序列开发双特异性抗体，双功能性抗体，抗体药物偶联物（ADC）等，但不能包括与乙方约定共同开发的靶点。所获得的修饰后分子所属权益归甲方所有。研究过程中产生的专利等成果也归甲方所有。

（六）生效条件

合同期内，除非有相反的约定，双方签署的与本合同相关的协议或附件与本合同具有同等的法律效力。本合同经双方签字盖章后生效。

二、交易双方当事人情况

1. 委托方

名称：山东丹红制药有限公司

法定代表人：刘鲁湘

注册资本：人民币壹仟万元整

住所：菏泽牡丹工业园区昆明路 99 号

经营范围：大容量注射剂、小容量注射剂的生产，中药材的种植、销售（仅限本企业种植的产品，国家限制类除外）；中药材技术的研究与技术转让（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动，有效期以许可证为准）。

与公司关系：公司全资子公司。

主要财务数据：截至 2019 年 12 月 31 日，总资产 557,508.86 万元，负债总额 116,294.41 万元，净资产 441,214.45 万元，2019 年度实现营业收入 279,577.40 万元，净利润 37,335.32 万元。（上述数据经审计）

截至 2020 年 6 月 30 日，总资产 571,596.30 万元，负债总额 112,836.00 万元，净资产 458,760.30 万元，2020 年 1-6 月实现营业收入 86,119.70 万元，净利润 17,545.85 万元。（上述数据未经审计）

2. 受托方

美国瑞美德生物医药科技有限公司 (REMD Biotherapeutics Inc)

美国国税局确定的雇主号码 (Employer Identification Number):
45-4614986

类型: 私人股份有限公司

住所: 4010 Adolfo Road, Camarillo, CA 90312

成立日期: 2012年1月17日, 美国加利福尼亚州

法定代表人: Hai Yan

注册资本: 200,000 美元

经营范围: Biomedical Research and Development

主要财务数据: 截至2019年12月31日, 资产总额700.00万美元, 负债总额0.00美元, 净资产700.00万美元, 2019年度实现营业收入325.00万美元, 净利润-110.00万美元。(以上数据未经审计)

美国瑞美德与公司及公司控股子公司之间不存在关联关系。

三、对上市公司的影响

本次山东丹红与第三方签订补充合同, 进一步保障了公司利益, 有利于扩大公司药品研发能力和范围, 一定程度上节约了公司药品临床试验的时间和成本, 保障项目的顺利进行。本次补充合同不会对公司财务状况和经营成果产生不利影响。

四、风险提示

由于医药产品具有高科技、高风险、高附加值的特点, 产品从研制、临床试验报批到投产的周期长、环节多, 容易受到一些不确定性因素的影响。敬请广大投资者谨慎决策, 注意防范投资风险。公司将按有关规定, 及时履行对项目后续进展情况信息披露义务。

特此公告。

山东步长制药股份有限公司董事会

2020年11月4日