

中源协和细胞基因工程股份有限公司

关于对上海证券交易所问询函回复的公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、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。

重要风险提示：

1、第一代疗法目前已在国内外广泛应用于临床，故目前的主要风险来自政府相关政策的变化。第二代疗法在我国由于尚处于临床试验阶段，故在临床广泛应用推广，实现产业化上存在一定的不确定性，敬请投资者注意风险。

2、新公司拟与国内外专家、企业的合作尚需进一步协商洽谈，技术条款、商务条款、合作条件等内容在洽谈过程中能否达成一致意见，存在不确定性，敬请投资者注意风险。

3、CAR-T、PD1、gp96、白介素 15 等研发项目尚处在临床研究阶段，尚未实现产业化验证，技术研发、产品开发产业化过程中存在一定的不确定性，敬请投资者注意风险。

4、新公司的知识产权构成核心竞争力，技术研发依赖核心技术人员，存在因竞争对手侵权、核心技术人员流失等，削弱公司竞争优势的风险；产业政策风险及临床研究审批未获批准的风险。

5、国家行业产业化政策对技术能否产业化具有重大影响，能否为公司带来利润增长具有不确定性。

中源协和细胞基因工程股份有限公司（以下简称“公司”）于 2015 年 12 月 30 日收到上海证券交易所《关于对中源协和细胞基因工程股份有限公司有关对外投资事项的问询函》（上证公函【2015】2082 号）（以下简称“问询函”）。公司收到问询函后高度重视，组织相关人员逐一对照核实相关问题，现将回复内容披露如下：

“问询函”要求一：请结合国内外细胞治疗（包括但不限于 CAR-T、PD1、

gp96、白介 15 等治疗技术)的研发和临床应用现状、研发投入情况等,以简明易懂的语言说明第一、二代免疫治疗肿瘤、恶性疾病的最新技术体系和细胞治疗产品目前所处的研发阶段、研发成果及其转化或产业化情况、主要治疗领域、预计研发周期、研发和临床应用还需攻克的难题,以及研发和临床应用存在的主要风险和不确定性等。

回复:目前国内外已经形成了以广谱性的 DC 细胞、CIK 细胞、NK 细胞和 DC-CIK 细胞等技术为主的第一代免疫疗法,目前第一代疗法已在全球范围内广泛用于肿瘤的临床治疗。

第二代免疫疗法是以 TCR-T、CAR-T 细胞等技术为主,第二代疗法目前在国内外都还处于临床试验阶段。

本项目涉及的几个技术,其中 CAR-T 疗法目前以诺华公司进展最为迅速,其临床 CAR-T 细胞疗法在治疗复发/难治性急性淋巴细胞白血病(ALL)儿科及成年患者的一期临床试验中,有 90%的人经历了完全缓解,因此获得了美国 FDA 突破性药物认证。其二期临床试验也出现了 93%以上的完全应答,产业界预计其将在 2017 年被 FDA 作为药品正式上市。其研发的难点在于扩大其适应症,目前 CAR-T 细胞疗法仅在血液系统肿瘤患者治疗方面展现出良好的疗效,另外 TCR 工程化改造 T 细胞在多发性骨髓瘤及肝癌等的治疗中也表现出了较好的前景,然而整体而言实体肿瘤治疗方面,由于肿瘤微环境等因素的影响,治疗效果尚不令人满意,是目前科研的热点。

PD-1 等免疫监测点阻断抗体药物和白介素 15 等细胞因子是另外一种有效的治疗各种肿瘤,尤其是突破上述肿瘤微环境抑制的方法之一。目前 PD-1 及 PD-1L 抗体已作为药物被 FDA 批准用于治疗黑色素瘤及非小细胞肺癌,如百时美-施贵宝的 Opdivo 和默沙东的 Keytruda。其它国际大型药厂如罗氏,辉瑞等也争相进入该领域,相继有前提药物进入临床试验。2015 年 12 月 6 日,美国各大主流媒体纷纷报道,美国第 39 届总统吉米·卡特在做完最近一次脑部磁力共振扫描后,没有发现此前在他大脑中出现的黑色素瘤或新的癌细胞,而在卡特的治疗方案中默沙东的 Keytruda 发挥了重要作用,让世界再次聚焦 PD-1/PD-L1 靶点免疫治疗。国内目前已有恒瑞等多家企业研发生产 PD-1 药物,目前尚处于临床试验阶段。

另外, gp96 自体免疫治疗肿瘤已经在美国被 FDA 批准治疗黑色素瘤和肾癌

的孤儿药。国内目前尚处于临床试验阶段，还没有相关药物获得批准。

公司参股公司北科生物已与 2014 年收购美国 Altor BioScience Corp 新型重组二聚体蛋白复合物生物制品业务(ALT-803)，ALT-803 以 IL-15 为基础进行改良和重组，在药效强度和药代动力学等方面出现重大改善，已在美国进行了 4 项 I 和 I/II 期合并临床试验，在肿瘤免疫治疗方面初步显示出良好的临床疗效和耐受性。

风险提示：第一代疗法目前已在国内外广泛应用于临床，故目前的主要风险来自政府相关政策的变化。第二代疗法在我国由于尚处于临床试验阶段，故在临床广泛应用推广，实现产业化上存在一定的不确定性，敬请投资者注意风险。

“问询函”要求二：请结合目前国内有关细胞治疗的法律法规及相关行业政策，说明国内开展第一、二代免疫治疗肿瘤、恶性疾病的最新技术及细胞治疗产品的研发和临床应用，是否存在法律政策障碍或限制，以及需要取得哪些资质，履行哪些审批、备案或认证程序，新公司是否已取得相应的资质或许可。如未取得，请说明新公司取得相关资质或许可的具体计划、目前阶段，并充分提示法律政策、许可审批不确定等可能存在的相关风险。

回复：第一代以自体 CIK 细胞、NK 细胞等技术为主的治疗早在 2009 年就被国家卫生部按照第三类医疗技术进行管理，在 2015 年 7 月 2 日，国家卫生计生委按照国务院发布的《关于取消非行政许可审批事项的决定》，取消第三类医疗技术临床应用准入审批，将审批制改为备案制管理，相关医疗机构在通过其伦理委员会许可后，向省一级卫生主管部门报备后即可开展。目前第一代自体免疫细胞治疗已在全国多家医院开展，并且在部分省市纳入医保。

第二代以 CAR-T 疗法为例的疗法尚处于临床试验阶段，相关医疗机构等可按临床试验方式，在通过合作医院伦理委员会批准后开展一期临床试验，通过后再依次通过临床 II 期，III 期试验，最后按药物进行申报。国内现已有 301 医院，第三军医大西南医院等单位开展临床试验治疗。

新公司聚焦的 CAR-T 项目方面，目前已完成技术开发储备，后期需要建设 GMP 车间等设施 and 认证，与相关医院洽谈合作后开展临床试验；gp96 个体化治疗性疫苗治疗胃癌的临床试验目前已获得总后卫生部的批准。“恶性肿瘤 gp96 个体化治疗性疫苗治疗肝癌”项目已获得中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会批准

（批准号：11-89/524），“恶性肿瘤 gp96 个性化治疗性疫苗治疗神经胶质瘤”项目已获得北京天坛医院的伦理委员会批准（批准号：JS2012-001-03），待公司工商注册完成后将合作开展上述几项技术的研发。PD-1 尚处于实验室研发阶段。白介素 15 也需要待公司工商注册后，将与北科生物等相关机构开展后续技术的研发合作。

风险提示：上述第二代疗法，由于尚处在临床研究阶段，尚未实现产业化验证，产业研发研究开发过程中存在一定的不确定性，敬请投资者注意风险。

“问询函”要求三：公告中称，新公司将整合欧美资源和双方资源优势，并与国内外优秀的生物技术企业形成合作，实现与国内外顶级专家或企业等在业务、技术、产品等方面的合作等。请补充披露：（1）合作双方目前具体拥有哪些欧美资源和资源优势，包括但不限于专家姓名、企业名称、技术专利、研发成果、产品药品等；（2）合作双方是否已与国内外专家或企业就未来的业务、技术、产品等方面开展合作。如是，请说明具体的合作方姓名或名称、合作内容、合作方式等；如否，请说明具体拟与哪些专家、企业开展合作，目前是否有具体的合作意向或合作计划，以及将采取何种具体合作模式，并提示相关风险。

回复：（1）公司目前聘请诺贝尔奖获得者马丁伊文思爵士，国际细胞治疗协会主席马西莫多米尼西教授，中国科学院吴祖泽院士、裴钢院士为公司顾问，合作方与美国宾夕法尼亚大学 Carl June 教授，新加坡 A*star 临床科学研究所 Antonio Bertoletti 教授，英国伦敦大学 Emma Morris 教授等洽谈合作。

在 CAR-T 细胞技术上，合作方已熟练掌握该项目所必需的免疫检测及评价技术，包括：外周血淋巴细胞体外分离、T 细胞体外增殖和培养、ELISPOT 实验、四聚体制备与染色分析、细胞内因子染色及 T 细胞表型检测分析、蛋白质表达和纯化等方法和技术。多次利用以上技术成功筛选出流感病毒、HBV、EV71、SARS-CoV 特异性 T 细胞表位，并在相应康复人群和动物模型中检测到特异性 T 细胞免疫反应，并有相关研究论文发表。在 gp96 蛋白技术上，合作方从 gp96 的制备到免疫激活 T 细胞的都有丰富的经验。该研究组围绕该技术在国际顶级医学杂志发表近 30 余篇相关论文，核心技术拥有自主知识产权，技术成果处于国际领先水平，相关项目先后得到国家 863 项目、中科院重大项目、自然科学基金项目支持。研究结果多次被国内科学界相关媒体做了详细报道。

(2)新公司尚未设立，尚未与国内外专家开展实质性合作。成立后，新公司拟与美国宾夕法尼亚大学 Carl June 教授，新加坡 A*star 临床科学研究所 Antonio Bertoletti 教授，英国伦敦大学 Emma Morris 教授等开展合作，未正式签署相关协议。

风险提示：上述合作尚需进一步协商洽谈，技术条款、商务条款、合作条件等内容在洽谈过程中能否达成一致意见，存在不确定性，敬请投资者注意风险。

“问询函”要求四：请公司结合自身技术储备、人才储备、管理经验、资质取得、研发投入、资金来源和安排、目前所处研发阶段等，补充披露公司是否已拥有或正在研发 CAR-T、PD1、gp96、白介 15 等治疗技术，是否具备开展第一、二代免疫治疗肿瘤、恶性疾病的最新技术体系及细胞治疗产品研发的基础条件，并已进行充分的可行性分析论证。如是，请补充披露相应的可行性分析报告及当前的进展；如否，请明确提示该项目仅处于前期研究阶段，并进行相应的重大风险提示。

回复：关于 CAR-T 疗法，公司技术研发中心及下属协和干细胞基因工程有限公司已与中国医学科学院血液病医院血液学研究所合作，目前已完成 CD19 及 CD33 抗体分子的设计与构建，临床级慢病毒载体的构建，转染过程的优化，大量 CD19 和 CD33 为靶点的临床级 CAR-T 细胞的生产工艺，通过了医院伦理委员会的许可，现正在开展 CD19 及 CD33 靶点的 CAR-T 细胞治疗血液学肿瘤的 I 期临床试验，目前已完成一例白血病患者治疗，病人出现完全缓解，显示出良好的前期疗效。关于白介素 15 技术，公司参股公司北科生物已与 2014 年收购美国 Altor BioScience Corp 新型重组二聚体蛋白复合物生物制品业务 (ALT-803)，ALT-803 以 IL-15 为基础进行改良和重组，已在美国进行了 4 项 I 和 I/II 期合并临床试验，在肿瘤免疫治疗方面初步显示出良好的临床疗效和耐受性。目前公司对于第一代广谱性的治疗技术，公司已有多项相关的技术专利，并以在临床应用治疗多例肿瘤患者。公司尚未开展 gp96 蛋白和 PD1 项目的研发。

风险提示：上述项目目前尚处在临床研究阶段，尚未实现产业化验证，技术研发、产品开发产业化过程中存在一定的不确定性，敬请投资者注意风险。

“问询函”要求五：请结合新公司的未来具体发展规划、业务运作模式、研发模式、盈利模式等，补充披露合作双方具体拟如何大力推广 CAR-T、PD1 等免

疫修饰细胞治疗技术的临床应用，快速形成新一代修饰细胞标准化治疗规程，实现研发成果的快速转化，具体是否有具体的计划和方案。如是，请一并补充披露；如否，请提示相应的风险。

回复：新公司成立后，双方将利用各自技术上的优势，并利用公司 15 年来在细胞存储及治疗领域的技术转化经验和市场良好的品牌效应开展合作，计划在新公司研发硬件建设上，预计 1 年内建设 GMP 级细胞制备中心，逐步打造细胞治疗技术平台、研发平台、评价体系，为技术转化落地推广做好准备。在技术推广上，待新公司成立后，合作双方将积极与相关政府部门联系，申请项目资助。同时，关于 CAR-T 技术公司将继续与中国医学科学院血液病医院血液学研究所推进后续临床 I、II、III 期试验，治疗血液系统肿瘤；待新公司成立，相关技术成熟后将利用前期积累的经验用于申请治疗实体肿瘤的临床试验。关于 PD1 技术还处于实验室研发阶段，将推进后续临床前研究。关于 gp96 技术，待新公司成立后将跟公司合作方合作完成后续临床试验。关于白介素 15 技术，新公司将与公司参股公司北科生物展开合作，用于在国内申请开展相关临床试验。但具体实施方案尚未形成。

风险提示：新公司的知识产权构成核心竞争力，技术研发依赖核心技术人员，存在因竞争对手侵权、核心技术人员流失等，削弱公司竞争优势的风险；产业政策风险及临床研究审批未获批准的风险。

“问询函”要求六：请结合你公司自身经营及业绩情况，补充披露新公司的设立对公司本年度、未来 3 年及长期的业绩将产生何种具体影响，说明具体的预测依据，提示相关风险。

回复：新公司目前尚未设立，新公司成立后未来 3 年内不会对上市公司业绩产生实质性影响。

风险提示：国家行业产业化政策对技术能否产业化具有重大影响，能否为公司带来利润增长具有不确定性。

特此公告。

中源协和细胞基因工程股份有限公司董事会

2016 年 1 月 4 日