

博爱新开源医疗科技集团股份有限公司
关于对《关于对博爱新开源医疗科技集团股份有限公司的关注
函》的回复公告

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。

博爱新开源医疗科技集团股份有限公司（以下简称“公司”、“上市公司”、“新开源”）于 2022 年 11 月 23 日收到深圳证券交易所创业板公司管理部下发的《关于对博爱新开源医疗科技集团股份有限公司的关注函》【创业板关注函(2022)第 416 号】（以下简称“关注函”）。公司就所提问题逐项进行了认真核查，现回复如下：

1. 公告显示，威溶特主要从事溶瘤病毒品种的研发，其首发三个溶瘤病毒品种，分别为 VRT106（未插入外源性基因的 M1 病毒）、VRT150（插入 X 因子的 M1 病毒）和 VRT252（插入 X 因子的痘苗病毒）。威溶特 2021 年度实现营业收入为 0，实现营业利润、净利润分别为-3,992.53 万元、-3,809.70 万元，2022 年前三季度实现营业收入为 0，实现营业利润、净利润分别为-3,206.72 万元、-3,106.28 万元，2022 年三季度末净资产 7,247.22 万元。本次交易你公司认缴注册资本 493.72 万元，其余 9,506.28 万元出资计入威溶特资本公积。

(1) 请补充说明威溶特成立以来主营业务开展及变动情况、相关产品及技术的竞争优势，所处行业的发展状况及前景，相关产品的用途、目前研发所处阶段、根据行业政策需履行的上市审批或备案手续以及可能存在的障碍，与你公司主营业务是否具有关联性及协同效应，并核实说明威溶特 2021 年度及 2022 年前三季度营业收入为 0、营业利润及净利润均为负数的原因，结合上述回复进一步分析你公司本次交易的必要性及合理性，是否有利于提升你公司盈利能力，并充分提示风险。

【回复】

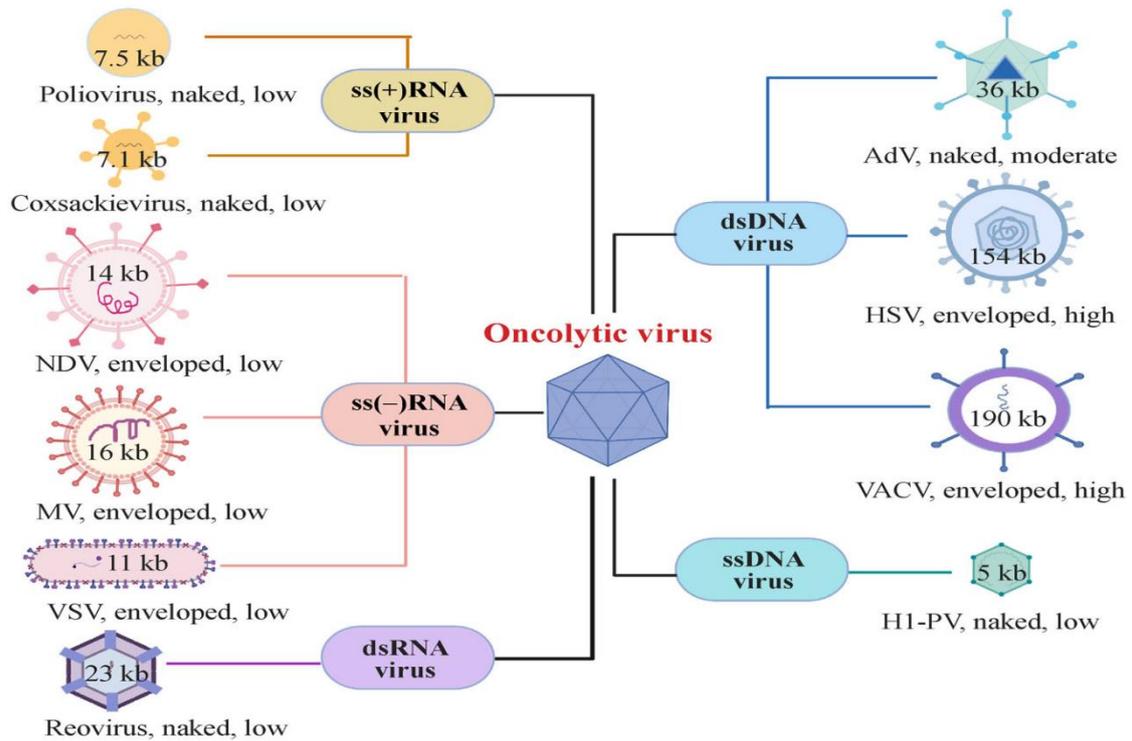
（一）溶瘤病毒行业发展状况及前景

广州威溶特医药科技有限公司（以下简称“威溶特”）是一家专注于原创溶瘤病毒药物和伴随诊断技术开发的创新药公司，自 2015 年成立以来，威溶特已建立完整的研发平台，致力于研发并商业化针对多种难治性实体瘤免疫疗法的产品管线。

（1）溶瘤病毒的分类

溶瘤病毒（oncolytic virus, OV）是能够在肿瘤内特异性复制，导致肿瘤细胞裂解，而不伤害正常细胞的病毒。目前，应用于临床试验的 OV，部分为具有天然特异感染肿瘤的野生型病毒株（如呼肠孤病毒 Reovirus、柯萨奇病毒 CV、新城疫病毒 NDV），其他大部分均进行了基因改造（如人单纯疱疹病毒 HSV、腺病毒 AdV、痘苗病毒 VV）。为获得更好的安全性和抗肿瘤效果，基因改造主要通过提高 OV 对肿瘤细胞的靶向性和增强机体免疫应答两方面进行。

按照病毒的基因组特点，OV 可以分为 RNA 病毒和 DNA 病毒两大类。RNA 病毒主要以 Reovirus、CV、NDV、脊髓灰质炎病毒（poliovirus, PV）、麻疹病毒（measles virus, MV）及水泡性口炎病毒（vesicular stomatitisvirus, VSV）为代表。DNA 病毒主要以 HSV、AdV、VV 和细小病毒 H1（parvovirus H1）为代表。



常用溶瘤病毒特性比较

病毒	特点	优点	缺点	研究应用举例
腺病毒	双链 DNA 病毒	感染效率高，不整合到靶细胞基因组，可同时感染增殖和非增殖细胞，容易获得符合治疗质量规范的高病毒效价等。	机体特异性抗腺病毒的免疫反应可迅速清除体内的腺病毒；肝脏毒性。	H101（中国上市）；改造 B 组溶瘤腺病毒（EnAd）；表达 BiTE 的 EnAd；溶瘤腺病毒 AdC7-SP/EIA- Δ E3。
痘病毒	有包膜的、超大型：线性双链 DNA 基因组	遗传稳定性好，宿主范围广，基因组庞大，插入外源基因容量大，优先攻击肿瘤细胞，副作用小等	易引起皮肤感染症状	JX-594（临床 III 期）；缺失 A52、B15 和 K7 基因的痘病毒；缺失 A44L、A46R 和 C12L 基因的痘病毒。
疱疹病毒	线性双链 DNA 基因组	感染宿主范围广，复制周期短，基因组容量大，安全性高	对多非表浅的实体瘤及转移瘤的治疗给药困难及治疗不彻底，瘤内给药	T-VEC（欧美上市）；Delytact（日本上市）；OH2；

			需要经过专业训练的医生并借助影像学技术才能进行, 临床推广受限	G207。
脊髓灰质炎病毒	常侵犯中枢神经系统: 单股正链 RNA	选择性复制	具有嗜神经性, 可能引起不良反应	脊髓灰质炎-鼻病毒嵌合体 (PVSRIPO)

(2) 溶瘤病毒特异性复制的机理

溶瘤病毒之所以能够在肿瘤细胞内特异性复制而不在正常细胞里面扩散并造成毒性是由包括高表达的病毒受体、旺盛的合成代谢、受损的抗病毒应答等许多因素造成的。其中, 肿瘤细胞在从正常细胞演变成肿瘤细胞的过程中所伴随的许多生物学变化使得肿瘤细胞的胞内抗病毒活性普遍地比正常细胞低下是主要原因。这些因素包括:

- 1) 最常见的是肿瘤细胞内籍以抑制病毒生长的 IFN 信号通路常常有缺陷。由于这个缺陷与细胞癌变似乎有某种相关性, 因此许多病毒能够在细胞内复制。
- 2) 一些肿瘤基因例如 RAS 的高表达可以直接促进病毒复制 (最近有报道高 RAS 也抑制 IFN 信号通路)。
- 3) 高表达的 DNA 修复基因, 也有助于病毒的复制。
- 4) 正常细胞在被感染后会启动凋亡机制, 使得被感染的细胞很快死亡, 从而抑制了病毒的扩散, 是细胞抗病毒感染的一种重要机理。但是肿瘤细胞由于凋亡通路的缺陷, 使得带有病毒的细胞无法迅速进入凋亡, 造成病毒得以在细胞内有效复制。
- 5) 肿瘤细胞高表达的 AKT 与抗凋亡机制存在必然的联系, 研究发现 AKT 的高表达直接对有些病毒的复制有帮助。
- 6) 许多病毒所携带的关键基因启动子区域含有 NF κ B 的结合域, 在高表达 NF κ B 的细胞里这些关键基因能够高度表达。肿瘤细胞特别是肿瘤干细胞大多具有 NF κ B 的活性, 因此也有利于病毒的生长。

值得注意的是, 上面许多高表达的基因正好是肿瘤细胞耐药的机制, 因此溶瘤病毒对于耐药肿瘤有时候更加有效。

(3) 溶瘤病毒抗肿瘤治疗的作用机理

溶瘤病毒抗肿瘤的机理是多重的, 包括但不限于以下几个方面:

1) 溶瘤性毒的裂解性复制 (lytic replication): 病毒通过多种机制侵入肿瘤细胞, 包括特异性的受体结合、非特异性的细胞膜融合、胞吞(phagocytosis)和胞饮(macropinocytosis)等。病毒进入肿瘤细胞后, 病毒编码的蛋白就会很快地使得病毒的复制机器立即开始运转。同时, 许多病毒所携带或者表达的病毒蛋白, 能够阻止宿主细胞本身 mRNA 从核内向核外的转运, 从而劫持了细胞的蛋白合成机器为病毒所用。这一系列过程最终造成了宿主肿瘤细胞裂解。

2) 溶瘤病毒造成肿瘤内血管结构的破坏: 在被溶瘤病毒感染的肿瘤里, 病毒也可以进入血管内皮细胞, 进而造成内皮细胞的凋亡, 破坏血管结构, 影响肿瘤的血供。

3) 免疫反应: 这是溶瘤病毒杀伤肿瘤的一个最重要的机制, 也是目前研究最热的领域。由溶瘤病毒导致的与免疫相关的肿瘤细胞杀伤机制可以归纳为:

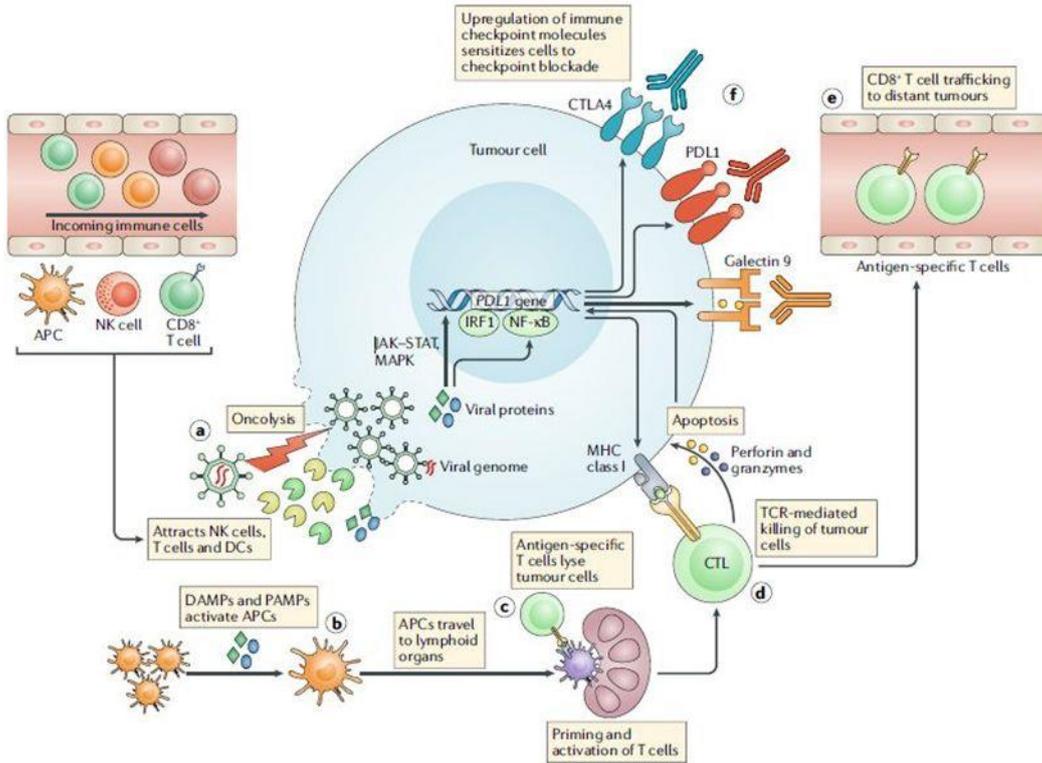
①改变肿瘤细胞的免疫微环境。肿瘤内微环境对于肿瘤的生长转移和耐药, 起着决定性的作用。肿瘤细胞不能脱离瘤内其他非肿瘤细胞的支持而生存, 包括瘤内的基质细胞和与肿瘤伴随的其他细胞如免疫细胞。被病毒感染的肿瘤首先表现的就是微环境的改变, 这是由于被感染的细胞会释放大量的各种不同的细胞因子, 这些细胞因子招募了外周循环的免疫细胞浸润到瘤内。这些细胞首先是非特异性的免疫细胞, 例如巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)以及树突状细胞(DC 细胞)。有证据显示, 由于病毒感染的感染, 本来伴随肿瘤的一些巨噬细胞从原来的 M2 型(营养型)变成了 M1(杀伤型), 可见肿瘤微环境的改变可以直接提高原有与肿瘤共存的免疫细胞的肿瘤杀伤活性。与此同时, 由于肿瘤细胞(包括未感染的细胞)的 MHC 在细胞表面的表达比较低, 当有大量的 NK 细胞浸润肿瘤时, 这些未经感染的肿瘤细胞也会被认为是异己而被 NK 细胞杀伤。更为重要的是, 随着 DC 细胞的激活和将病毒抗原以及肿瘤抗原呈递给 T 细胞, 更多的杀伤型 T 细胞发生快速增殖和活化, 从而杀伤肿瘤细胞。

②免疫源性细胞死亡(Immunogenic cell death, ICD)。现在知道, 肿瘤细胞在受到放疗或者某些化疗药物时, 会导致内质网应激(ER stress)等一系列的细胞反应。这些细胞反应会在细胞表面表达一些因子, 我们可以称之为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)。带有 DAMPs 的细胞就会招引来免疫细胞的杀伤, 这就是 ICD 现象。而许多被病毒感染的细胞

出现 DAMPs 的程度更为强烈，更容易发生 ICD。由于上面 1) 所描述的原因，大量的免疫细胞被招募到被感染的瘤体内，使得免疫细胞大量进入原本缺乏免疫细胞浸润的肿瘤，并对带有 DAMPs 的细胞进行杀伤。所以，在被感染的肿瘤里面，即使肿瘤细胞由于各种原因没有被病毒直接裂解，他们也会因为 ICD 而被消灭。

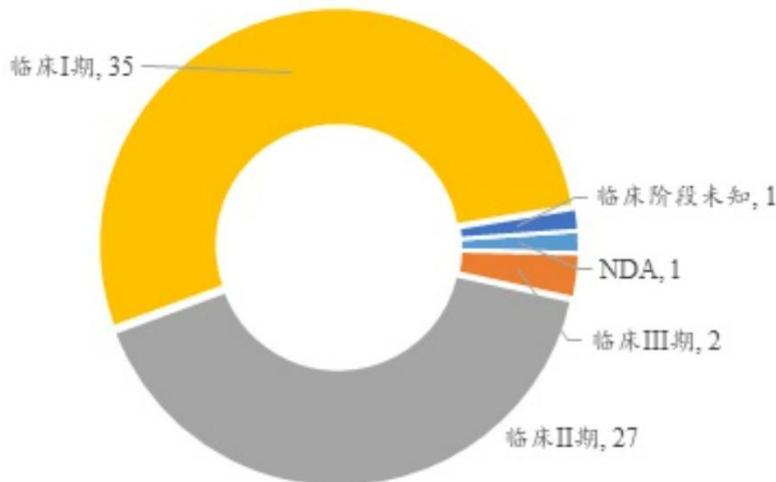
③T 细胞介导的特异性肿瘤杀伤。病毒感染肿瘤后导致大量巨噬细胞和 DC 细胞的瘤内浸润，这些细胞都属于抗原呈递细胞 (APC)。他们在吞噬被感染的肿瘤细胞及其由于病毒溶瘤而形成的肿瘤细胞碎片时，会将肿瘤细胞的抗原呈递给伴随着一起招募入瘤体的 T 细胞。在经过病毒改变后的肿瘤微环境里，这些 T 细胞具有较高的活性，而且经过抗原呈递激活的 CD8+T 杀伤细胞能够特异性地识别表达有肿瘤抗原的那些肿瘤细胞并给予特异性的杀伤。更重要的是，在这个过程中，CD8+T 细胞还会形成对这类肿瘤抗原的免疫记忆，从而形成系统持久的抗肿瘤免疫，使得免疫系统能够识别并杀伤在原位感染肿瘤之外的其他远端转移瘤并且防止肿瘤的复发。在动物模型和 T - VEC 的临床病例上，经过溶瘤病毒接种的肿瘤消融之后，经常远端的同样的肿瘤或转移瘤也会消失。说明在溶瘤病毒造成的肿瘤杀伤机理中，免疫起到了很大的作用。

虽然 OV_s 可为不同类型、不同进展阶段的肿瘤患者带来临床获益，但 OV_s 作为单一疗法对实体瘤的治疗仍然存在挑战。为了克服 OV_s 单药治疗的局限性，研究人员尝试了以 OV_s 为基础的联合治疗，包括与放疗、化疗、免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI)、嵌合抗原受体-T (chimeric antigen receptor, CAR-T) 细胞治疗等联合，协同增效显著。



(4) 国内外溶瘤病毒临床研究现状

目前溶瘤病毒疗法已成为研发热点，全球在研项目约 187 个，进入临床阶段研究的约 66 个，具体临床阶段分布见下图：



截至 2022 年 8 月，全球共上市 4 款溶瘤病毒。

1) Rigvir®: 首个上市的溶瘤病毒为 Rigvir®, 由 Sia Latima 研发, 于 2004 年在拉脱维亚获批。Rigvir®含有改造的 ECHO-7 病毒, 用于治疗黑色素瘤和其他恶性肿瘤。2019 年, 检测显示 Rigvir®病毒数量低于声称数量, Rigvir®的注册许可证在拉脱维亚被暂停。

2) 安柯瑞®: 中国首个溶瘤病毒药物为上海三维生物技术有限公司开发的重组人 5 型腺病毒, 商品名为安柯瑞®, 2006 年获批上市, 用于对常规放疗或放疗加化疗治疗无效, 并以 5-FU、顺铂化疗方案进行姑息治疗的晚期鼻咽癌患者。安柯瑞®删除了病毒 E1B-55KD 和 E3 区域基因, 以减少肿瘤细胞 p53 蛋白降解, 促进肿瘤崩解。与野生型病毒相比, 该产品病毒复制能力较低。

3) Talimogene laherparepvec (T-VEC): T-VEC 为首个在美国获批上市的溶瘤病毒, 2015 年上市, 用于初次手术后黑色素瘤复发引起的不可切除的皮肤、皮下和淋巴结病变的局部治疗。T-VEC 由 Biovex 开发, 为减毒单纯疱疹病毒 1 型, 删除了 ICP34.5 和 ICP47 基因, 以防止病毒在正常组织中复制、增强病毒复制且保留对肿瘤细胞的选择性、确保 MHC I 类分子的显示, 同时在病毒中插入了人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 基因。该药可诱导肿瘤细胞裂解, 而病毒产生的人 GM-CSF 可促进抗肿瘤免疫应答。

4) Delytact: Delytact 由第一三共株式会社与东京大学医学科学研究所 Tomoki Todo 教授合作开发, 用于治疗恶性神经胶质瘤患者。Delytact 于 2017 年获得日本 MHLW 的孤儿药称号, 并于 2016 年获得了 SAKIGAKE 的突破性疗法称号, 于 2021 年 6 月在日本获批用于恶性神经胶质瘤 (一种侵袭性原发性脑癌)。Delytact 是一种基因工程溶瘤性 1 型单纯疱疹病毒 (HSV-1), 在病毒基因组中具有三重突变, 可增强病毒在癌细胞中的选择性复制、增强抗肿瘤免疫应答诱导作用, 同时保留了较高的安全性。Delytact 的 NDA 基于其治疗恶性、复发性神经胶质母细胞瘤患者的 II 期单臂临床试验, 结果达到了 1 年生存率为 92.3% 的主要终点指标。

已上市的溶瘤病毒药物

公司	产品	病毒种类	适应症	获批时间	获批国家
SIALatima/RIGVIR Group	Rigvir	肠病毒	黑色素瘤	2004	拉脱维亚
上海三维生物	安科 (Oncorine)	腺病毒	头颈部肿瘤	2005	中国
安进	Imlygic/Talimogene laherparepvec (T-vec)	单纯疱疹病毒 (HSV)	黑色素瘤	2015	美国、欧洲、澳大利亚

Daiichi Sankyo	Delytact	HSV	神经胶质瘤	2021	日本
----------------	----------	-----	-------	------	----

NMPA:中国国家药品监督管理局; FDA:美国食品和药品管理局; MHLW:日本厚生劳动省; ICP:感染细胞蛋白; GMCSF:粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

除了已上市产品, 目前国外处于研发后期的品种中, 4 个品种处于临床 III 期, 见下表:

全球溶瘤病毒进入临床 III 期药物

药物名称/研发代码	研发公司	适应症	最高研发阶段
ADV-TK	Advantagene Inc	脑癌; 结肠癌; 胶质母细胞瘤; 间皮瘤; 转移性非小细胞肺癌; 卵巢癌; 胰腺癌; 胸膜疾病; 前列腺癌	临床 III 期
CG-0070	CG Oncology Inc; Kissei Pharmaceutical CoLtd.	膀胱癌; 乳腺癌; 头颈癌; 肺癌; 黑色素瘤; 默克尔细胞癌; 视网膜、母细胞瘤; 实体瘤	
JX-594	SillaJen, Inc	肝癌、膀胱癌	
Reolysin	Oncolytics Biotech	头颈癌、卵巢癌、胰腺癌、输卵管瘤、恶性胶质瘤、乳腺癌	

1) Aglatimagene besadenovec (ADV-TK)

Aglatimagene besadenovec (ADV-TK) 是 Advantagene 开发的一种腺病毒介导的单纯疱疹病毒胸苷激酶基因疗法, 可在感染的癌细胞内表达单纯疱疹病毒胸苷激酶 (HSV-TK) 基因。在直接杀死癌细胞的同时释放引起免疫系统过度刺激的蛋白, 从而激活免疫途径。目前开展多个临床试验, 其中治疗前列腺癌、肝细胞癌处于临床 III 期, 治疗胶质瘤、非小细胞肺癌和胰腺癌处于临床 II 期和治疗恶性胸腔积液处于临床 I 期。2019 年, Advantagene 宣布获得 Northpond Ventures 领投的 2250 万美元 C 轮融资, 所得款项将用于加速正在进行的临床计划并启动针对脑癌患者的关键试验。

2) CG-0070

CG-0070 最初由 Cell Genesys (被 BioSante 制药收购, 2013 年 BioSante 制药被 ANI 制药收购) 和 Genetic Therapy (诺华的隶属机构) 共同开发。2010 年 Cold Genesys 公司从 BioSante 制药收购了该药的独家研发和商业化权利。国内, 乐普生物自 Cold Genesys 引进 CG-0070。2021 年 3 月 4 日, CG-0070 的临床实验申请获得 NMPA 受理。

CG-0070 是一种条件性复制溶瘤 5 型腺病毒 (Ad5), 具有人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 基因和肿瘤选择性人 E2F 启动子 (驱动 E1A 病毒基因表达)。CG-0070 通过在肿瘤细胞内部复制, 导致肿瘤细胞裂解和免疫原性细胞死亡。此外, 癌细胞的破裂会释放出肿瘤来源的抗原以及 GM-CSF, 从而刺激涉及人体自身白细胞的全身性抗肿瘤免疫反应。该药目前处于临床 III 期, 开展的适应症是膀胱癌。

CG-0070 临床 II 期数据结果积极: 膀胱灌注 CG-0070 治疗在所有患者中的 6 个月总体的完全缓解率为 44%; 在 CIS (膀胱原位癌) 患者的 6 个月缓解率为 52%; 对高危、卡介苗无应答 NMIBC (非肌肉浸润性膀胱癌) 患者, CG-0070 治疗的毒副作用水平可接受; 对于纯 CIS 患者, CG-0070 疗效显著, 限制了其疾病进展。

3) JX-594 (Pexa-Vec)

JX-594 由专注溶瘤病毒疗法的 Jennerex 公司研发, Jennerex 公司 2014 年被一家韩国生物技术公司 Sillajen 收购, 产品目前处于 III 期临床。在被收购之前, Jennerex 研发的 Pexa-Vec (JX594) 就已分别获得欧盟 EMA 和美国 FDA 作为治疗专项攻克肝癌的孤儿药认定。2016 年 Pexa-Vec (JX594) 3 期临床开始, 并在 2017 年通过 CFDA 批准在中国进行 3 期临床试验。同年 SillaJen 与美国国家癌症研究所和 Regeneron 达成合作, 共同开发 Pexa-Vec (JX594) 与 PD1 抑制剂联合用药。

JX594 敲除了牛痘病毒 (vaccinia viruses) 的 TK (胸苷激酶, thymidine kinase) 基因, 而病毒的复制与细胞中 TK 水平有关, 所以敲除了 TK 的 JX594 仅能在 TK 活性高的癌细胞中进行复制, 不能在正常细胞中复制 (正常细胞 TK 活性低)。

JX-594 在之前的肝癌 II 期临床试验中表现良好的临床效果：(1) 安全性：病人对两个剂量组都耐受，只出现类似流感症状的副作用；(2) 有一例病人出现完全应答 (CR)，治疗后肿瘤消失；(3) 高剂量组患者的平均总生存期 (OS) 为 14.1 个月，高于低剂量组的 6.7 个月。目前 3 项通过静脉注射给药的 JX-594 联合用药的 I/II 期临床试验正在开展。

4) Reolysin (pelareorep)

Reolysin 由 Oncolytics Biotech 公司研发, 2017 年阿诺医药获得 Reolysin 在中国大陆、香港、澳门、台湾, 新加坡和韩国的商业化许可。

Reolysin 是从人类呼吸道肠道病毒分离出来的免疫肿瘤病毒变体, 本身并没有致病性, 可以通过选择性感染和摧毁 Ras 信号通路异常的癌细胞来治疗实体瘤和血液恶性肿瘤。

Reolysin 采取静脉注射的方式给药, 目前注册的临床试验多数通过静脉注射方式给药。Reolysin 在 2015 年获得美国 FDA 的孤儿药认定, 用于治疗卵巢癌、胰腺癌、输卵管癌和恶性胶质瘤。Oncolytics Biotech 公司 2017 年公布的治疗晚期转移性乳腺癌的临床 II 期数据中, Reolysin 与紫杉醇 (Paclitaxel) 联合用药可以有效延长患者总生存期 (从 10.4 个月延长到 17.4 个月), 因此获得了 FDA 用于转移性乳腺癌治疗快速通道的指定。公司目前正在积极开展 Reolysin 用于转移性乳腺癌的 III 期临床试验。

国内的溶瘤病毒研究, 起步较欧美发达国家晚, 但近 5 年以来处于快速发展阶段。目前, 国内唯一上市的溶瘤病毒药物为上海三维生物研发的腺病毒 H101, 2005 年获批用于包括鼻咽癌在内的头颈部肿瘤。该品种采用早期不成熟溶瘤病毒技术、适应症较局限。

国内其他处于 I-III 期临床产品, 主要采用腺病毒和 HSV 病毒骨架, 插入基因有差别, 目前尚未披露结果。由此可以看出, 溶瘤病毒的竞争格局尚未成型, 未来的发展空间大。具体各品种的情况如下:

国内溶瘤病毒品种

公司	核心产品	病毒种类	临床试验阶段	临床开发适应症	结果
武汉滨会生物	OH2	HSV	II 期	黑色素瘤、膀胱癌、脑肿瘤、胰腺	进行中, 未披露结果

科技				癌	
深圳亦诺微	T3011	HSV	II 期	实体瘤肝肺转移、非小细胞肺癌肝癌	进行中, 未披露结果
上海复诺健	VG161	HSV	II 期	肝癌、胆管癌	进行中, 未披露结果
北京奥源和力生物	OrienX010	HSV	II 期	恶性黑色素瘤	进行中, 未披露结果
上海三维生物	H101	腺病毒	已上市 (2005 年获批)	头颈部肿瘤(包括鼻咽癌)	H101+化疗 VS 化疗: ORR 为 72.7% vs 40.4%
	H103	腺病毒	I 期	晚期实体瘤	进行中, 未披露结果
深圳天达康	ADV-TK	腺病毒	III 期	多种实体瘤	2017 年 10 月启动, 进行中, 未披露结果,
成都康弘	KH901	腺病毒	II 期	头颈癌	进行中, 未披露结果
天士力	T601	牛痘病毒	I 期	晚期恶性消化道实体瘤	2019 年 11 月启动, 进行中, 未披露结果
李氏大药厂	Pera-Vec	牛痘病毒	III 期	肝癌	2019 年终止试验, 未达到预期终点
阿诺医药	AN1004	呼肠孤病毒	III 期	恶性乳腺癌	2021 年 10 月入组第一例, 进行中

(5) 国内外市场前景及行业企业融资情况

根据 Frost & Sullivan 行业白皮书: 随着技术创新, 更多溶瘤病毒产品商业化, 预计 2025 年全球溶瘤病毒整体市场规模将达到 67.9 亿美元, 2020 到 2025 年 (估计) 全球溶瘤病毒市场复合年增长率为 171.2%。

2016 年至 2020 年, 中国溶瘤病毒市场从 0.02 亿美元增长到 0.03 亿美元, 复合年增长率为 11.1%。预测未来中国溶瘤病毒市场规模快速增长, 于 2025 年整体市场规模达到 10.4 亿美元, 2020 到 2025 年 (估计) 中国溶瘤病毒市场复合年增长率为 213.4%。

基于溶瘤病毒具有多重机制的优势，以及与免疫疗法联合的重大机遇，近年来多家大型制药公司布局溶瘤病毒产品，也受到资本青睐，一些典型的投融资情况如下表：

国内外溶瘤病毒相关交易

时间	公司	候选产品	病毒类型	项目阶段	融资轮	金额	主要投资方
国外							
2021年	Icon0Vir Bio	IOV-1042	普通感冒病毒	临床前	A轮	7700万美元	Nextech Vida Ventures
2020年	Calidi Biotherapeutics	SN-Vlc	牛痘病毒		A轮	未披露	未披露
2020年	IMVAQ Therapeutics	MQ710	改良安卡拉痘苗		B轮	1500万美元	翰颐资本
2019年	Oncorus	ONCR-177	重组单纯疱疹病毒	临床I期	B轮	7950万美元	Cowen Healthcare Investments, Perceptive Advisors
2019年	Cold Genesys	CG-0070	重组5型腺病毒	临床III期	C轮	2200万美元	ORI Healthcare Fund
中国							
2022年	武汉滨会生物	OH-2	重组溶瘤II型单纯疱疹病毒	临床II期	B+轮	约3亿人民币	扬子江药业集团、九州通集团
2022年	深圳亦诺微医药	T3011	重组单纯疱疹病毒	临床II/I期	C轮/C+轮	数千万美元	大湾区共同家园发展基金、上海生物医药基金等
2021年	深圳复诺健生物	VG161	重组I型单纯疱疹溶瘤病毒	临床I期	D2轮	1.2亿美元	国药资本、中信建投资本等

（二）威溶特产品研发情况及竞争优势

（1）威溶特的产品研发

威溶特首发三个溶瘤病毒品种，分别为 VRT106（未插入外源性基因的 M1 病毒）、VRT150（插入 X 因子的 M1 病毒）和 VRT252（插入 X 因子的痘苗病毒）。这三个品种的非临床数据支持在肝癌、肺癌、结直肠癌、三阴乳腺癌、胶质瘤、宫颈癌、前列腺癌、胰腺癌等适应症上开展临床开发。

结合优势有效癌种和临床未被满足的需求，威溶特拟先在 VRT106 上开发

肝癌适应症，在 VRT150 上开发结直肠癌，在 VRT252 上开发非小细胞肺癌适应症。根据威溶特的规划，本轮融资将帮助 VRT106 的中美两地 I 期临床研究，以及其他产品管线的技术开发和概念验证。

(2) 威溶特的竞争优势

美国 FDA 批准的第一款溶瘤病毒药物 T-VEC 和日本批准的第一款溶瘤病毒药物 Delytact，采用的均为人疱疹病毒 HSV 骨架，其局限在于：瘤内给药、适应症有限、未实现精准治疗以及水针制剂需要超低温条件保存运输。目前，国内外大部分在研项目，都选择 HSV 病毒或者腺病毒作为骨架，需要经过复杂的减毒处理，具有靶向性不够高、易与宿主染色体重组等多重风险。

与竞品相比，M1 病毒是一种从中国海南岛分离得到的天然病毒，经多种种属动物的生物安全性验证，其具有天然嗜肿瘤性、快速增殖和无致病性等特性，可以实现静脉注射。其病毒膜结构稳定，又决定 M1 病毒可耐受冻干。此外，M1 病毒肿瘤选择性机制清晰，预测疗效的分子明确，结合伴随诊断可实现精准治疗。

M1 病毒的差异化特性

	HSV 产品	腺病毒产品	威溶特溶瘤病毒 M1
靶向基础	需减毒改造获得相对靶向性	需减毒改造获得相对靶向性	天然肿瘤靶向，非减毒
给药方式	瘤内注射为主	瘤内注射为主	静脉注射和瘤内给药
BBB 通透	不能过 BBB	不能过 BBB	能过 BBB
适应症	T-vec 获批黑色素瘤；其他在研产品正在验证的临床适应症包括黑色素瘤、食管癌颈部淋巴转移、头颈部肿瘤、肺癌等。	H101 获批鼻咽癌、头颈部肿瘤。	M1 相关品种的非临床数据支持在肝癌、肺癌、结直肠癌、三阴乳腺癌、胶质瘤、宫颈癌、前列腺癌等适应症开展临床开发。
精准治疗	无精准治疗标记物	无精准治疗标记物	Mxra8 和 ZAP 双标记物
剂型	水针，至少-20° C 保存和运输，低温配药	水针，至少-20° C 保存和运输，低温配药	冻干粉针，2-8° C 运输，-20° C 保存，室温配药

围绕原创、独创、完全自主知识产权的溶瘤病毒产品，威溶特还构建了一道坚实的护城河：截至 2022 年 10 月，公司累计申请 83 件发明专利保护，核心专利已获得中国、美国、日本、俄罗斯、南非、澳大利亚、台湾地区、新西兰、新加坡、香港地区、加拿大、韩国、欧盟等国家和地区授权保护。

（三）威溶特与新开源业务关联性及协同效应

近年来，新开源坚持实行“消费类特种化学品+健康医疗服务”双平台长期发展战略，两大业务板块为精细化工与精准医疗。2022年前三季度，公司实现营收 11.26 亿元，同比增长 30.14%，实现归母净利润 2.78 亿元，同比增长 177.34%。

公司精细化工主要产品为聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidone, 简称 PVP)，产销量稳居中国第一、世界第三。国内 PVP 的应用正处于快速增长阶段，消费类仍会不断增长，国外竞争公司受能源危机影响，供货量减少，新开源将利用技术优势、规模效应，进一步扩大精细化工产品的产销量，预计 2023 年新产能建成后，拥有三万余吨的年产能。

在精准医疗板块，公司依托武汉呵尔、上海晶能、长沙三济、苏州东胜四家控股子（孙）公司，初步建立了以妇女健康为特色的肿瘤早筛产品线，和以基因测序为平台的科研服务及分子诊断网络。

此后，公司又通过投资参股的方式，涉足肿瘤免疫治疗行业：

2018 年，新开源向永泰生物制药有限公司（以下简称“永泰生物”）投资港币 4000 万元，支持其扩增活化的淋巴细胞 (EAL, Expanded Activated Lymphocytes) 及其他产品管线研发，作为首个获得 NMPA 治疗用免疫细胞类生物制品临床批件的公司，永泰生物于 2020 年 7 月在港交所 IPO，目前永泰生物正在进行以预防肝癌手术后复发为临床适应症的 II 期临床试验研究。2022 年 4 月新开源与永泰在上海成立合资公司，致力于针对永泰的免疫细胞药物合作开发伴随诊断产品。作为战略伙伴，新开源与永泰未来将在产品研发、注册及市场推广方面展开持续性的合作。

2019 年，新开源向华道(上海)生物医药有限公司投资人民币 8000 万元（含新开源松江基地二号楼作价 3000 万元实物出资），支持其 CAR-T 全产业链自主知识产权化研发和转化平台建设。截至 2022 年 10 月，华道已攻克细胞制备关键生产设备（国内首发研制）、一次性耗材、智能化细胞液氮冷链转运以及智能化细胞药物液氮储存设备等细胞产业化关键设备和技术。未来，新开源与华道将在 CAR-T 上游试剂原料开发、CAR-T 产品市场推广方面展开持续性合作。

在现有溶瘤病毒临床试验中，研究人员尝试了以溶瘤病毒为基础，联合放疗、化疗、免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）、嵌合抗原受体-T

(chimeric antigen receptor, CAR-T) 细胞治疗等联合疗法, 显示了优异的治疗效果。

根据 Frost & Sullivan 行业白皮书, 全球在研 OV 临床试验中, 联合治疗比例超过单用, 达 67%; 中国现阶段单用占比为 53%, 略高于联合治疗, 由于联合治疗的协同优势明显, 预计未来将有更多联合治疗运用于临床探索中。

全球及中国在研OV临床试验按治疗方式拆分 (截至2021/08/31)



投资威溶特以后, 新开源可以利用各方重要股东、战略合作伙伴身份, 在研发阶段协调溶瘤病毒与兄弟公司免疫细胞药物联合治疗方案的探索, 待产品获批上市后, 依托新开源的销售体系实现组合销售, 形成真正的协同效应。

本次交易可以提高公司在肿瘤筛查及精准治疗领域的竞争力, 可加强公司医疗业务板块的发展潜力, 提高公司未来的盈利能力, 具有必要性与合理性。

(四) 威溶特营收及利润合理性

目前威溶特正处于临床试验阶段, 在此阶段未产生收入, 因此营业收入为 0 元。该阶段主要是研发投入, 体现研发费用的增长。最近三年一期的研发费用为: 2019 年 2,457.21 万元、2020 年 2,707.22 万元、2021 年 3,083.97 万元、2022 年 1-9 月 2,259.92 万元。造成营业利润和净利润为负数, 这是符合研发型企业在研发期的财务情况的。

(五) 本次投资存在的风险

溶瘤病毒属于一种创新的肿瘤免疫疗法, 在目前全球获批产品较少, 国内受到 NMPA 严格的临床监管, 目前尚无成熟产品获批。交易对方的主要产品管线, 目前尚处于研发阶段, 获得临床批件的时间存在极大不确定性。另外, 溶瘤病毒行业研发及临床支出都较高, 交易对方未来仍有较大融资需求, 公司股权存在被

稀释可能。最后，交易对方经营也可能受经济环境、市场等多种因素的影响，存在一定的经营风险，能否达到预期前景尚存在不确定性。敬请广大投资者理性投资，注意投资风险。

(2) 请补充说明你公司与交易对方就本次交易谈判及签约的具体过程，本次交易价格的确定依据、溢价情况及原因、公允性，交易对方与你公司持股 5%以上股东、董事、监事、高级管理人员是否存在关联关系，是否存在向关联方利益输送等损害上市公司利益情形。

【回复】

本次投资，系公司根据医疗板块战略发展计划，综合考虑公司短中长期现金流状况、投资标的潜力、公司风险承受能力后，审慎做出的决定。交易价格为公司与交易对方实控人、主要股东多方，在平等、互信的基础上进行商业谈判所取得的结果。

目前公司业绩主要由精细化工板块贡献，为改善医疗板块弱势局面，同时也为公司未来发展奠定好的基础，公司一直在寻求医疗板块的发展契机。2022 年 9 月，公司管理层通过行业内专家介绍，了解了交易对方的潜力及融资需求，公司董事长及医疗板块相关董事、专家前往交易对方进行了实地考察，确定了投(融)资意向后，公司于 2022 年 10 月底组建了尽调团队，公司聘请律师事务所和会计师事务所，进场对交易对方进行了法律和财务尽调，并出具了专项尽调报告。同时，公司尽调团队与威溶特核心技术团队进行了深入交流，对交易对方进行了技术评估，就未来交易对方经营思路达成了共识。

在价格谈判过程中，公司参考了前轮融资时交易对方估值：2021 年 9 月，交易对方进行了一轮融资，投后约为 8 亿元人民币。在前轮融资至本轮融资期间，交易对方研发取得了较大进展：新增 1 条产品管线、新增 5 个新产品，新获得 15 件发明专利授权，M1 溶瘤病毒在 2022 年还获得美国 FDA 肝癌治疗孤儿药资治。除此以外，公司还参考了溶瘤病毒行业内其他公司估值水平和融资情况：

公司交易对方及溶瘤病毒行业其他公司估值水平和融资情况

公司成立时间	最新融资时间	公司名称	主要产品研发进度	公司估值	累计融资额	主要投资方
2010 年	2022 年 4 月	武汉滨会生物	中国临床 III 期	约 30 亿人民币	超 10 亿人民币	扬子江药业集团、九州通集团

2015年	2022年10月	深圳亦诺微医药	中美两地临床II期	未披露	超1亿美元	大湾区共同家园发展基金、上海生物医药基金等
2015年	2021年9月	深圳复诺健生物	中国临床I期	未披露	超1.5亿美元	国药资本、中信建投资本等
2015年	2022年11月	威溶特	Preclinical	投前8.6亿人民币	(本轮前)超2亿人民币	广州开发区才汇等

经过审慎讨论，公司董事会于2022年11月20日通过了对交易对方的投资方案。交易对方也已顺利通过关于本次投资的董事会及股东会程序，交易对方部分股东正在履行《投资协议》的签章手续。

交易对方及其股东与公司持股5%以上股东、董事、监事、高级管理人员不存在关联关系，不存在向关联方利益输送等损害上市公司利益情形。

(3) 请结合本次交易后威溶特的股权分布情况、投资协议对董事提名权的约定等，说明本次交易后你公司能否通过行使股东权或董事提名权等方式参与威溶特经营管理决策，如否，是否影响本次交易目的的实现。

【回复】

本次投资后，新开源持有威溶特的股权比例为10.4167%，为威溶特第二大股东，依法享有相关法律法规及威溶特章程规定的所有股东权利。新开源可以出席威溶特股东会，审阅股东会会议议案，了解公司情况、对公司业务、经营和财务管理工作进行监督，提出建议或质询，行使股东表决权，参与股东会决策。

投资协议第11.1条约定威溶特为新开源提供一名董事会成员席位，本次投资后，威溶特召开股东会，修改公司章程，选举新开源委派的1人为新的董事会成员，董事会成员增加至10人。且投资协议约定威溶特原股东应保证并采取一切措施（包括在股东会上投赞成票等）促使新开源提名的董事候选人依照相关法律法规及公司章程规定被选举为公司的董事。新开源委派的董事可以出席董事会，审阅董事会会议议案，在董事会审议议案时，董事会决议按一人一票表决，新开源委派的董事具有表决权，可以参与董事会决策。

同时投资协议第十三条约定，新开源享有公司知情权，包括历史信息知情权、委派人员列席经营相关会议、视察公司资产、查阅复制公司财会报告以及对特殊情况的调查权等，及时了解公司经营情况。

综上，本次交易后，结合威溶特的持股情况、投资协议对董事提名权的约定，

本次交易后，新开源可以通过股东会行使股东权利并通过委派董事参与董事会决议等方式，参与威溶特经营管理决策。

2. 公告显示，上海新开源拟与威溶特共同投资设立合资公司，其中上海新开源认缴注册资本为人民币 600 万元，持股比例为 60%，以货币资金的形式实缴；威溶特认缴注册资本为人民币 400 万元，持股比例为 40%，以 ZAP 及 Mxra8 两项专有技术（专利）有条件全球独家许可的形式实缴。同时，威溶特将正在研发的 VRT501（ZAP 蛋白测定试剂盒）及 VRT502（Mxra8 蛋白测定试剂盒）两项专有技术（专利）全球独家许可给合资公司，由合资公司负责相关产品的注册及市场推广。

（1）请补充说明威溶特 ZAP 及 Mxra8 两项专有技术（专利）的具体内容、应用领域、行业地位及认可度、估值情况等，说明以上述两项技术（专利）进行实缴出资的原因及合理性。

（2）请补充说明 VRT501（ZAP 蛋白测定试剂盒）及 VRT502（Mxra8 蛋白测定试剂盒）两项专有技术（专利）的应用领域、研发进展及市场前景，合资公司具体业务与你公司主营业务是否存在关联性及协同效应，你公司是否具有相应资质、客户渠道、人才储备等对上述专有技术（专利）的相关产品进行注册及市场推广，并进一步提示风险。

【回复】

（一）ZAP 及 Mxra8 两项专有技术（专利）的具体内容、应用领域、行业地位及认可度

溶瘤病毒是一类靶向治疗、免疫治疗和基因治疗相结合的新型抗肿瘤药物，能通过靶向溶瘤和激活免疫的方式杀伤肿瘤，在临床应用中表现出低毒高效的优点。溶瘤病毒对肿瘤细胞表现出的亲嗜性是由特定的分子表型所决定的，例如病毒感染宿主细胞的胞外受体和胞内抗病毒信号。理论上，如果能将决定溶瘤病毒对肿瘤细胞亲嗜性的分子表型通过检测试剂鉴别出来，溶瘤病毒将可能实现“百发百中”，很大程度将避免恶性肿瘤患者付出“试错”的代价和赢得最佳的治疗时机，这也是精准治疗的关键临床意义所在。

威溶特在核心产品溶瘤病毒 M1 的研发早期即开展了精准治疗生物标志物的研发，建立了 Mxra8 和 ZAP 两个分子诊断技术，能精确预测溶瘤病毒 M1 的抗肿

瘤效应。其中，Mxra8 是溶瘤病毒 M1 的受体，是 M1 感染并进入肿瘤细胞的“门口”蛋白；ZAP 是胞内的抗病毒蛋白，限制溶瘤病毒 M1 在细胞内的复制。因而，Mxra8 高表达和 ZAP 低表达组成了决定溶瘤病毒 M1 对肿瘤细胞亲嗜性的分子表型，也构成了实现溶瘤病毒 M1 精准治疗的“阴阳”双分子生物标志物伴随诊断技术。

两项技术建立在溶瘤病毒 M1 对肿瘤细胞亲嗜性的分子机理基础上，将来主要用于指导溶瘤病毒 M1 的用药。具体来说，专业技术人员根据检测结果可预测患者对溶瘤病毒 M1 的敏感度，对于符合“Mxra8 高表达和 ZAP 低表达”标准的患者，可科学地建议应用溶瘤病毒 M1 进行治疗。这两项技术的应用领域覆盖高发的多种实体瘤，特别是溶瘤病毒 M1 治疗有效的癌种，包括肝癌、肺癌、结直肠癌、三阴乳腺癌、胶质瘤、宫颈癌、前列腺癌、胰腺癌等。

两项技术为溶瘤病毒领域首创的伴随诊断技术，在溶瘤病毒领域尚未有先例。这两项技术的应用，将使溶瘤病毒 M1 成为全球首款有伴随诊断技术支撑的精准治疗溶瘤病毒品种。

（二）ZAP 及 Mxra8 两项专有技术（专利）研发进展及市场前景

这两项技术已产生两个产品：VRT501（ZAP 蛋白测定试剂盒）和 VRT502（Mxra8 蛋白测定试剂盒）。VRT501 和 VRT502 已经完成产品性能验证，均已进行 I 类备案，后续将结合 M1 病毒临床试验进度，开展三类伴随诊断试剂申报。

《健康中国 2030 规划纲要》已将精准医疗列入重点发展方向。国家药监局在近两年连续发布三项与精准医疗有关的指导原则，分别为 2021 年 6 月发布的《生物标志物在抗肿瘤药临床研发中应用的技术指导》，2021 年 7 月发布的《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》，以及 2022 年 6 月发布的《与抗肿瘤药物同步研发的原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则》。这些指导原则旨在督促药品与伴随诊断产品的协同开发，促进药企与伴随诊断开发企业从更早的临床节点进行合作。

新思界产业研究中心发布的《2022-2027 年中国伴随诊断行业应用市场需求及开拓机会研究报告》显示，伴随诊断作为体外诊断细分领域之一，行业正处于高速发展阶段。在全球市场，2021 年全球伴随诊断市场规模达 56.7 亿美元，同比增长 21.5%；在本土市场，受益于国家政策支持以及基础医学行业快速发展，

我国伴随诊断市场需求不断增长,2021年我国伴随诊断市场规模达8.1亿美元,同比增长31.5%。在此行业背景下,Mxra8和ZAP伴随诊断试剂盒在未来伴随溶瘤病毒M1上市,将服务于全球高发的多种癌种,具有巨大的市场前景。

(三) ZAP及Mxra8两项专有技术(专利)估值情况

据交易对方提供的研发台账,截至2022年10月两项专有技术的前期投入超过400万元人民,经过双方协商,将两项技术的有条件全球独家许可作价400万元投入合资公司。在公司正式注册前,交易对方将按照工商部门要求,提供专门的技术出资评估报告。

(四) 合资公司与新开源医疗业务的协同效应

如前所述,在公司医疗业务中,肿瘤早筛和分子诊断营收所占比重较大,公司现有30余名分子诊断试剂研发人员,有完整的临床试剂报证和生产体系。公司已在上海、长沙和武汉运营第三方医学检验所,近期还规划与合作方设立两家中心城市第三方医学检验所,肿瘤伴随诊断业务,是第三方医学检验所开展的常规项目,也是公司第三方医学检验所未来重点布局的领域。

公司与永泰生物的合资公司已在上海注册完成,正围绕永泰EAL[®]细胞药物开展伴随诊断试剂的研发工作。公司与威溶特的合资公司,也将围绕与M1溶瘤病毒高度关联的ZAP及Mxra8标志物,开展伴随诊断试剂的研发工作。

目前,公司松江基地正在紧锣密鼓的建设中,预计将于2023年内建成投产。公司规划将两家合资公司都将搬入基地,届时能在产品报证、原料供应体系、销售渠道等方面,形成良好的协同效应。

(五) 合资公司运营存在的风险

威溶特核心产品溶瘤病毒M1尚处于临床前阶段,VRT501和VRT502虽已完成产品性能验证,并进行I类备案,但后续仍将结合M1病毒临床试验进度进行持续的开发,未来市场化时间存在不确定性。

合资公司后续会围绕ZAP及Mxra8标志物开展伴随诊断试剂盒的研发、注册及市场推广等工作,还需要投入一定的人力、物力及资金等资源,后续存在研发进展较慢、注册及市场推广不达预期的可能。

合资公司享有ZAP及Mxra8两项专有技术(专利)的全球独家许可。若威溶特将溶瘤病毒M1进行国际许可或转让时,若受让方要求以上两个伴随诊断专

有技术（专利）捆绑转让，则不受独家许可权利的限制。若此合资公司的经营目标将受到很大影响。

公司提示投资者充分关注以上风险，谨慎进行投资决策！

特此公告

博爱新开源医疗科技集团股份有限公司 董事会

2022年11月28日