

国浩律师（深圳）事务所
关于
厦门特宝生物工程股份有限公司
申请首次公开发行股票并在科创板上市
之
补充法律意见书（二）



深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 24、41 层 邮编：518034

24/F, Special Zone Press Tower, 6008 Shennan Avenue, Shenzhen, Guangdong Province 518034, China

电话/Tel: (+86)(755) 8351 5666 传真/Fax: (+86)(755) 8351 5333

网址/Website: <http://www.grandall.com.cn>

2019 年 5 月

国浩律师（深圳）事务所

关于

厦门特宝生物工程股份有限公司

申请首次公开发行股票并在科创板上市

之

补充法律意见书（二）

致：厦门特宝生物工程股份有限公司

GLG/SZ/A4352/FY/2019-132 号

国浩律师（深圳）事务所依据与厦门特宝生物工程股份有限公司签订的《专项法律顾问合同》，担任厦门特宝生物工程股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的专项法律顾问，出具了《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（一）》

（以下简称“《补充法律意见书（一）》”）。

2019年5月15日，上海证券交易所出具上证科审（审核）[2019]137号《关于厦门特宝生物工程股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函》（以下简称“《第二轮审核问询函》”）。针对《第二轮审核问询函》中要求发行人律师发表意见的内容，本所律师出具本补充法律意见书。

本补充法律意见书作为《法律意见书》《律师工作报告》《补充法律意见书（一）》的补充，不一致之处以本补充法律意见书为准；本补充法律意见书未及内容，以《法律意见书》《律师工作报告》《补充法律意见书（一）》为准。在本补充法律意见书中，除非上下文另有说明，所使用的简称、术语和定义与《法律意见书》《律师工作报告》中使用的简称、术语和定义具有相同的含义，本所在《法律意见书》中声明的事项适用于本补充法律意见书。

目 录

第一节 正 文	5
一、 《第二轮审核问询函》第 1 题	5
二、 《第二轮审核问询函》第 3 题	29
三、 《第二轮审核问询函》第 6 题	44
四、 《第二轮审核问询函》第 7 题	49
五、 《第二轮审核问询函》第 9 题	53
六、 《第二轮审核问询函》第 10 题	65
七、 《第二轮审核问询函》第 11 题	69
八、 《第二轮审核问询函》第 12 题	84
九、 《第二轮审核问询函》第 14 题	107
第二节 签署页	126

第一节 正 文

一、《第二轮审核问询函》第 1 题

根据问询回复，目前公司利用北京键凯许可专利中的 Y 型聚乙二醇（以下简称“YPEG”）活性修饰剂在 rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN- α 2a、rhIFN- α 2b 等蛋白质药物上进行修饰，已有 5 项聚乙二醇化重组蛋白质药物获批临床，其中 YPEG-rhIFN- α 2b（即“派格宾”）已获批上市。北京键凯 YPEG 专利全球独占授权许可主要用于公司进一步开发 PEG 化长效蛋白质药物，绕开了国外公司在 PEG 活性化修饰剂（如 Shearwater、Enzon）和 PEG 化修饰蛋白质药物（如 Roche、Shearing-Plough）结构上的专利屏障。

请发行人补充披露：（1）活性修饰剂的主要作用，PEG、YPEG 及其他分支 PEG 活性修饰剂的主要差异，发行人主要产品派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰剂的在研药品的主要创新点，是否主要依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品，是否存在 PEG 长效蛋白质药物专利的风险，发行人通过 YPEG 结构研发的药品在适应症、主要疗效、核心指标上是否与现有药品相同，发行人现有及在研药品是否属于仿制药；（2）“具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物”专利的所有权人、专利期限、专利覆盖低于范围等情况，发行人取得 YPEG 独占许可的方式，是否仅限于在蛋白质药物（rhG-CSF，rhEPO，rhGH，rhIFN- α (2a,2b)，rhIFN-r1b）中使用 YPEG 活性修饰液，未来在其他领域使用 YPEG 是否需要重新取得许可方的专利许可；（3）YPEG 专利、PEG 专利的到期时间，到期后发行人现有及在研药品是否均存在被仿制的风险，是否对发行人生产经营造成重大不利影响；（4）发行人是否掌握 YPEG 的制备方法，是否有权自行生产 YPEG，许可方是否有义务按照发行人需求数量销售 YPEG；（5）许可方是否有权优先有偿受让和有权有偿使用发行人基于 YPEG 活性修饰液研发的药品，双方是否已达成或计划达成相关合同；（6）普达与专利权人 Georgia State University Research

Foundation 的关系，其向发行人许可专利是否合法有效，发行人支付费用要求普达进行专利研究的原因和合理性，双方是否属于合作研发。

请发行人补充说明若相关技术专利许可或授权的专利技术被认定为无效，或因申请专利时的技术条件限制、认知局限等原因导致公司技术专利不再具有足够足够的排他性，对现有核心技术、上市产品的药品形成的不利影响。

请保荐机构及发行人律师核查，并就发行人能否持续稳定使用专利许可，是否对许可专利存在重大依赖，是否具备直接面向市场独立持续经营的能力发表意见。

回复意见：

（一）活性修饰剂的主要作用，PEG、YPEG 及其他分支 PEG 活性修饰剂的主要差异，发行人主要产品派格宾及其他基于 YPEG 活性秀事业的在研药品的主要创新点，是否主要依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品，是否存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险，发行人通过 YPEG 结构研发的药品在适应症、主要疗效、核心指标上是否与现有药品相同，发行人现有及在研药品是否属于仿制药；

1. 活性修饰剂的主要作用

活性修饰剂的主要作用包括：（1）大幅提高药物半衰期，减少患者注射频次，提升治疗效果；（2）降低蛋白质药物的免疫原性，提高药物安全性和治疗效果。具体情况如下：

（1）PEG 活性修饰剂主要用于对重组蛋白质药物进行修饰。通过在分子层面将 PEG 活性修饰剂结合到重组蛋白质药物上的特定位置，药物形成了聚乙二醇的保护层。该保护层能够大幅增加重组蛋白质药物被人体代谢出体外的时间、提高药物半衰期，并在人体内维持稳定的有效药物浓度。在减少患者注射频次，减轻患者用药痛苦的同时，也提升了治疗效果。

(2) 重组蛋白质药物进入人体后，机体可能会将其识别为外源性的“威胁”，并产生一系列保护性蛋白质（即“抗体”）。保护性蛋白质会与药物结合，导致药物无法有效发挥出药效，并可能产生药物过敏等情况，引发药物安全性问题。PEG 活性修饰剂对药物进行修饰后，机体的上述免疫过程通常会弱化，进而能够更好地发挥药物疗效，提高用药安全性。

2. PEG、YPEG 及其他分支 PEG 活性修饰剂的主要差异

PEG 是聚乙二醇英文名 (polyethylene glycol) 的缩写, 为一种安全的、无活性、无毒的化学物质。PEG 活性修饰剂是指带有活性官能团的聚乙二醇分子, 上述活性官能团能够同重组蛋白质药物中的部分化学结构发生反应后结合, 上述过程通常被称为“聚乙二醇修饰”或“PEG 修饰”。

PEG 活性修饰剂可分为直链线型和分支型两大类，其中，YPEG 是分支型中的一种，与其他 PEG 活性修饰剂的主要区别在于分子空间结构。相较于其他主要的分支型 PEG 活性修饰剂，YPEG 在化学结构上更为稳定，有利于维持修饰后药物的稳定性，相关 PEG 活性修饰剂的基本情况如下：

类型		分子结构（示意）	分子结构特点	备注
直链线型		$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{NH}-$	/	/
分支型	Y 型分支	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{H}_3\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2-\text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	2 条 PEG 支链分别通过酰胺键和 C-N 键与母核（甘氨酸）连接	酰胺键和 C-N 键，更稳定
	U 型分支	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}- \\ \\ \epsilon(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \alpha\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}- \\ \parallel \qquad \qquad \qquad \parallel \\ \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{O} \end{array}$	2 条 PEG 支链通过酯键与母核（赖氨酸）连接	酯键
	其它分支型	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{CH}_2=\text{C} \\ \\ \text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_3 \\ \parallel \qquad \qquad \qquad \\ \text{O} \qquad \qquad \qquad (\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \qquad \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	具有 2 条以上的 PEG 支链	酯键

3. 发行人主要产品派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰液的在研药品的主要创新点

发行人主要产品派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰剂的在研药品的主要创新点的情况如下：

共同创新点	①采用更加稳定的 YPEG 活性修饰剂，有利于保证产品在存储、运输和使用过程中的稳定性。
	②建立产品的修饰位点分析技术和产品技术标准，确保产品修饰位点的批间一致性，充分保证产品质量可控。
除上述共同创新点外，各药物还在以下部分具备创新性：	
派格宾	①选择干扰素 α 中免疫原性最低的 2b 亚型，产品免疫原性更低，有利于提高药品的安全性和疗效。
	②独创地选择以高活性的 K134 位点作为主要修饰位点进行选择性修饰，高活性位点的选择性修饰提升了派格宾的抗病毒活性，产品比活性比派罗欣高了约 2 倍。
YPEG-G-CSF	①通过独创的选择性修饰和制备工艺，产品的主要修饰位点包括 N 端氨基酸和第 17 位赖氨酸（K17），不同于竞争产品以 N 端氨基酸为主的特点，突破了竞争产品的修饰位点专利壁垒。
	②修饰后药物半衰期显著高于现有已上市的主要长效制剂
	③与现有上市药物相比，YPEG-G-CSF 在总用药剂量降低一半以上情况下疗效相当，在不良反应发生风险上具有一定优势。
YPEG-EPO	目前仅罗氏（Roche）的 Mircera（甲氧聚二醇重组人促红素注射液）能实现一个月给药一次，而 YPEG-EPO 的体内半衰期与 Mircera 类似，有望成为第一款国产上市的聚乙二醇化重组人促红素药物。
YPEG-GH	①修饰位点为 rhGH 的 N 端氨基酸残基及赖氨酸残基，为非定点修饰，主要修饰位点为第 140 位赖氨酸残基（K140），是多种单位点（K140、K145、K158、K38、F1 等）修饰产物组成的混合物。
	②与现有上市药物相比，YPEG-GH 在总用药剂量降低一半以上情况下疗效相当，在不良反应发生风险上具有一定优势。

4. 是否主要依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品，是否存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险

（1）是否主要依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品

YPEG 活性修饰剂是公司产品区分已有竞争药品的主要因素之一，但发行人的上述药物还在药物活性成分组成、PEG 分子量及药代半衰期、免疫原性等方面与竞争药品有着显著差异，发行人产品与主要竞争药品间主要差异情况如下：

1) 派格宾

药品名称	分子构型	分子量	干扰素亚型	药物活性成分组成	中和抗体产生率
派格宾（特宝生物）	Y 型分支	40kD	$\alpha 2b$	可以拆分为 5 个组分，其中以高活性修饰位点 K134 的修饰产物为主（含量约为 74%）	中和抗体产生率为 0，显著低于派罗欣（ $P < 0.05$ ）
派罗欣（罗氏）	U 型分支	40kD	$\alpha 2a$	可以拆分为 8 个组分，其中 K31、K121、K134、K131 位点的修饰比例较高且比例相近	中和抗体产生率为 1.0%

注：派格宾治疗慢性乙肝 II/III 期临床试验数据

2) YPEG-G-CSF

药品名称	分子构型	分子量	药代半衰期	药物活性成分组成
YPEG-G-CSF（特宝生物）	Y 型分支	40kD	平均为约 70h，适当延长	N 端氨基酸和第 17 位赖氨酸修饰产物为主
津优力*（石药）	直链线型	20kD	平均为 44-50h	N 端氨基酸修饰产物为主

注：全球最先上市同类产品为 Neulasta（Amgen），但目前尚未在国内获批上市。故选择国内最先上市同类产品津优力为比较对象。

3) YPEG-EPO

药品名称	分子构型	分子量	药代半衰期
YPEG-EPO（特宝生物）	Y 型分支	40kD	平均为 100.3-164h
Micera（罗氏）	直链线型	30kD	平均为 119-124h

4) YPEG-GH

药品名称	分子构型	分子量	药物活性成分组成
YPEG-GH (特宝生物)	Y 型分支	40kD	非 N 端氨基酸修饰产物为主；具体包括 N 端氨基酸修饰产物和赖氨酸修饰产物，其中主要为第 140 位赖氨酸(K140)修饰产物，细胞学比活性更高。
金赛增 (金赛药业)	U 型分支	40kD	以 N 端氨基酸修饰产物为主

(2) 是否存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险

经核查，发行人在中国地区共取得四项与其上市或在研 PEG 药物相关的专利，发行人的派格宾（YPEG-IFN- α 2b）、YPEG-IFN- α 2a、 YPEG-GH、 YPEG-G-CSF 等产品与其竞争药品的专利取得情况如下：

1) 派格宾、YPEG-IFN- α 2a 与已有竞争药品的专利取得情况

产 品	派罗欣		佩乐能	派格宾	YPEG-IFN- α 2a
相 关 专 利	干扰素结合物 (2017 年 6 月 23 日专利权终止)	PEG 干扰素 α -2a 的位置异构体 (2007 年 7 月 4 日获专利授权)	用于保护 PEG- α 干扰素缀合物的制剂 (2019 年 4 月 6 日专利权终止)	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b 及其制备方法和应用 (2012 年 2 月 15 日获专利授权)	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a 及其制备方法和应用 (2012 年 2 月 15 日获专利授权)
专 利 权 人	HOFFMANN LA ROCHE	HOFFMANN LA ROCHE	SCHERING CORP	伯赛基因	伯赛基因

上表中，派罗欣“干扰素结合物”专利及佩乐能“用于保护 PEG- α 干扰素缀合物的制剂”专利已于 2017 年 6 月 23 日到期，发行人专利不存在侵犯已到期专利的风险；派罗欣“PEG 干扰素 α -2a 的位置异构体”专利为在先专利，但发行人专利最终通过了专利行政部门的实质审查并获得授权，不存在侵犯该在先专利的风险。

2) 在研产品 YPEG-G-CSF 与已有竞争药品的专利取得情况

产品	Neulasta		津优力			新瑞白	艾多		YPEG-G-CSF
相关专利	N-端化学修饰的蛋白质组合物及方法 (2015年3月11日专利权终止)	聚乙二醇化粒细胞集落刺激因子 (实质审查生效)	一种聚乙二醇修饰的 rhG-CSF 活性药物组合物 (2017年9月12日获专利授权)	一种聚乙二醇修饰的 rhG-CSF 注射液及其制备方法 (2014年12月17日获专利授权)	一种聚乙二醇修饰的 rhG-CSF 药物组合物及其制备方法 (2015年2月4日获专利授权)	聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的纯化方法 (2014年8月13日获专利授权)	聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的纯化方法 (实质审查生效)	一种聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子的纯化方法 (实质审查生效)	Y 型聚乙二醇修饰的 G-CSF 及其制备方法和应用 (2013年5月15日获专利授权)
专利权人	AMGEN INC	AMBIO PHARMACEUTICALS LLC;	石药集团百克（山东）生物制药有限公司			齐鲁制药有限公司	江苏恒瑞医药股份有限公司		伯赛基因

上表中，N-端化学修饰的蛋白质组合物及方法专利已于 2015 年 3 月 11 日到期；津优力及新瑞白专利均晚于发行人“Y 型聚乙二醇修饰的 G-CSF 及其制备方法和应用”专利获得授权；聚乙二醇化粒细胞集落刺激因子及艾多两项专利尚处在实质审查阶段，发行人已先于其获得专利授权。据此，竞争药品的相关专利中，部分专利已到期，其他均晚于发行人获得专利授权，发行人不存在专利侵权风险。

3）在研产品 YPEG-GH 与已有竞争药品的专利取得情况

产品	金赛增		YPEG-GH
相关专利	纯化的 PEG 化人生长激素缀合物及其药物制剂 (2011 年 6 月 8 日获专利授权)	含 PEG 化人生长激素缀合物的药物及其应用 (2010 年 10 月 10 日获专利授权)	双链聚乙二醇修饰生长激素及其制备方法和应用 (2013 年 10 月 30 日获专利授权)
专利权人	长春金赛药业有限责任公司	长春金赛药业有限责任公司	伯赛基因

如上表所示，竞争药品金赛增的相关专利为在先专利，但发行人专利最终通过了专利行政部门的实质审查并获得授权，不存在侵犯金赛增在先专利的风险。

4）在研产品 YPEG-EPO 竞争药品 Micera 的专利取得情况

竞争产品商品名	专利权人	相关专利名称
Mircera	HOFFMANN LA ROCHE	红细胞生成素共轭物（2009 年 8 月 19 日获专利授权）

根据发行人说明，发行人在研产品 YPEG-EPO 暂未获得相关专利，但其采用的是分支型 PEG 活性修饰剂，竞争产品 Micera 则采用直链的聚乙二醇结构；因二者选择了不同类型的 PEG，其制备工艺和方法也相应地存在显著差异；基于前述差异及其他技术特征差异，发行人的在研产品 YPEG-EPO 的技术方案没有落入 Micera 专利的保护范围，不存在侵犯该专利的风险。

发行人进一步确认，发行人产品均不存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险。

此外，根据在裁判文书网、全国法院执行信息网的检索结果，以及发行人住所地厦门市海沧区人民法院以及厦门市中级人民法院出具的案件查询证明，发行人及其子公司伯赛基因在报告期内不存在专利侵权案件。

基于上述，本所律师认为，发行人不存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物的风险。

5. 发行人通过 YPEG 结构研发的药品在适应症、主要疗效、核心指标上是否与现有药品相同

发行人在 YPEG 结构研发的药品在适应症、主要疗效、核心指标上与现有药品的情况如下：

（1）派格宾

派格宾的主要适应症与派罗欣、佩乐能相同，均为治疗慢性乙型肝炎。聚乙二醇干扰素 α 主要疗效在于实现慢性乙肝 e 抗原（HBeAg）血清学转化和表面抗原清除，现有核心指标主要为 e 抗原（HBeAg）血清学转化率¹。派格宾在主要疗效、核心指标上与派罗欣相当，优于佩乐能，具体情况如下²：

内容	派格宾（特宝生物）	派罗欣（罗氏）	佩乐能（先灵葆雅）
主要适应症	治疗慢性乙型肝炎		
主要疗效、核心指标	HBeAg 血清转化率 31%	HBeAg 血清转化率 32%	HBeAg 血清转化率 22%

（2）YPEG-G-CSF

YPEG-G-CSF 的主要适应症与其他长效化重组人粒细胞刺激因子相同，主要为用于预防恶性肿瘤患者（非髓性）在接受化疗、放疗等治疗中可能发生的

¹ 即实现满意治疗终点，现有药物的产品说明书中尚无实现临床治愈/理想治疗终点的指标和数据。

² 由于数据来源并非头对头比较试验，各试验之间的背景可能存在一定差异，仅就数据本身进行一定的比较，下同。

发热性中性粒细胞减少症（FN），主要疗效为预防患者可能发生的 FN，核心指标包括中性粒细胞减少持续时间和 FN 发生率等。在核心指标上，因临床方案设计、测量间隔、2 期临床研究例数、个体差异等原因，使得相关数据测定存在偶然性。发行人 YPEG-G-CSF 产品 FN 结果落在同类产品结果范围内，与同类产品无显著差异。总体而言，YPEG-G-CSF 与已上市产品在疗效相似，具体情况如下：

内容	YPEG-G-CSF （特宝生物） ³	津优力 （石药百克）	新瑞白 （齐鲁制药）	艾多 （恒瑞医药）
适应症	预防恶性肿瘤患者（非髓性）在接受化疗、放疗等治疗中可能发生的发热性中性粒细胞减少症（FN）			
主要疗效、核心指标				
4 度中性粒细胞减少持续时间	0.25 天	未能获得	未能获得	0.54-0.61 天
4 度中性粒细胞减少发生率	14.29%	10.3%	未能获得	30.0-33.0%
3 度以上中性粒细胞减少持续时间	0.61 天	未能获得	1.36-1.37 天	0.18-1.33 天
3 度以上中性粒细胞减少发生率	25.00%	16%	63.03-65.50%	9.09-50.91%
FN 发生率	1.79%	0.3%	5.85-6.06%	0-4.50%

（3） YPEG-EPO

YPEG-EPO 的主要适应症与 Micera 相同，均为治疗慢性肾病引起的贫血，系慢性肾衰透析患者贫血的维持期用药。主要疗效为使患者的血红蛋白指标维持在正常水平附近。核心指标包括药代和药效两方面。在药代方面，YPEG-EPO 的半衰期与 Micera 相似，支持 2 周一次或更长的给药间隔；在药效方面，

³ YPEG-G-CSF 数据来自于 II 期临床研究结果。

目前该产品尚未启动 II 期、III 期临床试验，暂无疗效的研究结果，具体情况如下：

内容	YPEG-EPO ⁴ （特宝生物）	Micera（罗氏）
主要适应症	治疗慢性肾病引起的贫血，系慢性肾衰透析患者贫血的维持期用药。	
核心指标（药代）	单次皮下注射 1.0-9.3μg/kg 剂量范围，T _{max} 为 48.1-89.3h	单次皮下注射 0.8μg/kg 剂量范围，T _{max} 中位值为 72h
	单次皮下注射 1.0-9.3μg/kg 剂量范围，T _{1/2} 为 100.3 h-164.0h	单次皮下注射 0.8μg/kg 剂量范围，T _{1/2} 为 139h±67h
	综上，YPEG-EPO 的半衰期与 Micera 相似，支持 2 周一次或更长的给药间隔	
核心指标（药效）	血红蛋白值在基线水平和疗效评估期之间的改变	
主要疗效	目前该产品尚未启动 II 期、III 期临床试验，暂无疗效的研究结果	血红蛋白值在基线水平和疗效评估期之间的改变中位值 0-0.257g/dL

（4） YPEG-GH

YPEG-GH 的主要适应症与金赛增相同，均为用于治疗内源性生长激素缺乏所引起的儿童生长缓慢。主要疗效为增加患儿身高。核心指标包括药代和药效两方面。在药代方面，根据现有数据，相比金赛增，YPEG-GH 的半衰期长；在药效方面，目前该产品 II 期、III 期临床试验还在进行中，暂无疗效的研究结果，具体情况如下：

内容	YPEG-GH ⁵ （特宝生物）	金赛增 （长春金赛）
主要适应症	用于治疗内源性生长激素缺乏所引起的儿童生长缓慢。	
T _{max}	39.750±19.948h	29.40±10.75h

⁴ YPEG-G-CSF 数据来自于 I 期临床研究结果。

⁵ YPEG-GH 数据来自于 1 期临床研究结果（健康成年人），金赛增数据来自使用说明书。

核心指标 ⁶ (药代)	Cmax	1140.3±531.2ng*mL-1	379.09±109.61 ng*mL-1
	AUC0-∞	79977.1±37165.1 ng *h*mL-1。	25279.58±9407.63ng *h*mL-1
	T1/2	92.976± 33.320h	32.19±4.58h。
	总结	相比金赛增，YPEG-GH 的半衰期较长。	
核心指标（药效）		可使血清中 IGF-I 和 IGFBP3 浓度增加	
主要疗效		目前该产品 II 期、III 期临床试验还在进行中，暂无疗效的研究结果	①年增长速率治疗前后的变化。治疗前（基线）2.26~2.86cm/y，治疗 25 周 11.63~13.41cm/y ②身高标准差的治疗前后的变化。治疗前（基线）-4.50~-4.84，治疗 25 周-3.46~-3.94

6. 发行人现有及在研药品是否属于仿制药

发行人现有及在研药品均为生物制品，不属于仿制药。

（1） 生物制品不存在仿制药

根据现行药品注册管理法律法规，仿制药一词主要针对的是化学药物。此外，因生物制品通常属于大分子，具有较为复杂的多级结构和（或）变异体，无法被简单的仿制。因此，对于生物制品来说，不存在“仿制药”的概念。

（2） 新药的法律界定

根据《药品注册管理办法》，生物制品的“新药”是指未曾在中国境内上市销售的药品，主要包括第 1 类（未在国内外上市销售的药品）、第 7 类（国外已上市销售但未在国内上市销售的药品）和第 9 类（与已上市销售制品结构不完全相同且国内外均未上市销售的制品）。

（3） 发行人现有及在研 PEG 药品不属于仿制药

⁶ 0.2mg/kg 单次给药

发行人现有已上市药物包括派格宾、特尔津、特尔立和特尔康，主要在研药物包括 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO、YPEG-GH、ACT50 和 ACT60 等，上述药物均为生物制品，不属于仿制药，具体情况如下：

（1）根据《药品注册管理办法》，若需按照注册分类第 1 类进行申报，需与国内外已上市药品品种具有根本性的区别，符合新药物结构属性，如药物的结构、组成、性质等均与已上市药物有本质区别。申请方需要对符合第 1 类药物的理由、依据进行详细说明，并提交国家药审中心，经严格审查后方可受理。尽管派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-EPO、YPEG-GH 研发时已有同类药物获批上市，但由于在药物结构、组成和药物特性上具有显著区别，派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-EPO、YPEG-GH 均以生物制品国家 1 类新药进行申报并获批开展临床，其中派格宾已取得《新药证书》并获批上市，说明上述药物属于新药，不属于仿制药。

（2）ACT50、ACT60 属于全新靶点或机制的药物。具有较高的创新性。上述两个药物目前仍处于临床前阶段，均有望成为该领域的原研药物，属于新药，不属于仿制药。

（3）特尔津、特尔立和特尔康研发时属于与当时国外细胞因子类药物相似的药物，均属原国家 2 类新药。上市时间较早，按照 2015 年发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》，符合生物类似药⁷的定义，不属于仿制药。

（二）“具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物”专利的所有权人、专利期限、专利覆盖地域范围等情况，发行人取得 YPEG 独占许可的方式，是否仅限于在蛋白质药物（rhG-CSF，rhEPO，rhGH，rhIFN- α (2a,2b)，rhIFN-r1b）中使用 YPEG 活性修饰液，未来在其他领域使用 YPEG 是否需要重新取得许可方的专利许可；

1. 北京键凯专利基本情况

⁷ 生物类似药是指在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药具有相似性的治疗用生物制品。

经查阅北京键凯“具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物”专利的专利证书扫描件，国家知识产权局出具的专利登记簿副本，并在国家知识产权局专利检索与分析网站和世界知识产权组织（WIPO）专利数据库进行检索，该专利的所有权人、专利期限、专利覆盖地域范围如下表所示：

专利名称	专利权人	地域范围	专利期限
具有 Y 型分支的亲水性聚合物衍生物，其制备方法，与药物分子	北京键凯科技有限公司	中国	2023/3/11
Y shape branched hydrophilic polymer derivatives, their preparation methods, conjugates of the derivatives and drug molecules, and pharmaceutical compositions comprising the conjugates	Beijing Jiankai Technology Co., Ltd.,	美国	2023/3/11
HYDROPHILIC POLYMER DERIVATE WITH Y TYPE BRANCH AND PREPARATION METHOD OF IT MEDICAL COMPOSITE COMPRISING ABOVE COMPOUND	BEIJING JIANKAI TECHNOLOGY CO;	欧洲	2023/3/11
Y 型分鎖親水性ポリマー誘導体、それらの調製方法、前記誘導体および薬剤分子の結合生成物、ならびに前記結合生成物を含む医薬組成物	北京键凯科技有限公司	日本	2023/3/11

注：现“北京键凯科技股份有限公司”在上述专利申请时名为“北京键凯科技有限公司”。

2. 发行人取得 YPEG 独占许可的方式

根据发行人与北京键凯签订的专利许可合同，北京键凯授权发行人在全球范围内独占实施该专利。因此，发行人系以协议方式取得该专利的独占许可。

3. 专利许可使用领域

根据发行人与北京键凯签订的专利许可合同及发行人的说明，发行人获得的许可仅限于在蛋白质药物（rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a,2b), IFN-r1b）中使用 YPEG 活性修饰剂。

4. 未来使用是否需要重新取得许可方的专利许可

如上所述，在北京键凯的许可专利有效期内，若发行人未来在其他领域使用该 YPEG 修饰剂，仍须重新取得许可方的专利许可。

根据发行人的说明，发行人选择 Y 型聚乙二醇（YPEG）对 rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a,2b)等重组蛋白质药物进行修饰，是在对修饰后药物体外活性、免疫原性、进入体内的分布、代谢特点以及临床需求等在内的一系列重要因素进行慎重评估和科学论证后作出的，截至本补充法律意见书出具之日，发行人暂无使用 YPEG 开发除上述药物外的其他蛋白质药物的计划。

综上，在北京键凯专利有效期内，若发行人拟在其他领域使用该修饰剂仍需重新获得许可，但发行人暂无相关计划。

（三）YPEG 专利、PEG 专利的到期时间，到期后发行人现有及在研药品是否均存在被仿制的风险，是否对发行人生产经营造成重大不利影响；

1. 专利到期时间

经核查，北京键凯 YPEG 专利及发行人 PEG 相关专利的有效期如下表所示：

类型	专利名称	专利注册国	到期时间
北京键凯 YPEG 专利	具有 Y 型分支的亲水性聚合物衍生物，其制备方法，与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物	中国、日本、美国、欧洲	至 2023/3/11
发行人 PEG 相关专利	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b 及其制备方法和应用/ Polyethylene glycol modified interferon alpha 2b and preparation method and application thereof	中国、南非、澳大利亚、欧洲、俄罗斯、日本、墨西哥、加拿大、印度、美国、韩国	其他地区至 2027/9/3； 美国至 2027/11/16

发行人 PEG 相关专利	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a 及其制备方法和应用/ INTERFERON ALPHA 2a MODIFIED BY POLYETHYLENE GLYCOL, ITS SYNTHESIS PROCESS AND APPLICATION	中国、南非、欧洲、加拿大、韩国、美国	其他地区至 2027/9/3； 美国至 2027/11/16
发行人 PEG 相关专利	Y 型聚乙二醇修饰的 G-CSF 及其制备方法和应用/ Y-shaped polyethylene glycol modified G-CSF and the preparation and use thereof	中国、澳大利亚、加拿大、美国	其他地区至 2027/12/28； 美国至 2028/3/18
发行人 PEG 相关专利	双链聚乙二醇修饰的生长激素及其制备方法和应用/ Double-stranded polyethylene glycol modified growth hormone, preparation method and application thereof	中国、俄罗斯、欧洲、日本、澳大利亚、加拿大、美国	其他地区至 2028/4/2； 美国至 2031/8/20

2. 专利到期后发行人现有及在研药品是否存在被仿制风险，是否对发行人生产经营有重大不利影响

除美国外，发行人 PEG 相关药物的专利到期时间均为 2027 年。相关专利到期后，使用相关专利技术不属于侵权行为，现有及在研药品均存在被仿制的风险。但由于生物制品通常属于大分子，具有较为复杂的多级结构和（或）变体，无法被简单的仿制，且聚乙二醇修饰及药品产业化具有较高技术壁垒，通常需要长期的技术积淀和工艺摸索方能较好地实现。此外，根据专利法以及药品研发、生产的法律法规相关规定，若对生物制品进行仿制，通常需在专利到期后方可进行商业化生产。即使获批上市，相较于化学仿制药，由于药物结构基本不可能实现完全仿制，生物类似药的治疗效果、安全性等常难以在短期内被临床医生和患者认可，仍需要经历较长时间的市场考验。结合现实情况及相关法规规定，未来 10 年左右，对发行人受 PEG 专利保护药品的仿制并不会对发行人的生产经营造成重大不利影响。

（四）发行人是否掌握 YPEG 的制备方法，是否有权自行生产 YPEG，许可方是否有义务按照发行人需求数量销售 YPEG；

1. 是否掌握 YPEG 制备方法及是否有权自行生产

根据发行人说明， YPEG 化合物的制备为业界较为成熟的技术，但因北京键凯已取得相关专利，包括发行人在内的其他主体均无权自行生产该 Y 形结构 YPEG 化合物。发行人目前并不掌握 YPEG 化合物的制备方法。

根据发行人与北京键凯签订的专利实施许可合同，若该专利权的保护期限届满后，北京键凯无法继续履行销售化合物的义务，应在两个月内以 10 万元的价格向发行人转让相关化合物生产技术。在此情形下，发行人有权自行生产相关化合物。

2. 许可方销售 YPEG 的义务

根据专利实施许可协议，北京键凯负有在专利许可期限内及专利到期后向发行人销售相关化合物的义务，且未经发行人许可，北京键凯不得向第三方销售用于 rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN- α (2a,2b) 生产和销售目的的相关化合物。根据许可方北京键凯出具的承诺，其将按照合同履行持续供应化合物的义务，不存在单方变更、终止合同的计划。因此，根据许可协议、双方的交易惯例及诚信原则，北京键凯有义务按照发行人的合理需求数量销售 YPEG 化合物。

（五）许可方是否有权优先有偿受让和有权有偿使用发行人基于 YPEG 活性修饰液研发的药品，双方是否已达成或计划达成相关合同；

药品转让本质上是药品技术的转让。根据《药品技术转让注册管理规定》第三条之规定，药品技术转让，是指药品技术的所有者按照该规定的要求，将药品生产技术转让给受让方药品生产企业，由受让方药品生产企业申请药品注册的过程。经核查，北京键凯不是生物药品生产企业，不具备根据《药品技术转让注册管理规定》受让药品技术的条件。因此，截至本补充法律意见书出具之日，北京键凯无法有偿优先受让发行人使用 YPEG 活性修饰剂研发的药品，亦不存在优先使用相关药品的约定。

就发行人基于 YPEG 活性修饰液研发的药品相关技术，根据发行人与北京键凯签订的专利实施许可合同及双方确认，双方各自在该专利基础上做出的新的发明创造的申请权，归做出发明创造的一方所有，但另一方有权优先受让和有偿使用。截至目前，对于发行人在许可专利基础上开发形成的专利及其他专有技术，北京键凯未进行使用，也暂无使用计划；发行人目前亦无转让技术的计划。

据此，双方并未达成相关的药品转让合同，也无达成相关合同的计划。

（六）普达与专利权人 Georgia State University Research Foundation 的关系，其向发行人许可专利是否合法有效，发行人支付费用要求普达进行专利研究的原因和合理性，双方是否属于合作研发。

本所律师查阅了美国普达公司的注册证书及公开渠道可检索获得的信息，检索了世界知识产权组织（WIPO）专利数据库、美国专利和商标办公室（USPTO）网站，查阅了专利权人 Georgia State University Research Foundation 的知识产权政策，访谈了 Georgia State University 法律事务办公室工作人员，查阅了美国律师出具的关于 Georgia State University 与美国普达的许可合同的法律意见，并对普达公司负责人进行了电话访谈。

1. 美国普达与专利权人的关系

美国普达的负责人 Zhi-ren Liu 为 Georgia State University 的教师，美国普达向发行人许可的专利为 Zhi-ren Liu 在该校的职务发明。根据 Georgia State University 法律事务办公室工作人员提供的该校知识产权管理政策，该校职务发明的所有权原则上归属 Georgia State University 或者其设立的 Georgia State University Research Foundation。

经核查，Georgia State University Research Foundation 将“抗血管生成剂的使用和使用该试剂的方法”、“整合素靶向的抗新生血管生成剂和使用该试剂的方法”两项专利技术许可给美国普达。根据双方签订的专利许可协议约定，美国普达获得的专利许可为在全球范围的排他许可，并有权向第三方转许可。在此基础上，美国普达再与发行人签订了专利转许可合同。

2. 普达向发行人许可专利的合法有效性

经核查，普达向发行人许可的两项专利技术中，“抗血管生成剂的使用和使用该试剂的方法”专利已于 2015 年获得专利授权，“整合素靶向的抗新生血管生成剂和使用该试剂的方法”专利已进入实质审查阶段。截至目前，上述专利（及专利申请）的法律状态均无异常。

根据美国普达与专利权人 Georgia State University 法律事务办公室工作人员的确认，以及美国律师出具的法律意见，美国普达与专利权人 Georgia State University 签订的上述许可合同合法有效。

根据美国普达与发行人的确认并经核查，美国普达与发行人签订的专利实施许可合同合法有效。

3. 发行人支付费用和要求普达进行专利研究的原因及合理性

发行人支付费用要求普达进行研究的内容主要包括：实验室场地租赁费，购买研究用对照药及试剂，购买试验动物，及仪器使用费等开支内容。美国普达向发行人许可的专利属于一种创新性与整合素 $\alpha v\beta 3$ 的新颖位点结合的抗血管生成试剂，不靶向 VEGF/VEGFR 或任何其它 RTK 路径的情况下抑制肿瘤生长并在血管生成内皮细胞细胞凋亡的诱导方面展现体外活性。该专利相关的研究成果系一种全新的药物机理，签订专利实施许可合同时，该专利的科学性还需要进一步的完善。在专利实施许可合同签订后，对该专利进一步完善的研究主要包括该抗血管生成试剂的作用机理确证研究和早期的药效学机理探索。因该专利的发明人为美国普达的核心人员，故美国普达最适合且有能力进一步探索研究该专利的相关作用机理。因此，发行人委托美国普达继续研究探索，并在许可合同中约定发行人支付费用。

4. 发行人与普达是否存在合作研发

现阶段，发行人将该从普达许可的专利技术取得许可授权的专利（含专利申请）运用于在在研产品 ACT50 的开发。根据许可合同约定、普达出具的书面确认及对普达负责人的访谈，普达专注于专利涉及专利产品的药理、早期药效及对疾病适应症的研究，前述开发在药品研发过程中属于药物发现的范畴。发行人则

在该许可专利基础上，依托靠其自身研发体系和技术优势，设计 ACT50 蛋白质生产、长效化修饰等工艺路线并进行实施和优化，建立产品质量标准，开展 ACT50 临床前研究、临床试验，并申请上市。因美国普达专利所对应的研究成果为一项全新的药理机制，在许可合同签订时，该药理机制本身尚存在较大的完善空间。因此，双方在许可合同中约定在发行人的研发过程中向普达通报研究进度、美国普达按照发行人要求进行专利产品相关研究工作等内容，旨在使双方获得推进各自研究的基础数据，通过美国普达的药理研究的成果，发行人可进一步优化产品工艺、提升产品质量和效果。

发行人与美国普达在药理机制研究阶段存在合作研发；在药品工艺技术开发和产业化阶段，则由发行人自主开展相关研究工作，并主导中国地区的工艺开发、产品生产等工作，发行人对其在专利基础上进行的发明创造享有独立的所有权。

发行人与美国普达在药理机制研究阶段存在合作研发；在药品工艺技术开发和产业化阶段，则由发行人自主开展相关研究工作，并主导中国地区的工艺开发、产品生产等工作，发行人对其在专利基础上进行的发明创造享有独立的所有权。

（七）若相关技术专利许可或授权的专利技术被认定为无效，或因申请专利时的技术条件限制、认知局限等原因导致公司技术专利不再具有足够的排他性，对现有核心技术、上市产品的药品形成的不利影响

经过多年不断研发和技术积累，发行人形成了三大核心平台技术，拥有了 12 项境内外专利，并取得了 3 项专利（含申请中的专利）的独占实施许可权。

发行人基于北京键凯的许可专利进行了新的发明创造，在中国地区已获得了四项发明专利授权，如北京键凯的许可专利未来被认定为无效或不再具有足够的排他性，不影响发行人已取得的自有发明专利，发行人与之相关的产品仍然受到其自有发明专利的法律保护。而且，按照生物药品研发和注册的现行流程及实践情况，拟使用北京键凯该技术开发竞争药品并上市的过程预计耗时 10

年左右。因此，北京键凯的专利被认定为无效或不再具有足够的排他性，不会对公司的核心技术、上市产品及将来可能上市的药品经营产生实质不利影响。

对于基于美国普达许可专利（含申请中的专利）开发的技术，是在药物机理方面的全新探索研究，目前尚在进行临床前的研究，尚未形成核心的研究成果。美国普达许可的专利是否能转化为发行人的申请专利本身即具有不确定性，需要根据发行人运用 ACT50 蛋白质生产、长效化修饰等工艺路线的选择、临床结果等各方面因素综合确定。如美国普达的专利被认定为无效或不再具有足够的排他性，不影响发行人使用使用 ACT50 继续相关的研究开发工作，但他人亦可使用该技术，因此对公司的生产经营不会造成实质性不利影响

（八）发行人能否持续稳定使用专利许可，是否对许可专利存在重大依赖，是否具备直接面向市场独立持续经营的能力

1. 发行人能否持续稳定使用专利许可

经核查，发行人获得许可授权的各项专利（含在申请专利）均权属清晰，法律状态无异常。根据北京键凯、美国普达及发行人的确认，发行人与前述许可方签订的专利实施许可合同真实有效，自签订至今正常履行，不存在使合同终止或无效的事由。发行人的许可方均承诺，将继续履行许可合同义务，目前无单方变更、终止合同的计划。因此，发行人可以在许可合同范围内，持续稳定使用其已获得的专利许可。

2. 发行人是否对许可专利存在重大依赖

（1）北京键凯专利

发行人基于其取得的独占实施北京键凯专利的许可权，开发出了具有新的专利保护的聚乙二醇重组蛋白质药物。发行人单独享有新的相关专利的所有权，形成了对于其所开发的聚乙二醇重组蛋白质药物的有效法律保护，并不单纯依赖于许可专利的独占实施许可的保护。

据此，本所律师认为，发行人对北京键凯的许可专利并不存在重大依赖。

（2）美国普达专利

通过获得美国普达的专利许可权，发行人获得了许可专利相关的蛋白质的结构和早期研究数据，属于药物发现的范畴。特宝生物将依靠自身研发体系和技术优势，设计 ACT50 蛋白质生产、长效化修饰等工艺路线并进行实施和优化，建立产品质量标准，开展 ACT50 临床前研究、临床试验，并申请上市，独立完成产品开发全过程。此外，发行人在药物研发上形成了梯队式的研发计划。与该许可专利应用有关的 ACT50 系列产品是发行人未来多个备选开发药物之一，并非发行人唯一的备选药物，亦非发行人现有已上市的产品。目前，公司基本完成 ACT50 的药理学研究和相关工艺开发，处于临床前研究阶段。结合目前研究进展情况，该药物可能需至少 5-10 年甚至更长的时间才有可能获批上市。因此，在可预见的未来，该药物将主要以开展临床前研究和临床试验为主，发行人的生产经营在短期内对该药物的依赖性较小。

综上，本所律师认为：美国普达的许可专利是药物发现阶段的科研成果，是发行人进行药物开发过程的起点，发行人还需要在后续独立研发过程中投入大量的研发资源并形成药物开发的核心专有技术，同时承担相应的研发风险，应用该许可专利的在研药物在短期内难以形成产品。因此，发行人对该许可专利不存在重大依赖。

3. 发行人是否具备直接面向市场独立持续经营的能力

鉴于：

（1） 发行人基于其取得的专利许可权进行药物研发，研发出聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术和蛋白质药物生产平台技术等核心技术，上述核心技术在药物成药过程中具有重要作用，发行人已对该等技术采取发明专利、商业秘密等方式进行有效保护，发行人不依赖于许可专利的保护；

（2） 发行人拥有独立的研发、生产、销售团队和设施，建立了独立、成熟的采购、销售渠道，取得了共计四个药物的生产和销售资质、许可，自主开展研发、生产和销售活动，已持续经营二十余年，不存在专利许可人干涉或限制公司经营的情况或风险，也不存在影响公司持续经营的担保、诉讼以及仲裁等重大或有事项；

（3）在上述被许可专利应用的产品或在研产品中，对于使用北京键凯专利的派格宾，发行人已拥有与该产品成药、生产、销售相关的专利、生产及注册批件等重要资质。自该产品上市销售以来，相关市场销售的推广、市场维护等工作均由发行人主导，该产品目前销售情况良好，未来其他应用上述被许可专利的在研产品获批上市后，发行人仍将独立拥有与之相关的重要资质并进行经营。对于使用美国普达专利的 ACT50，根据美国普达于 2019 年 5 月出具的承诺，相关产品在中国地区上市后，在中国地区的经营、推广等工作均由发行人主导。

本所律师认为，发行人具备直接面向市场独立持续经营的能力。

二、《第二轮审核问询函》第3题

关于带量采购：

根据问询回复，核苷（酸）类药物成为了“4+7 城市药品集中采购”主要的带量采购品种之一，药价出现了大幅度的下降。根据公开信息，部分厂商生产的恩替卡韦降价幅度达到 90%。

请发行人披露：（1）主要核苷（酸）类药物如恩替卡韦药价的下降幅度，目前定价水平及可比疗程内与发行人的比较情况，是否与发行人主要产品派格宾在价格上存在重大差异，是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，如有，请做重大事项提示；（2）结合目前乙肝治疗领域指南规范、行业共识及实际用药情况，补充说明发行人主要产品派格宾与核苷（酸）类药物是否属于替代竞争关系，联合治疗方案实际占比情况及未来趋势，发行人认为核苷（酸）类药物药价下降将促进派格宾销售持续增加的依据，是否客观谨慎。

请发行人补充说明两票制政策以来对发行人销售模式、销售价格、销售费用的变化情况，对发行人单价、收入、业绩的影响，说明 4+7 带量采购对发行人未来经营的具体影响，结合相关招投标情况和中标价是否接近或低于成本等，分析是否存在业绩大幅下滑的风险，并做风险提示。

请保荐机构、申报会计师、发行人律师核查，发表明确意见，并督促发行人做好风险提示和重大事项提示。

回复意见：

（一）主要核苷（酸）类药物如恩替卡韦药价的下降幅度，目前定价水平及可比疗程内与发行人的比较情况，是否与发行人主要产品派格宾在价格上存在重大差异，是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，如有，请做重大事项提示；

1. 主要核苷（酸）类药物如恩替卡韦药价的下降幅度

根据我国的《慢性乙型肝炎防治指南》（2015年版），除聚乙二醇干扰素 α （Peg IFN α ）外，推荐的慢性乙肝一线临床用药还包括核苷（酸）类药物的恩替卡韦（ETV）和替诺福韦酯（TDF）。恩替卡韦和替诺福韦酯为药物通用名，均包括了原研药和仿制药两类。在4+7带量采购中入围的核苷（酸）类药物为正天晴药业集团股份有限公司的恩替卡韦分散片（商品名：润众）和成都倍特药业有限公司的富马酸替诺福韦二吡呋酯片（商品名：倍信），上述两类药物均为仿制药，降价幅度均超过了90%。具体情况如下：

	恩替卡韦分散片（润众）	替诺福韦酯（倍信）
2016年平均中标价（元）	14.18/片	15.91/片
2017年平均中标价（元）	12.56/片	15.78/片
4+7带量采购的中标价（元）	0.62/片	0.59/片
下降幅度（相较2017年）	95.06%	96.26%

2. 目前定价水平及可比疗程内与发行人的比较情况，是否与发行人主要产品派格宾在价格上存在重大差异

核苷（酸）类药物由于耐药和停药复发率较高，《慢性乙型肝炎防治指南》（2015年版）推荐接受长期治疗，疗程不固定。聚乙二醇干扰素 α 由于其持久的免疫调控作用，复发率低，我国防治指南的推荐及药品说明书中的标准治疗疗程为1年（48周），两者的治疗疗程不可比。

若以治疗1年（其中派格宾为48周）进行测算，上述药物的治疗费用情况如下：

类型	恩替卡韦分散片（润众）	替诺福韦酯（倍信）	聚乙二醇干扰素 α （派格宾）
单价（元）	0.62/片	0.59/片	848.77/支
用药周期	每日一片	每日一片	每周一支
用药数量	365	365	48
用药费用（元）	226.30	215.35	40,740.96

注：核苷（酸）类药物的单价为4+7带量采购的中标价，派格宾的单价为2018年度的入围国家集中采购的均价。

由上表可见，入围 4+7 带量采购的核苷（酸）类药物与聚乙二醇干扰素 α 在产品单价上存在较大差异。在相同治疗周期内，聚乙二醇干扰素 α 用药价格显著高于核苷（酸）类药物。

3. 是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，如有，请做重大事项提示

为了论述核苷（酸）类药物大幅降价后，是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，本题将从乙肝病毒感染过程入手，进一步说明两类药物主要治疗机制及特点和两类药物在慢性乙肝抗病毒治疗效果的差异，论述核苷（酸）类仿制药价格大幅下降并不会对派格宾未来销售形成重大不利影响：

（1）乙肝病毒感染过程概述

现有研究表明，乙肝病毒并不会直接攻击或损伤人体肝细胞。正常肝细胞受乙肝病毒感染后在细胞内会形成 ccc DNA，受感染的肝细胞以其为“复制模版”，成为乙肝病毒复制的“工厂”，不断产生新的乙肝病毒和 ccc DNA，并感染更多的正常肝细胞。由于 ccc DNA 已整合进人体受感染肝细胞的基因中，若免疫系统无法清除受感染肝细胞，ccc DNA 将长期存在于受感染肝细胞中并不断表达，这也是慢性乙肝难以完全治愈的根本原因。

在复制过程中，除了形成 ccc DNA 外，受感染肝细胞还不断地表达出一系列特定蛋白质，上述蛋白质被人体免疫系统识别为靶抗原（包括 HBeAg（e 抗原）、HBsAg（表面抗原）等），人体免疫系统会启动清除靶抗原的机制，并不断攻击产生靶抗原的受感染肝细胞。通常而言，在不接受抗病毒治疗的情况下，由于受感染肝细胞数量巨大，且持续不断有正常的肝细胞受到感染，且上述靶抗原会进一步抑制人体的免疫系统，导致人体的免疫系统难以及时、有效、全面地清除受感染肝细胞。造成肝脏炎症的持续恶化，最终将导致患者发生肝硬化和肝癌。

（2）两类药物主要治疗机制及特点概述

两类药物的治疗机制及特点存在着显著差异：

根据《慢性乙型肝炎防治指南》（2015年版），慢性乙肝的治疗目标为：最大限度地长期抑制乙肝病毒复制，减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化，达到延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、肝癌及其它并发症的发生，从而改善生活质量和延长生存时间。结合感染乙肝病毒过程，为了实现延缓和减少肝硬化、肝癌的发生风险，慢性乙肝患者的治疗核心机制应包括：

机制①：抑制乙肝病毒复制强度，降低正常肝细胞进一步感染的风险；

机制②：尽可能清除体内受感染的肝细胞，根本上降低 ccc DNA 表达水平，根本上降低恶化为肝硬化、肝癌的风险。

核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 在针对上述治疗机制中具有显著的区别，具体情况如下：

药物	主要针对的上述机制	治疗特点
核苷（酸）类药物	机制①	核苷（酸）类药物主要用于干扰乙肝病毒复制过程，但无法清除受感染肝细胞，肝脏仍可能进一步受损并进展为肝硬化、肝癌，停药后易反弹需长期服药： 核苷（酸）类药物的作用在于干扰乙肝病毒复制过程。因此，核苷（酸）药物能够快速降低血清中的乙肝病毒复制中产生的 DNA 水平（即降低 HBV DNA 水平）。 但由于核苷（酸）类药物无法清除受感染肝细胞，受感染肝细胞还会不断表达 HBsAg 和 HBeAg 等靶抗原，肝脏会进一步受损。此外，停药后，乙肝病毒复制及 ccc DNA 的表达仍会发生反弹，难以实现安全停药，通常需长期服药。
聚乙二醇干扰素 α	机制②	聚乙二醇干扰素 α 主要通过激活人体免疫系统，清除受感染的肝细胞，真正抑制 ccc DNA 的表达，能更大幅度降低肝癌风险，并可实现安全停药： 聚乙二醇干扰素 α 在直接抑制乙肝病毒复制强度方面弱于核苷（酸）类药物，但其通过激活人体免疫系统，清除受感染的肝细胞，真正抑制 cccDNA 的表达，从而根本上降低体内 HBsAg 和 HBeAg 的水平，大幅度降低未来肝癌发生风险。 在降低 HBsAg 和 HBeAg 的水平到一定程度（实现血清学清除甚至转化）后，人体自身免疫系统已能够建立起相对稳定的持续应答，可实现安全停药。

（3） 两类药物在慢性乙肝抗病毒治疗效果差异

聚乙二醇干扰素 α 和核苷（酸）类药物的治疗效果存在显著差异，聚乙二醇干扰素 α 在（1）实现安全停药（2）达到更高的治疗目标以及③大幅度降低患者未来肝癌发生风险上具有显著优势：

《慢性乙型肝炎防治指南》（2015版）明确指出，慢性乙肝抗病毒治疗可达到3个不同的治疗终点，即基本的治疗终点、满意的治疗终点和理想的治疗终点，医生和患者通常将上述治疗终点称为取得“铜牌”、“银牌”和“金牌”。相关研究表明，是否进行抗病毒治疗以及抗病毒治疗后实现的不同治疗终点与患者未来肝癌发生风险紧密相关，更高的治疗终点，尤其是理想的治疗终点将大幅度降低患者的未来肝癌发生风险，而聚乙二醇干扰素 α 和核苷（酸）类药物在实现不同治疗目标方面存在较大差异，在实现安全停药、实现满意的治疗终点甚至理想的治疗终点、大幅度降低未来肝癌发生风险上，通常需要使用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗。具体情况如下：

治疗终点	主要表征	主要的抗病毒治疗方案	能否实现安全停药	5年肝癌发生率
理想的治疗终点 （金牌）	HBsAg（表面抗原）转阴	①聚乙二醇干扰素 α 单药治疗 或②聚乙二醇干扰素 α +核苷（酸）类药物联合治疗	可实现安全停药	1%左右
满意的治疗终点 （银牌）	HBeAg（e抗原）转阴，俗称“小三阳”	①聚乙二醇干扰素 α 单药治疗 或②聚乙二醇干扰素 α +核苷（酸）类药物联合治疗	可考虑安全停药	3.33%
基本的治疗终点 （铜牌）	HBV DNA 转阴	核苷（酸）类药物单药治疗	难以实现安全停药	11.40%
未进行治疗	/	无	/	13.70%

从上表中可以看出，聚乙二醇干扰素 α 和核苷（酸）类药物在实现不同治疗终点方面存在显著差异，核苷（酸）类药物主要治疗目标在于实现基本的治疗终点，但在实现该治疗终点后，难以实现安全停药，停药复发率较高，需长期用药，患者未来的肝癌发生风险仍处于一个较高水平；聚乙二醇干扰素 α 则在实现安全停药、实现满意的治疗终点（HBeAg转阴）甚至理想的治疗终点

（HBsAg 转阴，即临床治愈）上具有显著优势。在实现临床治愈后，患者的 5 年肝癌发生率将大幅度下降至 1%左右，与正常人相似。

综上，根据发行人的说明，尽管聚乙二醇干扰素 α 单价显著高于带量采购后的核苷（酸）类仿制药，但由于两类药物在主要追求的治疗终点方面存在显著差异，聚乙二醇干扰素 α 在实现安全停药和更高治疗终点上具有核苷（酸）类药物不可替代的作用，核苷（酸）类药物 4+7 带量采购导致的核苷酸类药物价格大幅下降并不会对派格宾未来销售形成重大不利影响。

（二）结合目前乙肝治疗领域指南规范、行业共识及实际用药情况，补充说明发行人主要产品派格宾与核苷（酸）类药物是否属于替代竞争关系，联合治疗方案实际占比情况及未来趋势，发行人认为核苷（酸）类药物药价下降将促进派格宾销售持续增加的依据，是否客观谨慎。

1. 从权威防治指南来看，两类药物追求的治疗目标存在显著差异，并一直同时作为指南推荐的一线治疗用药，不属于替代竞争关系

从我国《慢性乙型肝炎防治指南》近年对抗病毒治疗药物的推荐意见历次更新来看，由于核苷（酸）类药物和干扰素类药物在追求的主要治疗终点等方面存在显著差异，核苷（酸）类药物在实现基本的治疗终点（即控制 HBV DNA 复制水平，实现 HBV DNA 转阴）方面具有显著优势，而聚乙二醇干扰素 α 在实现安全停药、实现满意的治疗终点（HBeAg 转阴）甚至理想的治疗目标（HBsAg 转阴，即临床治愈）、更大幅度降低肝癌肝硬化发生概率方面具有显著优势，两者的目标患者人群存在着重大差异。尽管两类药物内部存在产品更迭，但是核苷（酸）类药物和干扰素类药物一直同时作为指南推荐的一线治疗药物，并不属于替代竞争关系，近年指南推荐的一线治疗药物情况如下：

慢性乙型肝炎防治指南版本	一线治疗药物	
	干扰素类药物	核苷（酸）类药物
2005 年	普通干扰素、聚乙二醇干扰素 α	拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦
2010 年	普通干扰素、聚乙二醇干扰素 α	拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定
2015 年	聚乙二醇干扰素 α	恩替卡韦、替诺福韦酯

因此，从权威防治指南来看，由于追求的治疗目标存在显著差异，两类药物不属于替代竞争关系。

2. 从权威防治指南和专家共识来看，在追求慢性乙肝临床治愈这一最高治疗目标中，两类药物的联合具有重大潜力，两类药物不属于替代竞争关系

由于在慢性乙肝抗病毒治疗领域，仅存在干扰素类和核苷（酸）类药物两大类药物，出现突破性进展的药物可能性较小⁸，如何充分、有效地利用上述两类药物的特点，从而提升慢性乙肝患者治疗效果逐渐成为慢性乙肝领域的研究热点。2005 年左右开始，国内外开始了核苷（酸）类药物联合聚乙二醇干扰素 α 治疗的研究，在一系列研究的支撑下，中国、欧洲和美国的权威慢性乙肝防治指南于 2015 年、2017 年和 2018 年相继确认了临床治愈（功能性治愈）的概念。从我国防治指南的更新来看，2005 年和 2010 年版指南并无两类药物联合治疗的相关描述，2015 年版指南更新时已写入截至当时的联合治疗的重要研究成果。2017 年，随着我国和欧美权威防治指南的更新和临床研究的不断深入，对于聚乙二醇干扰素 α 在慢性乙肝治疗方面也有了新的循证医学证据和新的认识，我国更新了《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识》，在该文件中明确指出：对于核苷（酸）类药物经治的患者，在一部分应答人群⁹应用序贯

⁸ 具体内容请参见保荐机构首次反馈回复之“问题 11”之“4 结合国内外尚处于研发阶段或临床阶段的未上市竞争药品，补充披露可预见期间内，乙肝治疗领域是否可能出现突破性进展的药物，导致发行人主要产品市场容量大幅下滑，如慢性丙肝治疗的直接抗病毒药物（DAAs）等”。

⁹ ①HBV DNA 持续低于检测下限且 HBeAg <100 PEIU，序贯联合 Peg-IFN 可实现较高的 HBeAg 血清学转换率。在此基础上根据患者情况可进一步追求 HBsAg 清除；②HBV DNA 低于检测下限，HBsAg <1 500 IU/ml 且 HBeAg 消失，序贯联合 Peg-IFN 可实现较高的 HBsAg 清除率。

/联合聚乙二醇干扰素 α 策略，有机会实现满意甚至理想的治疗终点，从而追求临床治愈。两类药物的联合具有重大潜力，两类药物不属于替代竞争关系。

因此，从权威防治指南和专家共识来看，在追求慢性乙肝临床治愈这一最高治疗目标中，两类药物的联合具有重大潜力，两类药物不属于替代竞争关系。

3. 从实际用药方面来看，现阶段核苷（酸）类药物的使用人数明显超过聚乙二醇干扰素 α ，但若患者希望追求更高的治疗目标，通常需要使用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗，两类药物不属于替代竞争关系

根据广州标点医药信息股份有限公司出具的《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》，2017 年度我国慢性乙肝抗病毒治疗领域药物的整体市场规模为 191.21 亿元：长效干扰素和短效干扰素的市场规模分别为 14.12 亿元和 14.76 亿元，干扰素类药物的市场规模为 28.88 亿元；核苷（酸）类药物的市场规模为 162.33 亿元。核苷（酸）类药物在整个慢性乙肝抗病毒用药的市场占有率为 84.90%，占据了慢性乙肝抗病毒用药的主要市场规模；干扰素类药物占比为 15.10%，其中长效干扰素占比为 7.38%。

从治疗人数上看，按照一个完整治疗周期（48 周）的长效干扰素用药费用为 4 万元（2017 年度）计算，2017 年接受长效干扰素治疗的慢性乙肝患者人数约为 3.53 万人，根据发表于权威医学杂志《柳叶刀·胃肠病与肝脏病学》通过针对全球不同地区的流行病学模型测算的研究，中国大陆约有 3231.50 万人需要接受抗病毒治疗，而接受抗病毒治疗的人数为 350 万人，目前接受长效干扰素治疗的患者人数仅占全部抗病毒治疗人数的 1%左右，核苷（酸）类药物的使用人数明显超过聚乙二醇干扰素 α 。

根据发行人的说明，出现上述情况的主要原因为：一方面，核苷（酸）类药物上市时间较早，均为口服用药，使用便利性较高，不良反应相对较低，在抑制乙肝病毒复制中的作用较为明显，现阶段慢性乙肝抗病毒治疗中核苷（酸）类药物使用量显著高于长效干扰素；另一方面，若患者希望追求更高的

治疗目标，实现安全停药、实现满意的治疗终点甚至理想的治疗终点、大幅度降低未来肝癌发生风险，通常需要使用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗。

因此，尽管核苷（酸）类药物使用量显著高于聚乙二醇干扰素 α ，但自聚乙二醇干扰素 α 应用于慢性乙肝抗病毒治疗以来，一直拥有一定的市场容量，两类药物不属于替代竞争关系。

4. 目前无法取得联合治疗方案实际占比情况，但发行人认为，联合治疗方案将是未来追求慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案

由于聚乙二醇干扰素 α 与核苷（酸）类药物均为处方药，发行人无法取得具体处方情况用以统计分析联合治疗方案在慢性乙肝抗病毒治疗中的占比，目前也未查询到公开发表的文献或数据对联合治疗方案在临床中的占比，但发行人认为，联合治疗方案是目前在实现慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案，是未来慢性乙肝治疗的热点和发展趋势，主要原因如下：

在实现临床治愈的思路和解决方案中，未来行业发展态势主要包括三个方向：方向一是寻找全新靶点突破性药物，方向二是长期核苷（酸）类药物应用后在低表面抗原（HBsAg）条件下，通过停药使部分患者自体免疫清除完成表面抗原清除，方向三是以聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物的治疗¹⁰：

一方面，基于现阶段掌握的信息综合判断，在可预见期间内出现突破性药物可能性较小，另一方面，由于无法解决停药后安全性问题且实现自身免疫清除的患者比例较低，方向二进展缓慢。目前，聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物已成为实现慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案：

在聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物方面，部分国内顶级的肝病专家开展了一系列在实现慢性乙肝临床治愈方面的探索性研究¹¹。上述研究结果

¹⁰ 具体内容请参见招股说明书之“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（5）行业发展态势”。

¹¹ 包括 OSST 研究、New Switch 研究、Anchor 研究、ICURE 研究、Pyramid 研究及香港的陈力元教授的研究，上述研究的具体内容请参见招股说明书之“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（5）行业发展态势”。

显示，聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物的治疗方案大大提高了慢性乙肝患者的临床治愈率，其中部分优势患者更易获得临床治愈。基于上述前瞻性的研究成果，最新的权威的慢性乙肝防治指南和专家共识开始纳入联合治疗的相关内容，并明确联合治疗将在实现满意甚至理想的治疗终点、追求临床治愈的重要意义。根据上述客观事实，发行人认为，联合治疗方案将是未来追求慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案，也是未来慢性乙肝治疗的热点和发展趋势。

5. 未来期间，核苷（酸）类药物仍将为慢性乙肝抗病毒治疗市场的主要用药。随着核苷（酸）类仿制药的价格大幅下降，在一定程度上提升了抗病毒患者在追求更高治疗目标的支付能力；另一方面，核苷（酸）类药物经治患者人数的增加在某种程度上也提高了上述人群在未来为追求更高的治疗目标而连用聚乙二醇干扰素 α 的可能性，上述推论具有客观性，相关推导过程具备谨慎性

随着以 4+7 为代表的带量采购模式在各省、直辖市、自治区的不断实施，以恩替卡韦（ETV）和替诺福韦酯（TDF）的仿制药出现了大幅降价。发行人认为，一方面，上述趋势将使得接受抗病毒治疗的慢性乙肝患者人数将呈现上升趋势，核苷（酸）类药物仍将为慢性乙肝抗病毒治疗市场的主要用药，大部分患者可能仍主要以基本的治疗终点（即控制 HBV DNA 复制水平，实现 HBV DNA 转阴）为追求的主要目标。以基本的治疗终点为主要目标的患者人群一直不是聚乙二醇干扰素 α 治疗的目标人群，因此，核苷（酸）类仿制药价格大幅下降基本不会导致聚乙二醇干扰素 α 市场规模下降；另一方面，随着慢性乙肝临床治愈科学证据的不断完善和相关理念的逐渐深入，作为未来一段期间追求慢性乙肝临床治愈的主要路径，长效干扰素与核苷（酸）类药物联用将拥有较大市场潜力。随着核苷（酸）类仿制药价格大幅下降，一方面，在一定程度上提升了抗病毒患者在追求更高治疗目标的支付能力；另一方面，核苷（酸）类药物经治患者人数的增加在某种程度上也提高了上述人群在未来为追求更高治疗目标而联用聚乙二醇干扰素 α 的可能性。

基于上述逻辑推论，发行人认为，核苷（酸）类仿制药价格大幅下降在一定程度上加快了派格宾序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案的落地，推动了派

格宾销售的持续增加。上述推论是在慢性乙肝权威防治指南、专家共识以及一系列前沿研究的基础上推导得出，上述推论具有客观性，相关推导过程具备谨慎性。

根据发行人的说明，结合目前乙肝治疗领域指南规范、行业共识及实际用药情况，派格宾与核苷（酸）类药物不属于替代竞争关系；联合治疗方案是未来一段时间内追求慢性乙肝临床治愈的主要路径，核苷（酸）类仿制药价格大幅下降在一定程度上将推动派格宾销售的持续增长；上述推论是在慢性乙肝权威防治指南、专家共识以及一系列前沿研究的基础上推导得出，具有客观性，相关推导过程具备谨慎性。

（三）两票制政策以来对发行人销售模式、销售价格、销售费用的变化情况，对发行人单价、收入、业绩的影响。

1. “两票制”政策情况

“两票制”是指药品生产企业到流通企业开一次购销发票，流通企业到医疗机构开一次购销发票，由此药品从生产企业到终端医疗机构全部只开两次发票，旨在规范、压缩药品流通环节，降低药品价格。目前，我国主要省、自治区、直辖市基本都出台了“两票制”实施相关的政策，各省的主要执行时间集中在 2017 年，具体情况如下：

执行时间	执行省份/直辖市
2016 年前	福建
2016 年	陕西、青海
2017 年	安徽、重庆、宁夏、四川、北京、河北、上海、山西、辽宁、黑龙江、吉林、湖南、浙江、内蒙、甘肃、海南、江苏、广西、云南、湖北
2018 年	江西、广东、河南

2. “两票制”对销售模式的影响情况

在两票制实施前，公司即已主要采用“两票制”的方式开展药品销售，两票制实施以来，两票制的实施对公司销售模式影响较小，主要原因包括：

（1）公司药物为处方药，较早便采取了通过自建团队进行专业化学术推广的方式，产品的推广职能主要由发行人自行承担。通常而言，在发行人与终端医院建立了合作意向后，再选择能力较强、资信状况较好的经销商进行配送，基本仅存在一级经销商；

（2）公司药物均为治疗性生物制品，国家税务总局于 2012 年 5 月颁布了《关于药品经营企业销售生物制品有关增值税问题的公告》（国家税务总局公告 2012 年第 20 号）后，多数经销商即选择简易征收按照 3% 的征收率计算缴纳增值税，由于增加开票环节会增加下游经销商的税负成本从而间接增加公司所承担的成本。因此，在报告期前，公司即已在经销渠道进行了扁平化调整，较早便满足了“两票制”的要求。

3. “两票制”政策以来发行人销售价格、销售费用的变化情况，对发行人的影响

（1）“两票制”对发行人销售价格的影响

单位：元/支

产品	2018 年度	2017 年度	2016 年度
派格宾	685.14	692.45	733.88
特尔立	36.57	39.79	38.99
特尔津	21.86	25.52	23.45
特尔康	68.65	72.52	73.13

注：派格宾、特尔立、特尔津、特尔康的数量分别按 180μg/支、75μg/支、75μg/支、1mg/支的标准规格折算。

“两票制”各省的主要执行时间集中在 2017 年。报告期内，发行人的产品价格基本保持稳定，产品价格的波动主要是由于销售省份中标价格的变化、产品内部结构调整、销售终端的差异等原因，两票制实施后对发行人销售价格影响较小。

（2）“两票制”对发行人销售费用的影响

根据公司与经销商签订的年度购销协议书及实际执行情况，发行人产品推广由其自行承担，经销商仅承担配送职能，无需承担市场推广职能。发行人历来注重产品的学术化推广，主要采取通过自建团队的方式对公司产品的药理药效、适应症、使用方法及最新临床研究成果进行专业化学术推广，发行人的市场推广费用均由自身承担，“两票制”实施对发行人的销售费用影响较小。

（3）“两票制”对发行人收入、业绩的影响

“两票制”要求药品从生产企业到终端医疗机构全部只开两次发票，旨在规范、压缩药品流通环节，由于发行人较早便主要采用“两票制”的方式开展药品销售，“两票制”实施后，并未对发行人市场拓展、经营模式、产品单价等造成重大影响，因此，“两票制”对发行人的收入、业绩的影响较小。

（四）说明 4+7 带量采购对发行人未来经营的具体影响，结合相关招投标情况和中标价是否接近或低于成本等，分析是否存在业绩大幅下滑的风险，并做风险提示。

根据 4+7 试点带量采购联合采购办公室发布的《4+7 城市药品集中采购中选品种表》，目前集中采购的 25 个中选药品全部为化学药品，且全部为通过一致性评价的仿制药。与化学药品相比，生物制品有其特殊性，目前暂未有生物制品一致性评价的相关政策出台，现有的带量采购均不涉及生物制品。公司现有上市药物和在研药物均为治疗性生物制品，并不受近期“带量采购”模式的影响，公司亦未参与或计划参与“带量采购”。

在 4+7 带量采购中，以恩替卡韦（ETV）和替诺福韦酯（TDF）的核苷（酸）类仿制药出现了大幅降价，但由于派格宾同核苷（酸）类药物追求的治疗目标存在显著差异，两类药物不属于替代竞争关系，发行人认为 4+7 带量采购导致的核苷（酸）类仿制药大幅降价并不会对发行人未来经营造成重大不利影响。发行人认为，上述降价在未来将可能促进派格宾未来销售的持续增加。具体内容请参见本题之“（二）结合目前乙肝治疗领域指南规范、行业共识及实际用药情况，补充说明发行人主要产品派格宾与核苷（酸）类药物是否属于替代竞争关系，联合治疗方案实际占比情况及未来趋势，发行人认为核苷（酸）类药物药价下降将促

进派格宾销售持续增加的依据，是否客观谨慎。”

（五）发行人不存在业绩大幅下滑的风险

1. 相关招投标情况和中标价是否接近或低于成本

报告期内发行人不存在由于中标价格大幅下降导致接近或低于成本的情况，各产品在报告期内的毛利率情况如下：

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
派格宾	84.55%	83.23%	90.71%
特尔津	86.99%	85.94%	85.53%
特尔康	94.20%	93.48%	93.31%
特尔立	88.51%	87.37%	87.23%

报告期内，发行人各产品毛利率均在 80%以上，发行人对经销商销售的定价原则为参考终端所在省、市级中标/挂网价，以上述招投标价格*（1-配送费率）确定，招投标价格高于发行人销售价格。因此，产品招投标价格均明显高于发行人产品成本，发行人不存在由于中标价格大幅下降导致接近或低于成本的情况。经过上述分析，“两票制”及“4+7 带量采购”对发行人销售模式、销售价格等方面均不产生重大不利影响，因此发行人不存在由于上述因素引起业绩大幅下滑的风险。

经核查，本所律师认为：

（1）入围 4+7 带量采购的核苷（酸）类药物与聚乙二醇干扰素 α 在产品单价上存在较大差异。

（2）尽管聚乙二醇干扰素 α 单价显著高于带量采购后的核苷（酸）类仿制药，但由于两类药物在主要追求的治疗终点方面存在显著差异，目标患者人群也存在着重大差异。核苷（酸）类药物 4+7 带量采购导致的核苷酸类药物价格大幅下降并不会对派格宾未来销售形成重大不利影响。

（3）派格宾与核苷（酸）类药物不属于替代竞争关系。

（4）发行人认为核苷（酸）类药物药价下降将促进派格宾销售持续增加的推论具有客观性，相关推导过程具备谨慎性。

（5）“两票制”、“4+7 带量采购”等政策的实施对发行人的销售单价、收入、业绩不存在重大影响，发行人不存在由于上述因素引起业绩大幅下滑的风险。

三、《第二轮审核问询函》第 6 题

请发行人：……（7）说明历史上是否在其他版块申报过首发上市；……。

请保荐机构、发行人律师、申报会计师详细核查上述事项，并按照要求督促发行人做好信息披露。

另请保荐机构、发行人律师、申报会计师对媒体质疑事项进行核查，发表核查意见。

回复意见：

（一）说明历史上是否在其他版块申报过首发上市

发行人 2002 年曾计划在香港联合交易所的创业板发行 H 股，并于 2002 年 7 月 13 日取得了中国证监会《关于同意厦门特宝生物工程股份有限公司发行境外上市外资股的批复》。后因当时香港创业板的流动性不足，发行人终止了发行 H 股的计划。

（二）媒体质疑事项核查情况

1. 特宝生物招股书财务数据与通化东宝披露数据不符

（1）新京报于 2019 年 3 月 28 日报道了《特宝生物申报科创板：清华硕士携亲家控股财务数据打架》，具体如下：

财务数据“打架” 招股书与通化东宝所披露数据不符

值得注意的是，上市公司通化东宝持有特宝生物 33.94% 的股份。特宝生物 2000 年整体变更为股份公司时，上市公司通化东宝就以 1,989.50 万元的出资额，持有特宝生物 42.24% 的股权。

作为特宝生物的参股股东，通化东宝在定期报告的合并报表中披露了特宝生物的财务状况。但新京报记者发现，特宝生物招股书中的财务数据，与通化东宝的财务数据披露内容有不相符之处。

根据特宝生物公告，2018 年度特宝生物的营业收入为 4.48 亿元，净利润 1,600 万元；2017 年度营业收入为 3.23 亿元，净利润为 516.86 万元；2016 年度的营业收入为 2.8 亿元，净利润为 2,931.41 万元。报告期，特宝生物主营业务毛利率平均值为 87.86%。

通化东宝 2017 年年度报告显示，特宝生物截至 2017 年底的资产规模为 6.43 亿元，2017 年度营业收入为 3.26 亿元、净利润为 1,366.31 万元；2016 年年底的资产规模为 6.429 亿元，2016 年度的营业收入为 2.85 亿元，净利润为 3,660.14 万元。

特宝生物招股书显示，截至 2018 年底，特宝生物的资产总额为 7 亿元，归属于母公司股东的所有者权益为 4.99 亿元。截至 2017 年底，特宝生物的资产总额为 6.37 亿元，归属于母公司所有者权益为 4.8 亿元。

根据通化东宝 2017 年年度报告，特宝生物截至 2017 年底的资产规模为 6.43 亿元。

以此对比，两份财务数据中过，特宝生物在 2016 年、2017 年的营业收入、净利润均有所不同；在 2017 年底对应的资产规模也有所不同。

（2） ipo 观察于 2019 年 4 月 3 日报道了《特宝生物业绩大跌遭投行放弃，改道科创板，财务数据“打架”》，具体如下：

特宝生物成立于 1996 年，至今有 23 年历史，是一家生物医药研发企业，是一家主要从事重组蛋白质及其长效修饰药物研发、生产及销售的国家创新型生物医药企业。

已开发完成 4 个治疗用生物技术产品派格宾、特尔立、特尔津、特尔康，用于病毒性肝炎、恶性肿瘤等疾病的治疗。

2016 年-2018 年，特宝生物的营业收入分别为 2.80 亿元、3.23 亿元、4.48 亿元，净利润分别为 2,931.41 万元、516.86 万元、1,600.29 万元。

其中 2017 年业绩大幅下滑，净利润同比降幅达 82.37%，扣非净利润更是出现-247.79 万元的亏损。

但值得注意的是，上市公司通化东宝持有特宝生物 33.94%的股份，特宝生物属于通化东宝的重要参股子公司，而一般上市公司定期报告的合并报表中都会披露了重要子公司的财务状况。

观察君通过对比发现，上市公司通化东宝定期报告披露的财务数据和特宝生物招股书中的财务数据大相径庭。

通化东宝 2016-2017 年年度报告显示，子公司特宝生物 2016-2017 年度营业收入分别为 2.85 亿元、3.26 亿元，净利润分别为 3660.14 万元、1366.31 万元。

明显和特宝生物自身招股书披露的数据完全不一样，营收相差 300-500 万元，净利润相差 700-800 万元。需要说明一点的是，财务数据的有出入，可能与公司后期调整了会计统计口径有关，在面对科创板发审委的询问函的时候，看公司最终怎么解释。

此外，从上市发行条件来看，特宝生物选择了《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二条第四款的规定标准：“预计市值不低于人民币 30 亿元，且最近一年营业收入不低于人民币 3 亿元。”

（3）北京商报于 2019 年 4 月 16 日报道了《老周侃股：特宝生物闯关科创板的两个疑问》，具体如下：

已问询阶段，不过，公司的财务数据“打架”以及发行市盈率是否合理的问题，可能成为闯关科创板过程中无法回避的问题。

根据特宝生物招股书，公司 2016 年的资产规模和净利润分别为 64,258.10 万元和 2,931.41 万元，2017 年度资产规模和净利润分别为 63,712.15 万元和 516.86 万元。但是这两组数据在其大股东通化东宝的 2016 年报和 2017 年报中却截然不同。根据通化东宝 2016 年和 2017 年年报，特宝生物 2016 年度资产规模和净利润分别为 64,298.40 万元和 3,660.14 万元，2017 年度资产规模和净利润分别 64,334.43 万元和 1,366.31 万元。

当然，财务数据的差异，不排除追溯调整的原因，即原本特宝生物的 2016 年度、2017 年度的利润数据较高，但是在闯关科创板之前，由于包括但不限于财务核查等原因特宝生物选择追溯调低了财务数据。但即便如此，也需要给监管层一个合理的解释，毕竟财务数据“打架”并非小事。

（4） 核查情况

关于特宝生物招股书财务数据与通化东宝所披露数据不符，本所律师查阅了通化东宝年报数据、特宝生物审计报告、关于原始财务报表与申报财务报表差异的审核报告等，具体说明如下：

1) 收入

单位：万元

项目	2017 年	2016 年
特宝生物	32,308.15	28,037.05
通化东宝	32,632.70	28,558.48
差异	-324.56	-521.42

2) 净利润

单位：万元

项目	2017 年	2016 年
特宝生物	516.86	2,931.41
通化东宝	1,366.31	3,660.14
差异	-849.45	-728.73

3) 资产

单位：万元

项目	2017 年	2016 年
特宝生物	63,712.15	64,258.10
通化东宝	64,334.43	64,298.40
差异	-622.28	-40.29

4）归属母公司的所有者权益

单位：万元

项目	2017 年	2016 年
特宝生物	48,325.67	47,808.81
通化东宝	50,006.19	48,639.88
差异	-1,680.52	-831.07

本所律师经核查后认为，特宝生物招股书财务数据与通化东宝所披露数据不符，主要系申报会计师对申报期财务数据进行了审计调整，申报会计师已出具关于原始财务报表与申报财务报表差异的审核报告。

除了上述事项外，其他媒体关注事项详见招股书和保荐机构问询回复的相关披露内容。

四、《第二轮审核问询函》第7题

关于伯赛基因：

根据问询回复，2013年3月20日，特宝生物收购伯赛基因85.71%股权，经厦门乾元资产评估与房地产估价有限责任公司评估，该等股权的评估值为7,587.15万元，实际作价3,600万元。

请发行人说明：（1）伯赛基因设立时孙黎作价400万元的两项专有技术定价是否公允，是否属于职务发明，上述专有技术的实际使用情况，发行人收购伯赛基因后两项专有技术的去向；（2）相关收购的会计处理情况；（3）2012年5月除特宝生物外的其他股东以每股5元增资，2013年3月特宝生物以实收资本收购伯赛基因股东所持的股权的原因及合理性，自然人股东是否均为发行人员工，收购价格大幅低于评估价格的原因及合理性，是否符合税收缴纳的相关规范，是否已履行必备的决策程序，相关价款是否实际支付。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

（一）伯赛基因设立时孙黎作价400万元的两项专有技术定价是否公允，是否属于职务发明，上述专有技术的实际使用情况，发行人收购伯赛基因后两项专有技术的去向；

1. 孙黎用于出资的专有技术定价是否公允

2002年1月，特宝生物、英才地产、孙黎共同设立了伯赛基因，其中孙黎技术出资的出资额为400万元，出资技术为利用甲醇营养型酵母菌分泌表达重组人生长激素（rhGH）（以下简称“rhGH”）和重组人白细胞介素-2（rhIL-2）（以下简称“rhIL-2”）两项药物技术。

厦门联盟资产评估事务所有限公司采用市价比较法对该两项技术进行了评估，并于2002年1月21日出具了厦联盟评报字（2002）第001号《专有技术

资产评估报告书》，认定该两项技术于 2001 年 12 月 31 日的评估值为 400 万元。

伯赛基因设立时的全体股东签署了公司章程，在章程中明确约定孙黎技术出资的出资额为 400 万元。

孙黎用于出资的技术根据公司法的要求进行了资产评估，出资额不高于评估值，所有股东均认可该出资额，出资事项明确载入全体股东签署的公司章程，定价公允。

2. 专有技术是否属于职务发明

作为长沙海特的主要股东之一，孙黎通过设计、组织和合作等方式，运用酵母表达系统，利用长沙海特的相关设施和条件，开发 rhIL-2 和 rhGH 相关酵母生产技术。特宝有限当时主要从事 rhGM-CSF、rhG-CSF、rhIL-11 等三个以大肠杆菌作为表达系统的药品研发，不涉及酵母表达系统的 rhIL-2 和 rhGH 的相关研发工作。根据特宝有限与孙黎于 1996 年 10 月签署的协议，因孙黎自身对于酵母表达系统的 rhIL-2 和 rhGH 已有一定的研发基础，特宝有限同意孙黎继续从事该两项药物技术相关的兼职研发工作，研发成果归孙黎所有，除此之外，不得从事其他兼职研发工作，否则所有的研发成果均应归属于特宝有限。长沙海特于 2002 年 1 月出具确认函，确认孙黎对利用酵母菌分泌表达重组人生长激素（rhGH）和重组人白细胞介素-2（rhIL-2）两项生物技术享有所有权，同意孙黎将该两项技术用于对伯赛基因的出资。根据英才地产于 2019 年 5 月 20 日出具的说明，其在参与设立伯赛基因时知悉孙黎技术出资的相关情况，并查阅了长沙海特出具的确认函和孙黎与特宝有限签署的协议，对技术出资的方式予以认可，自技术出资时起至今，不存在与技术出资有关的任何纠纷和潜在纠纷。

基于上述，本所律师认为，孙黎用于出资的专有技术不属于职务发明，设立时的全体股东签署了公司章程，全体股东均对技术出资不存在任何异议，也不存在任何纠纷和潜在纠纷。

3. 专有技术的使用情况、发行人收购伯赛基因后两项专有技术的去向

发行人于 2013 年收购伯赛基因 85.71% 股权从而持有 100% 股权，该两项专有技术均归属于伯赛基因所有。伯赛基因取得 rhIL-2 和 rhGH 两项药物的技术后，将其应用于药物开发，具体应用情况如下表所示：

技术	实际使用情况
rhGH	2005 年，申请注射用重组人生长激素（剂型：冻干粉针，规格：1.5mg/支）的新药临床研究；2007 年，取得药物临床试验批件（批件号：2007L01223）。
	2008 年，共同申请 Y 型 PEG 化重组人生长激素注射液的新药临床研究（剂型：注射液，规格：2.0mg/支）；2010 年，取得药物临床试验批件（批件号：2010L01901）。
rhIL-2	2005 年，共同申请重组人白细胞介素-2 注射液（剂型：注射剂，规格：300 万 IU/支）的新药临床研究；2007 年，取得药物临床试验批件（批件号：2007L01488）。
	2014 年，立项开展 ACT60（一种糖皮质激素及 IL2 类激动剂的联合用药组合）药物开发，开展针对过敏性疾病等免疫相关疾病的应用研究方向，为疾病治疗提供可能的便捷手段和新治疗方案。

（二）2012 年 5 月除特宝生物外的其他股东以每股 5 元增资，2013 年 3 月特宝生物以实收资本收购伯赛基因股东所持的股权的原因及合理性，自然人股东是否均为发行人员工，收购价格大幅低于评估价格的原因及合理性，是否符合税收缴纳的相关规范，是否已履行必备的决策程序，相关价款是否实际支付。

1. 2013 年 3 月特宝生物以实收资本收购伯赛基因股东所持的股权的原因及合理性

2013 年特宝生物收购伯赛基因的股权价格是以双方的净资产为基础作价的。在评估基准日 2012 年 11 月 30 日，特宝生物的每股净资产为 2.03 元，伯赛基因的每股净资产为 2.06 元，双方每股净资产的价值相当。特宝生物按照伯赛基因实收资本 1:1 的比例收购伯赛基因的股权，收购价格具有合理性。

2. 自然人股东是否均为发行人员工

伯赛基因的自然人股东中除杨英、李一奎和王君业不是发行人员工外（上述三人为发行人股东、董事），其余自然人均是发行人的员工。

3. 收购价格大幅低于评估价格的原因及合理性，是否符合税收缴纳的相关规范，是否已履行必备的决策程序，相关价款是否实际支付

2013年2月25日，厦门乾元资产评估与房地产估价有限责任公司采用成本法对伯赛基因截至2012年11月30日的净资产进行了评估，评估值为8,852.12万元，相应投入特宝生物的伯赛基因85.71%的股权所对应的评估值为7,587.15万元。伯赛基因的股东投入伯赛基因85.71%股权的计税基础为7,600万元，上述85.71%的股权的公允价值7,587.15万元低于计税基础7,600万元。特宝生物收购伯赛基因的股权，双方是以净资产价值进行等值股权交换的，在换股过程中不存在增值或者是以明显偏低的价格转让股权的情形。2013年3月20日，特宝生物股东大会作出决议：同意增加注册资本3,600万元，由通化东宝及38位自然人以其合计持有的伯赛基因85.71%的股权作为出资进行认缴；上述股权出资作价3,600万元。此次股权出资后，特宝生物持有伯赛基因100%的股权。特宝生物收购伯赛基因已经履行必备的决策程序。双方的股权交换已于2013年3月进行了工商登记，完成了股权的交割，相关对价已经实际支付。

本所律师认为，特宝生物收购伯赛基因股权的收购价格具有合理性，符合税收缴纳的相关规范，已履行必备的决策程序。

五、《第二轮审核问询函》第9题

关于市场前景：

请发行人：（1）补充披露报告期内历年聚乙二醇长效干扰素较核苷（酸）类药物的市场份额情况，是否严重小于恩替卡韦等主流产品，是否存在市场份额逐年下降的趋势；（2）详细披露聚乙二醇长效干扰素的流感样症候、血液系统副作用、精神方面、脏器等等各方面的副作用，并对比恩替卡韦等药物的副作用，补充披露上述情况与其市场份额结构之间的关系；（3）补充披露血清转换、血清清除与产生抗体和治愈之间的关系，与副作用相比是否具有重大意义；（4）结合恩替卡韦带量采购的中标情况、派格宾与恩替卡韦的产品差异及替代性、两类药物疗效差异及适用人群、主流治疗方法的选择等一系列因素，进一步披露该药物大幅降价对发行人的销售是否产生重大不利影响；（5）结合上述情况，补充披露相关药物的未来市场前景，是否存在业绩下滑的风险，做好风险提示及重大事项提示；发行人的信息披露是否存在重大遗漏或误导性陈述。

请发行人说明公司的长效药物平台均采用 Y 型聚乙二醇平台，是否可能面临该技术平台不适合所有重组蛋白药物的风险，或竞争对手可能开发出性能更加优良的长效化技术平台的风险。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

（一）补充披露报告期内历年聚乙二醇长效干扰素较核苷（酸）类药物的市场份额情况，是否严重小于恩替卡韦等主流产品，是否存在市场份额逐年下降的趋势

根据广州标点医药信息股份有限公司出具的《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》，我国 2014 年-2017 年聚乙二醇长效干扰素 α 较核苷（酸）类药物的市场份额情况如下：

单位：亿元

年度	抗病毒药物整体市场 ¹²		聚乙二醇干扰素 α		核苷（酸）类药物	
	市场规模	占比	市场规模	占比	市场规模	占比
2017 年	191.21	100.00%	14.12	7.38%	162.33	84.90%
2016 年	185.77	100.00%	15.04	8.10%	157.50	84.78%
2015 年	183.06	100.00%	22.94	12.53%	147.13	80.37%
2014 年	167.06	100.00%	23.83	14.26%	131.59	78.77%

2017 年，核苷（酸）类药物在慢性乙肝抗病毒药物整体市场份额占比为 84.90%，聚乙二醇干扰素 α 市场份额占比为 7.38%，聚乙二醇干扰素 α 在慢性乙肝抗病毒用药市场份额占比显著小于核苷（酸）类药物，相关原因请参见本补充法律意见书“《第二轮审核问询函》第 3 题”之“（二）结合目前乙肝治疗领域指南规范、行业共识及实际用药情况，补充说明发行人主要产品派格宾与核苷（酸）类药物是否属于替代竞争关系，联合治疗方案实际占比情况及未来趋势，发行人认为核苷（酸）类药物药价下降将促进派格宾销售持续增加的依据，是否客观谨慎。”

2014 年-2017 年，长效干扰素在慢性乙肝抗病毒药物整体市场份额占比呈现逐年下降趋势，其中在 2015 年-2016 年间出现了大幅下滑，由 2015 年的 12.53% 下降至 2016 年的 8.10%。导致上述情况的主要原因系 2013 年前，长效干扰素除用于慢性乙肝的抗病毒治疗外，其联合利巴韦林还是唯一的慢性丙型肝炎推荐治疗方案。2013 年起，多种慢性丙肝治疗的直接抗病毒药物

（DAAs）相继问世，上述药物为口服用药、使用方便且疗效显著，自上市以来引发慢性丙肝抗病毒药物市场发生了较大变化，直接导致 2015 年-2016 年间我国用于慢性丙肝治疗的长效干扰素市场出现大幅度下降。2016 年-2017 年，长效干扰素市场逐渐企稳，接受长效干扰素治疗的患者已逐渐以慢性乙肝患者为主。

（二）详细披露聚乙二醇长效干扰素的流感样症候、血液系统副作用、精

¹² 包含聚乙二醇干扰素 α 、短效干扰素、核苷（酸）类药物

神方面、脏器等等各方面的负作用，并对比恩替卡韦等药物的负作用，补充披露上述情况与其市场份额结构之间的关系

1. 聚乙二醇干扰素 α 的副作用（不良反应）情况

根据派格宾慢性乙肝 III 期临床试验的安全性分析结果，派格宾发生的主要不良反应（派格宾 48 周，慢性乙肝成年患者发生率 $\geq 10\%$ 的不良反应）包括流感样症状、血液及淋巴系统症状、皮肤样症状、消化系统症状及代谢相关症状，具体情况如下：

主要不良反应类型	不良反应数量和比例（n=538）
流感样症状	
发热	411（76%）
乏力	278（52%）
头痛	217（40%）
肌痛	172（32%）
食欲下降	132（25%）
头晕	129（24%）
畏寒	65（12%）
恶心	66（12%）
关节痛	59（11%）
血液及淋巴系统	
嗜中性粒细胞计数降低	117（22%）
丙氨酸氨基转移酶升高	92（17%）
皮肤样症状	
脱发	148（28%）
消化系统症状	
牙龈出血	64（12%）
代谢相关	
体重下降 $\geq 10\%$	82（16%）

注：体重下降为用药 48 周时体重与基线对比体重下降 $\geq 10\%$ ，48 周有体重数据为 513 例。

其他发生率在 1%-10% 的不良反应还包括精神和部分脏器方面，如：

（1）精神方面不良反应：失眠、嗜睡、睡眠质量差、味觉障碍、记忆损害、感觉减退、困倦、烦躁不安、愤怒、情绪改变、抑郁、倦怠等；

（2）脏器方面不良反应：心悸、耳鸣、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、眼睛不适、腹部不适、鼻咽炎、咽炎、咳嗽、皮疹、瘙痒等。

2. 核苷（酸）类药物的副作用（不良反应）情况

《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版）推荐的其他两个一线治疗药物为恩替卡韦、替诺福韦酯，上述两类药物的原研药博路定恩替卡韦（博路定）、替诺福韦酯韦瑞德（韦瑞德）的主要不良反应包括情况如下：

药物名称	不良反应情况
博路定（恩替卡韦）	2 年恩替卡韦治疗的主要不良反应为疲劳，头痛，腹泻，恶心，失眠等，但发生率均低于 2%。
替诺福韦酯（韦瑞德）	48 周替诺福韦酯治疗的主要不良反应为恶心（8%），腹痛，腹泻，头痛，头晕，乏力，鼻咽炎，背痛和皮疹（>5%）。另外在上市后还发现了乳酸性酸中毒、肾功能损害和骨矿物质密度下降等不良反应。

3. 相关副作用（不良反应）情况与两类药物市场份额结构之间的关系

不良反应较多是聚乙二醇干扰素 α 在慢性乙肝抗病毒用药市场份额占比显著小于核苷（酸）类药物的主要原因之一，此外，导致上述情况的其他主要原因还包括：

（1）核苷（酸）类药物均为口服用药，使用便利性高；

（2）核苷（酸）类药物难以实现安全停药，需长期服药，个体累计用药量显著高于聚乙二醇干扰素 α ；

（3）核苷（酸）类药物在抑制乙肝病毒复制中的作用较为明显，能够实现基本的治疗终点；

（4）部分患者对药物价格较为敏感，而聚乙二醇干扰素 α 的用药成本相对较高。

（三）补充披露血清转换、血清清除与产生抗体和治愈之间的关系，与副作用相比是否具有重大意义

1. 补充披露血清转换、血清清除与产生抗体和治愈之间的关系

血清转换、血清清除、抗体产生等均属于慢性乙肝血清学检测指标中的相关概念。在国内，慢性乙肝血清学检测指标通常被称为“两对半”，包括 2 对相对应的指标（①表面抗原（HBsAg）和表面抗体（HBsAb）；②e 抗原（HBeAg）和 e 抗体（HBeAb））及 1 个单独的指标（核心抗体（HBcAb））。其中，2 对相对应的指标是血清学检测最为重要的指标。

此外，乙肝病毒 DNA 水平（HBV DNA）也属于较为主要的检测指标，上述相关概念的基本情况和关系如下：

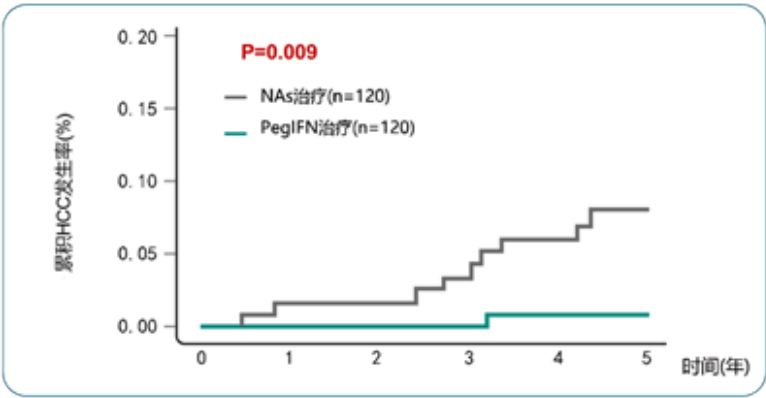
相关概念	情形	具体含义和关系	对应的治疗终点/俗称
抗原	/	在慢性乙肝中，抗原主要包括 e 抗原（HBeAg）和表面抗原（HBsAg）等，上述物质均为受感染肝细胞表达的蛋白质。	/
产生抗体	/	抗体是指由于抗原的刺激而产生的具有保护作用的蛋白质。患者受表面抗原刺激后会产生表面抗体，受 e 抗原刺激后会产生 e 抗体。	/
血清清除	A	在血清学检测中，患者表面抗原由阳性转换为阴性，称为表面抗原血清清除，说明患者体内表面抗原表达水平较低。	理想的治疗终点（即临床治愈，金牌）
	B	在血清学检测中，患者 e 抗原由阳性转换为阴性，称为 e 抗原血清清除，说明患者体内 e 抗原表达水平较低。	实现满意的治疗终点条件之一
血清转换	C	在血清学检测中，在满足情形 A 的同时，检测出患者产生超过 10mIU/mL 水平的表面抗体（即“表面抗体由阴性转为阳性”），称为实现表面抗原血清学转换。	理想的治疗终点（即临床治愈，金牌）

		通常而言，较情形 A，实现表面抗原血清学转换意味着患者针对表面抗原的免疫能力较强。	
	D	在血清学检测中，在满足情形 B 的同时，检测出患者产生超过 1 S/CO 水平的 e 抗体（即“e 抗体由阴性转为阳性”），称为实现 e 抗原血清学转换。 通常而言，较情形 B，实现 e 抗原血清学转换意味着患者针对 e 抗原的免疫能力较强。	满意的治疗终点（俗称“大三阳转小三阳”，银牌）
HBV DNA 转阴	E	判断感染后乙肝病毒的复制强度，转阴意味着乙肝病毒的复制强度较弱。	基本的治疗终点（铜牌）

2. 与副作用相比是否具有重大意义

一方面，尽管使用聚乙二醇干扰素 α 治疗不良反应相对较大，但在实现(1)安全停药(2)更高治疗目标及(3)降低肝癌风险方面，具有核苷（酸）类药物不可替代的作用¹³，与副作用相比具有重大意义：

现有研究表明¹⁴，与核苷（酸）类药物相比，使用聚乙二醇干扰素 α 治疗的慢性乙肝患者进一步降低了约 90%的肝癌发生风险。



¹³ 具体内容请参见保荐机构反馈回复之“问题 3”之“（一）主要核苷（酸）类药物如恩替卡韦药价的下降幅度，目前定价水平及可比疗程内与发行人的比较情况，是否与发行人主要产品派格宾在价格上存在重大差异，是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，如有，请做重大事项提示”。

¹⁴ Kuang-Hao Liang, Chao-wei Hsu, Ming-Ling Chang, et al, Peginterferon is superior to nucleos(t)ide analogs for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B, Journal of Infectious Diseases Advance Access published November 17, 2015.

图：聚乙二醇干扰素 α 治疗较核苷（酸）类药物显著降低 90% 肝癌发生风险

另一方面，聚乙二醇干扰素 α 用药后的主要不良反应集中在流感样症状、皮肤样症状及血液淋巴系统等方面，常见不良反应程度相对轻微，且主要与人体免疫调节机制有关，均为可控的不良反应。在临床实践中，随着治疗时间的增加，多数患者用药后流感样症状等不良反应会逐渐缓解甚至消失。

《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版）明确提出“对于部分适合的患者应尽可能追求慢性乙肝的临床治愈”，在实现满意的治疗终点和理想的治疗终点（即临床治愈）方面，通常需要使用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗。

综上，尽管聚乙二醇干扰素 α 的副作用（不良反应）相对较大，但在实现更高的治疗目标上，使用聚乙二醇干扰素 α 进行抗病毒治疗仍具有重大意义。

（四）结合恩替卡韦带量采购的中标情况、派格宾与恩替卡韦的产品差异及替代性、两类药物疗效差异及适用人群、主流治疗方法的选择等一系列因素，进一步披露该药物大幅降价对发行人的销售是否产生重大不利影响

一方面，两类药物治疗所追求的目标存在显著差异，两者目标患者人群也存在重大差异，另一方面，两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义，两类药物并不存在替代竞争关系。发行人认为，带量采购后核苷（酸）类仿制药价格的大幅下降不会对发行人的销售产生重大不利影响。

1. 两类药物治疗所追求的目标存在显著差异

随着以 4+7 为代表的带量采购模式在各省、直辖市、自治区的不断实施，恩替卡韦（ETV）和替诺福韦酯（TDF）的仿制药出现了大幅降价，平均降幅超过 90%，目前 1 年的治疗费用约在 200 元左右，显著低于聚乙二醇干扰素 α 相同周期下的治疗费用。但结合最新的权威慢性乙肝防治指南和专家共识，聚乙二醇干扰素 α 在实现不同治疗目标方面显著不同于核苷（酸）类药物：

1) 核苷（酸）类药物主要治疗目标在于实现基本的治疗终点，但在实现该治疗终点后，难以实现安全停药，停药复发率较高，需长期用药，患者未来的肝癌发生风险仍处于一个较高水平；

2) 聚乙二醇干扰素 α 则在实现安全停药、实现满意的治疗终点（HBeAg 转阴）甚至理想的治疗终点（HBsAg 转阴，即临床治愈）上具有显著优势。

因此，若患者不存在特殊的情况（例如，慢性乙肝肝硬化患者、肝衰竭患者、肝移植患者等），且为了达到更高的治疗目标，实现安全停药、实现满意的治疗终点甚至理想的治疗终点、大幅度降低未来肝癌发生风险，患者通常需要使用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗。

2. 两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义

根据发行人的说明，在实现临床治愈后，患者的 5 年肝癌发生率将大幅度下降至 1% 左右，与正常人相似，具有极大的远期获益，因此，《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版）明确提出“对于部分适合的患者应尽可能追求慢性乙肝的临床治愈”，临床治愈成为现阶段慢性乙肝患者追求的最高治疗目标。

近期一系列研究表明，两类药物联合的治疗策略可以提高慢性乙肝患者 HBsAg 的清除率，特别是部分优势患者治疗效果更显著，该方案也是目前实现慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案。《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识》（2017 年版）明确指出：对于核苷（酸）类药物经治的患者，在一部分应答人群¹⁵应用序贯/联合聚乙二醇干扰素 α 策略，有机会实现满意甚至理想的治疗终点，从而追求临床治愈。因此，两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义。

综上，从药物的使用人数和目前市场规模来看，核苷（酸）类药物显著超过聚乙二醇干扰素 α ，但由于两类药物治疗所追求的目标存在显著差异，且两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义，发行人认为，随着核苷（酸）类仿制药价格大幅下降，一方面，在一定程度上提升了抗病毒患者在追求更高治疗目标的支付能力；另一方面，核苷（酸）类药物经治患者人数的增

¹⁵ ①HBV DNA 持续低于检测下限且 HBeAg < 100 PEIU，序贯联合 Peg-IFN 可实现较高的 HBeAg 血清学转换率。在此基础上根据患者情况可进一步追求 HBsAg 清除；②HBV DNA 低于检测下限，HBsAg < 1 500 IU/ml 且 HBeAg 消失，序贯联合 Peg-IFN 可实现较高的 HBsAg 清除率。

加在某种程度上也提高了上述人群在未来为追求更高治疗目标而联用聚乙二醇干扰素 α 的可能性。

（五）结合上述情况，补充披露相关药物的未来市场前景，是否存在业绩下滑的风险，做好风险提示及重大事项提示；发行人的信息披露是否存在重大遗漏或误导性陈述。

基于上述原因，发行人认为，核苷（酸）类药物与聚乙二醇干扰素 α 并不属于替代竞争关系，核苷（酸）仿制药价格大幅下降并不会导致派格宾发生销售业绩下滑的风险。基于两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义，随着核苷（酸）类仿制药价格大幅下降，在一定程度上加快了派格宾序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案的落地，推动了派格宾销售的持续增加。

发行人认为，派格宾具有良好的市场前景，主要原因包括：

1. 根据发表于权威医学杂志《柳叶刀·胃肠病与肝脏病学》通过针对全球不同地区的流行病学模型测算的研究，中国大陆约有 3231.50 万人需要接受抗病毒治疗，而接受抗病毒治疗的人数为 350 万人，接受治疗的比例仅为 11%。此外，近年来我国每年报告的乙型肝炎发病数均接近或超过 100 万，未来期间仍有大量的慢性乙肝患者需要接受抗病毒治疗。

2. 随着慢性乙肝临床治愈科学证据的不断完善和相关理念的逐渐深入，作为未来一段期间追求慢性乙肝临床治愈的主要路径，派格宾与核苷（酸）类药物联合用药将拥有较大市场潜力。

根据发行人的说明，发行人披露的信息来源情况如下：

1. 核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 的药物信息和行业趋势主要来自于最新的慢性乙肝治疗领域权威指南、专家共识、近期国内部分顶级肝病专家开展的一系列探索性研究的结论、派格宾的临床试验结果以及该领域公开发表的文献等，相关内容权威、客观、真实，发行人披露的信息并不存在重大遗漏或误导性陈述。

2. 核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 的市场数据主要来自于广州标点医药信息股份有限公司出具的研究报告《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》，该公司系国内较为知名的医药经济信息提供方，申报国内 IPO 的医药企业披露的招股说明书中已有多家引用该公司的信息数据。发行人认为相关数据客观、真实，发行人披露的信息并不存在重大遗漏或误导性陈述。

发行人已在招股说明书之“重大事项提示”中对核苷（酸）仿制药大幅下降的相关情况进行补充披露，并在“第六节 业务与技术”中进行了补充披露。

（六）请发行人说明公司的长效药物平台均采用 Y 型聚乙二醇平台，是否可能面临该技术平台不适合所有重组蛋白药物的风险

1. 发行人的长效药物平台并非均采用 Y 型聚乙二醇平台

发行人的长效药物平台并不局限于采用 Y 型聚乙二醇（YPEG）作为活性修饰剂，而是根据所修饰药物特点选择合适的活性修饰剂进行长效化开发。以 ACT50 为例，公司根据该蛋白质药物的特点进行慎重评估和科学论证后，选择了其他类型的聚乙二醇作为 PEG 活性修饰剂。

2. 发行人的长效药物平台并不适合所有重组蛋白质

由于不同重组蛋白质药物性质差异极大，一方面，并非全部的重组蛋白质药物均适合聚乙二醇修饰，另一方面，在聚乙二醇长效化修饰中，PEG 活性修饰剂相当于该平台技术中进行长效化修饰的“原材料”，选择不同的 PEG 活性修饰剂进行修饰与药物特点紧密相关，需进行详细的科学论证，因此，Y 型聚乙二醇无法针对所有重组蛋白质药物进行修饰。

发行人选择 Y 型聚乙二醇（YPEG）对 rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a,2b) 等重组蛋白质药物进行修饰，是在对修饰后药物体外活性、免疫原性、进入体内的分布、代谢特点以及临床需求等在内的一系列重要因素进行慎重评估和科学论证后作出的。派格宾的获批上市以及 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 的相关临床试验结果表明，发行人选择 Y 型聚乙二醇（YPEG）对上述药物进行修饰是较为合适的，也基本验证了早期药物开发阶段的判断。

综上，选择何种蛋白质药物进行开发以及如何进行开发依靠的是发行人对重组蛋白质药物的整体科学判断，发行人并未计划利用自身的长效药物平台对所有重组蛋白质药物进行修饰。因此，不存在由此而产生的重组蛋白质药物技术开发风险。

（七）是否存在竞争对手可能开发除性能更加优良的长效化技术平台的风险

重组蛋白质药物的长效化技术，除 PEG 化修饰外，主要还包括糖基化、融合蛋白¹⁶、微囊化等，具体情况如下：

（1）糖基化糖链序列复杂，目前的检测分析手段有限，检测分析难度较大，不利于药物的质控。

（2）融合蛋白技术存在较为严重的免疫原性风险，可能影响药物的疗效和安全性。

（3）微囊化技术可实现缓释/控释目的，但制备工艺比较复杂，存在较难克服重组蛋白质原药免疫原性高的缺陷，并且微囊化效率和药物释放效率波动大，存在突释的风险。

PEG 生物亲和性较好，不但可以改善蛋白质药物的药代动力学特性，减少给药频度，提高疗效，而且还可以降低蛋白质药物的免疫原性，有利于保障药物疗效、提高安全性；在部分蛋白质药物，从修饰机理和影响机制看，PEG 化修饰具有显著优势。

目前，全球已有 10 个以上 PEG 化长效蛋白质药物获批上市，PEG 化修饰技术是目前主流的重组蛋白质药物长效化修饰技术。相较而言，其它长效化修饰技术在较长的一段时期内很难取代 PEG 化修饰技术。

就发行人的聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术而言，目前已有 5 个聚乙二醇重组蛋白质药物获批临床，注册分类均为 1 类，申报临床数量排名全国第一，

¹⁶ 如引入抗体 Fc 片段、融合人血清白蛋白

该技术成熟性较高，代表性产品水准达到甚至超过国际水平¹⁷，结合现有的情况来看，发行人认为，短期内暂不存在竞争对手开发出性能更加优良的长效化技术平台的风险。

综上，根据发行人的说明，本所律师认为：

（1）目前，聚乙二醇干扰素 α 在慢性乙肝抗病毒用药市场份额占比显著小于核苷（酸）类药物。

（2）尽管聚乙二醇干扰素 α 的副作用（不良反应）相对较大，但在实现更高的治疗目标上，使用聚乙二醇干扰素 α 进行抗病毒治疗仍具有重大意义。

（3）随着核苷（酸）类仿制药价格大幅下降，一方面，在一定程度上提升了抗病毒患者在追求更高治疗目标的支付能力；另一方面，核苷（酸）类药物经治患者人数的增加在某种程度上也提高了上述人群在未来为追求更高治疗目标而联用聚乙二醇干扰素 α 的可能性。

（4）一方面，两类药物治疗所追求的目标存在显著差异，两者目标患者人群也存在重大差异，另一方面，两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义，两类药物并不存在替代竞争关系。综上，带量采购后核苷（酸）类仿制药价格的大幅下降不会对发行人的销售产生重大不利影响。

（5）派格宾具有良好的市场前景，不存在业绩下滑的风险，相关信息披露不存在重大遗漏或误导性陈述。

（6）发行人的长效药物平台并不适用于所有重组蛋白药物，短期内不存在竞争对手开发出性能更加优良的长效化技术平台的风险。

¹⁷ 具体参见首轮反馈回复之“问题 9”之“（二）结合《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》（以下简称“科创板招股说明书格式准则”）第五十四条的规定，充分披露发行人现有核心技术中能够衡量发行人核心竞争力或技术实力的关键指标、具体表征及与可比公司的比较情况等，发行人应使用易于投资者理解的语言及数据充分分析其核心技术的先进性，在境内与境外发展水平中所处的位置”。

六、《第二轮审核问询函》第 10 题

关于其他三种抗肿瘤疾病生物药物：

请发行人：（1）补充披露相关药物的具体上市时间、是否为早期仿制药、目前属于第几代产品、较相关国际主流药品之间的代差、药效、不良反应等方面的差异和价格差异；（2）结合报告期内上述产品的市场占有率不高等情况，补充披露相关药品的具体竞争优势，以及是否具有先进性；（3）补充披露目前的生物防治药物是否需要完成一致性评价或类似评价。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

（一）补充披露相关药物的具体上市时间、是否为早期仿制药、目前属于第几代产品、较相关国际主流药品之间的代差、药效、不良反应等方面的差异和价格差异

发行人现有 3 个上市的肿瘤治疗相关造血生长因子药物的上市时间、是否为早期仿制药、目前属于第几代产品，较相关国际主流药品之间代差、药效、不良反应等方面的差异和价格差异情况如下：

相关情况	特尔立	特尔津	特尔康
上市时间	1997 年	1999 年	2005 年
是否属于仿制药	上述药物均为生物制品，不属于仿制药 ¹⁸ 。		
属于第几代产品	第一代 rhGM-CSF 药物	第一代 rhG-CSF 药物	第一代 rhIL-11 药物

¹⁸ 具体内容参见本反馈回复“问题 1”之“（一）活性修饰剂的主要作用，PEG、YPEG 及其他分支 PEG 活性修饰剂的主要差异，发行人主要产品派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰液的在研药品的主要创新点，是否均主要依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品，是否存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险，发行人通过 YPEG 结构研发的药品在适应症、主要疗效、核心指标上是否与现有药品相同，发行人现有及在研药品是否属于仿制药；”。

相关情况	特尔立	特尔津	特尔康
较相关国际主流药品之间的代差	目前 rhGM-CSF 不存在长效化制剂，特尔立与主流药品均属于同代产品，原研药物为 Leukine	目前，rhG-CSF 存在两代产品，可分为短效制剂和长效制剂。国际上原研短效制剂和长效制剂为安进（Amgen）的 Neupogen 和 Neulasta，两者均为国际主流药品。 特尔津与 Neulasta 存在代差，与 Neupogen 无代差。	目前 rhIL-11 不存在长效化制剂，特尔康与主流药品均属于同代产品，原研药物为 Neumega
较相关国际主流药品的药效差异	类似，无明显差异	特尔津在药效方面与短效原研药 Neupogen 类似，无明显差异； Neulasta 在主要疗效指标中性粒细胞减少性发热症（FN）的发生率上优于短效制剂（含 Neupogen、特尔津），存在明显差异。	类似，无明显差异
较相关国际主流药品的不良反应差异	类似	类似	类似
价格差异	特尔立（150 μg）：73.10 元/针（2018 年平均价格）； Leukine 未在国内销售，其在美国的价格约为 1,900 元/针（250 μg，275.50 美元）。 国际主流药品销售单价显著高于特尔立。	特尔津（300 μg）：129.23 元/针（2018 年平均价格）； Neupogen、Neulasta 均未在国内销售，上述两类药物在美国价格约为 2,879.58 元/针（417.33 美元）、44,944.50 元/针（6,513.70 美元） 国际主流药品销售单价显著高于特尔津。	特尔康（1.5mg）：109.47 元/针（2018 年平均价格）； Neumega 未在国内销售，暂未取得该药物在国外的销售价格。

（二）结合报告期内上述产品的市场占有率不高等情况，补充披露相关药品的具体竞争优势，以及是否具有先进性

1. 报告期内上述产品的市场占有率情况

根据广州标点医药信息股份有限公司出具的《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》，上述产品在报告期内的市场占有率情况如下：

类型	市场排名 (2017 年)	2018 年度	2017 年度	2016 年度
特尔立	1	/	63.33%	61.25%
特尔津 ¹⁹	3	/	6.81%	5.96%
特尔康	3	/	8.86%	9.32%

特尔立于 1997 年获批上市，是首个国产上市的重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（rhGM-CSF）药物，在国内 rhGM-CSF 市场中长期排名第一，2017 年市场份额为 63.33%，是该领域的领导品牌。

特尔津于 1999 年获批上市，是国内第 4 个获批上市的重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）药物，2017 年市场占有率为 6.81%，位列齐鲁制药的瑞白（45.83%）和麒麟制药的惠尔血（9.43%）之后，在 rhG-CSF 市场排名第 3。特尔津的市场占有率较低的主要原因系国内获批上市的 rhG-CSF 产品较多，且麒麟制药的惠尔血和齐鲁制药的瑞白上市时间较早，较早完成市场布局，抢占了市场先机。

特尔康于 2005 年获批上市，是国内第 5 个获批上市的重组人白介素-11（rhIL-11）药物，2017 年市场占有率为 8.86%，位列齐鲁制药的巨和粒（63.39%）和华润昂德生物药业有限公司的百杰依（13.15%）之后，在 rhIL-11 市场排名第 3。特尔康的市场占有率较低的原因主要系特尔康上市相对较晚，竞争对手较早完成市场布局，抢占了市场先机。

2. 上述药物的具体竞争优势，及是否具有先进性

根据发行人的说明，公司上述药物的竞争优势主要为质量优势：

（1）上述药品蛋白质原液质量总体高于现行《中国药典》和《欧洲药典》要求；

¹⁹ 特尔津的市场占有率及市场排名为该药物在短效粒细胞刺激因子药物的市场占有率和排名。

（2）除了 rhGM-CSF 因目前国内标准品制备机构尚无含量标准物质制备计划以外，公司均为现行国家标准物质原料提供单位，特尔立、特尔康和特尔津 3 个重组蛋白质药物在核心质量指标²⁰中具有一定优势。

综上，特尔立、特尔康和特尔津在质量方面具有先进性，体现了公司蛋白质药物生产平台技术的先进性。

（三）补充披露目前的生物仿制药物是否需要完成一致性评价或类似评价

生物制品不存在仿制药的概念，对于已上市且已有国家标准后研发的类似药物，称为生物类似药。

一致性评价针对的是化学仿制药，截至本补充法律意见书出具之日，针对生物制品，国家并未出台强制要求生物类似药进行一致性评价或类似评价的政策，目前已上市的生物类似药无需完成一致性评价或类似评价。

本所律师认为：

（1）特尔立、特尔康和特尔津在质量方面具有先进性，体现了发行人蛋白质药物生产平台技术的先进性。

（2）针对生物制品，国家并未出台强制要求生物类似药进行一致性评价或类似评价的政策，目前已上市的生物类似药无需完成一致性评价或类似评价。

²⁰ 具体请参见首轮反馈回复之“问题 8”之“（二）结合《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》（以下简称“科创板招股说明书格式准则”）第五十四条的规定，充分披露发行人现有核心技术中能够衡量发行人核心竞争力或技术实力的关键指标、具体表征及与可比公司的比较情况等，发行人应使用易于投资者理解的语言及数据充分分析其核心技术的先进性，在境内与境外发展水平中所处的位置”之“2、蛋白质药物生产平台技术”之“（4）现有核心技术中能够衡量发行人核心竞争力或技术实力的关键指标、具体表征及与可比公司的比较情况”。

七、《第二轮审核问询函》第 11 题

关于在研药品：

报告期内，发行人的在研药物主要为 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子，同时在研慢性乙肝临床治愈临床试验，其余研发项目均处于早起研发阶段；此外，招股说明书披露其药物涉及十三五研究用药。

请发行人：（1）详细披露发行人研发投入的具体投向，结合是否为新药研发或仿制药等，补充披露是否符合医药研发行业的惯例；（2）结合恒瑞对 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射药大幅降价加入医保的有关情况，详细披露在研的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液是否为仿制药，以及首仿的有关情况、目前市场竞争情况、发行人未来研发成功后的销售渠道及竞争情况，并披露对发行人持续经营能力是否造成重大不利影响、相关研发是否证明发行人具有研发实力；（3）结合对慢性乙肝临床治愈临床试验的研发投入，补充披露历史中慢性乙肝临床治愈临床试验的研发情况及研发结果，以及研发成功的难度，对发行人生产经营是否可能产生重大不利影响；（4）补充披露十三五研究用药的数量及其含义，是否存在误导性陈述；（5）披露在研药物所针对的具体适应症的患者人数和市场规模的情况。

请发行人结合目前产品管线和在研产品为仿制药的情形，审慎论证是否符合科创板定位。

请保荐机构、发行人律师审慎评估，充分核查并发表意见。

回复意见：

（一）详细披露发行人研发投入的具体投向，结合是否为新药研发或仿制药等，补充披露是否符合医药研发行业的惯例

1. 发行人研发投入的具体投向，是否为新药研发或仿制药等

2016 年-2018 年，公司的研发支出分别为 9,299.69 万元、4,395.59 万元和 4,333.47 万元，具体投向情况如下：

单位：万元

序号	研发项目	2018 年	2017 年	2016 年
1	派格宾	-	2,214.92	8,255.24
2	Y 型 PEG 化重组人生长激素（YPEG-GH）	807.05	79.19	0.29
3	Y 型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）	401.49	237.60	163.88
4	Y 型 PEG 化重组人促红素（YPEG-EPO）	181.58	54.19	22.28
5	ACT50	419.61	199.95	120.68
6	ACT60	230.12	245.98	84.19
7	慢性乙肝临床治愈研究项目	582.96	301.36	1.46
8	大分子领域药学研究	549.61	343.40	299.29
9	重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液	272.81	290.40	151.19
10	厦门海洋生物医药专业测试分析及研究开发平台项目	572.14	-	-
11	其他项目	316.11	428.60	201.19
合计		4,333.47	4,395.59	9,299.69

报告期内，公司研发投入的具体投向包括 4 个聚乙二醇修饰重组蛋白质药物（派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-GH 和 YPEG-EPO）以及 ACT50、ACT60、慢性乙肝临床治愈研究项目、大分子领域药学研究、重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液及厦门海洋生物医药专业测试分析及研究开发平台项目等。其中，相关的药物研发主要包括派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-GH、YPEG-EPO 及 ACT50、ACT60 等药物，上述药物均为生物制品，不属于仿制药，具体情况如下：

派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-GH 和 YPEG-EPO 等 4 个聚乙二醇修饰重组蛋白质药物均为生物制品国家 1 类新药，相关临床研究均获得“重大新药创制”国家科技重大专项的支持。在开展临床研究时，发行人的相关药物与已上市品种在药物结构、组成和药物特性上具有显著区别，在疗效、安全性方面具备一定潜在优势，按照药物分类属于“国内外均未上市的药品”，属于新药，不属于仿制药；

ACT50、ACT60 属于全新靶点或机制的药物，具有较高的创新性，均有望成为该领域的原研药物，属于新药，不属于仿制药。

2. 是否符合医药研发行业的惯例

（1）在药物研发策略上，发行人符合医药研发行业的管理

在药物研发策略上，由于生物制药技术壁垒较高，通常需要长时间的技术积累和研发经验积淀，才能实现在药物创新上的突破，因此大多数自主研发为主的生物医药企业一般从开发与已上市药物相近的生物制品（Me-too）入手，在此基础上拓展研发针对已有靶点的优化药物（Me-better）甚至全新靶点或机制且具有临床价值的药物（First-in-class）。自成立以来，发行人也主要采用了梯队式、递进式方式推进药物研发，此种策略有效地降低了研发失败风险，并实现了技术能力的持续积累，符合医药研发行业的惯例：

1）在初创期内，公司自主研发了一系列与国外细胞因子类药物相近的治疗用生物制品，包括特尔立、特尔津和特尔康，形成了第一个药物梯队。通过上述品种的研发，公司在重组蛋白质药物研发和生产领域积累了丰富的经验，并构建了较为完整的重组蛋白质药物研发、生产体系。

2）进入 21 世纪后，基于对行业总体发展趋势的前瞻性判断，公司开始聚焦于重组蛋白质长效化等新兴技术的开发。公司利用 YPEG 活性修饰剂，经过多年自主研发，攻克了蛋白质药物选择性修饰、修饰位点比例控制、分离与鉴定以及修饰工艺产业化放大等关键技术难题，形成了成熟的聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术，建立了系统的技术手段和解决方案，并形成了第二个药物梯队。目前已有 5 个聚乙二醇蛋白质长效药物获准开展临床研究，其中 1 个药物获批上市，其余药物均在开展临床研究阶段。

3）近年来，公司相继开启了一系列创新性药物的研发工作，包括 ACT50 和 ACT60 等，上述药物均为针对全新机制或创新结构的重组蛋白质药物，主要用于恶性肿瘤、免疫性疾病等重大疾病的治疗，目前均处于临床前研究阶段。自此，公司的研发药物靶点从已知靶点转换至全新靶点，逐渐形成了第三个药物梯队。

上述研发策略有效地降低了研发失败风险，实现了技术能力的持续积累，符合医药研发行业的惯例。目前，发行人研发管线相对合理，研发药物既包括对已上市药品的改良品种，又拥有自主知识产权并具有一定潜在优势的创新品种，同时还拥有全新靶点或机制的在研药物，具有较好的研发前景。

（2）在药物开发方式上，发行人符合医药研发行业的惯例

相关研究表明²¹，由于能够大幅加快创新药物研发进度、减少研发期内资金需求压力，以专利许可模式为代表的专利合作项目在药物研发过程中的成功率显著高于独立药物研发，目前已成为医药领域主流的创新产品、技术引入方式。以长效干扰素的研究为例，派罗欣和佩乐能的研究中的 PEG 修饰剂专利来源于 Shearwater 公司²²和 Enzon 公司²³等专业的 PEG 分子技术开发公司²⁴，在此基础上国外医药巨头罗氏（Roche）和先灵葆雅（Schering-Plough）完成各自长效干扰素的研究。

基于对相关药物研究进行慎重评估和科学论证，发行人在针对重组人干扰素、重组人粒细胞刺激因子、重组人促红素、重组人生长激素等药物的长效化修饰过程中取得了北京键凯 YPEG 活性修饰剂的独占使用许可，在开发 ACT50 药物过程中取得了普达公司两项专利在中国地区的独占实施许可，发行人在上述创

²¹ Trends in clinical success rates, Nature Reviews Drug Discovery, 2016

²² Shearwater Polymer, Inc.; US5672662

²³ Enzon, Inc. ; US5643575

²⁴ ①Dale L Barnard.Pegasys (Hoffmann-La Roche). Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000) ,2(11):1530-8 ,2001. ;

②Enzon Announces Schering-Plough Submits U.S. Application for PEG-INTRON for the Treatment of Chronic Hepatitis C.Press Release of Enzon in Jan 5, 2000. <https://investor.enzon.com/news-releases/news-release-details/enzon-announces-schering-plough-submits-us-application-peg>.

③Improvements in protein PEGylation: pegylated interferons for treatment of hepatitis C, Antoni Kozlowski, J. Milton Harris* Shearwater Corporation, 1112 Church St., Huntsville, AL 35801 USA Received 12 April 2000; accepted 24 January 2001

④Enzon Files PEG Patent Infringement Lawsuit Against Roche.Press Release of Enzon in Sep 5, 2000. <https://investor.enzon.com/news-releases/news-release-details/enzon-files-peg-patent-infringement-lawsuit-against-roche>.

新药物开发过程中采用了专利许可模式，符合医药研发行业的惯例。

（二）结合恒瑞对 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射药大幅降价加入医保的有关情况，详细披露在研的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液是否为仿制药，以及首仿的有关情况、目前市场竞争情况、发行人未来研发成功后的销售渠道及竞争情况，并披露对发行人持续经营能力是否造成重大不利影响、相关研发是否证明发行人具有研发实力

1. 长效重组人粒细胞刺激因子药物情况

长效重组人粒细胞刺激因子药物是指长效化的重组人粒细胞刺激因子药物，发行人开发的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射（YPEG-G-CSF）系其中的一种类型。此外，长效重组人粒细胞刺激因子药物主要还包括石药百克的津优力、齐鲁制药的新瑞白以及恒瑞医药的艾多，上述品种分别于 2011 年、2015 年和 2018 年上市。

2. 恒瑞医药相关药品降价及医保情况

已上市药物在报告期内的价格情况如下：

商品名（有效成分含量）	药品通用名	2018 年	2017 年	2016 年
新瑞白（3mg）	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	1690 元	1704 元	1704 元
津优力（3mg）	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	1884 元	1941 元	1943 元
艾多（6mg）	硫培非格司亭注射液	6800 元		

2019 年初，恒瑞医药的艾多在辽宁、安徽、浙江等省份调整价格至 3680 元。由于目前上市的 3 个长效重组人粒细胞刺激因子药物用药的标准剂量为 6mg/次，新瑞白和津优力每次注射时需使用 2 瓶剂量为 3mg 的注射液，艾多每次注射时需使用 1 瓶剂量为 6mg 的注射液，调整后的艾多在每次注射用药费用与新瑞白和津优力相当。

根据现行的国家医保目录（2017 年版），长效重组人粒细胞刺激因子药物仅“聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液”为乙类医保产品，恒瑞医药的艾多药品通用名为“硫培非格司亭注射液”并未进入现行的国家医保目录。

3. 发行人的 YPEG-G-CSF 是否为仿制药，以及首仿的有关情况

YPEG-G-CSF 是生物制品国家 1 类新药，相关临床研究获得“重大新药创制”国家科技重大专项的支持，在开展临床研究时，尽管已有同类药物获批上市，但发行人的相关药物与已上市品种在药物结构、组成和药物特性上具有显著区别，按照药物分类属于“国内外均未上市的药品”，属于创新药物，不属于仿制药。

4. 未来研发成功后的销售渠道

发行人的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液（YPEG-G-CSF）主要应用在肿瘤和血液疾病治疗领域。目前，公司已有 3 个肿瘤治疗相关造血生长因子药物上市销售多年，在肿瘤和血液疾病治疗领域已拥有成熟的专业化学术推广团队及遍布全国的营销网络。YPEG-G-CSF 获批上市后，发行人将利用公司现有血液肿瘤线的营销渠道，并根据经营需求扩充完善营销团队，增加市场覆盖，加大专业化学术推广力度，以增强产品的市场竞争力。

5. 长效重组人粒细胞刺激因子药物目前和未来市场竞争情况

由于发行人暂未取得 2018 年度长效重组人粒细胞刺激因子药物的市场数据，根据广州标点医药信息股份有限公司出具的《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》，基于良好的临床应用效果和较高的产品单价，长效重组人粒细胞刺激因子药物上市后销售额增长较快，2017 年，新瑞白和津优力的销售金额均已突破 4 亿元，两者合计销售为 8.42 亿元，占重组人粒细胞刺激因子药物总体市场规模（34.71 亿元）的比重已达 24.26%。

发行人认为，发行人的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液（YPEG-G-CSF）获批上市后，在长效重组人粒细胞刺激因子药物领域，会形成上述新瑞白、津优力、艾多和 YPEG-G-CSF 竞争的局面，在一定程度上加剧了市场竞争。

但由于上市品种较少，且长效重组人粒细胞刺激因子药物具有较大的临床需求缺口，预计 YPEG-G-CSF 获批上市后，整体市场竞争加剧的影响有限。

6. 披露对发行人持续经营能力是否造成重大不利影响、相关研发是否证明发行人具有研发实力

结合目前临床研究进展情况，发行人预计 YPEG-G-CSF 将可能于 2021 年获批上市，该药物获批上市后将极大地增强发行人在肿瘤治疗相关造血生长因子药物的竞争优势，不会对发行人持续经营能力造成重大不利影响。

YPEG-G-CSF 是生物制品国家 1 类新药，相关临床研究获得“重大新药创制”国家科技重大专项的支持，在开展临床研究时，尽管已有同类药物获批上市，但发行人的相关药物与已上市品种在药物结构、组成和药物特性上具有显著区别，按照药物分类属于“国内外均未上市的药品”，属于创新药物。

根据发行人的说明，目前已上市的新瑞白、津优力和艾多主要采用 20kD 直链或 19kD 的直链聚乙二醇（PEG）分子进行修饰，一定程度地延长了药物半衰期，但从目前临床应用情况来看，通常会造成生物学活性刺激第一个释放峰过高，较高的药物浓度可能将使骨痛等不良反应加重。发行人的 YPEG-G-CSF 采用了 40kD Y 型分支聚乙二醇（PEG）分子对重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）进行修饰，并通过独创地选择性修饰和制备工艺，以 N 端氨基酸和第 17 位赖氨酸（K17）作为主要修饰位点，在①药物半衰期②有效血药浓度的稳定性③降低药物使用剂量和不良反应发生风险上具有一定优势，药物结构及制备方法取得了中国、美国、加拿大、澳大利亚等国的专利授权，体现了发行人的研发实力。

（三）结合对慢性乙肝临床治愈临床试验的研发投入，补充披露历史中慢性乙肝临床治愈临床试验的研发情况及研发结果，以及研发成功的难度，对发行人生产经营是否可能产生重大不利影响

1. 发行人在慢性乙肝临床治愈方面的研究投入

报告期内，发行人在慢性乙肝临床治愈方面的研究投入主要包括两方面，一是支持 ICURE 和 Anchor A 在内的部分探索性临床研究，二是与发行人就慢

性乙肝临床治愈注册临床试验相关的研发支出，上述探索性临床研究和注册临床试验的情况基本如下：

单位：万元

研究	具体含义
探索性临床研究	近年来，发行人支持了部分国内顶级的肝病专家开展的一系列聚乙二醇干扰素 α 与核苷（酸）类药物联合用药，旨在实现慢性乙肝临床治愈方面的探索性研究，主要包括 Anchor 研究、ICURE 研究等。 目前，公司还支持了十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”国家重大科技专项的 5 个课题，上述课题也围绕着慢性乙肝临床治愈开展，同样属于探索性临床研究。
注册临床试验	发行人于 2019 年 2 月提交了慢性乙肝临床治愈注册临床试验申请，2019 年 5 月，发行人获得了国家药审中心的临床默示许可公示，同意开展上述注册临床研究，该临床试验是首个以临床治愈为治疗目标的确证性临床试验。

根据发行人提供的资料，报告期，发行人在慢性乙肝临床治愈方面的投入情况如下：

单位：万元

研发项目	2018 年	2017 年	2016 年
慢性乙肝临床治愈研究项目	582.96	301.36	1.46

2. 历史中慢性乙肝临床治愈注册临床试验的研发情况及研发结果

根据发行人提供的资料，相关探索性研究结果显示，聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物的治疗方案可较大幅度提高慢性乙肝患者的临床治愈率。此外，在研究过程中发现部分初始治疗时表面抗原（HBsAg）水平较低的患者，如果在短期内通过联合治疗的方案，能够实现表面抗原（HBsAg）较大幅度下降，将有较大的可能性实现临床治愈。上述具有治疗优势的人群被称为“优势患者”，该部分人群以常年服用核苷（酸）药物的患者为主。上述研究显示，通常有 30% 以上的优势患者能实现临床治愈，而在部分研究中甚至有超过 60% 的优势患者能实现临床治愈。相关研究的主要结果如下：

序号	研究名称	研究团队及开展时间	总体临床治愈	优势患者治愈率
----	------	-----------	--------	---------

			率 ²⁵	
1	OSST	华中科技大学同济医学院附属同济医院宁琴教授团队于 2010 年启动开展	8.5%	22.2%-71.4%
2	New switch	重庆医科大学附属第二医院胡鹏教授团队于 2012 年启动开展	20.7%	40.5%-58.7%
3	ICURE	中山大学附属第三医院高志良教授团队于 2014 年启动开展	/	66.67%
4	Anchor A	由华中科技大学同济医学院附属同济医院宁琴教授牵头，联合湘雅医院、佑安医院、温州医学院附属医院、盛京医院、福建医科大学附属第一医院等单位于 2014 年初启动开展	/	35.29%
5	Pyramid	由瑞金医院谢青教授团队于 2015 年启动	/	20.6%-57.1%
6	香港研究	由香港中文大学陈力元教授团队于 2018 年发表	15%	20%-50%

3. 研发成功难度，对发行人生产经营是否可能产生重大不利影响

上述探索性研究的结果显示，通常有 30%以上的优势患者能实现临床治愈，而在部分研究中甚至有超过 60%的优势患者能实现临床治愈。在发行人的注册临床试验中，发行人选取的优势患者标准²⁶与已上述探索性研究对优势患者的筛选标准类似，临床试验的疗效期望为 35%及以上的优势患者能够实现临床治愈，注册临床试验的研究目标设定合理、达到上述疗效期望的可能性较高。此外，通过长期对慢性乙肝临床治愈探索性研究的支持，发行人在治愈率水平、入组人群、治疗方案等方面积累了较为充分的经验，有利于发行人此次注册临床试验的实施。

²⁵ ICURE、Anchor A、Pyramid 选取的患者均为慢性乙肝优势患者

²⁶ 主要为治疗前，患者的 HBsAg < 1500IU/ml，HBV DNA < 100IU/ml

发行人认为，发行人认为慢性乙肝临床治愈注册临床试验获得研发成功的可能性较大。若取得成功，将极大增强发行人在慢性乙肝临床治愈领域的领先地位，并大大增强派格宾在慢性乙肝抗病毒治疗领域的市场地位，对发行人未来的生产经营不会产生重大不利影响。

（四）补充披露十三五研究用药的数量及其含义，是否存在误导性陈述

招股说明书披露：2017年起，派格宾作为研究用药，支持了十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”国家重大科技专项的5个课题。上述课题主要为探索慢性乙肝临床治愈优化方案的研究课题，相关研究方案均基于聚乙二醇干扰素 α ，并受十三五国家重大科技专项赞助。在上述课题中，主要的研究用药为派格宾，一方面，发行人与相关课题组订立协议，提供项目所需研究用药作为支持，另一方面，上述研究能够在一定程度上为公司开展注册临床试验和进一步优化临床治愈方案提供数据支持，具有重要意义。

上述5个课题的基本情况与数量情况如下：

课题名称	责任单位	课题编号	计划使用派格宾例数	预计派格宾使用数量（支）
《双靶点联合干预个体化精准治疗新方案在医院内经治人群的大样本临床验证研究（COST研究）》	华中科技大学同济医学院附属同济医院	2017ZX10202201	1000例	48000/72000/96000
《免疫调节/抗病毒联合治疗新方案提高慢性乙型肝炎临床治愈率的研究（ICRIACT研究）》	浙江大学附属第一医院	2017ZX10202202	300例+300例+80例	32640
《新型乙型肝炎检测指标临床意义验证》	首都医科大学附属北京佑安医院	2017ZX10302201-004	200例	9600
《慢性乙型肝炎精准治疗新技术新方案的研究》	中山大学附属第三医院	2018ZX10302204	200例	9600
《乙肝表面抗原清除的新策略新机制研究》	重庆医科大学附属第二医院	2017ZX10202203-008-004	1000例	48000/72000/96000

经查阅上述项目的相关课题书，确认上述项目均为十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”中的课题，上述课题均与慢性乙肝临床治愈相关，其中主要研究用药包括了派格宾，不存在误导性陈述。

（五）披露在研药物所针对的具体适应症的患者人数和市场规模的情况

根据发行人提供的资料，发行人在研药物主要包括 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO、YPEG-GH、ACT50 和 ACT60，该等药物针对的具体适应症的患者人数和市场规模情况如下：

药物名称	针对具体适应症的患者人数和市场规模
YPEG-G-CSF	具体适应症：YPEG-G-CSF 主要用于癌症放化疗中预防中性粒细胞减少性发热症（FN）。 患者人数：根据 2019 年国家癌症中心最新统计数据显示，我国恶性肿瘤发病例为 285.83/10 万，预计新发癌症病例 400 万例/年²⁷。基于 2019 年《柳叶刀·肿瘤》研究数据显示，全球最佳化疗利用率 28 为 57.7%，预计接受化疗的患者人数可达 230 万人²⁹。 市场规模：初治患者中性粒细胞减少性发热症（FN）的发生率在 25%-40%³⁰，若每位患者平均接受 4 个周期化疗，每个化疗周期使用 1 次长效重组人粒细胞刺激因子注射液，每周治疗费用约 3000 元，则整体市场规模约为 110 亿/年。
YPEG-EPO	具体适应症：YPEG-EPO 主要用于治疗慢性肾病引起的贫血。 患者人数：根据 2012 年公布《我国慢性肾病流行病学调查》数据³¹，目前我国成人慢性肾病（CKD）发病率为 10.8%，患者约 1.2 亿。一项对肾脏科门诊和住院 CKD 患者贫血状况的调研显示，CKD 1-5 期患者贫血患病率依次为：22.0%、37.0%、45.4%、85.1% 和 98.2%³²，即肾性贫血患者人数达 6840 万人。

²⁷ 《2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析》.中华肿瘤杂志, 2019 年 1 月

²⁸ 最佳化疗利用率是指新诊断癌症患者中，基于指南，整个病程中至少需要接受一次化疗的患者比例

²⁹ Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study.

³⁰ Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. Drugs (2002) 62(Suppl 1): 1.

³¹ Prevalence of chronic kidney disease in China:a cross-sectional survey. Lancet 2012; 379: 815-822.

³² 《重组 EPO 专题报告——贫血需求推动，长效化升级在即》，广证恒生

	市场规模：相关研究报告³³显示，2017 年我国重组人促红素市场容量为 21.10 亿元，从全球来看，长效化制剂 2017 年度销售额为 27 亿美元，占重组人促红素药物整体市场规模的 53.26%³⁴，未来期间，国内长效化制剂可能会进一步提升重组人促红素的总体市场规模，补充或替代现有的短效产品。
YPEG-GH	具体适应症：YPEG-GH 主要用于治疗儿童生长激素缺乏症 患者人数：相关研究报告³⁵显示，处在 4-15 岁的（对应 2003-2014 年出生）共有 460 万病理性矮小症患者，目前累计约有 22.6 万人接受了生长激素治疗，占比仅为 4.5%。 市场规模：2017 年，国内重组人生长激素（rhGH）市场规模为 27.5 亿元，近年来增长速度极快。若仅考虑生长激素缺乏症和特发性矮小症，假定生长激素缺乏症渗透率达到 30%，特发性矮小症渗透率达到 10%，在不考虑长效化制剂的情况下，对应的存量市场空间就已达 300 亿，每年增量市场 25 亿³⁶。
ACT50	具体适应症：ACT50 主要应用于肿瘤及新生血管生成相关疾病的治疗，是一种抗血管生成剂类广谱药物，未来可能应用于非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌等。 患者人数：ACT50 属于广谱抗癌药物，可应用的癌症领域较多。以非小细胞肺癌为例，根据 2019 年国家癌症中心最新统计数据显示，我国肺癌发病率为 57.26/10 万，预计新发肺癌病例 80 万例/年³⁷。肺癌大致可以分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌两大类，其中非小细胞肺癌约占 80%~85%，预计非小细胞肺癌新发病人数为 64~68 万/年³⁸。 市场规模：由于该药物属于广谱抗癌药物，难以通过适应症、患者人数等推测具体的市场规模。以同属于抗血管生成剂药物贝伐珠单抗（Avastin）为例，2017 年销售规模超过 70 亿美元，获批适应症包括结直肠癌、非小细胞肺癌、肾细胞癌、恶性胶质瘤、宫颈癌等。
ACT60	具体适应症：ACT60 主要应用于过敏性呼吸道疾病等过敏性疾病的联合治疗。

³³ 《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》，广州标点医药信息股份有限公司

³⁴ 《重组 EPO 专题报告——贫血需求推动，长效化升级在即》，广证恒生

³⁵ 《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》，安信证券

³⁶ 该市场空间测算来自于安信证券的行业研究报告《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》

³⁷ 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志, 2019 年 1 月第 41 卷第 1 期

³⁸ 《原发性肺癌诊疗规范（2018 年版）》

	患者人数：过敏性鼻炎和过敏性哮喘发病率分别约 10%和 5%，全球患病人数分别达到 5 亿和 3 亿人，国内患者人数分别达到 1.5 亿和 3000 万人³⁹ 市场规模：ACT60 是一种糖皮质激素及 IL2 类激动剂的联合用药组合，目前尚与无糖皮质激素联合用以提升过敏性疾病疗效维持时间的药物，无法测算未来具体的市场规模。但过敏性鼻炎治疗市场巨大，2014 年全球过敏性鼻炎的治疗的市场规模为 72 亿美元，2015 年、2016 年迅速增长至 87 亿美元和 100 亿美元。
--	---

（六）结合目前产品管线和在研产品为仿制药的情形，审慎论证是否符合科创板定位

1. 发行人目前产品管线均为生物制品，不属于仿制药

发行人目前产品管线均为生物制品，不属于仿制药，其中派格宾是国内自主研发的全球首个 40kD 聚乙二醇长效干扰素 α -2b 注射液，是生物制品国家 1 类新药。其药物研发及相关临床应用得到了 4 项“重大新药创制”国家科技重大专项的支持，并获得了发明专利保护，入选中国医药生物技术协会评选的 2016 年度“中国医药生物技术十大进展”。

目前在研产品包括 YPEG-G-CSF、YPEG-GH、YPEG-EPO 及 ACT50、ACT60 五个药物，上述药物均为生物制品，不属于仿制药，情况如下：

3 个聚乙二醇修饰重组蛋白质药物均为生物制品国家 1 类新药，相关临床研究均获得“重大新药创制”国家科技重大专项的支持。在开展临床研究时，尽管已有同类药物获批上市，但发行人的相关药物与已上市品种在药物结构、组成和药物特性上具有显著区别，在疗效、安全性方面具备一定潜在优势，按照药物分类属于“国内外均未上市的药品”，属于创新药物。

ACT50、ACT60 属于全新靶点或机制的药物。具有较高的创新性，均有望成为该领域的原研药物，属于新药，不属于仿制药。

³⁹ 方正证券-我武生物（300357.SZ）：国内过敏免疫治疗龙头，消费升级与医生认可度提升助推公司高速发展

2. 发行人符合科创板定位

发行人的目前产品管线和在研产品并非仿制药，已有多个创新药物获批上市或处于研究阶段，发行人是一家主要从事重组蛋白质及其长效修饰药物研发、生产及销售的创新型生物医药企业，是符合国家战略、拥有关键核心技术、市场认可度高的科技创新企业，符合科创板定位。具体而言，在科技创新能力和业务发展方面：

（1）发行人已掌握具有自主知识产权的核心技术，相关核心技术权属清晰、相关技术达到国内或国际领先水平，技术成熟，暂不存在快速迭代的风险；

（2）发行人已拥有高效的研发体系，具备持续创新能力，同时具备突破关键核心技术的基础和潜力；

（3）发行人已拥有市场认可的研发成果，其中，派格宾于 2016 年获批上市，成为首个国产长效干扰素产品，入选中国医药生物技术协会评选的当年度“中国医药生物技术十大进展”。公司共计承担了 9 项“重大新药创制”国家科技重大专项，是多个重组蛋白质药物的国家标准物质原料提供单位，并参与了多个重组蛋白质药物（蛋白原液）的国家标准品研制和协作标定，发行人的核心上市和在研品种药物结构拥有了覆盖全球主要地区的专利保护。

（4）结合公司所处行业市场空间和技术壁垒情况、行业地位及主要竞争对手情况、技术优势及可持续性情况以及核心经营团队和技术团队竞争力情况，发行人具备相对竞争优势；

（5）发行人具备技术成果有效转化为经营成果的条件，已形成有利于企业持续经营的商业模式，并能够依靠核心技术形成较强成长性；

（6）发行人业务情况服务于经济高质量发展，同时服务于创新驱动发展战略等国家战略，并服务于供给侧结构性改革。

根据发行人的说明并经核查，本所律师认为：

（1）发行人的研发投向及药物开发符合医药研发行业的惯例；

（2）在研的 YPEG-G-CSF 不是仿制药，该药物的研发对发行人持续经营能力不会造成重大不利影响、相关研发证明发行人具有研发实力；

（3）结合现有慢性乙肝临床治愈的探索性研究情况，慢性乙肝临床治愈注册临床试验获得研发成功的可能性较大。若取得成功，将极大增强发行人在慢性乙肝临床治愈领域的领先地位，并大大增强派格宾在慢性乙肝抗病毒治疗领域的市场地位，对发行人未来的生产经营不会产生重大不利影响；

（4）十三五研究用药的相关披露不存在误导性陈述；

（5）发行人的目前产品管线和在研产品并非仿制药，已有多个创新药物获批上市或处于研究阶段，发行人是一家主要从事重组蛋白质及其长效修饰药物研发、生产及销售的创新型生物医药企业，是符合国家战略、拥有关键核心技术、市场认可度高的科技创新企业，符合科创板定位。

八、《第二轮审核问询函》第 12 题

关于发行人经销商：

请发行人说明：（1）主要配送商的基本情况，相关销售流程、销售单价、相应毛利率等情况，是否与发行人存在关联关系；（2）在配送商销售过程中，是否使用相关外包公司，如是，报告期内相关推广费用及其与配售商模式收入的关系；（3）上述经销商中，主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域重合情况、经销商之间是否存在串货情形或关联关系，上述经销商的最终销售及最终客户情况；（4）经销商与发行人的退货约定情况；（5）对上述主要经销商的销售价格情况，是否对其支付推广费用或使用第三方推广服务，相关费用是否与相关经销商销售额匹配；（6）结合报告期内主要产品变化情况、经销商的合作模式及变化情况、经销商增减变化及是否存在直接或间接的关联关系、与经销商合同主要变动条款，重点说明主要信用政策及变动情况。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

（一）主要配送商的基本情况，相关销售流程、销售单价、相应毛利率等情况，是否与发行人存在关联关系

1. 主要配送商的基本情况

经核查，发行人主要配送商的基本情况如下表所示：

序号	前五名客户	主要配送商名称	成立时间	营业期限至	经营范围 ^(注)	注册资本 (万元)	是否与发行人存在 关联关系
1	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	1997.11.19	-	销售：药品等。	6,338.78	否
2		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	1994.1.6	-	药品经营（按许可证核定许可范围经营）等。	32,000.00	否
3		国药控股安徽有限公司	2008.12.29	-	中成药、中药材、中药饮片、化学药制剂、化学原料药、抗生素、生化药品、生物制品、麻醉药品、蛋白同化制剂、肽类激素、第一、二类精神药品、中药材种子种苗（除专项许可）等。	35,716.00	否
4		国药控股河南股份有限公司	2006.12.11	2036.12.10	批发：中成药、中药饮片、化学药制剂、化学原料药、抗生素、生化药品、生物制品（除疫苗）、麻醉药品、精神药品（第一类）、第二类精神药品（制剂）、体外诊断试剂、医疗用毒性药品、蛋白同化制剂、肽类激素药品等。	68,031.32	否
5		国药控股扬州有限公司	1991.1.17	2022.3.31	药品等。	7,366.53	否
6		国药控股云南有限公司	2000.11.20	-	中成药、生化药品、化学药制剂、抗生素、生物制品（含血液制品、不含疫苗）、蛋白同化制剂及肽类激素、麻醉药品、第一类精神药品、第二类精神药品制剂、医疗用毒性药品等。	16,394.76	否

7	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	2004.11.4	-	药品经营等。	20,000.00	否
8		华润湖南瑞格医药有限公司	2013.1.10	-	中成药、中药饮片、中药材、化学药制剂、抗生素制剂、生化药品、生物制品、疫苗、二类精神药品、蛋白同化制剂及肽类激素、医疗用毒性药品等。	10,000.00	否
9		华润辽宁医药有限公司	2011.3.7	2061.3.7	药品销售等。	15,000.00	否
10		华润医药商业集团有限公司	2000.12.27	-	销售中药饮片、中成药、化学药制剂、抗生素、生化药品、化学原料药、生物制品、体外诊断试剂、麻醉药品和第一类精神药品（含小包装原料药、小包装麻黄素原料、罂粟壳）、第二类精神药品（含原料药）、医疗用毒性药品（西药品种不含 A 型肉毒毒素、中药饮片）、蛋白同化制剂和肽类激素（药品经营许可证有效期至 2019 年 12 月 15 日）等。	519,170.34	否
11	上海医药集团股份有限公司	北京信海康医药有限责任公司	1956.1.1	-	批发药品等。	660.00	否
12		河南省康信医药有限公司	1999.9.7	2049.9.6	批发：中成药、中药材、中药饮片、化学药制剂、抗生素、生化药品（除疫苗）、生物制品（除疫苗）、蛋白同化制剂、肽类激素药品、第二类精神药品制剂、体外诊断试剂等。	10,000.00	否
13		上药金龟（上海）医药有限公司	1992.6.17	-	药品批发等。	3,000.00	否

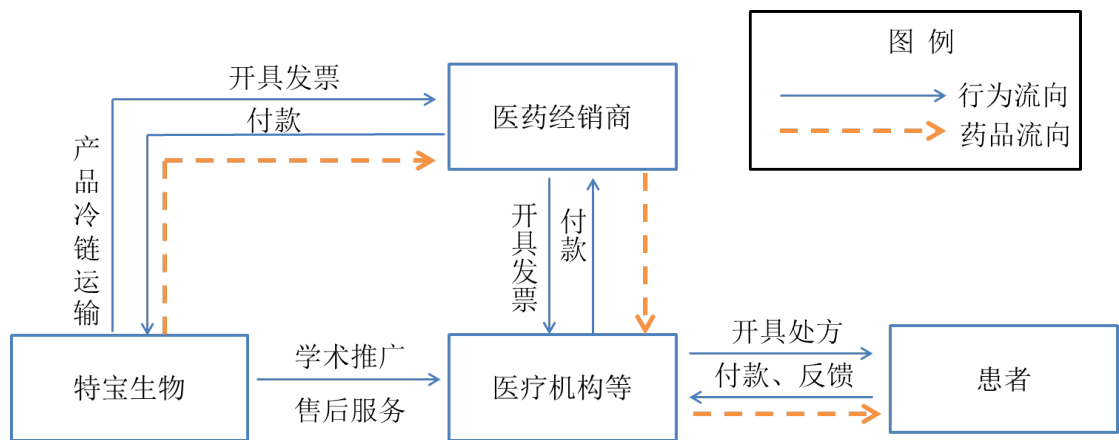
14		上药康德乐（湖北）医药有限公司	1996.10.28	2037.4.10	中成药、化学原料药、化学药制剂、抗生素原料药、抗生素制剂、生化药品、生物制品、第二类精神药品制剂、体外诊断试剂、蛋白同化制剂、肽类激素等含冷冻药品的批发兼零售（零售仅供分支机构使用）等。	5,000.00	否
15		上药康德乐合丹（深圳）医药有限公司	1998.1.4	2038.1.4	成药、中药材（收购）、中药饮片、化学药制剂、抗生素、生化药品、生物制品（除疫苗）、第二类精神药品（制剂）、蛋白同化制剂、肽类激素的批发等。	1,100.00	否
16	广州医药集团有限公司	广州国盈医药有限公司	1989.10.16	-	中成药、中药饮片批发；西药批发；生物制品（不含疫苗）批发；药品零售等。	55,200.00	否
17		广州欣特医药有限公司	1997.4.14	-	西药批发；中成药、中药饮片批发等。	12,300.00	否
18		广州医药有限公司	1951.1.1	2048.5.17	西药批发；药品零售；兽用药品销售；中药饮片零售；化学药制剂、生物制品（含疫苗）批发；中成药、中药饮片批发等。	222,700.00	否
19	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	1984.6.8	2023.4.10	药品批发等。	3,008.00	否
20		鹭燕医药股份有限公司	2008.9.3	-	西药批发；中药批发等。	19,225.32	否
21		漳州鹭燕医药有限公司	2002.9.20	2042.9.19	中药材、中药饮片、中成药、化学原料药、化学药制剂、抗生素制剂、生化药品、生物制品、麻醉药品和精神药品制剂、蛋白同化制剂、肽类激素、医疗用毒性药品批发等。	1,500.00	否
22	重庆医	重庆医药（集团）股份	1997.4.28	-	批发化学原料药及其制剂、抗生素原料药及其制剂、	44,983.72	否

	药（集团）股份有限公司	有限公司			生化药品、中成药、中药材、中药饮片、生物制品、第二类精神药品、蛋白同化制剂、肽类激素等。		
23		重庆医药集团医贸药品有限公司	2014.8.13	-	批发化学原料药及其制剂、抗生素原料药及其制剂、生化药品、中成药、中药饮片、生物制品（除疫苗）、蛋白同化制剂、肽类激素、第二类精神药品等。	15,000.00	否
24	-	江西南华医药有限公司	2001.12.31	2031.12.30	中药材、中成药、中药饮片、化学原料药、化学药制剂、抗生素原料药、抗生素制剂、生化药品、生物制品、麻醉药品和第一类精神药品、第二类精神药品制剂、蛋白同化制剂和肽类激素、医疗用毒性药品、体外诊断试剂的批发等。	18,000.00	否

注：上表中的经营范围仅列示与医药医疗相关的主要业务范围。

2. 相关销售流程

公司产品在国内销售主要采用行业内通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。医药经销商不承担药品的专业化推广职能，仅根据其授权区域内终端临床用药需求，向公司提出采购需求，并完成产品配送及销售回款过程。基于公司产品为专业化程度较高的处方药的特点，在药品的营销模式方面，公司主要采用了自身专业化学术推广团队的营销模式。公司国内药品销售流程情况如下：



3. 主要配送商销售单价、相应毛利率等情况

(1) 主要配送商销售单价

发行人产品在国内销售主要采用行业内通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。医药经销商不承担药品的专业化推广职能，仅根据其授权区域内终端临床用药需求，向公司提出采购需求，并完成产品配送及销售回款过程。

发行人对经销商销售的定价原则为参考终端所在省、市级中标/挂网价，以上述招投标价格*（1-配送费率）确定；同时，针对不同终端存在的价格差异，需要根据经销商的流向对经销商进行采购价格补差。综上，公司对不同经销商的销售价格存在差异。在报告期内全国各省/市及医联体陆续进行招标采购，而各地的招标方案都有不同，中标价格会发生变动，也会造成同一经销商同一产品在不

同年份的价格出现一定波动。：

1) 派格宾主要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2018 年度销售单价	2017 年度销售单价	2016 年度销售单价
1	广州医药集团有限公司	广州欣特医药有限公司	708.66	737.86	737.86
2		广州医药有限公司	727.25	863.69	712.28
3	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	774.76	754.17	754.17
4		国药控股(天津)东方博康医药有限公司	736.40	609.68	737.86
5		国药控股安徽有限公司	699.67	695.58	807.36
6		国药控股河南股份有限公司	728.45	723.26	737.86
7		国药控股扬州有限公司	605.13	680.82	807.36
8		国药控股云南有限公司	712.05	712.28	754.17
9	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	730.80	0.00	737.86
10		华润湖南瑞格医药有限公司	809.80	807.98	737.86
11		华润辽宁医药有限公司	722.81	0.00	737.86
12	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	730.45	740.20	0.00
13		鹭燕医药股份有限公司	739.89	709.54	807.36
14		漳州鹭燕医药有限公司	739.89	739.91	0.00
15	上海医药集团股份有限公司	北京信海康医药有限责任公司	-	737.86	0.00
16		河南省康信医药有限公司	-	734.17	737.86
17		上药康德乐合丹(深圳)医药有限公司	741.05	739.81	737.86
18	重庆医药(集团)股份有限公司	重庆医药(集团)股份有限公司	736.64	760.00	0.00
19		重庆医药集团医贸药品有限公司	-	669.95	760.00

20	-	江西南华医药有限公司	745.66	746.64	737.86
----	---	------------	--------	--------	--------

注 1：派格宾按 180μg/支的标准规格折算。

注 2：上述价格未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

注 3：广州医药有限公司销售价格变动主要系由于产品规格折算为标准规格引起的。

发行人向主要配送商销售派格宾的价格基本保持稳定，部分配送商派格宾价格的变动原因主要系终端招投标价格变动，以及针对不同终端存在的价格差异，需要根据经销商的流向对经销商进行采购价格补差。

2) 特尔立要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2018 年度销售单价	2017 年度销售单价	2016 年度销售单价
1	广州医药集团有限公司	广州欣特医药有限公司	41.13	37.92	39.87
2	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	35.18	35.14	35.47
3		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	27.96	30.11	34.84
4		国药控股河南股份有限公司	27.93	40.80	40.24
5		国药控股扬州有限公司	31.61	40.00	48.07
6	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	46.28	52.89	52.03
7		华润医药商业集团有限公司	33.08	31.23	39.31
8	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	23.11	24.52	36.63
9		鹭燕医药股份有限公司	22.06	27.34	28.47
10		漳州鹭燕医药有限公司	22.06	24.77	29.59
11	上海医药集团股份有限公司	上药金龟（上海）医药有限公司	42.29	49.69	47.32
12		上药康德乐（湖北）医药有限公司	41.45	42.07	41.90
13	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	44.21	43.86	45.37

14	-	江西南华医药有限公司	36.77	36.72	36.70
----	---	------------	-------	-------	-------

注 1：特尔立按 75μg/支的标准规格折算。

注 2：上述价格未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

发行人向主要配送商销售特尔立价格基本保持稳定，向部分配送商销售特尔立价格的变动原因主要系终端招投标价格变动引起的。

3）特尔津要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2018 年度销售单价	2017 年度销售单价	2016 年度销售单价
1	广州医药集团有限公司	广州国盈医药有限公司	19.27	22.39	21.71
2		广州欣特医药有限公司	18.45	19.79	19.16
3		广州医药有限公司	22.81	16.92	0.00
4	国药控股股份有限公司	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	27.60	27.75	29.62
5		国药控股河南股份有限公司	28.40	31.55	32.84
6		国药控股扬州有限公司	26.03	31.93	33.91
7	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	35.60	38.34	36.41
8		华润湖南瑞格医药有限公司	31.94	31.96	0.00
9		华润辽宁医药有限公司	36.99	39.87	42.52
10		华润医药商业集团有限公司	35.73	36.00	41.74
11	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司[注 3]	24.25	24.23	-
12		鹭燕医药股份有限公司[注 3]	26.32	26.32	25.77
13		漳州鹭燕医药有限公司	26.21	24.49	23.68
14	上海医药集团股份有限公司	河南省康信医药有限公司	28.18	30.76	30.89
15		上药金龟（上海）医药有限公司	34.19	37.06	37.42
16		重庆医药（集团）股份有限公司	33.31	39.44	37.63

17	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药集团医贸药品有限公司	-	39.34	39.42
18	-	江西南华医药有限公司	29.78	29.77	28.81

注 1：特尔津按 75μg/支的标准规格折算。

注 2：上述价格未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

注 3：2017 年及 2018 年福州鹭燕医药有限公司、鹭燕医药股份有限公司基本仅销售 300μg/支的规格，故其价格仅指 300μg/支规格的价格。

发行人向主要配送商销售特尔津价格基本保持稳定，向部分配送商销售特尔津价格的变动原因主要系终端招投标价格变动引起的。

4) 特尔康的主要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2018 年度销售单价	2017 年度销售单价	2016 年度销售单价
1	广州医药集团有限公司	广州国盈医药有限公司	71.93	77.46	82.08
2		广州欣特医药有限公司	67.07	65.14	84.26
3	国药控股股份有限公司	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	58.68	59.01	62.56
4		国药控股河南股份有限公司	97.31	97.31	97.31
5		国药控股扬州有限公司	64.41	66.92	81.19
6		国药控股云南有限公司	92.44	86.73	86.73
7	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	72.23	81.25	81.14
8		华润辽宁医药有限公司	62.03	71.59	77.06
9	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	49.47	51.34	-
10		鹭燕医药股份有限公司	49.47	50.25	76.35
11		漳州鹭燕医药有限公司	49.47	55.78	78.98
12		河南省康信医药有限公司	72.02	85.05	84.99

13	上海医药集团股份有限公司	上药金龟（上海）医药有限公司	84.43	91.73	89.10
14		上药康德乐（湖北）医药有限公司	67.95	76.85	84.16
15	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	84.09	83.24	76.65
16		重庆医药集团医贸药品有限公司	-	87.63	90.48
17	-	江西南华医药有限公司	69.19	73.56	75.00

注 1：特尔康按 1mg/支的标准规格折算。

注 2：上述价格未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

发行人向主要配送商销售特尔康价格基本保持稳定，向部分配送商销售特尔康价格的变动原因主要系终端招投标价格变动引起的。

（2）主要配送商毛利率

序号	前五大客户	客户名称	2018 年度 毛利率	2017 年度 销毛利率	2016 年 度毛利率
1	广州医药集团有限公司	广州国盈医药有限公司	87.18%	84.90%	84.50%
2		广州欣特医药有限公司	87.81%	84.90%	87.86%
3		广州医药有限公司	85.12%	-	90.53%
4	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	87.41%	88.51%	89.93%
5		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	88.83%	94.26%	93.90%
6		国药控股安徽有限公司	84.91%	82.82%	91.35%
7		国药控股河南股份有限公司	88.53%	86.12%	89.08%
8		国药控股扬州有限公司	89.87%	90.24%	92.42%
9		国药控股云南有限公司	86.86%	86.45%	92.95%
10	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	90.50%	90.16%	90.52%
11		华润湖南瑞格医药有限公司	87.34%	87.69%	90.53%
12		华润辽宁医药有限公司	91.86%	91.60%	93.10%
13		华润医药商业集团有限公司	87.34%	84.61%	87.72%

14	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	83.76%	80.55%	-
15		鹭燕医药股份有限公司	85.23%	82.03%	89.82%
16		漳州鹭燕医药有限公司	84.92%	83.72%	87.64%
17	上海医药集团股份有限公司	北京信海康医药有限责任公司	-	84.16%	0.00%
18		河南省康信医药有限公司	92.81%	91.91%	91.48%
19		上药金龟（上海）医药有限公司	89.10%	88.31%	89.58%
20		上药康德乐（湖北）医药有限公司	89.45%	86.96%	86.62%
21		上药康德乐合丹（深圳）医药有限公司	85.76%	84.19%	90.53%
22	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	87.06%	85.58%	91.73%
23		重庆医药集团医贸药品有限公司	-	85.99%	89.06%
24	-	江西南华医药有限公司	89.37%	88.11%	89.53%

注：上述毛利率未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

根据发行人的说明，报告期内，发行人主要配送商毛利率基本保持稳定，国药控股安徽有限公司毛利率存在一定波动主要系其主要销售派格宾，2017 年、2018 年毛利率较 2016 年有所下降主要系由于不同终端对于价格存在的差异，对相应经销商给予一定折让。同时受无形资产摊销引起制造费用增加导致派格宾单位成本上升，导致其 2017 年、2018 年毛利率降低。

4. 主要配送商与发行人不存在关联关系

为核查发行人的主要配送商与发行人是否存在关联关系，本所律师采取了以下核查手段：

（1）查阅了发行人及其子公司伯赛基因的工商档案，以及发行人股东、发行人董事、监事、高级管理人员填写的关于关联关系的调查问卷；

（2）在国家企业信用信息公示系统对发行人的关联企业的相关信息进行了

检索，核实其是否为发行人的配送商以及其经营范围是否包含药品销售；

（3）对发行人股东以及发行人的董事、监事、高级管理人员进行了访谈；

（4）在“天眼查”或“企查查”网站对发行人的关联自然人的对外投资及任职情况进行了检索；

（5）对主要配送商进行了走访，取得了其出具的关于与发行人及其关联方不存在关联关系的确认函；

（6）对于发行人的主要配送商，在国家企业信用信息公示系统查询其股东及董事、监事信息，核实是否与发行人的关联方重合；

（7）查阅发行人关于与配送商不存在关联关系的说明。

经核查，本所律师认为，截至本补充法律意见书出具日，发行人的主要配送商与发行人不存在关联关系。

（二）在配送商销售过程中，是否使用相关外包公司，如是，报告期内相关推广费用及其与配售商模式收入的关系

根据发行人与经销商签订的年度购销协议书，约定经销商应履行的主要责任包括货物交付及验收、货款结算、定期提交流向、及时备货、定期对账等，均属于产品配送方面的职能。年度购销协议书对推广责任明确约定如下：发行人负责经销商经销区内学术推广工作。根据合同约定及实际执行情况，产品的推广由发行人自行承担。

因此，发行人配送商仅承担配送职能，无需承担市场推广职能，其在销售过程中不存在使用相关外包公司的情况。

根据发行人出具的说明，并经访谈了发行人主管销售工作的副总经理、财务总监，查阅了发行人与主要配送商签订的销售合同、走访主要配送商并取得配送商说明等，发行人配送商不存在使用相关外包公司进行学术推广的情况。

（三）上述经销商中，主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域重合情况、经销商之间是否存在串货情形或关联关系，上述

经销商的最终销售及最终客户情况

1. 上述经销商中，主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域重合情况，经销商之间是否存在串货情形或关联关系

（1）主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域、关联关系

序号	经销商名称	类型	成立时间	注册地	销售区域	经销商之间的关联关系
1	广州国盈医药有限公司	主要经销商	1989.10.16	广东省广州市	广东	广州医药有限公司控制广州国盈医药有限公司、广州欣特医药有限公司
2	广州欣特医药有限公司	主要经销商	1997.4.14	广东省广州市	广东	
3	广州医药有限公司	主要经销商、2016 年度新增经销商	1951.1.1	广东省广州市	广东	
4	国药集团西南医药有限公司	主要经销商	1997.11.19	四川省成都市	四川	同受国药控股股份有限公司控制
5	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	主要经销商	1994.1.6	天津市	天津	
6	国药控股河南股份有限公司	主要经销商	2006.12.11	河南省郑州市	河南	
7	国药控股扬州有限公司	主要经销商	1991.1.17	江苏省扬州市	江苏	
8	国药控股云南有限公司	主要经销商	2000.11.20	云南省昆明市	云南	
9	华润黑龙江医药有限公司	主要经销商	2004.11.4	黑龙江省哈尔滨市	黑龙江	华润医药商业集团有限公司控制华

10	华润湖南瑞格医药有限公司	主要经销商	2013.1.10	湖南省长沙市	湖南	润黑龙江医药有限公司、华润湖南瑞格医药有限公司、华润辽宁医药有限公司
11	华润辽宁医药有限公司	主要经销商	2011.3.7	辽宁省沈阳市	辽宁	
12	华润医药商业集团有限公司	主要经销商	2000.12.27	北京市	北京	
13	鹭燕医药股份有限公司	主要经销商	2008.9.3	福建省厦门市	厦门	鹭燕医药股份有限公司控制漳州鹭燕医药有限公司
14	漳州鹭燕医药有限公司	主要经销商	2002.9.20	福建省漳州市	漳州	
15	北京信海康医药有限责任公司	主要经销商、2017年度新增经销商	1956.1.1	北京市	北京	同受上海医药集团股份有限公司控制
16	河南省康信医药有限公司	主要经销商	1999.9.7	河南省郑州市	河南	
17	上药金龟（上海）医药有限公司	主要经销商	1992.6.17	上海市	上海	
18	重庆医药（集团）股份有限公司	主要经销商	1997.4.28	重庆市	重庆	重庆医药（集团）股份有限公司控制重庆医药集团医药贸易有限公司
19	重庆医药集团医药贸易有限公司	主要经销商	2014.8.13	重庆市	重庆	
20	江西南华医药有限公司	主要经销商	2001.12.31	江西省南昌市	江西	江西南华医药有限公司由上药控股有限公司和江西省医药集团有限公司各持股

						50%，上药控 股有限公司 受上海医药 集团股份有 限公司控制
--	--	--	--	--	--	---

（2） 上述经销商之间不存在串货的情况

本所律师访谈了发行人销售负责人、财务总监，查阅了发行人与主要经销商签订的购销协议，走访了主要经销商。经核查，发行人主要 20 名经销商和主要新增经销商之间存在具有股权控制关系等关联关系的情形，发行人主要 20 名经销商和主要新增经销商之间不存在串货的情况。

公司在进行经销商的甄选时，首选渠道覆盖面广、能力强的经销商作为主要经销商，因此为其设定的销售区域较大。同时，根据当地医疗机构的配送要求，进行经销商的增补，故可能存在销售区域重合的情况。

经销商之间不存在串货情况。首先，根据与经销商签订的购销协议，已明确授权销售区域，经销商应按照所授权的销售区域进行销售。其次，在经销模式下，经销商根据其授权区域内终端临床用药需求，向公司提出采购需求，并完成产品配送及销售回款，终端医疗机构一般对配送商有着严格的管理体系，除已有名单内的配送商外，不接受其他配送商销售的药品，因此发生串货的可能性较低。最后，公司要求商务人员每周除了库存监控外，还需对经销商的流向进行监控，有效杜绝串货情形的发生。

2. 上述经销商最终销售及最终客户情况

单位：万元

序号	经销商名称	2016 年经销商终端销售金额	2017 年经销商终端销售金额	2018 年经销商终端销售金额	主要最终客户
1	广州国盈医药有限公司	551.25	605.58	469.22	惠州市中心人民医院、粤北人民医院、广东省农垦中心医院、深圳市第二人民医院等
2	广州欣特医药有限公司	768.57	776.61	739.04	南方医科大学南方医院、清远市人民医院、广州市番禺区中心医院、广州医科大学附属肿瘤医院、台山市人民医院、广州市第八人民医院等
3	广州医药有限公司	5.83	719.43	722.18	广州市博惠大药房、中山市第二人民医院、广州南方麒麟大药房等
4	国药集团西南医药有限公司	86.01	333.31	596.29	四川省人民医院、成都市公共卫生临床医疗中心（成都市传染病医院）、西南医科大学附属医院等
5	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	440.02	474.92	725.41	中国医学科学院血液病医院、天津市第二人民医院、天津市第三中心医院、天津医科大学第二医院等
6	国药控股河南股份有限公司	92.82	376.78	1,197.61	国药控股河南股份有限公司郑州大药房、河南省肿瘤医院、郑州儿童医院、国药控股洛阳有限公司中州大药房等
7	国药控股扬州有限公司	884.35	943.55	858.28	连云港市第一人民医院、淮安市第一人民医院、徐州医科大学附属医院、江苏大学附属医院（江滨医院）、连云港市第二人民医院、连云港市赣榆区人民医院等

8	国药控股云南有限公司	65.61	769.97	1,026.92	国药控股昆明大药房有限公司、国药控股云南有限公司大药房、国药控股昆明大药房有限公司金碧大药房、国药控股昆明大药房有限公司西昌路大药房等
9	华润黑龙江医药有限公司	463.94	757.74	1,053.11	哈尔滨医科大学附属第一医院、哈尔滨医科大学附属第二医院、哈尔滨医科大学附属肿瘤医院等
10	华润湖南瑞格医药有限公司	16.37	308.19	1,087.74	中南大学湘雅医院、华润湖南瑞格医药有限公司益生药号、华润湖南瑞格医药有限公司咸嘉湖益生药号、株洲市中心医院等
11	华润辽宁医药有限公司	1,424.22	1,351.38	1,940.62	中国医科大学附属第一医院、辽宁省肿瘤医院、中国医科大学附属盛京医院、沈阳市第十人民医院等
12	华润医药商业集团有限公司	586.74	511.67	556.38	首都医科大学附属北京儿童医院、北京大学第一医院、北京大学人民医院、北京德信行医保全新大药房有限责任公司、首都医科大学附属北京妇产医院等
13	鹭燕医药股份有限公司	163.38	446.29	1,498.75	厦门市中医院、厦门大学附属第一医院、厦门长庚医院有限公司、厦门大学附属中山医院、厦门大学附属成功医院（中国人民解放军第174医院）等
14	漳州鹭燕医药有限公司	229.87	347.99	570.52	中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院、福建省漳州市医院等
15	北京信海康医药有限责任公司	-	0.14	1,446.93	[注 1]
16	河南省康信医药有限公司	912.12	1,690.41	2,026.24	河南省人民医院、郑州大学第一附属医院、河南科技大学第一附属医院、河南省肿瘤医院、郑州大学第一附属医院郑东分院

					等
17	上药金龟（上海）医药有限公司	887.83	981.49	960.48	上海交通大学医学院附属瑞金医院、上海市同济医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、复旦大学附属肿瘤医院、上海市嘉定区中心医院、上海市北站医院、复旦大学附属儿科医院、上海市第一人民医院宝山分院等
18	重庆医药（集团）股份有限公司	160.79	240.86	2,432.42	重庆市泰来药房、重庆医科大学附属第二医院、重庆和平欣特健康管理有限公渝中药事服务中心、中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院等
19	重庆医药集团医贸药品有限公司	498.15	1,568.72	-	麦克红康药房沙坪坝区寿康药店、重庆医科大学附属第一医院、重庆医科大学附属第二医院、重庆和平欣特健康管理有限公司沙坪坝药房、重庆医科大学附属永川医院等
20	江西南华医药有限公司	805.06	1,139.07	1,528.15	南昌大学第二附属医院（原江西医学院第二附属医院）、赣南医学院第一附属医院、南昌大学第一附属医院、江西省肿瘤医院、赣州市人民医院、南昌市上普大药房有限责任公司、上饶市人民医院、赣州市肿瘤医院等

注 1：由于北京信海康医药有限责任公司（简称“北京信海康”）与公司达成了战略合作，由其作为北方平台分拨中心，在其母公司上药科园信海医药有限公司（简称“上药科园”）覆盖区域与上药科园下属各家分子公司开展深度业务合作。因此北京信海康主要下游客户为上药科园的下属各分子公司。

注 2：经销商终端销售金额以发行人对经销商销售价格乘以经销商对外销售数量进行测算。

（四）经销商与发行人的退货约定情况

根据公司与经销商签订的《年度购销协议书》/《购销合同》，主要退换货条款如下：

（1）经销商对药品质量如有异议，经公司认可后，可退货或换货；

（2）公司会协助解决客户由于终端（包括医院、药店、卫生院、诊所）退换货而导致的半年以上效期的公司产品，但需要客户方提供终端的书面证明和客户方的书面申请；公司不接受已经过效期的产品的退换货；

（3）非药品质量问题或由于客户方贮存、保管不当引起的质量问题，公司不予受理相应的退货和换货。

（五）对上述主要经销商的销售价格情况，是否对其支付推广费用或使用第三方推广服务，相关费用是否与相关经销商销售额匹配

1. 发行人对上述主要经销商的销售价格情况

发行人对主要经销商的销售价格情况参见本补充法律意见书第 12 题之“一、主要配送商的基本情况，相关销售流程、销售单价、相应毛利率等情况，是否与发行人存在关联关系；”之“（三）主要配送商销售单价、相应毛利率等情况”。

2. 发行人未向上述主要经销商支付推广费用

根据公司与经销商签订的《年度购销协议书》/《购销合同》，对推广责任明确约定如下：甲方（发行人）负责乙方（经销商）经销区内学术推广工作。根据合同约定及实际执行情况，产品的推广由发行人自行承担。

公司现有上市药品均为处方药，根据我国相关法律法规规定，处方药不得在大众传播媒介发布广告或者以其他方式进行以公众为对象的广告宣传。针对公司产品专业性较强的特点，公司较早便采取通过自建团队对公司产品的药理药性、适应症、使用方法及最新临床研究成果进行专业化学术推广的方式，提高临床医生对公司产品相关理论及应用知识的认识，并不断地收集药品在临床使用过程中的相关反馈，促进临床上的合理用药。因此，产品的推广职能主要由发行人自行承担，在发行人与终端医院建立了合作意向后，再选择能力较强、资信状况较好

的经销商进行配送。

因此，发行人经销商仅承担配送职能，无需承担市场推广职能，报告期内发行人未向上述主要经销商支付推广费用的情况。

3. 发行人不存在针对特定经销商使用第三方推广服务的情况

经核查，发行人经销商仅承担配送职能，发行人不存在协助特定的经销商进行推广或对特定经销商使用第三方推广服务的情况。

（六）结合报告期内主要产品变化情况、经销商的合作模式及变化情况、经销商增减变化及是否存在直接或间接的关联关系、与经销商合同主要变动条款，重点说明主要信用政策及变动情况

1. 报告期内主要产品变化情况

报告期内，公司主营业务收入按照产品类别划分情况如下：

单位：万元

项目	2018 年度		2017 年度		2016 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
主营业务收入	44,616.11	100.00%	32,257.45	100.00%	27,788.48	100.00%
其中：派格宾	18,736.55	42.00%	8,687.75	26.93%	7,242.48	26.06%
特尔立	4,751.45	10.65%	4,565.56	14.15%	4,110.11	14.79%
特尔津	12,741.22	28.56%	11,841.51	36.71%	9,704.35	34.92%
特尔康	8,386.88	18.80%	7,162.63	22.20%	6,731.53	24.22%

报告期内，公司 4 项产品收入均呈上涨趋势，其中，发行人派格宾于 2016 年 11 月上市销售，随着产品中标区域的增加以及销售渠道的拓展，报告期内派格宾在主营业务中占比逐年提高，特尔立、特尔津、特尔康在主营业务收入中占比有所降低，报告期内主要产品未发生重大变化。

2. 经销商的合作模式及变化情况

公司产品在国内销售主要采用行业内通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。医药经销商不承担药品的专业化推广职能，仅根据其授权

区域内终端临床用药需求，向公司提出采购需求，并完成产品配送及销售回款过程。基于公司药品为专业化程度较高的处方药的特点，在药品的营销模式方面，公司主要采用了自身专业化学术推广团队的营销模式。

公司与经销商的合作模式在报告期内未发生重大变化。

3. 经销商增减变化及是否存在直接或间接的关联关系

（1）经销商增减变动情况

报告期内，发行人国内药品销售经销商变动情况如下：

单位：家

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
期初经销商数量	285	247	196
本期新增经销商数量	102	90	51
本期退出经销商数量	44	52	0
期末经销商数量	343	285	247

（2）相应经销收入的增减变动情况

报告期内，发行人国内药品销售经销商增减变动对应的经销收入变动情况如下：

单位：万元

项目	新增经销商（对应当年营业收入）	退出经销商（对应上年营业收入）
2016 年度	3,023.18	-
占 2016 年度营业收入比例	10.78%	-
2017 年度	3,040.22	431.07
占 2017 年度营业收入比例	9.41%	1.33%
2018 年度	2,692.73	993.52
占 2018 年度营业收入比例	6.01%	2.22%

发行人报告期各期退出的经销商销售收入金额较小，且占营业收入的比例较

低，其退出主要系其自身经营情况导致。报告期各期均有新增的经销商，且其数量不断提升，主要系公司新增派格宾销售业务，公司选取了配送能力强、资信良好的经销商开展合作所致。

（3） 与经销商合同主要变动条款

报告期内，公司与经销商签订的年度购销协议进行过一次版本更新，经对比，两个版本的主要条款无实质变化。

（4） 主要信用政策及其变动情况

公司根据与经销商的合作年限、企业性质、企业规模、销售额、历史还款情况等确定经销商信用等级，结合所属地区的行业水平确定给予经销商的协议账期及付款方式。根据以上原则，发行人的主要信用政策如下：

项目	大型、长期合作客户	零星客户
信用政策	主要给予 30-120 天的信用期	预收款

综上，经核查，报告期内发行人主要销售产品种类、与经销商的合作模式、主要合同条款未发生重大变化，发行人与新增及减少的经销商不存在关联关系，发行人对经销商销售的主要信用政策未发生明显变动。

九、《第二轮审核问询函》第 14 题

关于关联方：

报告期内，发行人实际控制人控制的企业较多。

请发行人说明实际控制人控制的企业的主营业务、成立时间、注册资本、报告期内的主要财务数据、员工人数、是否存在亏损情形，在资产、人员、技术等方面与发行人的关系，是否存在重叠的客户或供应商，是否存在为发行人与承担推广职责的经销商或其他为发行人承担推广职责的公司存在资金业务往来，是否存在为发行人分担医药推广费用的情形；是否与发行人存在同业竞争，是否存在重大违法违规情形，是否存在为发行人分担成本费用的情形。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

（一）请发行人说明实际控制人控制的企业的主营业务、成立时间、注册资本、报告期内的主要财务数据、员工人数、是否存在亏损情形

孙黎和其配偶蔡智华控制的厦门智辉生物电子技术开发有限公司成立于 1999 年 7 月 28 日，注册资本为 125 万元，已多年未进行实际经营，2003 年开始处于吊销状态，目前正在办理注销手续。

根据杨英、兰春提供的资料，杨英、兰春控制的企业情况如下表：

表格一：杨英、兰春控制的公司主营业务、成立时间、注册资本、员工人数

序号	控制企业	成立时间	注册资本	主营业务	经营范围	人数
1	北京新英才投资集团有限公司	2015年2月26日	100,000万元	持有杨英、兰春下属北京知行信资产管理有限公司等公司股权，无其他业务	项目投资；投资管理；资产管理。	1
2	北京英诚房地产开发有限公司	2002年1月25日	5,880万元	持有杨英、兰春下属北京英才龙湾商务会所有限公司等公司股权，无其他业务	房地产开发；销售商品房；自有房产的物业管理；房地产信息咨询（中介除外）；销售建筑材料、装饰材料、金属材料、机械电器设备；家居装饰。	1
3	北京英才房地产开发有限公司	2001年3月5日	16,000万元	房地产开发；销售商品房；自有房产的物业管理；	房地产开发；销售商品房；自有房产的物业管理；房地产信息咨询（中介除外）；销售建筑材料、装饰材料、金属材料、机械电器设备；家居装饰。	60
4	幸福时空(北京)科技有限公司	2012年5月4日	2,000万元	图文设计、销售电子产品	技术推广服务；计算机系统服务；应用软件开发；电脑图文设计；货物进出口、技术进出口；经济信息咨询；销售电子产品、通讯设备、文化用品、五金交电、仪器仪表、日用品、机电设备；组织文化艺术交流活动；互联网信息服务；从事互联网文化活动。	1
5	厦门辅源农业科技有限公司	2014年11月6日	5,000万元	目前没有实际经营	农业科学研究和试验发展；其他预包装食品批发；其他散装食品批发；预包装食品零售；散装食品零售；林业产品批发；其他农牧产品批发；果品批发；蔬菜批发；经营各类商品和技术的进出口（不另附	2

					进出口商品目录），但国家限定公司经营或禁止进出口的商品及技术除外；果品零售；蔬菜零售；互联网销售。	
6	北京牧华伟业房地产开发有限责任公司	2001年1月16日	1,000万元	目前没有实际经营	房地产开发；销售商品房。	1
7	厦门市英发经济发展有限公司	1996年12月23日	3,500万元	目前没有实际经营	五金产品批发；建材批发；其他化工产品批发（不含危险化学品和监控化学品）；金属及金属矿批发（不含危险化学品和监控化学品）；其他机械设备及电子产品批发；汽车零配件批发；贸易代理；其他贸易经纪与代理；其他农牧产品批发；首饰、工艺品及收藏品批发(不含文物)；其他日用品零售；仪器仪表修理；石油制品批发（不含成品油、危险化学品和监控化学品）；其他家庭用品批发。	3
8	北京鸿源基业房地产开发有限公司	2000年10月20日	1,000万元	目前没有实际经营	房地产开发及商品房销售。	1
9	福建辅源蜜柚深加工有限公司	2014年3月4日	3,000万元	目前没有实际经营	蜜柚深加工、蜜柚果汁生产、销售；水果种植、加工（含深加工）销售。	0

10	北京知行信 资产管理有 限公司	2010 年 12 月 13 日	6,200 万 元	目前没有实际经营	投资与资产管理；经济贸易咨询；房地产经纪业务；设计、制作、代理、发布广告；组织文化艺术交流活动（不含演出、棋牌室）；会议服务；接受委托提供劳务服务（不含对外劳务合作、中介服务）；仅限分支机构经营；住宿；餐饮服务（中型餐馆、含凉菜、不含裱花蛋糕、不含生食海产品）；销售日用品、文化用品、体育用品、服装鞋帽；器械健身。	1
11	新英才教育 投资有限责 任公司	2010 年 11 月 1 日	5,000 万 元	目前没有实际经营	项目投资；投资管理。	1
12	龙湾房地产 投资有限责 任公司	2010 年 8 月 24 日	5,000 万 元	目前没有实际经营	投资管理；房地产开发；销售自行开发的商品房。	1
13	北京新英才 产业投资基 金管理有限 公司	2015 年 3 月 17 日	1,000 万 元	投资	非证券业务的投资管理、咨询（不得从事下列业务：1、发放贷款；2、公开交易证券类投资或金融衍生品交易；3、以公开方式募集资金；4、对除被投资企业以外的企业提供担保。）；财务咨询（不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、代理记账等需经专项审批的业务，不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料）。	6

14	北京英才龙湾科技有限公司	2016年7月8日	10万元	目前没有实际经营	技术开发、技术咨询、技术服务；经济贸易咨询；活动策划；组织文化艺术交流；承办展览展示活动；会议服务；市场调查；设计、制作、代理、发布广告；信息咨询（中介服务除外）；财务咨询（不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、代理记账等需经专项审批的业务，不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料）；企业管理咨询；销售工艺品（不含文物）、机械设备、家用电器、建筑材料（不含砂石及砂石制品）、办公家具、教学用具、计算机软件、文化用品、体育用品（不含弩）。	1
15	北京英才龙湾文化发展有限公司	2016年3月24日	1,000万元	目前没有实际经营	组织文化艺术交流活动(不含演出);零售工艺品(不含文物)、建筑材料(不含砂石及其制品)、金属材料(不含电石、铁合金)、机械设备;销售日用品、文化用品、装饰材料;文艺创作;产品设计;承办展览展示;会议服务;包装装潢设计;经济贸易咨询。	1
16	北京英才龙湾商务会所有限公司	2008年12月11日	100万元	商户租赁管理与服务	制售中餐、西餐（含冷荤凉菜）；销售酒、饮料；会议服务；承办展览展示；体育项目经营（组织体育比赛除外）；物业管理；销售工艺美术品（不含文物）、服装、鞋帽、日用杂品。	5
17	天津龙湾置业投资有限公司	2009年9月16日	15,000万元	房地产开发与经营	以自有资金对房地产进行投资，房地产开发与经营，商品房销售代理，建筑安装，物业服务，建筑材料、装饰材料、金属材料、机械设备、珠宝首饰、办公用品、空调、五金交电批发兼零售，计算机软硬件开发，软件服务，计算机系统集成服务。	2
18	漳州龙湾房地产开发有限公司	2012年12月7日	10,000万元	目前没有实际经营	房地产开发经营。	3

19	平和龙湾房地产开发有限公司	2014年6月23日	3,600万元	房地产开发经营	房地产开发经营；销售建筑材料、装饰材料、金属材料、化工产品（不含化学危险品）、机械电气设备及家具及装饰用品、化妆品、针纺织品、服装及配饰、鞋帽、皮革制品、文化体育用品、珠宝首饰、工艺美术品、塑料制品、橡胶制品、家用电器、家具、汽车配件、摩托车零配件、承办展览展示活动、环保设备、电线电缆、办公用品及耗材、风道、空调、电子计算机及外围设备、电子产品及配件、五金交电；投资管理、信息咨询；物业管理；房屋出租；会议服务；企业管理；器械健身服务；体育运动项目（不含高危险性体育项目、承办体育赛事、棋牌室）；停车场管理服务；房地产信息咨询（中介服务除外），劳务派遣、承接劳务外包业务；出租商业用房；预包装食品销售；美容服务。	47
20	漳州英才建设开发有限公司	2006年11月17日	20,000万元	土地开发经营与房地产开发经营	土地开发经营与房地产开发经营；投资与资产管理；建筑材料、装饰材料批发、仓储。	9
21	海南龙湾投资开发有限公司	2010年2月4日	13,265万元	房地产投资及开发,酒店管理。	房地产投资及开发,投资管理,投资顾问,酒店管理,旅游咨询。	50
22	厦门英才房地产开发有限公司	1998年6月22日	5,800万元	持有杨英、兰春下属厦门市英才物业管理有限公司等公司股权，目前无其他业务	房地产开发与经营及管理。	11

23	厦门英才学校有限公司	1996年7月26日	15,000万元	投资教育教学活动及科研培训活动	1.投资教育教学活动及科研培训活动；2.批发、零售五金交电化工（不含危险化学品、监控化学品）、电子产品及通信设备、纺织品、服装和鞋帽、汽车零配件、摄影器材、工艺美术品（不含金银首饰）、文化用品、百货、土畜产品；3.房地产开发与经营及管理。	5
24	北京新英才博雅科技有限公司	2018年1月15日	200万元	目前没有实际经营	技术开发、技术咨询、技术服务；经济贸易咨询；组织文化艺术交流活动（不含演出）；承办展览展示活动；会议服务；市场调查；设计、制作、代理、发布广告；信息咨询（中介服务除外）；财务咨询（不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、等需经专项审批的业务，不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料）；企业管理咨询；销售工艺品（不含文物、象牙及其制品）、机械设备、家用电器、建筑材料（不含砂石及砂石制品）、计算机软件、文具用品、体育用品（不含弩）。	1
25	幸福在线（北京）网络技术有限公司	2011年1月11日	2,000万元	图文设计、销售电子产品	从事互联网文化活动；互联网信息服务；技术开发、技术转让、技术咨询、技术服务；电脑图文设计、制作；销售计算机软硬件及外围设备（不含计算机信息系统安全专用产品）；专业承包；文艺创作；组织文化艺术交流（不含演出、棋牌室）；货物进出口、技术进出口；计算机信息系统集成服务；应用软件开发；销售电子产品、计算机软件及辅助设备、通讯设备、文化用品、五金产品、仪器仪表、日用品、机电设备。	1

26	北京盈地投资顾问有限合伙企业	2015年6月8日	405万元	目前没有实际经营	项目投资、投资管理、投资咨询;财务咨询(不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、代理记帐等需经专项审批的业务,不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料);企业管理;企业管理咨询。(1、不得以公开方式募集资金;2、不得公开交易证券类产品和金融衍生品;3、不得发放贷款;4、不得向所投资企业以外的其他企业提供担保;5、不得向投资者承诺投资本金不受损失或者承诺最低收益;企业依法自主选择经营项目,开展经营活动;依法须经批准的项目,经相关部门批准后依批准的内容开展经营活动;不得从事本市产业政策禁止和限制类项目的经营活动。)	1
27	北京融达通和商业管理有限公司	2013年8月15日	200万元	目前没有实际经营	企业管理;投资管理;资产管理;市场调查;经济贸易咨询;企业形象策划;会议服务;承办展览展示;器械健身;体育项目经营(不含比赛、不含高危体育项目);出租商业用房(限顺义区后沙峪地区龙之湾嘉园10号及市外项目);销售建筑材料(不含砂石及砂石制品)、装饰材料、金属材料(不含电石、铁合金)、机械电气设备、体育用品(不含弩);销售食品;美容。	0
28	厦门英才教育投资有限公司	2018年4月12日	1,000万元	投资教育教学活动及科研培训活动	对第一产业、第二产业、第三产业的投资(法律、法规另有规定除外)。	9
29	龙海英才污水处理有限公司	2009年12月1日	1,000万元	目前没有实际经营	城市污水处理。	0

30	龙海市英才旅游休闲开发有限公司	2009年11月30日	1,000万元	目前没有实际经营	旅游景点开发及配套基础设施建设。	0
31	厦门市英才物业管理有限公司	2000年6月19日	100万元	物业管理	房地产代理及管理。	1
32	云南鑫泰德远矿业有限公司（已吊销） ^注	2008年11月26日	500万元	目前没有实际经营	矿业技术咨询服务；矿山机械设备批发、零售；货物进出口。	0
33	平和县鑫泰德远矿业有限公司	2014年5月29日	3,000万元	叶腊石开采	叶腊石开采、加工、销售。	138
34	福州安捷机电技术有限公司	2000年7月24日	100万元	热熔胶机、仪器、仪表安装、维修；五金、交电（不含电动自动车）批发、代购代销	热熔胶机、仪器、仪表安装、维修；五金、交电（不含电动自动车）批发、代购代销。（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）	2
35	幸福互动（北京）网络科技有限公司	2012年5月4日	3,888.89万元	图文设计、销售电子产品	计算机系统服务；应用软件开发；销售电子产品、计算机软件及辅助设备、通讯设备、文化用品；批发、零售、电子销售；零售预包装食品；玩具、游艺用品、室内游艺器材；餐饮服务；餐饮管理服务及咨询；活动策划、设计、安排；组织文化交流活动；企业策划交流；筹备、策划、组织	47

					民间活动;室内娱乐活动;电子游艺厅的活动;室内娱乐设施的游戏、游 艺活动;设计、制作、代理、发布广告。	
--	--	--	--	--	--	--

表格二：实际控制人控制的企业的主要财务数据、是否存在亏损

单位：万元

序号	控制企业	2016 年度/2016 年 12 月 31 日			2017 年度/2017 年 12 月 31 日			2018 年度/2018 年 12 月 31 日		
		总资产	净资产	净利润	总资产	净资产	净利润	总资产	净资产	净利润
1	北京新英才投资集团有限公司	13,400.86	9,997.36	-0.02	13,511.00	9,997.30	-0.05	13,860.99	9,997.29	-0.02
2	北京英诚房地产开发有限公司	50,110.20	3,801.34	0.08	50,110.07	3,801.25	-0.09	50,361.13	3,790.37	-10.88
3	北京英才房地产开发有限公司	185,233.10	90,296.42	-5,223.54	213,631.65	91,218.17	10,807.67	223,160.02	83,056.07	-8,162.10
4	幸福时空(北京)科技有限公司	1,943.06	-1,638.72	-1,245.62	1,887.94	1,655.98	3,294.12	1,648.60	1,434.63	-221.34
5	厦门辅源农业科技有限公司	305.62	-262.79	-262.79	235.12	-233.73	29.06	220.84	-247.94	-14.22

6	北京牧华伟业房地产开发有限责任公司	13,321.37	8,568.41	0	13,321.37	8,566.06	-2.35	13,321.37	8,563.73	-2.34
7	厦门市英发经济发展有限公司	13,528.54	3,286.15	-1.41	15,091.76	3,349.37	63.22	15,122.33	3,379.94	30.57
8	北京鸿源基业房地产开发有限公司	928.88	926.36	0	928.88	926.36	0	928.88	926.36	0
9	福建辅源蜜柚深加工有限公司	2,766.81	2,766.81	-48.68	2,765.81	2,765.81	0	2,765.81	2,765.81	0
10	北京知行信资产管理有限责任公司	23,522.45	5,487.64	-168.12	26,418.08	5,487.79	0.15	26,418.09	5,487.80	0.01
11	新英才教育投资有限责任公司	5,367.67	4,900.11	0.00	10,367.63	4,900.07	-0.04	9,190.48	4,764.59	-135.47

12	龙湾房地产 投资有限责 任公司	18,852.27	4,932.27	-10.29	18,840.81	4,919.02	-13.25	21,979.72	4,905.08	-13.94
13	北京新英才 产业投资基 金管理有限 公司	204.44	199.24	-0.05	209.38	194.18	-5.06	1,432.40	681.09	-313.09
14	北京英才龙 湾科技有限 公司	133.61	-783.80	-130.79	9.91	9.91	-0.09	9.90	9.90	-0.01
15	北京英才龙 湾文化发展 有限公司	48.25	-9.99	-9.99	46.32	958.08	-31.93	3,034.36	951.56	-6.53
16	北京英才龙 湾商务会所 有限公司	133.61	-783.80	-130.79	302.05	-717.64	50.29	430.25	-617.56	100.08
17	天津龙湾置 业投资有限 公司	166,543.66	-2,183.67	-1,416.08	42,927.26	40,368.89	-3,087.33	41,542.07	39,707.46	-661.43

18	漳州龙湾房地产开发有限公司	44,004.58	8,993.71	-2.25	9,002.63	8,991.76	-1.95	9,001.32	8,990.45	-1.31
19	平和龙湾房地产开发有限公司	52,856.52	-1,120.96	-1,563.14	68,176.36	-816.60	-1,295.65	49,779.97	4,084.41	4,901.02
20	漳州英才建设开发有限公司	53,793.79	23,338.11	7,643.04	33,252.49	21,780.61	-804.77	32,578.64	20,893.16	-672.12
21	海南龙湾投资开发有限公司	86,214.27	1,344.19	-1,547.64	100,504.50	3,196.73	-1,412.46	107,278.01	2,036.27	-1,160.46
22	厦门英才房地产开发有限公司	13,159.11	9,199.77	103.02	13,196.78	9,236.52	64.61	13,327.49	9,288.57	69.39
23	厦门英才学校有限公司	18,220.90	16,029.54	-173.63	16,060.90	16,029.54	-0.00	16,060.81	16,029.44	-0.10
24	北京新英才博雅科技有限公司	2018 年成立，无 2016 年和 2017 年数据						230.98	-0.02	-0.02

25	幸福在线 （北京）网 络技术有限 公司	1,540.50	-5,987.45	-1,085.37	904.25	203.35	6,190.80	864.51	626.77	-26.57
26	北京盈地投 资顾问有限 合伙企业	5.54	4.52	-0.09	5.50	4.49	-0.04	5.45	4.44	-0.05
27	北京融达通 和商业管理 有限公司	215.79	195.79	-1.29	1,892.79	196.41	0.61	217.29	196.29	-0.12
28	厦门英才教 育投资有限 公司	2018 年成立，无 2016 年和 2017 年数据						8.26	-138.69	-138.69
29	龙海英才污 水处理有限 公司	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0
30	龙海市英才 旅游休闲开 发有限公司	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0

31	厦门市英才物业管理有 限公司	116.14	71.39	-4.40	109.06	71.28	-0.11	108.92	71.14	-0.14
32	云南鑫泰德 远矿业有 限公司（已吊 销）	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	平和县鑫泰 德远矿业有 限公司	8,196.25	4,593.87	962.16	9,303.44	6,226.81	1,632.94	9,979.11	8,392.28	2,165.47
34	福州安捷机 电技术有限 公司	101.86	99.32	-7.97	97.30	96.92	-2.40	96.37	95.79	-1.14
35	幸福互动 （北京）网 络科技有限 公司	460.96	455.88	-3,001.93	660.84	387.17	-2,568.71	306.95	138.74	-1,248.43

（二）在资产、人员、技术等方面与发行人的关系，是否存在重叠的客户或供应商，是否存在为发行人与承担推广职责的经销商或其他为发行人承担推广职责的公司存在资金业务往来，是否存在为发行人分担医药推广费用的情形；是否与发行人存在同业竞争，是否存在重大违法违规情形，是否存在为发行人分担成本费用的情形

本所律师采取以下核查手段进行了核查：

（1）取得发行人控股股东控制的企业清单，查询个人信用报告、国家企业信用信息公示系统和企查查等网络平台、第三方征信公司中诚信征信有限公司查询结果等；（2）查询中国裁判文书网及各地主管部门的违法公示网站；

（3）取得控股股东及实际控制人直接或间接控制的其他企业的三年一期财务报表（或审计报告）；（4）核查报告期内发行人与实际控制人的交易往来，确认是否为互相代为承担成本和其他支出；（5）访谈发行人实际控制人、总经理、财务总监，并取得发行人及其实际控制人的有关声明承诺；（6）核查报告期内发行人推广费用的明细，抽查款项支付凭证；（7）核查报告期内发行人原材料采购明细，抽查对应的采购合同、采购发票、付款凭证等，并对主要供应商进行实地走访；（8）核查报告期内发行人销售明细，抽查对应的销售合同、销售发票等，并对主要客户进行实地走访。

经核查，杨英、兰春控制的企业在资产、人员、技术等方面与特宝生物之间不存在除同为杨英与、兰春控制之外的关系；与特宝生物之间不存在重叠的客户，在供应商方面存在一家相同的供应商为厦门金明杰科技发展有限公司，厦门金明杰科技发展有限公司是发行人宣传印刷用品的服务商，其与发行人及与杨英、兰春均不存在关联关系。除此以外杨英、兰春控制的企业与特宝生物之间不存在重叠的供应商；与特宝生物及承担推广职责的经销商或其他为特宝生物承担推广职责的公司之间不存在资金业务往来，不存在为特宝生物分担医药推广费用的情形；除云南鑫泰德远矿业有限公司因未公示年报且无法联系被吊销营业执照外，杨英、兰春控制的其他企业在报告期内不存在重大违法违规情形；杨英、兰春未担任云南鑫泰德远矿业有限公司的法定代表人，因此该处

罚事宜不影响杨英、兰春担任发行人董事的资格。杨英、兰春控制的企业不存在为发行人分担成本费用情形。

经核查，本所律师认为：杨英、兰春控制的企业在资产、人员、技术等方面独立于特宝生物；除厦门金明杰科技发展有限公司外，杨英、兰春控制的其他企业与特宝生物之间不存在重叠的客户或供应商，且供应商重叠的情形不影响特宝生物的独立性；杨英、兰春控制的其他企业与特宝生物及承担推广职责的经销商或其他为特宝生物承担推广职责的公司之间不存在资金业务往来，不存在为特宝生物分担医药推广费用的情形；除云南鑫泰德远矿业有限公司外，杨英、兰春控制的企业不存在重大违法违规情形，受罚事宜不影响杨英、兰春的董事任职资格；杨英、兰春控制的其他企业不存在为发行人分担成本费用的情形。

本法律意见书正本四份，无副本。

（以下无正文，为律师签署页）

第二节 签署页

本页无正文
为
国浩律师（深圳）事务所
关于
厦门特宝生物工程股份有限公司
申请首次公开发行股票并在科创板上市
之
补充法律意见书（二）
的
签署页



负责人:

马卓檀

经办律师:

丁明明

经办律师:

幸黄华

经办律师:

祁丽

2019年5月22日

律师事务所执业许可证

统一社会信用代码：31440000MD01042372

国浩律师(深圳)事务所

律师事务所，符合《律师法》
及《律师事务所管理办法》规定的条件，准予设立并
执业。

发证机关：广东省司法厅

发证日期：2017 年 05 月 07 日

执业机构 国浩律师（深圳）事务所	
执业证类别 专职律师	
执业证号 14403200310865973	
法律职业资格或律师资格证号 950360	持证人 马卓檀
发证机关 广东省司法厅	性别 男
发证日期 2016年05月17日	身份证号 230103197208060934

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2019年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	

执业机构 国浩律师（深

圳）事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403200911246566

法律职业资格
或律师资格证号 A20063604030204

发证机关

发证日期



持证人 丁明明

性 别 女

身份证号 360111198008270025

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2019年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	

执业机构	国浩律师(深 圳)事务所		
执业证类别	专职律师		
执业证号	14403201110249944		
法律职业资格 或律师资格证号	A20053201060147		
发证机关		持证人	幸黄华
发证日期	2017年05月01日	性 别	男
		身份证号	360424198206132334

律师年度考核备案		律师年度考核备案	
考核年度	2016年度	考核年度	2017年度
考核结果	称 职	考核结果	称 职
备案机关		备案机关	
备案日期	有效期至2018年5月31日	备案日期	有效期至2019年5月31日