

厦门特宝生物工程股份有限公司

Xiamen Amoytop Biotech Co., Ltd.



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 第三轮审核问询函的回复

保荐人（主承销商）



（四川省成都市青羊区东城根上街 95 号）

上海证券交易所：

根据贵所于 2019 年 6 月 5 日出具的上证科审(审核)(2019) 226 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三轮审核问询函》(以下简称“问询函”)的要求,国金证券股份有限公司(以下简称“保荐机构”)作为厦门特宝生物工程股份有限公司(以下简称“特宝生物”、“发行人”或“公司”)首次公开发行股票并在科创板上市的保荐机构(主承销商),会同发行人及发行人律师国浩律师(深圳)事务所(以下简称“发行人律师”)和申报会计师致同会计师事务所(特殊普通合伙)(以下简称“申报会计师”)等相关各方,本着勤勉尽责、诚实守信的原则,就问询函所提问题逐项进行认真讨论、核查与落实,并逐项进行了回复说明。具体回复内容附后。

说明：

1、如无特殊说明,本回复中使用的简称或名词释义与《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招股说明书(申报稿)》(以下简称“招股说明书”、“招股书”)一致。涉及招股说明书补充披露或修改的内容已在《招股说明书》中以**楷体加粗**方式列示。

2、本回复中若出现总计数尾数与所列数值总和尾数不符的情况,均为四舍五入所致。

3、本回复中若无特别注明,表格中相关财务数据的金额货币单位为人民币万元,比例均为%。

目 录

第 1 题	关于无形资产资本化问题	3
第 2 题	关于捐赠	17
第 3 题	关于核苷（酸）类药物与派格宾的竞争关系	24
第 4 题	关于学术推广费	37
第 5 题	45

第 1 题 关于无形资产资本化问题

2016 年 10 月公司将派格宾的相关开发支出结转无形资产，派格宾相关专利权将于 2027 年 9 月到期，专利的剩余期限为 11 年，预计派格宾有关经济利益能够实现的期限将超过 11 年，根据孰短原则，以 11 年作为派格宾的无形资产摊销期限，自结转无形资产当月开始摊销；2017 年 9 月公司将派格宾乙肝适应症补充申请的开发支出结转无形资产，派格宾相关专利权剩余期限 121 月，预计派格宾有关经济利益能够实现的期限将超过 121 月，根据孰短原则，以 121 月作为派格宾乙肝的无形资产摊销期限，自结转无形资产当月开始摊销。

请发行人：（1）明确披露无形资产构成中，是否将派格宾丙肝和乙肝分开列示、分别核算并分别计提折旧，若不是，请分析是否符合《企业会计准则》的规定；（2）分别披露归集至派格宾丙肝和乙肝无形资产的具体核算内容；（3）披露在分别核算派格宾丙肝和乙肝相关无形资产的情况下，“公司于 2016 年 12 月完成了慢性乙型肝炎注册临床研究报告及相关工作，提交了乙肝适应症的补充注册申请”与当时取得适应症为丙肝的注册批件有何关系、“管理层认为不能取得乙肝适应症注册批件的可能性极低”与发行人对无形资产进行减值测试有何关联；（4）明确披露在 2016 年 10 月取得派格宾新药证书至 2017 年 9 月获得乙肝适应症补充注册批件之间，无形资产-派格宾的减值测试情况，进一步分析“不存在减值迹象，无需计提减值准备”的结论是否有充分证据支持；（5）披露丙肝相关的无形资产派格宾目前是否存在减值，历史上进行减值测试的情况、实际情况和数据是否符合历史上的减值测试的情况，并结合目前用于治疗丙肝的派格宾销售量的情况，进一步分析丙肝相关的无形资产派格宾不计提减值的原因。

请发行人说明无形资产中非专利技术的计价依据，是否经过评估，相关非专利技术的入账是否合规。

请保荐机构、申报会计师核查上述事项，并逐项发表明确意见。另请中介机构核查招股说明书中引用的评估报告所涉评估机构是否有证券业务资质，如无，请聘请有证券业务资质的评估机构复核。

回复：

一、补充披露

（一）明确披露无形资产构成中，是否将派格宾丙肝和乙肝分开列示、分别核算并分别计提折旧，若不是，请分析是否符合《企业会计准则》的规定

公司通过“无形资产---派格宾”对自行开发的派格宾无形资产进行确认、计量及披露，未将派格宾丙肝和乙肝分开进行单独核算。

1、“无形资产---派格宾”的确认及初始计量

一个药物从开始研究到上市，需要完成药物发现、成药性及质量研究、临床前研究（动物药理、毒理学研究）、药学研究（包括生产工艺开发和质量标准研究）、临床研究（I期、II期、III期临床研究）、申请上市。按照现行法规的规定，派格宾要实现成功上市，需要取得新药证书、相关适应症的注册批件及GMP证书，其研发活动除了需完成丙肝、乙肝适应症的临床研究外，还需完成生产工艺开发和质量标准研究、商业规模的放大和验证，完成生产现场检查、取得GMP证书等。同一个药品可能存在一个以上的适应症，相当于有不同的功能，可以用于不同的地方。取得适应症的注册批件相当于取得了对同一个产品不同功能的认证。而公司对派格宾这一产品的研发针对的是药品本身，适应症的论证只是研发上市过程中必不可少的一个环节，并不构成也无法构成单独的研发项目。上述研发活动中II、III期临床研究需划分不同适应症分别进行，其他研发活动（如生产工艺开发、质量标准研究等）均不按适应症划分。

公司对派格宾项目的研发，是以取得派格宾新药证书、相关适应症（丙肝、乙肝）的注册批件及GMP证书，实现派格宾的生产、上市销售为目标进行的。公司派格宾研发项目在立项之初，对该药品的定位就同时包括丙肝和乙肝两种适应症，即是将丙肝和乙肝这两种适应症作为同一药品项目的研发内容一并予以立项，而不是将其作为两个单独的项目分别进行研发，最终研制的药品也只是一个药品，而不是两个。

派格宾研发项目于2002年立项，2009年4月取得I期、II期《药物临床试验批件》，2012年3月取得丙肝III期《药物临床试验批件》，2012年10月取得乙肝III期《药物临床试验批件》；2016年10月获得派格宾新药证书、GMP证

书与丙肝适应症注册批件，2017年9月获得派格宾的乙肝适应症注册批件。由于乙型肝炎治疗周期48周总体长于丙型肝炎(部分患者治疗24周，部分48周)，因此乙型适应症的临床研究长于丙肝，导致乙肝适应症注册批件晚于丙肝适应症。

结合上述派格宾研发过程及公司开发支出资本化政策，公司按照派格宾项目进行研发支出的归集，通过“无形资产---派格宾”对自行开发的派格宾无形资产进行确认、计量及相关信息披露，未将派格宾丙肝和乙肝分开进行单独核算。2016年10月，公司取得派格宾新药证书、丙肝注册批件和GMP证书，派格宾可以生产销售，满足开发支出结转为无形资产的条件，确认了与派格宾相关的无形资产10,312.26万元。考虑到公司补充申请的派格宾乙肝适应症在该时点暂未获批，故将开发支出中归属乙肝三期临床试验的部分保留，未予以结转，在2017年乙肝适应症获批后才结转到无形资产。

根据《企业会计准则讲解2010第七章—无形资产》：“无形资产，是指企业拥有或者控制的没有实物形态的可辨认非货币性资产。资产符合以下条件之一的，应当认定其具有可辨认性：

(1) 能够从企业中分离或者划分出来，并能**单独**用于出售或转让等，而不需要同时处置在同一获利活动中的其他资产，表明无形资产可以辨认。

(2) 产生于合同性权利或其他法定权利，无论这些权利是否可以从企业或其他权利和义务中转移或者分离。”

由于丙肝适应症和乙肝适应症属于**同一个药品(派格宾)的两种不同适用症**，两个适应症均属于病毒感染性肝病。一方面，适应症作为药品的功能属性，虽然有不同的应用领域，但公司无法将**丙肝、乙肝这两种适应症从无形资产派格宾中分离或者划分出来，单独用于出售或转让**；另一方面，由于患者治疗数据的保密性，公司无法获取派格宾是用于治疗丙肝还是乙肝的相关信息。**派格宾丙肝、乙肝适应症不具可辨认性，故未将派格宾丙肝和乙肝分开进行单独核算。**

2、“无形资产---派格宾”的摊销情况

派格宾相关专利权将于 2027 年 9 月到期，但在专利到期后预计派格宾有关经济利益仍能够继续实现，根据孰短原则，派格宾的相关无形资产的摊销期限以派格宾专利到期日为限，具体如下：

(1) 2016 年 10 月公司取得派格宾新药证书、GMP 证书及丙肝适应症注册批件，公司将与派格宾相关的开发支出 10,312.26 万元确认为“无形资产---派格宾”，派格宾相关专利权于 2027 年 9 月到期，专利的剩余期限为 11 年，预计派格宾有关经济利益能够实现的期限将超过 11 年，根据孰短原则，以 11 年作为派格宾的无形资产摊销期限，自结转无形资产当月开始摊销，每月摊销金额为 78.12 万元；

(2) 2017 年 9 月公司将派格宾乙肝适应症补充申请的开发支出结转“无形资产---派格宾”，“无形资产---派格宾”增加 15,175.94 万元，“无形资产---派格宾”的原值增至 25,488.20 万元，净值增至 24,628.84 万元；派格宾相关专利权剩余期限 121 月，预计派格宾有关经济利益能够实现的期限将超过 121 月，根据孰短原则，以 121 月作为“无形资产---派格宾”增加了乙肝适用症补充申请开发支出后的净值的摊销期限，每月摊销金额为 203.54 万元。即乙肝适用症补充申请的开发支出结转无形资产后并未单独作为一项无形资产单独摊销，而是并到“无形资产---派格宾”中，增加该无形资产的原值，并按增加后的净值在剩余使用年限内进行摊销。

综上，①公司通过“无形资产---派格宾”对自行开发的派格宾无形资产进行确认、计量及披露，未将派格宾丙肝和乙肝分开进行单独核算；②派格宾相关专利权将于 2027 年 9 月到期，但在专利到期后预计派格宾有关经济利益仍能够继续实现，根据孰短原则，派格宾的相关无形资产的摊销期限以派格宾专利到期日为限，公司派格宾无形资产的会计处理能够体现公司业务实际情况，符合《企业会计准则》的规定。

(二) 分别披露归集至派格宾丙肝和乙肝无形资产的具体核算内容

公司 2016 年 10 月和 2017 年 9 月结转至派格宾无形资产的具体核算内容如下表所示：

项目	核算内容	2016 年 10 月结转	2017 年 9 月结转
职工薪酬	直接从事研发活动的研发人员及其他相关技术人员的工资、奖金、津贴、补贴、社会保险费、住房公积金等人工费用。	2,155.04	6,003.54
材料费、燃料动力费及折旧费	研发活动直接消耗的材料、燃料和动力费用；用于研究开发活动相关设备的折旧费	6,112.17	3,968.09
委托外部研发费	委托外部机构开展的与研发相关的临床试验费等。	1,727.98	2,573.60
办公费	与研发活动直接相关的技术图书资料费、资料翻译费、办公费、外事费、研发人员培训费、培养费、研发成果的论证、评审、验收、评估等。	96.19	1,121.55
差旅费	与研发活动直接相关的差旅费用。	121.04	972.58
其他费用	包括与研发活动直接相关的会议费、运输费、检测费、维修费等	99.86	536.58
合计		10,312.27	15,175.93

2017 年 9 月结转的“开发支出---派格宾”中，①“职工薪酬”、“差旅费”、“办公费”、“其他费用”等项目发生金额较高，主要原因是乙肝临床试验数据量较大，为确保公司乙肝临床适应症顺利通过审评，公司重点开展了乙肝临床数据核查工作，进行的核查时间较长、参与人员较多，因此相关费用较高；②“委托外部研发费”金额较高，主要原因是乙肝临床适应症的病例数、临床研究中心数量相比丙肝临床适应症多。

(三) 披露在分别核算派格宾丙肝和乙肝相关无形资产的情况下，“公司于 2016 年 12 月完成了慢性乙型肝炎注册临床研究报告及相关工作，提交了乙肝适应症的补充注册申请”与当时取得适应症为丙肝的注册批件有何关系、“管理层认为不能取得乙肝适应症注册批件的可能性极低”与发行人对无形资产进行减值测试有何关联

一个新药的首次获批，尽管同时也获得了某个适应症，但绝不仅仅是适应症的批准，更重要的是药品本身的获批。药品获批是一个系统工程，是建立在该品

种的全面系统评估基础上的，包括长期持续的药学研究、非临床研究、生产工艺开发放大、生产设施系统建造与验证、质量标准建立与控制、GMP 体系的构建和维护等。可以说，在药品获批上市的过程中，所投入的资金、时间、人力物力等方面的资源中，**直接为获得临床适应症所消耗的资源，只是整体投入的一部分**，而药学研究、生产工艺等更基础、系统的投入，则是无法按照适应症进行区分的。公司会计政策以取得 III 临床批件为资本化开始的时点，是认为取得 III 临床批件后该药品研发成功的概率较高，按照《企业会计准则》的相关规定，可以将取得 III 临床后该药品的研发支出进行资本化，但新药获批的研发活动并不是只有相关适应症的临床研究，因此新药获批的开发支出不仅包括相关适应症的研发支出。

在首个适应症获批以后，增加适应症，相对来说就较为单一，评估的主要依据是临床研究结果，一般不再涉及药学研究、非临床研究、厂房设施建造、GMP 认证等；在新的适应症获批后，将增加该药品的市场价值。

一个新药的研发也可以以搭建楼房进行比拟：首先，取得新药证书、第一个适应症注册批件和 GMP 证书，达成该药品能够实现上市销售的条件，是进行地基的夯筑；接下来，取得新的适应症注册批件或剂型补充申请等，是在地基基础上进行的楼房建设；若一个药品可适用于多种适应症，由于无法将各适应症划分或分离出来，单独用于出售或转让，因此在评估该药品的价值时，都将药品作为一个整体进行评估，而不进行适应症的分拆。

公司进行派格宾产品的研发，总体目标是实现派格宾产品的上市销售，实现经济利益的流入。2016 年 10 月公司取得派格宾新药证书、丙肝注册批件和 GMP 证书，实现了派格宾可上市销售，**是从无到有的突破，为后续再取得新适应症申请打下基础**。管理层对“无形资产---派格宾”是否存在减值迹象，系**综合考虑派格宾作为一个整体能够为公司带来的经济利益流入**，因此在派格宾实现上市销售后，在取得乙肝适应症注册批件之前，**乙肝适应症的补充注册申请的顺利开展**也系管理层认为“无形资产---派格宾”不存在减值迹象的重要考虑因素。

（四）明确披露在 2016 年 10 月取得派格宾新药证书至 2017 年 9 月获得乙肝适应症补充注册批件之间，无形资产-派格宾的减值测试情况，进一步分析“不存在减值迹象，无需计提减值准备”的结论是否有充分证据支持

根据《企业会计准则第 8 号—资产减值》第四条：“企业应当在资产负债表日判断资产是否存在可能发生减值的迹象。因企业合并所形成的商誉和使用寿命不确定的无形资产，无论是否存在减值迹象，每年都应当进行减值测试。”根据《企业会计准则讲解 2010 第九章—资产减值》：“有确凿证据表明资产存在减值迹象的，应当在资产负债表日进行减值测试，估计资产的可收回金额。资产存在减值迹象是资产是否需要进行减值测试的必要前提。”

在 2016 年 10 月取得派格宾新药证书至 2017 年 9 月获得乙肝适应症补充注册批件期间，公司管理层从派格宾的销售情况、市场拓展和长效干扰素丙肝临床运用情况、乙肝适应症临床进展情况等方面，判断“无形资产---派格宾”不存在减值迹象，无需进行减值测试：

1、派格宾于 2016 年实现上市销售，在 2016 年实现销售收入 7,242.48 万元，在取得乙肝适应症补充注册批件之前，派格宾的终端销售在逐步爬坡，招标进入的地区逐渐增加，公司管理层判断派格宾的销售将逐年增长。

2、从长效干扰素在丙肝临床运用来看，①在该期间中国未有覆盖全基因型、无需联合长效干扰素的直接抗病毒丙肝治疗药物上市，直至 2018 年 5 月，可治疗全基因型的丙型肝炎的吉利德的丙通沙（吉三代）在国内获批上市；②在该期间，《丙型肝炎防治指南》（2015 年更新版）仍推荐使用“Peg IFN α （聚乙二醇干扰素 α ）联合 RBV（利巴韦林）的方案”；③根据各国指南推荐，目前儿童丙型肝炎感染的治疗方案，仍然推荐 PR 方案进行治疗。基于上述情况，公司管理层判断丙肝抗病毒治疗将呈现 PR 方案和 DAAs 为基础的方案共存的局面，而 DAAs 为基础的方案，即使在 2018 年 5 月无需联用干扰素方案的吉三代在国内上市，需要联用干扰素的 DAAs 方案也仍有一定市场，如以歌礼药业的丙肝治疗方案为例，歌礼药业主营产品戈诺卫于 2018 年 6 月上市销售，2018 年实现销售收入 7,230 万元，其适应症为联合长效干扰素组成抗病毒治疗方案，用于治疗初治的非肝硬化的基因 1b 型慢性丙型肝炎成人患者。

3、如本题回复“(三)”所述，一个新药的首次获批，尽管同时也获得了某个适应症，但绝不仅仅是适应症的批准，更重要的是药品本身的获批，在评估该药品的价值时，将药品作为一个整体进行评估。

公司于 2016 年 12 月完成了慢性乙型肝炎注册临床研究报告及相关工作，提交了乙肝适应症的补充注册申请，从该临床研究的结果、临床试验质量等综合评估，均较为满意，符合预期研究目的，公司管理层认为不能取得乙肝适应症注册批件的可能性极低。管理层对“无形资产---派格宾”是否存在减值迹象，系综合考虑派格宾作为一个整体能够为公司带来的经济利益流入。在派格宾实现上市销售后，乙肝适应症的补充注册申请的顺利开展也系管理层认为“无形资产---派格宾”不存在减值迹象的重要考虑因素。

4、虽然在临床二期、三期是区分丙肝、乙肝两个适应症分别进行，但派格宾新药的研发是作为一个整体事项进行的，丙肝临床试验的价值不仅只体现在获取丙肝适应症注册批件上，一方面是获取新药证书、进行 GMP 认证的必要条件，另一方面，也为公司以更低成本、更快速度获取乙肝临床注册批件提供有利的条件，如在丙肝临床研究有效数据基础上，可对乙肝临床 III 期方案进行简化设计，**降低慢性乙肝适应症 III 期研发支出**；在提交乙肝适应症的补充注册申请时，相比全新药物的申请上市，补充申请的审批较为**快捷**。

5、医保药品要在医保平台实现销售，需要参与各省市的招投标工作，在参与某一地区的招投标工作后才可在该地区的医保统一采购平台进行销售，但增加新适应症无需另行再次参加招投标工作。基于此，管理层认为，取得丙肝注册批件、实现派格宾新药上市，其价值体现不仅在于丙肝市场能够为公司带来的经济利益的流入，在乙肝适应症注册批件仍需要一定时间才能取得情况下，取得丙肝注册批件从而尽早实现派格宾上市为公司争取了**时间优势**，也为公司在取得乙肝适应症注册批件后快速推进乙肝临床治疗市场打下基础。

综上，管理层认为在 2016 年 10 月取得派格宾新药证书、丙肝注册批件和 GMP 证书，实现了派格宾可上市销售，是**从无到有的突破**，从 2016 年 10 月至 2017 年 9 月获得乙肝适应症补充注册批件之间，“无形资产-派格宾”不存在减值迹象，无需计提减值准备。

（五）披露丙肝相关的无形资产派格宾目前是否存在减值，历史上进行减值测试的情况、实际情况和数据是否符合历史上的减值测试的情况，并结合目前用于治疗丙肝的派格宾销售量的情况，进一步分析丙肝相关的无形资产派格宾不计提减值的原因

由于丙肝适应症作为派格宾药品的功能属性，无法将丙肝适应症从无形资产派格宾中分离或者划分出来，单独用于出售或转让，不具可辨认性，公司无法单独区分无形资产派格宾中与丙肝相关的部分。就无形资产派格宾整体而言，目前不存在减值。如本题回复（四）所述，在 2016 年 10 月取得派格宾新药证书至 2017 年 9 月获得乙肝适应症补充注册批件期间，无形资产派格宾不存在减值迹象，因此未进行减值测试；2017 年 9 月至今，无形资产派格宾亦不存在减值迹象，基于谨慎性原则，公司在 2018 年 12 月 31 日对无形资产派格宾进行了减值测试，经测试，无形资产派格宾无需计提减值准备。

公司对派格宾项目的研发，是以取得新药证书、相关适应症的注册批件及 GMP 证书，实现派格宾的生产、上市销售为目标进行的，派格宾相关研发活动围绕上述目标进行，是作为一个整体事项进行的。在考虑“无形资产---派格宾”是否存在减值迹象时，基于上述因素，公司管理层也是以派格宾这个药品能够产生的经济利益流入进行整体考虑，而且由于实践中无法将各适应症分离或者划分出来，单独用于出售或转让，因此公司**未单独区分丙肝相关的无形资产，未单独考虑丙肝相关无形资产的减值情况：**

1、公司 2016 年结转的无形资产系派格宾的相关无形资产，基于①获得新药证书、注册批件和 GMP 证书，均必须以完成药品工艺开发、临床前研究、各期临床试验、注册资料的技术审评生产现场检查等研发活动为前提，期间的大部分研发投入均是为了获得上述许可所共同支出；新药证书、GMP 证书、注册批件获得的前提条件和获得后所形成的无形资产有很大的交叉重叠，无法分开计算和归集；②公司对派格宾产品的业务安排是自行生产、销售派格宾，需要同时具备一个适应症的注册批件、GMP 证书，新药证书有利于产品的招标和定价，三者不存在单独实现和可以分别量化的价值；因此公司**未对 2016 年结转的无形资产单独区分丙肝相关的无形资产，而是将其视为派格宾药品一个整体进行核算。**

2、在公司于 2017 年获得乙肝注册批件后，派格宾的说明书内容包括丙肝、乙肝两种适应症的治疗方案，但由于患者治疗数据的保密性，公司**无法获取派格宾是用于治疗丙肝还是乙肝的相关信息**，因此在判断资产是否存在减值迹象时，综合考虑派格宾作为一个产品整体能够为公司带来的经济利益流入进行判断。

公司正在申报的慢性乙型肝炎临床治愈研究项目，也属于新增适应症，目前已得到 CDE 临床默示许可公示，同意进行临床试验，该项目相关研发活动的支出公司也将单独设置“开发支出---派格宾---乙肝临床治愈注册试验”；在完成该临床注册试验后，获得乙肝临床治愈注册批件后，也将会结转至“无形资产---派格宾”进行核算，派格宾说明书将增加临床治愈内容，但由于无法明确终端用药是否用于乙肝临床治愈，因此届时判断无形资产是否存在减值迹象，也将综合考虑派格宾作为一个整体能够为公司带来的经济利益流入进行判断。

（六）补充披露

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（一）资产质量分析”之“3、非流动资产分析”之“（3）无形资产”中进行了补充披露。

二、发行人说明

发行人无形资产中非专利技术的计价依据具体如下：

1、公司非专利技术 rHuG-CSF（特尔津）原值 1,080.62 万元，其中：1,000 万元系公司受让自股东长沙高新技术产业开发区海特生物电子技术开发有限公司的非专利技术，计价依据为协议价格，**未经过评估**；80.62 万元系公司受让非专利技术 rHuG-CSF（特尔津）后进行进一步自主研发产生的直接相关的研发成本。

非专利技术 rHuG-CSF（特尔津）的入账符合“《企业会计准则第 6 号-无形资产》第十二条外购无形资产的成本，包括购买价款、相关税费以及直接归属于使该项资产达到预定用途所发生的其他支出。”的相关规定。

非专利技术 rHuG-CSF（特尔津）于 2017 年 10 月摊销完毕。

2、公司非专利技术 GM-CSF（特尔立）原值 400.65 万元的计价依据为针对出口药品注册上市需求开展的相关工艺确认研究及免疫原性研究所耗费的材料，**未经过评估**。

《企业会计准则讲解 2010》第七章无形资产第三节内部研究开发费用的确认和计量规定：

“内部开发活动形成的无形资产，其成本由可直接归属于该资产的创造、生产并使该资产能够以管理层预定的方式运作的所有必要支出组成。可直接归属于该资产的成本包括：开发该无形资产时耗费的材料、劳务成本、注册费、在开发该无形资产过程中使用的其他专利权和特许权的摊销，按照《企业会计准则第 17 号——借款费用》的规定资本化的利息支出，以及为使该无形资产达到预定用途前所发生的其他费用。

在开发无形资产过程中发生的除上述可直接归属于无形资产开发活动的其他销售费用、管理费用等间接费用、无形资产达到预定用途前发生的可辨认的无效和初始运作损失、为运行该无形资产发生的培训支出等不构成无形资产的开发成本。”

非专利技术 GM-CSF（特尔立）的入账符合上述准则规定；非专利技术 GM-CSF（特尔立）于 2017 年 10 月摊销完毕。

3、公司非专利技术基因转录技术（人生长激素和人白细胞介素-2）的 400 万元原值，系子公司伯赛基因公司成立时由股东孙黎以无形资产作价投入，计税依据为评估价格。2002 年 1 月 21 日，厦门联盟资产评估事务有限公司（**具备证券业务资质**）出具厦联盟评报字(2002)第 001 号《专有技术资产评估报告书》，评估专有技术——利用甲醇营养型酵母菌分泌表达重组人生长激素及重组人白细胞介素-2 两项药物的技术于 2001 年 12 月 31 日的评估值为 400 万元。

非专利技术基因转录技术（人生长激素和人白细胞介素-2）的入账符合《企业会计准则第 6 号-无形资产》第十四条“投资者投入无形资产的成本，应当按照投资合同或协议约定的价值确定，但合同或协议约定价值不公允的除外。”的相关规定。

截至 2018 年 12 月 31 日，非专利技术基因转录技术（人生长激素和人白细胞介素-2）的账面价值为 63.33 万元。

三、保荐机构与申报会计师的核查意见

保荐机构与申报会计师查阅发行人开发支出明细账、无形资产明细账、查阅派格宾药品说明书、查阅长效干扰素相关行业报告、访谈发行人管理层，对发行人“无形资产---派格宾”进行了核查，经核查，保荐机构与申报会计师认为：

1、丙肝适应症和乙肝适应症属于同一个药品（派格宾）的两个不同适用症，无法将其从无形资产派格宾中划分或分离出来，单独用于出售或转让，实践中由于患者治疗数据的保密性，也无法获取派格宾是用于治疗丙肝还是乙肝的相关信息，故派格宾丙肝、乙肝适应症不具有可辨认性，（1）发行人通过“无形资产---派格宾”对自行开发的派格宾无形资产进行确认、计量及披露，未将派格宾丙肝和乙肝分开进行单独核算；（2）派格宾相关专利权将于 2027 年 9 月到期，但在专利到期后预计派格宾有关经济利益仍能够继续实现，根据孰短原则，派格宾的相关无形资产的摊销期限以派格宾专利到期日为限，公司派格宾无形资产的会计处理能够体现公司业务实际情况，符合《企业会计准则》的规定。

2、发行人根据开发支出的核算原则对派格宾的开发支出进行核算，归集至“无形资产---派格宾”的具体核算内容与公司派格宾研发活动相符，不存在异常情况。

3、综合考虑派格宾作为一个整体能够为公司带来的经济利益流入来判断“无形资产---派格宾”是否存在减值迹象符合《企业会计准则》的规定；在派格宾实现上市销售后，乙肝适应症的补充注册申请的顺利开展也系“无形资产---派格宾”不存在减值迹象的重要考虑因素。

4、在 2016 年 10 月取得派格宾新药证书至 2017 年 9 月获得乙肝适应症补充注册批件之间，“无形资产-派格宾”不存在减值迹象，无需计提减值准备。

5、发行人对派格宾项目的研发，是以取得新药证书、相关适应症的注册批件及 GMP 证书，实现派格宾的生产、上市销售为目标进行的，派格宾相关研发活动围绕上述目标进行，是以一个整体事项进行的，在考虑“无形资产---派格宾”是否存在减值迹象时，基于上述因素，也是以派格宾这个药品能够产生的经济利益流入进行整体考虑，未单独区分丙肝相关的无形资产，未单独考虑丙肝相关无形资产的减值情况，符合《企业会计准则》的规定。在发行人结转形成“无形资产---派格宾”至本回复签署日，“无形资产---派格宾”不存在减值迹象。

6、无形资产中非专利技术的计价依据、相关非专利技术的入账符合《企业会计准则》的规定。

四、中介机构核查招股说明书中引用的评估报告所涉评估机构是否有证券业务资质，如无，请聘请有证券业务资质的评估机构复核

(一) 招股说明书中引用的评估报告的相关情况

中介机构经查阅发行人招股书说明书，招股书说明中“第五节 发行人基本情况\二、发行人的设立情况\（三）特宝有限的设立情况”中引用了相关评估报告：“1996年7月25日，湖南潇湘会计师事务所出具了潇湘会师[1996]资评字第011号《资产评估报告》，对特宝联合截至1996年6月30日的账面值为7,153,134.54元的净资产按照现行市价法和重置成本法进行了评估，评估值为8,134,863.2元。”

经核查，1996年特宝有限设立时，为其进行资产评估的资产评估机构湖南潇湘会计师事务所无证券业务资质。

经中介机构分别咨询两家具有证券从业资格的评估师事务所，该两家评估师事务所均表示由于特宝有限设立时间较早，相关资产中的原材料已领用，大部分设备已过寿命期，并已进行了清理，不具备进行评估复核的基础，故无法对其设立时的资产评估报告进行评估复核。

根据《国家国有资产管理局、中国证监会关于印发〈关于从事证券业务的资产评估机构资格确认的规定〉的通知》（国资办发[1993]12号），资产评估机构从事证券业务是指对股票公开发行、上市交易的资产进行评估和开展与证券业务有关的资产评估业务。因此，特宝有限1996年设立时是有限责任公司，未聘请具有证券业务资质的资产评估机构进行评估，符合当时有效的法律法规。

(二) 特宝有限设立时的验资、评估程序

特宝联合设立后，因《公司法》《公司登记管理条例》的施行，特宝联合于1996年根据规定进行重新规范设立登记。三名股东中，长沙海特、建宝地产以其持有的特宝联合的股权所对应的净资产作为出资，厦门新兴以现金出资。

1996年7月25日，湖南潇湘会计师事务所出具《资产评估报告》（潇湘会师[1996]资评字第011号），对特宝联合截至1996年6月30日的全部资产以现行市价法和重置成本法进行评估，净资产评估值为8,134,863.20元。经核查，评估值较账面净资产值增加98.15万元，主要体现为土地使用权增值90.67万元。

湖南潇湘会计师事务所出具《验资报告》（潇湘会师[1996]验字第091号），验证长沙海特、建宝地产、厦门新兴已按照约定完成出资。

1996年7月28日，长沙海特、建宝地产、厦门新兴签订《合资经营厦门特宝生物工程有限公司合同书》，约定三方共同成立特宝有限，注册资本为1,000万元；确认特宝联合的净资产评估值为800万元，长沙海特、建宝地产以其持有的特宝联合的股权所对应的净资产作为出资，并协商确定各自占有的份额为：长沙海特占560万元，建宝地产占240万元；厦门新兴以500万元现金出资，其中200万元计入注册资本；出资完成后，长沙海特、建宝地产、厦门新兴的出资比例分别为56%、24%、20%。

《公司注册资本登记管理暂行规定》（1996年3月1日起施行，2004年7月1日起废止）第十三条规定：“《公司法》规定必须进行评估作价的出资，须由经工商行政管理机关登记注册的评估机构评估作价。国有资产评估结果依法须由有关行政主管部门确认的，由法律、行政法规、规章规定的部门进行确认；非国有资产评估结果或者依法不需进行确认的国有资产评估结果，由股东或者发起人认可，验资机构进行验证。”

如上所述，特宝有限设立时对特宝联合的资产进行了评估，评估结果获得了全体股东的认可，并由会计师事务所出具了验资报告，因此符合《公司注册资本登记管理暂行规定》的上述规定。

1996年8月7日，特宝有限办理完毕公司设立登记手续，取得了厦门市工商局核发的注册号为26006036-8厦G002159的《企业法人营业执照》。特宝有限通过了历年的工商年检，未因出资问题受到工商主管部门的处罚，也未因出资问题导致其债权人的权利受到损害。

综上，1996年特宝有限的股东根据《公司法》《公司登记管理条例》的规定设立了特宝有限，股东已足额出资且出资合法、有效。

(三) 实际控制人关于历史出资事宜的承诺

为进一步保障公司和中小投资者的利益，发行人的实际控制人杨英、兰春、孙黎已出具书面承诺：如有关政府主管部门或人民法院认定特宝有限设立时存在股东出资不实的情形，杨英、兰春、孙黎将在相关认定意见作出之日起10个工作日内补足出资并赔偿相关损失（如有），保障公司及中小投资者的利益不受损害。

第2题 关于捐赠

请发行人：（1）披露珠峰项目“旨在提高各级医生乙肝诊疗水平，提升患者对乙肝治疗的认知”，与发行人派格宾产品的治疗原理是否一致，“临床治愈”的概念是否是发行人提出的、是否有权威学术依据，“珠峰项目”是否是发行人主导的，结合上述情况进一步分析发行人是否通过捐赠项目对其自身的药物及药物相关疗法进行宣传；（2）披露干扰素治疗并不是新兴事物的情况下，之前是否存在类似“珠峰项目”的计划，及具体实施情况、实施效果；（3）披露因为带协议期间的长期捐赠存在到期日，所以认为其“并非长期持续”、“其性质具有特殊和偶发性”的理由是否充分，何种情况才可称为“长期持续”，并进一步论证相关捐赠属于非经常性损益的合理性；（4）进一步做好重大事项提示，至少还应包括未来是否可能出现持续性的公益性捐赠、发行人的内控制度存在一定瑕疵及相关内控是否会影响中小投资者的合法权益、部分捐赠支出将由上市后的全体股东按股权比例承担等对投资者判断存在重大影响的信息。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）披露珠峰项目“旨在提高各级医生乙肝诊疗水平，提升患者对乙肝治疗的认知”，与发行人派格宾产品的治疗原理是否一致，“临床治愈”的概念是否是发行人提出的、是否有权威学术依据，“珠峰项目”是否是发行人主导的，结合上述情况进一步分析发行人是否通过捐赠项目对其自身的药物及药物相关疗法进行宣传

1、珠峰项目“旨在提高各级医生乙肝诊疗水平，提升患者对乙肝治疗的认知”，与发行人派格宾产品的治疗原理是否一致

为了更好地解释珠峰项目“旨在提高各级医生乙肝诊疗水平，提升患者对乙肝治疗的认知”与派格宾的治疗原理间的关系，本题将从“珠峰”项目主要内容及对于医生和患者的意义出发，说明派格宾治疗原理与“珠峰”项目间的关系，具体情况如下：

“珠峰”项目是一项针对同时满足①已接受核苷（酸）类药物治疗（即核苷经治患者）超过 1 年以上且②在接受“珠峰”项目治疗前表面抗原（HBsAg）和 HBV DNA 水平较低的慢性乙肝患者¹，采用核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 联合为主要治疗方式，从而追求患者临床治愈的公益项目。在运用联合治疗方案下在上述人群更容易实现临床治愈，这部分患者通常被称为“优势患者”：现有研究表明，有 30% 以上的优势患者能实现临床治愈，在部分研究中甚至有超过 60% 的优势患者能实现临床治愈，而实现临床治愈对于降低未来肝癌发生率方面具有极大的益处。尽管如此，目前大部分的医生和患者对临床治愈前沿研究成果的认知和如何通过有效诊疗手段实现临床治愈的了解仍不充分，具体情况如下：

一方面，尽管我国和欧美的权威防治指南均在近年来陆续提出慢性乙肝临床治愈的概念，《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识》、《慢性乙型肝炎功能性治愈路线图：专家共识》等专家共识文件分别于 2017 年、2019 年发表并提出了通过合适的联合治疗路径可以实现较高的临床治愈水平，但由于慢性乙肝临床治愈和联合治疗方案仍属于较为前沿和新颖的内容，目前大部分的临床医生

¹ 具体而言，珠峰项目要求入组的患者的相关血清学指征为 HBsAg \leq 1500 IU/ml、HBcAg（e 抗原）阴性且 HBV DNA $<$ 100 IU/ml。尽管不同研究或项目对于优势患者的定义不同，但主要依据患者表面抗原（HBsAg）和 HBV DNA 水平进行判断。

和患者对于上述内容的认知仍处于一个较低的水平。

另一方面，联合治疗并非核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 两类药物简单联合使用，在开始治疗时（通常称为“基线”）需要针对患者相关检测指标制定合适的治疗方案，并在治疗过程中结合患者的阶段性治疗反应（包括表面抗原和 HBV DNA 的水平、药物副作用、其他血清学和生化学指征）等对治疗方案进行有针对性的及时调整。上述治疗方案的制定和针对性调整是影响患者实现临床治愈水平的关键和难点，目前有部分国内知名肝病专家能够有效运用联合治疗方案对患者进行治疗并实现临床治愈，相关的诊疗手段并未得到广泛推广。

基于上述情况，中国肝基会希望通过珠峰项目将国内知名肝病专家的临床治愈经验进行指导和推广，提高临床医生和患者对于临床治愈的认知水平，并通过专业培训、专家指导和临床实践进一步提升各级临床医生运用联合治疗方案实现患者临床治愈的诊疗水平，更好地造福慢性乙肝患者。

派格宾系聚乙二醇干扰素 α 药物，主要治疗原理为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，根本上降低体内 HBsAg 和 HBeAg 的水平，进而大幅度降低未来肝癌发生风险。如前文所述，珠峰项目旨在提高各级医生乙肝诊疗水平，提升患者对乙肝治疗的认知，开展过程建立在合理、有效运用聚乙二醇干扰素 α 的抗病毒功效基础之上。作为珠峰项目的聚乙二醇干扰素 α 用药，派格宾的治疗原理与“提高各级医生乙肝诊疗水平、提升患者对乙肝治疗的认知”保持一致。

2、“临床治愈”的概念是否是发行人提出的、是否有权威学术依据

“临床治愈”的概念不是发行人提出的。上述概念是由中华医学会肝病学会和感染病学分会于 2015 年全球首次在我国《慢性乙型肝炎防治指南》中提出。该概念是在一系列已公开发表的研究基础上作出的，这些研究表明联合治疗方案能够较大幅度提高患者表面抗原（HBsAg）清除水平，包括国内专家开展的 OSST 研究、New Switch 研究和 S-C 研究以及国外专家开展 ARES 研究等。随后，欧洲肝脏病学会（EASL）和美国肝病研究学会（AASLD）分别于 2017 年、2018 年在其发表的最新权威慢性乙肝防治指南中也相继确认了临床治愈的概念²。此

² 在国外的相关乙肝治疗权威指南中，临床治愈一般被称为功能性治愈（Functional Cure），欧美的功能性治愈与国内的临床治愈概念定义基本相同。

外，《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识》和《慢性乙型肝炎功能性治愈路线图：专家共识》等专家共识于2017、2019年发表，上述专家共识不仅对慢性乙肝临床治愈概念进行了明确确认，还对治疗手段和路径作出了指导意见。

“临床治愈”的概念具有权威学术依据。通常而言，防治指南和专家共识是疾病治疗领域内最为权威的指导性文件，临床治愈的概念在国内外慢性乙肝防治指南提出，并在专家共识中明确临床治愈可以通过对优势患者采用联合治疗方案来实现。因此，“临床治愈”的概念具有权威学术依据。

3、“珠峰项目”是否是发行人主导的，结合上述情况进一步分析发行人是否通过捐赠项目对其自身的药物及药物相关疗法进行宣传

发行人不是该项目的主导方：珠峰项目的发起方为中国肝炎防治基金会（以下简称“中国肝基会”），该机构负责制定项目规章制度、负责设计项目方案、负责相关经费的管理、负责相关活动的检查督导、负责组织对各级医生进行专业培训、负责对受捐助患者进行资格审核以及捐赠药物的发放事项等核心工作，系该项目的主导方。在“珠峰”项目中，发行人仅按照同中国肝基会签订的相关合同约定进行资金和药品捐赠，并不参与该项目的组织实施，**发行人不是该项目的主导方。**

发行人未通过捐赠项目对其自身的药物及药物相关疗法进行宣传：在发行人同中国肝基会订立合同中明确约定“发行人提供捐赠是自愿、无偿且出于公益目的，同时未附加任何影响公平竞争的条件，也未与任何商品、服务的购销、推荐挂钩，没有使私人获益或私人使用”、“捐赠行为仅出于公益目的，不以任何产品促销为目的，也不与任何商品销售、使用、推广、宣传等行为相关联”。在具体执行过程中，发行人将药物和资金捐赠至“珠峰”项目后，中国肝基会对药物的使用和资金的运用进行统一管理，负责组织对各级医生进行专业培训、对受捐助患者进行资格审核以及捐赠药物的发放事项，发行人不参与上述环节，也未通过其他方式对公司参与珠峰项目及公司产品和相关疗法进行公开宣传。因此，发行人并未利用“珠峰”项目对自身药物及药物相关疗法进行宣传。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“（六）非经常性损益分析”之“4、营业外支出”中进行了补充披露。

(二) 披露干扰素治疗并不是新兴事物的情况下，之前是否存在类似“珠峰项目”的计划，及具体实施情况、实施效果

珠峰项目是第一个以核苷（酸）药物联合长效干扰素为治疗方案、以实现慢性乙肝优势患者临床治愈作为主要目标的公益项目，之前并不存在以优势患者临床治愈为主要目标的公益项目，但存在与慢性乙肝抗病毒治疗相关的公益项目。经检索中国肝基会的官网，除珠峰项目外，与慢性乙肝抗病毒治疗相关的公益项目及情况主要如下³：

序号	项目名称	项目时间	捐赠方	主要目的/目标	实施情况	实施效果
1	肝炎核苷经治患者特色门诊	2013年4月 ⁴	罗氏（Roche）	通过在部分地区设立核苷经治患者特色门诊，提高临床医生对于安全停药的认识水平。	截至2014年底，该项目已在全国30家医院设立了特色门诊，2000多位患者接受了专家制定的针对性治疗，全国项目单位组织院内交流会100多场。	提高了临床医生诊疗水平，积累长效干扰素对核苷经治患者的使用经验。
2	中国乙肝随访与临床科研平台	2012年6月至今	正大天晴	对核苷（酸）类药物治疗的患者进行登记、随访、预后等全方位的信息管理。	截至2017年底，分中心数量达到50家，注册慢性乙肝患者人数达到15万多，患者随访人次超过55万，获得较为完整、具有代表性的中国乙肝患者随访数据。	为我国慢性乙肝防治工作提供有力的数据支持，对于全球慢性乙肝流行病学的认识与发展具有重要意义。

综上，在珠峰项目之前存在慢性乙肝抗病毒治疗相关的公益项目，但该项目系第一个以核苷（酸）药物联合长效干扰素为治疗方案、以实现慢性乙肝优势患者临床治愈作为主要目标的公益项目，先前项目在主要目标和实施内容方面，不存在与“珠峰”项目类似的情形。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“（六）非经常性损益分析”之“4、营业外支出”中进行了补充披露。

³ 检索中国肝基会官网中关于“乙肝治疗”、“核苷”、“干扰素”等关键词的结果

⁴ 2015年12月后未查询到该项目的具体进展。

（三）披露因为带协议期间的长期捐赠存在到期日，所以认为其“并非长期持续”、“其性质具有特殊和偶发性”的理由是否充分，何种情况才可称为“长期持续”，并进一步论证相关捐赠属于非经常性损益的合理性

1、披露因为带协议期间的长期捐赠存在到期日，所以认为其“并非长期持续”、“其性质具有特殊和偶发性”的理由是否充分，何种情况才可称为“长期持续”

公司原来认为带协议期间的长期捐赠是一个独立的、非经常性的项目个体，并未从会计核算的期间划分来考量，因此以带协议期间来论述“并非长期持续”、“其性质具有特殊和偶发性”的理由不够充分。

公司在招股说明书“重大事项提示”之“三、捐赠对公司经营业绩的影响”中进行了补充披露。

2、进一步论证相关捐赠属于非经常性损益的合理性

根据《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第 1 号——非经常性损益（2008）》，非经常性损益是指与公司正常经营业务无直接关系，以及虽与正常经营业务相关，但由于其性质特殊和偶发性，影响报表使用人对公司经营业绩和盈利能力做出正常判断的各项交易和事项产生的损益，并列举了非经常性损益项目，其中包括“除上述各项之外的其他营业外收入和支出”。

公司的公益捐赠行为与公司正常经营业务无直接关系，以“营业外支出—捐赠”会计科目核算，符合《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第 1 号——非经常性损益（2008）》对非经常性损益的定义。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“（六）非经常性损益分析”之“4、营业外支出”中进行了补充披露。

（四）进一步做好重大事项提示

在招股书“重大事项提示/三、捐赠对公司经营业绩的影响”补充披露如下内容：

带协议期间的长期捐赠存在到期日，到期后不存在继续捐赠的义务，未来是否会出现类似“珠峰项目”的公益捐赠，取决于公司未来对捐赠项目的决策。

根据公司与中国肝炎防治基金会签订的捐赠协议，捐赠有效期至 2021 年 12

月 31 日，捐赠支出在项目期限内分期发生。因此，如发行人在 2021 年 12 月 31 日前顺利上市，部分捐赠支出将由上市后的全体股东按股权比例承担。

根据公司目前及上市后生效的公司章程、《总经理工作细则》，公司的股东大会、董事会及总经理有权在其权限范围内对捐赠事宜进行审批，其中，股东大会审批占公司最近一期经审计净资产 50%以上且绝对金额超过 3000 万元的捐赠事宜，董事会审批除股东大会审批之外的其他捐赠事宜，并有权授权总经理审批占公司最近一期经审计净资产的比例低于 10%，或绝对金额低于 2,000 万元的捐赠事宜。

在中国肝炎防治基金会与公司沟通“珠峰项目”捐赠事项时，公司管理层以日常沟通的方式与公司董事进行沟通，各董事均表示公司可支持该项目。公司于 2017 年 12 月 28 日通知全体董事于 2018 年 1 月 1 日出席第六届董事会第十四次会议，审议关于捐赠“中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程项目”的议案。2018 年 1 月 1 日，公司董事会审议通过了该议案。而根据《“中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程项目”捐赠协议书》，协议的签署日期为 2017 年 12 月 29 日。董事会决议时间晚于协议签署时间的原因为公司员工对于协议签署的进度和要求沟通不够充分，导致董事会会议未能及早安排，但管理层已事前通过电话方式与相关董事进行沟通，董事在审议时已知悉协议签署情况并作出了同意捐赠的决议，内部决策的要求已得到落实。除该次大额捐赠的内部决策程序存在一定瑕疵外，公司报告期内的其他大额捐赠均由总经理在权限范围内进行了审批，符合公司的内部规定。

公司已制定了《对外捐赠管理规定》，未来上市后将根据《中华人民共和国公益事业捐赠法》、《中华人民共和国慈善法》、《中华人民共和国公司法》、《上海证券交易所科创板股票上市规则》及监管机构的其他规定，修订捐赠管理制度，进一步明确公司对外捐赠的原则、范围、类型、对象、内部决策程序、信息披露、捐赠实施办法、捐赠的监督和检查等事项。公司将根据法律法规及中国证监会、证券交易所的监管规定，在进行对外捐赠时严格履行内部决策程序，履行相应的信息披露义务，切实保障中小投资者对于捐赠事宜的知情权和参与决策权，切实保护中小投资者的权益。

二、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查方式对发行人的捐赠事项进行了核查：

1、访谈中国肝炎防治基金会“珠峰项目”的负责人，了解中国肝炎防治基金会发起“珠峰项目”的原因、“珠峰项目”的主导者、发行人是否通过捐赠项目对其自身的药物及药物相关疗法进行宣传；

2、查阅珠峰项目的相关文件，了解珠峰项目“旨在提高各级医生乙肝诊疗水平，提升患者对乙肝治疗的认知”，与发行人派格宾产品的治疗原理是否一致；

3、查阅《慢性乙型肝炎防治指南》及临床治愈的相关研究报告，访谈发行人管理层，了解“临床治愈”的概念是否是发行人提出的、是否有权威学术依据；

4、检索中国肝基会的官网，了解干扰素治疗并不是新兴事物的情况下，之前是否存在类似“珠峰项目”的计划，及具体实施情况、实施效果；

5、结合《企业会计准则》、《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第1号——非经常性损益（2008）》，分析发行人相关捐赠属于非经常性损益的合理性；

6、查阅发行人招股书，核查发行人关于捐赠事项的披露情况，是否进一步做好重大事项提示。

经核查，保荐机构认为：珠峰项目的聚乙二醇干扰素 α 用药，派格宾的治疗原理与珠峰项目“提高各级医生乙肝诊疗水平、提升患者对乙肝治疗的认知”保持一致；“临床治愈”的概念不是发行人提出的，“临床治愈”的概念具有权威学术依据；“珠峰项目”不是发行人主导的，是中国肝炎防治基金会主导，发行人未通过捐赠项目对其自身的药物及药物相关疗法进行宣传；珠峰项目是第一个以核苷（酸）药物联合长效干扰素为治疗方案、以实现慢性乙肝优势患者临床治愈作为主要目标的公益项目，之前并不存在以优势患者临床治愈为主要目标的公益项目，但存在与慢性乙肝抗病毒治疗相关的公益项目；发行人相关捐赠属于非经常性损益符合《企业会计准则》、《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第1号——非经常性损益（2008）》的规定；发行人已在重大事项提示充分披露了捐赠的相关内容。

第3题 关于核苷（酸）类药物与派格宾的竞争关系

发行人披露，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，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。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。

请发行人：（1）披露“希望追求更高的治疗目标”的患者的群体规模；在分析时请考虑该群体是否足以承担相对高额的治疗成本；（2）进一步披露“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”除了宁琴等中国专家于上月发表的专家共识外是否存在别的依据，国际上是否存在其他论据，相关依据是否权威性符合主流认知；（3）结合“希望追求更高的治疗目标”的患者群体的规模情况及经济能力情况，及患者对干扰素与核苷（酸）类药物在副作用方面的承受能力比较、联合疗法的合理性及权威性，从患者选择的角度进一步分析干扰素类药物及聚乙二醇干扰素 α 的市场前景；（4）进一步说明发行人的推论如何“具有客观性”，相关推导过程如何“具备谨慎性”，相关信息披露是否准确，并做好风险揭示。请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）披露“希望追求更高的治疗目标”的患者的群体规模；在分析时请考虑该群体是否足以承担相对高额的治疗成本

为了更好地进行说明，本题将从慢性乙肝对于患者的影响出发，分析治疗成本负担情况，并说明慢性乙肝三个治疗终点及患者需求情况，最终说明“希望追求更高的治疗目标”的患者的可能的群体规模：

1、慢性乙肝患者罹患肝癌风险及对生活和工作造成的影响

我国是一个乙肝大国，现有慢性乙肝感染者约 9300 万人，其中慢性乙肝患者约 2000 万例，慢性乙肝对患者的生活和工作造成了极大影响，主要体现在以下几方面：

（1）感染慢性乙肝会大幅增加未来罹患肝硬化和肝癌的风险：现有研究表明，在未接受抗病毒治疗的情况下，慢性乙肝患者 5 年肝癌发生率超过 13.30%，而肝癌 5 年生存率仅为 10.1%，严重降低了患者的生存质量。

(2) 除大幅增加未来罹患肝硬化和肝癌风险外，慢性乙肝患者通常还会出现身体乏力，消化道不适，肝区疼痛等临床症状，部分病人进展为肝纤维化后将较大的风险发展为肝硬化并将可能丧失劳动能力，另外慢乙肝患者也会增加罹患结直肠癌、胆囊及肝外胆管癌、胰腺癌、肾癌、卵巢癌和非霍奇金淋巴瘤等的风险，上述病症极大地影响了患者正常的生活、工作。

(3) 慢性乙肝患者，尤其是大三阳患者存在一定的感染性，主要通过血液、破损皮肤和粘膜、母婴、性接触等方式传播。虽然上述感染性均可通过有效手段进行防范或阻断，但由于社会大众及大部分患者自身对慢性乙肝的认知并不充分，由于对传播途径等方面的误解造成了社会上对上述患者人群的“隐性歧视”，对患者的就业和生活造成了极大的困扰。

2、慢性乙肝患者的治疗成本负担情况

随着 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，核苷（酸）类药物恩替卡韦（ETV）和替诺福韦酯（TDF）的仿制药出现了大幅降价，核苷（酸）类药物无法实现安全停药，需长期用药，目前 1 年的用药费用约为 200 元左右；聚乙二醇干扰素 α 有固定的治疗周期（48 周），完整疗程的用药费用约为 4 万元左右。目前，聚乙二醇干扰素 α 已被纳入国家医保目录（乙类），在大部分地区的报销比例均在 70%及以上，在考虑医保报销的情况下，**患者需自费承担的派格宾用药费用低于 1.2 万元，上述费用属于较为合理的治疗费用**，而患者是否愿意承担上述费用并进行治疗，主要取决于患者对于自身健康的关注程度、对于实现安全停药的需求程度以及在临床医生指导下追求更高治疗目标的意愿程度等。

3、慢性乙肝三个治疗终点及患者需求情况

慢性乙肝存在三个治疗终点，包括基本的治疗终点、满意的治疗终点和理想的治疗终点：

(1) 多数慢性乙肝患者经过以核苷（酸）类药物的抗病毒治疗通常能够达到基本的治疗终点（HBV DNA 转阴），但难以实现安全停药，以正大天晴的润众（恩替卡韦）为例，该产品的使用说明书在“警告段”明确说明“有报告患者在停止乙肝抗病毒治疗（包括恩替卡韦）后，发生病情严重急性恶化。对停止乙肝抗病毒治疗的患者，应密切监测肝功能至少持续几个月。如有必要，需重新开

始抗病毒治疗。”，使用核苷（酸）类药物的患者基本需要终身服药；

（2）慢性乙肝初治患者接受派格宾治疗后停药 3 年的 e 抗原血清学转换率可以达到 45%⁵（即满意的治疗终点，俗称“大三阳转小三阳”），即有接近一半的患者能够通过长效干扰素治疗实现满意的治疗终点和安全停药。经过多年的临床实践，现有的治疗方式已较为成熟，患者人群也较为稳定；

（3）在实现理想的治疗终点（即临床治愈）方面，原有的临床一线认知为基本仅有长效干扰素能够使患者达到上述治疗终点，且长效干扰素单药治疗的患者临床治愈率通常在 3-11%左右，实现临床治愈难度极大，临床医生和患者对于实现临床治愈通常不抱有较大希望。但近年来，随着长效干扰素临床应用观察时间的增长，及一系列突破性研究陆续公布，显示出在合理运用联合治疗方案下，接受治疗前表面抗原（HBsAg）和 HBV DNA 水平较低的慢性乙肝患者能够大幅度提高临床治愈率，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，大大超过原有临床一线对临床治愈水平的认知⁶。在此基础上，权威防治指南和专家共识确认了临床治愈的概念，并对治疗手段和路径作出了指导意见，相关内容正在向临床一线传递和普及。

根据中国肝基会于 2009 年开展的一项大规模慢性乙肝患者需求调研显示⁷，慢性乙肝患者对慢性乙肝用药需求接受调查的慢性乙肝患者约有 69%希望实现 HBV DNA 转阴（基本的治疗终点），58%的慢性乙肝患者希望能够实现 e 抗原转阴（满意的治疗终点），而 73%的慢性乙肝患者表示无法承受超过 3 年的治疗。

综合上述情况，发行人认为：

（1）根据中国肝基会的研究，超过半数患者希望能够实现更高的治疗效果，包括安全停药和达到更高的治疗目标等；

（2）现阶段追求满意的治疗终点和理想的治疗终点等较高治疗目标的患者主要为较为关注自身健康、希望能够实现安全停药，并愿意在临床医生的指导下追求更高治疗目标的患者人群，其中，在未来一段期间内，追求临床治愈的慢性乙肝患者人群则主要以优势患者为主。

⁵ 派格宾慢性乙肝III期延长随访数据，2018 年发表于美国肝病研究学会（AASLD）的会议摘要

⁶ 目前，各权威防治指南一线药物单药治疗的患者表面抗原（HBsAg）清除率通常低于 11%。

⁷ 调研时间为 2009 年 6 月-10 月，调研区域覆盖了全国 23 个城市的 115 家医院，与 155 位肝病专科医生进行了面对面访问，共收集了 6000 多位慢性乙肝患者填写的问卷，此次调研开始时，尚未提出临床治愈的概念，因此未对患者关于临床治愈的需求进行调研。

4、“希望追求更高的治疗目标”的患者的可能的群体规模

目前，未有“希望追求满意的治疗终点或临床治愈等更高治疗目标的慢性乙肝患者群体规模”的统计数据，但发行人认为，一方面，按照近年来接受长效干扰素治疗慢性乙肝患者人数来测算，每年追求满意治疗终点而接受长效干扰素治疗的人数约为3-4万人；另一方面，在若干假设基础上测算，现有“希望追求更高的治疗目标”的患者的总体群体规模可能在105万人左右，具体情况如下：

一方面，经测算⁸，2017年接受长效干扰素治疗的慢性乙肝患者人数约为3.69万人，上述人数主要以追求满意的治疗终点为目标，近年来每年接受治疗的上述人群相对稳定⁹，每年追求满意治疗终点的患者人数约为3-4万人。

另一方面，发行人认为，未来一段期间内，追求临床治愈的慢性乙肝患者人群则以优势患者为主。目前，已有慢性乙肝优势患者的人群分布的相关统计数据，主要来自于部分医院对于慢性乙肝患者血样检查数据的统计，具体情况如下：

序号	医院	筛查时间	样本量	优势患者比例 ¹⁰
1	河南省人民医院	2016年3月-2018年3月	5810	2219 (38.19%)
2	石家庄传染病医院(石家庄第五医院)	2018年5月-11月	4811	1722 (35.79%)
3	保定市传染病医院	2018年10月-11月	975	471 (48.31%)
4	沧州市传染病医院	2018年8月-10月	1039	500 (48.12%)
5	秦皇岛市第三医院	2018年9月-10月	159	77 (48.43%)

上述比例显示，约有30%及以上接受筛查的慢性乙肝患者属于优势患者，而优势人群中包括了大量先前已经或正在接受核苷(酸)类药物治疗的人群(即核苷经治患者)。发行人认为，相较于未进行病情跟踪或未进行抗病毒治疗的慢性乙肝患者，这部分患者应更为关注自身健康，对于安全停药及降低肝癌发生率方面的追求更高，依从性相对较高，符合前文所述希望追求临床治愈的人群描述。

⁸ 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年度长效干扰素市场规模为14.76亿元，按照48周作为长效干扰素的完整治疗周期，一个完整治疗周期的长效干扰素用药费用为4万元计算，具体内容参见首次反馈回复第10题。

⁹ 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》，2016年度和2017年度的长效干扰素市场容量均在14亿元左右，整体市场容量相对稳定。

¹⁰ 优势患者的判断主要依据患者表面抗原(HBsAg)和HBV DNA水平进行判断，其中，表面抗原(HBsAg)定量水平是最为核心的筛选指标，此处优势患者指检测时的表面抗原(HBsAg)定量水平<1500 IU/mL。

相关研究¹¹显示，中国大陆目前接受抗病毒治疗的人数为 350 万人，假设 30% 的慢性乙肝患者属于优势患者，现有整体优势患者的人群约为 105 万人。发行人认为，若“希望追求更高的治疗目标”的患者的群体与上述人群确实存在高度重合，则现有“希望追求更高的治疗目标”的患者的群体规模可能在 105 万人左右。

发行人已在招股说明书“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“（1）产品所属慢性乙肝及抗病毒药物市场发展情况”和“（10）“希望追求更高的治疗目标”的患者的群体规模”进行补充披露。

（二）进一步披露“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”除了宁琴等中国专家于上月发表的专家共识外是否存在别的依据，国际上是否存在其他论据，相关依据是否权威性符合主流认知

除宁琴等中国专家于 2019 年 5 月发表的《慢性乙型肝炎功能性治愈路线图：专家共识》外，联合治疗方案是实现临床治愈最具可行性的方案等观念还在 2017 年发表的我国《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识》以及 OSST、New Switch、I CURE、Anchor A、Pyramid 等国内专家开展的临床研究中说明和体现，此外，国外专家开展的 ARES 研究等也对联合治疗方案效果进行了探索性的研究，但主要的依据来自于中国专家开展的项目和研究结果。相关依据具有较高的权威性，在权威文件和专家方面已属于主流认知，相关内容正在逐渐被广大基层医生所认知。随着循证医学证据的不断积累和相关理念的不断深入普及，将在未来一段时间内成为广大临床一线的主流认知。为了说明上述结论，本题将首先解释为何来自中国的研究日益成为近年来慢性乙肝治疗领域（尤其是慢性乙肝临床治愈领域）最具有前瞻性和探索性的主要原因，并说明相关研究的权威性和现有的主流认知情况，具体如下：

1、来自中国的研究日益成为近年来慢性乙肝治疗领域（尤其是慢性乙肝临床治愈领域）最具有前瞻性和探索性的主要原因

来自中国的研究日益成为近年来慢性乙肝治疗领域（尤其是慢性乙肝临床治愈领域）最具有前瞻性和探索性，主要原因如下：

¹¹ 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得出的数据。

一方面，相关流行病学研究显示，亚洲慢性乙肝感染者占全球 54%，而中国占亚洲比例约为 56%，我国现有慢性乙肝感染者约 9300 万人，其中慢性乙肝患者约 2000 万例，是全球的“乙肝大国”。人种差异是产生上述情况的主要原因之一，蒙古人种（俗称“黄种人”）的慢性乙肝患病率显著高于高加索人种（俗称“白种人”），因此，亚洲国家的慢性乙肝患者人数显著高于欧美国家，即使在欧美国家，慢性乙肝感染人群也以亚裔人群为主，2018 年 *Aliment Pharmacol Ther* 期刊还发表了关于亚裔美国人的慢性乙肝管理的专家共识。相较于欧美国家，基于特殊的国情，我国投入了大量的人力物力用于慢性乙肝防治和疾病研究工作，庞大的慢性乙肝人群客观上也为我国慢性乙肝治疗方案优化研究提供了客观条件。

另一方面，有关统计显示，在我国肝硬化、肝癌患者中，乙肝病毒（HBV）感染引起的分别高达 60%、80%，慢性乙肝成为我国重要的公共卫生问题。相较于欧美发达国家政府，慢性乙肝的防治受到中国政府的极大重视。为了提升我国重大传染病防治能力，降低重大传染病的发病率和病死率，国务院于 2008 年起决定开始组织实施“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项，其中慢性乙肝是最为重要的传染病之一。十三五以来，随着临床治愈在大幅降低未来肝癌肝硬化发生率上的远期获益证据不断显现，国家重点鼓励并支持慢性乙肝及肝癌综合治疗新方案申报课题，多项慢性乙肝临床治愈研究纳入了“十三五”课题。我国对于慢性乙肝的高度重视也为慢性乙肝探索性研究的开展提供了极大的支持。

2、相关依据的权威性

在上述因素下，我国的慢性乙肝临床治愈领域的研究一直走在**世界前列**，并**具有较高的权威性**：根据 Clinical Trails 官网¹²检索，目前在该网站登记的慢性乙肝两类药物联合治疗研究共 75 项，其中 40 项（53%）来自于中国，这些临床研究进展陆续发表在 2015-2019 年国际三大权威肝病研究学会（美国肝病研究学会（AASLD）、欧洲肝脏病学会（EASL）以及亚太肝病研究学会（APASL））的报告中。自 2015 年我国防治指南首次提出临床治愈的概念后，2017、2018 年欧

¹² Clinical Trails 是美国国立医学图书馆（NML）与美国食品与药物管理局（FDA）在 1997 年开发，并于 2002 年正式运行的数据库，是全球范围内临床研究检索的权威网站。

美防治指南也引用来自中国的研究成果并确认了临床治愈概念，2019年，宁琴等多位国内知名专家应《Journal of Viral Hepatitis》（《病毒性肝炎杂志》）邀请发表了《慢性乙型肝炎功能性治愈路线图：专家共识》。《病毒性肝炎杂志》是全球唯一专注于病毒性肝炎领域的SCI期刊，是全球最为顶尖的肝病领域杂志之一；《慢性乙型肝炎功能性治愈路线图：专家共识》是多位肝病领域顶级专家形成的慢性乙肝临床治愈的共识，相关作者及提供建设性意见专家情况如下：

序号	姓名	工作职位	社会职务
1	宁琴	华中科技大学同济医学院附属同济医院传染病学教研室/感染科主任；感染病研究所所长	科技部 973 重大传染病专项首席科学家；中华医学会感染病学分会副主任委员；中华预防医学会感染病控制分会副主任委员；湖北省医学会感染病分会主任委员；国家十二五/十三五传染病重大专项牵头人
2	吴迪	华中科技大学同济医学院附属同济医院副主任医师	国家“十三五”科技部重大专项病毒性肝炎项目任务级课题负责人
3	王贵强	北京大学第一医院感染疾病科主任，兼任肝病中心主任，兼北京大学国际医院感染和肝病中心主任	中华医学会感染病学分会主任委员；中国医师协会感染科医师分会副会长；国家免疫规划专家咨询委员会委员
4	任红	重庆医科大学附属第二医院院长；重庆市肝病治疗研究中心主任	中华医学会肝病学会副主任委员兼肝炎学组组长；《中华肝脏病杂志》总编辑
5	高志良	中山大学附属第三医院肝病医院副院长，感染性疾病科主任、传染病学教研室主任	中华预防医学会感染病防控分会主任委员；中国医师协会感染科医师分会副会长
6	胡鹏	重庆医科大学附属第二医院感染科主任、重庆医科大学病毒性肝炎研究所所长助理兼办公室主任	中华医学会肝病学会分会委员；中华医学会感染病学分会委员；重庆市医学会肝病专业委员会主任委员
7	韩梅芳	华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科副主任	中华医学会感染病学分会青年委员会秘书长兼青年委员；国家“十二五”、“十三五”科技部重大专项病毒性肝炎项目子课题负责人
8	王艳	北京大学第一医院感染疾病科主任医师	中华医学会感染病学分会青年委员会委员；北京医学会感染病学分会青年委员会副主任委员
9	张文宏	复旦大学附属华山医院感染科主任，肝病中心联合主任；复旦大学临床医学院内科学系系主任	中华医学会感染病学分会常委兼秘书长；上海感染病学会主任委员，上海市感染病医师协会会长
10	鲁凤民	北京大学医学部病原生物学系主任、教授、博士生导师	中国生物技术协会实验室生物安全专业委员会常委；北京市微生物学会常委；国家“十二五”、“十三五”科技部重大专项病毒性肝炎项目课题负责人
11	王福生	解放军总医院第五医学中心肝病生物治疗研究中心主	中国科学院院士；国家 973 项目肝病首席科学家

		任全军传染病研究所所长	
12	侯金林	南方医院感染内科主任	曾任中华医学会感染病学分会主任委员。广东省医学会感染病学分会主任委员；获得2019年中华医学会推选中国科学院院士候选人资格
13	谭德明	中南大学湘雅医院传染病学一级主任医师、教授、博士生导师	曾任中华医学会感染病分会常务委员。中国医师协会感染病分会常务委员、湖南省医学会理事
14	陈新月	首都医科大学附属北京佑安医院国际医疗部主任医师	中华医学会肝病分会委员；北京医学会肝病学会主任委员
15	江家骥	福建医科大学附属第一医院肝病中心主任医师	曾任中华医学会肝病学会分会常委。福建省肝病学会分会主任委员
16	袁正宏	复旦大学党委副书记、纪委书记	中国微生物学会理事、病毒学会副主任委员 中华医学会病毒专业学会副主任委员/候任主任委员
17	贾继东	首都医科大学附属北京友谊医院主任医师；北京市临床医学研究所常务副所长首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心主任	曾任亚太地区肝病学会（APASL）主席、中华医学会肝病学会分会主任委员，享受国务院政府特殊津贴；中国肝炎防治基金会副理事长、中国免疫学会感染免疫分会副主任委员。

上述专家均为国内顶级肝病领域专家，该专家共识系在国内外大量详实可靠的循证医学证据基础上作出的，是国际上第一部慢性乙肝临床治愈路线图的专家共识，也是中国专家近十年在该领域研究成果的高度凝炼和总结，发表于全球权威的病毒学杂志，代表了现阶段全球慢性乙肝临床治愈领域的前沿研究水平，具有较高的权威性。

3、相关依据是否符合主流认知

在疾病治疗领域，主流的认知通常包括该认知能得到官方权威文件和权威专家认可以及能够得到较多临床医生的认可。从这个角度来说，一方面，由于临床治愈理念和联合治疗方案已写入国内外权威防治指南或专家共识，成为临床一线最主流的指导原则，相关依据已得到官方权威文件和权威专家认可；另一方面，慢性乙肝临床治愈理念和联合治疗方案目前尚属较新的内容和治疗手段，与其他疾病治疗领域新出现的理念和方法一样，在普及过程中，临床医生需要进行不断的理论学习和临床实践方能熟练理解和应用，上述过程通常需要一段时间。目前，国内许多知名肝病专家已能够理解并熟练掌握联合治疗方案，但基层医院层面对上述理念理解和应用仍较为不充分。在这种情况下，全国最著名的病毒性肝炎防治方面的公益性组织之一的中国肝基会发起并开展珠峰项目，该项目是以联合治疗为主要治疗方式并追求患者临床治愈的大型公益项目，截至2019年3月底，

该项目已批准项目医院 245 家，其中基地医院 37 家，已开展专家巡讲和技术培训 35 场，培训过近 1200 名临床医生，入组患者 2,390 例，项目进展情况良好。

综上，发行人认为：联合治疗是现有实现临床治愈最具可行性方案的相关依据在权威文件和专家方面已属于主流认知，随着循证医学证据的不断积累和相关理念的不断深入，上述认知也正快速地向基层医院临床医生传递和普及。

发行人已在招股说明书“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”进行补充披露。

二、发行人说明

（一）结合“希望追求更高的治疗目标”的患者群体的规模情况及经济能力情况，及患者对干扰素与核苷（酸）类药物在副作用方面的承受能力比较、联合疗法的合理性及权威性，从患者选择的角度进一步分析干扰素类药物及聚乙二醇干扰素 α 的市场前景；

结合相关信息，发行人认为：

1、在用药成本方面，在考虑医保报销的情况下，患者需自费承担的完整疗程派格宾用药费用低于 1.2 万元，上述费用属于较为合理的治疗费用，患者是否愿意支付上述费用，主要取决于患者对于自身健康的关注程度、对于实现安全停药的需求程度以及在临床医生指导下追求更高治疗目标的意愿程度等；

2、在副作用方面，相较于核苷（酸）类药物，聚乙二醇干扰素 α 用药时的副作用（不良反应）较大，但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、可逆的不良反应**。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。在派格宾慢性乙肝 III 期临床试验，派格宾组因不良反应而脱落（停止治疗）的比例仅为 6.51%，大部分患者能够承受相应的副作用；

3、在联合疗法的合理性及权威性方面，由于临床治愈理念和联合治疗方案已写入国内外权威防治指南或专家共识，相关内容建立在大量详实可靠的循证医学证据基础上，相关依据已得到官方权威文件和权威专家认可，并正在快速地向基层医院临床医生传递和普及，具有合理性和权威性；

4、在患者群体的规模方面，目前未有“希望追求满意的治疗终点或临床治愈等更高治疗目标的慢性乙肝患者群体规模”的统计数据，一方面，追求满意治疗终点的人数每年新增约为 3-4 万人，另一方面，在若干假设基础上测算，现有“希望追求更高的治疗目标”的患者的总体群体规模可能在 105 万人左右。

从患者选择的角度出发，选择聚乙二醇干扰素 α 进行治疗主要益处在于①有望取得更高的治疗目标，大幅度降低未来罹患肝癌、肝硬化的风险；②实现安全停药，避免终身口服核苷（酸）类药物；③降低在生活和工作因感染慢性乙肝所造成的各种困扰。而使用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗需要承受下述主要成本：①约有接近一半患者能够通过长效干扰素治疗实现满意的治疗终点，而优势患者联合治疗下获得临床治愈水平在 30%-60%，现有治疗无法保证患者一定能够达到满意的治疗终点和临床治愈；②需承受相对更大的不良反应；③注射给药，便利性较差，对病情监测和管理难度也较大，需严格遵照医生指导④需承担相对较高的用药费用。因此，患者通常需要权衡上述益处和成本后，结合自身实际情况进行判断。

综上，发行人认为，从患者选择的角度出发，干扰素类药物及聚乙二醇干扰素 α 的主要目标人群为较为关注自身健康、追求安全停药及降低肝癌发生率方面的意愿更强、依从性相对较高的患者人群，随着国民健康意识和支付能力的不断提高，干扰素类药物及聚乙二醇干扰素 α 仍具有良好的市场前景。

（二）进一步说明发行人的推论如何“具有客观性”，相关推导过程如何“具备谨慎性”，相关信息披露是否准确，并做好风险揭示。

在二轮反馈第三题的回复中，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，发行人认为上述推论具有客观性，相关推导过程具备谨慎性：具体而言，发行人认为，未来期间，若慢性乙肝临床治愈理念不断深入，联合治疗的循证医学证据不断丰富，在追求临床治愈方面，将会有越来越多临床医生和患者选用派格宾和核苷（酸）类药物联合治疗的方案。随着核苷（酸）类仿制药价格大幅下降，一方面，核苷（酸）类药物的可及性将不断增加，将会有更多的患者接受核苷（酸）类药物联合治疗。此外，如前文所述，现有优势患者包括了大量已经或正在接受核苷（酸）类药物联合治疗的人群（即核苷经治患者），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；另一方面，核苷(酸)类仿制药价格大幅下降，在一定程度上减轻了部分希望追求临床治愈患者的经济压力，提高了上述患者的支付能力，有助于更好地开展治疗。

在上述推导过程中：

(1) 慢性乙肝临床治愈理念不断深入、联合治疗循证医学证据的不断丰富主要体现在①临床治愈概念近年来陆续被写入中国和欧美的权威防治指南②联合治疗及实现路径被写入了近期的专家共识③有关联合治疗实现慢性乙肝的研究结果的不断发表，上述过程具有客观依据(例如防治指南、专家共识、相关文献等)，推导过程合理；

(2) 核苷(酸)类仿制药大幅下降将导致更多患者接受核苷(酸)类药物治疗，减轻了部分希望追求临床治愈患者的经济压力并提高上述患者的支付能力，有助于更好地开展治疗的推论基础主要来自于①国内部分三甲或专科医院对慢性乙肝优势人群比例筛查结果②由于在降低乙肝病毒复制方面具有较强优势，具有一定的临床价值，随着核苷(酸)类仿制药大幅下降，根据药物经济学的相关理念，核苷(酸)类仿制药大幅下降将带动国内核苷(酸)经治患者增加，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。上述过程具有客观依据，推导过程合理。

但发行人也注意到，若慢性乙肝临床治愈理念深入速度不及预期，或联合治疗方案的联合治疗循证医学证据质量和数量不及预期，或者临床医生或慢性乙肝患者对于临床治愈和联合治疗的认知深度和速度不及预期、临床医生对于如何通过有效诊疗手段实现临床治愈的理解和应用情况不及预期等，均可能导致尽管核苷(酸)类仿制药出现大幅下降，但无法推动派格宾销量的持续增长。因此，发行人在招股说明书“第四节 风险因素”中补充披露风险事项如下：

“核苷(酸)类仿制药大幅下降无法推动派格宾销量持续增长的风险

若慢性乙肝临床治愈理念深入速度不及预期，或联合治疗方案的循证医学证据质量和数量不及预期，或者临床医生或慢性乙肝患者对于临床治愈和联合治疗的认知深度和速度不及预期、临床医生对于如何通过有效诊疗手段实现临床治愈的理解和应用情况不及预期等，均可能导致尽管核苷(酸)类仿制药出现大幅下

降，但无法推动派格宾销量的持续增长。”

三、保荐机构核查意见

保荐机构执行了下述核查程序：

- (1) 公开查询了慢性乙肝对患者的生活和工作影响的文献；
- (2) 获取两类药物价格信息情况；
- (3) 查阅了权威防治指南、专家共识；
- (4) 获取了发行人出具的关于慢性乙肝三个治疗终点及患者需求情况的说明文件；
- (5) 查阅了珠峰项目开展情况的说明文件
- (6) 公开查询了 Clinical Trails 中临床试验情况，查阅了关于慢性乙肝临床治愈的相关文献和新闻报道；
- (7) 获取了发行人对干扰素类药物及聚乙二醇干扰素 α 的市场前景的说明文件；
- (8) 获取了发行人对核苷（酸）类仿制药大幅下降对派格宾销售影响的说明文件。

经核查，保荐机构认为：

(1) 目前，未有“希望追求满意的治疗终点或临床治愈等更高治疗目标的慢性乙肝患者群体规模”的统计数据，一方面，追求满意治疗终点的人数每年新增约为3-4万人；另一方面，在若干假设基础上测算，现有“希望追求更高的治疗目标”的患者的群体规模可能在105万人左右；

(2) 联合治疗方案是最具可行性的治疗方案的依据包括国外专家开展的研究项目，但主要依据来自于中国专家开展的项目和研究结果。相关依据具有较高的权威性，在权威文件和专家方面已属于主流认知，在基层医生认知方面仍存在一定不足，但目前相关内容正在快速被广大基层医生所认知。随着循证医学证据的不断积累和相关理念的不断深入，将在未来一段时间内成为广大临床一线的主流认知；

(3) 从患者选择的角度出发，干扰素类药物及聚乙二醇干扰素 α 的主要目标人群为较为关注自身健康、追求安全停药及降低肝癌发生率方面的意愿更强、依从性相对较高的患者人群，随着国民健康意识和支付能力的不断提高，干扰素

类药物及聚乙二醇干扰素 α 仍具有良好的市场前景；

(4) 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。上述推论具有客观性,相关推导过程具备谨慎性。

第4题 关于学术推广费

请发行人: (1) 说明学术推广费的主要内容,发生的原因和支付对象,报告期内费用变化的原因;(2) 列表说明各类产品对应的学术推广费情况,并分析学术推广费与各类产品销售收入的配比关系;(3) 比较和说明同行业可比公司的学术推广费用占销售收入的比重,并分析差异原因;(4) 说明学术推广项目明细及对应的举办主体、自办和代理产生的费用构成、相关结算方式等。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复:

一、发行人说明

(一) 说明学术推广费的主要内容,发生的原因和支付对象,报告期内费用变化的原因

1、学术推广费的主要内容

“市场学术推广费用”的核算内容是与学术推广相关的费用,包括学术推广会议费及其他等。学术推广会议费是公司在全国各地召开学术研讨会、医院科室推广会等发生并支付给相应服务提供者的费用,服务提供者负责提供前期活动策划、会议室布置及现场协调和会务后勤(包括酒店预定、会议场地预定、会议设备、餐饮、交通等)等服务。其他费用是在开展学术推广过程中发生的会议资料印制费、注册费等。

2、学术推广费发生的原因

由于公司现有上市药品均为处方药,且针对肿瘤、血液、病毒性肝炎领域,专业性较强,其中包括报告期内上市的国家一类新药派格宾,公司需要通过专业化的学术推广让临床医生了解公司产品的药理药效、适应症、使用方法及最新的

理论基础和临床研究成果,以提高临床医生对公司产品相关理论及应用知识的认识,加强其对公司产品的认知;同时不断地收集药品在临床使用过程中的相关反馈信息,促进临床上更合理用药。公司专业化学术推广的具体对象是治疗肿瘤、血液及病毒性肝炎相关疾病的临床医生。

3、学术推广费支付对象

市场学术推广费用具体构成包括学术推广会议费和其他费用。公司的学术推广会议费的支付对象是为公司举办学术推广活动提供服务的旅行社、商务服务公司、酒店及酒店管理公司等,以及公司参加相关学术会议的举办方(包括相关学会及协会等);其他费用是在开展学术推广过程中发生的会议资料印制费、注册费等,支付对象主要是资料印制公司、相关学会与协会等会议主办方。

2018 年度公司学术推广费的前五大支付对象分别为厦门高捷达旅行社有限公司、合肥夫尼库商务服务有限公司、中华医学会、港中旅(厦门)国贸旅行社有限公司、上海芸姗酒店管理有限公司,发生金额分别为 363.38 万元、207 万元、177.84 万元、172.09 万元、171.11 万元,占学术推广费比例分别为 2.19%、1.25%、1.07%、1.04%、1.03%。

2017 年度公司学术推广费的前五大支付对象分别为合肥夫尼库商务服务有限公司、厦门高捷达旅行社有限公司、中华医学会、上海精彩假日国际旅行社有限公司、港中旅(厦门)国贸旅行社有限公司,发生金额分别为 299.77 万元、236.96 万元、112.53 万元、94.57 万元、89.63 万元,占学术推广费比例分别为 2.46%、1.94%、0.92%、0.78%、0.74%。

2016 年度公司学术推广费的前五大支付对象分别为北京青年旅行社股份有限公司、潍坊晟睿广告传媒有限公司、厦门高捷达旅行社有限公司、北京天禄琳琅广告有限公司、长春宇翔酒店管理有限公司,发生金额分别为 741.93 万元、138.03 万元、133.70 万元、122.20 万元、122.15 万元,占学术推广费比例分别为 6.68%、1.24%、1.20%、1.10%、1.10%。

4、学术推广费变动原因分析

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
市场学术推广费用	16,584.91	12,183.47	11,114.53
变动比例	36.13%	9.62%	-

市场学术推广费用 2018 年比 2017 年增加 36.13%，主要系公司的一类新药派格宾正处于市场推广培育期。派格宾适应症之一乙肝的临床治愈概念正在逐步验证和普及，乙肝的临床治愈不断有新的循证医学证据和新的认识。由于实现乙肝临床治愈的单用聚乙二醇干扰素 α 或核苷（酸）类药物联合聚乙二醇干扰素 α 治疗的方案 2015 年才更新进入《慢性乙型肝炎防治指南》，做为一种新的治疗手段，临床医生也需要通过一段时间的理论学习和临床实践逐步熟练，以指导患者合理使用聚乙二醇干扰素 α 治疗乙肝。学术推广正是通过举办学术研讨会、论坛的形式，促进医务人员、专家之间的互动交流，组织与会人员就相关领域的实践经验与研究成果进行咨询与讨论，增强一线医务人员对乙肝临床治愈的认识。

市场学术推广费用 2017 年比 2016 年增加 9.62%，主要系由于血肿产品国际、国内相关指南和共识在报告期内进行了更新，更新的重点集中在不同化疗方案造血因子使用方案的调整；同时重组人白介素 11 于 2017 年医保目录取消“限三级医院报销”条款，公司推广策略下沉到非三级医院，为了让医生正确的按照指南和共识使用相关产品；公司加大了市场学术推广的频率和规模。

（二）列表说明各类产品对应的学术推广费情况，并分析学术推广费与各类产品销售收入的配比关系

报告期内各期市场学术推广费用与营业收入的配比情况如下表所示：

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
市场学术推广费用	16,584.91	12,183.47	11,114.53
主营业务收入	44,616.11	32,257.45	27,788.48
市场学术推广费用占收入比	37.17%	37.77%	40.00%
其中：（1）血液肿瘤线			
市场学术推广费用	10,666.20	9,326.85	7,931.14
主营业务收入	25,879.55	23,569.70	20,545.99
市场学术推广费用占收入比	41.21%	39.57%	38.60%
（2）感染线			
市场学术推广费用	5,918.71	2,856.62	3,183.39
主营业务收入	18,736.55	8,687.75	7,242.48
市场学术推广费用占收入比	31.59%	32.88%	43.95%

注：血液肿瘤线，简称“血肿线”，负责特尔津、特尔立和特尔康的推广；感染线负责派格宾的推广。

由上表可知，报告期内市场学术推广费用与主营业务收入的占比在 37%-40% 之间，较为稳定，公司报告期内市场学术推广费与营业收入相匹配，具体分析如下：

1、特尔立、特尔津、特尔康三个产品均为造血因子产品，报告期血肿线产品的市场学术推广费用占收入比逐年增加，主要原因系公司造血因子产品在报告期内国际、国内指南和专家共识进行了更新，一些新的循证医学证据也在国内外权威杂志上发表，为了更好的将相关信息更快的传递给医生，公司加强了血肿线产品学术推广的力度。此外，重组人白介素 11 于 2017 年医保目录取消“限三级医院报销”条款，公司推广策略下沉到非三级医院，加大了市场学术推广。

2、公司根据派格宾产品的上市进度及后续推广策略，组织和实施学术推广活动。2016 年市场学术推广费占收入的比较高，主要原因是派格宾 2016 年 10 月获批上市后，以上市会议为主的学术推广活动开支较高，2016 年 10 月到 12 月召开全国上市会及陆续全国约 30 个省/地区召开各地上市会；与此同时开始开展全国各地的学术会议宣传派格宾产品的特点以及临床研究的结果。2018 年派格宾学术推广费用相比 2017 年增幅较大，主要原因是随着全国各省/市招标准入及终端覆盖增加，2018 年组织并开展了大量各种类型的学术推广会议，除了参加相应肝病领域美国肝病年会、欧洲肝病年会等国际会议外，加大了以推广最新的医学和药学进展，为产品临床应用提供循证医学证据的全国性规模的市场学术推广会议；同时通过更多小规模高频次的学术推广活动，尤其是区域学术会、城市会、科院会的大量开展，使临床医生更迅速的了解最新的医学研究进展，分享交流应用心得，更及时有效促进临床合理用药。

3、血肿线产品学术推广费较感染线比率高的原因是血肿线产品覆盖的医疗终端、科室及专科医生较感染线广。

(三) 比较和说明同行业可比公司的学术推广费用占销售收入的比重，并分析差异原因

公司学术推广费用占收入比例与同行业可比上市公司比较情况如下：

可比上市公司	2018 年	2017 年	2016 年
双鹭药业	37.20%	24.09%	5.38%
安科生物	25.20%	7.03%	2.44%
康辰药业	56.71%	46.37%	17.31%
舒泰神	49.92%	57.93%	56.87%
海特生物	56.84%	62.02%	61.96%
可比公司均值	45.18%	39.49%	28.79%
发行人	37.00%	37.71%	39.64%

注：由于某些同行业学术推广费及类似费用未分开列示，故同行业学术推广费取自学术推广费及类似费用合计金额。

可比上市公司	销售费用中学术推广费及类似费用等披露项目
双鹭药业	推广会议费、服务费
安科生物	市场推广费，会议费
康辰药业	宣传推广费
舒泰神	咨询推广费
海特生物	市场开发与学术推广费

一个公司的销售费用构成、收入规模、业务特点等会影响学术推广费用占收入比例。公司学术推广费用占收入比例与同行业可比上市公司均值差异较小。2016 年公司学术推广费用占收入比例高于同行业可比上市公司均值主要原因系派格宾 2016 年 10 月获批上市后，以上市会议为主的学术推广活动开支较高，2016 年 10 月到 12 月召开全国上市会及陆续全国约 30 个省/地区召开各地上市会；与此同时开始开展全国各地的学术会议宣传派格宾产品的特点以及临床研究的结果。后续随着公司销售收入的增长，规模效益将逐渐显现，占比将逐步下降。

（四）说明学术推广项目明细及对应的举办主体、自办和代理产生的费用构成、相关结算方式等

1、学术推广活动基本情况

公司现有上市药品均为处方药，针对公司药品专业性较强的特点，通过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。

公司每年由市场中心依据公司药品所在领域的医学发展情况制定学术推广的总体方向及年度推广计划，并制定学术推广主题、学术推广方案及制作相关材料。具体而言，公司将专业化学术推广活动分为以下几个类型：中央市场学术会议（全国市场）、区域市场学术会议（各省市、各区域）及其他专业化学术推广活动，基本情况如下：

会议类型	主要目的	基本情况及举办主体
中央市场学术会议	通过大型学术推广活动，使临床医生更好地了解相关领域最新的医学和药学进展，为其在临床上使用产品提供更多更好的循证医学证据，同时也提升了产品	包含大型学术推广会议，以及全国相关学术年会中举办专题学术研讨会等，如①全国临床肿瘤学大会暨 CSCO 年会、中华医学会血液学会议、中华医学会肝病（感染）会议、亚太肝病年会、欧洲肝病年会、美

	品牌形象。	国肝病年会等，这些会议的主办单位为国际、国内、各省相关专业学会/协会，发行人在该类会议中作为参与单位；②公司在全国各地召开的学术推广会议、研讨会等，该类会议的主办单位是发行人，无协办单位。
区域市场学术会议	通过中小规模的学术推广活动，使临床医生快速了解相关领域最新的医学研究进展，分享和交流临床使用相关产品的体会和心得，促进临床合理用药。	包含医院院内会、科室会以及各类区域学会会议、城市沙龙等，如与中华医学会、中国医药教育协会、中国医师协会等多个权威医学领域的机构合作继续医学教育项目等；院内会及科室会、城市会等会议的主办单位是公司，无协办单位。

2、学术推广活动的举办主体、自办和代理费用构成、相关结算方式

报告期各年度学术推广活动的费用构成具体如下：

年度	会议类型	明细分类	举办主体类型	举办主体	学术推广会议费	其他费用	合计金额
2016	中央市场学术会议	大型学术推广	特宝主办	特宝生物	3,822.90	116.88	3,939.78
			特宝参与	中华医学会、中国临床肿瘤学会、中国医师协会、中国抗癌协会、Asian Pacific Association for the Study of the Liver、American Association for the Study of Liver Diseases、The European Association for the Study of the Liver 等	930.60	42.72	973.32
		专题学术推广	特宝主办	特宝生物	5,883.87	19.69	5,903.56
			特宝参与	中国医药教育协会	6.81	0.05	6.86
	区域市场学术会议	区域学术会	特宝主办	特宝生物	172.79	0.06	172.85
			特宝参与	甘肃省抗癌协会、中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会、广东省抗癌协会、吉林省抗癌协会、福建省中西医结合学会血液病学分会等	13.62	11.91	25.53
		城市	特宝主办	特宝生物	42.93	0.60	43.53

		会	特宝参与	重庆抗癌协会血液肿瘤专委会、中国医疗保健国际交流促进会肝胆疾病分会、洛阳医学会等	9.65	0.29	9.94
		科院会	特宝主办	特宝生物	35.60	3.56	39.16
		合计			10,918.77	195.76	11,114.53
2017	中央市场学术会议	大型学术推广	特宝主办	特宝生物	2,608.50	1.23	2,609.73
			特宝参与	中华医学会、中国临床肿瘤学会、中国医师协会、中国抗癌协会、中国医疗保健国际交流促进会肝病分会、中华医学会感染病学分会、American Association for the Study of Liver Diseases、The European Association for the Study of the Liver 等	1,033.40	1.06	1,034.46
			委托代理	合肥夫尼库商务服务有限公司	138.77	-	138.77
		专题学术推广	特宝主办	特宝生物	6,627.36	10.45	6,637.81
			特宝参与	北京医师协会、河南省抗癌协会、陕西省抗癌协会等	179.35	3.50	182.85
			委托代理	合肥夫尼库商务服务有限公司	161.00	-	161.00
	区域市场学术会议	区域学术会	特宝主办	特宝生物	423.99	10.30	434.29
			特宝参与	江西省医学会、福建省医学会肝病分会、河南省医学会、河北省预防医学会传染病防治专业委员会	171.14	17.62	188.76
		城市会	特宝主办	特宝生物	621.59	12.23	633.82
			特宝参与	上海市微生物学会、白银市医学会、宜春市感染病专业委员会、厦门市中西医结合学会肝病分会、徐州市医学会、河南省医学会	29.22	4.92	34.14
		科院会	特宝主办	特宝生物	119.77	8.07	127.84
	合计			12,114.09	69.38	12,183.47	
	2018	中	大型	特宝主办	特宝生物	2,688.18	0.27

央市场学术会议	学术推广	特宝参与	中华医学会、中国临床肿瘤学会、中国医师协会、中国抗癌协会、中华医学会感染病学分会亚太肝脏研究学会、 American Association for the Study of Liver Diseases、 The European Association for the Study of the Liver 等	1,362.94	31.83	1,394.77	
		特宝主办	特宝生物	9,897.87	4.92	9,902.79	
		特宝参与	上海市医学会感染病学分会、中国健康促进基金会、中国药师协会、中国医药教育协会等	392.25	10.63	402.88	
	委托代理	合肥夫尼库商务服务有限公司	207.00	-	207.00		
	区域市场学术会议	区域学术会	特宝主办	特宝生物	488.04	22.15	510.19
			特宝参与	山东省感染病学会、中国健康促进基金会、河南省抗癌协会、晋城市医学会、海峡两岸医药卫生交流协会中西医结合专业委员会、湖北省医学会肝病学会等	173.60	19.14	192.74
		城市会	特宝主办	特宝生物	872.26	17.44	889.70
			特宝参与	兰州市医学会感染病专业委员会、华南血液病专科联盟大会、洛阳市医学会感染暨肝病专业学会、深圳市健康管理协会、龙岩市医学会肝病感染病分会、运城市医学会等	73.28	4.88	78.16
		科院会	特宝主办	特宝生物	302.16	16.07	318.23
		合计			16,457.58	127.33	16,584.91

学术推广活动的结算方式有公司直接银行转账方式和营销人员报销两种方式。发行人建立了《营销费用管理规范》、《备用金管理规定》、《现金管理规定》等一系列相关制度，并实行严格的销售费用报销制度，严格审查销售费用的报销。根据公司的相关制度，学术推广会议按照相应的级别和规模由相应层级的管理人员进行审批，并由公司进行额度和预算控制；市场推广费用报销时，应提

交学术推广会议召开的证明材料，如会议通知、会议照片、签到表、与酒店（或其他第三方）签署的合同等，营销部门对会议召开证明材料进行逐级审核，并最终由副总经理审核确认；财务中心审核付款依据是否充分，单据和凭证是否合法合规，是否按会议申请文件执行，审核无误后报公司总经理进行审批。

二、保荐机构、申报会计师核查意见

保荐机构、申报会计师通过以下核查程序对发行人的市场推广费进行了核查：

- 1、查阅报告期内发行人召开学术推广会议的明细表、会议总结报告等，分析报告期学术推广费变动原因；
- 2、分析报告期主要产品市场学术推广费用与主营业务收入的匹配性；
- 3、取得并查阅了同行业可比上市公司的公开资料，分析比较公司与同行业可比公司的学术推广费用占销售收入的比重；
- 4、检查报告期公司学术推广项目明细及对应的举办主体、自办和代理产生的费用构成、相关结算方式等。

经核查，保荐机构、申报会计师认为：1、报告期内发行人市场学术推广费用的具体构成为学术推广会议费及其他，与发行人以学术推广的业务特征相符，报告期学术推广费变动原因合理，不存在异常情况；2、报告期主要产品市场学术推广费用与主营业务收入的匹配性较高；3、公司学术推广费用占收入比例与同行业可比上市公司均值差异较小，差异情况较合理；4、发行人学术推广项目明细及对应的举办主体、自办和代理产生的费用构成、相关结算方式等情况正常。

第 5 题

问询回复披露，派罗欣“干扰素结合物”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。

请发行人补充说明派罗欣、佩乐能专利是否均已过期，是否已有或将有对派罗欣、佩乐能的类似药上市，是否对发行人派格宾的生产、销售形成重大不利影响，招股说明书中是否需要揭示相关风险。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、发行人说明

(一) 请发行人补充说明派罗欣、佩乐能专利是否均已过期

经检索¹³，派罗欣、佩乐能在中国地区涉及的专利情况如下：

序号	派罗欣		佩乐能
专利名称	干扰素结合物	PEG 干扰素 α -2a 的位置异构体	用于保护 PEG- α 干扰素缀合物的制剂
到期日	2017 年 6 月 23 日	2023 年 11 月 9 日	2019 年 4 月 6 日
专利权人	HOFFMANN LA ROCHE		SCHERING CORP

1、在派罗欣对应的专利中，“干扰素结合物”是基础专利，已于 2017 年 6 月过期，“PEG 干扰素 α -2a 的位置异构体”专利尚在保护期内，该专利主要对该产品的修饰及其制备多位点进行保护。在其保护期限届满前，其多位点修饰混合物中活性较高的 Lys31 和 Lys34 修饰产物受专利保护，其他企业无法商业化生产与派罗欣进行相同修饰的产品。

2、佩乐能的药物结构专利已经过期。

(二) 是否已有或将有与派罗欣、佩乐能的类似药上市，是否对发行人派格宾的生产、销售形成重大不利影响，招股说明书中是否需要揭示相关风险。

截至本反馈回复出具之日，除派罗欣和佩乐能及发行人产品派格宾外，国内未有其他用于慢性乙肝治疗的聚乙二醇干扰素 α 获批上市。

经检索国家药品审评中心官网临床试验登记平台，目前已进入临床试验阶段，以慢性乙肝为适应症的聚乙二醇干扰素药品情况如下：

品名	厂家	申请类型	临床状态
聚乙二醇化重组人干扰素 α 乙二注射液	安徽安科生物工程（集团）股份有限公司	新药	I 期
聚乙二醇新型集成干扰素突变体注射液	北京三元基因工程有限公司	新药	I 期

上述两类药物以新药申请临床，均处在 I 期临床试验阶段，按照现行注册管理办法规定，需要完成 I、II、III 期临床研究后方可申请生产批件，需要至少 5-10 年的临床周期才有可能获批上市。

除上述两个药物外，未查询到其他聚乙二醇干扰素药品药物采用生物类似药途径进行临床申请，中国《生物类似药研发与评价技术指导原则》明确规定：“对

¹³ 以专利权人名称与干扰素结合作为关键词检索国家知识产权局专利检索与分析网站。

聚乙二醇等修饰的产品及抗体偶联药物类产品等,按生物类似药研发时应慎重考虑。”因此,聚乙二醇修饰药物是否可通过生物类似药途径提交申请尚不确定。即使受理,也需要完成药学研究、非临床研究、并遵循随机、双盲的原则进行对比临床试验,估计至少需要5年以上才可能获批上市。

综上,派罗欣目前仍受专利保护,其他企业无法商业化生产与派罗欣进行相同修饰的产品;短期内不存在与佩乐能类似药上市的可能性,上述药物专利保护期届满不会对发行人产品派格宾的生产、销售形成重大不利影响,无需在招股说明书中揭示相关风险。

二、保荐机构核查意见

保荐机构执行了下述核查程序:

- (1) 公开查询了派罗欣和佩乐能专利情况;
- (2) 公开查询了现有聚乙二醇干扰素药品临床试验申请情况;
- (3) 查阅了药品注册相关法律法规;
- (4) 获取了发行人对于派罗欣、佩乐能专利过期情况说明及对派格宾销售影响的说明文件。

经核查,保荐机构认为:

(1) 在派罗欣对应的专利中,“干扰素结合物”是基础专利,已于2017年6月过期,“PEG干扰素 α -2a的位置异构体”专利尚在保护期内,该专利主要对该产品的修饰及其制备多位点进行保护。在其保护期限届满前,其多位点修饰混合物中活性较高的Lys31和Lys34修饰产物受专利保护,其他企业无法商业化生产与派罗欣进行相同修饰的产品;佩乐能的药物结构专利已经过期。

(2) 派罗欣目前仍受专利保护,其他企业无法商业化生产与派罗欣进行相同修饰的产品。短期内不存在与佩乐能类似药上市的可能性,上述药物专利保护期届满不会对发行人产品派格宾的生产、销售形成重大不利影响,无需在招股说明书中揭示相关风险。

（本页无正文，为厦门特宝生物工程股份有限公司《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三轮审核问询函的回复》之签章页）

厦门特宝生物工程股份有限公司

2019年6月12日



(本页无正文,为国金证券股份有限公司《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三轮审核问询函的回复》之签章页)

保荐代表人:


邓晓艳


阮任群

国金证券股份有限公司

2019年6月12日



国金证券股份有限公司董事长声明

本人已认真阅读厦门特宝生物工程股份公司本次审核问询函的回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，审核问询函的回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：


冉云

国金证券股份有限公司

2019年6月12日

5101050023247