

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 第四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:

根据贵所出具的上证科审（审核）〔2019〕326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四轮审核问询函》(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	关于发行人产品派格宾的相关数据及信息披露情况	4
第 2 题	关于无形资产	24
第 3 题	其他问题	32

第 1 题 关于发行人产品派格宾的相关数据及信息披露情况

(1) 根据招股说明书披露及历次问询回复情况，在 I-III 期注册临床研究阶段，派格宾与进口药品（派罗欣）开展了头对头对照临床试验，结果表明，派格宾的疗效、安全性与对照药相当，中和抗体产生率显著低于对照药。

佩乐能干扰素(IFN)亚型为 IFN α -2b, 与派格宾一致, 而派罗欣为 IFN α -2a, 请发行人说明为何不适用佩乐能作为对照药，派格宾的研究结果优于派罗欣是否能充分证明派格宾产品的优越性，并说明发行人上述信息披露是否存在扭曲或误导。

(2) 根据招股说明书披露及历次问询回复情况，近年来国内专家开展的多项研究显示，经核苷（酸）类药物治疗后 HBsAg 水平较低的慢性乙肝患者序贯或联合聚乙二醇干扰素治疗有较高获得临床治愈的机会，约 30%~50% 的患者可以达到 HBsAg 清除，实现停药。而《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 版）中说明，使用干扰素的治疗方案 HBsAg 清除率约在 10%。

请发行人披露，招股说明书所说 30%-50% 是否存在适用人群、此类人群在所有慢性乙肝的患者中所占的比例情况、上述疗法是否存在人群限制，并披露考虑到干扰素治疗的副作用及相对较低的 HCC 复发率，所有使用长效干扰素治疗的慢性乙肝患者的净获益和药物经济学价值情况。请发行人说明招股说明书中的现有披露是否会导致误导。

(3) 根据招股说明书披露及历次问询回复情况，公司认为，一方面，核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 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。此外，招股说明书披露，“在慢性乙肝抗病毒治疗领域，除了能够实现安全停药外，长效干扰素与核苷（酸）类药物联合/序贯治疗方案对于实现慢性乙肝临床治愈具有重大的现实意义”。但是 2015 版慢性乙型肝炎防治指南明确说明“联合或序贯治疗方案能否提高疗效仍不确切”“同步联合方案未显著改善停药后的持久应答率”。美国 AASLD 2018 Hepatitis B Guidance 也指出“The combination of pegIFN and NAs has not yielded higher rates of off-treatment serological or virological responses and is not recommended”。

请发行人：①明确披露招股说明书第六节二之（四）1 派格宾之“慢性乙肝治疗目标及临床治愈及相关血清学指标间关系情况”中披露的表格中三类“主要的抗病毒治疗方案”是否与三类治疗终点一一对应，指南中是否存在针对三个治疗终点分别推荐药物治疗方案；指南中是否明确表明核苷（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；请发行人说明招股说明书中的描述是否存在误导；②披露三个治疗终点是否存在递进关系，聚乙二醇干扰素 α 在基本的治疗终点或满意的治疗终点目标的疗效上是否不如核苷（酸）类药物，说明“聚乙二醇干扰素 α 在达到更高的治疗目标上具有显著优势”的披露内容是否存在遗漏或误导；③结合最新的研究情况，及中美相关指南都不推荐联合治疗方案的情况，说明发行人招股说明书中对干扰素和核苷（酸）类药物联合疗法的描述是否合理及是否有依据，募投项目中慢性乙型肝炎临床治愈研究项目是否具有可行性；④结合指南原文，说明“理想的终点相当于实现慢性乙肝临床治愈”的依据，发行人是否将“功能性治愈”的概念表述为“临床治愈”、是否存在误导、相关文献中是否明确存在“临床治愈”的概念。

（4）请发行人说明发行人进行乙肝临床治愈研究的目的，若形成研究成果，在市场上还存在与派格宾相同亚型的干扰素及类似疗效的干扰素竞品的情况下，发行人形成的研究成果对派格宾销售的作用；另请说明珠峰项目管理委员会中一位副主任及一位委员为发行人的人员，是否表明发行人对珠峰项目存在重要影响或主导了珠峰项目，发行人对珠峰项目的捐赠是否属于推广作用的支出。

（5）请发行人结合聚乙二醇干扰素药物的上述特点、适用人群、适用人群规模、乙肝治疗药物竞争对手的情况及干扰素产品竞争对手的情况等，如实说明派格宾的市场前景、功效、市场、竞争格局等情况，并做重大事项提示。

请保荐机构对上述问题逐项核查，并发表核查意见。

回复：

一、发行人说明和补充披露

(一) 佩乐能干扰素 (IFN) 亚型为 IFN α -2b, 与派格宾一致, 而派罗欣为 IFN α -2a, 请发行人说明为何不适用佩乐能作为对照药, 派格宾的研究结果优于派罗欣是否能充分证明派格宾产品的优越性, 并说明发行人上述信息披露是否存在扭曲或误导

1、为何不使用佩乐能作为对照药

发行人在派格宾的 I-III 期注册临床试验中, 采取的是头对头试验 (Head to Head), 即采用临床公认的已上市治疗药物 (称为“阳性对照药”) 或治疗方案进行直接比较研究的临床试验。选取阳性对照药通常需重点考虑获批适应症及药物认可度情况, 尽管佩乐能在干扰素 (IFN) 亚型上与派格宾一致, 但其在获批适应症及药物认可度等方面弱于派罗欣, 具体情况如下:

(1) 派罗欣在美国、欧洲、中国均获批慢性乙肝和慢性丙肝适应症, 而佩乐能在美国、欧洲和中国获批慢性丙肝适应症, 但仅在中国取得了慢性乙肝适应症。相较于佩乐能, 派罗欣在美国、欧洲等主要发达国家和地区的获批适应症更广, 国际认可度更高;

(2) 国外慢性丙肝治疗的直接抗病毒药物 (DAAs) 在进行注册临床试验中, 部分选择了 PR 方案 (Peg IFN α (聚乙二醇干扰素 α) 联合 RBV (利巴韦林) 方案) 作为对照药物/方案或者选择聚乙二醇干扰素 α 作为联合治疗药物, 其中, 绝大多数注册临床试验选择了派罗欣作为阳性对照药/联合治疗药物, 一定程度上说明了派罗欣的药物认可度更高;

(3) 尽管上市时间较佩乐能晚, 但派罗欣上市后在较短时间内就成为市场占有率排名第一的聚乙二醇干扰素 α 药物, 市场占有率长期高达 70% 及以上, 临床认可度更高。

综上, 派罗欣在欧美均获批慢性乙肝适应症, 在国外慢性丙肝直接抗病毒药物治疗中选用 PR 方案作为对照方案中也主要采用派罗欣作为阳性对照药, 系主流的聚乙二醇干扰素 α 药物, 派罗欣认可度较高, 国家药物审批机构批准了发行人选择派罗欣作为阳性对照药的试验方案, 因此发行人选择派罗欣作为阳性对照药开展派格宾的注册临床试验。

2、派格宾的研究结果优于派罗欣是否能充分证明派格宾产品的优越性

目前，我国获批用于慢性乙肝抗病毒治疗的聚乙二醇干扰素 α 仅佩乐能、派罗欣和派格宾。如前文所述，派罗欣的药物认可度高于佩乐能，而发行人亦选择了派罗欣作为阳性对照药，注册临床试验结果表明，派格宾在疗效（治疗结束后24周时 HBeAg 血清学转换率）、安全性（严重不良事件发生率）方面与派罗欣相当，在免疫原性（中和抗体产生率）显著低于派罗欣，体现了派格宾具有一定的产品优势。

3、上述信息披露是否存在扭曲或误导

上述信息披露主要来自于派格宾注册临床试验总结报告、派罗欣、佩乐能使用说明书及公开渠道获取的聚乙二醇干扰素 α 市场情况，信息披露符合客观事实，不存在扭曲或误导。

（二）招股说明书所说 30%-50%是否存在适用人群、此类人群在所有慢性乙肝的患者中所占的比例情况、上述疗法是否存在人群限制，并披露考虑到干扰素治疗的副作用及相对较低的 HCC 复发率，所有使用长效干扰素治疗的慢性乙肝患者的净获益和药物经济学价值情况。请发行人说明招股说明书中的现有披露是否会导致误导

1、30%-50%是否存在适用人群

招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人主要产品的核心技术情况”之“（二）核心技术介绍和技术先进性具体表征”中的相关描述如下：“近年来，国内专家开展的多项研究显示，经核苷（酸）类药物治疗后 HBsAg 水平较低的慢性乙肝患者序贯或联合聚乙二醇干扰素治疗有较高获得临床治愈的机会，约 30%~50%的患者可以达到 HBsAg 清除，实现停药。”，30%-50%的患者人群系“经核苷（酸）药物治疗后 HBsAg 水平较低的慢性乙肝患者”，即“优势患者”。目前，优势患者主要根据其表面抗原（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，通常指检测时的表面抗原（HBsAg）定量水平 < 1500 IU/mL。

在我国防治指南（2015 年版）中，在“普通 IFN- α 和 PegIFN- α 治疗”章节中，关于长效干扰素治愈率的相关描述如下：

序号	相关描述
----	------

1	研究显示，对于 HBeAg 阳性的 CHB（慢性乙肝患者），应用 PegIFN- α -2b 也可取得类似的 HBV DNA 抑制、HBeAg 血清学转换、HBsAg 清除率，停药 3 年 HBsAg 清除率为 11%。
2	对 HBeAg 阴性 CHB 患者（60%为亚洲人）用 PegIFN- α -2a 治疗 48 周.....HBsAg 消失率在停药随访 24 周时为 3%，停药随访至 3 年时增加至 8.7%，停药 5 年增加至 12%。
3	一项多中心随机开放研究显示，HBeAg 阳性 CHB 患者使用 ETV 单药治疗 9~36 个月并达到 HBV DNA <1000 copies/mL 以及 HBeAg <100 PEIU/mL 的患者，序贯 Peg-IFN- α -2a 治疗 48 周的患者相对较继续使用 ETV 单药治疗患者有较高的 HBeAg 血清学转换率（14.9% vs. 6.1%）和 HBsAg 清除率（8.5%vs 0%）
4	另一项研究显示 HBeAg 阳性患者接受 NAs 拉米夫定（lamivudine, LAM）、ETV 或阿德福韦酯（adefovir dipivoxil, ADV）治疗 1~3 年后达到 HBV DNA < 200 IU/mL 及 HBeAg 转阴者，再接受 PegIFN- α -2a 序贯治疗 48 周的 HBsAg 清除率及转换率分别为 16.2%和 12.5%

上述研究 1 和研究 2 中的 HBsAg 清除率选取的样本为该研究中总体患者的人群的清除率（10%左右），非优势人群清除率，因此，HBsAg 清除率较低。上述研究 3 和研究 4 即为 OSST 研究和 New Switch 研究，系联合治疗方案下慢性乙肝临床治愈的早期研究。指南中对上述研究的 HBsAg 清除率均有限定患者条件，但上述限定条件并非优势患者，因此研究中的 HBsAg 清除率与优势患者 30%-50%清除率存在一定差异¹。

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。

2、此类人群在所有慢性乙肝的患者中所占的比例情况

目前，尚未有关于优势患者在所有慢性乙肝患者中所占比例的官方统计数据，但已有河南省人民医院、石家庄传染病医院等医院对慢性乙肝患者进行了较大样本的血样检测数据统计。相关数据显示，约有 30% 及以上的接受筛查的慢性乙肝患者属于优势患者²（检测时的 HBsAg 定量水平 < 1500 IU/mL）。

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”进行补充披露。

¹ 在上述两项研究中，优势患者的 HBsAg 清除率分别为 22.2%和 51.4%。

² 具体内容请参见第三轮反馈回复之“问题 3”之“（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”之“4、“希望追求更高的治疗目标”的患者的可能的群体规模”。

3、上述疗法是否存在人群限制

通常而言，选择联合治疗方案的患者以追求慢性乙肝临床治愈为主。该疗法存在一定的人群限制：一方面，运用联合治疗方案的患者应满足能够同时使用聚乙二醇干扰素 α 和核苷（酸）类药物两类药物。因此，患者需不属于上述两类药物禁忌部分的患者，这类患者主要包括：①对核苷（酸）类药物、聚乙二醇干扰素 α 活性成分、 α -干扰素成份过敏；②自身免疫性慢性肝炎③严重肝功能障碍或失代偿性肝硬化④有严重心脏疾病史，包括 6 个月内有不稳定或未控制的心脏病⑤有严重的精神疾病或严重的精神疾病史，主要是抑郁⑥妊娠和哺乳⑦用药时，严重的肾功能不全患者等；另一方面，现有一系列研究及相关专家共识显示，优势患者在实现慢性乙肝临床治愈方面显著高于其他慢性乙肝患者，因此，未来一段时间内，推荐运用联合治疗追求临床治愈的主要患者群体为优势患者。

综上，运用联合治疗方案存在一定的人群限定，主要为不属于两类药物禁忌部分的慢性乙肝优势患者。

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”进行补充披露。

4、披露考虑到干扰素治疗的副作用及相对较低的 HCC 复发率，所有使用长效干扰素治疗的慢性乙肝患者的净获益和药物经济学价值情况

一方面，药物经济学是衡量药物治疗的收益相对于医药卫生系统和社会成本的描述和分析，是系统性和专业性的研究。由于慢性乙肝属于慢性疾病，中远期结局通常为肝硬化和肝癌，药物经济学及获益情况通常需要较长的观测周期和较多的样本数据，研究过程较为复杂，因此，慢性乙肝相关药物经济学价值方面的研究较少。根据 2017 年发表的一篇关于慢性乙肝药物的药物经济学综述³，2011-2016 年 6 篇英文文献涉及慢性乙肝治疗药物的药物经济学研究，其中仅 2 篇文献涉及聚乙二醇干扰素 α 。上述文献均表明，在考虑药物成功概率（药物治疗血清学转化率）、慢性乙肝及相关疾病发病率（慢性乙肝发展成肝硬化、肝癌的概率）情况下，相较于核苷（酸）类药物，聚乙二醇干扰素 α 均属于优势方案；

³ 潘佳倩、童双梅、汤静，《乙型肝炎防治方案的药物经济学文献综述》，药物流行病学杂志，2017 年第 26 卷第 8 期

另一方面，药物经济学及慢性乙肝患者净获益情况通常受药物治疗效果、药物价格等的直接影响。近年来，慢性乙肝治疗药物的疗效数据不断更新，治疗目标也出现了较大变化，临床治愈已成为慢性乙肝抗病毒治疗中追求的重要治疗终点之一，而国内核苷（酸）类仿制药也出现了大幅降价的情况，但目前尚未有考虑了上述重大变化的慢性乙肝药物经济学和患者净获益的相关研究公开发表。因此，尚无现阶段长效干扰素治疗的慢性乙肝患者的净获益和药物经济学价值的准确信息，但发行人认为：

（1）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；

（2）目前，相关研究结果集中在慢性乙肝患者 5 年的肝癌发生率，其中实现满意的治疗终点（ $<3.33\%$ ）和理想的治疗终点（ $<1.6\%$ ）情况下，患者 5 年的肝癌发生率已显著低于未接受治疗患者（13.30%-13.70%）和实现基本的治疗终点（3.60%-11.40%）。由于慢性乙肝属于慢性疾病，疾病的危害通常需要较长的观测周期，上述统计数据仅代表患者未来 5 年的肝癌（HCC）发生风险，并不代表慢性乙肝患者终身肝癌发生率。随着时间推移，未接受治疗或未实现较高治疗目标的慢性乙肝患者罹患肝癌的风险理论上可能会出现一定程度的增加。由于目前肝癌的生存率极低（5 年生存率仅为 10.1%），因此实现较高的治疗终点对于慢性乙肝患者而言，具有极为重要的意义。

（3）长效干扰素在实现安全停药、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：

①在治疗过程中，初治患者接受长效干扰素（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%，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。由于核苷（酸）类药物停药后易出现病情反弹，严重时可能会危及患者生命，因此，慢性乙肝防治指南及核苷（酸）类药物均不

建议患者停药。若患者希望实现安全停药，避免终身服用核苷（酸）类药物，目前通常需采用长效干扰素进行治疗；

②近年来，随着长效干扰素临床应用观察时间的增长，以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%-50%的优势患者能实现临床治愈。我国防治指南（2015 年版）指出，在治疗过程中，对于部分适合的患者应尽可能追求慢性乙肝的临床治愈，最新的《慢性乙型肝炎功能性治愈路线图：专家共识》也明确指出优势患者可以通过合适的联合治疗路径追求临床治愈。

因此，就患者个人而言，若希望实现安全停药，避免终身服用核苷（酸）类药物，或希望实现更高的治疗目标，降低未来肝癌发生风险，以减少未来罹患肝癌对患者造成的巨大身心负担和肝癌的大额治疗成本，通常需要采用长效干扰素进行治疗，具有一定的获益价值。

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”进行补充披露。

(三) 根据招股说明书披露及历次问询回复情况, 公司认为, 一方面, 核苷(酸)类药物和聚乙二醇干扰素 α 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。此外, 招股说明书披露, “在慢性乙肝抗病毒治疗领域, 除了能够实现安全停药外, 长效干扰素与核苷(酸)类药物联合/序贯治疗方案对于实现慢性乙肝临床治愈具有重大的现实意义”。但是 2015 版慢性乙型肝炎防治指南明确说明“联合或序贯治疗方案能否提高疗效仍不确切”“同步联合方案未显著改善停药后的持久应答率”。美国 AASLD 2018 Hepatitis B Guidance 也指出“The combination of pegIFN and NAs has not yielded higher rates of off-treatment serological or virological responses and is not recommended”

1、明确披露招股说明书第六节二之(四)1 派格宾之“慢性乙肝治疗目标及临床治愈及相关血清学指标间关系情况”中披露的表格中三类“主要的抗病毒治疗方案”是否与三类治疗终点一一对应, 指南中是否存在针对三个治疗终点分别推荐药物治疗方案; 指南中是否明确表明核苷(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; 请发行人说明招股说明书中的描述是否存在误导

(1) 明确披露招股说明书第六节二之(四)1 派格宾之“慢性乙肝治疗目标及临床治愈及相关血清学指标间关系情况”中披露的表格中三类“主要的抗病毒治疗方案”是否与三类治疗终点一一对应, 指南中是否存在针对三个治疗终点分别推荐药物治疗方案

我国防治指南(2015 年版)中并未针对三个治疗终点分别推荐药物的治疗方案, 但明确了干扰素 α 、核苷(酸)类药物(NAs)治疗的相关效果, 以帮助临床医生诊断、预防和治疗中做出合理决策。在慢性乙肝治疗中, 临床医生通常需在患者的具体病情及意愿的基础上, 根据自身专业知识、临床经验和可利用的医疗资源, 为患者制定全面合理的诊疗方案, 但能否实现最终的治疗终点, 除了与所使用的治疗药物相关外, 也与患者自身状况等因素密切相关。因此, 防治指南中主要依据患者生化学或(和)组织学等指标下推荐相关治疗方案, 并设定不同的治疗终点作为治疗目标, 供临床医生和慢性乙肝患者参照, 但并未将三个治

疗终点与推荐药物的治疗方案进行一一对应，也未针对三个治疗终点分别推荐药物治疗方案。

(2) 指南中是否明确表明核苷（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；请发行人说明招股说明书中的描述是否存在误导

基于前述原因，我国的防治指南也未直接表明核苷（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，但综合下述原因，发行人认为核苷（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：

①在中国、欧洲和美国的防治指南中，均将核苷（酸）类药物和长效干扰素的疗效进行了汇总，主要情况如下：

I.由于核苷（酸）类药物通常难以实现安全停药⁴，因此在疗效汇总中，仅长效干扰素有停药后相关治疗指标的统计，其余核苷（酸）类药物均无停药后数据；

II.在固定的短周期（48-52 周）治疗后，相较于 ETV、TDF 等核苷（酸）类一线治疗用药，长效干扰素治疗的慢性乙肝患者的能够实现更高的 HBeAg 血清学转换，停药后 3 年 HBeAg 血清学转换还会进一步增加，均高于核苷（酸）类药物；

III.在单药治疗情况下，长效干扰素的 HBsAg 清除率通常也高于核苷（酸）类药物⁵。其中，在 HBeAg 阴性慢性乙肝患者中，通常仅长效干扰素的治疗能够实现 HBsAg 清除；

IV.核苷（酸）类药物的 HBV DNA 转阴率基本均高于长效干扰素。

②《亚太慢性乙肝临床实践指南》（2015 年版）⁶明确说明，聚乙二醇干扰素 α 是慢性乙肝患者获得持久应答的最佳一线治疗药物，48 周聚乙二醇干扰素 α 治疗是慢性乙肝患者获得 HBeAg 血清学转换（即实现满意的治疗终点）的最佳选择。

⁴ 在我国指南中的相关建议中，使用核苷（酸）类药物停药的条件较为严格，具体如下：对于 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者，建议总疗程至少 4 年，在达到 HBV DNA 低于检测下限、ALT 复常、HBeAg 血清学转换后，再巩固治疗至少 3 年（每隔 6 个月复查一次）仍保持不变者，可考虑停药。

⁵ 除在我国指南中，接受 TDF 8 年治疗后的 HBsAg 转阴率为 13%，高于长效干扰素停药后 3 年的相关数据（11%），但上述数据来源于 2014 年 AASLD 年会摘要。截至目前，并未正式发表上述数据的文章，详细数据并未披露。2019 年最新研究表明，TDF 治疗中国慢性乙肝患者 5 年的 HBsAg 清除率仅为 0%-1%。

⁶ 《Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update》

③根据聚乙二醇干扰素 α 与目前 ETV、TDF 等核苷（酸）类一线治疗用药的药物疗效的临床试验，核苷（酸）类药物一般以 HBV DNA 下降或转阴作为主要疗效指标，而聚乙二醇干扰素 α 则以 HBeAg 血清学转换为主要疗效指标。目前，两类药物联合治疗方案主要以追求 HBsAg 清除率（临床治愈率）作为主要疗效指标。

④两类药物相关的专家共识中也存在侧重点差异：《慢性乙型肝炎核苷（酸）类似物经治患者抗病毒治疗专家共识：2016 年更新》中判断核苷（酸）类药物治疗患者应答情况均以 HBV DNA 下降情况作为标准，而《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识》（2017 年版）中判断聚乙二醇干扰素 α 的治疗目标则以获得 HBeAg 血清学转换甚至是 HBsAg 清除为主。

⑤临床实践中，采用核苷（酸）类药物治疗的患者以追求 HBV DNA 复制水平的目标为主，而使用长效干扰素的患者以追求安全停药、实现满意的治疗终点甚至理想的治疗目标为主。

综上，发行人认为，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）方面具有显著优势。招股说明书中的相关描述符合实际情况，并不存在误导。

2、披露三个治疗终点是否存在递进关系，聚乙二醇干扰素 α 在基本的治疗终点或满意的治疗终点目标的疗效上是否不如核苷（酸）类药物，说明“聚乙二醇干扰素 α 在达到更高的治疗目标上具有显著优势”的披露内容是否存在遗漏或误导

慢性乙肝的三个治疗终点分别为基本的治疗终点、满意的治疗终点和理想的治疗终点，三者并不存在严格的递进关系，但三者间存在着治疗效果优劣的区别。从我国防治指南（2015 年版）对上述三个治疗终点的命名、排序以及定义可以看出：理想的治疗终点是现阶段最优的治疗终点，满意的治疗终点次之，基本的治疗终点是抗病毒治疗中追求的最低治疗终点。

如前文所述，在实现基本的治疗终点（控制 HBV DNA 复制水平，实现 HBV DNA 转阴）方面，核苷（酸）类药物优于聚乙二醇干扰素 α ，而在实现满意的治疗终点和理想的治疗终点等更高的治疗目标方面，聚乙二醇干扰素 α 具有显著优势。

综上，“聚乙二醇干扰素 α 在达到更高的治疗目标上具有显著优势”的披露内容不存在遗漏或误导。

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”进行补充披露。

3、结合最新的研究情况，及中美相关指南都不推荐联合治疗方案的情况，说明发行人招股说明书中对干扰素和核苷（酸）类药物联合疗法的描述是否合理及是否有依据，募投项目中慢性乙型肝炎临床治愈研究项目是否具有可行性

（1）结合最新的研究情况，及中美相关指南都不推荐联合治疗方案的情况，说明发行人招股说明书中对干扰素和核苷（酸）类药物联合疗法的描述是否合理及是否有依据

①指南未推荐联合治疗方案的原因

目前，已有一系列研究采用联合治疗方案治疗优势患者达到了较高的临床治愈水平，优化的治疗方案和循证医学证据正在不断丰富，但整体而言，联合治疗和临床治愈仍处于慢性乙肝治疗领域较为前沿的范畴，我国现行指南在“PegIFN- α 与 NAs 联合或序贯治疗”章节中将联合治疗已有的最新研究结果（OSST 研究和 New Switch 研究等）列入，提示在慢性乙肝治疗领域的最新进展，但未将联合治疗方案列入推荐意见。与我国相比，欧美国家慢性乙肝患者较少，近年来通过联合治疗方案实现慢性乙肝临床治愈的研究和文献也主要来源于中国，欧美人群通过联合治疗实现临床治愈的证据相对缺乏，因此美国防治指南未推荐联合治疗方案。

②发行人招股说明书中对联合疗方案相关描述的合理性、依据

抗病毒治疗是慢性乙肝治疗的关键。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 a：抑制乙肝病毒复制强度；机制 b：尽可能清除体内受感染的肝细胞，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	<p>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：</p> <p>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）。</p> <p>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。</p>
聚乙二醇干扰素 α	机制②	<p>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：</p> <p>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。</p>

联合治疗方案的优势是**通过使用核苷类药物降低病毒载量，同时通过使用聚乙二醇干扰素 α 激活人体免疫系统，清除受感染的肝细胞，从而达到较优的治疗效果**。尽管相关指南未明确推荐联合治疗方案，但近年来一系列运用联合治疗方案追求临床治愈的研究相继发表，除早期的 OSST 研究、New Switch 研究外，还有 Anchor 研究、ICURE 研究、Pyramid 研究以及香港中文大学陈力元团队开展的研究等，上述研究结果进一步确证了**联合治疗方案可较大幅度提高优势患者的临床治愈水平**。在相关研究的基础上，《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，相关专家共识均为多位肝病领域顶级专家形成的共识，具有较高的权威性。综上，发行人认为，招股说明书中对干扰素和核苷（酸）类药物联合疗法的描述合理并具有依据。

③指南中提出“联合或序贯治疗方案能否提高疗效仍不确切”、“同步联合方案未显著改善停药后的持久应答率”的原因

我国指南中指出“同步 PegIFN- α 与 NAs（核苷（酸）类药物）的联合治疗方案是否能提高疗效仍不确切。同步联合方案较 PegIFN- α 单药在治疗结束时 HBeAg 转换、HBsAg 清除、病毒学应答、生化学应答等方面存在一定优势，但未显著改善停药后的持久应答率”，主要原因包括：

I.指南所引用的相关文献的研究均为早期联合用药探索研究，主要治疗策略为直接采用聚乙二醇干扰素 α 和核苷（酸）类药物对初治患者进行同步治疗，相关研究并非以临床治愈为主要治疗目标，在治疗前及治疗过程中也未结合患者的 HBV DNA 和 HBsAg 水平等指征对治疗方案进行有效优化；

II.相关研究中使用的核苷（酸）类药物多是对病毒抑制能力较弱的药物，非目前的一线核苷（酸）类药物，此外，部分研究中使用的药物还包括了短效干扰素，研究中使用的相关药物治疗效果不如现有一线治疗药物。

因此，相关研究显示，相较于长效干扰素单药治疗，两类药物同步联合治疗并未能显著提升患者停药后的 HBeAg 转换率、HBsAg 清除率等指标。但上述研究中的治疗人群、治疗策略⁷、治疗目标等均与招股说明书中所述的联合治疗方案有较大差异。

（2）募投项目中慢性乙型肝炎临床治愈研究项目是否具有可行性

在此次募投项目中，发行人计划开展慢性乙型肝炎临床治愈研究项目。在该项目中，经与国家药审部门充分沟通，发行人计划采用联合治疗方案分别对优势患者和初治患者进行治疗，具体情况如下：

序号	患者群组	参与患者条件	计划病例数	疗效期望
1	优势患者	核苷(酸)类药物经治且获得 HBsAg < 1500IU/ml，HBV DNA < 100IU/ml 的患者	240	35% 及以上的优势患者能够实现临床治愈
2	初治患者	HBV DNA \geq 10000IU/ml 的初治患者	100	进一步探索联合治疗方案对初治患者的疗效和安全性，未设定具体的疗效期望

⁷ 在主要使用核苷（酸）类药物治疗慢性乙肝患者降低患者病毒载量后（此类人群通常称为“核苷经治患者”，即经过核苷（酸）类药物治疗的患者），针对低表面抗原水平的核苷经治患者（即“优势患者”），再采用长效干扰素单药或联合核苷（酸）类药物进行治疗。

①在方案实施方面，现实世界中已有一系列采用联合治疗方案治疗慢性乙肝的研究，相关研究已对联合治疗方案的安全性和疗效进行初步探索。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丰富的经验，项目方案具有较好的可实施性；

②在疗效期望方面，基于部分探索性研究，对于初治患者，联合治疗方案能够带来一定的获益，但目前缺乏权威的针对初治患者的长周期联合治疗方案下治疗数据。因此，经与国家药审部门充分沟通后，针对初治患者，发行人以探索联合治疗方案下患者的疗效和安全性为主，针对优势患者，发行人则设定了临床治愈率为 35% 及以上的疗效期望。根据已有的相关探索性研究，通常有 30%-50% 的优势患者能实现临床治愈，而在该注册临床试验中的优势患者组与相关探索性研究对优势患者的筛选标准⁸类似，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。

综上，发行人认为，此次募投中的慢性乙型肝炎临床治愈研究项目具有较高的可行性。

4、结合指南原文，说明“理想的终点相当于实现慢性乙肝临床治愈”的依据，发行人是否将“功能性治愈”的概念表述为“临床治愈”、是否存在误导、相关文献中是否明确存在“临床治愈”的概念

理想的治疗终点、临床治愈和功能性治愈（Functional Cure）的相关概念情况如下：

概念	定义
理想的治疗终点	HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性患者，停药后获得持久的 HBsAg 消失，可伴或不伴 HBsAg 血清学转换。（《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版））
临床治愈	停止治疗后持续的病毒学应答，HBsAg 消失，并伴有 ALT 复常和肝脏组织学的改善。（《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版））
功能性治愈	有限疗程治疗后 HBsAg 消失，伴/不伴 HBsAg 血清学转换，HBV DNA 检测不到，肝组织验证和纤维化减轻，随着时间的推移可降低 HCC 发生风险。（《Hepatitis B Cure: From Discovery to Regulatory Approval》 ⁹ ）

在理想的治疗终点、临床治愈和功能性治愈三个概念中，核心指标均为停药后持久的 HBsAg 清除。理想的治疗终点与临床治愈概念均出现于《慢性乙型肝炎

⁸ 主要为治疗前，患者的 HBsAg < 1500 IU/ml，HBV DNA < 100 IU/ml

⁹ 该文发表于《Journal of Hepatology》和《Hepatology》，作者为美国肝病学会(AASLD)主席 Anna S. F.Lok 等人。

炎防治指南》(2015年版),上述概念在临床一线和学术界通常可被等同替代¹⁰。在国外的防治指南及英文文献中,基于英语表达习惯,通常将部分难以完全治愈疾病(包括慢性乙肝、艾滋病等)的现阶段最高治疗目标称之为 Functional Cure,上述概念直译为中文即功能性治愈。在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》中,也认为功能性治愈(Functional Cure)等价于临床治愈¹¹。根据上述情况,理想的终点相当于实现慢性乙肝临床治愈,国外的“功能性治愈(Functional Cure)”的概念基本等同于我国的“临床治愈”,不存在误导,指南及相关文献中明确存在“临床治愈”的概念。

(四)请发行人说明发行人进行乙肝临床治愈研究的目的,若形成研究成果,在市场上还存在与派格宾相同亚型的干扰素及类似疗效的干扰素竞品的情况下,发行人形成的研究成果对派格宾销售的作用;另请说明珠峰项目管理委员会中一位副主任及一位委员为发行人的人员,是否表明发行人对珠峰项目存在重要影响或主导了珠峰项目,发行人对珠峰项目的捐赠是否属于推广作用的支出

1、请发行人说明发行人进行乙肝临床治愈研究的目的,若形成研究成果,在市场上还存在与派格宾相同亚型的干扰素及类似疗效的干扰素竞品的情况下,发行人形成的研究成果对派格宾销售的作用

发行人进行慢性乙肝临床治愈研究的主要目的在于:公司开展的注册临床试验属于大样本、随机对照试验,证据级别高。通过更为严谨的注册临床试验的方式,公司希望确证公司产品派格宾在慢性乙肝临床治愈的可能性及优势患者的临床治愈率。若该注册临床试验形成研究成果,将会丰富现阶段以派格宾为基础的联合治疗方案的慢性乙肝临床治愈循证医学证据,并加快临床治愈理念被临床一线认可的速度,也将会提高派格宾在慢性乙肝治疗领域应用的深入程度。

虽然在市场上还存在与派格宾相同亚型的干扰素及类似疗效的干扰素竞品,但因为临床医生通常会倾向于使用循证医学等级更高的注册临床试验中所采用的药物,因此该注册临床试验成果将促进派格宾的销售。

¹⁰ 《慢性乙型肝炎功能性治愈的现状与展望》(《临床荟萃》,2016年7月)中指出:临床治愈、功能性治愈、理想的治疗终点是等同概念。

¹¹ 原文为: ..., and is considered to be a “functional cure” (also referred to as clinical or immunologic cure).

2、另请说明珠峰项目管理委员会中一位副主任及一位委员为发行人的人员，是否表明发行人对珠峰项目存在重要影响或主导了珠峰项目，发行人对珠峰项目的捐赠是否属于推广作用的支出

根据中国肝基会同发行人订立的相关合同，作为该公益项目的捐赠方，发行人有权对款项是否用于本协议约定用途进行合理的监督、检查。在项目实施过程中，发行人需对捐赠药品和资金是否符合公益用途进行监督。因此，在珠峰项目管理委员会中，有一位副主任和一位委员来自于发行人，上述人员的主要职责是根据双方合同的约定，作为项目捐赠方代表行使必要的监督权，并不参与项目方案设计、经费具体管理等核心工作，不存在对珠峰项目的开展产生重要影响或主导珠峰项目的情形。

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。综上，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，发行人对珠峰项目的捐赠不属于推广作用的支出。

（五）请发行人结合聚乙二醇干扰素药物的上述特点、适用人群、适用人群规模、乙肝治疗药物竞争对手的情况及干扰素产品竞争对手的情况等，如实说明派格宾的市场前景、功效、市场、竞争格局等情况，并做重大事项提示

1、功效情况

如前文所述，派格宾系聚乙二醇干扰素 α 药物，目前应用领域以慢性乙肝抗病毒治疗为主，主要功效在于抗病毒治疗，并能够使部分慢性乙肝患者实现持久的免疫控制，主要体现在：

①相较于核苷（酸）类药物，聚乙二醇干扰素 α 在实现安全停药、HB_eAg 血清学转换，实现满意的治疗终点上具有显著优势。慢性乙肝初治患者接受派格宾治疗后停药 3 年约有一半患者能够实现满意的治疗终点和安全停药；

②近年一系列研究表明，经核苷（酸）类药物治疗后 HBsAg 水平较低的慢性乙肝患者（即“优势患者”）序贯或联合聚乙二醇干扰素治疗有较高获得临床治愈的机会，约 30%~50% 的优势患者可以达到 HBsAg 清除，实现理想的治疗终点。

2、市场前景、市场情况、竞争格局

使用派格宾的主要患者需求包括①实现安全停药和 e 抗原血清学转换，达到满意的治疗终点；②优势患者通过联合治疗方案实现临床治愈，较大幅度降低未来肝癌风险。目前，国内仍有大量慢性乙肝患者需要接受抗病毒治疗，其中在已接受核苷（酸）类药物抗病毒治疗的部分患者人群属于优势患者¹²。若慢性乙肝患者希望实现安全停药和满意的治疗终点，或优势患者希望实现理想的治疗终点，通常需采用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗，派格宾具有较为良好的市场前景。

国内获批用于慢性乙肝临床治疗的聚乙二醇干扰素 α 包括佩乐能、派罗欣和派格宾。如前文所述，在与更受认可的主流聚乙二醇干扰素 α ——派罗欣的“头对头”注册临床试验中，派格宾在疗效、安全性方面与派罗欣相当，在免疫原性方面显著低于派罗欣，体现了派格宾具有的一定产品优势，在未来具备较强的市场竞争力。

3、重大事项提示

我国防治指南（2015 年版）指出，在治疗过程中，对于部分适合的患者应尽可能追求慢性乙肝的临床治愈。《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 年发表并提出了优势患者可以通过合适的联合治疗路径追求临床治愈，现有一系列前沿研究也表明，联合治疗方案确实可较大幅度提高优势患者的临床治愈水平，优化的治疗方案和循证医学证据正在不断丰富。但总体而言，联合治疗和临床治愈仍为慢性乙肝领域前沿应用和研究领域，相关理念在临床一线的深入程度较低，联合治疗方案并未作为推荐方案写入我国和国外的防治指南中。因

¹² 部分医院对于慢性乙肝患者血样检查数据的统计显示，约有 30% 及以上的接受筛查的慢性乙肝患者属于优势患者。

此,运用联合治疗方案实现慢性乙肝临床治愈亟需更多循证医学证据的支持和一段时间的理念普及。

发行人已在招股说明书之“重大事项提示”中对上述内容进行了补充披露。

二、保荐机构核查意见

保荐机构执行了下述核查程序:

(1) 查阅了国内外的慢性乙肝防治指南、查阅了相关专家共识及相关慢性乙肝临床治愈文献;

(2) 查阅了派罗欣、佩乐能、派格宾和核苷(酸)类药物的产品使用说明书;查阅了派格宾的临床总结报告;

(3) 获取了发行人关于聚乙二醇干扰素 α 市场前景等的说明;

(4) 查阅了珠峰工程的相关文件,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;

经核查,保荐机构认为:

(1) ①派罗欣国外适应症较广且药物认可度较高,国家药物审批机构批准了发行人选择派罗欣作为阳性对照药的试验方案,因此发行人未选择佩乐能作为阳性对照药;②派罗欣的药物认可度高于佩乐能,而发行人亦选择了派罗欣作为阳性对照药,注册临床试验结果表明,派格宾在疗效、安全性方面与派罗欣相当,在免疫原性显著低于派罗欣,体现了派格宾具有一定的产品优势;③根据现有的慢性乙肝患者的血样检测数据统计,约有30%及以上的接受筛查的慢性乙肝患者属于优势患者;④发行人的相关披露不存在扭曲或误导。

(2) ①招股说明书中“30%-50%的患者人群”系“经核苷(酸)药物治疗后HBsAg水平较低的慢性乙肝患者”,即“优势患者”;②运用联合治疗方案存在一定的人群限定,主要为不属于两类药物禁忌部分的慢性乙肝优势患者;③目前,尚无现阶段长效干扰素治疗的慢性乙肝患者的净获益和药物经济学价值的准确信息;④就患者个人而言,若希望实现安全停药,避免终身服用核苷(酸)类药物,或希望实现更高的治疗目标,降低未来肝癌发生风险,以减少未来罹患肝癌对患者造成的巨大身心负担和肝癌的大额治疗成本,通常需要采用长效干扰素进行治疗,具有一定的获益价值。

(3) ①防治指南中主要依据患者生化学或(和)组织学等指标下推荐相关治疗方案,并设定不同的治疗终点作为治疗目标,供临床医生和慢性乙肝患者参照,但并未将三个治疗终点与推荐药物的治疗方案进行一一对应,也未针对三个治疗终点分别推荐药物治疗方案;②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)方面具有显著优势,招股说明书中的相关描述符合实际情况,并不存在误导;③“聚乙二醇干扰素 α 在达到更高的治疗目标上具有显著优势”的披露内容不存在遗漏或误导;④招股说明书中对干扰素和核苷(酸)类药物联合疗法的描述合理并具有依据;⑤结合现有研究结果,此次募投中的慢性乙型肝炎临床治愈研究具有较高的可行性;⑥理想的终点相当于实现慢性乙肝临床治愈,国外的“功能性治愈(Functional Cure)”的概念基本等同于我国的“临床治愈”,不存在误导,指南及相关文献中明确存在“临床治愈”的概念。

(4) ①若注册临床试验形成研究成果,将会丰富现阶段以派格宾为基础的联合治疗方案的慢性乙肝临床治愈循证医学证据,并加快临床治愈理念被临床一线认可的速度,也将会提高派格宾在慢性乙肝治疗领域应用的深入程度,客观上促进派格宾的销售;②珠峰工程项目由中国肝基会主导,发行人及员工并不参与该项目的组织实施及核心工作,不存在对珠峰项目产生重要影响或主导珠峰项目的情形;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,发行人对珠峰项目的捐赠不属于推广作用的支出。

(5) ①若慢性乙肝患者希望实现安全停药和满意的治疗终点,或优势患者希望实现理想的治疗终点,通常需采用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗,派格宾具有较为良好的市场前景;②派格宾具备较强的市场竞争力;③总体而言,联合治疗和临床治愈仍为慢性乙肝领域前沿应用和研究领域,相关理念在临床一线的深入程度较低,联合治疗方案并未作为推荐方案写入我国和国外的防治指南中。因此,运用联合治疗方案实现慢性乙肝临床治愈亟需更多循证医学证据的支持和一段时间的理念普及。

第 2 题 关于无形资产

请发行人进一步说明：（1）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，国内是否批准新的丙肝治疗药物，并结合新药获批的情况进一步论证上述期间无形资产-派格宾是否存在减值迹象、是否需要计提减值准备；（2）发行人未区分适应症分别确认无形资产的做法是否合规，同行业可比上市公司中是否存在类似做法；（3）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）在国内获批上市后，发行人仍未对派格宾计提减值的合理性；（4）目前使用派格宾治疗丙肝的情况及未来的市场情况；（5）结转至派格宾无形资产的具体核算明细，而非简单分项目的核算内容，并逐项对比准则或相关规定，说明无形资产核算内容是否合规。

请保荐机构对上述问题逐项核查，并发表核查意见。

回复：

一、发行人补充说明

（一）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，国内批准新的丙肝治疗药物情况，并结合新药获批的情况进一步论证上述期间无形资产-派格宾是否存在减值迹象、是否需要计提减值准备

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，公司管理层从长效干扰素丙肝临床运用情况、乙肝适应症临床进展情况、新药获批上市的意义等方面，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、在丙肝治疗药物 DAAs 上市之前，Peg IFN α （聚乙二醇干扰素 α ）联合 RBV（利巴韦林）的方案（简称“PR 方案”）是丙肝感染者接受抗病毒治疗的主要方案，可应用于丙肝所有基因型的治疗。在公司 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，国内批准新的丙肝治疗药物情况具体如下：

公司	药品商品名	药品通用名	用药方案及治疗基因型	国内批准时间
百时美施贵宝 BMS	百立泽、速维普	盐酸达拉他韦片、阿舒瑞韦软胶囊	两种药物联用用于治疗成人基因 1b 型	2017 年 6 月

吉利德 Gilead	索华迪	索磷布韦片	联用长效干扰素治疗基因 3 型	2017 年 9 月
艾伯维 AbbVie	维建乐	奥比帕利片	治疗基因 1、4 型	2017 年 9 月
	易奇瑞	达塞布韦片	治疗基因 1 型	2017 年 9 月

由上表可知，截至 2017 年 9 月中国未有覆盖全基因型的直接抗病毒丙肝治疗药物上市。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”；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。

基于长效干扰素在丙肝领域的应用情况，目前仍有相关医药企业在进行长效干扰素的慢性丙型肝炎的临床试验；根据 2019 年 7 月 13 日在 NMPA“药物临床试验登记与公示平台”查询的信息，具体如下：

登记号	申办方	期别	试验状态	药物名称	适应症	试验通俗题目
CTR 20190555	药华医药股份有限公司/永昕生物医药股份有限公司/诺思格（北京）医药科技股份有限公司	III 期	进行中	Ropeginterferon alfa-2b(P1101)注射液	慢性丙型肝炎	评估 P1101 +利巴韦林治疗 GT2 慢丙肝的安全性和疗效的 3 期临床

2、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。在该期间管理层对“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。

此外，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**。

3、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。

4、2016 年以前国内上市的长效干扰素仅有国外医药巨头罗氏的派罗欣和默沙东的佩乐能两款产品，罗氏的派罗欣占主导地位。2016 年公司派格宾获批上市，集合了既有两个进口同类产品的优势，获中国医药生物技术协会和《中国医药生物技术》杂志评选的“2016 年中国医药生物技术十大进展”之一，打破了国外进口同类产品垄断中国市场的局面。2016 年 10 月派格宾获批上市后，原有主要长效干扰素派罗欣（180 μg）销售单价由 1,199 元/支下降至 995 元/支，降幅达 17%，佩乐能逐步退出中国市场。因此可知公司派格宾产品的上市具有良好的社会效益。

综上，基于公司进行丙肝适应症研发的目的，不仅仅是为了获得丙肝适应症，还为乙肝适应症的补充申请、派格宾的尽快上市奠定基础，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**，在判断“无形资产---派格宾”是否需计提减值准备时，管理层综合考虑上述因素进行判断，认为从 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。

（二）发行人未区分适应症分别确认无形资产的做法是否合规，同行业可比上市公司中是否存在类似做法

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。”

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，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。公司对派格宾这一产品的研发针对的是药品本身，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。公司**未区分适应症分别确认无形资产**的做法符合《企业会计准则》的相关规定。

同行业可比上市公司中存在类似做法，以康弘药业（002773）为例，其在 2017 年年报披露，“无形资产---新药技术”账面原值期初余额为 71,625,122.23 元，本期增加 21,543,315.32 元，期末余额为 93,168,437.55 元，“无形资产---新药技术”系“子公司康弘生物研发产品**康柏西普眼用注射液**发生的资本化研发支出，自取得国家食品药品监督管理局颁发的药品注册批件时相应转入无形资产，其中 **KH902-AMD 适应症**，于 2013 年 11 月 27 日获得国家食品药品监督管理局颁发的药品注册批件（批件号：2013S00901）；本期增加系 **KH902-PM 适应症**，于 2017 年 5 月 24 日获得国家食品药品监督管理局颁发的药品注册批件（批件号：2017S00256）”。由此可知，康弘药业对康柏西普眼用注射液无形资产，也未

区分不同适用症分开进行独立核算，在药品取得新增适应症的注册批件后，**未将新增适应症确认为单独的无形资产**，而是将其转入同一药品的无形资产进行核算。

（三）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）在国内获批上市后，发行人仍未对派格宾计提减值的合理性

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）在国内获批上市后，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。

此外，基于①《丙型肝炎防治指南》（2015年更新版）仍然推荐聚乙二醇干扰素联合利巴韦林方案为一线治疗方案，②儿童丙型肝炎感染的治疗方案，仍然推荐 PR 方案进行治疗，③基于长效干扰素在降低肝癌发病率方面的独特优势，以及随着循证医学证据的增加，如长效干扰素未来可能在针对某些细分人群治疗方面具有优势，则派格宾在丙肝适应症的使用也将增加。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。

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，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。

（四）目前使用派格宾治疗丙肝的情况及未来的市场情况

目前公司派格宾可用于乙肝、丙肝两个病毒性肝炎适应症的治疗，由于①乙肝、丙肝的适应症治疗机构一致，②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，无法区分两个适应症的使用比例，因此公司未能掌握派格宾用于治疗丙肝的情况。

基于①《丙型肝炎防治指南》（2015年更新版）仍然推荐聚乙二醇干扰素联合利巴韦林方案为一线治疗方案，②儿童丙型肝炎感染的治疗方案，仍然推荐 PR 方案进行治疗，③基于长效干扰素在降低肝癌发病率方面的独特优势，以及随着循证医学证据的增加，如长效干扰素未来可能在针对某些细分人群治疗方面

具有优势，则派格宾在丙肝适应症的使用也将增加。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。

（五）结转至派格宾无形资产的具体核算明细，而非简单分项目的核算内容，并逐项对比准则或相关规定，说明无形资产核算内容是否合规

公司结转至派格宾无形资产的具体核算明细如下表所示：

项目	核算内容	金额	是否符合准则规定
委托外部研究开发费	委托外部机构开展的派格宾三期临床试验费等	4,301.58	是
对照药费用	派格宾三期临床试验使用的对照药	2,870.86	是
研发试制品费用	派格宾三期临床用药、GMP 认证、工艺验证等研发试制品使用的原辅料及包装材料、水电蒸汽费、折旧费等	7,209.40	是
工资和奖金	取得三期临床批件后从事派格宾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、补贴等人工费用	7,226.28	是
五险一金	取得三期临床批件后从事派格宾研发活动的研发人员及其他相关技术人员的社会保险费、住房公积金等人工费用	775.34	是
职工福利费	取得三期临床批件后从事派格宾研发活动的研发人员及其他相关技术人员的福利费用	156.96	是
差旅费	取得三期临床批件后与派格宾研发活动相关的交通费、住宿费等	1,093.62	是
办公用品及通讯、邮寄费等	取得三期临床批件后与派格宾研发活动相关的办公用品、通讯费和邮寄费等	1,058.31	是
资料费	取得三期临床批件后与派格宾研发活动相关的印刷、打印、装订和材料制作等费用	52.34	是
会议费	取得三期临床批件后与派格宾研发活动相关的阶段小结会、讨论会等会议费用	339.48	是
保险费	取得三期临床批件后与派格宾研发活动相关的项目研究、责任保险费	13.78	是

检测费	取得三期临床批件后与派格宾研发活动相关的检测费用	152.18	是
论证、评审和验收费	取得三期临床批件后与派格宾研发活动相关的论证、评审、验收、评估等	93.30	是
维修费	取得三期临床批件后与派格宾研发活动相关的仪器、设备的运行维护、调整、检验、维修等费用	97.22	是
运输费	取得三期临床批件后与派格宾研发活动相关的运输费用	47.55	是
合计	--	25,488.20	

根据《企业会计准则讲解 2010》第七章《无形资产》第三节第三点“内部开发的无形资产的计量：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。”

经逐项对比，公司归集到派格宾无形资产的核算内容符合准则规定。

二、保荐机构核查意见

保荐机构经查询国内批准新的丙肝治疗药物情况、查阅长效干扰素相关行业报告及《丙型肝炎防治指南》（2015 年更新版）等资料、访谈发行人管理层、查询医药行业上市公司年报、查阅企业会计准则、查阅发行人开发支出及无形资产明细账、查阅发行人对“无形资产---派格宾”减值测试报告，对发行人“无形资产---派格宾”进行了核查，经核查，保荐机构认为：

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。发行人对派格宾这一产品的研发针对的是药品本身，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，发行人无法获取派格宾是用于治疗丙肝还是乙肝的相关信息，因此派格宾丙肝、乙肝适应症不具有可辨认性，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：

1、基于发行人进行丙肝适应症研发的目的，不仅仅是为了获得丙肝适应症，还为乙肝适应症的补充申请、派格宾的尽快提前上市奠定基础，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，在判断“无形资产---派格宾”是否需计提减值准备时，综合考虑上述因素进行判断，认为从 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。

2、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，发行人未区分适应症分别确认无形资产的做法符合《企业会计准则》的相关规定，同行业可比上市公司中亦存在类似做法。

3、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）在国内获批上市后，就无形资产派格宾整体而言，不存在减值迹象，基于谨慎性原则，发行人在 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。

4、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。

5、经逐项对比发行人无形资产的核算内容，发行人无形资产核算内容符合企业会计准则的规定。

第3题 其他问题

请发行人：（1）在招股说明书中披露期后财务数据情况，并说明半年度业绩预计数及同比变化情况；（2）明确披露依靠核心技术开展生产经营产生的收入及其占总收入的比例情况；（3）披露报告期内研发费用加计扣除情况、与发行人研发费用的差异情况、未申报加计扣除的研发费用对应的项目情况、发行人的研发费用中是否存在其他用途而非研发用途的费用，是否存在列报不准确的情况，研发费用加计扣除是否获得相关主管部门的认可。

请保荐机构、申报会计师核查并发表核查意见。

回复：

一、发行人披露

（一）在招股说明书中披露期后财务数据情况，并说明半年度业绩预计数及同比变化情况

1、财务报告审计截止日后主要财务信息及经营状况概况

公司财务报告审计截止日为2018年12月31日。公司2019年3月31日的合并及公司资产负债表、2019年1-3月的合并及公司利润表、2019年1-3月的合并及公司现金流量表以及相关中期财务报表附注未经审计，但已由致同会计师事务所审阅，并于2019年6月13日出具了《审阅报告》（致同专字（2019）第350ZA0240号）。公司财务报告审计截止日之后经审阅（未经审计）的主要财务信息及经营状况如下：

截止2019年3月31日，公司的资产总额为70,609.00万元，负债总额为20,628.82万元，归属于母公司股东权益为49,980.17万元。2019年1-3月，公司实现的营业收入为14,645.93万元，较2018年1-3月增长103.67%；归属于母公司股东的净利润54.21万元，较2018年1-3月增加1,066.88万元。

公司预计2019年1-6月实现营业收入为3.18亿元，与上年同期营业收入相比增长幅度为84.98%；公司收入增长主要系①特尔津、特尔康产品推广策略下沉到非三级医院；②派格宾产品各省市招标工作逐步开展、公司品牌认可度提高等因素。2019年1-6月预计实现净利润的金额在1300万元-1500万元之间，占2018年全年净利润的比例在81%-94%之间。

截至本问询回复出具之日，公司主要经营状况正常，经营业绩稳定。公司经

营模式，主要原材料的采购规模及采购价格，主要产品的生产及销售价格，主要客户及供应商的构成，税收政策以及其他可能影响投资者判断的重大事项方面均未发生重大变化。

2、财务报告审计截止日后主要财务信息及经营状况具体情况

(1) 会计师事务所的审阅意见

公司财务报告审计截止日为 2018 年 12 月 31 日，根据《关于首次公开发行股票并上市公司招股说明书财务报告审计截止日后主要财务信息及经营状况信息披露指引》，致同会计师事务所对公司 2019 年 3 月 31 日合并及公司资产负债表、2019 年 1-3 月的合并及公司利润表、2019 年 1-3 月的合并及公司现金流量表以及相关中期财务报表附注进行了审阅，并出具了《审阅报告》(致同专字(2019)第 350ZA0240 号)，发表了如下意见：

“根据我们的审阅，我们没有注意到任何事项使我们相信财务报表没有按照企业会计准则的规定编制，未能在所有重大方面公允反映特宝生物公司的财务状况、经营成果和现金流量。”

(2) 发行人的专项说明

公司董事会、监事会及董事、监事、高级管理人员已对公司 2019 年 1 月 1 日至 2019 年 3 月 31 日期间未经审计的财务报表进行了审阅并出具专项声明，保证该等财务报表所载资料不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其内容的真实性、准确性及完整性承担个别及连带责任。

公司负责人、主管会计工作的公司负责人及会计机构负责人已对公司 2019 年 1 月 1 日至 2019 年 3 月 31 日期间未经审计的财务报表进行了审阅并出具专项声明，保证该等财务报表的真实、准确、完整。

(3) 审计截止日后主要财务信息

公司 2019 年 1-3 月财务报告（未经审计，但已经致同审阅）主要财务数据如下：

①合并资产负债表主要数据

项目	2019 年 3 月 31 日	2018 年 12 月 31 日	变动率
总资产	70,609.00	70,776.64	-0.24%
总负债	20,628.82	20,850.67	-1.06%
股东权益	49,980.17	49,925.96	0.11%

其中：归属于母公司股东权益	49,980.17	49,925.96	0.11%
---------------	-----------	-----------	-------

②合并利润表与合并现金流量表主要数据

项目	2019年1-3月	2018年1-3月	变动率
营业收入	14,645.93	7,191.07	103.67%
营业利润	920.09	-786.93	-216.92%
利润总额	279.35	-1,332.28	-120.97%
净利润	54.21	-1,012.67	-105.35%
归属于母公司股东的净利润	54.21	-1,012.67	-105.35%
经营活动产生的现金流量净额	1,803.17	-497.94	-462.13%

③非经常性损益明细表主要数据

项目	2019年1-3月	2018年1-3月
计入当期损益的政府补助	198.88	148.49
捐赠支出	-632.95	-540.54
除上述各项之外的其他营业外收入和支出	-7.79	-4.80
非经常性损益总额	-441.85	-396.86
减：非经常性损益的所得税影响数	163.73	167.95
非经常性损益净额	-605.59	-564.81

(4) 会计报表的变动分析

截至2019年3月31日，公司总资产为70,609.00万元，较上年末减少0.24%，公司总负债为20,628.82万元，较上年末减少1.06%，公司资产规模保持稳定；公司归属于母公司股东权益为49,980.17万元，较上年末增加0.11%，主要系2019年1-3月实现的净利润所致。

2019年1-3月，公司主营业务较上年同期增速明显，其中公司实现营业收入14,645.93万元，较上年同期增长103.67%；归属于母公司股东的净利润为54.21万元，较上年同期增加1,066.88万元。

2019年1-3月，公司经营活动产生的现金流量净额为1,803.17万元，经营活动现金流量增加的主要原因是2019年1-3月公司营业收入增长较快、销售回款正常，销售商品、提供劳务收到的现金增加较多所致。

2019年1-3月，公司扣除所得税影响后归属于母公司股东的非经常性损益净额为-605.59万元，主要系资助中国肝炎防治基金会的“中国慢性乙肝临床治愈（珠峰）工程项目”提供的资金以及药品等。

(5) 财务报告审计截止日后主要经营状况

公司财务报告审计截止日至本问询回复出具日，公司主要经营状况正常，经营业绩稳定。公司经营模式，主要原材料的采购规模及采购价格，主要产品的生产及销售价格，主要客户及供应商的构成，税收政策以及其他可能影响投资者判断的重大事项方面均未发生重大变化。

3、补充披露

公司已在招股说明书“重大事项提示”之“七、财务报告审计截止日后主要财务信息及经营状况”、“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十八、财务报告审计截止日后主要财务信息及经营状况”中进行了补充披露。

(二) 明确披露依靠核心技术开展生产经营产生的收入及其占总收入的比例情况

公司各年度依靠核心技术开展生产经营产生的收入及其占总收入的比例情况具体如下表所示：

单位：万元、%

产品	2018年		2017年		2016年		运用的主要核心技术
	主营业务收入	占比	主营业务收入	占比	主营业务收入	占比	
派格宾	18,736.55	42.00	8,687.75	26.93	7,242.48	26.06	PEG 重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术
特尔津	12,741.22	28.56	11,841.51	36.71	9,704.35	34.92	蛋白质药物生产平台技术
特尔康	8,386.88	18.80	7,162.63	22.20	6,731.53	24.22	
特尔立	4,751.45	10.65	4,565.56	14.15	4,110.11	14.79	
合计	44,616.11	100.00	32,257.45	100.00	27,788.48	100.00	

公司已在招股说明书“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“(一) 营业收入的分析”中进行了补充披露。

(三) 披露报告期内研发费用加计扣除情况、与发行人研发费用的差异情况、未申报加计扣除的研发费用对应的项目情况、发行人的研发费用中是否存在其他用途而非研发用途的费用，是否存在列报不准确的情况，研发费用加计扣除是否获得相关主管部门的认可

1、报告期内研发费用加计扣除情况

项目	2018年	2017年	2016年
研发费用加计扣除总额	5,692.33	2,665.44	680.95

报告期内，公司根据《国家税务总局关于企业研究开发费用税前加计扣除政策有关问题的公告》(税务总局公告2015年第97号)、《财政部、国家税务总局、科技部关于完善研究开发费用税前加计扣除政策的通知》(财税〔2015〕119号)、《国家税务总局关于研发费用税前加计扣除归集范围有关问题的公告》(国家税务总局公告2017年第40号)及《财政部、税务总局、科技部关于提高研究开发费用税前加计扣除比例的通知》(财税〔2018〕99号)等税收法规的规定等向主管税务机关申请加计扣除，符合相关税收法律法规的要求。

2、与发行人研发费用的差异情况、未申报加计扣除的研发费用对应的项目情况

报告期内，加计扣除的研发费用与发行人研发费用的差异情况：

项目	2018年	2017年	2016年
合并会计报表的研发费用金额	4,060.67	1,890.26	893.26
其中：子公司伯赛研发费用与合并抵消部分（未申报研发费用加计扣除）	454.48	419.92	384.41
母公司会计报表的研发费用金额①	3,606.19	1,470.34	508.85
研发费用加计扣除总额	5,692.33	2,665.44	680.95
其中：母公司申报加计扣除优惠政策的研发费用金额②	3,425.35	1,333.52	451.27
母公司申报加计扣除优惠政策的无形资产摊销额	2,266.98	1,331.92	229.68
母公司会计报表的研发费用金额与加计扣除研发费用的差异情况（①-②）	180.84	136.82	57.58

报告期内，公司申报加计扣除的研发费用与会计报表确认的研发费用的差异原因具体如下：

未加计扣除的研发费用对应的项目情况	2018年	2017年	2016年
不符合研发加计扣除范围的相关费用	172.33	21.01	10.29
不能加计扣除的委托境外研发费用	-	17.27	21.27

委托外部机构或个人进行研发活动所发生的费用- 限额 80%	-	2.52	-
出于谨慎性考虑未申报研发加计扣除的研发费用	8.51	96.02	26.01
合计	180.84	136.82	57.58

(1) 不符合研发加计扣除范围的相关费用

由于研发费用归集与加计扣除分别属于会计核算和税务范畴，会计核算口径由《企业会计准则》等规范；加计扣除税收规定口径由《完善研究开发费用税前加计扣除政策》（财税〔2015〕119号）、《关于研发费用税前加计扣除归集范围有关问题的公告》（2017年第40号公告）、《关于企业研究开发费用税前加计扣除政策有关问题的公告》（国家税务总局公告2015年第97号）等规范，二者存在一定口径差异。

公司报告期不符合研发加计扣除范围的相关费用主要是与研发活动直接相关的场所租赁费、物业费、快递、办公用品等支出。根据国家税务总局公告2017年第40号中第二条、第六条的相关规定，场所租赁费、物业费、快递、办公用品等支出不属于研发费用可以加计扣除的范围。2018年相比2016年、2017年发生额较高，主要是由于2018年研发项目主要处于费用化阶段，相对应的场所租赁费、物业费比2016年和2017年高。

(2) 委托境外研发费用

根据财税〔2015〕119号第二条第一款的规定，企业委托境外机构或个人进行研发活动所发生的费用，不得加计扣除。其后，财税〔2018〕64号第一条规定，委托境外进行研发活动所发生的费用，按照费用实际发生额的80%计入委托方的委托境外研发费用。委托境外研发费用不超过境内符合条件的研发费用三分之二的部分，可以按规定在企业所得税前加计扣除（2018年1月1日起执行）。2017年公司委托境外机构或个人进行研发活动所发生的费用，不得加计扣除。

(3) 委托外部机构或个人进行研发活动所发生的费用-限额 80%

根据财税〔2015〕119号等相关规定，企业委托外部机构或个人进行研发活动所发生的费用，按照费用实际发生额的80%计入委托方研发费用并计算加计扣除，受托方不得再进行加计扣除。委托外部研究开发费用实际发生额应按照独立交易原则确定。

(4) 出于谨慎性考虑未申报研发加计扣除的研发费用

根据财税〔2015〕119号规定，可税前加计扣除的研发活动指“企业为获得科学与技术新知识，创造性运用科学技术新知识，或实质性改进技术、产品（服务）、工艺而持续进行的具有明确目标的系统性活动”，对进行研发费用加计扣除的项目创造性、实质性改进提出较高要求。公司对于对一些金额较小、探索性的研发项目，出于谨慎性考虑未申报加计扣除。2017年“出于谨慎性考虑未申报研发加计扣除的研发费用”金额较大，主要是2017年探索性研发项目较多，如蛋白抗体的制备、PEG-IFN 未申报治疗 PV 和 ET 的疗效观察等项目。

3、发行人的研发费用中是否存在其他用途而非研发用途的费用，是否存在列报不准确的情况

公司研发费用支出的核算范围，主要包括职工薪酬、委托外部研发费、折旧费、材料费、维修费等，具体情况如下：

项目	2018年	2017年	2016年	核算内容
职工薪酬	1,985.47	962.39	413.80	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。
委托外部研发费	677.66	184.26	96.83	委托外部机构开展的与研发相关的临床试验费等。
折旧费	391.59	246.34	130.60	用于研究开发活动的仪器、设备和在用建筑物的折旧费。
材料费	354.25	326.65	176.11	研发活动直接消耗的材料。
维修费	156.28	20.24	22.19	用于研发活动的仪器、设备的运行维护、调整、检验、维修等费用。
燃料动力费	160.11	45.45	2.25	与研发活动直接相关的燃料和动力费用。
租赁费	124.55	20.21	1.69	通过经营租赁方式租入的用于研发活动的仪器、设备租赁费。
专利申请费	85.94	45.64	27.88	与研发活动直接相关的专利申请费用。
办公费	36.3	9.58	1.00	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、研发成果的论证、评审、验收、评估等。
差旅费	35.37	20.75	6.90	与研发活动直接相关的差旅费用。

会议费	39.83	0.89	0.29	与研发活动直接相关的会议费用。
运输费	9.69	5.23	0.83	与研发活动直接相关的运输费用。
检测费	3.63	2.63	12.90	与研发活动直接相关的检测费用。
合计	4,060.67	1,890.26	893.26	--

公司研发费用由研发部门及财务部门逐级对各项研发费用进行审核，由财务部门设立和更新研发项目台账并进行相应的账务处理。公司在研发项目立项后按照项目分别设置辅助明细，分别记录各个项目的研发支出。对于材料费、委托外部研发费及其他相关费用等可以明确归集到具体研发项目的，由领用人或报销人在填写领料单或报销申请单时注明项目名称，经审批后由财务部门归集并入账；对于无法直接归属于某一研发项目的燃料动力费、研发人员薪酬、折旧与摊销费用等由财务中心归集后，按照项目工时占比等合理的方法分摊至具体研发项目并入账。公司不存在其他用途而非研发用途的费用，不存在列报不准确的情况。

4、研发费用加计扣除是否获得相关主管部门的认可情况

报告期内，公司已聘请第三方税务师对公司单体报表研发费用加计扣除金额进行专项审核并出具鉴证报告，具体情况如下：

2017年5月31日，厦门市中韬华益税务师事务所对2016年度公司单体报表研发项目可加计扣除研究开发费用情况归集表出具《审核鉴证报告》（中韬华益（2017）审字第S034号）；

2018年5月30日，厦门市中韬华益税务师事务所对2017年度公司单体报表研发项目可加计扣除研究开发费用情况归集表出具《审核鉴证报告》（中韬华益（2018）审字第S038号）；

2019年5月28日，厦门市中韬华益税务师事务所对2018年度公司单体报表研发项目可加计扣除研究开发费用情况归集表出具《审核鉴证报告》（中韬华益（2019）审字第S006号）。

2016-2018年度，公司单体报表研发费用加计扣除涉及的的纳税申报表均已取得当地税务部门的受理和认定。根据国家税务总局厦门市海沧区税务局出具的涉税证明，公司单体报表不存在“因违反税收法律法规而受到处罚的记录”。

根据国家税务总局公告2018年第23号的相关规定，公司已将相关留存资料归集齐全并整理完成，以留存备查。

5、补充披露

公司已在招股说明书“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“(三)期间费用分析”之“3、研发费用”中进行了补充披露。

二、保荐机构、申报会计师核查意见

保荐机构与申报会计师执行了以下核查程序对报告期内发行人的研发费用中是否存在其他用途而非研发用途的费用、是否存在列报不准确的情况、研发费用加计扣除是否获得相关主管部门的认可进行了核查：(1)取得研发费用明细表及研发费用核算制度，对研发费用进行循环测试，了解发行人研发费用的归集与分配情况；(2)访谈发行人研发中心及财务中心等高级管理人员，了解发行人研发投入归集和核算方法，获取并检查研发投入台账，及各项目研发投入的归集明细，评估其适当性；询问研发费用于报告期各期的波动原因及其合理性，关注是否存在将研发不相关的支出计入研发费用的情况；(3)对于除人工成本、折旧之外的其他研发投入，选取样本检查相关的审批记录、领料单据、合同、发票、付款单据等支持性文件，复核归集项目是否准确；(4)取得并检查发行人每年的所得税汇算清缴报告及年度纳税申报表、《研发费用加计扣除的鉴证报告》等资料，获取并查看其报送给主管税务机关的《研发项目可加计扣除研究开发费用情况归集表》、《企业所得税优惠事项备案表》，与账面研发投入进行核对分析，核实加计扣除金额是否得到主管税务机关的认可，复核经鉴证的加计扣除项目及金额是否满足相关法律法规的要求；(5)查阅并逐条对照《国家税务总局关于企业研究开发费用税前加计扣除政策有关问题的公告》(税务总局公告2015年第97号)、《财政部、国家税务总局、科技部关于完善研究开发费用税前加计扣除政策的通知》(财税〔2015〕119号)、《国家税务总局关于研发费用税前加计扣除归集范围有关问题的公告》(国家税务总局公告2017年第40号)及《财政部、税务总局、科技部关于提高研究开发费用税前加计扣除比例的通知》(财税〔2018〕99号)等税收法规的规定，核实发行人研发费用可加计扣除金额和发行人申报报表研发费用金额的差异情况、差异原因及合理性。

经核查，保荐机构、申报会计师认为申报期发行人的研发费用归集准确，相关支出确实与研发活动相关，不存在其他用途而非研发用途的费用，不存在列报不准确的情况，研发费用加计扣除符合相关税收法律法规的规定。

(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四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7月14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四轮审核问询函的回复》之签章页)

保荐代表人: 邓晓艳
邓晓艳

阮任群
阮任群



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第四轮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，本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

