

北京海润天睿律师事务所
关于北京佰仁医疗科技股份有限公司
首次公开发行股票并在科创板上市的补充法律意见书（四）

[2019]海字第 29-4 号

中国·北京

北京海润天睿律师事务所

关于北京佰仁医疗科技股份有限公司 首次公开发行股票并在科创板上市的补充法律意见书（四）

[2019]海字第 29-4 号

致：北京佰仁医疗科技股份有限公司

根据股份公司与本所签订的《法律服务协议》，本所接受发行人的委托，担任发行人本次发行上市的特聘专项法律顾问。本所律师根据《公司法》、《证券法》、《科创板首发管理办法》、《科创板上市规则》、《律师证券业务管理办法》、《编报规则 12 号》、《律师执业规则》等有关法律、法规、规范性文件和中国证监会、上海证券交易所的其他有关规定，以及本所与发行人签订的《法律服务协议》，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，出具了[2019]海字第 29 号《北京海润天睿律师事务所关于北京佰仁医疗科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的法律意见书》、[2019]海字第 30 号《北京海润天睿律师事务所关于北京佰仁医疗科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的律师工作报告》、[2019]海字第 29-1 号《北京海润天睿律师事务所关于北京佰仁医疗科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的补充法律意见书》、[2019]海字第 29-2 号《北京海润天睿律师事务所关于北京佰仁医疗科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的补充法律意见书（二）》、[2019]海字第 29-3 号《北京海润天睿律师事务所关于北京佰仁医疗科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的补充法律意见书（三）》（以上合称“已出具法律意见”）。

本所现根据上海证券交易所上证科审（审核）〔2019〕339 号《关于北京佰仁医疗科技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》”）及股份公司实际情况，就股份公司本次发行上市过程中涉及的事项，出具本补充法律意见书。本补充法律意见书所使用的术语、名称、缩略语，除特别说明外，与本所已出具法律意见的含义相同。

本所律师根据相关法律、法规和规范性文件的要求及中国律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，现就发行人本次发行上市出具补充法律意见书如下：

一、《问询函》1.关于注册证书

根据问询回复，原国家食品药品监督管理局于 2010 年 4 月 12 日发布了《关于 2006 年医疗器械注册证书延期事宜的通知》（食药监办械[2010]32 号），明确 2006 年颁发的医疗器械注册证书在相应医疗器械重新注册审批期间可以继续使用，最长不超过 2012 年 12 月 31 日。2016 年 5 月 3 日，公司牛心包瓣产品取得了重新注册，并于 2016 年 10 月恢复生产。

请发行人补充说明：（1）2012 年 12 月 31 日至 2016 年 5 月 3 日期间，发行人是否从事牛心包瓣产品的生产、销售，是否合法合规，是否可能受到主管部门的行政处罚，是否影响发行人现有资质，是否对发行人持续经营形成重大不利影响；（2）发行人其他产品，如人工生物心脏瓣膜（猪主动脉瓣）、外科生物补片、瓣膜成形环、涤纶补片、动脉导管未闭封堵器、房缺封堵器、心血管病封堵器输送系统，在重新获得注册批件前是否生产、销售，是否合法合规；（3）发行人仅有子公司广东佰仁器械取得医疗器械经营许可证，补充说明发行人及其他子公司未取得医疗器械经营许可证是否影响发行人主要产品对外销售，相关业务经营是否合法合规。

请保荐机构及发行人律师核查并发表意见。

回复：经本所律师对发行人《人工生物心脏瓣膜》（国食药监械（试）字 2003 第 3050161 号）、《人工生物心脏瓣膜》（国食药监械（准）字 2005 第 3460603 号）、《人工生物心脏瓣膜》（国食药监械（准）字 2005 第 3460603 号（更））《人工生物心脏瓣膜》（国械注准 20163460809）产品注册证、产品在换证期间的生产和销售情况、北京市药品监督管理局昌平分局对佰仁有限的监督检查情况记录的核查、对部分产品的生产记录、检验记录和灭菌记录的抽查、对《医疗器械注册管理办法（2004）》、《医疗器械生产质量管理规范》、《植入医疗器械现场检查指导原则》、《医疗器械经营监督管理办法》、《医疗器械注册管理办法》、《医疗器械使用质量监督管理办法》等法律法规及原国家食品药品监督管理局发布的《关

于 2005 年医疗器械注册证书延期事宜的通知》、《关于 2006 年医疗器械注册证书延期事宜的通知》的研究、登入国家药品监督管理局网站对发行人换证期间其他医疗器械产品的换证情况的检索、北京市药品监督管理局于 2019 年 7 月 15 日出具《关于北京佰仁医疗科技股份有限公司执行法律法规情况的证明》，发行人换证情况及在换证期间的生产、销售情况如下：

1、2012 年 12 月 31 日至 2016 年 5 月 3 日期间，发行人是否从事牛心包瓣产品的生产、销售，是否合法合规，是否可能受到主管部门的行政处罚，是否影响发行人现有资质，是否对发行人持续经营形成重大不利影响

发行人在 2012 年 12 月 31 日至 2016 年 5 月 3 日期间（以下简称“换证期间”）从事牛心包瓣的生产销售合法、合规，具体如下：

（1）2012 年 12 月 31 日至 2016 年 5 月 3 日属于公司人工心脏瓣膜产品注册换证期间，根据相关规定，此期间公司仍可以进行牛心包瓣产品的生产销售；北京市药品监督管理局已出具证明予以确认

发行人的人工生物心脏瓣膜产品于 2005 年 6 月 2 日获准产注册，有效期至 2009 年 6 月 2 日，重新注册申请于 2008 年 9 月 12 日获得原国家食品药品监督管理局受理。根据原国家食品药品监督管理局于 2009 年 2 月 26 日发布的《关于 2005 年医疗器械注册证书延期事宜的通知》（食药监办械[2009]18 号）规定：“2005 年获准注册的境内第三类、境外和台湾、香港、澳门地区医疗器械，凡我局已正式受理医疗器械重新注册申请的，原医疗器械注册证书在重新注册审批期间可以继续使用；在重新注册审批结果明确后，生产企业应当凭新核发的医疗器械注册证书作为产品合法上市的批准证明文件。”该通知未规定原医疗器械注册证书禁止使用时间。发行人的牛心包瓣产品适用于上述通知，原医疗器械注册证书在重新注册审批期间可以继续使用，可以进行牛心包瓣产品的生产销售。

2019 年 7 月 15 日，北京市药品监督管理局出具《关于北京佰仁医疗科技股份有限公司执行法律法规情况的证明》（下称“《证明》”），确认了如下事项：佰仁医疗于 2005 年取得“人工生物心脏瓣膜”的注册证，注册证号为：“国食药监械（准）字 2005 第 3460603 号”；原国家食品药品监督管理局于 2008 年受理了该企业上述产品的重新注册申请。根据原国家食品药品监督管理局办公室《关于 2005

年医疗器械注册证书延期事宜的通知》（食药监办械〔2009〕18号）精神，佰仁医疗牛心包瓣产品医疗器械注册证书在重新注册审批期间可以继续使用。

（2）2013年6月，发行人的行业主管部门通过对发行人的现场检查，确认发行人牛心包瓣的生产销售不存在违规情形，注册证有效

2013年6月6日，北京市药品监督管理局昌平分局对佰仁有限进行了日常监督检查，并出具《北京市药品行政监督检查执法文书-监督检查情况记录》（BJDA-D-（JC）TW-5-0）。根据记录，本次检查内容为证书情况、生产情况，佰仁有限牛心包瓣注册证（国食药监械（准）字2005第3460603号（更））目前处于延期中，注册证有效。

另根据发行人提供的监督检查情况记录，发行人在换证期间，历经多次现场检查，均不存在无证生产销售问题。

（3）医疗器械行业属于受严格的行业监管，未依法注册的产品不能销售给医院，在发行人主动停止销售前，发行人一直使用原注册证加受理通知的形式向医院销售，不存在无证生产销售的情形

根据《医疗器械使用质量监督管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第18号）第二章第八条规定：“医疗器械使用单位应当从具有资质的医疗器械生产经营企业购进医疗器械，索取、查验供货者资质、医疗器械注册证或者备案凭证等证明文件。对购进的医疗器械应当验明产品合格证明文件，并按规定进行验收。”第十二条规定：“医疗器械使用单位不得购进和使用未依法注册或者备案、无合格证明文件以及过期、失效、淘汰的医疗器械。”

医院采购医疗器械一般根据上述规定查验供货者产品注册证等资质，以确保自身操作的合法合规。发行人一直使用原注册证加受理通知的形式向医院销售，但由于迟迟未取得新注册证，推广越来越困难，遂主动停止了生产销售。

2、发行人其他产品，如人工生物心脏瓣膜（猪主动脉瓣）、外科生物补片、瓣膜成形环、涤纶补片、动脉导管未闭封堵器、房缺封堵器、心血管病封堵器输送系统，在重新获得注册批件前是否生产、销售，是否合法合规

发行人严格按照生产质量管理规范相关要求，建立生产记录和检验记录以满足可追溯要求，资质中断期间并无生产，销售的产品为在其持有注册证期间或注册证延续期间所生产。根据《医疗器械注册管理办法(2004)》（2004.8.9 实施，2014.9.30 失效）第五十三条规定：“在医疗器械注册证书有效期内生产的医疗器械都视为有证产品；以及《医疗器械注册管理法规解读之四》（2015.11.2 发布）规定，获准注册的医疗器械指与该医疗器械注册证及附件限定内容一致且在医疗器械注册证有效期内生产的医疗器械，公司在注册证有效期内生产的产品可以销售。”

根据《医疗器械生产质量管理规范》第五十条规定：“每批（台）产品均应当有生产记录，并满足可追溯的要求。生产记录包括产品名称、规格型号、原材料批号、生产批号或者产品编号、生产日期、数量、主要设备、工艺参数、操作人员等内容。”第五十九条规定：“每批（台）产品均应当有检验记录，并满足可追溯的要求。检验记录应当包括进货检验、过程检验和成品检验的检验记录、检验报告或者证书等。”

发行人已根据上述规范在进货、生产、检测等方面建立相关台账，就自身生产的每一批产品均能进行完整追溯生产记录。同时，针对除生物瓣和肺动脉带瓣管道外的其他产品的委外灭菌，受托方会根据不同批次的产品分别出具《灭菌报告》，该报告同样是可追溯要求其中的一环。发行人生产的每一批产品均可追溯，产品生产日期可以查验，在换证期间不存在无证生产的情况。

经本所律师登入国家药品监督管理局网站查询，发行人主要产品的换证处于国家医疗器械注册制度改革期间，需要履行重新注册程序，重新注册耗时较长，延期换证并非个例。发行人其他产品注册证的换证情况及其生产销售的情况如下：

单位：个/片

序号	产品名称	资质中断期间	资质中断期间生产销售情况	
			生产数量	销售数量
1	人工生物心脏瓣膜 （猪主动脉瓣）	2012.12.31- 2016.12.1	-	-
2	外科生物补片	2012.6.30- 2013.10.16	-	37,488
3	瓣膜成形环	2014.4.26-2015.4.21	-	4,082

序号	产品名称	资质中断期间	资质中断期间生产销售情况	
			生产数量	销售数量
4	涤纶补片	2014.11.29- 2015.4.27	-	978
5	动脉导管未闭封堵器	2011.3.5-2015.2.6	-	103
6	房缺封堵器	2011.3.5-2015.2.6	-	172
7	心血管病封堵器输送系统	2012.5.4-2015.8.25	-	-

综上，发行人其他产品注册证换证期间未进行生产，销售的产品为在其持有注册证期间或注册证延续期间所生产，资质中断期间的销售合法合规。

公司的“人工生物心脏瓣膜(猪主动脉瓣)”、“瓣膜成形环”、“外科生物补片”、“涤纶补片”、“动脉导管未闭封堵器”、“房缺封堵器”、“心血管病封堵器输送系统”等产品于 2011 年-2016 年期间陆续进入重新注册换证期间。2019 年 7 月 15 日，北京市药品监督管理局出具《证明》确认，自 2011 年 1 月 1 日至 2019 年 6 月 30 日，在监督检查中，未发现佰仁医疗存在违反国家有关医疗器械法律法规、医疗器械产品标准以及进行违法生产的行为和有关产品的质量事故。

3、发行人仅有子公司广东佰仁器械取得医疗器械经营许可证，补充说明发行人及其他子公司未取得医疗器械经营许可证是否影响发行人主要产品对外销售，相关业务经营是否合法合规

根据《医疗器械经营监督管理办法》（2017 修正）第二十一条规定：“医疗器械注册人、备案人或者生产企业在其住所或者生产地址销售医疗器械，不需办理经营许可或者备案；在其他场所贮存并现货销售医疗器械的，应当按照规定办理经营许可或者备案。”

发行人目前拥有北京佰仁、广东佰仁和长春佰奥辅仁三家控股子公司。其中，广东佰仁主营业务为医疗器械销售，其于 2017 年取得《医疗器械经营许可证》（粤穗食药监械经营许 20170683 号）和《第二类医疗器械经营备案凭证》（粤穗食药监械经营备 20171670 号）后主要销售发行人产品；北京佰仁于 2017 年成立，目前暂未取得医疗器械经营许可证，无实际经营活动，计划在取得相关资质后开始销售发行人产品；长春佰奥辅仁主营业务为受发行人委托从事牛心包、牛颈静脉采集，并进行清洗、初步筛选等预处理工作，未从事也暂未计划从事医疗器械销售工作，无需取得医疗器械经营许可。

发行人产品主要由发行人和广东佰仁销售，该两家公司销售面向全国，且发行人生产地在北京市昌平区，故北京佰仁暂未取得经营许可对发行人销售不构成影响，发行人及子公司相关业务经营合法合规。

二、《问询函》2. 关于心脏瓣膜

招股书披露，发行人主要产品牛心包瓣自 2016 年 5 月重新注册后，通过广州威古医疗科技有限公司、湖南星浩医药物流有限公司、上海善庄医疗器械商行（普通合伙）3 家经销商向广东医科大学附属第一医院、广东省人民医院、中山大学附属第一医院、中南大学湘雅医院、西安交通大学第一附属医院、兰州大学第二医院 6 家医院销售牛心包瓣产品。

请发行人补充说明国内能够提供心脏瓣膜换瓣手术的医院的数量，发行人已实现销售的数量占比，人工心脏瓣膜进入医院需履行的程序及影响因素，发行人主要产品牛心包瓣进入主要医院面临的主要障碍及解决措施。

请保荐机构及发行人律师核查并发表意见。

回复：根据发行人截至 2019 年 6 月 30 日心脏瓣膜产品入院数量统计表、本所律师登入互联网对各地区高值医疗耗材挂网相关制度、各地区高值医疗耗材的挂网目录的查询、本所律师会同保荐机构对发行人销售负责人关于人工心脏瓣膜入院流程、发行人牛心包瓣入院主要障碍及解决措施等事项的访谈，国内可提供心脏瓣膜换瓣手术的医院数心脏瓣膜数量及发行人销售情况如下：

1、国内能够提供心脏瓣膜换瓣手术的医院的数量，发行人已实现销售的数量占比

根据 2018 年全国体外循环工作调查表统计的国内提供心脏瓣膜换瓣手术的 630 家医院，瓣膜手术例数合计约 6.9 万例，其中 2018 年度换瓣手术超过 200 台的医院共 78 家，该等医院换瓣手术数量占换瓣手术总量的 67%，其中 2018 年度换瓣手术超过 500 台的医院共 26 家，该等医院换瓣手术数量占换瓣手术总量的 43%。

2018 年国内可提供心脏瓣膜换瓣手术的医院数量及截至 2019 年 6 月 30 日发行人已实现牛心包瓣产品销售的医院数量占比情况如下：

类别	医院数量	截至 2019 年 6 月 30 日公司入院数量	进院比例 (%)
开展换瓣手术的医院	630 家	47 家	7.46
其中：2018 年换瓣手术 200 台以上医院	78 家	19 家	24.36
2018 年换瓣手术 500 台以上医院	26 家	7 家	26.92

备注：2019 年发行人牛心包瓣产品新入院的医院数量为 11 家，其中年换瓣手术量在 200 台以上的新入医院有华中科技大学同济医学院附属同济医院、哈尔滨市第二医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、南昌大学第一附属医院及临沂市人民医院。数据来自 2018 年全国体外循环工作调查表。

2、人工心脏瓣膜进入医院需履行的程序及影响因素

人工心脏瓣膜属于高值医用耗材，其进入医院需要履行的程序及影响因素通常如下：

（1）市场准入基础：目前对于高值医用耗材，国内有 31 个省、自治区、直辖市已经执行集中挂网采购制度，只有进入挂网议价交易、限价目录或挂牌交易的产品才符合进入该省医院销售资格，若未满足上述要求但临床诊疗必需的产品，可通过备案采购在医院销售，但存在一定限制条件。各省具体执行情况存在差异，如广东省是先挂网，完成挂网后还需履行省级招标程序；北京、天津、河北正在组织京津冀联合采购，目前瓣膜产品涉及的大类未开始挂网；山东、浙江、江苏等省份按产品类别分批进行挂网、招标，目前瓣膜产品涉及的大类未开始以省为单位进行挂网、招标。近几年大部分省、自治区、直辖市高值医疗耗材挂网的主管部门调整为各地的医疗保障局，各省、自治区、直辖市正积极制定高值医疗耗材采购的相关管理制度。

（2）临床专家提出需求申请

由临床科室主任组织科室人员讨论引入需求，填写产品使用需求申请单，并提交至医院耗材管理委员会。人工心脏瓣膜产品的治疗效果以及临床科室使用人员对于产品的认可度为本环节的关键。

（3）医院耗材管理委员会通过申请

医院设备科根据临床科室提交的产品申请单，定期组织医院耗材管理委员会会议或组织招标，针对需求产品进行讨论，综合考虑产品的价格、临床效果等因素确定是否允许入院。不同医院召开医院耗材管理委员会会议或组织招标的时间

间隔不同，通常为三个月或六个月一次，也有部分医院召开会议或组织招标的间隔时间在一年以上，导致产品入院周期较长。此外每家医院对于入院产品限定要求不同，规模较大的医院虽在院产品及新产品需求较多，但每次通过品类有限，产品入院通过率低，而中小规模的医院相对通过率相对高些。

（4）医院设备科协商确定价格

产品经医院耗材管理委员会审核通过或中标后，医院设备科会通知供应商，并在医院过往使用该产品价格、在用同类产品价格以及其他省份该产品价格的基础上与供应商协商确定其在该医院的销售价格。

确定价格后，产品可进入医院开始销售并临床使用。

3、发行人主要产品牛心包瓣进入主要医院面临的主要障碍及解决措施

发行人牛心包瓣进入主要医院面临的主要障碍及解决措施如下：

序号	主要障碍	解决措施
1	进一步完成主要医院所在区域是否挂网、中标程序	发行人牛心包瓣已在 22 个省、直辖市或自治区挂网、中标，符合该地区销售基本要求，但其中有 6 个省仍属于备案目录，还需与所在区域的重点医院积极沟通，让医院先通过备案采购的方式使用公司牛心包瓣，再向挂网平台上传使用数据，转入正式挂网目录。同时发行人在 2019 年下半年将增加负责挂网及招投标的人员配置，加强国家和各地市关于高值耗材采购政策的解读，密切关注其他未开始挂网的区域，积极应对各地区挂网采购。
2	进一步取得主要医院的科室医生对公司牛心包瓣产品的认可	生物瓣膜在医疗器械领域属于高风险的产品，主要医院的专家对产品的选择非常谨慎，对产品的耐久性需要一个长期观察，以及大量的随访数据的支持。发行人重视随访数据收集，安排专门的人员协助对青岛大学第一附属医院、广西玉林人民医院、福建省立医院、南昌大学第一附属医院等共使用过近千例公司牛心包瓣的医院进行随访。此外发行人通过组织包括卫星会、瓣膜沙龙会、科室会等学术会议，重点推广牛心包瓣，建立主要医院医生对发行人产品的信任，促进产品入院。
3	主要医院耗材管理委员会同意引进公司牛心包瓣产品	医院耗材管理委员会一般由医院主管、纪委、设备科领导及抽取的临床专家组成，对各临床科室提出的申请逐一进行讨论，通过投票等集体决策的方式决定是否引进某个产品。发行人将积极沟通，加强宣传力度，并提供更多的临床数据，明确公司牛心包瓣产品在性能、价格等方面的优势，在国家鼓励医院使用国产器械的大环境下，提高医院耗材管理委员会会议通过率。

三、《问询函》7. 关于前后信息披露差异

由于生物瓣的使用寿命短于机械瓣，发行人生物瓣产品目前受众主要是高年龄人群。但发行人的首次申报文件中，未就有关情况进行披露，也未披露收入、人群、年龄的有关情况。同时，发行人的招股说明书申报稿披露其具有较强的客户优势，“北京安贞医院、解放军 301 医院、广东省人民医院、中南大学湘雅医院、上海儿童医学中心等 300 余家三甲医院”，但回复文件显示，发行人对上述医院的收入规模不高，大部分医院也非发行人的生物瓣膜等先进产品。

请保荐机构、发行人律师：（1）结合发行人产品使用寿命、行业认可度等情况，逐项梳理第三次反馈中的表述，就个别表述的信息披露是否存在夸大，是否存在误导发表明确意见；（2）系统梳理，通过对比表的方式逐项说明首次申报时的招股说明书、以及历次问询的问询意见回复中，关于发行人产品寿命、产品竞争优势、竞争劣势的各条相关回复内容，与后续修改情况进行对比；综合有关情况，说明相关信息披露是否存在误导性陈述，是否符合真实、准确、完整的信息披露要求。

回复：经本所律师对发行人首次申报招股说明书、历次问询意见回复及本次问询意见回复的核查，发行人前后信息披露情况如下：

1、结合发行人产品使用寿命、行业认可度等情况，逐项梳理第三次反馈中的表述，就个别表述的信息披露是否存在夸大，是否存在误导发表明确意见

本所律师结合发行人产品使用寿命、行业认可度等情况，对发行人第三次反馈中表述进行了逐项梳理，个别表述存在不严谨的情况，具体情况列表如下：

项目	原信息披露主要表述	表述梳理分析	修改后主要表述
关于生物瓣的使用寿命	植入体内存在钙化风险，一般牛心包生物瓣可使用 15-20 年；在大部分大于 35 岁以上的病人当中，瓣膜的耐久性可达到 16 年或以上	根据行业专家访谈意见，生物瓣植入体内存在钙化风险，一般牛心包生物瓣可使用 15-20 年，表述基本符合实际；但同时，考虑到发行人牛心包瓣最早于 2003 年上市至今仅经历了 15 年左右，产品使用寿命需要更长时间的随访数据支持，同时由于个体差异，上述 15-20 年的预期使用寿命并非适用实际使用的每一名患者；结合行业专家访谈意见，“在大部分大于 35 岁以上的病人当	植入体内存在钙化风险，预期使用寿命一般为 15-20 年，一般在年轻患者（小于 50 岁）体内，因更易发生钙化而使用寿命缩短，且因个体差异原因，部分实际使用寿命可能与预期使用寿命有较大差异；公司牛心包瓣产品自上市至今约 15 年左右，其使用年限仍需更长时间、更多数量的随访数据验证

项目	原信息披露主要表述	表述梳理分析	修改后主要表述
		中，瓣膜的耐久性可达到 16 年或以上”，上述表述看起来可能会误以为生物瓣推荐用于 35 岁以上患者，表述不够严谨	
机械瓣是否需要再次手术	一般不会因瓣膜失效导致再次手术，再手术主要源于并发症或其他病症	根据行业专家访谈意见，机械瓣材料本身不会失效，但可能发生机械故障，再手术原因包括卡瓣、栓塞、瓣周漏等	瓣膜本身一般不会毁损，再手术主要源于并发症或其他病症导致的机械故障
生物瓣是否需要再次手术	在较年轻患者中存在瓣膜损毁和再次换瓣的情况，即剩余生存年限大于生物瓣瓣膜 15-20 年使用年限时需要再次手术	根据行业专家访谈，原表述基本符合实际，为便于投资者阅读，更新相关表述	在较年轻患者中存在瓣膜损毁和再次换瓣的情况，即剩余生存年限大于生物瓣使用年限时需要再次手术
机械瓣后遗症	术后需要终身抗凝，每月就诊并进行抗凝有效性检查，即便如此，患者发生血栓、栓塞等并发症仍为主要死因，因此实际生存率低，生活质量较差	根据行业专家访谈意见，部分专家反馈抗凝有效性检查的频率根据患者具体情况调整，表述为定期就诊较为合适，其他表述基本符合实际；同时补充了其他后遗症	机械瓣血液相容性较差，其结构与功能导致术后患者易发生血栓、栓塞、卡瓣等并发症，患者需定期就诊进行抗凝有效性检查并终身进行抗凝治疗，部分还可听到机械瓣噪音，生活质量较差
生物瓣后遗症	一般 3-6 个月抗凝治疗即可，之后无需服用抗凝药，生活质量较高	根据行业专家访谈意见，一般在不合并房颤的情况下，术后 3-6 个月抗凝治疗即可，之后无需服用抗凝药，原表述不够严谨；同时补充了其他后遗症 (注：房颤是最常见的心律失常之一，主要特点是心脏发生快速而不规则的跳动。抗凝治疗是预防房颤病人血栓栓塞并发症的有效手段。根据《中国心房颤动患者卒中预防规范（2017）》，瓣膜病合并房颤定义为风湿性二尖瓣狭窄、机械瓣或生物瓣置换术后、或二尖瓣修复术后合并的房颤，瓣膜病房颤为栓塞的主要危险因素，具有明确抗凝适应症。)	一般在不合并房颤的情况下，术后 3-6 个月抗凝治疗即可；但生物瓣存在在体内钙化的情况，年龄越大的患者一般钙化的速度越慢，一般术后 15-20 年后需要再次进行换瓣。此外，年轻患者植入后若发生瓣膜毁损或提前钙化会导致提前换瓣
适用人群年龄	大组长期的随访数据显示生物瓣抗钙化水平与耐久性提升，美国 2017 年 AHA/ACC 指南将可选择生物瓣的瓣膜病患者年龄由 2014 年指南规定的 60 岁降至 50 岁	根据向行业专家的了解及参考美国指南，介入瓣中瓣技术的出现，可以弥补生物瓣使用寿命相对较短的缺点，也是指南将 60 岁降至 50 岁的重要因素	介入瓣中瓣技术的出现，可以弥补生物瓣使用寿命相对较短的缺点，同时大组长期的随访数据显示生物瓣抗钙化水平与耐久性提升，综合考虑机械瓣和生物瓣的耐久性、出血并发症和血栓栓塞等多方面因素，美国 2017 年 AHA/ACC 指南建议在尊重患者意愿、并综合考虑抗凝治疗和再干预治疗（再次手术/介入）风险的前提下，将可选择生物瓣的瓣膜病患者年龄由 2014 年指南规定的 60 岁降至 50 岁，此

项目	原信息披露主要表述	表述梳理分析	修改后主要表述
			外，任何有抗凝禁忌或不希望终生抗凝建议选择生物瓣

经本所律师核查，除上述调整外，发行人同步更新了招股说明书中及第三次问询回复中的其他相关描述，具体如下：

披露位置	修订前披露	修订后披露
第三次问询回复问题1及招股说明书“重大事项提示”之“五、关于生物瓣与机械瓣的使用选择的特别提示”	生物瓣以动物组织为瓣叶材料，植入人体后存在钙化风险（人体对动物组织的慢性排异），以牛心包为材料的牛心包瓣一般可使用15-20年，在大部分35岁以上的病人中，可使用16年以上。	生物瓣以动物组织为瓣叶材料，植入人体后存在钙化风险（人体对动物组织的慢性排异），预期使用寿命一般为15-20年；一般在年轻患者（小于50岁）体内，因更易发生钙化而使用寿命缩短
	机械瓣术后需终生抗凝，抗凝并发症会降低实际生存率，即病人寿命会短于机械瓣寿命，且术后生活质量较差；生物瓣在术后约需3-6个月的抗凝，术后生活质量较高，但存在瓣膜钙化再次手术风险。	机械瓣术后需终生抗凝，抗凝并发症会降低实际生存率，即实际使用寿命一般短于机械瓣理论使用寿命，且终身服用抗凝药物等使术后生活质量下降；生物瓣在不合并房颤的情况下，术后需3-6个月的抗凝，无需终身抗凝而术后生活质量较高，但存在瓣膜因钙化、毁损等原因导致再次手术的风险。
	在实施手术中，不同年龄的患者对生物瓣和机械瓣的选择不同，主要考虑的是瓣膜的使用寿命。较年轻患者一般选择机械瓣，机械瓣的使用寿命一般可达50年以上，不考虑术后抗凝并发症的话终生可用；年纪较大的患者一般选择生物瓣，一般牛心包瓣使用寿命可达15-20年，主要考虑无需终生抗凝，生活质量较高，生物瓣产品不作使用年限区分，在产品选择上，不考虑其他情况下，患者一般选择抗钙化性、耐久性更好从而使用寿命更长的产品。	在实施手术中，不同年龄的患者对生物瓣和机械瓣的选择不同，主要考虑的是瓣膜的使用寿命。较年轻患者一般选择机械瓣，机械瓣的机械寿命一般可达50年以上，不考虑术后抗凝并发症的情况下终生可用；年纪较大的患者一般选择生物瓣，预期使用寿命一般是15-20年，主要考虑无需终生抗凝，生活质量较高，在生物瓣产品的选择上，不考虑其他情况下，患者一般选择抗钙化性、耐久性更好从而使用寿命更长的产品。
	美国指南建议50岁以下无抗凝禁忌且愿意接受终生抗凝治疗的患者选择机械瓣	美国指南建议在尊重患者意愿、并综合考虑抗凝治疗和再次干预治疗（再次手术/介入）风险的前提下，50岁以下无抗凝禁忌且愿意接受终生抗凝治疗的患者选择机械瓣
	根据美国2017年AHA/ACC指南，选择生物瓣或机械瓣应该考虑的因素包括：患者是否有抗凝禁忌症或适当管理抗凝的条件等、患者的意愿和偏好、患者年龄、机械瓣抗凝风险及生物瓣再手术风险比较。综合考虑机械瓣术后抗凝并发症风险和生物瓣术后衰败损毁风险后，该指南建议：50岁以下的患者选择机械瓣，50-70岁之间的患者可选择机械瓣和生物瓣，70岁以上的患者选择生物瓣；有	根据美国2017年AHA/ACC指南，选择生物瓣或机械瓣应该考虑的因素包括：患者是否有抗凝禁忌症或适当管理抗凝的条件等、患者的意愿和偏好、患者年龄、机械瓣抗凝风险及生物瓣再手术风险比较。综合考虑机械瓣术后抗凝并发症风险和生物瓣术后衰败损毁风险后，该指南建议：在尊重患者意愿、并综合考虑抗凝治疗和再次干预治疗（再次手术/介入）风险的前提下，50岁以下的患

披露位置	修订前披露	修订后披露
	<p>抗凝禁忌或不愿接受终生抗凝治疗的患者建议选择生物瓣。</p> <p>2014 年美国指南建议 60 岁以下患者选择机械瓣，2017 年美国指南修改为建议 50 岁以下患者选择机械瓣；此外，所有使用机械瓣的患者都应是愿意接受终生抗凝治疗且不存在抗凝禁忌的患者</p> <p>美国指南建议 70 岁以上患者选择生物瓣；2014 年美国指南认为 60 岁以上患者可选择使用生物瓣或机械瓣，2017 年美国指南修改为 50 岁以上患者可选择使用机械瓣或生物瓣；此外，任何有抗凝禁忌或不希望终生抗凝建议选择生物瓣</p>	<p>者建议选择机械瓣，50-70 岁之间的患者可选择生物瓣和机械瓣，70 岁以上的患者选择生物瓣；有抗凝禁忌或不愿接受终生抗凝治疗的患者建议选择生物瓣。</p> <p>在尊重患者意愿、并综合考虑抗凝治疗和再次干预治疗风险的前提下，2014 年美国指南建议 60 岁以下患者选择机械瓣，2017 年美国指南修改为建议 50 岁以下患者选择机械瓣，50-70 岁可以选择生物瓣或机械瓣；此外，所有使用机械瓣的患者都应是愿意接受终生抗凝治疗且不存在抗凝禁忌的患者</p> <p>在尊重患者意愿、并综合考虑抗凝治疗和再次干预治疗（再次手术/介入）风险的前提下，美国指南建议 70 岁以上患者选择生物瓣；2014 年美国指南认为 60 岁以上患者可选择使用生物瓣或机械瓣，2017 年美国指南修改为 50 岁以上患者可选择使用机械瓣或生物瓣；此外，任何有抗凝禁忌或不希望终生抗凝建议选择生物瓣</p>
<p>“第六节 业务与技术”之“二、（三）1、（3）不同种类人工心脏瓣膜的适应症”</p>	<p>随着大组长期的随访数据显示生物瓣抗钙化水平与其耐久性的提升，美国 2017 年 AHA/ACC 指南将可选择生物瓣的瓣膜病患者年龄由 2014 年指南规定的 60 岁降至 50 岁，抗钙化技术的进步将逐渐扩大生物瓣在较年轻患者中的应用。</p>	<p>介入瓣中瓣技术的出现，可以弥补生物瓣使用寿命相对较短的缺点，同时大组长期的随访数据显示生物瓣抗钙化水平与耐久性提升，综合考虑机械瓣和生物瓣的耐久性、出血并发症和血栓栓塞等多方面因素，美国 2017 年 AHA/ACC 指南建议在尊重患者意愿、并综合考虑抗凝治疗和再干预治疗（再次手术/介入）风险的前提下，将可选择生物瓣的瓣膜病患者年龄由 2014 年指南规定的 60 岁降至 50 岁，此外，任何有抗凝禁忌或不希望终生抗凝建议选择生物瓣。</p>
<p>“第六节 业务与技术”之“二、（三）1、（3）不同种类人工心脏瓣膜的适应症”之“外科瓣和介入瓣进一步比较”</p>	<p>外科生物瓣使用寿命： 在大部分大于 35 岁以上的病人当中，瓣膜的耐久性达到了 16 年以上</p>	<p>外科生物瓣使用寿命： 预期使用寿命一般为 15-20 年，一般在年轻患者（小于 50 岁）体内，因更易发生钙化而使用寿命缩短</p>
<p>“第六节 业务与技术”之“二、（四）4、（1）2）丰富的产品布局优势”</p>	<p>基于在动物源性材料处理上的技术优势，在结构性心脏病领域，公司布局全瓣位瓣膜修复与置换，产品包括人工生物心脏瓣膜、肺动脉带瓣管道、瓣膜成形环等，可治疗 60 岁以下的风心病年轻患者、先天性心脏病婴幼儿患者以及退</p>	<p>依托动物组织工程和化学改性处理技术，公司不断推动技术产业化，已成为动物源性植介入医疗器械产品的开发平台。在结构性心脏病领域，公司布局全瓣位瓣膜修复与置换，产品包括人工生物心脏瓣膜、肺动脉带瓣管道、瓣膜成</p>

披露位置	修订前披露	修订后披露
	行性主动脉瓣膜病变的老年患者，为瓣膜病患者提供全面的解决方案。	形环等，可治疗风湿性心脏瓣膜病患者（在不考虑抗凝禁忌等情况下，按照美国指南为建议 50 岁以上可选用）、先天性心脏病婴幼儿患者以及退行性主动脉瓣膜病变的老年患者，为瓣膜病患者提供全面的解决方案。

上述个别表述存在不够严谨的情况，发行人已对上述表述进行了调整完善，信息披露不存在夸大和误导性陈述。

（二）系统梳理，通过对比表的方式逐项说明首次申报时的招股说明书、以及历次问询的问询意见回复中，关于发行人产品寿命、产品竞争优势、竞争劣势的各条相关回复内容，与后续修改情况进行对比；综合有关情况，说明相关信息披露是否存在误导性陈述，是否符合真实、准确、完整的信息披露要求

首次申报时的招股说明书、历次问询意见的回复中，关于发行人产品寿命、产品竞争优势、竞争劣势的各条相关回复内容，与后续修改情况进行对比列表如下：

对比项目	首次申报招股书披露情况	第一次问询意见回复情况	第二次问询意见回复情况	第三次问询意见回复情况	本次修订情况	差异及修订说明
产品寿命	-	机械瓣：瓣膜理论使用寿命在 50 年以上，但由于抗凝并发症的存在，实际远期生存率受到影响	机械瓣：机械瓣使用寿命是以术后患者的实际生存率进行评价的。主动脉机械瓣瓣术后患者 10 年实际生存率为 60-70%，二尖瓣机械瓣术后患者实际生存率为 40-50%	机械瓣：其估计机械寿命可达 50 年以上，因材质特点植入体内不会钙化，理论上不出现并发症的情况下终生可用；但术后抗凝并发症会降低实际生存率	-	最终修改后的表述更加严谨，更易于投资者理解
	-	生物瓣：瓣膜平均寿命在老年患者中估计为 15 年，年轻患者体内更易加速钙化而风险更高	生物瓣：一般可使用 15-20 年；在大部分大于 35 岁以上的病人当中，瓣膜的耐久性可达到 16 年或以上	生物瓣：其植入体内存在钙化风险，一般牛心包生物瓣可使用 15-20 年；在大部分大于 35 岁以上的病人当中，瓣膜的耐久性可达到 16 年或以上	生物瓣：其植入体内存在钙化风险，预期使用寿命一般为 15-20 年，一般在年轻患者（小于 50 岁）体内，因更易发生钙化而使用寿命缩短，且因个体差异原因，部分实际使用寿命可能与预期使用寿命有较大差异；公司牛心包瓣产品自上市至今约 15 年左右，其使用年限仍需更长时间、更多数量的随访数据验证	补充了年轻体内生物瓣使用时间更短、公司产品寿命需要随访的信息，修订后的表述更有利于投资者判断

对比项目	首次申报招股书披露情况	第一次问询意见回复情况	第二次问询意见回复情况	第三次问询意见回复情况	本次修订情况	差异及修订说明
竞争优劣势	<p>由于牛心包 I 型胶原蛋白分子带有游离羧基的氨基酸残基的数量是游离氨基的 2.5 倍之多，此方式交联的结果与同类产品相比，不仅使牛心包组织材料的抗张强度和组织的稳定性增加，其抗钙化特性大幅度提高，也使得材料的强度和致密度大幅度增加。</p> <p>上述技术使公司产品具有很好的抗钙化性能，根据上海儿童医学中心心胸外科 128 例应用佰仁医疗“肺动脉带瓣管道”产品重建肺动脉瓣术后 10 年的随访，取得了非常好的治疗效果。</p>	-	-	-	<p>牛心包 I 型胶原蛋白分子带有游离羧基的氨基酸残基的数量是游离氨基的 2.5 倍之多，此方式交联的抗钙化作用在科学原理、体外评价中得到了初步验证，同时公司积累了一定的临床数据，但产品的临床应用时间、应用数量与竞争产品相比有一定差距，需要更长时间、更多数量的随访数据验证。</p> <p>上述技术使公司产品在较年轻患者中可能具有更好的抗钙化性能。上海儿童医学中心心胸外科 2007 年-2017 年通过临床试验及临床研究应用的 128 例肺动脉带瓣管道术后 10 年的随访结果显示出了非常好的治疗效果，目前公司正在积极推进肺动脉带瓣管道产品在上海儿童医学中心等医院的进院销售。</p>	<p>强调了公司抗钙化技术对比需更多随访数据验证、补充了肺动脉带瓣管道产品随访数据来源和销售现状，修订后的表述更加严谨、更有利于投资者判断</p>
	<p>基于在动物源性材料处理上的技术优势，在结构性心脏病领域，公司布局全瓣位瓣膜修复与置换，产品包括人工生物心脏瓣膜、肺动脉带瓣管道、瓣膜成形环等，可治疗 60 岁以下的风心病年轻患者、先天性心脏病婴幼儿患者以及退行性主动脉瓣膜病变的老年患者，为瓣膜病患者提供全面的解决方案。</p>	-	无修订	-	<p>依托动物组织工程和化学改性处理技术，公司不断推动技术产业化，已成为动物源性植介入医疗器械产品的开发平台。在结构性心脏病领域，公司布局全瓣位瓣膜修复与置换，产品包括人工生物心脏瓣膜、肺动脉带瓣管道、瓣膜成形环等，可治疗风湿性心脏瓣膜病患者（在不考虑抗凝禁忌等情况下，按照美国指南为 50 岁以上可选用）、先天性心脏病婴幼儿患者以及退行性主动脉瓣膜病变的老年患者，为瓣膜病患者提供全面的解决方案。</p>	<p>补充了美国指南关于生物瓣患者适用年龄的相关信息，表述更加严谨</p>
	-	用来替换病变、损伤、畸形的主动脉	-	-	-	用来替换病变、损伤、畸形的主动脉瓣、二尖瓣；

对比项目	首次申报招股书披露情况	第一次问询意见回复情况	第二次问询意见回复情况	第三次问询意见回复情况	本次修订情况	差异及修订说明
		瓣、二尖瓣；也可用来替换先前植入的主动脉瓣、二尖瓣；多用于主动脉退行性改变的老年患者及较年轻的风心病患者			也可用来替换先前植入的主动脉瓣、二尖瓣；多用于主动脉退行性改变的老年患者及 50 岁以上的风心病患者	表述更加严谨、方便投资者判断
	公司产品于北京安贞医院、解放军 301 医院、四川大学华西医院北京 301 医院、华西医院、上海儿童医学中心等近 20 家国内知名三甲医院临床应用，获得市场广泛认可。	-	-	公司产品已于北京安贞医院、广东省人民医院、河南省人民医院、四川大学华西医院、中南大学湘雅医院、沈阳军区总医院等国内知名三甲医院临床应用，获得市场广泛认可。	-	考虑到原披露未说明相关医院的销售内容和规模，为表述更加严谨、便于投资者判断，公司调整了相关表述
	公司的产品以其技术优势和已有经长期临床验证优势，为国内众多知名医院所使用，包括北京安贞医院、解放军 301 医院、广东省人民医院、中南大学湘雅医院、上海儿童医学中心等 300 余家三甲医院，公司同时与四川大学华西医院、郑州大学医学院附属医院等知名医院开展临床研究合作。	-	-	公司产品以其技术优势和已有经长期临床验证优势，为北京安贞医院、广东省人民医院、河南省人民医院、中南大学湘雅医院、沈阳军区总医院等国内知名三甲医院使用，公司同时与四川大学华西医院、郑州大学第一附属医院等知名医院开展临床研究合作。	-	
	国外发达国家风心病发病率低，人工心脏瓣膜产业发展重点在于治疗主动脉瓣老年退行性病变，由于患者年龄较大，手术风险高，逐渐以介入瓣为发展方向；而国内心脏瓣膜病以风心病发病率高，患者最多	-	-	-	删除相关表述	为便于投资者理解，删除了上述冗余信息

对比项目	首次申报招股书披露情况	第一次问询意见回复情况	第二次问询意见回复情况	第三次问询意见回复情况	本次修订情况	差异及修订说明
	<p>(250万), 主要发生二尖瓣病变, 患者年龄普遍较轻, 主体换瓣年龄在 35-59 岁, 未来 15-20 年这些患者的治疗仍以外科手术换瓣为主。随着生物瓣使用比例的上升, 未来国内风心病二尖瓣换瓣预计将逐渐转向置换生物瓣。年轻患者对产品的抗钙化能力要求更高。佰仁医疗的人工生物心脏瓣膜产品使用公司自主研发的定量交联技术, 可以显著提高产品的抗钙化性能, 满足年纪较轻患者的二尖瓣瓣膜置换的需求。</p>					
	<p>由于羟基铬与羧基和与多聚阴离子组织分子交联提高了瓣叶组织整体的稳定性, 同时又封闭了这些易于钙化的位点, 与戊二醛交联+抗钙化处理的化学改性模式相比, 交联羧基的抗钙化作用从理论到实践都更具优势。</p>	-	-	-	<p>与戊二醛交联+抗钙化处理的化学改性模式相比, 交联羧基的抗钙化作用在科学原理、体外评价中得到了初步验证, 同时公司积累了一定的临床数据, 但产品的临床应用时间、应用数量与美国爱德华公司产品相比有一定差距, 需要更长时间、更多数量的随访数据验证。公司牛心包瓣在产品设计与全球范围内的临床应用积累方面较进口产品存在劣势。</p>	<p>强调了公司抗钙化技术对比需更多随访数据验证, 表述更加严谨、更有利于投资者判断</p>
	-	<p>根据美国爱德华公司披露的产品信息, 其目前销售的产品使用的最新第三代抗钙技术 ThermaFix, 大鼠皮下植入 120 天的含钙量是 47ug/mg, 与公司的指标</p>	-	-	<p>删除相关表述</p>	<p>为便于投资者理解, 删除了上述冗余信息</p>

对比项目	首次申报招股书披露情况	第一次问询意见回复情况	第二次问询意见回复情况	第三次问询意见回复情况	本次修订情况	差异及修订说明
		(5.93±2.47)仍有较大的差距:				
	<p>以配位化合物-羟基铬为例，比戊二醛交联有以下几方面优点：①交联的靶基团是羧基，其数目相当于氨基的近三倍（下表）：并且这些基团完全处于游离状态，在多肽链顺序排布上也具有明显的稳定性优势。</p> <p>②除组织胶原蛋白的羧基，组织中的磷脂和组织基质中的蛋白聚糖均为多聚阴离子结构，被证实是瓣膜钙化的聚附点。羟基铬定量改性可使这些钙聚附点被广泛交联而封闭，因此使改性后的生物组织具有更确切抗钙化作用。</p> <p>③羟基铬交联组织分子的同时，也自身聚合，故通过改变其分子的大小和空间构型，在三维空间上形成多点交联，从而使交联更充分。</p>	-	-	-	<p>以配位化合物-羟基铬为例，其实现原理与戊二醛交联比较，有以下几方面优点：①交联的靶基团是羧基，其数目相当于氨基的近三倍（下表）：并且这些基团完全处于游离状态，在多肽链顺序排布上也相对稳定。</p> <p>②除组织胶原蛋白的羧基，组织中的磷脂和组织基质中的蛋白聚糖均为多聚阴离子结构，被证实是瓣膜钙化的聚附点。羟基铬定量改性可使这些钙聚附点被广泛交联而封闭，因此使改性后的生物组织具有较为确切的抗钙化作用。</p> <p>③羟基铬交联组织分子的同时，也自身聚合，故通过改变其分子的大小和空间构型，在三维空间上形成多点交联，从而使交联更充分。</p>	<p>为便于投资者判断，修订了其中的相关表述</p>
	-	<p>与美国爱德华公司交联技术相比，公司技术的抗钙化作用从原理到实践都具有明显的优势，其实现原理及实践结果对比如下：</p> <p>（1）实现原理</p> <p>1)提高瓣叶组织整体的稳定性。…羧基…在多肽链顺序排布上也具有明显的稳定性优势。</p>	-	-	<p>公司技术的抗钙化作用的实现原理及体外评价结果参见本招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“（五）公司与同行业公司的对比情况”之“1、心脏瓣膜置换与修复产品”之“（1）人工生物心脏瓣膜”之“①技术比较”。</p>	<p>为便于投资者判断，修订了相关表述，删除了其中的冗余信息</p>

对比项目	首次申报招股书披露情况	第一次问询意见回复情况	第二次问询意见回复情况	第三次问询意见回复情况	本次修订情况	差异及修订说明
		2)有效封闭钙化的位点。…公司羟基铬定量改性技术…改性后的生物组织具有更确切抗钙化作用。				
	<p>美国爱德华公司XenoLogiX技术通过对生物瓣叶组织胶原蛋白分子游离氨基的戊二醛交联提高抗钙化能力，其最新第三代ThermaFix Process技术是对经戊二醛处理后尚未完全实现交联的戊二醛游离醛基进行再度聚合，进一步提升组织的抗钙化性能。与美国爱德华公司不同，佰仁医疗的核心技术在于实现了对生物瓣叶组织胶原蛋白分子游离羧基的交联（交联的位点不同）。无论是化学原理，还是工艺实践，都不同于戊二醛交联氨基的技术（以往所有人工生物瓣化学改性均为交联氨基）。这种经特定改性处理的动物组织在植入体内后，被证明可抵御过早退变与钙化，使佰仁医疗生物瓣耐久性大幅提高。佰仁医疗的牛心包瓣（主动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣）和用于重建肺动脉瓣的</p>	-	-	-	<p>美国爱德华公司XenoLogiX技术通过对生物瓣叶组织胶原蛋白分子游离氨基的戊二醛交联提高抗钙化能力，其最新第三代ThermaFix Process技术是对经戊二醛处理后尚未完全实现交联的戊二醛游离醛基进行再度聚合，进一步提升组织的抗钙化性能。佰仁医疗的核心技术不同于戊二醛交联氨基的技术，其实现了对生物瓣叶组织胶原蛋白分子游离羧基的交联（交联的位点不同），抗钙化作用在科学原理、体外评价中得到了初步验证，同时公司积累了一定的临床数据，但产品的临床应用时间、应用数量与竞争产品相比有一定差距，需要更长时间、更多数量的随访数据验证。</p> <p>佰仁医疗的牛心包瓣（主动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣）和用于重建肺动脉瓣的“肺动脉瓣带瓣管道”等全瓣位的人工生物瓣产品均采用了这项技术。此外，公司还利用这一技术研制了外科生物补片（心胸外科）、血管补片等对抗钙化有严格要求的产品。特别是公司心胸外科生物补片产品，自2005年1月获批上市以来被广泛用于先心病婴幼儿的房、室间隔缺损修补以及小儿心脏发育畸形的矫治。</p>	<p>为便于投资者判断，删除了其中的冗余信息，并补充强调了公司抗钙化技术对比需更多随访数据验证</p>

对比项目	首次申报招股书披露情况	第一次问询意见回复情况	第二次问询意见回复情况	第三次问询意见回复情况	本次修订情况	差异及修订说明
	<p>“肺动脉瓣带瓣管道”等全瓣位的人工生物瓣产品均采用了这项技术。此外，公司还利用这一技术研究了外科生物补片（心胸外科）、血管补片等对抗钙化有严格要求的产品，其确切的抗钙化特性填补了这一细分领域的空白。特别是公司心胸外科生物补片产品，自2005年1月获批上市以来被广泛用于先心病婴幼儿的房、室间隔缺损修补以及小儿心脏发育畸形的矫治。累计10万例以上的临床植用证实了优异的抗钙化性能。</p>					
	-	-	<p>公司的肺动脉带瓣管道是国内唯一上市的同类产品，用于出生缺陷的婴幼儿及儿童的复杂先心病治疗，人工重建主肺动脉及人工生物肺动脉瓣，打破人工生物瓣几十年来由于钙化只能用于老年瓣膜病患者的技术壁垒，体现了公司动物组织工程和化学改性处理技术的显著优势。</p>	-	<p>公司的肺动脉带瓣管道是国内唯一上市的同类产品，用于出生缺陷的婴幼儿及儿童的复杂先心病治疗，人工重建主肺动脉及肺动脉瓣。</p>	<p>为便于投资者理解，删除了其中的冗余信息</p>
	-	-	<p>瓣膜成形环与主要竞争产品美国爱德华公司瓣膜成形环间的科学优势在于型号的设置、结构和材质的可塑、以及持环器的通透，均依据中国瓣膜关闭不全患者的特点而设计，较比竞品更</p>	<p>与主要竞争产品美国爱德华公司瓣膜成形环相比，公司的产品无明显技术优势，但在型号的设置、结构和材质的可塑、以及持环器的通透方面均依据中国瓣</p>	<p>公司的瓣膜成形环是国内最早注册的国产产品，其依据中国瓣膜关闭不全患者的特点而设计，与进口产品差异不大，</p>	<p>修改后的表述更加严谨、便于投资者判断</p>

对比项目	首次申报招股书披露情况	第一次问询意见回复情况	第二次问询意见回复情况	第三次问询意见回复情况	本次修订情况	差异及修订说明
			适合中国患者的瓣膜修复，	膜关闭不全患者的特点而设计，更具适应性。		
	-	与主要竞争产品 Edwards 牛瓣间科学优势的比较参见招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“（五）公司与同行业可比公司的对比情况”之“1、心脏瓣膜置换与修复产品”之“（1）技术比较”。发行人依据已有的科学优势，以及发行人牛心包生物瓣（于2003年注册上市）在中国心外科市场长期（10年以上）大组（10,000例以上）临床应用的实践，特别是在60岁以下风湿性心脏病二尖瓣置换或二尖瓣与主动脉瓣双瓣置换，较比美国爱德华公司的牛瓣具有治疗优势（该在售瓣膜于2013年登陆国内市场）。美国爱德华公司的介入瓣尚未在中国注册，而目前发行人的介入瓣中瓣及输送系统（球囊辅助扩张的牛心包介入瓣中瓣）已经完成大动物试验，将进入产品注册检验及临床试验流程。	-	发行人具有抗钙化技术优势以及在中国心外科市场长期（10年以上）大组（10,000例以上）临床应用的实践优势（美国爱德华公司在售牛心包瓣于2013年登陆国内市场），但在产品设计以及全球范围内的临床应用积累方面存在劣势。	删除上述表述	删除冗余信息，表述更加严谨，便于投资者判断
	-	公司牛心包瓣与同类产品对比如下： （1）根据国家药品监督管理局网站查询，北京市普惠生物医学工程有限公司牛心包瓣获准于2011年获得国内注册，根据中国网于2016年发布的新闻显示，北京市普惠	-	-	删除上述表述	删除冗余信息，便于投资者判断

对比项目	首次申报招股书披露情况	第一次问询意见回复情况	第二次问询意见回复情况	第三次问询意见回复情况	本次修订情况	差异及修订说明
		<p>生物医学工程有限公司总经理韩江波表示，“今天的手术是公司人工牛心包瓣膜产品上市后临床数据收集的第一例病例，而产品本身还需要长期的临床数据来证实其优良程度”；(2)根据国家药品监督管理局网站查询，美国爱德华公司目前在售的牛心包瓣最早于2013年获准国内注册，此前由于疯牛病等原因，其牛心包瓣产品曾不被允许进口。上述竞争产品受限于公开数据限制，临床应用数量不详，但在国内上市后使用时长均未达10年。</p>				
	-	<p>其中，美国爱德华公司目前在售的牛心包瓣最早于2013年获准国内注册，此前由于疯牛病等原因，其牛心包瓣产品曾不被允许进口，北京市普惠生物医学工程有限公司于2011年首次取得牛心包瓣产品注册证、于2016年收集上市后第一例临床病例，美国圣犹达公司于2018年首次取得牛心包瓣产品注册证。公司牛心包瓣最早于2003年获得产品注册证，经历了国内大组长期的临床验证。</p>	-	-	删除上述表述	删除冗余信息，便于投资者判断
	-	<p>公司心胸外科生物补片产品目前行业内尚无竞争产品。</p>	-	<p>公司心胸外科生物补片可比产品主要为美国戈尔公司、上海契斯特医疗科技公司生产销售的产品，但上述可比产品均为高分子</p>	<p>相关可比产品主要为上海契斯特医疗科技公司生产的涤纶补片以及日本郡是株式会社生产的奈维补片，类似产品还包括用于心血管修补的美国戈尔公司的聚四氟乙烯补片，但上述可比</p>	<p>补充了高分子材料类的竞品，修改后的表述更加严谨、便于</p>

对比项目	首次申报招股书披露情况	第一次问询意见回复情况	第二次问询意见回复情况	第三次问询意见回复情况	本次修订情况	差异及修订说明
				材料，技术可比性较低，公司产品为国内为数不多可用于人体循环系统植入且经过大组长期临床验证的动物源性植入材料。	产品均为高分子材料，公司产品为动物源性植入材料。	投资者判断

本所律师认为，为表述更加严谨、便于投资者理解和判断，发行人已对上述信息披露做出了修订调整，相关信息披露不存在误导性陈述，符合真实、准确、完整的信息披露要求。

（以下无正文）

本补充法律意见书正本两份，副本两份。

（此页无正文，为《北京海润天睿律师事务所关于北京佰仁医疗科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的补充法律意见书（四）》签字、盖章页）

北京海润天睿律师事务所（盖章）



负责人（签字）：

罗会远：

经办律师（签字）：

李冬梅：

许家武：

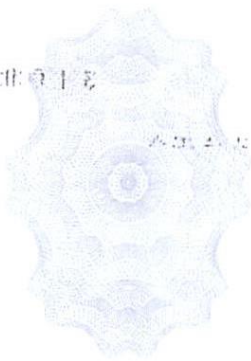
陶 涛：

2019年7月15日

律 师 事 务 所 执 业 许 可 证

（副本）

北京天睿



第 119 号

统一社会信用代码：

31110000400886306K

北京海润天睿

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：

北京市司法局

发证日期：

2017 年 12 月 20 日






律师事务所登记事项（一）

名称	北京海润天睿律师事务所
住所	北京市朝阳区建外大街甲 14 号 广播大厦 17 层
负责人	朱玉栓
组织形式	普通合伙 <i>特殊普通合伙</i>
设立资产	200.0 万元 <i>2018.1.1</i>
主管机关	朝阳区
批准文号	京司函【1997】55 号
批准日期	1997-04-29

律师事务所登记事项（二）

张博琳	赵廷凯	罗会远	张忱
朱玉栓	彭山涛	黄浩	王肖东
刘兰玉	余春江	望开雄	袁学良
马继辉	唐中秋	李强	颜克兵
李冬梅	穆曼怡	何云霞	张慧颖
许家武	刘德武	吴团结	罗剑峰

律师事务所变更登记（二）

事项	变更	日期
负责人	罗会远	2018年2月2日
		年月日
		年月日
		年月日
		年月日
设立资产	2000万元	2018年2月2日
		年月日
主管机关		年月日
		年月日
		年月日
		年月日

律师事务所变更登记（三）

加入合伙人姓名	日期
罗剑辉、高超、冯政、李娟、肖虹	2018年9月4日
韩剑刚、王岩、苗宇	2018年9月4日
陈丁贺、张延春、汤光宇	2018年9月4日
王浩、杨浩、李勇慧	2018年9月4日
汤浩	2018年9月4日
张红艳、刘明	2018年9月4日
	年月日
	年月日
	年月日
	年月日
	年月日
	年月日



律师事务所变更登记（八）

退出合伙人姓名	日期
	年 月 日
	年 月 日
	年 月 日
	年 月 日
	年 月 日
	年 月 日
	年 月 日
	年 月 日
	年 月 日
	年 月 日
	年 月 日
	年 月 日

律师事务所年度检查考核记录

考核年度	二〇一七年度
考核结果	合格
考核机关	北京市朝阳区司法局 专用章
考核日期	2017年6月-2018年5月
考核年度	二〇一八年度
考核结果	合格
考核机关	北京市朝阳区司法局 专用章
考核日期	2018年6月-2019年5月
考核年度	二〇一九年度
考核结果	合格
考核机关	北京市朝阳区司法局 专用章
考核日期	2019年6月-2020年5月




此复印件仅供北京亿佰医药科技股份有限公司申报首次公开发行股票使用



执业机构	北京海润天睿律师事务所	  李冬梅 11101200911671932
执业证类别	专职律师	
执业证号	11101200911671932	持证人 李冬梅
法律职业资格 或律师资格证号	A20063611282306	
发证机关	北京市司法局	性别 女
发证日期	2017 年 05 月 22 日	身份证号 360202198411032069



律师年度考核备案

考核年度	二〇一七年度
考核结果	称职
备案机关	 北京市朝阳区司法局 专用章 律师年度考核备案
备案日期	2017年6月-2018年5月

律师年度考核备案

考核年度	二〇一八年度
考核结果	称职
备案机关	 北京市朝阳区司法局 专用章 律师年度考核备案
备案日期	2018年6月-2019年5月



执业机构 北京海润天睿律师事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 11101199410808674

法律职业资格
或律师资格证号 3483

发证机关 北京市司法局

发证日期 2017 年05 月22 日



许家武 11101199410808674

持证人 许家武

性别 男

身份证号 340103196710013018

律师年度考核备案

考核年度	二〇一九年度
考核结果	称 职
备案机关	北京市朝阳区司法局 专用章 律师年度考核备案
备案日期	2019年6月-2020年5月



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 北京海润(上海)律师 事务所 执业证类别 专职律师 执业证号 13101201610425863 法律职业资格 或律师资格证号 A2012610101124 发证机关 上海市司法局 发证日期 2017 08 01 日	 <p>持证人 陶涛</p> <p>性 别 男</p> <p>身份证号 320882198802011414</p>																
<p>律师年度考核备案</p> <table border="1"> <tr> <td>考核年度</td> <td>2018年度</td> </tr> <tr> <td>考核结果</td> <td>称职</td> </tr> <tr> <td>备案机关</td> <td>  上海市长宁区司法局 律师年度考核备案专用章 </td> </tr> <tr> <td>备案日期</td> <td>2019年5月, 下一年度 备案日期为2020年5月</td> </tr> </table>	考核年度	2018年度	考核结果	称职	备案机关	 上海市长宁区司法局 律师年度考核备案专用章	备案日期	2019年5月, 下一年度 备案日期为2020年5月	<p>律师年度考核备案</p> <table border="1"> <tr> <td>考核年度</td> <td></td> </tr> <tr> <td>考核结果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>备案机关</td> <td></td> </tr> <tr> <td>备案日期</td> <td></td> </tr> </table>	考核年度		考核结果		备案机关		备案日期	
考核年度	2018年度																
考核结果	称职																
备案机关	 上海市长宁区司法局 律师年度考核备案专用章																
备案日期	2019年5月, 下一年度 备案日期为2020年5月																
考核年度																	
考核结果																	
备案机关																	
备案日期																	

备 注

持证人自 2018 年 4 月 8 日起
转入北京海润天睿(上海)律师事务所
上海市司法局律师转

注意事项

一、本证应当加盖发证机关印章、钢印，并应当加盖律师年度考核备案专用章（首次发证之日至首次年度考核完成前除外）。

二、持证人应当依法使用本证并予以妥善保管，不得伪造、变造、涂改、转让、抵押、出借和损毁。如有遗失，应当立即向所在地县（区）司法行政机关报告，并依照有关规定申请补发。持证人申请换发新证，应当将本证交回原发证机关。

三、持证人受到停止执业处罚的，由所在地县（区）司法行政机关收回律师执业证，并于处罚期满时发还。持证人受到吊销律师执业证处罚或者因其他原因终止执业的，由所在地县（区）司法行政机关收回律师执业证，并交原发证机关注销。除司法行政机关外，其他任何单位和个人不得扣留、收缴和吊销本证。

四、了解律师详细信息，请登录

核验网址：

