



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  
第四轮审核问询函的回复

保荐机构（主承销商）



二〇一九年七月

## 上海证券交易所：

贵所于 2019 年 6 月 27 日出具的《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》（上证科审（审核）（2019）339 号）（以下简称“审核问询函”）已收悉。北京佰仁医疗科技股份有限公司（以下简称“佰仁医疗”、“发行人”、“公司”）与国信证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）、北京海润天睿律师事务所（以下简称“发行人律师”）、致同会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等相关方对审核问询函所列问题进行了逐项核查，现回复如下，请审核。

如无特别说明，本回复使用的简称与《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招股说明书（申报稿）》（以下简称“招股说明书”）中的释义相同。

---

审核问询函所列问题	黑体
审核问询函所列问题答复、引用原招股说明书内容	宋体
对招股说明书的修改与补充	楷体（加粗）

---

## 目 录

问题 1：关于注册证书.....	4
问题 2：关于心脏瓣膜.....	9
问题 3：关于心脏瓣膜的信息披露情况.....	12
问题 4：关于肺动脉带瓣管道.....	16
问题 5：关于心胸外科生物补片.....	21
问题 6：关于心胸外科生物补片的毛利率.....	27
问题 7：关于前后信息披露差异.....	30
问题 8：关于信息披露.....	44
问题 9：关于长春佰奥辅仁.....	49
问题 10：关于温宁的相关专利.....	50
问题 11：关于审计报告截止日后的主要财务数据.....	54

### 问题 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】：

#### 【发行人说明】

（一）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

公司在此期间从事牛心包瓣的生产销售符合法规规定：

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证换证期间，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

公司人工生物心脏瓣膜产品于 2005 年 6 月 2 日获得准产注册，有效期至 2009 年 6 月 2 日，2008 年 9 月 12 日重新注册申请获得受理。2009 年 2 月 26 日，原国家食品药品监督管理局发布了《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），通知要求：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。公司牛心包瓣产品适用于上述通知，该通知并未明确禁止使用时间。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 月行业主管部门对公司的现场检查确认公司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药品监督管理人员对公司进行了日常监督检查，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），根据该记录，公司牛心包瓣注册证（国食药监械（准）字 2005 第 3460603 号（更））处于延期中，注册证有效。本次检查未发现公司证书情况和生产情况存在违法情形。

公司在换证期间，历经多次现场检查，均不存在无证生产销售问题。

## **3、医疗器械行业属于严格监管行业，未依法注册的产品难以销售至医院，在公司主动停止销售前，公司一直使用原注册证加受理通知的形式进医院销售，不存在无证生产销售的情形**

《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，以确保自身操作的合法合规。公司一直使用原注册证加受理通知的形式进医院销售，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。

**（二）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**

公司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，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》第五十条要求：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：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。

公司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。公司生产的每一批产品均可追溯，产品生产日期可以查验，在换证期间不存在违法违规生产销售的情况。

经国家药品监督管理局网站查询，公司主要产品换证处于国家医疗器械注册制度变革期间，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。公司其他产品具体换证期限接续及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
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	-	-

可以看出，公司在产品换证期间并无生产，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。

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。

（三）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：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。

佰仁医疗有北京佰仁器械、广东佰仁器械和长春佰奥辅仁三家控股子公司。其中，广东佰仁器械主营业务为医疗器械销售，主要销售公司产品，拥有《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），广东佰仁器械在 2017 年 7 月取得上述经营许可后开始从事医疗器械销售工作。北京佰仁器械于 2017 年成立，目前暂未取得医疗器械经营许可证，无实际经营，计划在取得相关资质后开始销售公司产品。长春佰奥辅仁主营业务为受公司委托从事牛心包、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。

公司产品主要依靠佰仁医疗和广东佰仁器械进行销售，上述两家公司销售面向全国，且佰仁医疗生产地在北京市昌平区，故北京子公司暂未取得经营许可对公司销售不构成影响，公司及子公司相关业务经营合法合规。

#### **【保荐机构、发行人律师核查过程及核查意见】**

保荐机构、发行人律师履行了如下核查程序：1、查看了《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》、《医疗器械注册管理办法》、《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；2、取得了《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；3、核查了公司产品在换证期间的生产和销售情况、抽查了部分产品的生产记录；4、查询了国家药品监督管理局网站在公司换证期间部分其他医疗器械产品的换证情况；5、获取了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》。

经核查，保荐机构、发行人律师认为：1、根据《关于 2005 年医疗器械注册证书延期事宜的通知》和对国家药品监督管理局的咨询，2012 年 12 月 31 日至 2016 年 5 月 3 日期间，发行人从事牛心包瓣产品的生产、销售，合法合规，对现



有资质及持续经营不构成重大不利影响；2、发行人其他产品在重新获得注册批件前不存在违规生产情况，根据《医疗器械注册管理办法》对在注册证效期内生产的产品进行销售，合法合规；3、公司产品主要依靠佰仁医疗和广东佰仁器械进行销售，长春子公司未从事也暂未计划从事医疗器械销售工作，无需取得经营许可，北京子公司暂无实际经营，其暂未取得经营许可对公司销售不构成影响，公司及子公司相关业务经营合法合规。

## 问题 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】：

#### 【发行人说明】

**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 日公司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 年公司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，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，规模加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会更高。

#### (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。

公司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	公司牛心包瓣已在 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。同时公司在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。公司重视随访数据收集，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。此外公司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公司产品的信任，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。公司将积极沟通，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。

### 【保荐机构、发行人律师核查过程及核查意见】

保荐机构、发行人律师履行了如下核查程序：1、取得了发行人截至 2019 年 6 月 30 日心脏瓣膜产品入院数量统计表；2、网络查询各地区高值医疗耗材挂网相关制度；3、网络查询各地区高值医疗耗材的挂网目录；4、访谈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。

经核查，保荐机构、发行人律师认为：1、发行人关于国内能够提供心脏瓣膜换瓣手术的医院的数量及其已实现销售的数量占比的说明真实；2、发行人关于人工心脏瓣膜进入医院需履行的程序及影响因素、其牛心包瓣产品进入主要医院面临的主要障碍及解决措施的说明符合实际情况。

### 问题 3：关于心脏瓣膜的信息披露情况

发行人的回复显示，根据美国 2017 年 AHA 指南，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。目前，发行人的产品曾于早年进行过实验，但 2013 年曾因注册证过期停止了生产销售。发行人的招股说明书披露，“美国爱德华公司核心技术是通过一定浓度的戊二醛交联牛心包 I 型胶原蛋白分子上的游离氨基达到抗钙化目的。与其不同的是，公司基于创立者金磊博士的研究积累首次成功实现并改进完善了通过交联 I 型胶原分子上的游离羧基（非交联氨基）实现了抗钙化目的。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扩张强度和组织稳定性增加，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。

请保荐机构结合发行人关于产品的信息披露情况，以及发行人的心脏瓣膜的具体使用病例数量和数据支持，充分核查境内权威医院医生（不限于使用了发行人产品的医院）、行业专家关于发行人产品的意见，进一步核查发行人的产品质量、稳定性情况，就发行人与境外产品的性能优劣，招股说明书关于发行人产品有关信息披露是否真实、准确、完整，是否存在误导性陈述，发表明确意见。

**【回复】：**

**【保荐机构核查】**

## （一）权威医院医生的意见

### 1、保荐机构对权威医院医生的走访情况

保荐机构根据全国心脏外科手术和体外循环数据的手术量排名，选取心脏瓣膜手术量合计约占 1/3 的前 16 家医院作为目标走访对象，最终走访了其中 12 家医院；同时追加走访了另外 4 家较有代表性的知名医院。

保荐机构访谈的均为上述医院的心脏外科、心胸外科、心血管外科主任医师或副主任医师，平均执业年限超过 29 年。具体情况如下：

序号	走访的医院			2018 年心脏瓣膜手术量排名	访谈的医生	是否使用过公司牛心包瓣产品
	名称	瓣膜手术量（台）	手术量占比			
1	复旦大学附属中山医院	2,510	3.64%	2	王春生	是
2	首都医科大学附属北京安贞医院	2,470	3.58%	3	尤斌	是
3	广东省人民医院	2,206	3.20%	4	罗聪	是
4	陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院-新桥医院	1,535	2.23%	5	王咏	否
5	武汉亚洲心脏病医院体外循环科	1,442	2.09%	6	韩啸	是
6	四川大学华西医院	1,342	1.95%	7	安琪	否
7	华中科技大学同济医学院附属协和医院	1,325	1.92%	8	刘金平	否
8	南京大学医学院附属鼓楼医院	981	1.42%	10	王东进	是
9	郑州大学第一附属医院	892	1.29%	12	徐敬	是
10	浙江大学医学院附属第一医院	828	1.20%	14	马量	否
11	河南省人民医院	805	1.17%	15	程兆云	是
12	南京医科大学附属南京第一医院	785	1.14%	16	陈鑫	是
13	中南大学湘雅医院	623	0.90%	23	罗万俊	是
14	南昌大学第二附属医院	519	0.75%	26	吴永兵、徐建军	是
15	上海交通大学附属胸科医院	440	0.64%	32	孔焯	否
16	南方医科大学南方医院	297	0.43%	51	郑少忆	是
	合计	19,000	27.56%	-	-	-

注：1、手术量及排名数据来自 2018 年全国体外循环工作调查表；2、走访涉及产品包括公司牛心包瓣及心胸外科生物补片，根据走访反馈，公司心胸外科生物补片在上述所列医院均有使用。

### 2、权威医院医生关于发行人产品质量、稳定性等意见

## (1) 对佰仁医疗产品的评价

访谈问题	是	否
是否使用过	11	5

其中，使用过的医院对佰仁医疗产品的评价如下：

使用过的医院	是/ 非常满意、满意	否
使用效果总体评价	11	-
质量稳定性是否存在问题	-	11
是否发生或医疗事故或纠纷	-	11

## (2) 与境外进口产品比较

比较爱德华产品与佰仁产品的 总体治疗效果	选择相应选项的医院数量	其他补充意见
不清楚，暂无相关数据支持	8	其中有 1 位医生认为爱德华瓣膜更精致
其他	1	爱德华临床数据多，佰仁相对较少，数据相对有限
无较大差异，优劣对比不明显	7	-
有较大差异	-	-

## (3) 对未来生物瓣使用比例的判断

对未来生物瓣使用比例的判断	选择相应选项的医生数量	补充说明
预计生物瓣使用比率将提升	16	其中，4 名医生具体说了促进使用生物瓣比例提升因素：生物瓣技术提高/介入瓣使用（4 位）、生活质量要求提高（2 位）、平均寿命提升（2 位）
预计生物瓣使用比例将维持不变	-	-
预计生物瓣使用比例将降低	-	-

## (二) 关于心脏瓣膜权威专家意见

心血管外科专家朱晓东院士曾于 2014 年 7 月 12 日关于国产牛心包瓣（即公司牛心包瓣产品）发表意见，认为“阜外医院自 1976 年由我主持研制（牛心包瓣）并在国内首例用于临床成功，近 40 年来经过历代改进，临床效果肯定，第一代产品的心包瓣正常工作 20 年以上。现在金磊等开发的牛心包瓣是第一代瓣的改进型，已进入市场十多年，在我的实践中与进口瓣并无重大差异”。

## (三) 保荐机构关于相关信息披露的意见

为使投资者更易理解及全面判断，保荐机构督促发行人对招股说明书相关信息披露进行了修改完善，主要包括：

披露位置	招股书中披露情况	本次修订情况
“第六节 业务与技术”之“二、（四）1、技术水平及特点”	<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“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。</p> <p>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，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外科婴幼儿的房、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>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。<b>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。</b></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外科婴幼儿的房、室间隔缺损修补以及小儿心脏发育畸形的矫治。</p>
“第六节 业务与技术”之“二、（四）4、竞争优势及劣势”	<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>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<b>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。</b></p>
“第六节 业务与技术”之“二、（五）1、心脏瓣膜置换与修复产品”、“二、（五）4、（1）公司牛心包生物瓣与竞争产品间科学优势和治疗优势的比较”	<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。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。</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<b>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以及全球范围内的临床应用积累方面较进口产品存在劣势。</b></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（5.93±2.47）仍有较大的差距：</p> <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。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。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>删除相关表述</p> <p>以配位化合物-羟基铬为例，<b>其实现原理与戊二醛交联比较</b>，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<b>相对稳定</b>。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<b>较为确切</b>的抗钙化作用。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>

披露位置	招股书中披露情况	本次修订情况
“第六节 业务与技术”之“六、（一）1、公司主营业务及动物源性植入材料领域的主流技术路线”	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： （1）实现原理 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。 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。	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”。

保荐机构认为，发行人招股说明书关于产品有关信息披露真实、准确、完整，不存在误导性陈述。

#### 问题 4：关于肺动脉带瓣管道

发行人于 2016 年 12 月获得肺动脉带瓣管道注册证批准，2017 年和 2018 年销售金额分别为 129.42 万元和 308.67 万元，报告期内收入规模较小。另，招股书披露：“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”，且报告期内销售给上海儿童医学中心的产品为外科生物补片。公司肺动脉带瓣管道产品属国内首创，市场占有率 100%，估算未来需求量可达 1-1.5 万根/年。

请发行人补充说明：（1）报告期内肺动脉带瓣管道对应销售的终端医院名称、销售数量、销售金额及占比情况；（2）报告期内，肺动脉带瓣管道产品是否在上海儿童医学中心实现销售，另招股说明书中提及的 128 例应用及 10 年随访的产品均是在何时、何地在上海儿童医学中心使用，以销售形式还是临床试验形式，列表予以详细说明；（3）请发行人自查是否存在利用临床数据说明产品先进性及未来市场前景的信息披露内容，并说明该披露是否合适；（4）肺动脉带瓣管道产品针对先天性心脏病的具体适应症，该适应症目前是否具有其他治疗方案，若是，公司关于产品市场占有率的表述是否客观；（5）产品未来市场需求量的预测方法和预测依据，相关预测是否客观。

针对以上情况，请保荐机构充分核查发行人信息披露情况，招股书是否存在选择性披露、误导性陈述，并对发行人信息披露真实、准确和完整发表明确意见。

**【回复】：**



## 【发行人说明】

(一) 报告期内肺动脉带瓣管道对应销售的终端医院名称、销售数量、销售金额及占比情况

单位：元、个

序号	终端医院	2017年			2018年			2019年1-6月		
		数量	金额	金额占比	数量	金额	金额占比	数量	金额	金额占比
1	广州市妇女儿童医疗中心	4	92,000	29%	48	1,104,000	44%	21	483,000	41%
2	安贞医院	-	-	-	14	322,000	13%	3	69,000	6%
3	301医院	2	46,000	14%	10	230,000	9%	5	115,000	10%
4	华西医院	-	-	-	4	92,000	4%	12	276,000	24%
6	深圳市儿童医院	-	-	-	4	92,000	4%	-	-	0%
7	高州市人民医院	-	-	-	3	69,000	3%	2	46,000	4%
8	广西中医药大学附属瑞康医院	3	69,000	21%	3	69,000	3%	-	-	0%
9	重庆儿童医院	-	-	-	-	-	-	2	46,000	4%
10	南京鼓楼医院	-	-	-	-	-	-	1	23,000	2%
11	北京华信医院	-	-	-	3	69,000	3%	1	23,000	2%
12	陕西省儿童医院	-	-	-	3	69,000	3%	1	23,000	2%
13	上海儿童医院	-	-	-	-	-	-	1	23,000	2%
14	中南大学湘雅医院	-	-	-	3	69,000	3%	-	-	0%
15	泰达国际心血管病医院	1	23,000	7%	2	46,000	2%	-	-	0%
16	卡瓦心脏中心	3	69,000	21%	-	-	-	-	-	0%
	其他医院	1	23,000	8%	12	276,000	9%	2	46,000	3%
	<b>合计</b>	<b>14</b>	<b>322,000</b>	<b>100%</b>	<b>109</b>	<b>2,507,000</b>	<b>100%</b>	<b>51</b>	<b>1,173,000</b>	<b>100%</b>

备注：销售金额以向经销商销售的出厂价计算；2016年肺动脉带瓣管道无销售；2019年1-6月数据未经审计。

根据上表，目前公司肺动脉带瓣管道产品主要销往广州市妇女儿童医疗中心、首都医科大学附属北京安贞医院、中国人民解放军总医院（301医院）、四川大学华西医院等医院。

(二) 报告期内，肺动脉带瓣管道产品是否在上海儿童医学中心实现销售，另招股说明书中提及的128例应用及10年随访的产品均是在何时、何地、何人在上海儿童医学中心使用，以销售形式还是临床试验形式，列表予以详细说明

报告期内，公司肺动脉带瓣管道产品并未在上海儿童医学中心实现销售，招股说明书中提及的 128 例应用均为临床试验及研究使用，非销售形式。根据上海儿童医学中心的随访文献<sup>1</sup>，该临床试验研究手术实施时间自 2007 年到 2017 年，经上海儿童医学中心伦理审查委员会审批实施，所有使用的带瓣管道均来自佰仁医疗。

手术日期	手术数量（例）
2007 年	17
2008 年	26
2009 年	12
2010 年	17
2011 年	8
2012 年	3
2013 年	5
2015 年	12
2016 年	26
2017 年	2
总计	128

公司已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“（四）发行人市场地位及行业竞争情况”之“4、竞争优势及劣势”之“（1）公司竞争优势”中修改披露。

#### 1) 国内领先的动物源性材料抗钙化处理技术

抗钙化性能作为人工生物心脏瓣膜的主要评价指标，其技术的发展是延长人工生物心脏瓣膜使用寿命的关键因素之一。……

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。

<sup>1</sup> Hao Chen, et al. Outcomes of Prosthetic Valved Conduits for Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction, Pediatric Cardiology, Vol.40, No.3, March 2019.

公司同时对招股说明书其他相关描述进行了类似修改。

**（三）请发行人自查是否存在利用临床数据说明产品先进性及未来市场前景的信息披露内容，并说明该披露是否合适**

就临床经验数据而言，其包括产品注册前的临床试验数据及临床研究数据、产品注册后的临床应用数据，主要用来证明产品的安全有效性。临床试验数据是产品注册审批的重要依据，但并不直接证明产品的先进性，也并不直接说明产品的未来市场前景，产品先进性还需要产品注册后更多临床应用数据的支持，产品的未来市场前景则既需要临床应用数据的支持，也与目标患者数量及适应症、市场推广、市场竞争情况等密切相关。

经自查，公司主动披露的临床数据主要包括牛心包瓣经大组长期的临床应用验证、肺动脉带瓣管道在上海儿童医学中心 128 例的随访数据以及外科生物补片的累计临床应用情况，用于说明公司产品的安全有效性已经临床应用验证。其中，肺动脉带瓣管道产品 128 例随访数据为临床试验及研究数据，并非产品注册后的临床应用数据，披露该随访数据一定程度上可以印证公司产品的先进性，但并不说明产品的未来市场前景，为避免误导，公司对相关表述进行了修改，见本题“（二）报告期内，肺动脉带瓣管道产品……”部分回复。

**（四）肺动脉带瓣管道产品针对先天性心脏病的具体适应症，该适应症目前是否具有其他治疗方案，若是，公司关于产品市场占有率的表述是否客观**

肺动脉带瓣管道的具体适应症为：用于心外科手术植入，重建右室流出道或替换先前植入的失功管道，以治疗右室流出道畸形或病变的患者。主要包括：1、肺动脉狭窄或闭锁；2、法乐氏四联症；3、大动脉转位；4、永存动脉干；5、右室双出口；6、其它需要重建右室流出道的各类患者。

上述适应症目前的治疗方案有三种：1、利用捐献的器官；2、利用肺动脉带瓣管道；3、姑息手术治疗（姑息性手术属解除症状而非根治性手术，能暂时解除患者痛苦，改善患者生存质量），后续仍需要捐献的器官或肺动脉带瓣管道。考虑到器官捐献受限以及姑息手术不能有效治疗的情况，对于大部分患者来说，利用肺动脉带瓣管道是唯一有效治疗方案。

根据 2012 年 6 月 10 日北京生物医学工程学会举办的“右室流出道修复和重建”名家论坛研讨结果，20 名先心病专家达成《关于右室流出道修复和重建的专家共识》：（1）对于肺动脉闭锁、法洛四联症等必须构建右室流出道完整性的复杂先心病，手术重建是唯一有效治疗方法；（2）肺动脉带瓣管道是上述先心病患者手术必用的修补材料，目前国内尚无可用的该类产品，是临床急需获得批准的带瓣管道产品。

截止目前，公司生产的肺动脉带瓣管道产品是唯一获准注册的同类产品，公司关于市场占有率的表述是客观的。但考虑到可能存在以临床试验或研究等其他形式应用于临床的未获得注册同类产品，为避免误解，公司删除市场占有率 100% 的描述。

#### （五）产品未来市场需求量的预测方法和预测依据，相关预测是否客观

根据《中国心血管病报告 2017》，我国先心病患者推算为 200 万人，每年有 12~20 万先心病患者出生。根据不同来源统计，先心病患者中保守估计 20% 的患儿属复杂先心病。据中国生物医学工程学会体外循环分会正式发布的报告，2017 年全国开展先天性心脏病手术数 77,305 例，按 20% 比例测算，复杂先心病手术在 1.6 万例左右。其中，根据发病情况看，约 80% 需要使用肺动脉带瓣管道重建右室流出道，估计约 1-1.5 万根需求量。

但是考虑患者家庭经济条件、手术难度以及具备开展相关手术能力的医院数量及医生数量等因素，同时受制于产品推广速度，达到上述预测需求量的时间存在较大不确定性。为避免误导投资者，公司已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“（四）发行人设立以来主要产品的演变情况”之“4、报告期内新产品注册情况”部分删除了需求量预测信息，修改披露如下：

.....

公司的肺动脉带瓣管道产品属国内首创，为目前国内**批准上市销售**的唯一同类产品。肺动脉带瓣管道产品自获取注册证以来各年度销量和收入迅速增长，**但总体销售规模仍比较小。考虑到我国先天性心脏病患者有 200 万，先天性心脏病患儿每年新增 12-20 万个，保守估计 20% 先心病患者属复杂先天性心脏病，而相**

当比例的复杂先心病患者都需要临床使用肺动脉带瓣管道治疗，公司产品具有良好的市场前景。但复杂先心病的手术难度大，能够开展相关手术的医院数量和医生数量还比较有限，患者家庭经济条件也可能制约手术推广，公司产品进入医院销售也需要时间，肺动脉带瓣管道未来收入高速增长持续性存在不确定性。

#### 【保荐机构核查过程及核查意见】

保荐机构履行了如下核查程序：1、进一步核查发行人关于肺动脉带瓣管道临床试验及研究的随访数据的披露情况；2、查阅就肺动脉带瓣管道随访情况发表的文献；3、查阅《关于右室流出道修复和重建的专家共识》、《中国心血管病报告2017》、《小儿心脏外科学》部分内容，重新核实有关产品需求量的预测数据；4、督促发行人客观、全面披露相关信息，并对修改后的信息披露情况进行逐一核查。

经核查，保荐机构认为：发行人已经在客观、全面的基础上进行相关信息的披露，发行人相关信息披露真实、准确、完整，不存在选择性披露、误导性陈述情况。

#### 问题 5：关于心胸外科生物补片

发行人心胸外科生物补片产品为动物源性材料，主要用于心外科先天性心脏病房、室间隔修复及胸外科胸腔镜肺减容手术中吻合钉孔的防漏气。报告期内，心胸外科生物补片产品的收入分别为 1,939.47 万元、2,465.77 万元和 3,675.98 万元。根据招股说明书披露：心外科房室间隔修复竞争产品主要为涤纶补片及同类高分子材料，公司的产品是动物源性材料，具有更好的生物相容性，目前市场占优；胸外科肺减容手术中竞争产品主要为日本品牌“奈维”（合成材料），其目前处于垄断地位。未来三年，心胸外科生物补片产品销售重要增长点在于胸外科胸腔镜肺减容手术中吻合钉孔的防漏气。

请发行人：（1）客观分析并补充披露动物源性材料和高分子材料的优劣势；（2）结合市占率等指标补充披露目前不同材料的补片产品在心外科先天性心脏病房、室间隔修复等领域的具体使用情况；（3）结合同行业竞争对手的技术路径，补充披露动物源性材料是否为补片产品的主流技术路径；（4）补充说明“目前市

场占优”的具体依据，是否存在误导性陈述；（5）在胸外科肺减容的竞争产品已处于垄断地位的前提下，补充说明公司产品销售增长的动因，公司是否已制定相应的计划。

请保荐机构核查并发表意见。

**【回复】:**

**【发行人披露及说明】**

**（一）客观分析并补充披露动物源性材料和高分子材料的优劣势**

下述楷体加粗内容已在招股说明书“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“4、公司主要产品和竞争产品间科学优势和治疗优势的完整比较以及公司主要产品的市场定位（中高低端）、使用时长、适用人群、市场占有率、三甲医院覆盖率等情况”之“（4）公司心胸外科生物补片产品与竞争产品间科学优势和治疗优势的比较”修改补充披露，并将其披露位置调整至“（五）公司与同行业可比公司的对比情况”之“2、先天性心脏病植介入医疗器械产品比较”之“（1）简单先心病植入产品”。

**①心胸外科生物补片和涤纶补片**

公司心胸外科补片和涤纶补片产品主要用于先心外科植入用修补房、室间隔缺损，其中涤纶补片销量较少，目前主要销售心胸外科生物补片，此外心胸外科生物补片还可用于胸外科胸腔镜肺减容手术中吻合钉孔的防漏气。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，但上述可比产品均为高分子材料，公司心胸外科生物补片产品为动物源性植入材料。

可比公司	公司简介	同类产品名称	注册证号	材质	适用范围
上海契斯特医疗科	成立于1993年，隶属于上海市胸科医院。公司拥有大专或中高级职称以上人员占员工总数40%，其中包括教授、工程师、医师等。	涤纶心脏修补材料	国械注准20163462413	聚对苯二甲酸乙二	用于修复心房、

技公司	公司是国家三类植入医疗器械生产企业，主要生产涤纶人造血管、涤纶心脏修补材料、聚酯疝补片以及胸腔引流装置等外科医疗器械。			酯纤维	心室间隔缺损。
美国戈尔公司	成立于 1958 年，销售网点遍布全球，一直利用含氟聚合物作为发展的基础，研制超过一千种的产品，从吉他弦线到太空电缆，从人工血管到 GORE-TEX 布料等。产品的创新全因戈尔拥有独特的聚合材料-聚四氟乙烯。公司 2012 财年全球销售额超过 32 亿美元，并在全球拥有超过 10,000 位员工。	心血管补片 GORE-TEX Cardiovascular Patches	国械注进 20173461 527	膨体聚四氟乙烯	用于心血管修补
日本郡是株式会社	成立于 1896 年，日本京都一家从事蚕丝制品开发的公司，现在已发展成日本超大型的高科技新材料研发公司之一	奈维补片	国食药监 (进)字 2013 第 3461064 号	聚乙醇酸 (PGA)	缝合部位的加强和防止漏气

高分子材料也称为聚合物材料，是以高分子化合物为基体，再配有其他添加剂（助剂）所构成的材料。高分子材料种类众多，大部分是不可降解的惰性高分子材料，如硅橡胶、聚酯纤维（涤纶）、聚氨酯、聚四氟乙烯等。在公司心胸外科生物补片进入市场之前，除使用自体心包外，心脏房、室间隔修补等心胸外科所用的补片产品均为高分子材料，主要为涤纶补片、聚四氟乙烯补片等，其在生理环境中能够长期保持稳定，具有良好的生物惰性及力学性能，且材料来源可控，生产质量控制容易实现而且材料批次一致稳定性极高，适合大规模生产。其劣势在于用于人体组织修补后长期保持异物状态，缺少生物材料的粘弹性，反之公司的心胸外科生物补片可使人体细胞长入最终和人体组织融为一体，具有生物相容性优势。公司产品在 2017 年市场占有率已达 40%左右，占据优势地位，且报告期销量快速增长，自 2016 年的约 2 万片增长到 2018 年的约 3.2 万片，年增长率约为 26%。

（二）结合市占率等指标补充披露目前不同材料的补片产品在心外科先天性心脏病房、室间隔修复等领域的具体使用情况

下述楷体加粗内容已在招股说明书“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“4、公司主要产品 and 竞争产品间科学优势和治疗优势的完整比较以及公司主要产品的市场定

位（中高低端）、使用时长、适用人群、市场占有率、三甲医院覆盖率等情况”之“（4）公司心胸外科生物补片产品与竞争产品间科学优势和治疗优势的比较”中修改并补充披露。

公司心胸外科生物补片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，但上述可比产品均为高分子材料，公司产品为动物源性植入材料。

.....

总之，高分子材料和动物源性材料在医疗领域的有各自的优势和劣势，各自的特点使得它们更适合应用于不同的医用领域。

目前，在心脏房、室间隔修补治疗方面，主要有三种方式：使用自体心包、使用高分子材料补片、使用生物补片。据中国生物医学工程学会体外循环分会发布的《2017 中国心外科手术和体外循环数据白皮书》，2017 年全国开展先天性心脏病手术数 77,305 例。按简单先心病占先心病比例 70-80%计算，简单先心病手术约 5-6 万例，其中大部分需进行房、室间隔缺损修补（部分患者合并房、室间隔缺损），估算补片总用量约 6-7 万片，公司 2017 年销售心胸外科生物补片约 2.6 万片（2018 年销量增长至约 3.2 万片），占补片总用量的比例约 40%。另根据一般经验，有约 1/3 以上修补手术应用自体心包修补，推算使用高分子材料修补的手术比例约为 20-30%。

（三）结合同行业竞争对手的技术路径，补充披露动物源性材料是否为补片产品的主流技术路径

下述楷体加粗内容已在招股说明书“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“4、公司主要产品和竞争产品间科学优势和治疗优势的完整比较以及公司主要产品的市场定位（中高低端）、使用时长、适用人群、市场占有率、三甲医院覆盖率等情况”之“（4）公司心胸外科生物补片产品与竞争产品间科学优势和治疗优势的比较”中修改并补充披露。



公司心胸外科生物补片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，但上述可比产品均为高分子材料，公司产品为动物源性植入材料。

.....

目前，在心脏房、室间隔修补治疗方面，主要有三种方式：使用自体心包；使用高分子材料补片；使用生物补片。据中国生物医学工程学会体外循环分会发布的《2017 中国心外科手术和体外循环数据白皮书》，2017 年全国开展先天性心脏病手术数 77,305 例。按简单先心病占先心病比例 70-80% 计算，简单先心病手术约 5-6 万例，其中大部分需进行房、室间隔缺损修补（部分患者合并房、室间隔缺损），估算补片总用量约 6-7 万片，公司 2017 年销售心胸外科生物补片约 2.6 万片（2018 年销量增长至约 3.2 万片），占补片总用量的比例约 40%。另根据一般经验，有约 1/3 以上修补手术应用自体心包修补，推算使用高分子材料修补的手术比例约为 20-30%。

**综上，目前动物源性材料和高分子材料均为心胸外科补片的主要来源，因材料不同，生产工艺有较大差别，技术路径也不相同，但均为主流技术路径。**

#### **（四）补充说明“目前市场占优”的具体依据，是否存在误导性陈述**

根据上述回复，相比高分子材料，目前公司的心胸外科生物补片产品在心脏房、室间隔修补领域应用比例更大，且处于快速增长中；根据保荐机构对安贞医院、中山医院等 16 家权威医院医生的走访，目前市场上用于心脏房、室间隔修补的心胸外科生物补片主要为佰仁医疗产品，公司关于市场占优的表述不存在误导性陈述。

**（五）在胸外科肺减容的竞争产品已处于垄断地位的前提下，补充说明公司产品销售增长的动因，公司是否已制定相应的计划。**

公司的心胸外科生物补片在肺减容手术上的应用推广可行性主要考虑以下几点：

- 1、在心脏房、室间隔修补领域的长期大量应用积累了良好的口碑

公司心胸外科生物补片长期以来是国内心脏房、室间隔修补领域的领先产品，根据保荐机构对权威医院医生的走访了解，市场上尚无其他有一定销量的生物补片，主要竞争产品是高分子材料产品。公司 2016 年、2017 年、2018 年心胸外科生物补片的销量分别约为 2 万片、2.6 万片、3.2 万片，销量快速增长。2017 年先天性心脏病手术数 77,305 例，估算补片用量 6-7 万枚，2017 年公司市场占有率约 40%。公司心胸外科生物补片在心脏房、室间隔修补领域的长期大量应用积累了良好的口碑。

2、目前肺减容手术中应用的日本奈维补片虽占垄断地位，但奈维为高分子材料，尚无其他生物补片产品，公司产品给医生及患者提供了新的选择

动物源性材料与高分子材料互有优劣，目前高分子材料占据垄断地位，在肺减容手术吻合钉孔的防漏气中应用生物补片可以给予医生和患者新的选择，对患者更为有利。

3、目前该领域进口产品处于垄断地位，国家鼓励进口替代，能够用于肺减容手术吻合钉孔放漏气的生物补片较少，公司基于在心脏房、室间隔领域的应用积累具有较强的竞争力。

公司将充分利用生物补片的特点积极进行市场推广，以打破进口产品的垄断地位。

公司已初步制定推广计划：1、公司已完成产品标准操作方法制定等前期推广准备工作；2、拟选择渠道销售的方式进行推广，准备与胸外科吻合器产品的代理商合作；3、已初步确定在 2019 年胸心外科青年医师协会年会、北京胸心外科年会等学术会议上进行宣传；4、已制定未来三年的市场销售目标和初步预算方案。

#### **【保荐机构核查过程及核查意见】**

保荐机构履行了如下核查程序：1、查阅医用高分子材料相关资料，分析比较与动物源性材料的优劣势；2、查阅《中国心血管病报告 2017》，结合发行人心胸外科生物补片销量信息，分析不同补片产品在心脏房、室间隔修补的使用情况，以及发行人产品的竞争地位，走访了权威医院医生，了解心胸外科补片市场竞品

情况，进一步核查发行人相关信息披露；3、取得发行人心胸外科生物补片在肺减容手术应用的推广计划，访谈相关销售负责人。

经核查，保荐机构认为：1、发行人已根据问询要求补充披露了相关内容；发行人心胸外科生物补片市场占优表述客观，不存在误导性陈述；2、发行人根据自身产品优势和市场竞争状况把心胸外科生物补片在肺减容手术中的应用推广作为目标具有合理性，并已制定相应的推广计划。

#### 问题 6：关于心胸外科生物补片的毛利率

发行人的问询回复显示，其主要产品可以追溯经销商对牛心包等产品的最终使用记录。同时，发行人先天性心脏病植入等产品毛利率显著高于同行业公司。请发行人：（1）结合最终销售记录，补充披露相关产品的销售和使用情况，心胸外科生物补片的盈利能力显著高于同行业公司的原因；（2）结合最终销售记录，说明发行人心脏瓣膜的最终使用情况。

请保荐机构对上述情况进行充分核查，说明核查方式和核查过程，发表明确意见。

**【回复】：**

#### **【发行人披露及说明】**

**（一）结合最终销售记录，补充披露相关产品的销售和使用情况，心胸外科生物补片的盈利能力显著高于同行业公司的原因**

#### **1、结合最终销售记录，补充披露相关产品的销售和使用情况**

下述楷体加粗内容已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人销售情况和主要客户”中补充披露。

#### **（六）主要产品销售和使用情况**

公司取得了 86 家主要经销商的销售记录，报告期各年，公司对上述经销商销售收入占营业收入的比例分别为 65.07%、74.69%、78.55%。

报告期内，公司对上述经销商销售神经外科生物补片、心胸外科生物补片、瓣膜成形环、人工生物心脏瓣膜（牛心包瓣）、肺动脉带瓣管道产品的数量及上述经销商对终端医院的销售数量情况如下：

单位：个、片

产品	时间	公司对经销商的销售数量	经销商对终端医院的销售数量
神经外科生物补片	2016 年度	19,366	18,623
	2017 年度	21,904	21,418
	2018 年度	21,921	21,521
心胸外科生物补片	2016 年度	16,088	13,251
	2017 年度	22,701	20,389
	2018 年度	26,000	23,912
瓣膜成形环	2016 年度	3,932	3,434
	2017 年度	4,898	4,768
	2018 年度	6,046	5,855
人工生物心脏瓣膜 (牛心包瓣)	2016 年度	-	-
	2017 年度	346	283
	2018 年度	917	835
肺动脉带瓣管道	2016 年度	-	-
	2017 年度	38	12
	2018 年度	123	108

公司产品均具备溯源路径，如发生质量问题等特殊事项时，能够及时召回相关产品、追查原因，同时便于经营者、患者等相关主体查询，符合行业主管部门的相关要求。虽公司产品均具备溯源路径，但掌握各类产品的最终使用情况，需要医院和患者的配合，且需要较大的成本，因此目前公司主要对尚在开拓期且单价较高的人工生物瓣膜（牛心包瓣）和肺动脉带瓣管道进行随访统计，具体如下：

单位：例

产品	时间	随访数量
人工生物心脏瓣膜（牛心包瓣）	2016 年度	-
	2017 年度	181
	2018 年度	556
肺动脉带瓣管道	2016 年度	-
	2017 年度	7
	2018 年度	65

## 2、心胸外科生物补片的盈利能力显著高于同行业公司原因

下述楷体加粗内容已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、经营成果分析”之“(四) 毛利和毛利率分析”中修改并补充披露。

公司心胸外科生物补片的可比产品主要为上海契斯特医疗科技公司的涤纶心脏修补材料和日本郡是株式会社的奈维补片，除公司产品外均为高分子材料产品。公司的心胸外科生物补片的适应症包括心外科先天性心脏病房、室间隔修复及胸外科胸腔镜肺减容手术中吻合钉孔的防漏气，但目前主要用于心外科房室间隔修复，在胸外科肺减容手术中应用很少，上海契斯特医疗科技公司的涤纶心脏修补材料可用于心外科房室间隔修复，日本郡是株式会社的奈维补片可用于胸外科肺减容手术。目前在心外科先天性心脏病房、室间隔修补治疗方面，主要有三种治疗方式：使用自体心包；使用高分子材料补片；使用生物补片，通过对行业专家、权威医院医生的访谈，生物补片通常较高分子材料补片具备较好的生物相容性，用于心脏房、室间隔修复的临床治疗效果更佳，因此公司心胸外科生物补片的售价更高，终端平均销售价格约为 4,500 元/片，上海契斯特医疗科技公司的涤纶心脏修补材料的终端平均销售价格约为 1,500 元/片。虽公司心胸外科生物补片与神经外科生物补片的用途不同，但两者成本结构和工艺流程相似，且上述两类产品加总后收入占比较主营业务收入占比较大，系报告期内公司主要销售收入来源，因此合并与冠昊生物、正海生物进行比较，具体如下：

证券简称	产品名称	2018 年度	2017 年度	2016 年度
冠昊生物	生物型硬脑（脊）膜补片	93.46%	92.13%	91.57%
正海生物	生物膜	94.20%	94.56%	93.83%
<b>同行业平均</b>		<b>93.59%</b>	<b>93.14%</b>	<b>92.38%</b>
佰仁医疗	外科生物补片	89.77%	88.12%	87.94%
	其中：神经外科生物补片	91.05%	89.80%	89.46%
	心胸外科生物补片	88.26%	84.80%	84.17%

备注：报告期各年，公司神经外科生物补片与心胸外科生物补片的销售收入占主营业务收入比例均在 70% 以上。

公司主要产品为动物源性植介入医疗器械，属于附加值较高的第 III 类医疗器械，报告期各年主营业务综合毛利率分别为 88.09%、89.09%、91.03%，其中神经外科生物补片和心胸外科生物补片产品的整体毛利率分别为 87.94%、88.12%、

89.77%，整体毛利略低于同行业平均水平，主要系公司神经外科生物补片产品定价略低于同行业公司，同时因适应症不同，公司心胸外科生物补片的平均售价亦低于冠昊生物和正海生物的脑膜补片产品。

**（二）结合最终销售记录，说明发行人心脏瓣膜的最终使用情况**

关于公司人工生物心脏瓣膜（牛心包瓣）的销售及最终使用情况请参见本题回复“（一）1、结合最终销售记录，补充披露相关产品的销售和使用情况”。

**【保荐机构核查过程及核查意见】**

保荐机构履行了如下核查程序：1、获取了主要经销商的分记录表，并对主要经销商及终端销售医院进行了现场走访；2、获取了报告期内发行人产品的随访记录；3、访谈了发行人实际控制人及销售负责人；4、访谈了权威医院医生及行业专家。

经核查，保荐机构认为：1、发行人关于主要产品的销售及最终使用情况的披露符合实际情况；2、发行人心胸外科生物补片用于心外科房室间隔修复的临床效果较高分子材料产品更佳，市场竞争力强，终端平均销售价格更高。

**问题 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】：

【保荐机构、发行人律师说明】

（一）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

保荐机构、发行人律师结合发行人产品使用寿命、行业认可度等情况，对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，已在本次回复意见及招股说明书中进行了修正完善，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	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
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毁损和再次换瓣的情况，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毁损和再次换瓣的情况，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、	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	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，

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

除上述调整外，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）， <b>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</b>
	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	机械瓣术后需终生抗凝，抗凝并发症会降低实际生存率，即 <b>实际使用寿命一般短于机械瓣理论使用寿命，且终身服用</b>



披露位置	修订前披露	修订后披露
	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。	<b>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。</b>
	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 <b>机械</b> 寿命一般可达 50 年以上，不考虑术后抗凝并发症的 <b>情况</b> 下终生可用；年纪较大的患者一般选择生物瓣， <b>预期使用寿命一般是</b> 15-20 年，主要考虑无需终生抗凝，生活质量较高，在 <b>生物瓣</b> 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 <b>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</b> ，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毁损风险后，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。	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毁损风险后，该指南建议： <b>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</b> ，50 岁以下的患者 <b>建议</b> 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。
	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	<b>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</b> ，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， <b>50-70 岁可以选择生物瓣或机械瓣</b> ；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
	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	<b>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</b> ，美国指南建议 70 岁以上患者

披露位置	修订前披露	修订后披露
	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	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
“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”	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。	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。
“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”	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	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
“第六节 业务与技术”之“二、（四）4、（1）2）丰富的产品布局优势”	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。	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、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， <b>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</b>	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
竞争劣势	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。 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。	-	-	-	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。 上述技术使公司产品 <b>在较年轻患者中可能具有更好的抗钙化性能</b> 。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	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

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
					出了非常好的治疗效果，目前公司正在积极推进肺动脉瓣管道产品在上海儿童医学中心等医院的进院销售。	
	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。	-	无修订	-	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、肺动脉瓣管道、瓣膜成形环等，可治疗风湿性心脏病瓣膜病患者（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。	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
	-	用来替换病变、损伤、畸形的主动脉瓣、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	-	-	用来替换病变、损伤、畸形的主动脉瓣、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 50 岁以上的风心病患者	补充了年龄信息，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	-	-	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	-	

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
	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。			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（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。	-	-	-	删除相关表述	为便于投资者理解，删除了上述冗余信息
	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。	-	-	-	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的设计以及全球范围内的临床应用积累方面较进口产品存在劣势。	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
	-	根据美国爱德华公司披露的产品信息，其目前销售的产	-	-	删除相关表述	为便于投资者理解，删除了上述

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
		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 (5.93±2.47) 仍有较大的差距:				冗余信息
	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。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。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。	-	-	-	以配位化合物-羟基铬为例, <b>其实实现原理与戊二醛交联比较</b> , 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 <b>相对稳定</b> 。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 <b>较为确切</b> 的抗钙化作用。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。	为便于投资者判断, 修订了其中的相关表述
		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: (1) 实现原理 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。 2) 有效封闭钙化的位点。...	-	-	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”。	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

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
		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“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。</p> <p>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，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外科婴幼儿的房、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>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。<b>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。</b></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外科婴幼儿的房、室间隔缺损修补以及小儿心脏发育畸</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
					形的矫治。	
	-	-	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。	-	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。	为便于投资者理解，删除了其中的冗余信息
	-	-	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，较比竞品更适合中国患者的瓣膜修复，	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膜关闭不全患者的特点而设计，更具适应性。	公司的瓣膜成形环是国内最早注册的 <b>国产</b> 产品，其依据中国瓣膜关闭不全患者的特点而设计， <b>与进口产品差异不大</b> ，	修改后的表述更加严谨、便于投资者判断
	-	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	-	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

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>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。</p>				
	-	<p>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</p>	-	-	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
		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。				
	-	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。	-	-	删除上述表述	删除冗余信息，便于投资者判断
	-	公司心胸外科生物补片产品目前行业内尚无竞争产品。	-	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。	<b>相关</b> 可比产品主要为上海契斯特医疗科技公司生产的 <b>涤纶补片</b> 以及 <b>日本郡是株式会社生产的奈维补片</b> ，类似产品还包括用于 <b>心血管修补</b> 的美国戈尔公司的 <b>聚四氟乙烯补片</b> ，但上述可比产品均为高分子材料，公司产品为动物源性植入材料。	补充了高分子材料类的竞品，修改后的表述更加严谨、便于投资者判断

保荐机构、发行人律师认为，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。

## 问题 8：关于信息披露

(1) 首轮问询问题 35，要求发行人“根据非财务信息和财务信息相互印证的信息披露要求，按照各业务收入贡献比例高低列示营业收入的分布情况”，但是发行人并未按照要求对“概览”部分的信息披露予以修改，请发行人认真核对招股说明书及问询回复，对相关信息披露予以修改，并客观、全面的描述发行人行业现状、技术、产品及市场地位；(2) 公司 2016 年获得医疗器械注册证书的牛心包瓣产品，与 2003 年注册证书对应的牛心包瓣产品，为同一产品，不存在差异，因此早期的随访数据能够验证发行人产品的技术先进性。牛心包瓣产品于 2003 年上市，累计销售 10,231 枚的描述不存在误导性陈述。请发行人说明以上累计销售产品是否包含临床试验数据，临床试验数据能否证明发行人未来市场前景及占有率情况。

### 【回复】：

#### 【发行人说明】

(一) 首轮问询问题 35，要求发行人“根据非财务信息和财务信息相互印证的信息披露要求，按照各业务收入贡献比例高低列示营业收入的分布情况”，但是发行人并未按照要求对“概览”部分的信息披露予以修改，请发行人认真核对招股说明书及问询回复，对相关信息披露予以修改，并客观、全面的描述发行人行业现状、技术、产品及市场地位

发行人认真核对了招股说明书及问询回复，对相关信息披露予以修改如下：

1、报告期内，公司主要产品收入构成情况如下：

(1) 修订前

单位：万元、%

收入类型	2018 年度		2017 年度		2016 年度	
	金额	比例	金额	比例	金额	比例
心脏瓣膜置换与修复						
其中：瓣膜成形环	1,560	14.13	1,240	13.46	991	12.64
人工生物心脏瓣膜	1,044	9.46	424	4.61	-	-
先天性心脏病植介入治疗						

其中：肺动脉带瓣管道	309	2.80	129	1.41	-	-
心胸外科生物补片	3,676	33.30	2,466	26.77	1,939	24.72
外科软组织修复						
其中：神经外科生物补片	4,326	39.19	4,850	52.66	4,811	61.32
公司当年营业收入合计	11,038	100.00	9,211	100.00	7,846	100.00

## (2) 修订后

单位：万元、%

收入类型	2018 年度		2017 年度		2016 年度	
	金额	比例	金额	比例	金额	比例
外科软组织修复	4,345	39.36	4,856	52.72	4,811	61.32
其中：神经外科生物补片	4,326	39.19	4,850	52.66	4,811	61.32
先天性心脏病植介入治疗	4,090	37.05	2,691	29.21	2,043	26.04
其中：心胸外科生物补片	3,676	33.30	2,466	26.77	1,939	24.72
肺动脉带瓣管道	309	2.80	129	1.41	-	-
心脏瓣膜置换与修复	2,604	23.59	1,664	18.07	991	12.64
其中：瓣膜成形环	1,560	14.13	1,240	13.46	991	12.64
人工生物心脏瓣膜	1,044	9.46	424	4.61	-	-
公司当年营业收入合计	11,038	100.00	9,211	100.00	7,846	100.00

2、发行人梳理了“第二节 概览”部分，为便于投资者阅读，修订调整如下：

## (1) 修订前：

**公司掌握完全自主知识产权的动物组织工程和化学改性处理关键技术**

公司通过长期的自主研发，突破了众多关键核心技术，主要包括两大类：其一为上位核心技术，即动物组织工程和化学改性处理技术，应用在所有动物源性植入医疗器械产品上；其二为产品设计与制作工艺技术，专用于个别产品或部分产品。公司部分核心技术已申请并获得发明专利保护，同时部分专有核心技术出于技术保密考虑未申请专利保护。

## 修订后：

**公司掌握具有完全自主知识产权、原创性的动物组织工程和化学改性处理关键技术**

把动物组织处理成可植入人体的材料需经过一系列复杂的组织工程和化学改性处理过程，涉及多学科交叉研究，技术需经长期临床实践检验，更新换代

周期较长。这一技术最初发展于上世纪 60 年代人工生物心脏瓣膜的研发与应用，美国爱德华公司运用 Alain Carpentier 医生的戊二醛交联胶原蛋白游离氨基的化学改性技术开发出第一个人工生物心脏瓣膜——猪主动脉瓣。以戊二醛交联胶原蛋白游离氨基至今仍是主流技术路线，美国爱德华公司最新第三代 ThermaFix 技术即是 Alain Carpentier 于 2007 年改进并沿用至今的戊二醛交联胶原蛋白游离氨基的化学改性技术。

与美国爱德华公司的技术路线不同，自 1992 年人工合成羟基铬配位化合物 (Hydroxyl Chromium, HC)，经过多年不懈的探索与实践，公司创立者金磊博士原创性地掌握了以配位化合物交联胶原蛋白游离羧基的动物组织工程和化学改性处理技术并进行改进完善，于 2003 年成功推出国内首个注册的人工生物心脏瓣膜——牛心包瓣产品，至今已临床应用超过 15 年，累计植入超过 10,000 枚。

(2) 修订前：

公司创立者致力于动物组织工程和化学改性处理技术的研究以及人工生物心脏瓣膜研发、应用的传承与积累

公司创立者金磊博士 1988 年起师从我国著名心脏外科专家朱晓东院士，曾参加国家七五科技攻关课题《人工心脏瓣膜性能改进研究》（1986-1990），作为国家八五科技攻关项目《新型生物心脏瓣膜的研制与临床应用》（1991-1995）的主要成员，负责新型牛心包生物瓣的研制，1994 年被中国医学科学院心血管病研究所破格晋升为研究员/教授，1995 年赴美国国立卫生研究院（NIH/NIEHS）深造，3 年后就职于美国俄克拉荷马医学研究所（OMRF, Senior Scientist），2001 年回国创业，致力于人工生物心脏瓣膜的产业化。金磊博士作为课题负责人承担并完成“人工生物心脏瓣膜抗钙化的研究”的国家自然科学基金项目，于 1997 年荣获国家技术发明三等奖，于 2016 年入选国家“万人计划”科技创业领军人才，曾获评北京优秀创业企业家、2017 年“北京影响力”最具影响力十大企业家。

修订后：

公司已形成多学科交叉、复合型、强有力的研发团队和高效的研发体系，

## 为平台化的产品开发提供有力支持

公司创立者金磊博士 1988 年起师从我国著名心脏外科专家朱晓东院士，曾参加国家七五科技攻关课题《人工心脏瓣膜性能改进研究》（1986-1990），作为国家八五科技攻关项目《新型生物心脏瓣膜的研制与临床应用》（1991-1995）的主要成员，负责新型牛心包生物瓣的研制，专注于人工生物心脏瓣膜及动物源性植入材料研究已逾 30 年；首席技术官吴嘉博士毕业于清华大学，在清华大学学习及工作期间（1997-2004）师从我国著名生物医学工程专家席葆树教授，开始生物流体力学领域的研究，长期从事人工心脏瓣膜的体外检测评价工作，在血液动力学和流体力学方面具有深厚的积累；副总经理李丽艳女士为临床医学专业，自 2001 年至今长期从事产品生产和研发试制工作，迄今已超过 15 年，具有丰富的动物源性植入材料处理和人工生物心脏瓣膜的制作经验。截止目前，公司已经形成了结构合理、梯队分明的研发团队，在研产品多达 13 项，有 5 个在研产品已完成临床试验，充分证明了公司研发团队的研发实力和研发效率，为形成系列化、平台化的产品结构提供有力支撑。

### （3）修订前：

公司研发技术已转化为动物源性植介入医疗器械，并形成产业化

修订后：

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

### （4）修订前：

公司共有 5 项产品填补了国内空白，截至目前主要产品竞品较少

修订后：

公司已获准注册Ⅲ类医疗器械 10 项，共有 5 项产品填补了国内空白，部分核心产品竞品较少

### （5）修订前：

公司主要产品已应用于国内知名三甲医院

修订后：

公司主要产品已应用于国内知名三甲医院，鉴于公司部分产品尚处于发展的早期阶段，产品收入规模较小

……

公司尚处于发展的早期阶段，虽整体收入规模有限，但公司平台化的优势逐渐显现，产品结构更加均衡。部分核心产品如牛心包瓣、肺动脉带瓣管道于 2016 年重新注册或首次注册，已初步得到业内认可，目前尚处于市场推广阶段，报告期内收入增长较快；市场拓展相对成熟的心胸外科生物补片、瓣膜成形环产品的收入持续稳步增长；神经外科生物补片收入基本保持稳定，但随着公司其它核心产品收入的不断提升，占营业收入比例逐年下降，报告期各年占营业收入比重分别为 61.32%、52.66%、39.19%。

## 2、关于心胸外科生物补片的市场现状

修订前：

心胸外科生物补片于 2005 年 1 月注册上市，大组（10 余万例）长期（15 年来）应用于婴幼儿、青少年及成人各年龄段心脏及大血管病等患外科手术植入用于各类的各类患者组织缺损修复或病变组织替代，仅 2018 年用于心外科组织缺损修复或病变组织替代达 2.7 万例。

修订后：

心胸外科生物补片于 2005 年 1 月注册上市，大组（10 余万例）长期（15 年来）应用于婴幼儿、青少年及成人各年龄段心脏及大血管病等患外科手术植入用于各类的各类患者组织缺损修复或病变组织替代，仅 2018 年销量达 3.2 万片。

3、更新了肺动脉带瓣管道的市场前景及容量信息，更新了上海儿童医学中心 128 例肺动脉带瓣管道来源于临床试验及临床研究应用、尚未入院销售的情况，详见本问询问题 4 相关回复；

4、更新了公司心胸外科生物补片产品与竞争产品间科学优势和治疗优势的比较，详见本问询问题 5 相关回复；



5、全面更新了关于产品使用寿命、产品竞争优势等信息，详见本问询问题 7 的相关回复。

(二) 公司 2016 年获得医疗器械注册证书的牛心包瓣产品，与 2003 年注册证书对应的牛心包瓣产品，为同一产品，不存在差异，因此早期的随访数据能够验证发行人产品的技术先进性。牛心包瓣产品于 2003 年上市，累计销售 10,231 枚的描述不存在误导性陈述。请发行人说明以上累计销售产品是否包含临床试验数据，临床试验数据能否证明发行人未来市场前景及占有率情况

发行人牛心包瓣产品于 2003 年获得注册上市，统计累计销售产品数量为自 2003 年获准上市以来的销售数据，不包含产品注册前的临床试验数据。此外，临床试验数据不能直接证明发行人未来市场前景及占有率情况，产品的未来市场前景和占有率情况，既需要临床应用数据的支持，也与目标患者数量及适应症、市场推广、市场竞争情况等密切相关。

#### 问题 9：关于长春佰奥辅仁

截至 2019 年 4 月 30 日，发行人累计支付 3,931 万元，无偿提供资金支持长春佰奥辅仁。

请发行人补充说明无偿提供资金支持的具体用途，是否存在资金占用。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

**【回复】：**

**【发行人说明】**

长春佰奥辅仁为公司控股子公司，注册资金为 200 万元，其中公司持有长春佰奥辅仁 90%的股权，长春皓月持有长春佰奥辅仁 10%的股权。

截至 2019 年 4 月 30 日，公司累计以无偿借款的方式提供 3,931 万元支持长春佰奥辅仁发展，其中 3,789.30 万元用于购置土地、综合生产车间建设及其内部设施完善，141.70 万元用于其他日常开支。该综合生产车间于 2016 年基本建成。

公司提供给长春佰奥辅仁资金的具体用途明细如下：

单位：万元

房屋建筑物	2,953.77
其中：建筑工程	2,481.05
安装工程	122.98
装饰工程	169.50
消防工程	109.09
咨询、设计、测绘及监理	71.16
机器设备及其他	426.15
购置土地款项	409.37
<b>小计</b>	<b>3,789.30</b>
职工薪酬及其他日常开支	141.70
<b>合计</b>	<b>3,931.00</b>

综上，公司无偿向长春佰奥辅仁提供资金支持的具体用途为厂房及办公楼建设，长春佰奥辅仁为公司控股 90%的子公司，公司向其提供资金支持所形成的的固定资产、无形资产属于公司控制的资产，不存在资金被占用的情形。

#### 【保荐机构、申报会计师核查过程及核查意见】

保荐机构、申报会计师履行了如下核查程序：1、获取发行人提供给长春佰奥辅仁的银行回单等原始单据，检查发行人提供给长春佰奥辅仁资金的真实性和准确性；2、获取长春佰奥辅仁的银行流水，检查长春佰奥辅仁用于厂房建设支出款项的真实性；3、获取长春佰奥辅仁建造厂房的施工合同，发票及付款凭证等原始单据，检查长春佰奥辅仁厂房建造支出金额的真实性；4、获取长春佰奥辅仁与长春市国土资源局签订的《国有建设用地使用权出让合同》，查看长春佰奥辅仁土地使用权属证书原件；6、抽取样本核查电费、工资及其他支出付款凭证等原始单据。

经核查，保荐机构、申报会计师认为：发行人补充说明的内容与实际工作情况一致，长春佰奥辅仁为发行人控股 90%的子公司，发行人向长春佰奥辅仁提供资金支持所形成的固定资产、无形资产属于发行人控制的资产，不存在资金被占用的情形。

#### 问题 10：关于温宁的相关专利

发行人回复说明，温宁的相关专利对发行人收入、利润不产生贡献。

请发行人补充披露：受让相关专利的必要性及合理性；Nycomed amersham 及相关公司在温宁任职期间具体从事的业务、主要研究专利，及主要产品，及

其与发行人专利技术的和主要产品的关系，说明被 GE Healthcare 以 5.7 亿收购的过程中，是否涉及发行人的各类产品，是否涉及发行人的相关技术。

请保荐机构结合对行业专家、主要从业人员的具体核查过程和核查意见，进一步说明发行人关于温宁有关技术、产品形成过程的披露，以及对发行人生产经营不产生贡献的披露是否准确。

**【回复】：**

**【发行人披露】**

下述楷体加粗内容已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、发行人的主要固定资产及无形资产等资源要素”之“（三）主要无形资产情况”之“3、专利”之“4）受让自温宁和金磊的 9 项发明专利的情况”中补充披露。

（一）受让相关专利的必要性及合理性

⑤受让相关专利的必要性及合理性

温宁研发的“人工心脏支架瓣膜的输放装置”、“人工心脏支架瓣膜”等 9 项专利及对应的产品与发行人现有技术及产品均不同。温宁将前述 9 项技术向国家知识产权局提交专利申请资料后，因前述专利商业化前景不明确，温宁经朋友介绍认识金磊并讨论合作事宜，经双方协商，金磊愿意承担前述专利后续申请及维持费用，温宁同意将金磊列为前述专利的共同所有权人，即温宁和金磊共同享有前述专利的权益。前述 9 项专利授权后的专利维持费用一直为金磊缴纳，考虑到上述专利形成商业化还需较大投入，且温宁已无意在相关领域创业，鉴于终止该 9 项专利较为可惜，金磊考虑可以在未来合适时机利用前述专利研发相关产品，温宁与金磊经协商，双方于 2017 年 8 月将共有的前述 9 项专利无偿转让给公司。公司受让温宁研发的相关专利具有必要性及合理性。

（二）Nycomed amersham 及相关公司在温宁任职期间具体从事的业务、主要研究专利，及主要产品，及其与发行人专利技术的和主要产品的关系，说明被 GE Healthcare 以 5.7 亿收购的过程中，是否涉及发行人的各类产品，是否涉及发行人的相关技术

③温宁曾任职企业在其任职期间具体从事的业务、主要研究专利、主要产

品及其与发行人专利技术和主要产品的关系，相关专利是否属于职务发明，是否存在侵权情形，是否构成公司的技术存在纠纷或潜在纠纷

温宁申请“人工心脏支架瓣膜的输放装置”、“人工心脏支架瓣膜”等9项专利的时间为2005年11月至2006年10月。温宁在此期间之前任职的单位为Nycomed amersham medical systems和LP公司。Nycomed amersham medical systems当时是Nycomed amersham的子公司，主要产品为冠脉支架和导管，该公司由于经营不善，现在无法查询到相关公开资料。Nycomed amersham在温宁任职期间主要从事的业务为研发及生产疾病检测产品，主要产品是放射科造影剂，主要研究的专利为与放射科造影剂相关的技术，该公司后被GE Healthcare收购。LP公司在温宁任职期间主要、销售生产乳房植入体，主要产品是乳房植入体，主要研究的专利为与乳房植入体相关的技术，后经营不善关闭。Nycomed amersham medical systems和LP公司的主要产品与温宁、金磊转让给公司9项专利技术均不同。

根据在互联网的查询，GE Healthcare系一家在医学成像、软件和信息技术、患者监护和诊断、药物研发、生物制药技术、卓越运营解决方案等多个领域，助力专业医务人员为患者提供优质的医疗服务的企业，主要产品有超声、介入X射线造影系统（DSA）、资产云管家（APM）、生命科学、对比剂、麻醉机、计算机断层扫描（CT）、磁共振成像（MRI）、乳腺X线摄影、母婴产品、分子成像、核医学、患者监护、PET-CT、PET-放射性药物制备解决、放射成像、呼吸机等，其于2003年收购Nycomed amersham。GE Healthcare认为Nycomed amersham可以为其影像诊断及医疗服务业务带来新的技术平台，收购不涉及公司的各类产品，亦不涉及公司的相关技术。

#### 【保荐机构核查并说明】

##### 1、发行人关于温宁有关技术、产品形成过程的披露是否准确

保荐机构就温宁有关技术、产品形成过程相关问题访谈了行业专家；查阅了该9项专利的主要内容；并对温宁当面访谈、微信沟通，了解温宁曾任职企业的主营业务、产品、技术及该9项专利技术的研发过程和投入情况。

温宁曾为骨科医生，拥有医疗和工程双学位，基于过往工作和学习经历及其对冠状动脉导管支架技术的兴趣，温宁凭借个人积累，利用个人资金购置设备、材料，并利用业余时间独立取得上述专利。温宁申请专利前所任职公司主要产品与其 9 项专利所对应介入瓣产品不存在相同或相似的情况，且该九项专利均为介入瓣产品的具体产品结构和工艺实现的下位个性化技术，专利所涉及技术离形成产品最终商业化还需较大投入。

经核查，保荐机构认为发行人关于温宁有关技术、产品形成过程的披露准确。

## 2、温宁有关技术、产品对发行人生产经营不产生贡献的披露是否准确

保荐机构查阅了温宁有关 9 项专利的具体内容，专利的摘要内容显示其均为与介入瓣相关的专利，具体情况如下：

序号	专利名称	专利说明中的摘要内容
1	人工心脏支架瓣膜的输放装置	本发明提供了一种人工生物心脏支架瓣膜的 <b>输放装置</b> .....
2	人工心脏支架瓣膜	.....本发明的支架瓣膜形状、结构和功能更加优化；可 <b>径向压缩在介入装置帮助下准确输送到位</b> .....
3	带舌状结构的支架瓣膜及其支架的编织方法	.....支架瓣膜在植入时，内层支架体和外层舌状结构分别与 <b>输放装置</b> 上独立的支架拉线-锁丝系统配合.....
4	带径向突出结构的支架瓣膜及其支架的编织方法	.....组成径向突出结构的编织线之间可以滑动，使支架瓣膜，包括径向突出结构可以 <b>径向压缩</b> .....
5	自扩型支架柔性连接环压紧机构	一种 <b>自扩型</b> 支架收线压紧机构，包括用于 <b>组成输放系统的内管和锁丝</b> .....
6	自扩型支架收线压紧机构	一种 <b>自扩型</b> 支架柔性连接环压紧机构，包括用于 <b>组成输放系统的内管和锁丝</b> .....
7	自扩型支架轴向拉线张紧机构	一种 <b>自扩型</b> 支架轴向拉线张紧机构，它包括用于 <b>组成输放系统的内管</b> .....
8	支架与生物瓣膜编织成一体支架瓣膜及其制作方法	.....其特点是，构成瓣叶和覆膜的动物瓣膜被构成 <b>自扩型编制</b> 支架的编织线穿过编制在支架体内.....
9	带内层舌状结构的支架瓣膜及其支架的编织方法	一种带内层舌状结构的支架瓣膜，包括一个可以 <b>径向变形</b> 的管形网状支架本体以及瓣叶和覆膜，还包括连接在支架本体内侧的内层舌状结构.....

保荐机构就上述 9 项专利的具体内容访谈了行业专家，经行业专家确认，该 9 项专利均为介入瓣相关专利，而发行人主要产品为外科生物补片、瓣膜成形环、涤纶补片、房缺封堵器、动脉导管未闭封堵器、心血管病封堵器输送系

统、人工生物心脏瓣膜（外科瓣）、生物疝补片、肺动脉带瓣管道，发行人产品不包含介入瓣。

保荐机构同时核查了发行人设立至今取得的产品注册证及销售产品情况，未发现有取得介入瓣产品注册证及销售介入瓣产品的情况。

经核查，保荐机构认为该 9 项专利对发行人生产经营不产生贡献的披露准确。

#### 问题 11：关于审计报告截止日后的主要财务数据

根据《关于财务信息披露有关事项的通知》，请发行人补充提供 2019 年第一季度经审阅的财务报告，并在招股说明书中补充披露半年度财务预测数据。

**【回复】：**

#### **【发行人披露】**

公司已按照《关于财务信息披露有关事项的通知》在招股说明书中补充披露了 2019 年第一季度经审阅的财务数据及 2019 年半年度财务预测数据，并同步提交了 2019 年第一季度经审阅的财务报告。

下述楷体加粗内容已在招股说明书“重大事项提示”中补充披露。

#### **六、财务报告审计截止日后主要财务数据及经营情况**

公司财务报告审计截止日为 2018 年公司财务报告审计截止日为 2018 年 12 月 31 日。致同会计师事务所对公司 2019 年第一季度的财务报表，包括 2019 年 3 月 31 日的合并及母公司资产负债表，2019 年 1-3 月的合并及母公司利润表、合并及母公司现金流量表以及财务报表附注进行了审阅，并出具了“致同专字（2019）第 110ZA5770 号”审阅报告。

公司董事会、监事会及全体董事、监事、高级管理人员已对公司 2019 年第一季度未经审计的财务报表进行了认真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、主管会计工作的负责人及会计机构负责人已对公司 2019 年第一季度未经审计的财务报表进行了认真审阅并出具专项声明，保证该等财务报表的真实、准确、完整。

根据致同会计师事务所出具的“致同专字（2019）第 110ZA5770 号”审阅报告，截至 2019 年 3 月 31 日，公司总资产 22,156.70 万元，净资产 20,900.19 万元。2019 年 1-3 月，公司实现营业收入 3,141.69 万元，相比上年同期增加 37.28%；实现归属母公司所有者的净利润 1,301.35 万元，相比上年同期增加 44.86%；实现扣除非经常损益后归属于母公司所有者的净利润 1,294.19 万元，相比上年同期增加 44.74%。

财务报告审计截止日至本招股说明书签署日，公司主要经营状况正常。公司经营模式，业务开展情况，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未发生重大变化。

公司已在本招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务报告审计截止日后主要财务信息及经营情况”中披露财务报告审计截止日后的财务信息及经营情况。

#### 七、2019 年 1-6 月业绩预测

公司合理预计 2019 年 1-6 月可实现的营业收入的区间为 6,863.08 万元至 6,938.08 万元，与上年同期收入 5,159.20 万元相比，增长 33.03%至 34.48%；预计 2019 年 1-6 月归属于母公司股东净利润区间为 2,948.22 万元至 2,998.22 万元，与上年同期归属于母公司股东净利润 2,322.83 万元相比，增长 26.92%至 29.08%；预计 2019 年 1-6 月扣除非经常损益后归属于母公司股东净利润区间为 2,836.88 万元至 2,886.88 万元，与上年同期扣除非经常损益后归属于母公司股东净利润 2,269.78 万元相比，增长 24.98%至 27.19%。

前述 2019 年 1-6 月业绩情况系公司财务部门初步测算数据，不构成公司的盈利预测或业绩承诺。

下述楷体加粗内容已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”中补充披露。

#### 十六、财务报告审计截止日后主要财务信息及经营情况

##### （一）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。致同会计师事务所对公司 2019 年第一季度的财务报表，包括 2019 年 3 月 31 日的合并及母公司资产负债表，2019 年 1-3 月的合并及母公司利润表、合并及母公司现金流量表以及财务报表附注进行了审阅，并出具了“致同专字(2019)第 110ZA5770 号”审阅报告，致同会计师事务所发表了如下意见：

“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佰仁医疗公司的财务状况、经营成果和现金流量。”

## (二) 发行人的专项声明

公司董事会、监事会及全体董事、监事、高级管理人员已对公司 2019 年第一季度未经审计的财务报表进行了认真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、主管会计工作的负责人及会计机构负责人已对公司 2019 年第一季度未经审计的财务报表进行了认真审阅并出具专项声明，保证该等财务报表的真实、准确、完整。

## (三) 审计截止日后主要财务信息

公司 2019 年第一季度合并财务报表（未经审计，但已经致同会计师事务所审阅）的主要财务数据如下：

单位：万元

项目	2019 年 3 月 31 日	2018 年 12 月 31 日	变动率
总资产	22,156.70	21,004.89	5.48%
所有者权益	20,900.19	19,603.90	6.61%
项目	2019 年 1-3 月	2018 年 1-3 月	变动率
营业收入	3,141.69	2,288.54	37.28%
营业利润	1,537.55	1,062.01	44.78%
利润总额	1,537.55	1,061.99	44.78%
净利润	1,296.29	891.53	45.40%
归属于母公司所有者的净利润	1,301.35	898.37	44.86%
扣除非经常损益后归属于母公司所有者的净利润	1,294.19	894.14	44.74%



经营活动产生的现金流量净额	1,145.65	847.95	35.11%
---------------	----------	--------	--------

公司 2019 年第一季度非经常性损益的主要项目和金额如下：

金额：万元

项目	2019 年 1-3 月	2018 年 1-3 月
非流动性资产处置损益	3.15	-
计入当期损益的政府补助（与公司正常经营业务密切相关，符合国家政策规定、按照一定标准定额或定量持续享受的政府补助除外）	-	5.00
委托他人投资或管理资产的损益	5.27	-
单独进行减值测试的应收款项减值准备转回	-	-
除上述各项之外的其他营业外收入和支出	-	-0.03
股份支付	-	-
非经常性损益总额	8.43	4.97
减：非经常性损益的所得税影响数	1.26	0.75
非经常性损益净额	7.16	4.43
减：归属于少数股东的非经常性损益净影响数（税后）	-	-
归属于公司普通股股东的非经常性损益	7.16	4.43

#### （四）财务报表变动分析

公司营业收入保持较快增长，2019 年 1-3 月营业收入为 3,141.69 万元，较上年同期增加 853.15 万元，增长 37.28%。受益于动物源性植介入医疗器械行业的快速发展、市场对公司产品的认可及公司销售管理团队的优化等因素，外科软组织修复、先天性心脏病植（介）入治疗、心脏瓣膜置换与修复治疗三大类产品均实现了较快的收入增长。

2019 年 1-3 月，公司实现营业利润 1,537.55 万元，同比增长 44.78%；实现归属母公司股东的净利润 1,301.35 万元，同比增长 44.86%；实现扣除非经常损益后归属于母公司所有者的净利润 1,294.19 万元，同比增长 44.74%。

2019 年 1-3 月，公司经营活动产生的现金流量净额为 1,145.65 万元，同比增长 35.11%，主要系 2019 年 1-3 月公司的业务规模扩大，销售商品收到的现金增加。

2019 年 1-3 月，归属于公司普通股股东的非经常性损益为 7.16 万元，非经常性损益对公司经营业绩不构成重大影响。

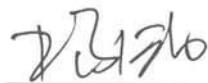
（本页无正文，为《关于北京佰仁医疗科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件第四轮审核问询函的回复》之盖章页）



## 保荐人（主承销商）声明

本人已认真阅读北京佰仁医疗科技股份有限公司本次审核问询函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。

保荐代表人：



杨涛



王水兵

总经理：



岳克胜

国信证券股份有限公司

2019年7月15日