

厦门特宝生物工程股份有限公司

Xiamen Amoytop Biotech Co., Ltd.

(厦门市海沧新阳工业区翁角路 330 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 审核中心意见落实函的回复

保荐人（主承销商）



(四川省成都市青羊区东城根上街 95 号)

上海证券交易所:

根据贵所于 2019 年 10 月 20 日出具的上证科审（审核）〔2019〕647 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的审核中心意见落实函》（以下简称“审核中心意见落实函”）的要求，国金证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）作为厦门特宝生物工程股份有限公司（以下简称“特宝生物”、“发行人”或“公司”）首次公开发行股票并在科创板上市的保荐机构（主承销商），会同发行人及发行人律师国浩律师（深圳）事务所（以下简称“发行人律师”）和申报会计师致同会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等相关各方，本着勤勉尽责、诚实守信的原则，就审核中心意见落实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%。

问题 1

请发行人按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的规定，全面梳理“重大事项提示”各项内容，突出重大性，增强针对性，并补充以下事项：（1）公司主要产品聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液（“派格宾”）在丙肝治疗方面不具备优势，且聚乙二醇干扰素 α 类药物在我国慢性乙肝抗病毒用药市场份额显著小于核苷（酸）类药物；（2）特尔立、特尔津、特尔康三项药品上市时间较早、当前市场竞争激烈；（3）公司重点推进的 γ 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子、 γ 型聚乙二醇重组人促红素及 γ 型聚乙二醇重组人生长激素在研项目均已有同类产品在国内获批上市，未来市场竞争激烈；（4）公司对北京键凯授予的专利独占实施许可权存在依赖。

回复：

发行人在招股书“重大事项提示”中补充披露以下内容：

“二、公司产品的市场情况

（一）公司主要产品聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液（“派格宾”）在丙肝治疗方面不具备优势，且聚乙二醇干扰素 α 类药物在我国慢性乙肝抗病毒用药市场份额显著小于核苷（酸）类药物

发行人主要产品聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液（“派格宾”）在慢性丙肝治疗方面不具备优势，目前主要用于慢性乙肝治疗。在慢性乙肝治疗领域，抗病毒治疗药物主要包括核苷（酸）类药物和干扰素，2017 年核苷（酸）类药物在抗病毒药物整体市场份额占比为 84.90%，聚乙二醇干扰素 α 市场份额占比为 7.38%，其余为短效干扰素。聚乙二醇干扰素 α 类药物在我国慢性乙肝抗病毒用药市场份额显著小于核苷（酸）类药物，未来派格宾的销售收入增长需依赖以临床治愈为目标的联合治疗方案的不断深化：

1、慢性乙肝现有的治疗方案主要以两种药物单独治疗为主，其中核苷（酸）类药物以实现患者基本的治疗终点（即控制病毒复制水平）为主要目标，聚乙二醇干扰素 α 以实现更高的治疗终点（包括实现安全停药，实现 e 抗原血清学转换和临床治愈）为主要目标。由于核苷（酸）类药物为口服用药、不良反应较少且产品单价较低，目前在临床一线应用更为广泛，市场份额占比显著大于聚乙二醇干扰素 α 。此外，随着以 4+7 为代表的带量采购模式在各省、直辖市、自治区的

实施，核苷（酸）类仿制药大幅降价，平均降幅超过 90%，目前 1 年的治疗费用约在 200 元左右，显著低于聚乙二醇干扰素 α 相同周期下的治疗费用。尽管**两类药物的治疗目标存在着较大差异**，核苷（酸）类仿制药物大幅降价可能导致部分原希望追求安全停药或更高治疗目标的患者考虑到用药成本和便利性后，放弃选择聚乙二醇干扰素 α 进行抗病毒治疗。

2、近年来一系列前沿研究表明与单药治疗相比，**两类药物联合治疗方案可以较大幅度提高患者的临床治愈水平**，特别是针对部分优势患者治疗效果更为显著。在此基础上，我国《慢性乙肝防治指南》（2019 年版征求意见稿）已将临床治愈作为一线治疗中追求的核心治疗终点，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。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，在我国防治指南（2019 年版征求意见稿）中，明确了联合方案实现优势患者临床治愈方面具有优势，但也提出现有联合治疗的基线条件、疗程以及持久应答等需进一步研究，尚未将联合治疗方案列入推荐意见，联合治疗方案亦未作为推荐方案写入国外的防治指南中。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。

发行人在慢性乙肝临床治愈研究领域持续投入，并于 2019 年获批开展以乙肝临床治愈为治疗目标的确证性临床试验；该临床试验以派格宾为核心，试验设计融入了相关权威专家及发行人及多年来在追求慢性乙肝临床治愈探索性研究过程中的治疗理念和方式。未来期间，派格宾销售的持续增长需依赖以临床治愈为目标的联合治疗方案的不断深化，但若慢性乙肝临床治愈理念深入速度不及预期，或联合治疗方案的循证医学证据质量和数量不及预期，或者临床医生或慢性乙肝患者对于临床治愈和联合治疗的认知深度和速度不及预期、临床医生对于如何通过有效诊疗手段实现临床治愈的理解和应用情况不及预期等，均可能导致长效干扰素市场规模无法持续增长，甚至让更多患者趋向选择核苷（酸）类药物，使长效干扰素市场规模持续下降，影响公司派格宾产品的销售。

（二）特尔立、特尔津、特尔康三项药品上市时间较早，当前市场竞争激烈

除派格宾外，公司现有的可上市销售的其他三项药物特尔立、特尔津、特尔

康上市时间分别为 1997 年、1999 年和 2005 年，上市时间较早。目前，特尔立、特尔津和特尔康均为国内各细分药物领域市场占有率前三的品种，但由于国内已有多款同类药物获批上市，市场竞争较为激烈，若未来上述药物在各省（自治区、直辖市）集中采购招投标中落标或中标价格下降，可能导致发行人的销售收入及净利润出现下降。

（三）公司重点推进在研临床项目均已有同类产品在国内获批上市，未来市场竞争激烈

未来一段期间，发行人将重点推进 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）、Y 型聚乙二醇重组人促红素（YPEG-EPO）及 Y 型聚乙二醇重组人生长激素（YPEG-GH）三类药物的临床试验进展。在各药物所在的细分市场中，已有同类产品在国内获批上市，包括长效重组人粒细胞刺激因子（新瑞白（齐鲁制药）、津优力（石药百克）、艾多（恒瑞医药）、长效重组人生长激素（金赛增（长春金赛）和长效重组人促红素（Mircera（罗氏））等。YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 在药物结构、核心指标上与现有药物存在一定差异，部分指标可能优于现有已上市药物，且均为生物制品国家 1 类新药。尽管如此，由于已有同类产品在国内获批上市，YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 获批上市后将面临国内或者国外药物的竞争，上述药物上市后将可能面临较为激烈的市场竞争。

三、发行人对北京键凯授予的专利独占实施许可权存在依赖

发行人在聚乙二醇蛋白质长效药物领域有 5 个聚乙二醇蛋白质长效药物获准开展临床研究，其中派格宾已获批上市。在上述药物的研发过程中，发行人获取了北京键凯在“具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物”的专利使用许可。在此基础上，发行人独立实施聚乙二醇重组蛋白质药物的修饰技术、纯化制备工艺技术、质控方法和标准及体系的开发、并独立拥有上述药物修饰位点结构和制备方法的全球专利，但由于北京键凯上述专利中的 Y 型聚乙二醇（YPEG）结构对发行人取得现有的长效重组蛋白质药物的结构专利具有重要意义，因此，发行人对北京键凯授予的专利独占实施许可权存在着依赖。”

问题 2

请发行人进一步补充说明：**(1) 公司实际控制人中杨英与兰春发生意见不一致时的解决机制、依据及是否影响公司控制权稳定；(2) 北京键凯及其股东、实际控制人与发行人及其实际控制人是否存在关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。**

请保荐机构和发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

(1) 公司实际控制人中杨英与兰春发生意见不一致时的解决机制、依据及是否影响公司控制权稳定；

2019年10月20日，杨英、兰春和孙黎签订了《一致行动协议之补充协议（二）》。约定本协议履行期间，各方应就本协议的履行事项进行充分的协商，在行使权利和履行职责方面形成一致意见，并采取一致行动。如各方在遵循诚实信用原则的前提下，经最大努力充分协商、讨论后，各方的意见仍不一致，应以杨英、兰春的意见为准。如杨英、兰春两人之间存在意见分歧，应以杨英的意见为准。

公司实际控制人中杨英与兰春发生意见不一致时最终以杨英的意见为准，上述补充协议，进一步稳定公司的控制权，不影响公司控制权的稳定。

保荐机构和发行人律师经核查认为，公司实际控制人中杨英与兰春发生意见不一致时的解决机制、依据已经明确，不影响公司控制权稳定。

(2) 北京键凯及其股东、实际控制人与发行人及其实际控制人是否存在关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

北京键凯及其股东、实际控制人与发行人及其实际控制人不存在关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

为核查北京键凯及其股东、实际控制人与发行人及其实际控制人是否存在关联关系、委托持股、信托持股及其他利益输送安排，保荐机构和发行人律师履行了以下核查程序：

(一) 取得北京键凯的股东名册，对北京键凯的董事会秘书进行访谈，了解北京键凯的高级管理人员名单和实际控制人的认定情况；

(二) 实地走访北京键凯；取得北京键凯出具的与发行人及其实际控制人不存在关联关系、股权权益关系及其他利益安排的确认函；

(三) 在国家企业信用信息公示系统、企查查、天眼查等网站查询北京键凯及其股东、实际控制人、董事、监事、总经理信息，核实其是否与发行人的关联方重合；

(四) 查阅发行人及其子公司伯赛基因的工商档案、发行人股东、董事、监事及高级管理人员出具的关联方调查问卷、确认函；

(五) 查阅发行人的股东名册、股权托管记录，核实发行人股东与北京键凯及其股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员是否存在重合；

(六) 查阅了发行人与北京键凯签署的合同，核实是否存在委托持股、信托持股及其他利益输送安排的相关内容；

(七) 取得发行人及其实际控制人出具的与北京键凯及其股东、实际控制人不存在关联关系、委托持股、信托持股及其他利益输送安排的确认函。

经核查，不存在发行人的关联方担任北京键凯股东、董事、监事、高级管理人员或者对北京键凯实施控制的情形，也不存在北京键凯的关联方担任发行人股东、董事、监事、高级管理人员或者对发行人实施控制的情形。

北京键凯与发行人之间不存在委托持股、信托持股及其他利益输送安排的条款，合同项下的交易真实、价格公允。

综上所述，保荐机构和发行人律师认为，北京键凯及其股东、实际控制人与发行人及其实际控制人不存在关联关系，亦不存在委托持股、信托持股及其他利益输送安排。

（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审核中心意见落实函的回复》之签章页）



厦门特宝生物工程股份有限公司

2019年 10月 21 日

国金证券股份有限公司董事长声明

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

董事长：



冉云



国金证券股份有限公司

2019年10月21日