

IVD 行业相关实务问题——以癌症早筛赛道为例（二）

在前文《IVD 行业相关实务问题——以癌症早筛赛道为例》（一）中，我们阐述了目前广受关注的癌症早筛赛道下的商业化路径以及不同商业化模式下的合规要点。本文将在前文的基础上，结合“中国癌症早筛第一股”诺辉健康（6606.HK）IPO 和香港上市的公开披露信息，对癌症早筛企业对接私募股权投融资市场和境内外资本市场过程的一些注意点开展进一步论述，其中包括 VIE 结构的搭建以及人类遗传资源管理等内容。

一、涉及到基因技术的癌症早筛行业是否需要搭建 VIE 结构

目前癌症早筛企业几乎都将基因诊断作为行业特色。然而，“人体基因诊断与治疗技术开发和应用”属于国家发改委和商务部共同颁布的《外商投资准入特别管理措施（负面清单）（2020 年版）》（以下简称“《负面清单》”）中明文禁止外商投资的领域。该领域投资是否可以采用 VIE 架构等问题，已成为关注热点。

总体而言，美国证监会对 VIE 架构的态度比香港联交所较为宽松，总体上以“披露”要求为主，不会对 VIE 架构本身的适用范围和中国法律顾问的法律意见书作过高的审核要求。与此形成对比的是，香港联交所对 VIE 架构的审查态度较为严苛，招股书中的“概要”、“风险因素”和“合约安排”等章节都需要对 VIE 架构的适用和合规性问题予以明确阐述。香港联交所关于 VIE 架构审核的规范性文件主要为 HKEx LISTING DECISION（HKEx—LD43—3）（以下简称“VIE 架构

指引”），该指引首次发布于 2005 年，随后数易其稿，目前已总共经历过 9 次更新，最近一次更新是在 2018 年 4 月¹。最近的这次修订主要集中在重申“Narrowly Tailored”原则的适用标准以及《中华人民共和国外国投资法》涉及的应对措施、风险披露等相关事项。

VIE 架构指引明确了以下“Narrowly Tailored”原则的适用原则，即：（1）VIE 架构应被严格限制用于外资持股比例存在限制的情形；以及（2）对于外资在其他非持股权利方面的限制规则（例如对外方投资形式的限制、对外方在某些行业的投资须具备相关资质的要求），香港联交所要求上市申请人须在交 A1 前合理评估所有需要适用的中国法律规则并已采取了一切合理步骤，并且要求中国法律顾问对此发表意见。

进一步说，香港联交所对于并非 100%禁止外资准入的行业（例如增值电信业务这种已允许一定比例的外资进入的行业）采取尤为审慎的态度。若外国投资人实际持有的 VIE 主体股权比法律所允许的外资比例低，则原则上香港联交所希望看到上市申请人已努力使外方在 VIE 持股主体中持有中国法律所允许的最大程度的股权权益，且中介机构需配合上市申请人完成该等持股交易的努力尝试，除非上市申请人就 VIE 结构的必要性已与相关行业监管部门进行访谈，获得行业监管部门关于不能批准外方持股的审批程序或指引等明确回复。

¹ <https://sc.hkex.com.hk/TuniS/cn-rules.hkex.com.hk/%E8%A6%8F%E5%89%87%E6%89%8B%E5%86%8A/g177-14>

可见，如果癌症早筛领域的企业拟带着 VIE 架构去香港上市，必须对 VIE 架构的适用性履行严密的论证义务。与此领域最密切相关的行业即“人体基因诊断与治疗技术的开发和应用”。但具体到涉及基因概念的行业，是否一定落入该等《负面清单》范畴呢？这个问题看似简单，却需要详细析分、讨论。

首先，《负面清单》项下“人体基因诊断与治疗技术的开发和应用”到底是什么？我们认为需要析分其中三个关键词：人体基因、诊断和治疗技术、开发和应用。也许直接解释这三个概念比较抽象，我们不妨来看这三个关键词的反题：

(1) 与人体基因无关，例如相关诊断方式尚未应用到基因层面技术²；

(2) 与疾病的诊断和治疗无关，例如相关技术的开发可能只服务于一项基础科学研究，而并不直接用于疾病的诊断与治疗，而疾病的诊疗的定义应参照《医疗机构管理条例实施细则》第八十八条的约定，即“诊疗活动是指通过各种检查，使用药物、器械及手术等方法，对疾病作出判断和消除疾病、缓解病情、减轻痛苦、改善功能、延长生命，帮助患者恢复健康的活动”；

(3) 不属于开发端或应用端。市场上存在这样一种观点：若企业仅仅从事产品的生产（包括仪器、医疗器械、试剂等基因诊疗技术的有形载体），但并不涉及相关技术的开发或应用，则存在解释其不落入《负面清单》的空间。但这种观点会产生一个疑问：IVD 试剂的生产需要以获得上市注册批准为前提，而取得上市注册批准又要以相关研发（包括临床试验）的完成为前提，如果 IVD 试剂的生产或销售方同时是获得上市注册批准的申请人，在这种情况下该等 IVD 试剂的生产方很难被认定为产品端，仍有可能仍落入《负面清单》的范畴。

按照以上三个标准来看，我们认为，①诺辉健康主要以 KRAS 基因突变及 BMP3/NDRG4 基因甲基化的技术提供早筛服务，其基因属性毋庸置疑；②诺辉健康的产品都直接服务于癌症诊断目的；③诺辉健康不仅仅出售 IVD 产品，其还自建科研中心进行相关技术的研发，并独立运营检验实验室，因此无法被认定为产品端企业。最终，从诺辉健康带着 VIE 架构上市的结果来看，诺辉健康应当已向联交所充分证明了其采用 VIE 架构的适用性。

除诺辉健康以外，其他因涉及基因诊疗技术的开发和应用而采用 VIE 结构的 IPO 案例总结如下：

² 例如贝克曼库尔特利用血清 P2PSA 衍生指标尽心前列腺癌筛查。

上市公司	交易所	上市年份	主营业务 ³
泛生子	美国纳斯达克	2020 年	提供肿瘤分子诊断、IVD 的研发、癌症早期筛查和临床治疗技术研发服务。
燃石医学	美国纳斯达克	2020 年	提供肿瘤基因检测服务，包括基因测序服务、帮助肿瘤患者选择治疗方案、提供癌症早期筛查等。
永泰生物	香港联交所	2020 年	T 细胞的研究、免疫治疗的研发等。

二、人类遗传资源监管现状

目前中国国内规管人类遗传资源的法律法规主要包括：

(1) 国务院于 2019 年 5 月 28 日发布的、自 2019 年 7 月 1 日起生效《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》（以下简称“《遗传资源管理条例》”）；；

(2) 全国人民代表大会常务委员会于 2020 年 10 月 17 日发布的、自 2021 年 4 月 15 日起生效的《中华人民共和国生物安全法》（以下简称“《生物安全法》”）；以及

(3) 中华人民共和国科学技术部（以下简称“科技部”）所颁布的一系列相关部门规章以及规定。

根据《遗传资源管理条例》的规定，人类遗传资源包括人类遗传资源材料和人类遗传资源信息；人类遗传资源材料是指含有人体基因组、基因等遗传物质的器官、组织、细胞等遗传材料。人类遗传资源信息是指利用人类遗传资源材料产生的数据等信息资料。一般而言，基因诊疗技术的开发和应用活动中可能涉及对包含基因信息的人类遗传资源材料（例如人体的血液、体液、组织标本等）或人类遗传资源信息⁴的采集和利用等行为。

上述法律法规监管要求主要包括：

(1) **外资主体受限：**任何外国组织及外国组织、

个人设立或者实际控制的机构（以下简称“外方单位”）需要利用我国人类遗传资源开展科学研究活动的，应当采取与我国科研机构、高等学校、医疗机构、企业（以下简称“中方单位”）合作的方式（以下简称“国际合作”）进行；外国组织及外方单位不得在我国境内采集、保藏我国人类遗传资源，不得向境外提供我国人类遗传资源。

(2) **行政许可：**外方单位利用我国人类遗传资源开展国际合作的，需要由中方单位向科技部提出申请并提交相关的申请材料，并在获得科技部的事先审批后，外方单位和中方单位才能开展涉及到中国人类遗传资源国际合作。

(3) **行政许可的豁免情形：**除为临床诊疗、采供血服务、查处违法犯罪、兴奋剂检测和殡葬等活动需要外，采集重要遗传家系、特定地区人类遗传资源、保藏人类遗传资源应该取得科技部的事先批准。此外，为获得相关药品和医疗器械在我国上市许可，在临床机构利用我国人类遗传资源开展国际合作临床试验、不涉及人类遗传资源材料出境的，不需要取得科技部许可，但是，合作双方在开展临床试验前应当将拟使用的人类遗传资源种类、数量及其用途向科技部备案。

(4) **行政处罚：**未经批准，利用我国人类遗传资源开展国际合作科学研究的，将由科技部责令停止违法行为，没收违法采集、保藏的人类遗传资源和违法所得，处 50 万元以上 500 万元以下罚款；若违法所得

³ 分别摘自这些企业的招股说明书。

4. 根据人遗办于其官网上公布的《中国人类遗传资源信息对外提供或开放使用备案范围和程序》（<http://www.most.gov.cn/bszn/new/rlzc/blcl/201907/W020190708803301879776.pdf>），该等数据信息包括临床数据、影像数据、生物标志物数据、基因数据、蛋白质数据、代谢数据等。

在 100 万元以上的，处违法所得 5 倍以上 10 倍以下罚款；境外组织、个人及其设立或者实际控制的机构在我国境内采集、保藏我国人类遗传资源，或者向境外提供我国人类遗传资源的，由科技部责令停止违法行为，没收违法所得和违法采集、保藏的人类遗传资源，并处 100 万元以上 1,000 万以下的罚款；违法所得在 100 万元以上的，并处违法所得 10 倍以上 20 倍以下的罚款。

尽管有上述规定，若合法资质的医疗机构（包括医学检验实验室）在从事临床诊疗活动的过程中对人类遗传资源的采集、使用等行为，应当被认为属于“临床治疗”，从而属于《遗传资源管理条例》及《生物安全法》项下的豁免情形。

诺辉健康的招股书的风险因素章节中明确披露，诺辉健康的人类遗传资源相关的采集服务于两部分目的，即：①临床用途以及②科研用途（即与外部机构的科研合作中涉及对人类遗传资源的采集、保藏和利用）；第①部分业务不需要取得科技部许可，但第②部分业务仍受遗传办监管的业务，需要取得相关批准，并且诺辉健康目前已就第②部分业务取得相关行政许可。

除诺辉健康外，其他因涉及基因诊疗技术的开发和应用而采用 VIE 结构的 IPO 案例的招股说明书中，均包括人类遗传资源相关事项的风险披露，且口径较为一致。我们简要介绍如下：

上市公司	采集的人类遗传资源	风险披露内容
燃石医学	采集患者的人类遗传资源（包括血液），用于基因检测服务。	《遗传资源管理条例》规定为临床诊疗活动采集和保藏人类遗传资源，不需要取得事先的行政审批，但是相关法律法规的解释和执行存在较大不确定性。 鉴于该等不确定性，尽管其用于临床诊断目的的行为目前不受《人类遗传资源管理条例》的限制，但不能保证今后的业务活动不会被视为在境内采集或保藏人类遗传资源。 《遗传资源管理条例》未明确 VIE 结构是否将被视为通过协议控制，亦未明确 VIE 公司是否被视为境外实际控制的企业。截至招股书发布之日，燃石医学作为已搭建 VIE 结构的企业尚未受到主管部门在人类遗传资源方面的处罚。但在未来，是否会被认定为受限制主体仍存在不确定性。
泛生子	采集患者的人类遗传资源（包括血液、唾液、尿液等），用于基因检测服务。	根据泛生子与政府主管部门的访谈，泛生子认为其诊断和早期筛查业务均为临床诊疗之目的，因此，其的诊断业务或早期筛查业务中与人类遗传资源相关的活动不受《遗传资源管理条例》的监管。但是，其无法保证，该等业务

上市公司	采集的人类遗传资源	风险披露内容
		在未来仍被相关政府部门视为以临床诊疗为目的。 《遗传资源管理条例》未明确 VIE 结构是否被视为通过协议控制，亦未明确 VIE 公司是否被视为受限制主体，但未来是否被认定为受限制主体仍存在不确定性。

三、行业内最新监管动态

2021 年 3 月 18 日，国家药品监督管理局发布最新的《医疗器械监督管理条例》（国务院令 第 739 号），并自 2021 年 6 月 1 日起施行。其中，第五十三条为新增条款，其明确规定：“对国内尚无同品种产品上市的体外诊断试剂，符合条件的医疗机构根据本单位的临床需要，可自行研制，在执业医师指导下在本单位内

使用。具体管理办法由国务院药品监督管理部门会同国务院卫生主管部门制定。”这一新规在行业内引起热烈讨论，不少业内人士认为这一新规直接给 LDT 模式的合规监管带来法律依据，势必重新洗牌癌症早筛赛道的竞争格局。我们后续将围绕这一新规进行分析，敬请关注。

陶旭东 合伙人 电话：86 21 2208 6213 邮箱地址：taoxd@junhe.com
黄维佳 律师 电话：86 21 2208 6263 邮箱地址：huangwj@junhe.com
顾鸿捷 律师 电话：86 21 2283 8211 邮箱地址：guhj@junhe.com

本文仅为分享信息之目的提供。本文的任何内容均不构成君合律师事务所的任何法律意见或建议。如您想获得更多讯息，敬请关注君合官方网站“www.junhe.com”或君合微信公众号“君合法律评论”/微信号“JUNHE_LegalUpdates”。

