

益方生物科技（上海）股份有限公司
首次公开发行股票并在科创板上市
申请文件第三轮审核问询函之回复报告

保荐机构（主承销商）



深圳市福田区中心三路8号卓越时代广场（二期）北座

二零二一年九月

上海证券交易所：

贵所于 2021 年 8 月 24 日出具的上证科审（审核）〔2021〕527 号《关于益方生物科技（上海）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三轮审核问询函》（简称“问询函”）已收悉，中信证券股份有限公司作为保荐人（主承销商），与发行人、发行人律师对问询函所列问题认真进行了逐项落实，现回复如下，请予审核。

保荐机构对本回复材料中的发行人回复（包括补充披露和说明的事项）进行了逐项核查，确认并保证其真实、完整、准确。

如无特别说明，本回复报告中的简称或名词的释义与招股说明书（申报稿）中的相同。

本回复报告的字体：

黑体：	问询函所列问题
宋体：	对问询函所列问题的回复
楷体：	对招股说明书的引用
楷体加粗：	对招股说明书的修改

目录

目录.....	3
1、根据问询回复，发行人在 BPI-D0316 产品 I 期临床试验阶段开始与贝达药业达成合作，其后临床试验工作主要由贝达药业实施，并由贝达药业作为新药上市申请人，发行人将根据协议约定取得研发里程碑付款和销售分成。除 BPI-D0316 产品外，发行人仅拥有 D-0120 产品获准进入临床 II 期。	4
一、进一步说明将 BPI-D0316 产品对外授权后仍披露为核心产品管线的理由是否充分.....	4
二、充分说明 D-0120 产品的研发不确定性风险	22
三、结合研发团队、核心技术的先进性、产品管线重要性等因素，充分论述发行人是否符合第五套上市标准相关要求.....	39
四、请发行人根据前述问题完善招股说明书和相关申报材料.....	61
五、保荐机构及发行人律师核查意见.....	61

1、根据问询回复，发行人在 BPI-D0316 产品 I 期临床试验阶段开始与贝达药业达成合作，其后临床试验工作主要由贝达药业实施，并由贝达药业作为新药上市申请人，发行人将根据协议约定取得研发里程碑付款和销售分成。除 BPI-D0316 产品外，发行人仅拥有 D-0120 产品获准进入临床 II 期。

请发行人：（1）进一步说明将 BPI-D0316 产品对外授权后仍披露为核心产品管线的理由是否充分；（2）充分说明 D-0120 产品的研发不确定性风险；（3）结合研发团队、核心技术的先进性、产品管线重要性等因素，充分论述发行人是否符合第五套上市标准相关要求。

请发行人根据前述问题完善招股说明书和相关申报材料。

请保荐机构和发行人律师对上述事项进行核查，并就发行人是否符合第五套上市标准相关要求发表明确意见。

回复：

一、进一步说明将 BPI-D0316 产品对外授权后仍披露为核心产品管线的理由是否充分

（一）BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，发行人独立完成大部分核心研发工作，与贝达药业合作前已获准开展 II 期临床试验，于临床试验的后期阶段与贝达药业达成合作

创新药研发的流程主要包括药物分子设计、临床前的药理药效及转化医学研究、化学合成工艺及制剂开发、临床方案设计及开发等多个步骤。BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，发行人独立完成了大部分的核心研发工作，涵盖了从药物分子设计、临床前的药理药效及转化医学研究、化学合成工艺及制剂开发到开展注册性 II 期临床试验的全部工作。发行人于 BPI-D0316 获准开展 II 期临床试验后与贝达药业达成合作，双方共同制定了开发计划，发行人全程参与了后续临床试验的执行和 NDA 申报工作。



1、发行人独立完成了 BPI-D0316 的药物分子设计工作

BPI-D0316 产品是发行人自主研发的 1 类创新药，发行人于 2014 年启动该项目，独立完成了核心化合物的设计与发现及相关临床前研究。

化学创新药物的本质是拥有自主知识产权和新颖性的化合物的发现，药物分子设计是实现新药创制的主要途径和手段。由于化学结构和药理活性之间有着直接的关系，因此药物的创新性与其分子结构息息相关¹。尽管新药研发的各个环节都至关重要，但核心技术要求高、风险难度最大的瓶颈主要集中在药物分子设计环节。化学结构创新能够改善直接影响患者预后的药物特性，如药物的疗效和毒性。发行人在进行第三代 EGFR 抑制剂分子设计时，希望在保持对 EGFR T790M 耐药突变的暴露活性和选择性的前提下，减少或杜绝低选择性代谢物的生成，以提高药物的安全性，增强药物的生物利用度。基于上述考虑，发行人利用计算机辅助药物设计平台，预测吡啶上 N-取代基团的稳定性，同时结合利用药代动力学模型预测化合物分子的药物代谢情况，最终设计并合成出上百个具有自主知识产权的化合物。

药物分子设计及核心化合物的获得是新药研发过程中非常重要的环节，该环节决定了产品的临床有效性、安全性及是否可以最终获批上市。BPI-D0316 产品的药物分子设计和优化完全由发行人自主独立完成，截至目前的临床数据表明其有效性及安全性良好，充分体现了发行人药物分子设计核心技术的先进性。

化合物专利是创新药最为重要的保护手段，发行人于 2014 至 2015 年独立申请了包括核心化合物在内的多项国内外专利，并于 2018 年起陆续在中国、美国、日本、欧盟等国家及地区获得了 BPI-D0316 产品相关专利的专利授权，充分保护了发行人对 BPI-D0316 产品的权益。在与贝达药业合作后，发行人在中国国家专利局进行了合作区域内与贝达药业共同拥有与 BPI-D0316 产品相关专利权的变

¹ Wills, Todd & Lipkus, Alan. (2020). Structural Approach to Assessing the Innovativeness of New Drugs Finds Accelerating Rate of Innovation. ACS Medicinal Chemistry Letters. 11. 2114-2119.

更，但在合作区域以外，即在除中国大陆、香港和台湾以外的国家和地区，发行人依然独立拥有 BPI-D0316 产品的专利权。

2、发行人独立完成了 BPI-D0316 的临床前药理药效及转化医学的研究工作

基于发行人对第三代 EGFR 抑制剂化合物的初步筛选结果，发行人进一步对 BPI-D0316 的药效、血浆稳定性以及化合物选择性/安全性等方面开展了评估工作，独立完成了 BPI-D0316 的临床前药理药效及转化医学研究工作。发行人开发了三种不同的非小细胞肺癌动物药效模型，包括携带 EGFR-L858R/T790M 突变的 H1975 非小细胞肺癌动物模型、携带 EGFR-L858R/T790M 突变的 CTC15063 非小细胞肺癌动物模型和携带 EGFR-exon 19 缺失的 HCC827 非小细胞肺癌动物模型。经过多次实验，验证了 BPI-D0316 在以上动物肺癌模型上都具有良好药效，进一步确认了 BPI-D0316 对不同突变种类肺癌的有效性。发行人检测了 BPI-D0316 在人血浆中的稳定性，为后续临床试验的药代动力学检测方法的建立打好了基础。发行人测试了 BPI-D0316 在 369 个激酶的抑制活性，确认了 BPI-D0316 是具有高度选择性的第三代 EGFR 抑制剂，验证了 BPI-D0316 能够解决对野生型 EGFR 抑制所产生的靶点毒性（on-target toxicity）。发行人也对 BPI-D0316 近百个与人体安全性相关的药理靶点（包括各种受体、转运蛋白和酶）进行了安全药理学筛选研究，未发现 BPI-D0316 对其他靶标有明显的特异性结合或活性的抑制作用，验证了 BPI-D0316 能够解决对其他已知 EGFR 抑制剂抑制的靶点（胰岛素样生长因子受体和胰岛素受体）所产生的高血糖症等副作用，进一步排除了其他可能的脱靶效应导致的毒副作用。发行人还分别在体外和动物实验中鉴定了 BPI-D0316 的潜在代谢物，确认了不产生已知的针对野生型 EGFR 的活性代谢物，避免其毒副作用风险。综合上述及其他有关临床前的各项研究，发行人确认了 BPI-D0316 为首选的临床化合物。

3、发行人独立完成了 BPI-D0316 的临床药品生产及制剂开发的工作

在与贝达药业合作之前，发行人已经独立完成了 BPI-D0316 原料药合成路线和工艺路线开发及优化、杂质结构确证及杂质安全性的研究和公斤级放大批的生产。发行人也独立完成了 BPI-D0316 制剂处方及工艺的开发、分析方法和质量标准的建立、BPI-D0316 胶囊的稳定性研究、临床 I 期和临床 II 期所用的临床药品生产，并将上述工作成果全部交付给贝达药业。基于发行人在原料药、制剂和质

量研究方面进行的充分全面的研究工作，贝达药业在 NDA 申报过程中沿用了发行人先前平移的所有技术资料，并未对制剂处方及工艺开发等进行重大变更及调整。同时，发行人全程参与了 BPI-D0316 产品在 NDA 申报阶段的原料药和制剂的工艺验证工作。截至目前，BPI-D0316 产品已经完成生产现场核查工作，进一步证明了发行人完全具备未来通过 MAH 的方式进行药品生产的能力。

4、发行人独立完成了 BPI-D0316 临床试验阶段的关键步骤和核心工作

发行人独立完成了 BPI-D0316 项目临床试验阶段中的关键步骤和核心工作，最主要的贡献包括：发行人独立完成了 BPI-D0316 项目临床试验阶段中的关键步骤和核心工作，最主要的贡献包括：（1）独立完成了 I 期临床试验并获准开展二线治疗的 II 期临床试验；（2）在临床方案设计方面，设计了 BPI-D0316 产品单臂注册性试验的二线治疗 II 期临床试验方案，缩短了产品临床开发的时间；设计了与一代 EGFR 药物头对头比较的一线治疗的注册性临床试验；（3）在监管部门沟通方面，经过与 CDE 的多轮沟通，确定了 BPI-D0316 二线治疗适应症以单臂设计的 II 期临床试验申请附条件批准上市，大幅缩短了产品预计上市的时间；与监管部门沟通并确认了一线治疗临床试验的可注册性。

（1）独立完成了 I 期临床试验并获准开展二线治疗的 II 期临床试验

发行人于 2017 年 7 月获准开展 BPI-D0316 产品的临床试验，在独立完成 I 期临床试验后，发行人于 2018 年 9 月获准开展 BPI-D0316 产品二线治疗的 II 期临床试验。基于发行人 BPI-D0316 产品良好的 I 期临床试验数据，发行人于临床后期与贝达药业达成合作。

（2）临床试验方案设计

根据 CDE 于 2020 年发布的《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则》，“临床试验设计是决定新药研发成功与否的重要因素之一，良好的试验设计不仅有助于达到试验目的，同时还能提高研发效率。”

在二线治疗临床试验方案方面，发行人基于对二线非小细胞肺癌标准治疗方案及对监管机构法规和指导原则的深入领会，自主设计了二线治疗的单臂注册性临床试验，二线治疗试验方案的初稿于 2018 年 8 月完成，发行人于 2018 年 9 月获批开展二线治疗的 II 期临床试验，在发行人与贝达药业合作前，发行人已经

独立启动了该临床试验。发行人的二线治疗方案设计可通过一个 II 期临床试验达到注册目的，大幅缩短了产品研发至注册上市申请的时间。双方合作后，发行人主导确认了二线治疗的单臂临床试验的可注册性。

在一线治疗临床试验方案方面，发行人于 2018 年 8 月完成试验方案设计初稿并通过了组长单位伦理委员会的批准。双方合作后，基于发行人对一线治疗方案的合理设计，双方仅对试验方案进行了一些细节修订和完善，保障了试验的快速执行推进。双方基于该试验方案与监管部门沟通并确认了一线治疗临床试验的可注册性。

（3）与监管部门的沟通

在二线治疗的监管沟通方面，发行人与 CDE 于 2018 年 2 月和 2019 年 1 月就二线治疗 II 期临床方案的单臂临床设计以及有条件批准的可能性进行了两次沟通（其中第二次沟通的主要材料在与贝达药业合作之前已经完成）；合作后，双方于 2019 年 8 月进一步与 CDE 确认了单臂临床试验方案的给药方式、剂量以及样本量。基于上述三次沟通，CDE 同意 BPI-D0316 二线治疗适应症以单臂设计的 II 期临床试验申请附条件批准上市，大幅缩短了产品预计上市的时间。

在一线治疗的监管沟通方面，发行人与 CDE 于 2018 年 2 月就一线治疗的注册性临床试验的临床试验方案与设计和 CDE 进行了初步的沟通；合作后，双方于 2019 年 10 月与 CDE 确认了一线治疗的 II/III 期临床试验方案，CDE 同意开展 BPI-D0316 产品随机、开放、与埃克替尼平行对照的一线注册性研究。

（4）发行人参与了临床试验阶段的大部分工作

在合作前，发行人完成了 BPI-D0316 临床试验阶段的关键步骤和核心工作；在合作后，发行人作为临床试验的申办方全程参与了临床试验。二线治疗方面，合作前，发行人进行了临床方案设计、监管部门的沟通、组长单位的选择和启动前工作；合作后，发行人基于试验进展对试验设计进行了讨论及调整，协助解决试验运营中的问题，负责与各研究中心签署合作协议，并审阅了最终试验报告。一线治疗方面，合作前，发行人进行了临床方案初始设计，组长单位的选择和启动前工作以及与监管部门的沟通工作；合作后，发行人根据实际情况修订方案并

与监管部门确定了一线治疗 II/III 期临床试验的方案细节，参与了临床试验的启动、管理和资料分析。

综上所述，发行人独立推进 BPI-D0316 至获准开展临床 II 期试验，独立完成了 BPI-D0316 临床试验阶段的关键步骤和核心工作并参与了 BPI-D0316 临床试验阶段的大部分工作。

5、发行人在 BPI-D0316 产品二线治疗新药上市申请（NDA）中的贡献

在合作后，发行人全程参与了 BPI-D0316 产品二线治疗新药上市申请(NDA)的申报。在临床试验方面，发行人作为二线治疗临床试验的申办方，审核并签署了各研究中心的合作协议，在 NDA 阶段审核了临床 I 期、II 期试验的有关数据，参与了总结报告和申报资料的撰写以及与 CDE 的沟通工作。在 CMC 方面，发行人作为临床药品生产及制剂开发的主要研究者撰写了原料药工艺和制剂开发的总结报告，提供了剂型和工艺选择的依据，审核了制剂申报资料，审核了临床样品的稳定性数据和相关报告，为 NDA 申报资料中不同批次临床样品的稳定性数据提供了支持。

（二）发行人与贝达药业共同拥有 BPI-D0316 的境内权益

1、发行人与贝达药业共同拥有合作区域内的专利权

（1）BPI-D0316 的专利均由发行人独立申请取得

专利能够保护发行人产品的化合物、晶型、制剂、制备方法等，由于新药研发的风险高、成功率低、研发周期长、专利数少的特征，对专利保护具有高度依赖性。化合物专利是创新药最为重要的保护手段，由于药品的本质是化合物，化合物是所有药品的源头，因此，能够保护化合物本身的一个或数个核心专利可以对药品的开发、上市、销售及其整个链条进行控制。

发行人于 2014 年起进行 BPI-D0316 项目的研发工作，并陆续独立申请并获得了 BPI-D0316 在不同国家和地区的核心化合物专利。

（2）合作后，发行人与贝达药业只共同拥有合作区域内的专利权；发行人仍单独拥有 BPI-D0316 产品在合作区域外的专利权

根据约定,发行人与贝达药业在合作区域内(包括中国内地和香港台湾地区)共同拥有 BPI-D0316 的专利,相关专利、专利申请权的权利人已变更为发行人和贝达药业。在合作区域外,发行人单独拥有 BPI-D0316 产品的专利权。

因此,从专利权角度出发,在合作区域内,发行人和贝达药业共同拥有 BPI-D0316 的专利权,在合作区域外,发行人单独拥有 BPI-D0316 的专利权,是发行人对 BPI-D0316 拥有权益的直接体现。

2、发行人通过联合开发委员会（JDC）等机制充分参与 BPI-D0316 的研发活动

根据约定,发行人和贝达药业通过联合开发委员会（JDC）等机制,对产品开发、数据及专有技术交换、监管当局事务等事宜进行了具体约定。根据发行人与贝达药业的协议约定和实际执行情况,自双方合作以来,双方共同制定了 BPI-D0316 的产品开发计划,通过联合开发委员会（JDC）等机制实现了数据、技术资料、监管当局信息等的充分共享和交换。因此,发行人通过 JDC 等机制充分参与了 BPI-D0316 的研发活动。

3、BPI-D0316 临床试验、上市申请的开展情况

在与贝达药业合作前,发行人独立完成了 BPI-D0316 化合物设计及临床前研究等工作,独立完成了临床 I 期试验、二线治疗临床 II 期试验方案设计以及一线治疗临床 II/III 期试验的初步方案设计,并与 CDE 就二线治疗以 II 期临床试验申请附条件批准上市开展了数轮沟通。

在与贝达药业合作后,双方共同完善了一线治疗 II/III 期临床试验的方案设计,与 CDE 确认了二线治疗和一线治疗临床试验的可注册性。作为 BPI-D0316 的上市申请人和主要资金投入方,在达成合作后,贝达药业主要主导了相关临床试验和上市申请（NDA）的执行工作,发行人全程参与了该等工作。

4、发行人对 BPI-D0316 的商业化活动享有可变收益

作为 EGFR 阳性突变非小细胞肺癌的主要治疗手段,第三代 EGFR 抑制剂拥有良好的疗效,以及较大的临床需求和市场空间,并有望逐步替代第一代产品成为首选治疗手段。经过双方的协议,发行人和贝达药业都将不会自己、通过或与

第三方开发其他第三代 EGFR 抑制剂，并将尽其商业合理努力来实施 BPI-D0316 在合作区域内的研发和商业化。

因此，从商业化活动的结果来看，第三代 EGFR 抑制剂领域，双方不会开发其他类似产品，将 BPI-D0316 作为唯一产品进行研发和商业化，贝达药业将向发行人支付技术入门费、研发和销售里程碑款项以及销售提成费，发行人将从 BPI-D0316 中获取可变收益，是发行人对 BPI-D0316 拥有权益的体现。

5、发行人对 BPI-D0316 拥有合理的救济措施

为充分保障在 BPI-D0316 产品上所拥有的权益，发行人在与贝达药业的合作协议中设置了一定的救济措施，包括排他性条款、勤奋努力条款、协议终止权等。排他性条款保证了双方在第三代 EGFR 抑制剂领域仅能开发 BPI-D0316 一项产品；勤奋努力条款保证了贝达药业将尽其商业合理努力达到里程碑付款的条件；协议终止权约定了如贝达药业出现停止或暂停开发 BPI-D0316 等情况，发行人有权收回授予给贝达药业的一切权利。

这些救济措施约束了贝达药业研发其他第三代 EGFR 抑制剂的可能性，减少了贝达药业在临床或商业化阶段不尽其商业合理努力的可能性，对潜在可能发生的研发停止或暂停情形进行了约定，体现了发行人对 BPI-D0316 所拥有的权益。

（三）BPI-D0316 上市后，发行人拥有净收益的测算

根据与贝达药业的约定，发行人将通过里程碑款项、销售提成费等机制以保证享有合理的商业化收益，并且发行人不会承担临床 II 期起的研发费用及产品商业化成本。因此，BPI-D0316 获批上市后，发行人自贝达药业取得的 BPI-D0316 收入为净收益。根据一轮反馈问询的问题 15 中对 BPI-D0316 销售规模的测算，BPI-D0316 获批上市后，发行人预计可获得的营业收入和净收益情况如下：

测算项目	2022E	2023E	2024E
BPI-D0316 预计销售规模合计（万元）	39,400	105,700	190,800
发行人预计获得的 BPI-D0316 相关的净收益（万元）	8,531	30,890	43,910

根据该测算，发行人将在 2022 年至 2024 年获得合计约 83,331 万元的收益，随着产品的持续销售及 BPI-D0316 产品一线治疗适应症的获批，发行人预计在

BPI-D0316 产品专利到期之前持续获得稳定的销售提成收入。该部分收益是发行人主营业务收入的重要组成部分，可以确保发行人具备持续的研发和经营能力。

（四）发行人拥有 BPI-D0316 的境外权益

在合作区域外，发行人拥有 BPI-D0316 相关专利和专有技术的所有权，可自行决定采用何种形式（自主、授权第三方等）来研发、制造、商业化该产品。

在同类竞品方面，翰森制药（3692.HK）于 2020 年 7 月向美国 EQRx 公司授予了在中国境外的研究、开发、生产和商业化阿美替尼的权利，根据约定翰森制药有权收取 1 亿美元的首付款和研发里程碑款项（不包括商业里程碑和销售分成）。

艾力斯（688578.SH）于 2021 年 6 月向美国 ArriVent 公司授予了在除中国大陆、台湾、香港和澳门外的地区独家开发伏美替尼的权利，根据约定伏美替尼将获得 4,000 万美元的首付款，累计不超过 7.65 亿美元的研发和销售里程碑款项（达到约定的研发或销售里程碑事件）、销售提成费，以及 ArriVent 一定比例的股份。

因此，参考同类竞品的案例，BPI-D0316 的海外权益对发行人具有较大的商业价值，为发行人的核心资产。

（五）同行业可比授权合作项目中产品归属的披露情况

1、授权合作是创新药领域常用的商业模式，发行人与贝达药业的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排

授权合作是创新药领域常用的商业化模式。作为一家处于创新型药物临床研发阶段的企业，发行人尚未有产品上市，尚无法通过产品销售产生支持公司发展的现金流。发行人主要通过外部融资的方式获得资金，并结合公司发展战略，在拥有良好的外部合作机会时，通过产品权益转让或授权等模式可于产品研发阶段即产生收益和现金流，同时降低公司研发和经营风险，这也符合研发型医药创新企业的客观发展规律。在欧美等生物医药较为领先的市场，授权合作模式已经得到了较多的应用并为众多创新药公司带来了稳定持续的收入。纳斯达克上市的再生元（REGN.O）、安进公司（AMGN.O）、百济神州（BGNE.O/6160.HK）等生物科技公司均存在授权合作业务，其中再生元 2020 年度来自赛诺菲（Sanofi）和拜耳（Bayer）的合作收入达 23.73 亿美元，占全年收入的比重达到 27.92%。

生物医药公司的产品开发模式具有多样性。不论公司现阶段规模大小或者盈利能力如何，都可以通过专注于其擅长的一项或多项开发环节充分发挥自身比较优势。通过与大型药企的授权合作，生物医药公司可以将核心研发管线中的临床候选化合物或者早期临床产品快速推进至注册临床试验、NDA 以及商业化阶段，让临床急需药品惠及更多患者。这种商业模式已经获得了国内外医药监管部门和投资机构的广泛认可和大力支持。

发行人与贝达药业在 BPI-D0316 产品上的合作高度符合双方的利益诉求。贝达药业拥有非小细胞肺癌市场多年的创新药临床开发及商业推广经验，考虑其第一代 EGFR 抑制剂埃克替尼的竞品已过专利保护期，仿制药上市加剧了市场竞争，同时第三代 EGFR 抑制剂已在一线治疗领域展现出显著疗效优势并在临床应用中第一代产品体现出加速替代的趋势，因此，其本身具有在非小细胞肺癌领域进行管线升级的需求。结合国内第三代 EGFR 抑制剂的市场竞争激烈程度和 BPI-D0316 的研发进度，预计该产品上市后对于企业的商业化能力要求较高。在合理的利益安排基础上，借助贝达药业在非小细胞肺癌领域拥有的丰富产品开发、销售渠道和商业化经验，发行人有望推动产品上市后的快速市场渗透，进而实现产品商业价值最大化，是发行人在该产品商业化策略上的最佳选择，同时该合作模式有利于发行人减少研发支出，并在产品上市销售前实现一定的现金流入，降低经营风险。

因此，发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排。通过此次合作，双方有望充分开发 BPI-D0316 在国内市场的商业价值，以实现互利共赢的战略目标。

2、同行业可比案例汇总

与 BPI-D0316 合作机制和核心条款约定较为类似的同行业可比案例中关于对外授权合作产品权益归属披露的具体情况如下表所示：

序号	药物名称	被授权方	授权方	被授权方是否列为核心产品	授权方是否列为核心产品	授权合作区域	是否提交新药上市申请 ¹	新药上市申请人是否是被授权方 ¹	被授权方是否为新药上市申请的唯一申请人 ¹
1	Aflibercept (阿柏西普)	拜耳公司 (BAYN.DF)	再生元 (REGN.O)	是	是	美国以外的国家和地区	是	是	是

序号	药物名称	被授权方	授权方	被授权方是否列为核心产品	授权方是否列为核心产品	授权合作区域	是否提交新药上市申请 ¹	新药上市申请人是否为被授权方 ¹	被授权方是否为新药上市申请的唯一申请人 ¹
2	Dupilumab (度普利尤单抗)	赛诺菲 (SNY.O)	再生元 (REGN.O)	是	是	美国和其他国家	是	是	是
3	Alirocumab (阿利西尤单抗)	赛诺菲 (SNY.O)	再生元 (REGN.O)	是	是	美国以外的国家和地区	是	是	是
4	Niraparib (尼拉帕利)	再鼎药业 (ZLAB.O/ 9688.HK)	葛兰素史克 (GSK.N)	是	是	中国、香港及澳门	是	是	是
5	KN035 (恩沃利单抗)	思路迪 ²	康宁杰瑞 (9966.HK)	是	是	全球	是	是	是
6	替雷利珠单抗	诺华 (NVS.N)	百济神州 ² (BGNE.O/61 60.HK)	是	是	美国、加拿大、 欧盟、英国、 日本等	N/A	N/A	N/A
7	BNT162b2 (一种 mRNA 新冠疫苗)	辉瑞公司 (PFE.N)	BioNTech (BNTX.O)	是	是	全球(除中国、 德国、土耳其等 以外的地区)	是 ³	是	否
		复星医药 (600196.SH)		是	是	中国(包括港 澳台地区)	否	N/A	N/A

注 1：除 BioNTech 与辉瑞授权合作的案例外，上述新药上市申请及新药上市申请人主要适用于授权合作区域包含中国大陆的案例；

注 2：思路迪已向香港联交所提交上市申请，百济神州已通过科创板上市委会议；

注 3：2021 年 8 月 23 日，美国 FDA 正式授予辉瑞公司及其合作伙伴 BioNTech 的 mRNA 新冠疫苗全面批准。

在上述案例中，BioNTech（BNTX.O）分别向辉瑞公司（PFE.N）和复星医药（600196.SH）在各自合作区域内授权开发 BNT162b2 产品（一种 mRNA 新冠疫苗）是近期授权合作领域比较有代表性的案例之一。

BioNTech 成立于 2008 年，是一家致力于开创性研发癌症和其他重症的新型治疗药物的生物技术公司。BioNTech 于 2019 年 10 月在纳斯达克上市，上市时市值约 34 亿美元。公司最初计划自主开发新冠病毒疫苗，但考虑到分销方面的巨大挑战，最后选择与大型医药企业合作。2020 年 3 月份，BioNTech 成功与美国医药巨头辉瑞公司和中国医药巨头复星医药达成合作。

在本次合作中，辉瑞公司在除中国、德国、土耳其等以外的全球其他地区，复星医药在中国(包括港澳台地区)分别获得了 BioNTech 授权就其专有的 mRNA 技术平台研发的、针对新冠病毒的疫苗产品开展临床试验、上市申请和商业化活动。辉瑞公司和复星医药将根据约定向 BioNTech 支付包括首付款、临床开发注册及销售里程碑款项等许可费用，以及约定期间的提成费。在与辉瑞公司的合作

协议中，BioNTech 负责提供 mRNA 疫苗候选物，辉瑞公司则发挥其大药企的优势负责进行全球疫苗临床研发、监管注册、生产和分销渠道等方面的工作。

基于对外授权合作的商业模式，BioNTech 借助各方在合作区域内的专业化分工优势，实现了 BNT162b2 产品在全球范围内的快速推广和应用。在有效抗击新冠疫情、及时惠及全球人民的同时，也为 BioNTech 带来了持续可观的收益，进一步凸显了授权合作模式的社会和经济价值。同时，通过与国际医药巨头的战略合作，BioNTech 的市值从 2020 年 3 月对外授权合作公告前的约 70 亿美元一路快速上升。截至 2021 年 8 月 30 日，公司市值已经达到约 833 亿美元。

3、授权方和被授权方使用同一产品管线进行 IPO 上市申请的案例

KN035（通用名：恩沃利单抗注射液）是康宁杰瑞自主研发的 PD-L1 抗体，康宁杰瑞于 2016 年 2 月就该项目与思路迪订立合作开发协议。根据合作协议，双方关于 KN035 授权合作核心条款的具体安排如下表所示：

核心条款	授权合作的具体安排
专利权	思路迪与康宁杰瑞 共同拥有 PCT 申请及其多个国家阶段申请 （包括在中国及美国的申请）下涵盖 KN035 分子的专利权。
负责部分	康宁杰瑞自费完成 CMC 研究、临床前期研究及制造用于临床试验的 KN035 样品； 思路迪负责 自费设计、执行和监控临床试验以及试验数据、审查登记备案及执行 KN035 的全球商业化。
药品上市许可持有人及商业化	思路迪为药品上市许可持有人 ，并拥有 KN035 的全球独家商业化权利。
药品制造及 GMP 证书	康宁杰瑞有权申请并获得 GMP 证书以制造 KN035，并有义务为思路迪制造及供应 KN035。
预付款	康宁杰瑞有权获得 1,000 万元人民币的预付款（思路迪已于 2016 年 4 月支付该款项）。
销售分成	恩沃利单抗获批准及商业化后，思路迪将有权享有 51% 在中国销售 KN035 所产生的除税前溢利，康宁杰瑞将有权享有 49% 在中国销售 KN035 所产生的除税前溢利， 且康宁杰瑞将不会承担 KN035 商业化造成的经营亏损。
协议终止	①如果其中一订约方违反协议；②如果由于不可抗力而无法履行合作开发协议下的责任；③当事方未能履行与知识产权相关的义务。

康宁杰瑞（9966.HK）于 2019 年 12 月在香港联交所上市，根据其招股说明书披露，KN035 是公司的核心产品，是产品管线中研发进度最快的产品，处于关键性 II/III 期临床试验阶段。思路迪于 2021 年 6 月递交了香港联交所上市申请，根据其招股说明书披露，KN035 是公司的核心产品，是产品管线中研发进度最快的产品，处于 NDA 阶段。

（六）对外授权后，发行人拥有 BPI-D0316 产品权益的情况

BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，与贝达药业合作前已获准开展 II 期临床试验。授权合作是创新药领域常用的商业模式，发行人与贝达药业的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排。在与贝达药业实现合作后，发行人和贝达药业在合作区域内对 BPI-D0316 拥有权益的情况如下：

事项	发行人拥有权益	贝达药业拥有权益
专利权	共同拥有 BPI-D0316 在合作区域内的专利	共同拥有 BPI-D0316 在合作区域内的专利
研发活动	合作前，完成化合物设计、临床前研究、IND 申报、I 期临床试验，启动了 II 期临床试验，BPI-D0316 已获准开展 II 期临床试验；合作后，共同制定开发计划，全程参与临床试验和上市申请（NDA）的执行工作	合作后，共同制定开发计划，主导了相关临床试验和上市申请（NDA）的执行工作
研发成果	通过联合开发委员会（JDC）等机制实现数据、技术资料、监管当局信息等的充分共享和交换；贝达药业交换给发行人的数据，发行人有权在约定区域外，用于产品研究、开发、权益转让、注册、上市等目的。	通过联合开发委员会（JDC）等机制实现数据、技术资料、监管当局信息等的充分共享和交换
经济利益享有	通过技术入门费、研发和销售里程碑款项以及销售提成费享有可变收益，经测算，发行人可取得较大的经济利益流入	通过产品销售取得收入
救济措施	排他性、勤奋努力条款、协议终止权等救济措施约束了贝达药业研发其他第三代 EGFR 抑制剂的可能性，减少了贝达药业在临床或商业化阶段不尽其商业合理努力的可能性，对潜在可能发生的研发停止或暂停情形进行了约定	排他性、协议终止权等救济措施约束了发行人研发其他第三代 EGFR 抑制剂的可能性，对潜在可能发生的研发停止或暂停情形进行了约定

（七）招股说明书补充披露

1、基于发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 产品的合作，发行人将有关 BPI-D0316 产品的表述调整为“发行人独立自主研发至获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品”。

发行人在招股说明书“第二节 概览”、“第六节 业务与技术”等处补充披露如下：

“……

发行人具备优秀的研发能力，目前的产品管线均为自主研发并拥有全球知识产权，已与贝达药业、辉瑞公司、默沙东公司等国内外知名医药企业实现业务合作。截至本招股说明书签署日，发行人的产品管线有 1 个处于新药上市申请(NDA)阶段的产品，3 个处于临床试验阶段的产品和 5 个临床前在研项目，临床开发的产品项目跨越 I 期到新药上市申请（NDA）等多个阶段，4 个主要产品的研发进度均位居全球或中国前列。

截至本招股说明书签署日，发行人针对治疗高尿酸血症及痛风的靶向药，尿酸盐转运体 1 (URAT1) 抑制剂 D-0120 已在中国和美国进行了多个临床试验，中国临床试验已进入临床 II 期；发行人针对治疗非小细胞肺癌的靶向药，第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）为发行人独立自主研发至获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品，BPI-D0316 产品已完成了二线治疗的 II 期注册临床试验，新药上市申请(NDA)已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局(NMPA)受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中，预计 2022 年获得上市批准；BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进行之中。发行人针对治疗乳腺癌的靶向药，口服选择性雌激素受体降解剂(SERD)D-0502 正在中国和美国同步开展国际多中心的 Ib 期临床试验，预计 2021 年下半年启动 II 期临床试验；发行人针对治疗非小细胞肺癌、结直肠癌等其他多种癌症的靶向药，KRAS G12C 抑制剂 D-1553 已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。同时，发行人依托独立的自主研发体系持续开发包括针对激酶、肿瘤驱动基因、肿瘤免疫、合成致死通路等一系列临床候选化合物，临床前研究管线布局丰富。

……”

“截至本招股说明书签署日，发行人已进入临床试验阶段的产品情况如下表所示：……

治疗领域	药品名称	靶点	适应症	发行人产品研发进度	产品特点	主要优势
独立推进的自主研发产品						
代谢	D-0120	URAT1	高尿酸血症及痛风	II 期临床（中国）	<p>1、有效性：临床数据显示，D-0120 在单药使用中可以达到很好的降尿酸效果，在联用中受试者平均血尿酸最高降幅达到近 70%；</p> <p>2、安全性：单剂量从 5mg 到 40mg 给药在人体内安全性耐受性较好，无 2 级以上不良反应，提示治疗剂量窗口大；</p> <p>3、选择性：体外试验结果显示，D-0120 对 URAT1 的选择性远高于其他阴离子转运体</p>	<p>1、高尿酸血症及痛风领域现有药物普遍存在安全性问题，患者对安全、有效的产品需求较高；</p> <p>2、D-0120 安全性良好，研发进度位居全球或中国前列；</p> <p>3、发行人在中国及美国开展多个临床试验；</p> <p>4、已获得中国、美国、日本等国家和地区专利授权</p>
抗肿瘤	D-0502	ER	乳腺癌	Ib 期临床（中国、美国）	<p>1、临床试验显示，与现有市场上需要肌肉注射的 SERD 靶向药氟维司群相比，发行人产品的生物利用度高，且口服给药便捷性更高；</p> <p>2、有效性：临床受益率（CBR）在同类竞品中表现优异，单用和联用试验中均出现部分缓解（PR）案例，联用试验出现一例完全缓解（CR）案例，其中 200mg 联用试验组的结果显示 CBR 为 100%；</p> <p>3、安全性：患者耐受性良好，组合疗法不存在叠加毒性；</p> <p>4、在动物模型中表现出优异的脑组织暴露量</p>	<p>1、目前全球尚未有口服 SERD 靶向药获批，发行人产品与哌柏西利（CDK4/6 抑制剂）联用有望成为乳腺癌内分泌治疗的一线治疗方案；</p> <p>2、D-0502 产品研发进度位居全球或中国前列，辉瑞公司与发行人达成合作；</p> <p>3、发行人在中国及美国同步开展国际多中心的 Ib 期临床试验；</p> <p>4、D-0502 已获得中国、美国、欧盟等国家和地区专利授权</p>

治疗领域	药品名称	靶点	适应症	发行人产品研发进度	产品特点	主要优势
抗肿瘤	D-1553	KRAS G12C	非小细胞肺癌、结直肠癌等	I/II 期临床 (美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等)	1、有效性：体内与体外实验均显示产品对多种实体肿瘤具有良好的抑制效果； 2、临床前研究已证明与多种药物联用均有良好的抗肿瘤效果； 3、与同类药物相比，D-1553 生物利用度较高，血浆蛋白结合率低，预计在同样剂量下 D-1553 的人体血液中游离药物暴露量更高，实现更好的临床效果	1、截至 2021 年 7 月 31 日，全球范围内的 KRAS-G12C 创新药物仅有安进的 Sotorasib (AMG510) 于 2021 年 5 月获美国 FDA 批准使用上市； 2、D-1553 是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂； 3、发行人在美国、澳大利亚、中国等国家和地区同步开展国际多中心 I/II 期临床试验
独立自主研发至获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品——授权贝达药业在中国内地和香港台湾地区开展研发、商业化等活动						
抗肿瘤	BPI-D0316 (甲磺酸贝福替尼)	EGFR	非小细胞肺癌	二线治疗： NDA 审评中； 一线治疗： II/III 期注册临床(中国)	1、有效性：多项临床及临床前研究显示 BPI-D0316 能有效抑制 EGFR 突变，截至 2020 年 10 月 18 日，BPI-D0316 产品的注册临床试验结果显示其客观缓解率 (ORR) 为 64.8%，疾病控制率 (DCR) 为 95.2%，并且具有良好的药代动力学特性； 2、安全性：BPI-D0316 在 25mg-150mg 剂量范围内安全性、耐受性良好，未发生严重的不良反应； 3、选择性：靶点选择性高，无低选择性代谢产物，安全性及耐受度好，具有优良的血脑屏障穿透效果	1、BPI-D0316 已列入国家“重大新药创制”科技重大专项； 2、BPI-D0316 作为临床急需药品，CDE 同意根据 II 期临床试验结果申请附条件批准上市； 3、BPI-D0316 的二线治疗新药上市申请 (NDA) 已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局 (NMPA) 受理；一线治疗预计将于 2022 年递交新药上市申请 (NDA)； 4、BPI-D0316 的化合物已获得中国、美国、日本等国家

治疗领域	药品名称	靶点	适应症	发行人产品研发进度	产品特点	主要优势
						和地区专利授权

“截至本招股说明书签署日，发行人在研产品名称、所处研发阶段总结如下表所示：

药品	技术来源	作用靶点/机理	适应症	研发阶段						下一重要事件及节点 (预计)
				临床前研究	IND申请	I期临床	II期临床	III期临床	NDA申请	
独立推进的自主研发产品										
D-0120	自主研发	URAT1	高尿酸血症及痛风(中国)							2023年进入III期临床
			高尿酸血症及痛风(美国)							2022年进入II期临床
D-0502	自主研发	ER	乳腺癌(中国)							2021年进入II期临床
			乳腺癌(美国)							2022年进入II期临床
D-1553	自主研发	KRAS G12C	非小细胞肺癌、结直肠癌等癌症(美国, 澳大利亚、韩国、中国台湾等)							2021年进入II期临床
			非小细胞肺癌、结直肠癌等癌症(中国)							2022年进入II期临床
独立自主研发至获准开展II期临床试验后对外授权的产品——授权贝达药业在中国内地和香港台湾地区开展研发、商业化等活动										
BPI-D0316 (甲磺酸贝福替尼)	合作开发	EGFR	非小细胞肺癌(二线治疗) ²							2022年产品获批上市
			非小细胞肺癌(一线治疗) ³							2022年提交NDA

² BPI-D0316 二线治疗的临床试验以II期注册临床结果申报NDA, 故III期部分为虚线。

³ BPI-D0316 已经完成二线治疗的临床I期安全性试验验证, 不需要单独的一线治疗临床I期试验, 故I期临床部分为虚线。

药品	技术来源	作用靶点/机理	适应症	研发阶段						下一重要事件及节点 (预计)
				临床前研究	IND申请	I期临床	II期临床	III期临床	NDA申请	
临床前产品										
临床前项目 1	自主研发	激酶	炎症及自身免疫疾病							2022 年提交 IND
临床前项目 2	自主研发	肿瘤驱动基因	特定基因突变的多种实体肿瘤							2023 年提交 IND
临床前项目 3	自主研发	肿瘤免疫	特定基因突变的多种实体肿瘤							2024 年提交 IND
临床前项目 4	自主研发	肿瘤驱动基因	特定基因突变的多种实体肿瘤							2023 年提交 IND
临床前项目 5	自主研发	合成致死通路	特定基因突变的多种实体肿瘤							2024 年提交 IND

.....”

2、发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（二）主要产品情况”中补充披露如下：

“

3、独立自主研发至获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品——BPI-D0316（第三代 EGFR 抑制剂）：治疗 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌小分子靶向药

（1）基本情况

BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）是发行人自主研发的第三代表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂，用于治疗 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌。发行人独立自主研发 BPI-0316 至获准开展临床 II 期试验后，与贝达药业就 BPI-D0316 产品在合作区域内（包括中国内地和香港台湾地区）的研发和商业化达成合作，发行人和贝达药业在合作区域内共同拥有 BPI-D0316 的相关中国专利及专利申请权，贝达药业在合作区域内针对应用领域进行研究、开发、商业化、制造、使用、市场推广以及销售 BPI-D0316 及产品。D-0316 为发行人曾经使用的在研产品代号，BPI 为贝达药业的产品研发代号，在发行人与贝达药业达成合作后，双方一致同意将在研产品代号修改为 BPI-D0316。

.....

（7）发行人在产品研发过程中的贡献

创新药研发的流程主要包括药物分子设计、临床前的药理药效及转化医学研究、化学合成工艺及制剂开发、临床方案设计及开发等多个步骤。BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，发行人独立完成了大部分的核心研发工作，涵盖了从药物分子设计、临床前的药理药效及转化医学研究、化学合成工艺及制剂开发到开展注册性 II 期临床试验的全部工作。发行人于 BPI-D0316 获准开展 II 期临床试验后与贝达药业达成合作，双方共同制定了开发计划，发行人全程参与了后续临床试验的执行和 NDA 申报工作。



1) 发行人独立完成了 BPI-D0316 的药物分子设计工作

BPI-D0316 产品是发行人自主研发的 1 类创新药，发行人于 2014 年启动该项目，独立完成了核心化合物的设计与发现及相关临床前研究。

化学创新药物的本质是拥有自主知识产权和新颖性的化合物的发现，药物分子设计是实现新药创制的主要途径和手段。由于化学结构和药理活性之间有着直接的关系，因此药物的创新性与其分子结构息息相关⁴。尽管新药研发的各个环节都至关重要，但核心技术要求高、风险难度最大的瓶颈主要集中在药物分子设计环节。化学结构创新能够改善直接影响患者预后的药物特性，如药物的疗效和毒性。发行人在进行第三代 EGFR 抑制剂分子设计时，希望在保持对 EGFR T790M 耐药突变的暴露活性和选择性的前提下，减少或杜绝低选择性代谢物的生成，以提高药物的安全性，增强药物的生物利用度。基于上述考虑，发行人利用计算机辅助药物设计平台，预测喹唑啉上 N-取代基团的稳定性，同时结合利用药代动力学模型预测化合物分子的药物代谢情况，最终设计并合成出上百个具有自主知识产权的化合物。

药物分子设计及核心化合物的获得是新药研发过程中非常重要的环节，该环节决定了产品的临床有效性、安全性及是否可以最终获批上市。BPI-D0316 产品的药物分子设计和优化完全由发行人自主独立完成，截至目前的临床数据表明其有效性及安全性良好，充分体现了发行人药物分子设计核心技术的先进性。

化合物专利是创新药最为重要的保护手段，发行人于 2014 至 2015 年独立申请了包括核心化合物在内的多项国内外专利，并于 2018 年起陆续在中国、美国、日本、欧盟等国家及地区获得了 BPI-D0316 产品相关专利的专利授权，充分保护了发行人对 BPI-D0316 产品的权益。在与贝达药业合作后，发行人在中

⁴ Wills, Todd & Lipkus, Alan. (2020). Structural Approach to Assessing the Innovativeness of New Drugs Finds Accelerating Rate of Innovation. ACS Medicinal Chemistry Letters. 11. 2114-2119.

国国家专利局进行了合作区域内与贝达药业共同拥有与 BPI-D0316 产品相关专利权的变更，但在合作区域以外，即在除中国大陆、香港和台湾以外的国家和地区，发行人依然独立拥有 BPI-D0316 产品的专利权。

2) 发行人独立完成了 BPI-D0316 的临床前药理药效及转化医学的研究工作

基于发行人对第三代 EGFR 抑制剂化合物的初步筛选结果，发行人进一步对 BPI-D0316 的药效、血浆稳定性以及化合物选择性/安全性等方面开展了评估工作，独立完成了 BPI-D0316 的临床前药理药效及转化医学研究工作。发行人开发了三种不同的非小细胞肺癌动物药效模型，包括携带 EGFR-L858R/T790M 突变的 H1975 非小细胞肺癌动物模型、携带 EGFR-L858R/T790M 突变的 CTC15063 非小细胞肺癌动物模型和携带 EGFR-exon 19 缺失的 HCC827 非小细胞肺癌动物模型。经过多次实验，验证了 BPI-D0316 在以上动物肺癌模型上都具有良好药效，进一步确认了 BPI-D0316 对不同突变种类肺癌的有效性。发行人检测了 BPI-D0316 在人血浆中的稳定性，为后续临床试验的药代动力学检测方法的建立打下了基础。发行人测试了 BPI-D0316 在 369 个激酶的抑制活性，确认了 BPI-D0316 是具有高度选择性的第三代 EGFR 抑制剂，验证了 BPI-D0316 能够解决对野生型 EGFR 抑制所产生的靶点毒性 (on-target toxicity)。发行人也对 BPI-D0316 近百个与人体安全性相关的药理靶点 (包括各种受体、转运蛋白和酶) 进行了安全药理学筛选研究，未发现 BPI-D0316 对其他靶标有明显的特异性结合或活性的抑制作用，验证了 BPI-D0316 能够解决对其他已知 EGFR 抑制剂抑制的靶点 (胰岛素样生长因子受体和胰岛素受体) 所产生的高血糖症等副作用，进一步排除了其他可能的脱靶效应导致的毒副作用。发行人还分别在体外和动物实验中鉴定了 BPI-D0316 的潜在代谢物，确认了不产生已知的针对野生型 EGFR 的活性代谢物，避免其毒副作用风险。综合上述及其他有关临床前的各项研究，发行人确认了 BPI-D0316 为首选的临床化合物。

3) 发行人独立完成了 BPI-D0316 的临床药品生产及制剂开发的工作

在与贝达药业合作之前，发行人已经独立完成了 BPI-D0316 原料药合成路线和工艺路线开发及优化、杂质结构确证及杂质安全性的研究和公斤级放大批的生产。发行人也独立完成了 BPI-D0316 制剂处方及工艺的开发、分析方法和

质量标准的建立、BPI-D0316 胶囊的稳定性研究、临床 I 期和临床 II 期所用的临床药品生产，并将上述工作成果全部交付给贝达药业。基于发行人在原料药、制剂和质量研究方面进行的充分全面的研究工作，贝达药业在 NDA 申报过程中沿用了发行人先前平移的所有技术资料，并未对制剂处方及工艺开发等进行重大变更及调整。同时，发行人全程参与了 BPI-D0316 产品在 NDA 申报阶段的原料药和制剂的工艺验证工作。截至目前，BPI-D0316 产品已经完成生产现场核查工作，进一步证明了发行人完全具备未来通过 MAH 的方式进行药品生产的能力。

4) 发行人独立完成了 BPI-D0316 临床试验阶段的关键步骤和核心工作

发行人独立完成了 BPI-D0316 项目临床试验阶段中的关键步骤和核心工作，最主要的贡献包括：①独立完成了 I 期临床试验并获准开展二线治疗的 II 期临床试验；②在临床方案设计方面，设计了 BPI-D0316 产品单臂注册性试验的二线治疗 II 期临床试验方案，缩短了产品临床开发的时间；设计与一代 EGFR 药物头对头比较的一线治疗的注册性临床试验；③在监管部门沟通方面，经过与 CDE 的多轮沟通，确定了 BPI-D0316 二线治疗适应症以单臂设计的 II 期临床试验申请附条件批准上市，大幅缩短了产品预计上市的时间；与监管部门沟通并确认了一线治疗临床试验的可注册性。

①独立完成了 I 期临床试验并获准开展二线治疗的 II 期临床试验

发行人于 2017 年 7 月获准开展 BPI-D0316 产品的临床试验，在独立完成 I 期临床试验后，发行人于 2018 年 9 月获准开展 BPI-D0316 产品二线治疗的 II 期临床试验。基于发行人 BPI-D0316 产品良好的 I 期临床试验数据，发行人于临床后期与贝达药业达成合作。

②临床试验方案设计

根据 CDE 于 2020 年发布的《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则》，“临床试验设计是决定新药研发成功与否的重要因素之一，良好的试验设计不仅有助于达到试验目的，同时还能提高研发效率。”

在二线治疗临床试验方案方面，发行人基于对二线非小细胞肺癌标准治疗方案及对监管机构法规和指导原则的深入领会，自主设计了二线治疗的单臂注

册性临床试验，二线治疗试验方案的初稿于 2018 年 8 月完成，发行人于 2018 年 9 月获批开展二线治疗的 II 期临床试验，在发行人与贝达药业合作前，发行人已经独立启动了该临床试验。发行人的二线治疗方案设计可通过一个 II 期临床试验达到注册目的，大幅缩短了产品研发至注册上市申请的时间。双方合作后，发行人主导确认了二线治疗的单臂临床试验的可注册性。

在一线治疗临床试验方案方面，发行人于 2018 年 8 月完成试验方案设计初稿并通过了组长单位伦理委员会的批准。双方合作后，基于发行人对一线治疗方案的合理设计，双方仅对试验方案进行了一些细节修订和完善，保障了试验的快速执行推进。双方基于该试验方案与监管部门沟通并确认了一线治疗临床试验的可注册性。

③与监管部门的沟通

在二线治疗的监管沟通方面，发行人与 CDE 于 2018 年 2 月和 2019 年 1 月就二线治疗 II 期临床方案的单臂临床设计以及有条件批准的可能性进行了两次沟通（其中第二次沟通的主要材料在与贝达药业合作之前已经完成）；合作后，双方于 2019 年 8 月进一步与 CDE 确认了单臂临床试验方案的给药方式、剂量以及样本量。基于上述三次沟通，CDE 同意 BPI-D0316 二线治疗适应症以单臂设计的 II 期临床试验申请附条件批准上市，大幅缩短了产品预计上市的时间。

在一线治疗的监管沟通方面，发行人与 CDE 于 2018 年 2 月就一线治疗的注册性临床试验的临床试验方案与设计和 CDE 进行了初步的沟通；合作后，双方于 2019 年 10 月与 CDE 确认了一线治疗的 II/III 期临床试验方案，CDE 同意开展 BPI-D0316 产品随机、开放、与埃克替尼平行对照的一线注册性研究。

④发行人参与了临床试验阶段的大部分工作

在合作前，发行人完成了 BPI-D0316 临床试验阶段的关键步骤和核心工作；在合作后，发行人作为临床试验的申办方全程参与了临床试验。二线治疗方面，合作前，发行人进行了临床方案设计、监管部门的沟通、组长单位的选择和启动前工作；合作后，发行人基于试验进展对试验设计进行了讨论及调整，协助解决试验运营中的问题，负责与各研究中心签署合作协议，并审阅了最终试验

报告。一线治疗方面，合作前，发行人进行了临床方案初始设计，组长单位的选择和启动前工作以及与监管部门的沟通工作；合作后，发行人根据实际情况修订方案并与监管部门确定了一线治疗 II/III 期临床试验的方案细节，参与了临床试验的启动、管理和资料分析。

综上所述，发行人独立推进 BPI-D0316 至获准开展临床 II 期试验，独立完成了 BPI-D0316 临床试验阶段的关键步骤和核心工作并参与了 BPI-D0316 临床试验阶段的大部分工作。

5) 发行人在相关临床试验和新药上市申请（NDA）中的贡献

在合作后，发行人全程参与了 BPI-D0316 产品二线治疗新药上市申请(NDA)的申报。在临床试验方面，发行人作为二线治疗临床试验的申办方，审核并签署了各研究中心的合作协议，在 NDA 阶段审核了临床 I 期、II 期试验的有关数据，参与了总结报告和申报资料的撰写以及与 CDE 的沟通工作。在 CMC 方面，发行人作为临床药品生产及制剂开发的主要研究者撰写了原料药工艺和制剂开发的总结报告，提供了剂型和工艺选择的依据，审核了制剂申报资料，审核了临床样品的稳定性数据和相关报告，为 NDA 申报资料中不同批次临床样品的稳定性数据提供了支持。

”

3、关于 BPI-D0316 产品的上市审批进展，发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“(二) 主要产品情况”之“3、自主研发至获准开展 II 期临床试验后对外授权产品——BPI-D0316（第三代 EGFR 抑制剂）：治疗 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌小分子靶向药”之“(5) 临床试验情况”中补充披露如下：

“7) BPI-D0316 产品目前的审批进展

截至本招股说明书签署日，BPI-D0316 产品已完成临床现场核查和生产现场核查等工作，目前 BPI-D0316 产品审评审批程序正在正常推进当中。”

二、充分说明 D-0120 产品的研发不确定性风险

（一）URAT1 靶点的可成药性及 URAT1 抑制剂的研究进展

1、URAT1 靶点已有已上市的产品

URAT1 是治疗高尿酸血症及痛风较为成熟的靶点，自上个世纪 70 年代以来，已经有多个 URAT1 靶点的抑制剂在全球上市。目前高尿酸血症及痛风主要的两种治疗手段为抑制尿酸的生成和促进尿酸排泄，根据《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南（2019）》，一线治疗药物包括黄嘌呤氧化酶抑制剂（XOI）与 URAT1 抑制剂。

（1）全球已上市的 URAT1 抑制剂

目前在全球范围内获批使用的 URAT1 抑制剂主要有苯溴马隆、丙磺舒、雷西纳德和 Dotinurad。

苯溴马隆在美国未获 FDA 批准上市，在欧洲上市后因肝脏毒性被撤市；丙磺舒在患者服用初期会显著增加肾脏中尿酸含量，增加肾结石和其他肾脏疾病的风险；雷西纳德 2015 年 FDA 获批上市后由于肾脏毒性被黑框警告，并因为商业原因于 2019 年在美国停止销售，雷西纳德未在中国获批上市。Dotinurad 是由富士药品和持田制药联合开发的新型 URAT1 抑制剂痛风药物，2020 年 1 月在日本获批上市，目前未在中国和美国获批上市。

全球已上市 URAT1 抑制剂

代表药物	苯溴马隆	丙磺舒	雷西纳德	Dotinurad
商品名	无	Benemid/Probalan	Zurampic（单用） Duzallo （别嘌醇复方）	Urece
原研企业	Labaz	Lederle Laboratories	阿斯利康/ Ironwood	富士药品/持田制 药
最早上市时间地点	1971，德国 （已退市）	1979，美国	2015，美国	2020，日本
美国审批状态	未获批	已获批	已获批， 停止销售	未申报
核心专利届满时间	已过期	已过期	2025	2030

数据来源：弗若斯特沙利文分析

（2）中国上市的 URAT1 抑制剂

在国内获批 URAT1 抑制剂为苯溴马隆及丙磺舒。苯溴马隆是中国主要使用的 URAT1 抑制剂药物，中国痛风治疗指南推荐其作为一线治疗用药或根据患者情况与黄嘌呤氧化酶抑制剂（XOI）联合使用。

在中国医生的临床实践中，由于部分使用丙磺舒的患者会在服用后发生皮疹、发热、肠胃刺激、肾绞痛及激起急性发作等副作用，而苯溴马隆的副作用相对较小。因此，中国的医生在临床中主要使用的 URAT1 抑制剂为苯溴马隆。

国内已上市 URAT1 抑制剂

代表药物	苯溴马隆	丙磺舒
商品名	无	Benemid/Probalan
原研企业	Labaz	Lederle Laboratories
最早上市时间地点	1971, 德国	1979, 美国
中国上市时间	2004 (东阳光药)	原研药未上市, 2006 (天华制药)
中国医保状态	乙类	未入医保
核心专利届满时间	已过期	已过期
2020 年销售额	5.8 亿元	1,400 万元

数据来源：弗若斯特沙利文分析

2、URAT1 靶点的有效性是一项学术共识

尿酸是嘌呤代谢的产物，其水平升高会导致高尿酸血症，而尿酸在人体内的代谢水平与肾脏尿酸盐重吸收转运蛋白有关。尿酸盐重吸收转运蛋白包括尿酸盐转运体 1 (URAT1) 等。URAT1 位于近曲小管的管腔膜上，负责将尿酸盐从小管液（尿液）中重吸收到近曲小管细胞。URAT1 抑制剂可以通过抑制尿酸盐的重吸收，从而促进尿酸从体内的排泄并降低血尿酸水平。

同时，根据蔡文卿等研究者 2017 年在《结构化学》期刊上发表的关于 URAT1 抑制剂的综述⁵及 Danni Song 等研究者 2021 年在 European Journal of Pharmacology（欧洲药理学期刊）上发表的关于 URAT1 抑制剂的综述⁶，人体内

⁵ 蔡文卿;刘巍;刘长鹰;王建武;赵桂龙;. 用于痛风和高尿酸血症治疗的尿酸转运体 1 (URAT1)抑制剂的系统综述及其构效关系(SAR)的审视[J]. 结构化学, 2017, 36(6): 897-910.

⁶ Song D, Zhao X, Wang F, Wang G. A brief review of urate transporter 1 (URAT1) inhibitors for the treatment of hyperuricemia and gout: Current therapeutic options and potential applications. Eur J Pharmacol. 2021 Sep 15;907:174291. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174291. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34216576.

尿酸的排泄主要通过肾脏和肠道等排出体外，其中约有 70% 的尿酸是经肾脏排泄的。而高尿酸血症及痛风患者中约有 90% 是尿酸排泄障碍。人类尿酸盐转运体 1（URAT1，由 SLC22A12 编码）参与尿酸盐的重吸收，人类遗传研究发现 URAT1 的基因突变（缺失）导致 URAT1 功能的下降，从而引起血尿酸的降低。

综上所述，由于已有多个获批上市的 URAT1 抑制剂，因此 URAT1 靶点在治疗高尿酸血症及痛风疾病领域的成药性已被证明。苯溴马隆已进入我国高尿酸血症诊疗指南的一线治疗方案，URAT1 抑制剂治疗高尿酸血症及痛风的有效性已成为学术界共识，因此 URAT1 是一个治疗高尿酸血症及痛风的有效靶点。但同时，由于目前已获批的 URAT1 抑制剂大多存在安全性方面的问题，针对该靶点的药物仍有较大的改善空间。

3、URAT1 抑制剂的研发情况

虽然 URAT1 是治疗高尿酸血症及痛风的有效靶点，但目前已上市的 URAT1 抑制剂都有不同程度的肝肾毒性等副作用，市场亟需安全、有效和特异性的新型降尿酸药。目前，全球及中国市场的 URAT1 抑制剂的研发情况如下：

（1）全球在研的 URAT1 抑制剂

截至本回复报告出具日，全球仅有恒瑞的 SHR4640 进入临床 III 期。在进入临床 II 期的在研产品中，阿斯利康及 JW Pharmaceutical 的 URAT1 抑制剂 II 期临床试验进行已逾 5 年，可能存在研发停滞的情况。发行人 D-0120 产品正在中国进行 Ib/IIa 期临床试验，预计将于 2022 年在美国开展临床 II 期试验，发行人 URAT1 抑制剂在全球的临床进度位居前列。

全球 URAT1 抑制剂在研管线

药物名称	公司名称	试验分期	试验区域	首次公示日期
SHR4640	江苏恒瑞	临床 III 期	中国、澳大利亚	2019 年 7 月
Verinurad	阿斯利康	临床 II 期	美国、加拿大等	2013 年 8 月
URC-102	JW Pharmaceutical	临床 II 期	韩国	2015 年 9 月
D-0120	益方生物	临床 Ib/IIa 期	中国、美国	2019 年 5 月
SAP-001	上海珊顿	临床 II 期	美国	2019 年 8 月
AR-882	Arthrosi Therapeutics	临床 II 期	新西兰、美国、 澳大利亚	2019 年 11 月

药物名称	公司名称	试验分期	试验区域	首次公示日期
ABP-671	江苏新元素	临床 II 期	美国、澳大利亚	2020 年 11 月
XNW-3009	苏州信诺维	临床 II 期	中国、澳大利亚	2021 年 3 月

资料来源：弗若斯特沙利文分析，截至 2021 年 7 月 31 日

注：不包括仅在中国开展临床试验的产品，在多个国家进行临床试验的按照最高临床开发阶段披露。

（2）中国在研的 URAT1 抑制剂

截至本回复报告出具日，中国在研的 URAT1 抑制剂仅有江苏恒瑞的 SHR4640 进入临床 III 期，发行人 D-0120 产品预计于 2021 年 10 月完成 IIa 期临床试验所有患者的用药和观察期，发行人 URAT1 抑制剂在国内的临床进度位居前列。

全国 URAT1 抑制剂在研管线

药物名称	公司名称	试验分期	首次公示日期
SHR4640	江苏恒瑞	临床 III 期	2019 年 7 月
D-0120	益方生物	临床 Ib/IIa 期	2019 年 5 月
YL-90148	上海瓊黎	临床 II 期	2020 年 8 月
HP501	成都海创	临床 II 期	2020 年 8 月
XNW3009	苏州信诺维	临床 II 期	2021 年 3 月
泰宁纳德	天津药物研究院	临床 I 期	2020 年 4 月
FCN-207	重庆复创医药	临床 I 期	2020 年 9 月
SIM1909-13 (URC-102)	江苏先声药业	临床 I 期	2020 年 12 月
ABP-671 片	江苏新元素	临床 I 期	2021 年 7 月

资料来源：CDE，弗若斯特沙利文分析，截至 2021 年 7 月 31 日

综上所述，D-0120 产品的研发进度位居全球及全国前列。

（二）发行人 D-0120 产品的研发情况

截至本回复报告出具日，发行人 D-0120 产品正在中国进行 Ib/IIa 期临床试验并已进展至 IIa 期阶段，已经完成在美国进行的 I 期单剂量及多剂量临床试验，目前发行人 D-0120 产品临床研究情况如下所示：

时间点	主要事件	临床研究目前进展
2017年7月	美国 I 期临床试验（单剂量） 获准开展	已完成
2019年5月	中国 Ib 期临床试验入组	已经完成用药和观察期，已完成数据清理 和软锁库
2019年8月	美国 I 期临床试验（多剂量） 获准开展	已完成
2020年1月	中国 IIa 期临床试验入组	预计于 2021 年 10 月完成所有患者的用药 和观察期，于 2021 年 11 月正式锁库，于 2022 年第一季度出具临床试验报告

1、中国 Ib/IIa 期临床试验

（1）中国 Ib/IIa 期临床试验方案

1) 试验方案设计

发行人 D-0120 产品在中国正在进行一项随机、双盲、安慰剂对照，多次递增剂量 Ib/IIa 期试验，旨在评估 D-0120 多次给药在健康志愿者和高尿酸血症（痛风或无症状）患者中的安全性、耐受性、药代动力学（PK）和药效动力学（PD）特征。

D-0120 的 Ib/IIa 期临床研究分为 Ib 期和 IIa 期两个阶段。其中，Ib 期为针对健康受试者的研究，共 2 个队列，每个队列 8 例受试者，其中 D-0120 片用药 6 例，安慰剂 2 例，连续用药 7 天再观察 7 天。IIa 期为针对高尿酸血症患者的研究，共 3 个队列，每个队列 12 例，总计 36 个患者。其中每个队列 D-0120 片用药 10 例，安慰剂 2 例，连续用药 28 天再观察 14 天。发行人在 Ib 期研究阶段完成用药和观察期并进行数据清理和软锁库⁷后开始 IIa 期研究阶段，即先在健康受试者完成安全性、耐受性、PK 的评估后，再进行在高尿酸血症患者中的研究。

发行人于 Ib 期阶段最后一组队列完成用药及观察期后，根据盲态安全性数据及安全委员会（SRC）的建议，来决定后续 IIa 期的研究队列是否需要进行调整，Ib 期阶段与 IIa 期阶段存在先后关系。

2) Ib/IIa 期临床试验采用适应性设计的原因

根据 D-0120 产品的临床开发进程，在 Ib/IIa 期临床试验开始前 D-0120 已经完成了单次给药剂量递增在健康受试者中的评估，接下来需要评估多次给药剂量

⁷ 软锁库指非正式锁库，在软锁库情况下非必要较少对数据进行修改。

递增的安全性和耐受性，并进一步研究 D-0120 降低血尿酸的药效。由于在健康受试者中可以评估安全性和耐受性，但难以全面评估 D-0120 的药效，因此需要尽早进行在高尿酸患者中的研究，以获得 D-0120 在患者中的安全性、耐受性和疗效的数据，为后期临床开发打下基础。基于上述原因，发行人将 Ib/IIa 期临床试验设计为一项适应性无缝剂量选择的研究。

根据 CDE 于 2021 年 1 月发布的《药物临床试验适应性设计指导原则(试行)》，适应性无缝剂量选择的设计可将两个试验无缝衔接，在前期试验结束时做剂量选择，并将所选剂量用于后期试验。在 Ib/IIa 期临床试验中，Ib 期在健康受试者中评估了多个剂量组，经独立的第三方安全审查委员会审核后，将所选剂量用于 IIa 期试验，进行 D-0120 在高尿酸患者中的安全性、耐受性和药效的评估。这种无缝试验设计可以缩短通常由 I 期试验结束时到 II 期试验开始时的时间间隔、缩短试验的时长、减少试验的费用等。同时，可以根据盲态安全性数据及独立的安全审查委员会的建议，调整后续 IIa 期的研究队列，因此增加了在高尿酸患者中评估的可靠性，提高了试验的效率，符合 CDE 适应性设计指导原则的要求。

(2) 中国 Ib/IIa 期临床试验进展及研究结果

1) Ib 期研究阶段

① 临床研究进展

2019 年 5 月，D-0120 的中国 Ib/IIa 期临床试验的 Ib 期阶段开始受试者入组，截至本回复报告出具日，Ib 期阶段已经完成全部受试者给药和观察期，并已完成数据清理和软锁库。由于 Ib/IIa 期为一个试验方案的不同阶段，因此目前该试验尚待 IIa 期临床试验完成用药并进行数据清理和软锁库后，再正式锁库并进行 Ib/IIa 期最终报告的撰写。

② 安全性数据

在接受 D-0120 治疗的健康志愿者中，研究期间没有报告死亡或研究药物相关的严重不良事件，绝大多数不良反应为 1 级和 2 级，所有不良反应均无需药物治疗并自行恢复。在 2.5mg/天的健康人受试组中没有报告不良反应。综上所述，在健康受试者中，D-0120 的安全性及耐受性良好。

2) IIa 期研究阶段

①临床研究进展

在完成 Ib 期阶段的临床研究后，D-0120 产品已经于 2020 年 1 月启动了 IIa 研究阶段的受试者入组。截至本回复报告出具日，发行人的 IIa 期研究阶段已经完成所有受试者入组，预计于 2021 年 10 月完成所有受试者的给药和观察期，于 2021 年 11 月正式锁库，2022 年第一季度出具 Ib/IIa 期临床试验报告。

2、美国 I 期临床试验

(1) 美国 I 期（多剂量）试验

1) 试验设计

发行人在美国已经完成了一项 I 期健康志愿者的研究。该研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、多次递增剂量给药研究，旨在评估 D-0120 在健康志愿者中多次递增剂量给药的安全性、耐受性、药代动力学（PK）和药效动力学（PD）特征，以及非布司他和 D-0120 联用的安全性和作用。

2) 临床研究结果

①有效性数据

该试验显示，D-0120 单药的有效性较好，健康志愿者平均血尿酸最高降幅达到 50%-69%。D-0120 与非布司他联用的有效性较好，使用较低剂量的 D-0120 与非布司他联用，健康志愿者平均血尿酸最高降幅近 70%，D-0120 与非布司他片联用比单独用药显示出更好的药效，血液尿酸降低更多。

②安全性数据

本试验显示，在接受 D-0120 治疗的受试者中，在研究期间没有报告死亡或严重不良事件，所有不良事件均为 1 级和 2 级。在联合非布司他口服给药时，安全性、耐受性良好。

（2）美国 I 期（单剂量）试验

1) 试验设计

发行人在美国已经完成了一项 I 期健康志愿者的研究。该研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、单次递增剂量给药和食物影响研究，主要目的是评估 D-0120 在健康志愿者中单次剂量递增的安全性和耐受性；次要目的是确定 D-0120 的单剂量药代动力学（PK）特征以及食物对 D-0120 药代动力学（PK）的影响。

2) 临床研究结果

①有效性数据

本试验显示，健康志愿者单次口服 D-0120 后，血液尿酸浓度呈现出显著的剂量相关性降低，最大降幅 65%。

②安全性数据

本试验显示，在接受 D-0120 治疗的健康志愿者中，在研究期间没有报告死亡或严重不良事件，所有不良事件均为 1 级和 2 级。在空腹和餐后状态下，药物暴露量不存在显著差异。

3、D-0120 产品后续的临床试验计划

D-0120 的中国 Ib/IIa 期临床试验完成后，发行人将分别开展 IIb 期临床试验和 III 期临床试验，两项临床试验均将在高尿酸血症患者人群中进行。此外，发行人也将会与 CDE 探讨同时开展 IIb/III 期临床试验的可能性。

（三）D-0120 初步体现出良好的安全性及有效性，具有较高的成药可能性

综上所述，URAT1 是一个在高尿酸血症及痛风治疗领域成药性已被证明的靶点，自上个世纪 70 年代以来，已经有多个 URAT1 抑制剂获批上市，该靶点的有效性已成为学术共识。然而，目前部分已上市的 URAT1 抑制剂依然存在一定性的安全性问题，如存在肝肾毒性等副作用，因此对于 URAT1 抑制剂而言，产品的安全性及在治疗窗口内产品的有效性尤为重要，针对 URAT1 靶点的药物仍有较大的改善空间。

在 D-0120 临床 Ib/IIa 期试验的开发中，发行人通过与其他竞品不同和差异化的临床试验设计，证明了在健康人及高尿酸血症患者中 D-0120 产品作为单药和联合用药的良好安全性，为产品未来的注册临床试验奠定了良好的基础。与此同时，发行人的初步有效性临床数据已展现出其具备成为该靶点潜在同类最佳药物的潜力。总体而言，D-0120 产品成药可能性较高。

（四）发行人已在招股说明书补充披露 D-0120 产品的研发不确定性风险

综上所述，发行人 D-0120 产品的有效性及安全性较好，成药可能性较高；D-0120 产品的研发进度位居全球及全国前列。但由于新药研发的不确定性，D-0120 产品存在研发失败的风险。

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“一、发行人是一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司”中补充披露 D-0120 产品的研发不确定性风险，具体如下：

“

（一）D-0120 产品的研发不确定性风险

除 BPI-D0316 外，D-0120 是发行人产品管线中研发进展最快的产品。截至本招股说明书签署日，正在国内开展 IIa 期临床试验，目前试验进展顺利，所有受试者已经入组完毕。发行人在健康人及高尿酸血症患者中的临床试验初期数据表明，D-0120 产品的有效性及安全性良好。但是，D-0120 最终能否获批仍需后续临床试验的进一步验证其有效性和安全性，发行人无法预测 D-0120 在后期临床试验的结果，且在后期临床试验进展过程中可能存在多种不可预见事件从而推迟临床进度并妨碍在研产品获得监管批准，进而对 D-0120 产品的研发及获批上市造成不利影响。因此，D-0120 产品存在研发进展或临床研究结果不达预期的风险，D-0120 产品的研发存在不确定性风险。

”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（一）新药研发相关风险”中补充披露 D-0120 产品的研发不确定性风险，具体如下：

1、D-0120 产品的研发不确定性风险

(1) 后续临床试验进展不及预期的风险

截至本招股说明书签署日，发行人主要产品 D-0120 正在国内开展 IIa 期临床试验，是发行人目前产品管线中除 BPI-D0316 外研发进展最快的产品。发行人在 D-0120 的后期临床试验进展过程中可能存在多种不可预见事件，从而推迟该产品进入临床 III 期以及获得监管批准的时间。上述临床试验进展不及预期的风险可能会对 D-0120 产品的获批上市造成不利影响。

(2) 后续临床数据结果不达预期的风险

D-0120 最终能否获批仍需在后继临床试验的进一步验证其有效性和安全性，发行人无法保证目前的临床研究数据能够准确预测后续临床试验的数据结果。此外，在某些情况下，由于临床方案所载试验程序的变化、患者群体的规模及类型的差异，同一候选药物的不同试验之间的安全性及/或有效性可能存在显著差异，因此后期临床试验结果可能有别于早期试验，未来亦可能出现不及预期的临床试验结果。如 D-0120 的临床试验的数据和结果不及预期，可能会延迟发行人取得药品注册批件的时间，甚至可能无法取得药品注册批件，并对发行人的经营业绩造成不利影响。

(3) D-0120 的安全性风险

目前已获批上市的部分 URAT1 抑制剂存在一定的安全性问题，如存在肝肾毒性、肾结石等副作用。发行人的 D-0120 产品可能同样存在上述安全性风险。尽管 D-0120 在目前的临床试验中初步体现出良好的安全性，但是在后续的临床试验中，随着受试者数目的不断增加，可能会发现更多的安全性问题，影响 D-0120 获益-风险的评估，导致临床试验的安全性不确定风险因素增加。

(4) III 期头对头临床试验的不确定性风险

D-0120 预计将在 II 期临床试验完成后开展 III 期头对头临床试验。头对头临床试验是以临床上已使用的治疗药物或治疗方法为对照的临床试验。D-0120 预计将在 III 期临床试验中选择现有标准治疗药物方案与之进行头对头比较。由于该类试验不仅需要考察药物的有效性与安全性，更重要的是观察比较两组

试验药物的“临床获益的大小”。临床获益差别的评估深受样本量大小、人群分布情况、患者生活习惯和辅助治疗等因素的影响，存在不确定性风险。因此 D-0120 的 III 期头对头临床试验可能无法获得阳性的比较结果。

同时，发行人根据 D-0120 的产品研发最新进展情况，在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（二）主要产品情况”之“2、独立推进的自主研发产品——D-0120（URAT1 抑制剂）：用于治疗高尿酸血症及痛风的小分子靶向药”之“（5）临床试验情况”中补充披露如下：

“

……

1) Ib/IIa 期试验

发行人正在中国正在进行一项随机、双盲、安慰剂对照，多次递增剂量 Ib/IIa 期试验，旨在评估 D-0120 多次给药在健康志愿者和高尿酸血症（痛风或无症状）患者中的安全性、耐受性、药代动力学（PK）和药效动力学（PD）特征。

① Ib 期试验

D-0120 的 Ib 期临床试验是一项随机、双盲、安慰剂对照、多次给药、多剂量爬坡的研究，主要目的是评估 D-0120 片多次给药剂量递增在健康人中的安全性和耐受性；次要目标是评估 D-0120 片多次给药剂量递增在健康人中的药代动力学（PK）和药效动力学（PD）特征。

2019 年 5 月，D-0120 的中国 Ib 期临床试验开始受试者入组，截至本招股说明书签署日，Ib 期临床试验已经完成用药和观察期，已完成数据清理和软锁库。

② IIa 期试验

D-0120 的 IIa 期临床试验是一项随机、双盲、安慰剂对照、多次给药、多剂量爬坡的研究，主要目的是评估 D-0120 片多次给药剂量递增在高尿酸血症患者（痛风或无症状）中的安全性和耐受性；次要目标是评估 D-0120 片多次给药

剂量递增在高尿酸血症患者（痛风或无症状）中的药代动力学（PK）和药效动力学（PD）特征。

D-0120 产品已经于 2020 年 1 月启动了 IIa 期临床试验的受试者入组。截至本招股说明书签署日，发行人的 IIa 期临床试验已经完成所有受试者入组，预计于 2021 年 10 月完成所有患者的用药和观察期，于 2021 年 11 月正式锁库，于 2022 年第一季度出具临床试验报告。

”

三、结合研发团队、核心技术的先进性、产品管线重要性等因素，充分论述发行人是否符合第五套上市标准相关要求

（一）发行人拥有一个具有丰富的全球新药研发经验的团队，专业领域涵盖新药研发的各个环节，全面提升在研产品的成功率并且缩短药品研发周期

发行人拥有一个具有丰富的全球新药研发经验的团队，核心研发团队平均拥有超过 20 年跨国制药公司主持新药研发和团队管理的丰富经验，深耕肿瘤、代谢疾病的研究多年，对于相关领域的现状和发展方向有着深刻的理解和卓越的视野，其中：

王耀林（Yaolin Wang）博士毕业于美国纽约州立大学石溪分校药理学专业，1992 年至 1997 年于美国贝勒医学院进行了博士后研究，1997 年至 2009 年于美国先灵葆雅公司任主任科学家，2009 年至 2015 年于美国默沙东公司任主任科学家；

江岳恒（Yueheng Jiang）博士毕业于美国威斯康星大学麦迪逊分校有机化学专业，1996 年至 2009 年于美国先灵葆雅公司任 I 级科学家，2009 年至 2011 年于美国默沙东公司任 II 级科学家，2011 年至 2012 年于雅恒医药科技（上海）有限公司任总经理，2012 年至 2018 年于雅本化学股份有限公司任副总经理；

代星（Xing Dai）博士毕业于美国纽约州立大学布法罗分校有机化学专业，2006 年至 2008 年于美国麻省理工学院进行博士后研究，2008 年至 2009 年于美国先灵葆雅公司任资深科学家，2009 年至 2015 年于美国默沙东公司历任资深科学家、副主任科学家、项目主管；

张灵（Ling Zhang）博士毕业于复旦大学上海医学院（原上海医科大学）临床医学专业和美国天普大学微生物与免疫学专业。1999年至2001年于美国葛兰素史克公司任高级科学家，2001年至2004年于美国强生公司任副总监，2004年至2005年于美国赛诺菲-安万特公司任总监，2005年至2013年于美国默沙东公司任总监，2013年于美国新基医药公司任高级总监，2014年至2018年于美国第一三共制药公司任高级总监。

发行人核心研发团队技术知识结构合理，专业领域涵盖新药研发的各个环节，包括疾病机理研究、靶点鉴别与确证、化合物筛选和结构优化、原料药和制剂工艺开发以及临床研究和注册。发行人充分利用自身核心研发团队的丰富经验，凭借对疾病作用机理的深入研究和理解，选择具有潜力的药物靶点，确保新药研发进程持续高效推进。

发行人依托自主研发体系和经验丰富的研发团队，能够在药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理及转化医学、化学合成工艺及制剂开发和临床方案设计以及开发等方面提升公司在研产品的成功率并且缩短药品研发周期。

（二）发行人核心技术均来源于自主研发并充分运用于各主要产品，充分展示了核心技术平台的产品创新能力以及强大的临床开发能力

发行人核心技术均来源于自主研发，是基于研发团队在新药研发领域的丰富经验，在产品研发过程中积累出的专有技术。发行人持续开发并推出创新药物进入临床阶段，主要产品的临床开发进度位居全球或中国前列，充分展示了核心技术平台的产品创新能力，以及强大的临床开发能力。

1、靶点精准筛选

发行人跟踪并采用国际最前沿的生物靶点，建立了多方位的评估筛选平台。发行人充分利用自身强大的科学团队的优势，在项目立项阶段充分考虑未来产品的市场及临床价值、竞争优势、成药概率以及化合物专利创造性等因素，针对门槛较高、竞争对手较少的靶点选择开发难度大、但临床急需治疗药物的重大适应症，有利于未来产品的商业化空间。

2、药物分子设计

发行人核心化合物均为自主研发。与同类药物相比，发行人产品展现出较好的疗效及安全性。除了资深的药物设计团队，发行人还建立了综合全面的药物开发平台，包括计算机辅助药物设计的平台、高通量筛选（HTS）平台和药代动力学和早期毒理学评估平台。借助药物分子设计技术，发行人提高了药物分子设计的质量和成药性，进而减少了研发成本，缩短了药物研发的周期。

3、药理药效及转化医学

发行人核心化合物均进行了体外细胞活性测试，产品均找到或建立了正确评价化合物的动物药效模型。发行人已建立自有的药理药效平台，包括临床前的药理药效评估，以及从药理药效及生物标记物的实验到临床的转化，从临床结果再指导临床前药理药效及生物标记物的研究，能够更加准确的评价化合物的体外和体内活性，扩展临床不同适应症的范围，提高成药性，缩短药物研发的周期。

4、化学合成工艺及制剂开发

发行人核心化合物均找到了稳定的盐型和晶型，通过 CMC 的合成与开发技术帮助降低最终药品生产成本。发行人 CMC 核心团队拥有多年跨国公司经验，主持过多个药物的开发工作，并已建立自有的工艺研发和制剂开发团队。借助该核心技术，发行人得以设计出最佳的合成路线，开发最优的制剂实现充分的药物暴露量，从而保障优异的药效，同时缩短药物生产的周期，加快化合物进入临床的时间，并在保证合规性的前提下降低药物生产成本。

5、临床方案设计及开发

发行人针对不同产品或适应症采取差异性的临床试验方案及多个阶段融合的试验设计，快速推进临床试验进程。发行人临床团队在中美两地进行布局，核心成员拥有多个产品在中国及美国临床开发及注册上市的成功经验，多个主要在研产品已开展了国际多中心临床试验。发行人与全球化的 CRO 深度合作，熟悉通晓 CDE 及 FDA 政策法规，有效优化试验设计，快速启动试验，确保临床试验的高效推进。

发行人核心技术的技术指标及衡量标准、技术创新及改进之处、竞争优势以及先进性的具体表征情况如下表所示：

核心技术	技术指标及衡量标准	技术创新、改进之处	竞争优劣势	发行人核心技术先进性的具体体现
靶点精准筛选	<p>1、发行人跟踪并采用国际最前沿的生物靶点</p> <p>2、针对开发难度大,但临床急需治疗药物的重大适应症</p> <p>3、与同靶点的在研产品竞争,发行人产品进入第一梯队或前列</p>	充分利用自身强大的科学团队的优势,挑战市场需求大但难度大和门槛高的项目	<ul style="list-style-type: none"> 选择门槛较高、竞争对手较少的靶点,有利于未来产品的商业化空间 难度大,对研发团队能力要求高 	<p>1、D-0120 产品:</p> <ul style="list-style-type: none"> D-0120 是中国公司中第一个在美国进入临床试验阶段的 URAT1 抑制剂,产品目前在国内已经进入临床 II 期,产品进度位居全国前列。 <p>2、BPI-D0316 产品:</p> <ul style="list-style-type: none"> 发行人于 2014 年启动 BPI-D0316 项目,发行人启动该项目时,尚未有第三代 EGFR 抑制剂获批上市。 <p>发行人预计成为国内企业中第三个获批上市的第三代 EGFR 抑制剂。</p> <p>3、D-0502 产品:</p> <ul style="list-style-type: none"> 发行人于 2015 年启动该项目,目前尚未有口服 SERD 抑制剂上市。 口服 SERD 靶向药的研发难度较高,发行人通过对蛋白与小分子共晶结构的充分论证找到可以有效增加活性的研发方向,同时借助计算机辅助药物设计的平台和药代动力学模型,通过量子力学和分子动力学的计算,推算出导致 SERD 小分子在人体内代谢较快的可能位点,从而解决了口服 SERD 靶向药生物利用度较低的问题。 D-0502 是中国公司中第一个在美国进入临床试验阶段的口服 SERD 抑制剂,产品临床进度在国内产品中位列第一。 <p>4、D-1553 产品:</p> <ul style="list-style-type: none"> 发行人于 2018 年启动该项目,发行人启动项目时,尚未有 KRAS G12C 抑制剂上市。 KRAS G12C 研发难度较大,多年来被认为是“不可成药”的靶点。 D-1553 是中国公司中第一个在中国及美国进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂,目前是中国临床进展最快的 KRAS G12C 抑制剂。
药物分子设计	1、发行人核心化合物均	除了资深的药物设计团队,发行人建立了	<ul style="list-style-type: none"> 提高药物分子设计的质量和成药 	<p>1、D-0120 产品:</p> <ul style="list-style-type: none"> 产品的核心化合物专利在中国、美国、日本、澳大利亚、印度、以色列、日本

核心技术	技术指标及衡量标准	技术创新、改进之处	竞争优势	发行人核心技术先进性的具体体现
	为自主研发, 专利获得授权或正在审查之中 2、与同类药物相比, 发行人产品展现出更好效果及安全性	综合全面的药物开发平台, 包括 1) 计算机辅助药物设计的平台, 涵盖蛋白与小分子的共晶、蛋白质结构嵌入式模拟、三维形状匹配和二维配体吻合设计等领域; 2) 高通量筛选 (HTS) 平台; 3) 药代动力学和早期毒理学评估平台	性 • 缩短药物研发的周期	和南非已得到授权。 ● 临床前数据表明, D-0120 对尿酸盐转运体 1 (URAT1) 的抑制活性是同类药物雷西纳德的 50-100 倍, 而且具有更好的选择性。 2、BPI-D0316 产品: ● 产品的核心化合物专利在中国、美国、欧洲和日本已得到授权。 ● 该产品在药物分子设计上阻止了低选择性代谢物的生成, 提高了药物的安全性。 ● 截至 2020 年 10 月 18 日, BPI-D0316 产品经独立评审委员会 (IRC) 评估的客观缓解率 (ORR) 为 64.8% (95%CI: 59.0%, 70.3%), 疾病控制率 (DCR) 为 95.2%。 由于分子设计上的特点, BPI-D0316 有效地降低了腹泻和皮疹的发生率, 避免了同类其他产品可能发生的因腹泻和皮疹而耐受性差的问题。 3、D-0502 产品: ● 产品的核心化合物专利在中国、美国、欧洲、俄罗斯、以色列、南非和日本已得到授权。 ● 临床数据表明, 与氟维司群及同类在研药物 AZD9496 和 GDC9545 等相比, D-0502 的人体内暴露量是同类药物的 5-10 倍, 在相同浓度下, D-0502 对靶点的有效作用比同类在研药物更强, 意味着 D-0502 在人体内可以达到更好的药效; 与同类在研药物 AZD9833 和 GDC9545 相比, D-0502 在临床试验中未发现 D-0502 具有心脏毒性。 4、D-1553 产品: ● 产品的核心化合物专利已在美国得到授权, 其他地区的专利正在审核之中。 ● 临床前数据表明, 与同类药物 AMG510 头对头相比, D-1553 在动物药效模型上表现出更优的抑制肿瘤的效果。
药理药	1、发行人化	已建立自有的药理药	• 更加准确的评价	1、D-0120 产品:

核心技术	技术指标及衡量标准	技术创新、改进之处	竞争优势	发行人核心技术先进性的具体体现
效及转化医学	合物均进行了体外细胞活性测试 2、发行人产品均找到或建立了正确评价化合物的动物药效模型	效平台,包括临床前的药理药效评估,以及从药理药效及生物标记物的实验到临床的转化,从临床结果再指导临床前药理药效及生物标记物的研究	化合物的体外和体内活性 ● 扩展临床不同适应症的范围 ● 提高成药性,缩短药物研发的周期	<ul style="list-style-type: none"> ● D-0120 产品进行了高通量的 URAT1 筛选,并确认和进行更多脱靶筛查,提高了产品的安全性。D-0120 在大鼠体内的最大耐受剂量达到 500mg/kg,在狗体内的最大耐受剂量达到 1,000mg/kg,预示 D-0120 在临床上会有很大的安全窗口。 <p>2、BPI-D0316 产品:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● BPI-D0316 产品进行了高通量的 H1975 和 H2073 细胞活性筛选,通过 PK 进行低选择性代谢物的分析,并应用了三种不同非小细胞肺癌动物药效模型来全面评估临床候选化合物,包括 H1975 in NSCLC model with EGFR-L858R/T79、CTC15063 NSCLC PDX model with EGFR-L858R/T790M mutations 和 HCC827 NSCLC model with EGFR-exon 19 deletion。验证了 BPI-D0316 在以上动物肺癌模型上都具有良好药效,进一步确认 BPI-D0316 为临床化合物。 <p>3、D-0502 产品:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● D-0502 产品进行了高通量的 MCF7 细胞活性筛选,并应用了三种不同乳腺癌动物药效模型来全面评估临床候选化合物,包括 MCF-7 Breast Cancer Model、PDX model ST941 with ESR-1Y537S Mutation、PDX Model ST2177 with ESR-1Y537S Mutation。发行人验证了 D-0502 在动物乳腺癌模型上的良好药效,同时也验证了 D-0502 与 CDK4/6 抑制剂联合用药具有很好的协同作用。该核心技术最终帮助确认 D-0502 为临床化合物。 <p>4、D-1553 产品:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● D-1553 产品建立了高通量的 H358 细胞活性筛选,并建立了肺癌(H358)、直肠癌(SW837)、胰腺癌(MiaPaCa-2)动物药效模型。通过多个不同体内动物药效模型,发行人发现 D-1553 不仅单药对肺癌和直肠癌中有很好的抑制效果,同时还发现 D-1553 与 SHP2、MEK 等抑制剂分别组合具有协同作用,为临床方案的设计奠定基础,并缩短了产品临床前研究的时间。
化学合	1、发行人核	CMC 核心团队拥有	● 缩短药物生产的	1、D-0120 产品:

核心技术	技术指标及衡量标准	技术创新、改进之处	竞争优势	发行人核心技术先进性的具体体现
成工艺及制剂开发	心化合物均找到稳定的盐型和晶型 2、CMC的合成与开发技术帮助降低最终药品生产成本	多年跨国公司经验，主持过多个药物的开发工作，并已建立自有的工艺研发和制剂开发团队	周期，加快化合物进入临床 ●降低药物生产成本 ●保证 CMC 合规性	<ul style="list-style-type: none"> ● 发行人开发了稳定的盐型和晶型，并已申请专利 WO2019183835 和 WO2019184897。 ● 发行人经过反复开发、研究、设计，最终将 D-0120 产品的原料药（API）的生产合成步骤缩减到“三步合成”，较短的合成步骤可以降低药品的生产成本，为将来商业化的成本控制奠定了很好的基础。 <p>2、BPI-D0316 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 发行人开发了稳定的盐型和晶型，并已申请专利 WO2020228807。 <p>发行人优化了原料药（API）合成当中一步关键步骤的合成工艺，从而大幅降低了固体废渣的产生，简化了生产操作。</p> <p>3、D-0502 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 发行人开发了稳定的盐型和晶型，并已申请专利 WO2020132785。 ● 制剂开发采用了增溶技术，提高了产品在水中的溶解度，改进了体外溶出和体内生物利用度，最终提高了药物疗效。 <p>4、D-1553 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 发行人开发了稳定的盐型和晶型，并已申请专利 PCT/CN2020/137276。 ● D-1553 的竞争产品含有手性轴的阻转异构体，由于阻转异构体的化学结构完全一样，仅仅由于键旋转受阻而产生的形状异构，因此分离纯化难度大，成本高。D-1553 在分子设计中避免了阻转异构体的产生，为原料药（API）的生产带来了很大的便利，避免了使用手性拆分技术来纯化分离并丢弃不需要的另外一半阻转异构体，大幅降低了药品的生产成本。
临床方案设计及开发	1、发行人针对不同产品或适应症采取差异性的	临床团队在中美两地进行布局，核心成员有多个在中国及美国产品临床及注册上市	<ul style="list-style-type: none"> ● 优化试验设计，缩短临床试验的时间 ● 快速启动试验、高 	<p>1、D-0120 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 试验设计中采用单剂量和多剂量快速评估的策略，避免了可能重复的药代药效临床试验，缩短了 I 期临床的时间。采用适应性设计，将 I 期和 II 期试验有效结合，高效的完成了多个队列的安全性和有效性评估。

核心技术	技术指标及衡量标准	技术创新、改进之处	竞争优势	发行人核心技术先进性的具体体现
	<p>临床试验方案，及多个阶段融合的试验设计，临床试验快速推进</p> <p>2、与监管部门及 CRO 公司沟通的及时性</p> <p>3、多个核心在研产品已开展了国际多中心临床试验</p>	<p>的成功经验；与全球化的 CRO 深度合作，确保临床试验的高效进行</p>	<p>效进行临床开发及设计</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 利用 CDE 及 FDA 最新政策，快速进行产品申报 	<p>2、BPI-D0316 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通过与 CDE 的充分沟通，CDE 同意发行人以单臂 II 期试验的设计，直接申请二线治疗的附条件上市，大幅缩短了产品预计上市的时间。 <p>3、D-0502 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 发行人采用新型临床试验设计思路，在中国与美国进行国际多中心临床试验，其中美国与中国部分的无缝桥接迅速完成，显著缩短了临床试验的时间，也有助于 D-0502 产品未来全球申报，与国内在研口服 SERD 药物形成差异化竞争优势。 ● D-0502 产品在临床试验初期就采用单药与联合用药的多种给药的临床方案设计，为后续的临床适应症开发和扩展打下了良好的基础，也有利于未来的商业化布局。 <p>4、D-1553 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 发行人根据产品特性和作用机理，经过和主要研究者的讨论，选择非小细胞肺癌作为首选适应症，快速设计出以主要适应症为目标人群的早期临床方案，在数月内启动了试验。 ● 通过与 CRO 公司有效合作，在签约后 2 个月就启动试验中心，开始第一例受试者的筛选，做到了临床试验的快速、高质量启动。 ● D-1553 产品是国际多中心试验，在中国、美国、澳大利亚等多地区进行临床试验，有助于 D-1553 产品未来全球申报，并且在临床试验初期就采用单药与联合用药的多种给药方案的设计，为后续的临床适应症开发和扩展打下了良好的基础，也有利于未来的商业化布局。

（三）发行人主要产品均为针对重大疾病领域的临床急需药物，市场空间大，靶点成熟且开发难度大，产品研发进度在全国或全球位居前列，具有较好竞争优势

1、D-0120

D-0120 是发行人自主研发的尿酸盐转运体 1（URAT1）抑制剂，用于治疗高尿酸血症及痛风。

（1）D-0120 产品临床急需，市场空间大

①D-0120 产品临床急需

目前现有的高尿酸血症及痛风治疗药物普遍存在安全性问题。约有 0.4% 的别嘌醇（黄嘌呤氧化酶抑制剂）新使用者中能够观察到与药物相关的皮肤严重不良反应，其中超敏综合征严重者可导致死亡；非布司他则存在心血管风险，大约 30% 的痛风患者因潜在心血管疾病风险无法服用非布司他。除安全性不佳外，还有约 20-30% 的高尿酸血症及痛风患者服用黄嘌呤氧化酶抑制剂后无响应。

目前在全球范围内获批使用的 URAT1 抑制剂主要包括苯溴马隆、丙磺舒、雷西纳德等。苯溴马隆在美国未获 FDA 批准上市，在欧洲上市后因肝脏毒性被撤市；丙磺舒在患者服用初期会显著肾脏中尿酸含量，增加肾结石和其他肾脏疾病的风险；雷西纳德 2015 年 FDA 获批上市后由于肾脏毒性被黑框警告，并于 2019 年撤市。痛风患者对新型安全的促尿酸排泄药物有强烈的需求。

②药物靶点成熟，产品成药性高

发行人 D-0120 产品针对的 URAT1 靶点是一个在高尿酸血症及痛风治疗领域成药性已被证明的靶点，自上个世纪 70 年代以来，已经有多个 URAT1 抑制剂获批上市，该靶点的有效性已成为学术共识。

在 D-0120 临床 Ib/IIa 期试验的开发中，发行人通过与其他竞品不同和差异化的临床试验设计，证明了在健康人及高尿酸血症患者中 D-0120 产品作为单药和联合用药的良好安全性，为产品未来的注册临床试验奠定了良好的基础。与此

同时，发行人的初步有效性临床数据已展现出其具备成为该靶点潜在同类最佳药物的潜力。总体而言，D-0120 产品成药可能性较高。

具体参见本题“二、充分说明 D-0120 产品的研发不确定性风险”之“（一）URAT1 靶点的可成药性及 URAT1 抑制剂的研究进展”及“（二）发行人 D-0120 产品的研发情况”。

③D-0120 药物开发难度大

已上市的 URAT1 抑制剂多存在安全性问题，开发难度较大。发行人在进行 D-0120 的分子设计时，基于 URAT1 的产品特性，进行了如下开发：1) 增加 URAT1 活性，提高选择性；2) 由于痛风是慢性病，优化了产品的安全性，候选化合物的毒理评估的窗口大；3) 控制了 API 和制剂的生产成本。

④D-0120 产品临床需求大、市场空间大

全球范围内，高尿酸血症及痛风的患病人数呈逐年上升趋势，预计全球高尿酸血症及痛风患病人数将在 2030 年达到 14.2 亿人。考虑到中国未来的人口增长趋势和患病率的升高，预计中国的高尿酸血症及痛风患病人数会在 2030 年达到 2.4 亿人。

由于痛风在全球的患病率和患病人数逐年上升，全球痛风药物市场规模整体呈上升趋势。由于 2020 年整体受新冠疫情影响，新冠以外的医疗服务需求和供应均受到一定影响，但预计之后将继续稳步上升。全球 URAT1 药物市场规模预计在 2030 年达到 46 亿美元。

由于生活水平的提高和饮食习惯变化，痛风在中国的发病率呈快速上升趋势，因此中国痛风患病人群逐年上升，对应药品市场规模呈上升趋势。尤其在新型尿酸盐转运体 1 (URAT1) 药物上市后，中国 URAT1 药物市场将快速增长，预计该市场规模将在 2030 年增至 65 亿元。

目前，国内尚未有新一代 URAT1 抑制剂获批，发行人 D-0120 产品处于临床 II 期阶段，产品研发进度在全球或全国前列，预计产品上市后市场空间大。

⑤D-0120 预计市场空间的测算

A. URAT1 抑制剂市场规模预测

a. 中国市场

目前，国内已上市的 URAT1 抑制剂主要为苯溴马隆，根据弗若斯特沙利文分析，2020 年的国内市场规模约为 5.9 亿元。由于苯溴马隆存在较大的肝毒性问题，限制了其在临床上的大规模应用和市场前景，以发行人 D-0120 为代表的新型 URAT1 抑制剂预计将在用药安全性方面有显著改善，从而逐步释放未被满足的临床需求。随着国内在研新型 URAT1 抑制剂的研发推进和获批上市，URAT1 抑制剂市场将进入快速增长阶段。根据弗若斯特沙利文分析，预计到 2026 年，中国 URAT1 药物市场规模将达到 20 亿元，到 2030 年增长至 65 亿元。其中，由于新型 URAT1 抑制剂在疗效、特别是安全性方面相比苯溴马隆的显著优势，预计将在 URAT1 抑制剂市场逐步占据绝大多数市场份额，预计到 2030 年，新型 URAT1 抑制剂占比可达 85-95%。

b. 美国市场

由于之前已上市的 URAT1 抑制剂雷西纳德因安全性问题于 2019 年 2 月在美国终止销售，因此目前美国市场处于销售阶段的 URAT1 抑制剂主要为丙磺舒。随着全球在研新型 URAT1 抑制剂的研发推进和陆续获批上市，URAT1 抑制剂市场将重新进入快速增长阶段。根据弗若斯特沙利文分析，预计到 2026 年，美国 URAT1 药物市场规模将达到 10.3 亿美元，到 2030 年增长至 19.4 亿美元。其中，由于新型 URAT1 抑制剂在疗效、特别是安全性方面相比丙磺舒的显著优势，预计将在 URAT1 抑制剂市场逐步占据绝大多数市场份额，预计到 2030 年，新型 URAT1 抑制剂占比可达 85-95%。

B. D-0120 产品峰值市场份额预测

a. 中国市场

药物研发领域国际顶尖综述期刊 *Nature Reviews Drug Discovery*⁸ 分析了 1998 至 2009 年，由美国 FDA 标准审查获批上市的 50 个药品（包括 29 个同类

⁸ Regnier, S., Ridley, D. Forecasting market share in the US pharmaceutical market. *Nature Reviews Drug Discovery*

第二、13 个同类第三和 8 个同类第四）的美国市场份额峰值情况，统计数据显示同类第二平均市场份额峰值为 34%。

考虑到国内尚未有充分权威的借鉴数据，参考上述美国市场的统计数据，综合考虑当前在研产品临床进度情况和未来市场竞争格局，预测 D-0120 有望成为国内市场 URAT1 抑制剂领域第二个上市的创新药，参考上述同类第二的平均市场份额峰值情况，保守预测 D-0120 在国产 URAT1 抑制剂市场中的峰值市场份额可达到 25%-35%。

b. 美国市场

根据前述所引用的 Nature Reviews Drug Discovery 中文献⁹的分析，同类第四个上市产品的平均市场份额峰值约为 12%。综合考虑当前在研产品在美国临床进度情况和未来市场竞争格局（部分竞争产品实际已停止在美国的临床研发），预测 D-0120 有望成为美国市场 URAT1 抑制剂领域第四个上市的创新药，参考上述同类第四的平均市场份额峰值情况，保守预计 D-0120 在美国峰值市场份额可达 8%-12%。

C. D-0120 产品达到峰值销售的时间预测

根据美国医药研发领域专业咨询公司 Pharmagellan 发表在 Nature Reviews Drug Discovery 的分析论文¹⁰，该文章统计了 61 款美国上市药物在上市后达到销售峰值的时间分布情况，发现不管是首创药物、me-too 类药物、化学药或生物药，药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5-6 年，其中首创药物的销售达峰时间约为 5 年。D-0120 预计于 2025 年在中国和美国分别提交 NDA，并于 2026 年获批上市，因此假设 D-0120 项目于 2030 年可达到销售峰值。

D. D-0120 产品市场空间测算

根据上述分析，以 D-0120 产品为代表的新型 URAT1 抑制剂预计在疗效、特别是安全性上将显著超越现有 URAT1 抑制剂，对于前述 D-0120 市场空间测算的核心假设总结如下：

⁹ Regnier, S., Ridley, D. Forecasting market share in the US pharmaceutical market. *Nature Reviews Drug Discovery*

¹⁰ Robey, S., David, F. Drug launch curves in the modern era. *Nature Reviews Drug Discovery*

a. 在中国市场，到 2030 年，预计新型 URAT1 抑制剂药物占据 URAT1 抑制剂整体市场的份额分别为 85%-95%；在美国市场，到 2030 年，预计新型 URAT1 抑制剂药物占据 URAT1 抑制剂整体市场的份额分别为 85%-95%；

b. 在中国市场，D-0120 的峰值市场份额预计可达 25%-35%；在美国市场，D-0120 的预计峰值市场份额为 8%-12%；

c. 在中国和美国市场，D-0120 预计于 2030 年达到峰值销售规模。

在上述预测区间内对于发行人 D-0120 产品的市场空间按照乐观、中性和谨慎情景进行预测，D-0120 合计在 2030 年间有望在中国和美国市场合计达到 22.5-36.2 亿元的峰值销售规模，符合“市场空间大”的要求。

D-0120 的具体测算情况如下表所示。

预测达到峰值销售规模的年份		2030			预测依据
预测情景		谨慎	中性	乐观	市场份额分乐观、中性、谨慎情况预测区间
D-0120 中国市场空间测算：					
A1	中国 URAT1 抑制剂市场规模（亿元）	65.5			弗若斯特沙利文市场分析预测数据
B1	新型 URAT1 抑制剂占据中国 URAT1 抑制剂市场规模的比例	85%	90%	95%	新型 URAT1 抑制剂在有效性和安全性上均优于已有 URAT1 抑制剂苯溴马隆，预计新型 URAT1 抑制剂将逐步占据绝大多数市场份额，到 2030 年预测新型 URAT1 抑制剂占据 85%-95% 的市场份额
C1	D-0120 占中国新型 URAT1 抑制剂的市场份额（%）	25%	30%	35%	根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计，同类第二药物平均市场份额 34%，D-0120 有望为中国第二个获批的 URAT1 抑制剂，保守预计峰值市场份额可达 25%-35%
D1=A1*B1*C1	D-0120 在中国市场的预计峰值销售规模（亿元）	13.9	17.7	21.8	根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计，药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5 年，D-0120 产品预计在国内 2026 年获批上市，可在 2030 年达到峰值销售
D-0120 美国市场空间测算：					
A2	美国 URAT1 抑制剂市场规模（亿美元）	19.4			弗若斯特沙利文市场分析预测数据
B2	新型 URAT1 抑制剂占据美国 URAT1 抑制剂市场规模的比例	85%	90%	95%	新型 URAT1 抑制剂在有效性和安全性上均优于已有 URAT1 抑制剂丙磺舒，预计新型 URAT1 抑制剂将逐步占据绝大多数市场份额，到 2030 年预测新型 URAT1 抑制剂占据 85%-95% 的市场份额
C2	D-0120 占美国新型 URAT1 抑制剂的市场份额（%）	8%	10%	12%	D-0120 有望为美国第四获批的新型 URAT1 抑制剂，根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计，同类第四个上市产品的平均市场份额为 12%。保守预计 D-0120 在美国峰

					值市场份额可达 8%-12%
$D2=A2*B2*C2$	D-0120 在美国市场的预计峰值销售规模（亿美元）	1.3	1.7	2.2	根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计，首创药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5 年，D-0120 产品预计在美国 2026 年获批上市，可在 2030 年达到峰值销售
$D2'=D2*人民币兑美元汇率$	D-0120 在美国市场的预计峰值销售规模（亿元）	8.6	11.4	14.4	人民币兑美元汇率选取 2020 年全年平均汇率水平，为 6.5249
D-0120 整体市场空间：					
D-0120 整体市场空间合计 $=D1+D2'$	D-0120 峰值销售规模（亿元）	22.5	29.1	36.2	预计 D-0120 产品在 2030 年达到峰值销售时中国和美国市场空间合计可达 22.5-36.2 亿元

注：上述预测性信息为发行人管理层基于发行人的经营状况及市场情况作出的预测，受到上述多重因素的影响，该等预测性信息与未来的实际情况可能存在一定的偏差。发行人提醒投资者注意，相关假设的数据基础及相关预测具有重大不确定性，投资者在进行投资决策时应谨慎使用。

（2）D-0120 产品的竞争优势和研发进度

D-0120 的竞争优势和研发进度排名情况请参见本题“二、充分说明 D-0120 产品的研发不确定性风险”的相关内容。

2、BPI-D0316

BPI-D0316 是发行人自主研发的第三代表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂，用于治疗 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌，为发行人自主研发至获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品。

（1）BPI-D0316 产品市场急需，市场空间大

①BPI-D0316 产品临床急需

EGFR 抑制剂是 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌的标准治疗方案。若使用第一、二代 EGFR 抑制剂进行一线治疗，有约 50%-60% 的患者会在治疗后出现 EGFR T790M 基因突变导致治疗失败，发行人自主研发的第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316 能克服 T790M 耐药突变，可用于晚期非小细胞肺癌患者的一线及二线治疗。BPI-D0316 作为临床急需药品，经与国家药品监督管理局沟通，CDE 同意根据 II 期临床试验结果申请附条件批准上市。

②EGFR 靶点成熟，产品成药性高

EGFR 抑制剂是 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌的标准治疗方案，目前已有三代 EGFR 抑制剂获批上市，因此 EGFR 靶点成熟。发行人 BPI-D0316 产品的新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中，预计 2022 年获得上市批准。

③EGFR 药物开发难度大

EGFR 抑制剂的药物开发难度大，具体包括：①对野生型 EGFR 抑制所产生的靶点毒性（on-target toxicity）；②对其他靶点抑制所产生的副作用，主要为对胰岛素样生长因子受体（IGFR）和胰岛素受体抑制产生的高血糖症，对 hERG 抑制产生的心脏毒性等；③药物代谢过程中，活性代谢物的毒副作用。发行人 BPI-D0316 产品的分子设计在保持对 EGFR T790M 耐药突变的暴露活性和选择性的前提下，减少或杜绝低选择性代谢物的生成，以提高药物的安全性，同时也增强了药物的生物利用度。

④BPI-D0316 产品临床需求大、市场空间大

BPI-D0316 的预计销售规模和为发行人带来的收益情况请参见本题“一、进一步说明将 BPI-D0316 产品对外授权后仍披露为核心产品管线的理由是否充分”之“（三）BPI-D0316 上市后，发行人和贝达药业拥有净收益的测算”的相关内容。

作为发行人主要业务的组成部分，随着 BPI-D0316 的获批上市，发行人将持续取得较高的收益，该等收益将使得发行人具备持续的研发和经营能力。

（2）竞争优势和研发进度

①BPI-D0316 产品的研发进度较快

截至本回复报告出具日，BPI-D0316 已完成了二线治疗的 II 期注册临床试验，新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中，预计 2022 年获得上市批准；BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组，临

床试验尚在进行之中。发行人 BPI-D0316 产品预计成为全国第四个，国产第三个获批上市的第三代 EGFR 抑制剂。

②BPI-D0316 产品的临床数据具有较好的竞争优势

BPI-D0316 的临床数据显示，与其他同类三代产品相比，非头对头结果表明 BPI-D0316 产品在有效性上与其他第三代 EGFR 抑制剂没有明显差异，均能有效改善了第一代和第二代产品耐药性和不良反应的问题。在安全性方面，BPI-D0316 的安全性和其他第三代产品相类似，安全性耐受性良好，由于分子设计上的特点，BPI-D0316 有效地降低了腹泻和皮疹的发生率，避免了奥希替尼因腹泻和皮疹不能耐受治疗的问题。根据 BPI-D0316 产品 2021 年 1 月向 CDE 提交的 II 期临床研究总结报告，BPI-D0316 产品的客观缓解率（ORR）的表现已经达到临床试验设计目标，并且符合 CDE 的要求。其中位无进展生存期（mPFS）尽管数据尚未成熟，但是已显示出高于伏美替尼和奥希替尼的迹象，最终数据将优于这两款产品。

3、D-0502

D-0502 是发行人自主研发的口服选择性雌激素受体降解剂（SERD），用于治疗雌激素受体（ER）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的乳腺癌。

（1）D-0502 产品临床急需，市场空间大

①D-0502 产品临床急需

国际癌症研究机构（IARC）发布 2020 年最新数据，乳腺癌在全球范围内已经超越肺癌成为第一大癌症。目前唯一获批上市的 SERD 靶向药氟维司群（Fulvestrant）临床效果明显，在 2019 年欧洲肿瘤内科学会发布的 III 期临床试验中¹¹，作为晚期乳腺癌患者的一线内分泌治疗，氟维司群展现出了明显长于阿那曲唑（一种 AI）的无进展生存期（PFS，16.6 月 vs. 13.8 月）和高于阿那曲唑客观缓解率（ORR，46.1% vs. 44.9%）。但氟维司群肌肉注射的给药路径和较低的生物利用度使其在应用中受到限制，因此口服和有更高生物利用度的 SERD 靶

¹¹ 本 III 期临床指在 2019 年欧洲肿瘤内科学会（ESMO）年会发布，CDK4/6 抑制剂和氟维司群的一系列 III 期研究中，该一线联合治疗为 ER⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者带来了最长的 PFS。

向药会带来更好的患者体验、依从性和临床效果，全球市场对新型口服 SERD 靶向药有着明显需求。

②SERD 药物靶点成熟，产品成药性高

SERD 药物已有肌肉注射药物氟维司群上市，SERD 产品的靶点有效性以得到证实。发行人 D-0502 产品的 Ib 期临床数据显示，D-0502 产品的临床受益率（CBR）在同类竞品中表现优异，单用和联用试验中均出现部分缓解（PR）案例，联用试验出现一例完全缓解（CR）案例，其中 200mg 联用试验组的结果显示 CBR 为 100%。在有效性良好的同时，发行人 D-0502 产品患者耐受性良好，组合疗法不存在叠加毒性，安全性较好。预计发行人 D-0502 产品的成药性较高。

③D-0502 的药物开发难度大

口服 SERD 靶向药的研发难度较高，在化合物的结构设计方面，由于雌激素受体是一个相对疏水的口袋，因此，与其结合的药物分子也必须是疏水性的。但从药物设计的角度来说，如果化合物的疏水性较强，通常会伴随产生溶解度差、体内代谢快等问题，从而导致生物利用度较低。

发行人利用药物分子设计的核心技术，通过靶点精准筛选、药代动力学和早期毒理学评估平台，结合丰富的药物研发经验，综合评价在研 SERD 靶向药的结构特点，进行了如下研究：①通过对蛋白与小分子共晶结构的充分论证找到可以有效增加活性的研发方向；②借助计算机辅助药物设计的平台和药代动力学模型，通过量子力学和分子动力学的计算，推算出导致 SERD 小分子在人体内代谢较快的可能位点。基于这两个主要的发现，发行人设计了一系列分子，最终优化出目标化合物 D-0502。

④D-0502 产品临床需求大、市场空间大

根据弗若斯特沙利文统计，全球乳腺癌患病率呈现出逐年上升趋势。全球乳腺癌新发患者从 2016 年的 200 万人增长到 2020 年的 226 万人，期间的复合年增长率为 3.1%。预计将在 2025 年达到 247 万人，并保持稳定增长，预计至 2030 年达到 267 万人。根据国家癌症中心发布的数据，中国乳腺癌新发患者从 2016 年的 31 万人增长到 2020 年的 34 万人。随着乳腺癌早诊早筛的推行，预期未来

乳腺癌新发患者人数会持续增加，预计在 2025 年达到 36 万人，并在 2030 年达到 37 万人。

目前全球 SERD 靶向药市场规模主要为氟维司群的销售规模。考虑到未来口服 SERD 靶向药逐渐上市，并可能会展现出更好的临床疗效和患者依从性，预期未来全球 SERD 靶向药市场规模会开始扩大，预计在 2025 年达到 24 亿美元，并在 2030 年达到 66 亿美元。

中国 SERD 靶向药市场规模增长迅速，从 2016 年的 1 亿元增长到 2020 年的 7 亿元，期间复合年增长率为 60.6%。预期未来中国 SERD 靶向药市场规模会持续扩大，预计在 2025 年达到 24 亿元，并在 2030 年达到 86 亿元。

目前，全球尚未有口服 SERD 靶向药获批，发行人 D-0502 产品处于临床 Ib 期阶段，研发进度在全球或全国前列，预计产品上市后市场空间大。

（2）竞争优势和研发进度

①竞争优势

目前全球尚未有口服SERD靶向药获批，发行人产品与哌柏西利（CDK4/6 抑制剂）联用有望成为乳腺癌内分泌治疗的一线治疗方案。临床试验显示，与现有市场上需要肌肉注射的SERD靶向药氟维司群相比，发行人产品的生物利用度高，且口服给药便捷性更高。临床试验同时显示，发行人D-0502产品的临床受益率（CBR）在同类竞品中表现优异，单用和联用试验中均出现部分缓解（PR）案例，联用试验出现一例完全缓解（CR）案例，其中200mg联用试验组的结果显示CBR为100%。在有效性良好的同时，发行人D-0502产品患者耐受性良好，组合疗法不存在叠加毒性，安全性较好。

②研发进度

截至本回复报告出具日，D-0502 正在中国和美国同步开展国际多中心的 Ib 期临床试验，预计 2021 年下半年启动 II 期临床试验。目前，全球尚未有口服 SERD 靶向药上市，D-0502 是国产产品中进展最快的口服 SERD 靶向药，也是在中美均进行临床试验的新药企业中，研发进度最快的产品。

（3）与国际知名药企的合作

发行人 D-0502 产品正在美国、中国同时进行与辉瑞公司 CDK4/6 抑制剂哌柏西利联合用药的 Ib 期临床试验。基于发行人 D-0502 产品优异的临床前及临床数据，2018 年 8 月，发行人与辉瑞公司签署了临床试验合作及供应合同，辉瑞公司免费向发行人提供 CDK4/6 抑制剂哌柏西利供发行人进行 D-0502 和哌柏西利的联合用药试验。

4、D-1553

D-1553 是发行人自主研发的一款 KRAS G12C 抑制剂，用于治疗带有 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、结直肠癌等多种癌症。

（1）D-1553 产品临床急需，市场空间大

①D-1553 产品临床急需

目前国内尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批，KRAS G12C 突变的实体瘤目前尚无标准治疗方案。2020 年，全球主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数为 30 万人，中国主要 KRAS G12C 突变癌种的发病人数为 4.3 万人。在 KRAS G12C 抑制剂获批上市之前，这些患者的治疗方案包括化疗及免疫治疗等，但由于该类治疗不直接针对 KRAS G12C 靶点，治疗效果有限。晚期 KRAS G12C 突变的实体瘤患者对 KRAS G12C 抑制剂有着迫切需求。

②KRAS G12C 药物靶点成熟，产品成药性高

安进公司的 KRAS G12C 抑制剂已在美国获批，该产品的客观缓解率（ORR）达到 36%，疾病控制率（DCR）为 81%，中位缓解持续时间为 10 个月，58% 的患者缓解持续时间（DOR） ≥ 6 个月，印证了 KRAS G12C 抑制剂的有效性。发行人 D-1553 的早期临床数据亦表明，D-1553 产品的有效性及安全性数据良好，产品成药性较高。

③KRAS G12C 药物开发难度大

KRAS G12C 研发难度较大，多年来被认为是“不可成药”的靶点。发行人于 2018 年启动了 KRAS G12C 靶点的相关项目。在 KRAS G12C 抑制剂研发中，

最具挑战性的两点为：（1）switch-II 口袋对于抑制剂结构的变化非常敏感，小分子抑制剂结构微小的变化就会失去活性；（2）KRAS G12C 小分子抑制剂的分子必须足够大才能结合 switch-II 口袋，而分子量高的小分子抑制剂通常溶解度低，渗透性差，从而导致生物利用度较低。针对 KRAS G12C 抑制剂开发的难点，为了开发出成药性强的候选化合物，发行人充分利用自己强大的药物化学创新团队和计算机辅助的药物设计，设计出了拥有自主知识产权的一系列化合物，优化后得到 D-1553。

④D-1553 产品临床需求大、市场空间大

KRAS G12C 突变阳性在肺癌、结直肠癌、胰腺癌及胆管癌中较为常见。根据弗若斯特沙利文的数据，2016 年至 2020 年，全球主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数从 27.0 万人增长至 30.0 万人，并预计于 2025 年增长至 34.1 万人，于 2030 年增长至 38.5 万人。自 2016 至 2020 年，中国主要 KRAS G12C 突变癌种的发病人数从 3.8 万人增长至 4.3 万人，并预计于 2025 年达到 5.1 万人，于 2030 年达到 5.8 万人。

由于 KRAS G12C 靶点具有广泛适用性（包括非小细胞肺癌、结直肠癌等），预计在获批后，全球 KRAS G12C 突变阳性药物市场将快速增长，从 2022 年的 48 亿美元增长到 2030 年的 148 亿美元，期间复合年增长率为 47.0%。预计中国 KRAS G12C 突变阳性药物市场在药物获批后将快速增长，从 2024 年的 6 亿元增长到 2030 年的 215 亿元，期间复合年增长率为 82.6%。

目前，全国尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批，发行人 D-1553 产品处于临床 I/II 期阶段，研发进度在全球前列，是国内首个进入临床阶段的 KRAS G12C 抑制剂，预计产品上市后市场空间大。

（2）竞争优势和研发进度

①竞争优势

发行人的 D-1553 产品是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。D-1553 产品的体内与体外实验均显示产品对多种实体肿瘤具有良好的抑制效果；临床前研究已证明与多种药物联用均有良好的抗肿瘤效果；且与

同类药物相比，D-1553 生物利用度较高，血浆蛋白结合率低，预计在同样剂量下 D-1553 的人体血液中游离药物暴露量更高，实现更好的临床效果。

②研发进度

发行人自主研发的 KRAS G12C 抑制剂 D-1553 已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，II 期临床试验预计于 2021 年第四季度开始患者入组。截至本回复报告出具日，全球尚仅有安进公司的 AMG510 一个 KRAS G12C 抑制剂于 2021 年 5 月获批上市。发行人的 D-1553 产品是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂，在全球研发进度排名第四，在全国研发进度排名第一。

③D-1553 预计可以满足以单臂试验进入关键性临床试验及以单臂试验进行新药上市申请的要求

单臂试验是指在临床试验设计时，不设立平行对照组，并采用开放设计，不涉及随机与盲法的一种临床试验设计。这种试验设计加速了临床试验进程，显著缩短了药品的上市时间，使晚期恶性肿瘤患者更快获得治疗药物。

近年来，CDE 关于通过单臂试验进入关键临床或支持上市申请的相关法规如下所述：

发布时间	相关法规	单臂试验的适用性	D-1553 是否满足标准
2020 年 12 月	《单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则》	单臂试验适用于在严重危及生命且缺乏标准治疗手段的难治疾病背景下，疗效突出的单药治疗；将重点评估疗效是否具备显著优于现有治疗的潜力，值得采用单臂试验加速研发。	满足
2020 年 12 月	《单臂试验支持上市的抗肿瘤药上市许可申请前临床方面沟通交流技术指导原则》		满足
2021 年 7 月	《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则（征求意见稿）》	单臂试验只适合在无标准治疗可选择的末线患者中开展，同时，只有疗效突出的药物才适合采用单臂临床试验。	满足

发行人 D-1553 用于治疗 KRAS G12C 突变的实体瘤，是中国第一个进入临床阶段的 KRAS G12C 抑制剂，D-1553 的 I 期临床试验受试者为无标准治疗可选择的末线患者，临床 I 期试验的初步数据显示其具有显著优于现有治疗的潜力，

预计可以满足以单臂试验进入关键性临床试验及以单臂试验进行新药上市申请的要求。D-1553 产品预计可以通过单臂试验加快临床试验进程，缩短药品的上市时间，使 KRAS G12C 突变晚期实体瘤患者更快获得治疗药物。

（3）与国际知名药企的合作

发行人D-1553产品正在美国、澳大利亚、韩国等国家和地区进行与默沙东公司PD-1帕博利珠单抗联合用药的I期临床试验。基于发行人D-1553产品优异的临床前及临床数据，2021年4月，发行人与默沙东公司签署了临床试验合作及供应合同等一系列协议，默沙东公司免费向发行人提供PD-1帕博利珠单抗供发行人进行D-1553和帕博利珠单抗的联合用药试验。

（四）关于发行人符合第五套上市标准相关要求的分析论证

1、预计市值不低于人民币 40 亿元

2018年12月，发行人与贝达药业就BPI-D0316产品达成一系列合作。该等合作发生之后的2020年9月，发行人完成最新一轮融资，本轮融资完成后的估值达到48.24亿元。本轮投资由高瓴资本、启明创投、经纬资本、招银国际等众多知名投资机构投资入股，估值为市场化行为。新一轮融资完成之后，发行人各项在研项目顺利推进，进一步推动了公司价值持续提升。

2、主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大

关于发行人主要产品临床需求和市场规模的具体分析请参见本回复之“（三）发行人主要产品均为针对重大疾病领域的临床急需药物，市场空间大，具有较好竞争优势，产品研发进度在全国或全球位居前列”的相关内容。

3、目前已取得阶段性成果，医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验

（1）发行人针对治疗高尿酸血症及痛风的靶向药，尿酸盐转运体1（URAT1）抑制剂D-0120正在中国进行IIa期临床试验。

（2）发行人针对治疗非小细胞肺癌的靶向药，第三代EGFR抑制剂BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）为发行人独立自主研发至获准开展II期临床试验

后对外授权的产品，BPI-D0316产品已完成了二线治疗的II期注册临床试验，新药上市申请（NDA）已于2021年3月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中，预计2022年获得上市批准；BPI-D0316一线治疗的II/III期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进行之中。

（3）发行人针对治疗乳腺癌的靶向药，口服选择性雌激素受体降解剂（SERD）D-0502正在中国和美国同步开展国际多中心的Ib期临床试验，预计2021年下半年在中国启动II期临床试验。

（4）发行人针对治疗非小细胞肺癌、结直肠癌等其他多种癌症的靶向药，KRAS G12C抑制剂D-1553已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心I/II期临床试验，II期临床试验预计于2021年第四季度开始患者入组。

综上所述，发行人符合第五套上市标准相关要求。

四、请发行人根据前述问题完善招股说明书和相关申报材料

发行人已根据前述问题完善了招股说明书和相关申报材料。

五、保荐机构及发行人律师核查意见

（一）核查程序

1、查阅发行人与贝达药业就 BPI-D0316 签署的合作协议，梳理协议核心条款和约定，厘清双方在合作协议下的权利与义务，查阅双方共同制定的产品开发计划，评估对发行人生产经营的影响情况；

2、访谈发行人研发团队主要负责人，了解发行人在 BPI-D0316 后续研发中的主要参与情况、工作计划、工作内容、完成情况等，查验发行人与 CDE 关于 BPI-D0316 的历次沟通交流记录，登录药物临床试验登记与信息公示平台（<http://www.chinadrugtrials.org.cn>）查验 BPI-D0316 临床试验登记信息；

3、与贝达药业的相关负责人进行访谈，了解 BPI-D0316 合作研发和商业化的具体情况，包括但不限于合作机制，产品代号，产品开发计划的制定和执行，

发行人的主要工作内容，技术资料交换，监管当局沟通，产品定价，业务合作实质的界定，产品权益归属等情况，取得贝达药业对相关情况的确认函；

4、通过公开渠道查询创新药行业授权合作案例，梳理案例合作模式、产品权益归属、申报 NDA、交易细节约定等情况，评估发行人与贝达药业就 BPI-D0316 产品达成的合作是否符合行业惯例；

5、采用 DCF 现金流量折现法测算，并对 WACC 值和永续增长率进行合理区间的敏感性分析，对发行人进行估值；

6、对发行人研发负责人、临床部负责人进行访谈，了解公司 D-0120 产品特点及产品研发进度；

7、对比《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》等相关规定，核查发行人研发团队、核心技术的先进性、产品管线重要性等方面符合第五套上市标准相关要求。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

1、基于发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 产品的合作，发行人将有关 BPI-D0316 产品的表述调整为“发行人自主研发至获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品”。

2、发行人已充分说明 D-0120 产品的研发不确定性风险。

3、发行人符合第五套上市标准相关要求。

保荐机构总体意见：

对本回复材料中发行人回复（包括补充披露和说明的事项），本保荐机构均已进行核查，确认并保证其真实、完整、准确。

（此页无正文，为益方生物科技（上海）股份有限公司关于《益方生物科技（上海）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三轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页）

益方生物科技（上海）股份有限公司



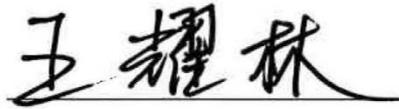
2021年9月22日

（此页无正文，为益方生物科技（上海）股份有限公司关于《益方生物科技（上海）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三轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页）

发行人董事长声明

本人承诺本回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担个别和连带的法律责任。

董事长：



王耀林（Yaolin Wang）

益方生物科技（上海）股份有限公司（盖章）



2024年9月22日

（本页无正文，为中信证券股份有限公司关于《益方生物科技（上海）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三轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页）

保荐代表人：

杨沁

杨沁

褚晓佳

褚晓佳



中信证券股份有限公司

2021年9月22日

（本页无正文，为中信证券股份有限公司关于《益方生物科技（上海）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三轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页）

保荐机构（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读益方生物科技（上海）股份有限公司本次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，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。

董事长：


张佑君

