



关于广州必贝特医药股份有限公司
首次公开发行股票并在科创板上市
申请文件的审核问询函
之
回复报告

保荐人（主承销商）



中信证券股份有限公司
CITIC Securities Company Limited

广东省深圳市福田区中心三路8号卓越时代广场（二期）北座

上海证券交易所：

贵所于 2022 年 9 月 22 日出具的《关于广州必贝特医药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二轮审核问询函》（以下简称“《问询函》”）已收悉，中信证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）作为广州必贝特医药股份有限公司（以下简称“必贝特”、“公司”或“发行人”）首次公开发行股票并在科创板上市的保荐机构，与必贝特、湖南启元律师事务所（以下简称“发行人律师”）及天职国际会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等相关各方对问询函相关问题逐项进行了落实，现对《问询函》回复如下，请审核。

说明：

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

二、本回复报告中的字体代表以下含义：

| | |
|--------------|---------|
| 问询函所列问题 | 黑体（不加粗） |
| 对问题的回答 | 宋体（不加粗） |
| 引用原招股说明书内容 | 楷体（不加粗） |
| 对招股说明书的修改、补充 | 楷体（加粗） |

目 录

| | |
|---------------------------------|----|
| 目 录 | 2 |
| 1.关于 BEBT-908 的 II 期临床试验进展..... | 3 |
| 2.关于主要在研产品市场空间 | 44 |
| 3.关于政府补助 | 72 |
| 4.关于历史上存在的代持 | 79 |
| 5.关于其它问题 | 85 |

1.关于 BEBT-908 的 II 期临床试验进展

根据首轮问询回复及申报材料，(1) BEBT-908 目前正在开展针对 r/rDLBCL 三线治疗（适应症 1）的 IIb 期试验。该项试验为开放性研究，已于 2022 年 7 月完成全部 93 例受试者入组，其中可评估受试者为 80 例。该项试验开展过程中，存在部分受试者因疫情影响而延迟给药、漏药、停药、或提前、延期进行肿瘤评估等情况。发行人目前正在与 CDE 就上述情形进行沟通；(2) 发行人预计 2023 年一季度完成 IIb 期试验。根据前期与 CDE 的沟通，对于单臂研究，可接受末例受试者入组后 6 个月时的有效性数据支持 NDA 申报，同时在最终上市批准前需提供至少至末例受试者入组后 12 个月的数据。此外，目前对于抗肿瘤创新药，需至少满足 300 例的整体暴露量，方可支持首个适应症的上市申请；(3) BEBT-908 为 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂。相较于单靶点药物，双靶点药物需要实现多个靶点组合后疗效增加且副作用不增加；(4) 目前，已批准上市的 PI3K 抑制剂和 HDAC 抑制剂相对较少，主要系临床研究显示 PI3K 单靶点抑制剂在毒性、药效方面都存在诸多缺陷，获批上市的 PI3K 单靶点抑制剂中一半以上因为安全性问题撤市，而 HDAC 单靶点对肿瘤生长抑制作用有限，主要因有效性存在问题撤市。发行人认为，上述存在撤市情形的 PI3K 抑制剂为 PI3K δ 、PI3K γ 抑制剂，而 BEBT-908 是 PI3K α 为主的 PI3KI 型酶抑制剂；(5) 已有的临床研究数据显示，BEBT-908 与治疗相关不良事件主要是血液毒性。CDE 提示研究期间应特别关注血液毒性的相关情况；(6) 发行人另外两款主要在研产品 BEBT-209 和 BEBT-109 正分别开展与 BEBT-908 联合用药，治疗晚期乳腺癌（适应症 4）和 EGFR 抑制剂治疗耐药后疾病进展（适应症 6）的临床试验，主要原理为 BEBT-908 能够抑制 PI3K-AKT-mTOR 通路和 HDAC 激活导致的耐药。

请发行人说明：(1) 上述 IIb 期试验受试者发生延迟给药、漏药、停药、或提前、延期进行肿瘤评估等情形对临床试验进度和临床试验结果的影响，公司就上述情形与 CDE 的沟通情况；(2) 结合 II 期临床试验的进展情况，已有的临床试验数据，以及与 CDE 的沟通情况，说明 II 期临床试验预期是否能够满足前期与 CDE 达成的关于以单臂试验申请上市的共识以及相关指导原则的要求；(3) 结合 BEBT-908 目前的临床试验进展、单臂试验及其注册审批用时，说明目前预计的完成临床试验、提交 NDA 和获批上市时间节点的具体依据。对于其他主要

在研产品，亦参照前述问题进行说明；（4）PI3K 单靶点抑制剂因安全性问题撤市的具体情况，是否与血液毒性相关，BEBT-908 是否存在类似安全性风险；（5）结合 BEBT-908 的具体靶点情况、目前已有的安全性和有效性数据，说明其“实现多个靶点组合后疗效增加且副作用不增加”的具体表现；（6）公司其他主要在研产品联合用药方案均基于与 BEBT-908 相关的信号通路或靶点，若 BEBT-908 单药治疗效果不符合预期，对联合用药的影响，是否会导致其他主要在研产品的后续研发存在较大风险；（7）结合上述问题，进一步完善相关重大事项提示和风险揭示。

【回复】

一、发行人的说明

（一）上述 IIb 期试验受试者发生延迟给药、漏药、停药、或提前、延期进行肿瘤评估等情形对临床试验进度和临床试验结果的影响，公司就上述情形与 CDE 的沟通情况

BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期试验于 2020 年 12 月启动，于 2022 年 7 月完成全部 93 例受试者入组。试验开展过程中，受国内部分地区新型冠状病毒疫情出现局部爆发的影响，全国各地出台较为严格的疫情防控措施，医院及研究者的工作在新冠肺炎疫情期间受到一定影响。因 BEBT-908 为注射给药，受试者需到临床试验机构进行给药，试验开展过程中，存在部分受试者受新冠肺炎疫情影响而导致延迟给药、漏药、停药、或提前、延期进行肿瘤评估等情况，该等情况对 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期临床试验进度的推进带来了不利影响，病人入组进度出现了一定时间的延迟，部分病人的正常给药和随访亦受到了一定程度的不利影响，对临床试验结果的统计分析同样也带来了不利影响。

根据 2020 年 7 月 CDE 发布的《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则（试行）》：申办者可就疫情防控措施对临床试验计划的影响和后果、方案变更对临床试验数据解读的影响、方案变更将导致数据管理和/或统计分析计划的修改等问题与监督管理部门进行沟通讨论。在锁定数据库之前，申办者应在统计分析计划中说明如何处理因 COVID-19 疫情导致的方案偏离，以完成预定的统计分析。

BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期试验共入组 93 例受试者，至少完成一个周期研究药物给药、至少有一次治疗后肿瘤评价的受试者为 81 例，因在试验开展过程中存在部分受试者受新冠肺炎疫情影响而导致延迟给药、漏药、停药、或提前、延期进行肿瘤评估等情况，公司与 CDE 就新冠疫情防控对 IIb 期临床试验结果的影响进行了沟通，根据 CDE 的反馈，主要分析需将全部 93 例入组受试者均纳入，其余考虑作为敏感性分析，具体敏感性分析纳入受试者数量将在 PRE-NDA 时与 CDE 沟通。

(二) 结合 II 期临床试验的进展情况，已有的临床试验数据，以及与 CDE 的沟通情况，说明 II 期临床试验预期是否能够满足前期与 CDE 达成的关于以单臂试验申请上市的共识以及相关指导原则的要求

1、II 期临床试验的进展情况

BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIa 期研究已于 2021 年 7 月完成，有效入组 30 例受试者。IIb 期试验于 2020 年 12 月启动，已于 2022 年 7 月完成 IIb 期试验全部 93 例受试者入组。公司已于 2022 年 12 月提交 PRE-NDA 会议申请。

2、II 期临床试验已有的临床试验数据

(1) BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIa 期临床试验

BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIa 期临床试验已于 2021 年 7 月完成，IIa 期临床试验数据主要如下：

1) 有效性数据

IIa 期试验共入组 35 例受试者，截至 2021 年 4 月 30 日，30 例受试者完成了至少 1 次给药后的肿瘤评估，采用 LUGANO 标准，其中 15 例受试者达到肿瘤缓解，独立影像评估的客观缓解率 (ORR) 为 50% (95%CI: 31.30%-68.70%)，显示 BEBT-908 对于 r/r DLBCL 患者具有良好的临床疗效。

2) 安全性数据

截至 2021 年 4 月 30 日的 IIa 期临床试验安全性数据显示，BEBT-908 最常见 (发生率 $\geq 10\%$) 的 3 级或以上的与药物相关不良事件主要为血液毒性相关，包括血小板计数降低、中性粒细胞计数降低、淋巴细胞计数降低和白细胞计数降

低，上述不良反应均可在治疗周期中自愈或经药物干预后恢复，临床试验中未发生与 BEBT-908 治疗相关的严重出血或死亡事件。此外，BEBT-908 非血液学毒性较低，患者的治疗依从性良好。BEBT-908 在 r/r DLBCL 受试者中的安全性、耐受性良好。

(2) BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期临床试验

BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期试验共入组 93 例受试者，因在试验开展过程中存在部分受试者受新冠肺炎疫情影响而导致延迟给药、漏药、停药、或提前、延期进行肿瘤评估等情况，公司与 CDE 就新冠疫情防控对 IIb 期临床试验结果的影响进行了沟通，根据 CDE 的反馈，主要分析需将全部 93 例入组受试者均纳入，其余考虑作为敏感性分析。目前部分受试者仍在治疗和随访中¹，BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期试验尚未获得完整的有效性和安全性数据。

目前已获得的 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期试验疗效数据初步结果显示 ORR 满足 CDE 关于附条件批准上市要求的“ORR 的 95% 置信区间下限高于 20%”，主要终点已达到 CDE 关于附条件批准上市的要求。

3、II 期临床试验预期能够满足前期与 CDE 达成的关于以单臂试验申请上市的共识以及相关指导原则的要求

¹截至 2022 年 11 月 30 日，BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期试验 93 例受试者中，仍在给药的受试者为 6 例，处于疗效随访和生存随访的受试者为 35 例。

《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》中关于沟通交流会议讨论的核心问题，公司与 CDE 就 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 以单臂试验支持有条件上市的沟通情况，以及公司相关具体情况分析如下：

| 指导原则 | | 与 CDE 沟通的问题、与 CDE 达成的共识/CDE 要求、公司相关情况 | 是否满足要求 |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 项目 | 具体内容 | | |
| 1.前期安全性数据 | 会议将基于产品自身的前期临床试验数据,关注产品是否存在严重影响临床研发的安全性问题 | 公司相关情况: 与 CDE 沟通时, 公司提交了 BEBT-908 I 期临床试验总结报告和 IIa 期临床试验结果初步总结, 不存在严重影响临床研发的安全性问题 | 符合指导原则要求 |
| 2.剂量选择 | 申请人需根据本品的前期临床试验数据,综合临床药理学试验结果,进行药效学指标、安全性、耐受性和有效性等多维度分析,提供关键试验拟采用剂量的合理性证据 | 公司相关情况: 公司对前期临床试验数据等进行了综合分析, 在与 CDE 沟通时, 提交了 I 期临床试验总结报告、IIa 期临床试验结果初步总结, 以及 II 期单臂关键性临床试验方案, 方案中对剂量选择及依据进行了详细分析论证 | 符合指导原则要求 |
| 3.单臂试验适用性 | 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 | 公司相关情况: BEBT-908 用于治疗 r/r DLBCL, 经过 2 种及以上系统治疗后的 r/r DLBCL 的侵袭性高, 预后差, 疾病进展快, 患者的生存期短, 无标准治疗方案, 符合严重危及生命且缺乏标准治疗手段的难治疾病背景; 已有的临床试验数据显示 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 疗效优异且安全性良好。与现有治疗相比在药物可及性、安全性或有效性等方面具备优势。获得 CDE 同意 II 期单臂临床试验作为关键性临床试验 | 符合指导原则要求 |
| 4.关键试验方案设计 | 4.1 人群定义, 明确关键单臂试验中对于“复发/难治”受试者的定义。定义的元素通常包括: 既往接受过的治疗方案、治疗线数、治疗周期数(某些恶性肿瘤还需明确既往某药物累积剂量)、疾病复发/进展时间或距离末次治疗时间(某些恶性肿瘤需注意区别早期复发和远期复发人群) | 与 CDE 达成的共识: 本次入组标准为: 1) 二线治疗结束后 6 个月以上复发; 2) 二线治疗结束后 6 个月内复发, 二线治疗 2 个或 2 个以上治疗周期未达 PR 者或二线治疗过程中进展者(不做治疗周期的规定), 可作为难治患者入选; 3) 二线治疗序贯造血干细胞移植后, 6 个月之内复发可入组。建议予以细化: 既往治疗应包括抗 CD20 单抗和细胞毒性药物治疗; 抗 CD20 单抗单药巩固治疗或诱导治疗不能算作单独的一个治疗线; 允许既往干细胞移植; 单独的自体干细胞移植或异体干细胞移植不能算作一线治疗, 诱导、巩固、干细胞收集、预处理方案和移植±维持治疗属一个治疗线 公司相关情况: II 期单臂关键性临床试验方案按 CDE 意见设置受试者入 | 符合指导原则要求及与 CDE 达成的共识 |

| 指导原则 | | 与 CDE 沟通的问题、与 CDE 达成的共识/CDE 要求、公司相关情况 | 是否满足要求 |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 项目 | 具体内容 | | |
| | | 排标准。IIb 期入组的 93 例受试者均符合方案中定义中复发/难治弥漫大 B 淋巴瘤 | |
| | 4.2 有效性 (1) 终点选择: 单臂试验通常选择客观缓解率 (ORR) 作为主要终点 | <p>与 CDE 达成的共识: 同意以 ORR 为主要终点。次要终点至少还应包括 OS</p> <p>公司相关情况: 已在 II 期单臂关键性临床试验临床方案有效性评估的终点指标增加了总生存期 (OS), 具体为: (1) 主要疗效终点: 客观缓解率 (ORR); (2) 次要终点: 疾病控制率 (DCR)、无进展生存期 (PFS)、起效时间 (TTR)、缓解持续时间 (DOR)、总生存期 (OS)</p> | 符合指导原则要求及与 CDE 达成的共识 |
| | 4.2 有效性 (2) 评估标准和访视计划: 根据目标适应症和药物特征, 选择国际上广泛采用的疗效评估标准, 并在方案中予以明确。根据适应症的临床实践和产品特点制定访视和随访计划 | <p>与 CDE 达成的共识: 同意用 Lugano 2014 疗效评价标准。对于单臂研究, 可接受末例受试者入组后 6 个月时的有效性数据支持 NDA 申报; 在最终 NDA 批准前, 需提供至少至末例受试者入组后 12 个月的数据支持上市批准, 并以此完善说明书内容</p> <p>公司相关情况: II 期单臂关键性临床试验全部受试者疗效评估标准均采用 Lugano 2014 疗效评价标准;</p> <p>IIb 期试验于 2022 年 7 月完成全部受试者入组, 预计 2023 年 1 月完成末例受试者入组后 6 个月随访, 公司计划在获得 IIb 期试验末例受试者入组后 6 个月的有效性数据后预计于 2023 年 3 月申报 NDA, 并在 NDA 最终批准前 (预计 2024 年一季度) 动态提交/补充提供至少至末例受试者入组后 12 个月 (即 2023 年 7 月) 的数据</p> | 符合指导原则要求及与 CDE 达成的共识 |
| | 4.2 有效性 (3) 疗效的历史对照: 根据目标适应症历史对照数据的依据, 明确关键单臂试验有效性的统计假设, 并与中心达成共识 | <p>与 CDE 达成的共识: 目前对于本研究所定位的既往接受过 2 线以上的难治复发 DLBCL, 目前可接受的历史对照 ORR 为 20%, 因此, 需满足 ORR 的 95% 置信区间下限高于 20%, 并以此计算样本量</p> <p>公司相关情况: (1) 根据与 CDE 达成的共识, II 期单臂关键性临床试验方案中关于统计假设和 IIb 期样本量计算情况如下: “以 ORR=20% 为最低疗效阈值, 基于二项分布, 在单侧 2.5% 的显著性标准下, 以及 80% 以上的把握度, 需要 72 例可评估受试者。考虑到 20% 左右的不可评估率 (包括脱落), 需要入组 90 例左右受试者”;</p> | 符合指导原则要求及与 CDE 达成的共识 |

| 指导原则 | | 与 CDE 沟通的问题、与 CDE 达成的共识/CDE 要求、公司相关情况 | 是否满足要求 |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 项目 | 具体内容 | | |
| | | (2) 目前已获得的 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期试验疗效数据初步结果显示 ORR 满足 CDE 关于附条件批准上市要求的“ORR 的 95% 置信区间下限高于 20%”。 | |
| | <p>4.2 有效性 (4) 有效性分析集: 单臂试验的有效性分析集应以 ITT 原则为参考; 沟通交流中需明确有效性分析集的定义并达成共识</p> <p>4.2 有效性 (5) 敏感性分析要求: 结合适应症和产品特征, 必要时将对敏感性分析提出要求。申请人最终应对有效性结果, 开展包含但不限于沟通交流中明确的敏感性分析</p> | <p>公司与 CDE 沟通的问题: BEBT-908 IIb 阶段临床试验受疫情影响评估的沟通交流^{注1}</p> <p>与 CDE 达成的共识: 主要分析需将全部入组受试者均纳入, 其余考虑作为敏感性分析</p> <p>公司相关情况: 公司在进行 IIb 期试验疗效分析时, 主要分析将全部 93 例受试者均纳入, 将部分受疫情影响的受试者剔除后作敏感性分析; IIb 期临床试验最终报告将包括全部 93 例受试者的主分析集和将部分受疫情影响的受试者剔除后的 mFAS 分析集 (改良的全分析集) 的药效学 and 安全性数据。敏感性分析 mFAS 分析集将完整体现排除疫情影响后的临床试验结果数据</p> | 符合指导原则要求及与 CDE 达成的共识 |
| | 4.3 安全性: 对于采用单臂设计作为关键试验支持上市的情况, 需充分考虑对安全性评价的要求。在采用单臂设计时, 如按照统计学假设计算出的样本量较小, 需考虑为满足安全性评价增加样本量或者启动其他研究 | <p>CDE 的要求: 关注创新药整体暴露量。目前对于抗肿瘤创新药, 需至少满足 300 例的整体暴露量, 方可支持首个适应症的上市申请</p> <p>公司与 CDE 沟通的问题: 300 例的整体暴露量, 是否可以在审评中滚动提交, 在获批上市前提交至少 300 例的暴露量?^{注2}</p> <p>与 CDE 达成的共识: 对于优先审评的品种, 方可进行滚动提交。</p> <p>公司相关情况: BEBT-908 用于治疗 r/r DLBCL 品种已纳入“突破性治疗药物品种”, 系优先审评品种, 因此可以在审评中进行滚动提交; 截至目前, BEBT-908 各项适应症各期临床试验合计已有 229 例受试者的暴露量^{注3}, BEBT-908 的多项临床试验仍处于受试者入组中, 预计 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 于获批上市前的暴露量将不低于 300 例, 满足至少 300 例的整体暴露量的要求</p> | 符合指导原则要求及与 CDE 达成的共识 |
| 5.IRC 章程 | 通常单臂试验要求以 IRC 评估的有效性作为主要疗效终点。申请人需提供 IRC 的评估标准、评估机制和评估流程, 参照中心已发布的《抗肿瘤药临 | 公司相关情况: 与 CDE 沟通时, 公司提交了独立阅片章程, 包括 IRC 的评估标准、评估机制和评估流程等, CDE 未提出异议 | 符合指导原则要求 |

| 指导原则 | | 与 CDE 沟通的问题、与 CDE 达成的共识/CDE 要求、公司相关情况 | 是否满足要求 |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 项目 | 具体内容 | | |
| | 床试验影像终点程序标准技术指导原则》合理设计，保障评估结果的独立性、客观性和稳定性 | | |
| 6.预期上市条件 | 6.1 有效性评价：主要疗效终点的 95%置信区间下限高于约定的历史对照疗效是支持上市申报的必要条件，将根据疾病特点和不同产品机制的特征，对有效性评价的随访时间提出要求，并以此明确递交药品上市许可申请时应具备的最低随访时间，以及审评过程中需要更新递交的数据 | 公司相关情况： 参见 4.2 有效性（2）评估标准和访视计划以及 4.2 有效性（3）疗效的历史对照的相关内容 | 符合指导原则要求及与 CDE 达成的共识 |
| | 6.2 安全性评价的暴露量要求：根据不同适应症的发病率情况，明确递交药品上市许可申请时对安全性暴露量的要求 | 公司相关情况： 参见 4.3 安全性的相关内容 | 符合指导原则要求及与 CDE 达成的共识 |
| | 6.3 确证性试验初步计划：将讨论拟支持完全批准的确证性试验的方案设计 | 公司相关情况： 与 CDE 沟通时，公司提交了确证性临床研究计划，CDE 未提出异议 | 符合指导原则要求 |
| 7.其他问题 | 其他可能影响研发和上市的潜在问题(如是否需要伴随诊断等) | CDE 的要求： 研究期间应特别关注血液毒性，特别是针对血小板减少、中性粒细胞减少的可能原因、危险因素、可能导致的相关风险进行研究、收集、分析，以此为基础撰写和完善风险管理计划 公司相关情况： 目前已有的临床数据表明 BEBT-908 最常见（发生率≥10%）的 3 级或以上的与药物相关不良事件主要为血液毒性相关，包括血小板计数降低、中性粒细胞计数降低、淋巴细胞计数降低和白细胞计数降低，上述不良反应均可在治疗周期中自愈或经药物干预后恢复，临床试验中未发生与 BEBT-908 治疗相关的严重出血或死亡事件； BEBT-908 导致血小板下降可能主要源于 HDAC 抑制作用。获批上市的 HDAC 抑制剂都有明显的降低血小板作用。与化疗药物抑制骨髓作用不同，HDAC 抑制巨核细胞分化、成熟和使巨核细胞释放的血小板减少。在停药或使用升血小板药后迅速恢复； | 符合与 CDE 达成的共识 |

| 指导原则 | | 与 CDE 沟通的问题、与 CDE 达成的共识/CDE 要求、公司相关情况 | 是否满足要求 |
|------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 项目 | 具体内容 | | |
| | | 公司将以此为基础撰写和完善风险管理计划 | |
| | | <p>CDE 的要求: 适时完善相关研究: 物料平衡研究、特殊人群用法用量研究 (肝、肾功能损害患者、老年人、儿科等人群 PK 的专项研究)、药物相互作用研究。</p> <p>公司相关情况: 物料平衡研究目前正在进行中, 将在 NDA 递交时完成; 目前暂未观察到特殊人群 (肝、肾功能损害患者、老年人等人群) 与之间的用法用量有差异, 不需开展该项研究; 由于本品无强诱导/抑制的 CYP 酶, 不需开展药物相互作用研究</p> | 符合与 CDE 达成的共识 |
| | | <p>公司沟通问题: BEBT-908 是在 Ib 期临床试验的基础上开展 II 期推荐剂量安全性和疗效验证的 IIa 期临床试验, 与后续 IIb 期的临床试验方案基本一致, 以 ORR 为主要终点指标计算疗效评价结果时是否可以将 IIa 期和 IIb 期临床试验的结果合并统计</p> <p>与 CDE 达成的共识: 建议参考统计专业意见。临床可接受将 IIa、IIb 期结果分别呈现的基础上, 在确保人群、试验的执行、IRC 评估均一致的前提下, 可将 IIa、IIb 期结果再进行合并呈现</p> <p>公司相关情况: IIa 期和 IIb 期临床试验的人群一致, 试验执行、IRC 评估均一致。公司将在最终的统计分析中分别呈现 IIa、IIb 期结果, 同时将 IIa、IIb 期结果再进行合并统计呈现</p> | 符合与 CDE 达成的共识 |

注 1: 关于 BEBT-908 IIb 阶段临床试验受疫情影响评估的沟通交流内容为公司 2022 年 11 月完成的与 CDE 进行的专项沟通内容, 未包含在公司与 CDE 就 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 以单臂试验支持有条件上市的沟通交流中。

注 2: 关于 300 例的整体暴露量的沟通交流内容为 2022 年 10 月公司与 CDE 针对一般性技术问题的沟通内容, 未包含在公司与 CDE 就 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 以单臂试验支持有条件上市的沟通交流中。

注 3: 300 例的整体暴露量为接受过 BEBT-908 治疗的 BEBT-908 各项适应症的各期临床试验的合计暴露量, 并非只包含 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 单一适应症的暴露量。

综合上表分析, 公司 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 II 期单臂关键性临床试验在前期安全性数据、剂量选择、单臂试验适用性、关

键试验方案设计、IRC 章程、预期上市条件等方面均符合《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》和/或与 CDE 达成的共识。BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期单臂关键性临床试验目前已获得疗效数据初步结果显示研究主要终点客观缓解率已达到 CDE 关于附条件批准上市的要求，目前已有的临床研究结果符合与 CDE 达成一致的申报 NDA 及获批条件。

《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》关于沟通交流会议讨论的核心问题，以及公司相关具体情况分析如下：

| 指导原则 | | 公司具体情况 | 是否满足要求 |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 项目 | 具体内容 | | |
| 1. 试验人群 | 1.1 “复发/难治”的定义是否与关键试验前沟通交流时的共识相符；将梳理每一例纳入有效性分析集的受试者是否符合“复发/难治”的定义。在会议中可针对判定“复发/难治”存疑的病例进行讨论 | BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 II 期单臂关键性临床试验方案“复发/难治”的定义与关键试验前沟通交流时的共识完全一致 IIb 期试验全部 93 例已入组受试者均按照关键性临床试验方案入排标准执行，受试者均为在完成筛选期所有筛选评估、确定满足所有入排标准后，入组接受治疗。经公司初步梳理分析，目前 IIb 期入组的 93 例受试者均符合方案中“复发/难治”的定义，不存在判定存疑的病例 | 符合指导原则要求 |
| | 1.2 既往治疗的“一个治疗线”是否与关键试验前沟通交流时的共识相符 | BEBT-908 针对 r/r DLBCL 关键试验前沟通交流时与 CDE 在既往治疗方面达成的共识为：既往治疗应包括抗 CD20 单抗和细胞毒性药物治疗；抗 CD20 单抗单药巩固治疗或诱导治疗不能算作单独的一个治疗线；允许既往干细胞移植；单独的自体干细胞移植或异体干细胞移植不能算作一线治疗，诱导、巩固、干细胞收集、预处理方案和移植±维持治疗属一个治疗线。经公司初步梳理分析，目前 IIb 期入组的 93 例受试者的既往治疗均与关键试验前沟通交流时的共识相符 | 符合指导原则要求 |
| 2. 有效性 | 2.1 分析集是否符合意向性分析（ITT）原则，全分析集（FAS）定义是否合理 | 根据公司与 CDE 达成的共识，主要分析需将全部入组受试者均纳入，其余考虑作为敏感性分析。主要分析将纳入全部 93 例入组受试者，符合意向性分析（ITT）原则 | 符合指导原则要求 |
| | 2.2 是否满足单臂试验对有效性评价时间的要求；应至少满足关键试验前沟通交流时对有效性评价时间的 | IIb 期试验于 2022 年 7 月完成全部受试者入组，预计 2023 年 1 月完成末例受试者入组后 6 个月随访，预计上市许可申请前沟通交流会（PRE-NDA 会议，预计 2023 年 1 月召开）时满足关键试验前沟通交流时对有效性评价时间的最低要求（可接受末例受试者入组后 6 个月时的有效 | 符合指导原则要求 |

| 指导原则 | | 公司具体情况 | 是否满足要求 |
|--------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 项目 | 具体内容 | | |
| | 最低要求 | 性数据支持 NDA 申报) | |
| | 2.3 主要终点是否达到预设目标，次要终点是否有明显缺陷。方案偏离/方案违背是否对有效性评价产生严重影响 | 目前已获得的 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期试验疗效数据初步结果显示 ORR 满足 CDE 关于附条件批准上市要求的“ORR 的 95%置信区间下限高于 20%”，主要终点已达到预设目标，且次要终点不存在明显缺陷。 因在试验开展过程中存在部分受试者受新冠肺炎疫情影响而导致延迟给药、漏药、停药、或提前、延期进行肿瘤评估等情况，造成方案偏离，对临床试验结果造成了一定的负面影响，但对有效性评价未产生严重影响，公司在进行 IIb 期试验疗效分析时，主要分析将全部 93 例受试者均纳入，将部分受疫情影响的受试者剔除后作敏感性分析 | 符合指导原则要求 |
| | 2.4 是否对 IRC 与研究者评估结果进行一致性分析；如 IRC 与研究者评估结果差异明显，将在沟通交流会议中进行解释分析 | BEBT-908 针对 r/r DLBC 的 IIb 期试验共入组 93 例受试者，截至目前，93 例受试者中均已完成第三方独立影像评估，IRC 与研究者的评估结果基本一致，未出现明显差异 | 符合指导原则要求 |
| | 2.5 敏感性分析是否充分 | 因在试验开展过程中存在部分受试者受新冠肺炎疫情影响而导致延迟给药、漏药、停药、或提前、延期进行肿瘤评估等情况，造成方案偏离，对临床试验结果造成了一定的负面影响，公司在进行 IIb 期试验疗效分析时，主要分析将全部 93 例受试者均纳入，将部分受疫情影响的受试者剔除后作敏感性分析。IIb 期临床试验最终报告将包括全部 93 例受试者的主分析集和将部分受疫情影响的受试者剔除后的 mFAS 分析集（改良的全分析集）的药效学和安全性数据。敏感性分析 mFAS 分析集将完整体现排除疫情影响后的临床试验结果数据 | 符合指导原则要求 |
| | 2.6 IRC 章程与关键试验前沟通交流时相比是否有重大改动，所做改动是否存在严重缺陷。 | 关键试验前公司与 CDE 沟通时提交了独立阅片章程，包括 IRC 的评估标准、评估机制和评估流程等，CDE 未提出异议。目前执行的独立阅片章程与关键试验前沟通交流时提交的独立阅片章程一致 | 符合指导原则要求 |
| 3. 安全性 | 3.1 安全性数据集是否满足对暴露量的要求。暴露量应至少满足关键试验前沟通交流时的共识。 | BEBT-908 用于治疗 r/r DLBCL 品种已纳入“突破性治疗药物品种”，系优先审评品种，因此可以在审评中进行滚动提交；截至目前，BEBT-908 各项适应症各期临床试验合计已有 229 例受试者的暴露量，BEBT-908 的多项临床试验仍处于受试者入组中，预计 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 于获批上市前的暴露量将不低于 300 例，满足至少 300 例的整体暴露量的要求 | 符合指导原则要求 |
| | 3.2 是否具有严重且无法有效控制安 | 目前已有的临床数据表明 BEBT-908 最常见（发生率≥10%）的 3 级或以上的与药物相关不良 | 符合指导 |

| 指导原则 | | 公司具体情况 | 是否满足要求 |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 项目 | 具体内容 | | |
| | <p>全性风险的不良反应（如不可耐受的肺毒性、心脏毒性等）或影响获益和评估的不良反应。</p> | <p>事件主要为血液毒性相关，包括血小板计数降低、中性粒细胞计数降低、淋巴细胞计数降低和白细胞计数降低，上述不良反应均可在治疗周期中自愈或经药物干预后恢复，临床试验中未发生与 BEBT-908 治疗相关的严重出血或死亡事件；此外，BEBT-908 非血液学毒性较低，患者的治疗依从性良好。BEBT-908 在 r/r DLBCL 受试者中的安全性、耐受性良好，无严重且无法有效控制安全性风险的不良反应。</p> | 原则要求 |
| | <p>3.3 审评期间是否会补充新的安全性数据；预期说明书中将呈现的安全性数据；</p> | <p>若在审评期间发现了新的安全性数据，将会及时补充。公司正在参照《抗肿瘤创新药上市申请安全性总结资料准备技术指导原则》对安全性数据分析的要求进行整理，并在说明书中进行呈现，初步的说明书版本在 PRE-NDA 沟通交流会申请时提交</p> | 符合指导原则要求 |
| | <p>3.4 将根据申请人和研究者对 SAE 和死亡事件与研究药物的相关性逐一审阅，关注方案中定义的特别关注的不良事件（AESI）或者研究药物靶点特有的靶点效应而导致的不良事件</p> | <p>公司目前正在逐一审核确认公司和研究者对 SAE 和死亡事件与研究药物的相关性判定，尤其是方案中定义的特别关注的不良事件（AESI）或者研究药物靶点特有的靶点效应而导致的不良事件，比如血小板计数降低、中性粒细胞计数降低等。公司在 PRE-NDA 沟通交流会申请时提交</p> | 符合指导原则要求 |
| 4. 动态提交/补充资料 | <p>申请人应在沟通交流中说明后续数据更新的初步时间计划。单臂试验在审评期间需动态提交/补充的资料通常包括：</p> <p>4.1 单臂试验应根据关键试验前沟通交流中的共识更新临床试验数据，通常需动态提交/补充至少末例受试者入组后 12 个月时的有效性、安全性数据。</p> <p>4.2 基于更新的安全性信息更新说明书草案，参考《抗肿瘤创新药上市申请安全性总结资料准备技术指导原则》对安全性数据进行分析，并</p> | <p>IIb 期试验于 2022 年 7 月完成全部受试者入组，预计 2023 年 1 月完成末例受试者入组后 6 个月随访，公司计划在获得 IIb 期试验末例受试者入组后 6 个月的有效性数据后预计于 2023 年 3 月申报 NDA，并在 NDA 最终批准前（预计 2024 年一季度）动态提交/补充提供至少至末例受试者入组后 12 个月（即 2023 年 7 月）的数据，并基于更新的安全性信息更新完善说明书，更新风险管理计划（RMP）</p> | 符合指导原则要求 |

| 指导原则 | | 公司具体情况 | 是否满足要求 |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 项目 | 具体内容 | | |
| | 在此基础上撰写说明书。 4.3 基于更新的安全性信息更新风险管理计划（RMP）草案。最终上市前，RMP 还将根据说明书最终修订版的内容予以完善。 | | |
| 5. 确证性试验 | 对于已同步开展确证性试验的，建议在本次会议时提供试验进展情况。对于尚未开展确证性试验的申请人，在本次沟通时，应提供确证性试验方案及实施计划；尚未完成确证性试验方案撰写的，至少应提交方案摘要。申请人在提交药品上市许可申请时，应提交确证性试验方案 | BEBT-908 目前尚未开展确证性试验，公司在 PRE-NDA 会议沟通申请时提供确证性试验方案及实施计划，待与 CDE 沟通确认后即开展本品的确证性试验研究。 | 符合指导原则要求 |
| 6. 其他 | 回顾关键性试验前沟通交流的会议纪要/书面回复，关注有无其他要求和约定，在此次沟通交流中进行审核 | 公司回顾了分析关键性试验前沟通交流的会议纪要/书面回复，公司 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的单臂关键性 IIb 期临床试验进展情况符合与 CDE 达成的共识（具体参见上述《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》分析），公司对各项工作进行初步总结，在 PRE-NDA 沟通交流时提供 CDE 审核 | 符合指导原则要求 |

综合上述分析：（1）试验人群方面：发行人 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期全部入组受试者均符合试验方案中“复发/难治”的定义，且与关键试验前沟通交流时的共识相符，既往治疗与关键试验前沟通交流时的共识相符；（2）有效性方面：IIb 期试验主要分析纳入全部 93 例受试者符合意向性分析原则；有效性数据将满足单臂试验对有效性评价时间的要求；目前已获得的疗效数据初步结果显示临床试验主要终点 ORR 达到预设目标，次要终点 DCR、PFS、DOR、OS 等无明显缺陷；方案偏离对有效性评价未产生严重影响；目前已有的 IRC 评估结果与研究者的评估结果基本一致，未出现明显差异；敏感性分析将完整体现排除疫情影响后的临床试验结果数

据，预计敏感性分析充分；目前执行的 **IRC** 章程与关键试验前沟通交流时的一致；（3）安全性方面：安全性数据集预期满足对暴露量的要求，暴露量预期将满足关键试验前沟通交流时的共识；**BEBT-908** 针对 **r/r DLBCL** 已有临床试验数据显示无严重且无法有效控制安全性风险的不良反应；若在审评期间发现了新的安全性数据，公司将会及时补充；（4）动态提交/补充资料方面：公司将按照指导原则要求，动态提交和补充相关资料；（5）确证性试验方面：公司在本次 **PRE-NDA** 会议沟通申请时提供确证性试验方案及实施计划，待与 **CDE** 沟通确认后即开展确证性试验研究；（6）其他方面：**BEBT-908** 针对 **r/r DLBCL** 的 **IIb** 期单臂关键性临床试验进展情况符合与 **CDE** 就单臂试验支持有条件上市达成的共识。

综上，公司 **BEBT-908** 针对 **r/r DLBCL** 的 **IIb** 期单臂关键性临床试验在试验人群、有效性、安全性、动态提交/补充资料、确证性试验等方面均符合《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》的要求。公司 **BEBT-908** 已于 2022 年 12 月提交 **PRE-NDA** 申请，公司后续将按照指导原则要求，动态提交和补充相关资料，与 **CDE** 沟通确认并开展确证性试验研究。公司 **BEBT-908** 针对 **r/r DLBCL** 的 **IIb** 期单臂关键性临床试验目前已有的临床研究结果符合与 **CDE** 达成一致的申报 **NDA** 及获批条件。但新药获批上市本身存在不确定性，上述分析为公司结合相关指导原则、前期与 **CDE** 的沟通以及目前已有的临床研究结果所作出，**CDE** 后续在药品的注册审评审批时主要关注及影响 **NDA** 获批的主要因素包括产品的安全性、有效性和质量可控性等，**BEBT-908** 针对 **r/r DLBCL** 能否获批上市仍取决于 **CDE** 的综合审评结果，仍存在风险和不确定性。

(三) 结合 BEBT-908 目前的临床试验进展、单臂试验及其注册审批用时, 说明目前预计的完成临床试验、提交 NDA 和获批上市时间节点的具体依据。对于其他主要在研产品, 亦参照前述问题进行说明

《药品注册管理办法》中与审评时限相关的规定主要如下:

| 条款序号 | 条款内容 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第七十条 | 对纳入优先审评审批程序的药品上市许可申请, 给予以下政策支持: (一) 药品上市许可申请的审评时限为一百三十日; |
| 第八十七条 | 药品注册申请受理后, 需要申请人在原申报资料基础上补充新的技术资料的, 药品审评中心原则上提出一次补充资料要求, 列明全部问题后, 以书面方式通知申请人在八十日内补充提交资料。申请人应当一次性按要求提交全部补充资料, 补充资料时间不计入药品审评时限。药品审评中心收到申请人全部补充资料后启动审评, 审评时限延长三分之一; 适用优先审评审批程序的, 审评时限延长四分之一。 |
| 第九十六条 | 药品注册审评时限, 按照以下规定执行:(二) 药品上市许可申请审评时限为二百日, 其中优先审评审批程序的审评时限为一百三十日, 临床急需境外已上市罕见病用药优先审评审批程序的审评时限为七十日; |
| 第一百零三条 | 以下时间不计入相关工作时限:(一) 申请人补充资料、核查后整改以及按要求核对生产工艺、质量标准 and 说明书等所占用的时间;(二) 因申请人原因延迟核查、检验、召开专家咨询会等的时间;(三) 根据法律法规的规定中止审评审批程序的, 中止审评审批程序期间所占用的时间;(四) 启动境外核查的, 境外核查所占用的时间。 |
| 第一百二十五条 | 本办法规定的期限以工作日计算。 |

现阶段, 当抗肿瘤药物采用单臂试验支持上市, 根据《药品注册管理办法》第六十三条, 满足“治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药品, 药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值”的前提时, 该药物上市申请可适用附条件批准程序。同时, 根据《药品注册管理办法》第六十八条和第七十条, 符合附条件批准的药品可以申请适用优先审评审批程序, 优先审评时限为 130 日。实践中, 参考近年以关键性临床的单臂试验结果提交的附条件上市申请并通过优先审评审批程序获批上市的肿瘤类药物, 如江苏豪森 2020 年获批的阿美替尼、艾力斯 2021 年获批的伏美替尼等, 其实际的审评审批周期在约 1 年左右。

BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 II 期单臂关键性临床试验已完成的主要事件时间表如下:

| 时间点 | 主要事件 |
|-------------|----------------------------------------------|
| 2020 年 6 月 | 治疗 r/r DLBCL 的 IIa 期临床试验启动 |
| 2020 年 12 月 | 治疗 r/r DLBCL 的 IIb 期临床试验启动 |
| 2021 年 1 月 | CDE 同意 r/r DLBCL 适应症的 II 期单臂临床试验作为关键性临床试验, 并 |

| 时间点 | 主要事件 |
|----------|-----------------------------------|
| | 视结果提交附条件上市申请 |
| 2021年10月 | 获得CDE“突破性治疗药物品种”认定资格 |
| 2022年7月 | IIb期临床试验完成全部受试者入组 |
| 2022年8月 | 提交与CDE关于新冠疫情防控对IIb期临床试验结果的影响的沟通申请 |
| 2022年9月 | 完成全部受试者研究者首次疗效评估 |
| 2022年11月 | 完成与CDE关于新冠疫情防控对IIb期临床试验结果的影响的沟通 |
| 2022年11月 | 第三方独立影像评估中心出具阅片初步评估结果； |
| 2022年12月 | 完成临床试验初步总结报告 提交PRE-NDA会议申请 |

BEBT-908 针对 r/r DLBCL 距离获批上市还需履行的主要程序和预计时间安排情况如下：

| 时间计划 ^{注1} | 尚需履行的主要程序 | 主要工作内容和意义 |
|--------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2023年1月 | 召开PRE-NDA会议 ^{注2} | 通过召开该会议，沟通解决NDA申报前存在的关键技术问题，明确公司后续正式提交NDA时所需准备的主要材料和具体工作情况，初步判断公司产品是否符合提交NDA的要求 |
| 2023年1月 | 完成末例受试者入组后6个月随访 | 根据公司与CDE就BEBT-908针对r/r DLBCL以单臂试验支持有条件上市的沟通记录，对于单臂研究，可接受末例受试者入组后6个月时的有效性数据支持NDA申报，2022年7月，BEBT-908针对r/r DLBCL的IIb期临床试验完成全部受试者入组；完成随访后，需根据锁库的临床试验数据，完成数据统计分析、资料整理等工作，并撰写完成最终的临床试验总结报告 |
| 2023年3月 | 提交NDA，受理后进入药品注册审评审批环节 | 药品的注册审评审批的主要环节包括CDE技术审评环节(分为临床、药学、药理毒理、统计与临床药理四个专业)、中检院承担的药品注册检验环节和药品核查中心承担的药品注册现场核查环节，以上三个方面均通过并经国家药品监督管理局行政审批，获得药品批准证明文件后上市。CDE在药品的注册审评审批时主要关注及影响NDA获批的主要因素包括产品的安全性、有效性和质量可控性等。 |
| 2024年一季度 | 获批上市，取得上市批件 | 根据《药品注册管理办法》第六十八条和第七十条，符合附条件批准的药品可以申请适用优先审评审批程序，优先审评时限为130日。实践中，参考近年以关键性临床的单臂试验结果提交的附条件上市申请并通过优先审评审批程序获批上市的肿瘤类药物，如江苏豪森2020获批的阿美替尼、艾力斯2021年获批的伏美替尼等，其实际的审评审批周期在约1年左右，因此公司预计2024年1季度获得批件；同时，根据《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》等的要求，公司产品属于单臂关键性临床试验申请上市，需在获批上市后继续开展确证性试验研究。 |

注1：上表中时间为预计完成时间，可能受到多种不可预见事件的影响，例如新冠疫情、与监管机构沟通时间比预期长等，使得未来实际完成时间可能存在差异。

注2：根据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》，沟通交流会议分为I类、II类和III类会议，I类会议，系指为解决药物临床试验过程中遇到的重大安全性问题和突破性治疗药物研发过程中的重大技术问题，或其他规定情形，而召开的会议。I类会议一般安排在申请后30日内召开。BEBT-908针对r/r DLBCL已获得CDE“突破性治疗药物品种”认定资

格，PRE-NDA 会议预计按照 I 类会议安排在申请后 30 日内召开。

根据公司与 CDE 就 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 以单臂试验支持有条件上市的沟通记录，对于单臂研究，可接受末例受试者入组后 6 个月时的有效性数据支持 NDA 申报。BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期试验于 2022 年 7 月完成全部 93 例受试者入组，预计于 2023 年 1 月完成末例受试者入组后 6 个月随访，预计于 2023 年 2 月完成数据统计分析、资料整理和临床试验总结报告等工作，预计于 2023 年 3 月提交 NDA；基于对审评审批时间的预计，BEBT-908 针对 r/r DLBCL 适应症预计于 2024 年一季度获批上市。

新药获批上市本身存在不确定性，CDE 后续在药品的注册审评审批时主要关注及影响 NDA 获批的主要因素包括产品的安全性、有效性和质量可控性等，BEBT-908 针对 r/r DLBCL 能否获批上市仍取决于 CDE 的综合审评结果，仍存在风险和不确定性。在上述尚需履行的主要程序和未来的注册审评审批过程中，如果公司 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的有效性和安全性等临床试验数据不能满足 CDE 关于获批上市的相关要求，可能导致审评审批进度和结果不及预期的风险。

此外，BEBT-908 通过 II 期单臂关键性临床试验附条件上市后，依据监管法规需要进一步开展上市后的确证性临床试验，存在由于确证性临床试验未完成或研究失败导致产品无法获得完全批准，甚至被撤销上市批准的风险。

发行人主要在研产品 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 以外的其他适应症、BEBT-209、BEBT-109 目前的临床试验进展、预计的完成临床试验、提交 NDA 和获批上市时间节点的具体依据分析如下：

| 产品名称 | 目标适应症 | 试验进展情况 ^{注1} | 完成当前临床试验 | | 提交 NDA | | 获批上市 | |
|----------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------|
| | | | 预计时间 | 依据 | 预计时间 | 依据 ^{注2} | 预计时间 | 依据 |
| BEBT-908 | 复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤 | IIa 期试验预计入组 20-30 例左右，已入组 15 例受试者 | 2023 年二季度 | 基于目前已入组受试者数量和公司对受试者未来入组进度的预测，公司预计 2023 年一季度完成 IIa 期受试者入组，预计试验完成时间为末例受试者入组后完成 6 个月随访的时间 | 2024 年四季度 | 基于公司根据 IIa 期试验中期研究结果与 CDE 沟通，并获得 CDE 同意以 II 期单臂关键性试验结果为依据申请附条件上市 ^{注2} 的前提，以及公司对 IIb 期试验入组进度、完成入组和完成试验时间等的预计 | 2025 年 | 基于 2024 年四季度提交 NDA，以及对审评审批时间的预计 |
| | 复发或难治性滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤 | IIa 期试验预计入组 20-30 例左右，已入组 4 例受试者 | 2023 年四季度 | 基于目前已入组受试者数量和公司对受试者未来入组进度的预测，公司预计 2023 年二季度完成 IIa 期受试者入组，预计试验完成时间为末例受试者入组后完成 6 个月随访的时间 | 2025 年一季度 | 同上 | 2025 年 | 基于 2025 年一季度提交 NDA，以及对审评审批时间的预计 |
| | 晚期实体瘤（单药、联合氟维司群、联合 PD-1 单抗） | Ib 期试验分 3 个组，各分两个队列，预计共入组 72-144 例，已入组 23 | 2023 年四季度 | 基于目前已入组受试者数量和公司对受试者未来入组进度的预测，公司预计 2023 年一季度完成 Ib 期受试者入组，根据临床试验试验方案，II 期试验治疗队列根据 Ib 期试验结果确定，预计试验完成时间为基于对随访时间和数据统计分析、资料整理等所需时间的预计 | 2025 年四季度 | 基于前述预计 Ib 期试验完成时间以及公司对 II 期试验入组进度、完成入组和完成试验时间等的预计 | 2026 年 | 基于 2025 年四季度提交 NDA，以及对审评审批时间的预计 |

| 产品名称 | 目标适应症 | 试验进展情况 ^{注1} | 完成当前临床试验 | | 提交 NDA | | 获批上市 | |
|----------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------|
| | | | 预计时间 | 依据 | 预计时间 | 依据 ^{注2} | 预计时间 | 依据 |
| | | 例受试者 | | | | | | |
| BEBT-209 | HR+/HER2- 晚期乳腺癌（联合氟维司群） | III 期试验 预计入组 330 例，已入组 22 例受试者 | 2024 年四季度 | 基于目前已入组受试者数量和公司对受试者未来入组进度的预测，公司预计 2023 年三季度完成 III 期受试者入组，根据临床试验方案，主要疗效终点为无进展生存期，设定随访时间为 12 个月，预计试验完成时间为末例受试者入组后完成 12 个月随访的时间 | 2024 年四季度 | 基于前述预计试验完成时间，以及试验完成后的数据统计分析、资料整理等所需时间的预计 | 2025 年 | 基于 2024 年第四季度提交 NDA，以及对审评审批时间的预计 |
| | CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2- 晚期乳腺癌（联合 BEBT-908 和依西美坦或氟维司群） | Ib 期试验 分为 2 组 最多入组 138 例，已入组 13 例受试者 | 2023 年四季度 | 基于目前已入组受试者数量和公司对受试者未来入组进度的预测，公司预计 2023 年二季度完成 Ib 期受试者入组，预计试验完成时间为末例受试者入组后完成 6 个月随访的时间 | 2025 年一季度 | 基于公司根据 Ib/II 期试验中期研究结果与 CDE 沟通，并获得 CDE 同意以 II 期单臂关键性试验结果为依据申请附条件上市 ^{注2} 的前提，以及公司对 II 期试验入组进度、完成入组和完成试验时间等的预计 | 2025 年 | 基于 2025 年一季度提交 NDA，以及对审评审批时间的预计 |
| | 晚期三阴性乳腺癌（联合化疗） | II 期试验 预计入组 68-128 例，筹备启动中 | 2025 年一季度 | 基于公司对受试者未来入组进度的预测，公司预计 2024 年二季度完成 II 期受试者入组，预计试验完成时间为基于末例受试者入组后完成 9 个月的随访，以及数据统计分析、资料整理等所需时间的预计 | 2026 年 | 基于前述预计 II 期试验完成时间以及公司对 III 期试验入组进度、完成入组和完成试验时间等的预计 | 2027 年 | 基于 2026 年提交 NDA，以及对审评审批时间的预计 |
| BEBT-109 | EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌 | IIa 期试验 预计入组 20-30 例左右，已入组 11 例受 | 2023 年二季度 | 基于目前已入组受试者数量和公司对受试者未来入组进度的预测，公司预计 2023 年一季度完成 IIa 期受试者入组，预计试验完成时间为末例受试者入组后完成 6 个月随访的时间 | 2024 年四季度 | 基于公司根据 Ib 期和 II 期早期开放临床试验结果的初步总结与 CDE 沟通，并获得 CDE 同意以 II 期单臂关键性试验结果为依据申 | 2025 年 | 基于 2024 年第四季度提交 NDA，以及对审评审批时间的预计 |

| 产品名称 | 目标适应症 | 试验进展情况 ^{注1} | 完成当前临床试验 | | 提交 NDA | | 获批上市 | |
|------|---------------------------------------|----------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------|
| | | | 预计时间 | 依据 | 预计时间 | 依据 ^{注2} | 预计时间 | 依据 |
| | | 试者 | | | | 请附条件上市 ^{注2} 的前提，以及公司对 IIb 期试验入组进度、完成入组和完成试验时间等的预计 | | |
| | 第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌（联合 BEBT-908） | Ib 期试验分四个队列，单一队列入组不少于 30 例，已入组 19 例受试者 | 2023 年三季度 | 基于目前已入组受试者数量和公司对受试者未来入组进度的预测，公司预计 2023 年一季度完成 Ib 期受试者入组，预计试验完成时间为末例受试者入组后完成 6 个月随访的时间 | 2025 年一季度 | 基于公司根据 Ib/II 期试验中期研究结果与 CDE 沟通，并获得 CDE 同意以 II 期单臂关键性试验结果为依据申请附条件上市 ^{注2} 的前提，以及公司对 II 期试验入组进度、完成入组和完成试验时间等的预计 | 2025 年 | 基于 2025 年一季度提交 NDA，以及对审评审批时间的预计 |

注 1：试验进展情况为截至 2022 年 11 月 30 日的情况。

注 2：上表中基于公司根据相应适应症的 IIa 期、Ib/II 期试验中期研究结果或早期开放临床试验结果与 CDE 沟通，并获得 CDE 同意以 II 期单臂关键性试验结果为依据申请附条件上市的前提，均为公司未来计划，目前均尚未与 CDE 沟通。

(四) PI3K 单靶点抑制剂因安全性问题撤市的具体情况，是否与血液毒性相关，BEBT-908 是否存在类似安全性风险

1、PI3K 单靶点抑制剂因安全性问题撤市的具体情况

截至目前，中国已批准上市的 PI3K 抑制剂为石药集团引进的 PI3K δ/γ 抑制剂度维利塞胶囊 (Duvelisib) 和瓊黎药业的 PI3K δ 抑制剂林普利塞片，度维利塞胶囊和林普利塞片分别于 2022 年 3 月和 2022 年 11 月获批，适应症均为既往至少经过两次系统性治疗的复发或难治性滤泡性淋巴瘤 (r/r FL)，国内已批准上市的 PI3K 抑制剂无撤市情况。公司 BEBT-908 是 PI3K α 为主的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂。

全球范围内，存在 PI3K 抑制剂因安全性问题而撤市的情况，具体如下：

| 靶点 | 公司 | 药物名称 | 适应症 | 获批年份 | 撤市情况 | |
|-----------------------------|----------|------------|-----------------------------------------------------------|-------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | 撤市时间 | 撤市原因 |
| PI3K δ | 吉利德 | Idelalisib | 复发慢性淋巴细胞性白血病（CLL），与利妥昔单抗联合治疗，由于其他共同疾病，单独使用利妥昔单抗将被认为是合适的治疗 | 2014年 | 未撤市 | |
| | | | 至少接受过两次全身治疗的患者中的复发性滤泡B细胞非霍奇金淋巴瘤（FL） | 2014年 | 2022年 | 2014年获批上市时药品说明书即携带四项黑框警告：致死性和严重毒性：肝脏毒性、严重腹泻或肠炎、肺炎和肠穿孔。2016年3月，Idelalisib三项随机试验因可能增加死亡风险而终止 ^{注1} ，其中包括两项上市后确证性研究。由于可能增加的死亡风险，FDA给予安全警告，药品说明书更新黑框警告等内容，并需开展一项新的上市后确证性研究。2022年1月吉利德称因未能完成确证性试验自愿撤回Idelalisib用于r/r FL、r/r SLL两项适应症 |
| | | | 至少接受过两次全身治疗的患者中的复发性小淋巴细胞淋巴瘤（SLL） | 2014年 | 2022年 | |
| PI3K α PI3K δ | 拜耳医药 | Copanlisib | 至少接受过两次全身治疗的复发FL | 2017年 | 未撤市 | |
| PI3K δ PI3K γ | Verastem | Duvelisib | 至少两次治疗后复发或难治性CLL或SLL | 2018年 | 未撤市 ^{注2} | |
| | | | 至少两次系统治疗后复发或难治性FL | 2018年 | 2021年 | 2018年获批上市时药品说明书即携带四项黑框警告：致死性和严重毒性：感染、腹泻/结肠炎、皮肤反应和肺炎。2022年1月Verastem称因治疗环境等变化、完成上市后要求所需的成本、时间等，自愿撤回Duvelisib用于r/r FL适应症 |
| PI3K α | 诺华 | Alpelisib | 与氟维司群联用治疗男性和绝经后女性的HR+/HER2-携带PIK3CA突变的晚期转移性乳腺癌 | 2019年 | 未撤市 | |

| 靶点 | 公司 | 药物名称 | 适应症 | 获批年份 | 撤市情况 | |
|------------------------------|-----------------|------------|----------------------------------------|--------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PI3K δ CK1 ϵ | TG Therapeutics | Umbralisib | 复发性或难治性边缘区淋巴瘤（MZL），至少接受过一次基于抗 CD20 的方案 | 2021 年 | 2022 年 | 2022 年 2 月，FDA 对 Umbralisib 可能增加的死亡风险进行调查，TG Therapeutics 的 UNITY-CLL 临床实验表明接受 Umbralisib 治疗有可能增加死亡风险 ^{注3} ，其治疗的风险高于其带来的益处。2022 年 6 月，FDA 撤回了 Umbralisib 对 r/r MZL 和 r/r FL 的批准 |
| | | | 复发或难治性滤泡性淋巴瘤（FL），至少接受过三次系统治疗 | 2021 年 | 2022 年 | |

数据来源：FDA 官网（<https://www.fda.gov/media/157837/download>）、弗若斯特沙利文分析；

注 1：Idelalisib 三项终止的随机试验中，Idelalisib 治疗组相对于对照组表现出更高的死亡率，与死亡相关的不良事件主要包括感染、呼吸系统、心脏毒性相关；与对照组相比，Idelalisib 治疗组发生率更高的 ≥ 3 级治疗相关不良事件主要为感染、腹泻或肠炎、丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶（AST/ALT）升高、皮疹等；

注 2：2022 年 6 月，FDA 对 Duvelisib 在治疗至少两次治疗后复发或难治性 CLL 或 SLL 中可能增加死亡风险和严重不良反应进行警告：Duvelisib 相比单克隆抗体 ofatumumab 可能增加了死亡风险，Duvelisib 与较高的严重副作用有关，包括感染、腹泻、肠道和肺部炎症、皮肤反应和血液中的高肝酶水平。2022 年 9 月，FDA 肿瘤药物咨询委员会以 8 比 4 的投票结果反对 Duvelisib 用于治疗至少两次治疗后复发或难治性 CLL 或 SLL，该适应症面临在 FDA 撤市的风险；

注 3：与对照组相比，接受 Umbralisib 和单克隆抗体联合治疗的患者的死亡风险可能增加，接受 Umbralisib 和单克隆抗体联合治疗的患者也比对照组经历了更严重的不良事件。

上述存在撤市情形的 PI3K 抑制剂为 PI3K δ 、PI3K δ/γ 抑制剂，诺华的 PI3K α 抑制剂 Alpelisib 无撤市情形。公司 BEBT-908 是 PI3K α 为主的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂。

从上表可以看出，存在撤市情形的 PI3K 抑制剂被 FDA 调查、安全警告或撤市主要系由于安全性问题导致可能增加的死亡风险、潜在的 OS（总生存期）损害等，PI3K 抑制剂被黑框警告的致死性和严重毒性、被 FDA 进行调查或安全警告涉及的毒性主要包括感染、免疫相关毒性如腹泻、肠炎、肝毒性、肺炎等。Duvelisib 被 FDA 安全警告较高的严重副作用涉及部分血液毒性如血液中的高肝酶水平等。PI3K 抑制剂在附条件批准后撤市的主要原因为无法证明其获益大于风险，具体表现为 OS 未延长，且副作用大。

除上述安全性问题外，随着 FDA 批准的其他靶点创新药的不断涌现，FL、CLL/SLL 等非霍奇金淋巴瘤（NHL）治疗药物可及性

不断提升，例如：Venetoclax（维奈托克，一种 BCL-2 抑制剂）于 2016 年获批用于治疗 CLL/SLL；Acalabrutinib（阿卡替尼，一种 BTK 抑制剂）于 2017 年获批用于治疗 CLL/SLL；Zanubrutinib（泽布替尼，一种 BTK 抑制剂）于 2019 年获批用于治疗复发性或难治性边缘区淋巴瘤（MZL），至少接受过一次基于抗 CD20 的方案；Tazemetostat（他泽司他，一种 EZH2 抑制剂）于 2020 年获批用于治疗两种不同的滤泡性淋巴瘤（FL）适应症：（1）复发性或难治性滤泡性淋巴瘤，其肿瘤检测为 EZH2 突变阳性，并且既往接受过至少 2 种全身治疗；（2）没有令人满意的替代治疗选择的复发性或难治性滤泡性淋巴瘤；Axicabtagene ciloleucel（阿基仑赛，一种 CAR-T 疗法）于 2021 年获批用于治疗之前接受过二线及以上全身治疗的复发或难治性滤泡性淋巴瘤（FL）。FL、CLL/SLL 等 NHL 适应症的治疗环境发生变化，存在撤市情形的 PI3K 抑制剂因无法证明其获益大于风险，OS 未延长，且副作用大等问题，与已获批的其他药物相比不具备优势。

2、与国外存在撤市情况的 PI3K 抑制剂相比，BEBT-908 具备差异化优势

相对于存在撤市情况的 PI3K 抑制剂，公司的 BEBT-908 在适应症、有效性、安全性、靶点等方面具备以下特点及优势：

(1) BEBT-908 对于侵袭性淋巴瘤 r/r DLBCL 的疗效优异

国外存在撤市情况的 PI3K 抑制剂主要集中在血液瘤中的惰性淋巴瘤 FL、SLL/CLL 等适应症，惰性淋巴瘤特点是生存期长，对很多治疗反应迅速。国外 PI3K 抑制剂在附条件批准后撤市的主要原因为无法证明其获益大于风险，具体表现为 OS 未延长，且副作用大，与已获批的其他药物相比不具备优势。

DLBCL 为侵袭性淋巴瘤，约占非霍奇金淋巴瘤（NHL）患病人数的 41.0%，是 NHL 中占比最高的亚型。DLBCL 具有高度异质性及侵袭性，经过 2 种及以上系统治疗后的 r/r DLBCL 的侵袭性高，预后差，疾病进展快，患者的生存期短。截至目前，国内外暂无单靶点 PI3K 抑制剂或 HDAC 抑制剂，或者两者联合用药方案获批用于治疗 r/r DLBCL，r/r DLBCL 尚无标准的三线及以上治疗方案，国内尚无获批的三线及以上治疗 r/r DLBCL 的小分子靶向药物，存在较大的未被满足的疾病治疗需求。

针对这一未满足的临床需求，BEBT-908 首个推进的适应症为 r/r DLBCL，已有的临床数据表明 BEBT-908 对于 r/r DLBCL 的疗效优异，且安全性良好。基于优异的临床数据，2021 年 10 月 BEBT-908 获得 CDE “突破性治疗药物品种”认定资格。

(2) 与存在撤市情况的 PI3K 抑制剂相比，BEBT-908 安全性方面具备优势

BEBT-908 针对 r/r DLBCL 已有的 IIa 期试验安全性数据显示，BEBT-908 最常见（发生率 $\geq 10\%$ ）的 3 级或以上的与药物相关不良事件主要为血液毒性²相关，包括血小板计数降低、中性粒细胞计数降低、淋巴细胞计数降低和白细胞计数降低，上述不良反应均可在治疗周期中自愈或经药物干预后恢复，临床试验中未发生与 BEBT-908 治疗相关的严重出血或死亡事件。BEBT-908 导致血小板下

²血小板减少和白细胞计数降低是抗肿瘤药物常见的血液系统毒性。血小板是人体负责止血的血细胞，血小板降低的危险就是出血风险，血小板越低，出血的风险越大，出血的严重性也就越明显。严重血小板减少可能引起凝血障碍，导致大出血，甚至危害生命。白细胞是人体免疫系统的重要组成部分，白细胞明显减低的情况，尤其是当中性粒细胞过低时候，往往容易继发各种感染。

降可能主要源于 HDAC 抑制作用。获批上市的 HDAC 抑制剂都有明显的降低血小板作用。与化疗药物抑制骨髓作用不同，HDAC 抑制巨核细胞分化、成熟和使巨核细胞释放的血小板减少。在停药或使用升血小板药后迅速恢复。此外，BEBT-908 非血液学毒性较低，患者的治疗依从性良好。BEBT-908 在 r/r DLBCL 受试者中的安全性、耐受性良好。

BEBT-908 与存在撤市情况的 PI3K 抑制剂安全性数据比较情况主要如下：

| 项目 | Idelalisib | Duvelisib | Umbralisib | BEBT-908 |
|--------------------------------|------------|-----------|------------|----------|
| 因不良事件而终止治疗 | 23% | 35% | 15% | 11.4% |
| 因不良事件而剂量减低 | 41% | 23% | 10% | 2.9% |
| ≥3 级感染 | 23% | 27% | 20% | 8.6% |
| ≥3 级中性粒细胞减少症 | 28% | 43% | 17% | 28.6% |
| ≥3 级腹泻或肠炎 | 14% | 23% | 7% | 2.9% |
| ≥3 级 AST/ALT 升高 ^{注 1} | 18% | 8% | 7% | 5.8% |
| ≥3 级皮疹 | 4% | 9% | 3% | 2.9% |
| ≥3 级肺炎 | 5% | 7% | 1% | 2.9% |

数据来源：Idelalisib、Duvelisib、Umbralisib 的数据来源为 FDA 官网 (<https://www.fda.gov/media/157837/download>)，BEBT-908 数据来源为 IIa 期临床报告（第三方 CRO 统计，数据截至 2021 年 4 月 30 日）；

注 1：AST=天门冬氨酸氨基转移酶；ALT=丙氨酸氨基转移酶。

从上表可以看出，相对于存在撤市情况的 PI3K 抑制剂，BEBT-908 因不良事件而终止治疗或因不良事件而剂量减低的发生率相对更低；在 Idelalisib 和 Duvelisib 被黑框警告致死性和严重毒性的感染、腹泻/肠炎、肺炎等方面，BEBT-908 ≥3 级治疗相关不良事件发生率整体相对更低；在 FDA 对 Idelalisib、Duvelisib 和 Umbralisib 进行调查或安全警告涉及的感染、腹泻或肠炎、AST/ALT 升高、皮疹等方面，BEBT-908 ≥3 级治疗相关不良事件发生率整体相对更低。

与存在撤市情况的 PI3K 抑制剂相比，BEBT-908 安全性方面具备优势。

(3) BEBT-908 是双靶点抑制剂，可选择性抑制具有协同作用的 PI3K 和 HDAC

国外存在撤市情形的 PI3K 抑制剂为 PI3K δ 、PI3K δ/γ 抑制剂，诺华的 PI3K α 抑制剂 Alpelisib 无撤市情形。公司 BEBT-908 是 PI3K α 为主的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂。

BEBT-908 作为一种 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，可选择性抑制具有协同作用的肿瘤细胞信使核心蛋白激酶靶点 PI3K 和表观遗传调控靶点 HDAC，破坏肿瘤细胞赖以生存的信使网络。临床前研究结果显示，BEBT-908 是 PI3K α 为主的 PI3K I 型酶抑制剂，抑制 PI3K α 亚型酶的活性最高(IC₅₀=9.3nM)，分别是 PI3K δ 、PI3K β 、PI3K γ 亚型酶抑制活性的 4.4 倍、35.9 倍和 47.1 倍。BEBT-908 抑制 HDAC I 型，II 型和 IV 型酶活性。细胞实验显示，BEBT-908 能有效地抑制 HDAC 和 PI3K 活性，且其活性较单靶点 PI3K 抑制剂或 HDAC 抑制剂以及两者联合用药更高。

3、国内复发或难治性血液肿瘤药物的治疗环境，药物可及性与国外相比存在差异

新药获批上市关键取决于药效、安全性和药物可及性。国内外复发或难治性血液肿瘤药物的治疗环境和药物可及性存在差异。与国外相比，国内目前针对复发或难治性血液肿瘤获批上市的药物较少，药物可及性低，仍存在较大的未被满足的疾病治疗需求。在相比现有治疗能为患者提供有意义的治疗获益的情况下，即使国外撤市的药物仍能在国内获批上市。具体表现为 Verastem 于 2021 年 12 月自愿撤回 PI3K δ/γ 抑制剂 Duvelisib 用于治疗 r/r FL 适应症，石药集团引进的度维利塞胶囊（Duvelisib）于 2022 年 3 月在国内获批用于 r/r FL。此外，瓊黎药业的林普利塞片为国外存在较多撤市情况的 PI3K δ 抑制剂，在临床数据表明其对 r/r FL 疗效显著且安全性良好后于 2022 年 11 月获批上市。

国内目前处于临床研究阶段的 PI3K 抑制剂仍较多，PI3K 抑制剂中临床阶段的拜耳医药的 Copanlisib、信达生物/Incyte Biosciences/Quotient Sciences 的 Parsaclisib、南京圣和药业的 SHC014748M、正大天晴的 TQ-B3525 以及和记黄埔医药 HMPL-689 等多款药物获得 CDE “突破性治疗药物品种”认定资格。

针对三线及以上治疗 r/r DLBCL，FDA 已批准药物包括 2 款 CAR-T 疗法（Yescarta 和 Breyanzi），1 款小分子靶向药物 Selinexor（XPOVIO，一种核输出抑制剂）和 1 款抗体偶联药物（Antibody Drug Conjugate, ADC）维博妥珠单抗（POLIVY）。目前国内已获批用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的 2 款药物均为 CAR-T 疗法，CAR-T 疗法属于个性化治疗，制备流程繁琐，制备成本和治疗费用昂贵，药物的可及性低。BEBT-908 目前已有的研究结果显示 BEBT-908 针对

r/r DLBCL 疗效优异且安全性良好，可显著延长患者的 OS，可以达到良好的获益风险比。且相对于已获批的 CAR-T 疗法，在药物可及性方面具备优势。

综合上述 PI3K 单靶点抑制剂撤市的具体情况、BEBT-908 与国外存在撤市情况的 PI3K 抑制剂相比具备的差异化优势、国内复发或难治性血液肿瘤药物的治疗环境，药物可及性情况，总结如下：

(1) 国外存在撤市情况的 PI3K 抑制剂主要集中在血液瘤中的惰性淋巴瘤 FL、SLL/CLL 等适应症，PI3K 抑制剂在附条件批准后撤市的主要原因为无法证明其获益大于风险，具体表现为 OS 未延长，且副作用大，与已获批的其他药物相比不具备优势。

(2) 公司 BEBT-908 针对的 r/r DLBCL 为侵袭性淋巴瘤，目前已有的研究结果显示 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 疗效优异且安全性良好，ORR 达到 CDE 关于附条件批准上市的要求，安全性方面与存在撤市情况的 PI3K 抑制剂相比具备优势；且 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 可显著延长患者的 OS，可以达到良好的获益风险比，与存在撤市情况的 PI3K 抑制剂相比具备优势。

国外存在撤市情形的 PI3K 抑制剂为 PI3K δ 、PI3K δ/γ 抑制剂，诺华的 PI3K α 抑制剂 Alpelisib 无撤市情形。发行人的 BEBT-908 为 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，其中 PI3K 以 PI3K α 为主。

(3) 国内尚无获批的三线及以上治疗 r/r DLBCL 的小分子靶向药物，已获批用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的 2 款药物均为 CAR-T 疗法，CAR-T 疗法治疗费用昂贵。目前已有的研究结果显示 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 疗效优异且安全性良好，可显著延长患者的 OS，可以达到良好的获益风险比，BEBT-908 在药物可及性方面具备优势。

综上，公司 BEBT-908 与国外撤市的 PI3K 抑制剂在适应症、有效性、安全性、PI3K 亚型、治疗环境等方面均存在差异，BEBT-908 因国外 PI3K 抑制剂撤市相关原因而导致无法获批上市或上市后被撤市的风险相对较低。

(五) 结合 BEBT-908 的具体靶点情况、目前已有的安全性和有效性数据, 说明其“实现多个靶点组合后疗效增加且副作用不增加”的具体表现

1、BEBT-908 的具体靶点情况

BEBT-908 作为一种 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂, 可选择性抑制具有协同作用的肿瘤细胞信使核心蛋白激酶靶点 PI3K 和表观遗传调控靶点 HDAC, 破坏肿瘤细胞赖以生存的信使网络。

2、BEBT-908 目前已有的安全性和有效性数据

(1) BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIa 期临床试验

BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIa 期临床试验已于 2021 年 7 月完成, IIa 期临床试验数据主要如下:

1) 有效性数据

IIa 期试验共入组 35 例受试者, 截至 2021 年 4 月 30 日, 30 例受试者完成了至少 1 次给药后的肿瘤评估, 采用 LUGANO 标准, 其中 15 例受试者达到肿瘤缓解, 独立影像评估的客观缓解率 (ORR) 为 50% (95%CI: 31.30%-68.70%), 显示 BEBT-908 对于 r/r DLBCL 患者具有良好的临床疗效。

2) 安全性数据

截至 2021 年 4 月 30 日的 IIa 期临床试验安全性数据显示, BEBT-908 最常见 (发生率 $\geq 10\%$) 的 3 级或以上的与药物相关不良事件主要为血液毒性相关, 包括血小板计数降低、中性粒细胞计数降低、淋巴细胞计数降低和白细胞计数降低, 上述不良反应均可在治疗周期中自愈或经药物干预后恢复, 临床试验中未发生与 BEBT-908 治疗相关的严重出血或死亡事件。此外, BEBT-908 非血液学毒性较低, 患者的治疗依从性良好。BEBT-908 在 r/r DLBCL 受试者中的安全性、耐受性良好。

3、BEBT-908 与单靶点 PI3K 抑制剂或 HDAC 抑制剂临床试验数据比较

截至目前, 国内外暂无单靶点 PI3K 抑制剂或 HDAC 抑制剂, 或者两者联合用药方案获批用于治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (r/r DLBCL)。

针对三线及以上治疗 r/r DLBCL 适应症, BEBT-908 与国内外已有临床试验

数据的单靶点 PI3K 抑制剂或 HDAC 抑制剂的有效性、安全性等方面的数据简要对比如下：

| 靶点 | 药物名称 | 公司名称 | 有效性数据 | 安全性数据 |
|---------------|--------------|-----------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PI3K/ HDAC | BEBT-908 | 必贝特 | 客观缓解率（ORR） 为 50%（95%CI： 31.30%-68.70%） | 最常见（发生率≥10%）的 3 级或以上的与 药物相关不良事件主要为血液毒性相关，包 括血小板计数降低（74.3%）、中性粒细胞计 数降低（28.6%）、淋巴细胞计数降低（22.9%） 和白细胞计数降低（17.1%） |
| HDAC | 阿贝司他 | 徐诺药业 | ORR 为 31% （95%CI: 11%-59%） | 最常报告的≥3 级治疗相关不良事件为血小 板减少症（80%）、中性粒细胞减少症（27%） 和贫血（12%） |
| HDAC | Panobinostat | 诺华 | ORR 为 17.1% （95%CI:6.6%-33.6%） | 最常报告的≥3 级治疗相关不良事件主要为 血液毒性相关，包括血小板减少症（83%）、 中性粒细胞减少症（34%）和白细胞减少症 （26%），最常见的非血液学毒性相关为腹泻 （12%），其他毒性还包括疲劳（14%） |
| PI3K | Parsaclisib | Incyte Corporation | ORR 为 25.5% （95%CI:14.7%-39.0 %） | - |

数据来源：1、BEBT-908 数据来源 IIa 期临床报告（第三方 CRO 统计，数据截至 2021 年 4 月 30 日）；

2、阿贝司他数据来源为 Ribrag, V., Kim, W. S., Bouabdallah, R., Lim, S. T., Coiffier, B., Illes, A., Lemieux, B., Dyer, M., Offner, F., Felloussi, Z., Kloos, I., Luan, Y., Vezan, R., Graef, T., & Morschhauser, F. (2017). Safety and efficacy of abexinostat, a pan-histone deacetylase inhibitor, in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *Haematologica*, 102 (5), 903 - 909. (<https://doi.org/10.3324/haematol.2016.154377>);

3、Panobinostat 数据来源为 Zaja, F., Salvi, F., Rossi, M., Sabattini, E., Evangelista, A., & Ciccone, G., et al. (2018). Single-agent panobinostat for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcome and correlation with genomic data. A phase 2 study of the Fondazione Italiana Linfomi, *Leukemia & Lymphoma*, 59:12, 2904-2910, DOI: 10.1080/10428194.2018.1452208;

4、Parsaclisib 数据来源为 Coleman, M., Belada, D., René-Olivier Casanovas, Rény Gressin, & Fay, K. (2020). Phase 2 study of parsaclisib (INCB050465), a highly selective, next-generation PI3K δ inhibitor, in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (CITADEL-202), *Leukemia & Lymphoma*, 62:2, 368-376, DOI: 10.1080/10428194.2020.1832660.

注：BEBT-908 IIa 期临床试验 r/r DLBCL 可评估受试者为 30 例，阿贝司他 II 期临床试验 r/r DLBCL 可评估受试者为 16 例，Panobinostat II 期临床试验 r/r DLBCL 可评估受试者为 35 例，Parsaclisib II 期临床试验 A 队列 r/r DLBCL 可评估受试者为 55 例。

与国内外已有临床试验数据的单靶点 PI3K 抑制剂或 HDAC 抑制剂相比，有效性数据方面，针对三线及以上治疗 r/r DLBCL，BEBT-908 的客观缓解率(ORR) 达到 50%，高于阿贝司他的 31%、Panobinostat 的 17.1%、Parsaclisib 的 25.5%，BEBT-908、阿贝司他、Panobinostat 和 Parsaclisib ORR 的 95%置信区间下限分别为 31.30%、11%、6.6%和 14.7%。基于上述有效性数据结果，BEBT-908 针对三线及以上 r/r DLBCL 治疗的疗效优于阿贝司他、Panobinostat 和 Parsaclisib。

BEBT-908 治疗相关不良事件的类型与 HDAC 抑制剂常见的类型相似，治疗有关不良事件主要为血液学毒性相关，BEBT-908 最常见（发生率 $\geq 10\%$ ）的 ≥ 3 级治疗相关不良事件发生率与阿贝司他、Panobinostat 相比整体相对较低，其中血小板计数降低 74.3% vs. 80% vs. 83%，中性粒细胞计数降低 28.6% vs. 27% vs. 34%，白细胞计数降低 17.1%（BEBT-908）vs. 26%（Panobinostat）。BEBT-908 上述不良反应均可在治疗周期中自愈或经药物干预后恢复，临床试验中未发生与 BEBT-908 治疗相关的严重出血或死亡事件。此外，BEBT-908 非血液学毒性较低，且因不良事件而终止治疗或因不良事件而剂量减低的发生率低，患者的治疗依从性良好。

此外，针对二线及以上治疗 r/r DLBCL 适应症，单靶点 PI3K 抑制剂或 HDAC 抑制剂也有部分临床试验数据，简要情况如下：

| 靶点 | 药物名称 | 公司名称 | 有效性数据 | 安全性数据 |
|------|--------------|------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| PI3K | Idelalisib | 吉利德 | ORR 为 14% | 最常报告（发生率 $\geq 10\%$ ）的 ≥ 3 级治疗相关不良事件为肝转氨酶升高（17%）、血液学毒性（11%） |
| PI3K | Copanlisib | 拜耳医药 | ORR 为 19.4% （95%CI : 11.9%-29.1%） | 最常报告的 ≥ 3 级治疗相关不良事件为高血糖（29.9%）、高血压（28.4%） |
| HDAC | Mocetinostat | MethylGene | ORR 为 18.9% （95%CI : 7.2%-32.2%） | 最常报告的 ≥ 3 级治疗相关不良事件为疲劳（23.6%）、中性粒细胞减少症（15.3%）、血小板减少症（12.5%） |

数据来源：1、Idelalisib 数据来源为 Jrgensen, J. M. , Smedby, K. E. , Karin Fjord \acute{u} n, Ekberg, S. , Lagerlf, I. , & Larsen, T. S. , et al. (2022). Idelalisib in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma: results from a nordic lymphoma group phase ii trial. *British Journal of Haematology*, 196(2), 437-440

2、Copanlisib 数据来源为 Lenz, G. , Hawkes, E. , Verhoef, G. , Haioun, C. , Lim, S. T. , & Heo, D. S. , et al. Single-agent activity of phosphatidylinositol 3-kinase inhibition with copanlisib in patients with molecularly defined relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2020 Aug;34(8):2184-2197. doi: 10.1038/s41375-020-0743-y;

3、Mocetinostat 数据来源为 Batlevi, C. L. , Crump, M. , Andreadis, C. , Rizzieri, D. , Assouline, S. E. , & Fox, S. , et al. (2017). A phase 2 study of mocetinostat, a histone deacetylase inhibitor, in relapsed or refractory lymphoma. *Br J Haematol*.

注：Idelalisib II 期临床试验 r/r DLBCL 可评估受试者为 36 例，Copanlisib II 期临床试验 r/r DLBCL 可评估受试者为 67 例，Mocetinostat II 期临床试验 r/r DLBCL 可评估受试者为 37 例。

针对二线及以上治疗 r/r DLBCL，Idelalisib、Copanlisib、Mocetinostat 的 ORR 分别为 14%、19.4%和 18.9%，低于公司 BEBT-908 针对三线及以上治疗 r/r DLBCL 的 ORR（50%）。

综合上述分析，公司 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂 BEBT-908 实现了多个靶点

组合后疗效增加且副作用不增加。

4、双靶点/多靶点抑制剂发展情况

2000年至2017年期间，美国FDA批准了462个新分子实体（NMEs），其中包括86种具有多靶点的新药，体现了多药理学（polypharmacology）的重要性³。2020年-2021年国家药品监督管理局（NMPA）共批准了65种化学新药，其中，多靶点抑制剂14个，占比约为22%⁴。多靶点药物有两种类型，第一种类型原型（prototype）化合物本身对多个靶点具有抑制作用，不是人为设计的多靶点药物，第二种类型是针对特定的靶点人为设计的多靶点药物。

第一种类型见于很多抗肿瘤药物，如VEGFR类抑制剂能够抑制肿瘤生成，同时还能抑制血管形成和过多的生长信号，以达到肿瘤消减，如索拉非尼抑制VEGFR2-3、PDGFR、c-Kit、BRAF，卡博替尼抑制MET、VEGFR1/2/3、RET、KIT、FLT3、AXL、NTRK和ROS1，乐伐替尼抑制FLT1、VEGFR2、VEGFR3、FGFR、PDGFR α 、KIT和RET。上述药物在国内也已获批上市。

第二种类型是针对特定的靶点人为设计的多靶点药物。近年来有很多双靶点或多靶点抗体药物获批上市，如CD3/CD19双抗和PD-1/CTLA双抗治疗肿瘤。双靶点GLP-1/GIP激动剂多肽药物替西泊肽治疗糖尿病和肥胖症获得成功。人为设计的化学药双靶点或多靶点药物成功例子很少，原因是具有两个药能基团的同一分子需同时与两个结构完全不同的靶点蛋白进行分子对接并具有活性的难度非常大。治疗成人精神分裂症新药卡利拉嗪是多巴胺D3/D2和5-羟色胺（5-HT）1A受体部分激动剂，是多靶点小分子化学药的一个成功例子。截至目前，尚未有人为设计的同时抑制两个具有协同作用靶点的小分子靶向抗肿瘤药获批上市。

（六）公司其他主要在研产品联合用药方案均基于与BEBT-908相关的信号通路或靶点，若BEBT-908单药治疗效果不符合预期，对联合用药的影响，是否会导致其他主要在研产品的后续研发存在较大风险

发行人深耕于抗肿瘤药物研发，熟知近年来涌现的靶向药物的原发性耐药及继发性耐药机理，针对这类靶向药物耐药的异质性和复杂性，凭借对

³数据来源：Drug Design, Development and Therapy 2020；14：3235-3249。

⁴数据来源：<https://globalforum.diaglobal.org/issue/may-2022/new-drug-approvals-in-china-in-2021/>。

PI3K-AKT-mTOR 信号通路和 HDAC 组蛋白去乙酰化的表观遗传调控作用的深入研究,深知两者协同作用能广泛地抑制血液肿瘤及实体瘤生长。基于对已上市 CDK4/6 抑制剂、第三代 EGFR 抑制剂耐药后 PI3K-AKT-mTOR 信号通路代偿性激活及表观遗传学改变等耐药机制的深入分析, PI3K/HDAC 双靶点抑制剂 BEBT-908 有潜力突破 CDK4/6 抑制剂、EGFR 抑制剂标准治疗疾病进展后无有效治疗药物的临床难题,发行人创造性地开发核心产品 BEBT-908 和 BEBT-209、BEBT-109 联合用药,目前, BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群治疗 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌、BEBT-908 联合 BEBT-109 治疗第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌均处于 Ib/II 期临床试验阶段。

1、BEBT-908 单药治疗效果符合预期

目前已有的临床试验数据表明, BEBT-908 单药对于 r/r DLBCL 的疗效优异,且安全性良好, BEBT-908 单药治疗 r/r DLBCL 效果符合预期。

2、即使单药治疗效果不理想,亦不影响联合用药开发

在以往的创新药研发中,单药治疗效果不理想但联合用药开发成功的案例较多,例如 CD-19 单抗 Tafasitamab-cxix (MONJUVI)、CDK4/6 抑制剂哌柏西利,其具体情况如下:

1、CD-19 单抗 Tafasitamab-cxix (MONJUVI)⁵

一项纳入 92 名接受过 ≥ 1 线利妥昔单抗治疗后疾病进展的 r/r NHL 患者(其中 35 名为 r/r DLBCL 患者)的 IIa 期临床试验 MOR208C201 (NCT01685008) 结果显示, Tafasitamab-cxix 单药治疗 r/r DLBCL 的 ORR 为 26%, Tafasitamab-cxix 单药未获批用于治疗 r/r DLBCL。

一项纳入 81 名接受过 1-3 线系统治疗、不适合高剂量化疗和自体干细胞移植的 r/r DLBCL 患者的 II 期临床试验 L-MIND (NCT02399085) 结果显示, Tafasitamab-cxix 联合来那度胺治疗 r/r DLBCL 的 ORR 为 60% (95% CI: 48%-71%), 其中 CR 为 43%。基于该项临床试验结果, Tafasitamab-cxix 被 FDA 批准与来那

⁵ Gilles Salles, Monika Długosz-Danecka, Hervé Ghesquières & Wojciech Jurczak (2021) Tafasitamab for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, Expert Opinion on Biological Therapy, 21:4, 455-463, DOI:10.1080/14712598.2021.1884677.

度胺联合用于治疗 r/r DLBCL，包括来自低度恶性淋巴瘤的 DLBCL，以及不符合自体干细胞移植（ASCT）条件的患者。

2、CDK4/6 抑制剂哌柏西利⁶

在一项评价哌柏西利单药治疗 Rb 基因阳性表达的转移性乳腺癌有效性和安全性的 II 期临床试验中，哌柏西利单药治疗的临床获益率（CBR：PR 以及 SD>6 个月）为 21%（7% PR，14% SD>6 个月），ER+/HER2-转移性乳腺癌患者的中位 PFS 为 4.1 个月，ER+/HER2+转移性乳腺癌患者的中位 PFS 为 18.8 个月，三阴乳腺癌患者的中位 PFS 为 1.8 个月。哌柏西利单药无获批的适应症。

基于 PALOMA-2⁷的临床试验结果，哌柏西利获批用于 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌，应与芳香化酶抑制剂联合使用作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗；基于 PALOMA-3⁸的临床试验结果，哌柏西利获批用于 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌，与氟维司群联合用于既往曾接受内分泌治疗后出现疾病进展的患者局部晚期或转移性乳腺癌。哌柏西利与芳香化酶抑制剂或氟维司群联合用药获批用于一线或二线治疗 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌。

从以上案例可以看出，即使单药治疗效果不理想，仍可以进行联合用药开发并成功获批上市。

综上，BEBT-908 目前已有的临床试验数据表明其单药治疗效果符合预期。以往的创新药研发案例表明即使单药治疗效果不理想的情形，亦不影响联合用药开发。

以公司 BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群治疗 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌为例，通过对已上市 CDK4/6 抑制剂耐药机制的深入分析发现，CDK4/6 抑制剂治疗进展的肿瘤表现出以下 5 大分子特征：①FGFR 激活；②PI3K-AKT-mTOR 通路激活；③ER 丢失；④AP-1 高转录活性；⑤HDAC 激活。公司自主研发的 BEBT-209 具有更好的 CDK4

⁶ George MA, Qureshi S, Omene C, Toppmeyer DL and Ganesan S (2021)Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. Front. Oncol. 11:693104. doi: 10.3389/fonc.2021.693104.

⁷ PALOMA-2 研究是一项国际化、随机双盲安慰剂对照 III 期临床试验，共入组 666 例绝经后，ER+/HER2-的不能通过手术切除或放疗治愈的局部晚期乳腺癌患者或既往未接受过针对转移灶的全身治疗的晚期乳腺癌患者，按 2:1 比例随机接受哌柏西利+ 来曲唑或安慰剂+ 来曲唑治疗。

⁸ PALOMA-3 研究是一项国际化、随机双盲安慰剂对照 III 期临床试验，共入组 521 例绝经前和绝经后，HR+/HER2-晚期或转移性乳腺癌患者，按 2:1 比例随机接受哌柏西利+氟维司群或安慰剂+氟维司群治疗。

选择性活性及安全性，能阻滞肿瘤细胞从 G1 期进展到 S 期，抑制细胞周期相关基因的转录。公司 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂 BEBT-908，一方面可有效抑制 PI3K-AKT-mTOR 通路和下调 MEK-ERK 通路活性以及增加 P21 和 P53；另一方面可有效抑制 HDAC 活性从而下调 FGF2 表达，下调雌激素依赖性生长因子信号通路，使 ER α 水平正常化和芳香化酶水平升高，从而抑制 ER+肿瘤生长和恢复激素敏感性的作用，逆转内分泌治疗的耐药。PI3K 抑制剂和 CDK4/6 抑制剂的结合将协同抑制 Rb 磷酸化和 mTORC1 活性，克服原发性和继发性耐药，可导致 PIK3CA 突变异种移植瘤的肿瘤消退，HDAC 抑制剂通过下调雌激素非依赖性生长因子信号通路来恢复内分泌的敏感性，提高 CDK4/6 抑制剂在 CDK4/6 抑制剂耐药细胞中的疗效。

基于 BEBT-908 分子作用机制及 BEBT-209 的优势，以及两者协同治疗作用机制的分析，公司启动联合用药开发，通过两者协同作用，克服单药治疗效果可能不理想的问题。

BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群治疗 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌、BEBT-908 联合 BEBT-109 治疗第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌均处于 Ib/II 期临床试验阶段，目前 Ib 期试验仍处于受试者招募中，存在新药研发风险中的临床试验数据结果不及预期的风险。BEBT-209、BEBT-109 与 BEBT-908 联合用药的临床试验结果不影响 BEBT-209、BEBT-109 其他适应症的开发。

发行人已在招股说明书“重大事项提示”和“第四节 风险因素”中补充披露上述 BEBT-908 联合 BEBT-209、BEBT-908 联合 BEBT-109 存在临床试验数据结果不及预期的风险，具体详见本题回复之“（七）结合上述问题，进一步完善相关重大事项提示和风险揭示”。

（七）结合上述问题，进一步完善相关重大事项提示和风险揭示

发行人已在招股说明书“重大事项提示”中补充披露如下内容：

“

二、核心在研产品临床试验进展情况及相应风险

（一）BEBT-908 以单臂试验结果申请附条件上市的相关风险

公司 BEBT-908 首个推进的适应症为治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (r/r DLBCL)，于 2021 年 1 月获得中国 CDE 同意以 II 期单臂关键性临床试验结果申请附条件上市，已于 2022 年 12 月提交 PRE-NDA 会议申请，预计于 2023 年一季度提交 NDA。相比于随机对照试验，单臂试验可减少样本量、缩短疗效评价时间、缩短临床研发时间，但主要劣势为不设立平行对照组，在评价疗效时可能会引入偏倚因素，采用试验结果作为获益风险评估依据时，可能存在不确定性。

BEBT-908 针对 r/r DLBCL 距离获批上市还需履行的主要程序和预计时间安排情况如下：

| 时间计划 ^{注1} | 尚需履行的主要程序 | 主要工作内容和意义 |
|--------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2023 年 1 月 | 召开 PRE-NDA 会议 | 通过召开该会议，沟通解决 NDA 申报前存在的关键技术问题，明确公司后续正式提交 NDA 时所需准备的主要材料和具体工作情况，初步判断公司产品是否符合提交 NDA 的要求 |
| 2023 年 1 月 | 完成末例受试者入组后 6 个月随访 | 根据公司与 CDE 就 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 以单臂试验支持有条件上市的沟通记录，对于单臂研究，可接受末例受试者入组后 6 个月时的有效性数据支持 NDA 申报，2022 年 7 月，BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期临床试验完成全部受试者入组；完成随访后，需根据锁库的临床试验数据，完成数据统计分析、资料整理等工作，并撰写完成最终的临床试验总结报告 |
| 2023 年 3 月 | 提交 NDA，受理后进入药品注册审评审批环节 | 药品的注册审评审批的主要环节包括 CDE 技术审评环节（分为临床、药学、药理毒理、统计与临床药理四个专业）、中检院承担的药品注册检验环节和药品核查中心承担的药品注册现场检查环节，以上三个方面均通过并经国家药品监督管理局行政审批，获得药品批准证明文件后上市。CDE 在药品的注册审评审批时主要关注及影响 NDA 获批的主要因素包括产品的安全性、有效性和质量可控性等。 |
| 2024 年一季度 | 获批上市，取得上市批件 | 根据《药品注册管理办法》第六十八条和第七十条，符合附条件批准的药品可以申请适用优先审评审批程序，优先审评时限为 130 日。实践中，参考近年以关键性临床的单臂试验结果提交的附条件上市申请并通过优先审评审批程序获批上市的肿瘤类药物，如江苏豪森 2020 获批的阿美替尼、艾力斯 2021 年获批的伏美替尼等，其实际的审评审批周期在约 1 年左右，因此公司预计 2024 年 1 季度获得批件；同时，根据《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》等的要求，公司该产品属于单臂关键性临床试验申请上市，需在获批上市后继续开展确证性试验研究。 |

注 1: 上表中时间为预计完成时间，可能受到多种不可预见事件的影响，例如新冠疫情、与监管机构沟通时间比预期长等，使得未来实际完成时间可能存在差异。

新药获批上市本身存在不确定性，CDE 后续在药品的注册审评审批时主要关注及影响 NDA 获批的主要因素包括产品的安全性、有效性和质量可控性等，BEBT-908 针对 r/r DLBCL 能否获批上市仍取决于 CDE 的综合审评结果，仍存在风险和不确定性。在上述尚需履行的主要程序和未来的注册审评审批过程中，

如果公司 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的有效性和安全性等临床试验数据不能满足 CDE 关于获批上市的相关要求，可能导致审评审批进度和结果不及预期的风险。

此外，BEBT-908 通过 II 期单臂关键性临床试验附条件上市后，依据监管法规需要进一步开展上市后的确证性临床试验，存在由于确证性临床试验未完成或研究失败导致产品无法获得完全批准，甚至被撤销上市批准的风险。此外，产品上市后仍然存在由于药品安全性问题或药品生产经营过程中因违反法律法规规定等情形导致药品上市批准被撤销的风险。

（二）核心在研产品其他临床试验的进展情况及相应风险

除 BEBT-908 外，公司研发管线中还有 1 个产品已进入 III 期临床试验阶段，1 个产品处于 II 期临床试验阶段，3 个产品处于 I 期临床试验阶段。上述产品在临床试验进展过程中可能遇到不可预见事件从而推迟临床进度，或者由于多种原因可能导致其在临床试验阶段后期未获得理想的安全性及有效性数据，临床试验结果不达预期的风险。

此外，公司核心产品 BEBT-908、BEBT-209 和 BEBT-109 的多项适应症拟根据当前正在开展的临床试验中期研究结果与 CDE 沟通依据 II 期单臂关键性临床试验结果提交附条件上市申请，能否获得 CDE 的同意存在一定的不确定性，存在由于当前开展的临床试验中期研究结果不理想，而无法获得 CDE 同意依据 II 期单臂关键性临床试验结果提交附条件上市申请的风险。在获得 CDE 同意后，也存在上述 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 以单臂试验结果申请附条件上市的相关风险。

三、核心在研产品 BEBT-908 靶点相关情况及相关风险

（一）BEBT-908 靶点相关情况

BEBT-908 是全球首创的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，目前国内外尚未有 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂获批准上市。单靶点 PI3K 抑制剂和 HDAC 抑制剂均有已获批上市的血液肿瘤和实体瘤治疗相关适应症，但国外已获批上市的 PI3K 抑制剂撤市情况较多，主要集中在血液瘤中的惰性淋巴瘤 FL、SLL/GLL⁹等适应症，撤市的主要原因为无法证明其获益大于风险、OS 未延长，且副作用大，治疗环

⁹ FL 为滤泡性淋巴瘤，GLL/SLL 为慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞白血病。

境变化等。公司 BEBT-908 针对的 r/r DLBCL 为侵袭性淋巴瘤，公司 BEBT-908 与国外撤市的 PI3K 抑制剂在适应症、有效性、安全性、PI3K 亚型、治疗环境等方面均存在差异。

（二）BEBT-908 作为首创 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂的成药性风险

目前国内外尚未有 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂获批准上市。表观遗传调控和蛋白激酶抑制的小分子双靶点抑制剂概念是由公司创始科学家钱长庚带领研发团队在行业内率先提出的，在临床前研究和早期临床试验中得到初步验证，但 BEBT-908 的成药性尚需临床试验的关键性验证。BEBT-908 已有的临床研究初步结果显示出其作为一种 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂在 r/r DLBCL 适应症上的治疗潜力，但 BEBT-908 仍处于治疗 r/r DLBCL 的 II 期单臂关键性临床试验阶段，尚未获得 CDE 的批准。鉴于目前尚无 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂获批上市，PI3K/HDAC 双靶点成药仍具有一定不确定性。

此外，基于对 PI3K-AKT-mTOR 信号通路和 HDAC 组蛋白去乙酰化的表观遗传调控作用的研究以及对近年来涌现的靶向药物的原发性耐药及继发性耐药机理的分析，公司正在进行 BEBT-908 联合 BEBT-209、BEBT-908 联合 BEBT-109 的联合用药开发，目前均处于 Ib/II 期临床试验阶段，仍处于受试者招募中，存在临床试验数据结果不及预期而研发失败的风险。

”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、发行人新药研发和商业化相关风险”之“（二）新药获批上市相关风险”补充披露如下内容：

“

2、BEBT-908 以单臂试验结果申请附条件上市的相关风险

公司 BEBT-908 首个推进的适应症为治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤（r/r DLBCL），于 2021 年 1 月获得中国 CDE 同意以 II 期单臂关键性临床试验结果申请附条件上市，已于 2022 年 12 月提交 PRE-NDA 会议申请，预计于 2023 年一季度提交 NDA。相比于随机对照试验，单臂试验可减少样本量、缩短疗效评价时间、缩短临床研发时间，但主要劣势为不设立平行对照组，在评价疗效时可能会引入偏倚因素，采用试验结果作为获益风险评估依据时，可能存在不确

定性。

BEBT-908 针对 r/r DLBCL 距离获批上市还需履行的主要程序和预计时间安排情况如下：

| 时间计划 ^{注1} | 尚需履行的主要程序 | 主要工作内容和意义 |
|--------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2023 年 1 月 | 召开 PRE-NDA 会议 | 通过召开该会议，沟通解决 NDA 申报前存在的关键技术问题，明确公司后续正式提交 NDA 时所需准备的主要材料和具体工作情况，初步判断公司产品是否符合提交 NDA 的要求 |
| 2023 年 1 月 | 完成末例受试者入组后 6 个月随访 | 根据公司与 CDE 就 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 以单臂试验支持有条件上市的沟通记录，对于单臂研究，可接受末例受试者入组后 6 个月时的有效性数据支持 NDA 申报，2022 年 7 月，BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期临床试验完成全部受试者入组；完成随访后，需根据锁库的临床试验数据，完成数据统计分析、资料整理等工作，并撰写完成最终的临床试验总结报告 |
| 2023 年 3 月 | 提交 NDA，受理后进入药品注册审评审批环节 | 药品的注册审评审批的主要环节包括 CDE 技术审评环节（分为临床、药学、药理毒理、统计与临床药理四个专业）、中检院承担的药品注册检验环节和药品核查中心承担的药品注册现场核查环节，以上三个方面均通过并经国家药品监督管理局行政审批，获得药品批准证明文件后上市。CDE 在药品的注册审评审批时主要关注及影响 NDA 获批的主要因素包括产品的安全性、有效性和质量可控性等。 |
| 2024 年一季度 | 获批上市，取得上市批件 | 根据《药品注册管理办法》第六十八条和第七十条，符合附条件批准的药品可以申请适用优先审评审批程序，优先审评时限为 130 日。实践中，参考近年以关键性临床的单臂试验结果提交的附条件上市申请并通过优先审评审批程序获批上市的肿瘤类药物，如江苏豪森 2020 获批的阿美替尼、艾力斯 2021 年获批的伏美替尼等，其实际的审评审批周期在约 1 年左右，因此公司预计 2024 年一季度获得批件；同时，根据《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》等的要求，公司该产品属于单臂关键性临床试验申请上市，需在获批上市后继续开展确证性试验研究。 |

注 1：上表中时间为预计完成时间，可能受到多种不可预见事件的影响，例如新冠疫情、与监管机构沟通时间比预期长等，使得未来实际完成时间可能存在差异。

新药获批上市本身存在不确定性，CDE 后续在药品的注册审评审批时主要关注及影响 NDA 获批的主要因素包括产品的安全性、有效性和质量可控性等，BEBT-908 针对 r/r DLBCL 能否获批上市仍取决于 CDE 的综合审评结果，仍存在风险和不确定性。在上述尚需履行的主要程序和未来的注册审评审批过程中，如果公司 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的有效性和安全性等临床试验数据不能满足 CDE 关于获批上市的相关要求，可能导致审评审批进度和结果不及预期的风险。

此外，BEBT-908 通过 II 期单臂关键性临床试验附条件上市后，依据监管法规需要进一步开展上市后的确证性临床试验，存在由于确证性临床试验未完成或研究失败导致产品无法获得完全批准，甚至被撤销上市批准的风险。此外，

产品上市后仍然存在由于药品安全性问题或药品生产经营过程中因违反法律法规规定等情形导致药品上市批准被撤销的风险。

3、核心在研产品其他临床试验的进展情况及相应风险

除 BEBT-908 外,公司研发管线中还有1个产品已进入 III 期临床试验阶段,1 个产品处于 II 期临床试验阶段,3 个产品处于 I 期临床试验阶段。上述产品在临床试验进展过程中可能遇到不可预见事件从而推迟临床进度,或者由于多种原因可能导致其在临床试验阶段后期未获得理想的安全性及有效性数据,临床试验结果不达预期的风险。

此外,公司核心产品 BEBT-908、BEBT-209 和 BEBT-109 的多项适应症拟根据当前正在开展的临床试验中期研究结果与 CDE 沟通依据 II 期单臂关键性临床试验结果提交附条件上市申请,能否获得 CDE 的同意存在一定的不确定性,存在由于当前开展的临床试验中期研究结果不理想,而无法获得 CDE 同意依据 II 期单臂关键性临床试验结果提交附条件上市申请的风险。在获得 CDE 同意后,也存在上述 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 以单臂试验结果申请附条件上市的相关风险。

4、BEBT-908 作为首创 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂的成药性风险

目前国内外尚未有 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂获批准上市。表观遗传调控和蛋白激酶抑制的小分子双靶点抑制剂概念是由公司创始科学家钱长庚带领研发团队在行业内率先提出的,在临床前研究和早期临床试验中得到初步验证,但 BEBT-908 的成药性尚需临床试验的关键性验证。BEBT-908 已有的临床研究初步结果显示出其作为一种 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂在 r/r DLBCL 适应症上的治疗潜力,但 BEBT-908 仍处于治疗 r/r DLBCL 的 II 期单臂关键性临床试验阶段,尚未获得 CDE 的批准。鉴于目前尚无 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂获批上市,PI3K/HDAC 双靶点成药仍具有一定不确定性。

此外,基于对 PI3K-AKT-mTOR 信号通路和 HDAC 组蛋白去乙酰化的表观遗传调控作用的研究以及对近年来涌现的靶向药物的原发性耐药及继发性耐药机理的分析,公司正在进行 BEBT-908 联合 BEBT-209、BEBT-908 联合 BEBT-109 的联合用药开发,目前均处于 Ib/II 期临床试验阶段,仍处于受试者招募中,存在

临床试验数据结果不及预期而研发失败的风险。

”

二、中介机构的核查

（一）核查程序

1、查阅了《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》等法规，查阅了发行人与 CDE 就 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 以单臂试验支持有条件上市的沟通记录等，查阅了发行人 BEBT-908 的临床试验方案、试验临床试验报告、PRE-NDA 会议申请资料等；

2、查阅了 FDA 官网、国外 PI3K 抑制剂生产厂家的公开披露信息、行业研究报告等。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

发行人 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期单臂关键性临床试验在试验人群、有效性、安全性、动态提交/补充资料、确证性试验等方面均符合《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》的要求。发行人 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期单臂关键性临床试验目前已有的临床研究结果符合与 CDE 达成一致的申报 NDA 及获批条件，据此 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 后续申报 NDA 不存在实质性障碍，且不存在 IIb 期单臂关键性临床试验目前已有的临床研究结果影响 BEBT-908 获批的重大不利情形。但新药获批上市本身存在不确定性，上述分析为发行人结合相关指导原则、前期与 CDE 的沟通以及目前已有的临床研究结果所作出，BEBT-908 针对 r/r DLBCL 能否获批上市仍取决于 CDE 的最终的综合审评结果。

发行人 BEBT-908 与国外撤市的 PI3K 抑制剂在适应症、有效性、安全性、PI3K 亚型、治疗与审批环境等方面均存在差异，发行人 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 预计获批可能性高，因国外 PI3K 抑制剂撤市相关原因而导致上市后被撤市的风险低。

2.关于主要在研产品市场空间

根据首轮问询回复及申报材料，（1）目前国内已获批用于三线及以上治疗 r/rDLBCL 的药物为阿基仑赛注射液和瑞基奥仑赛注射液，费用昂贵，可及性低。公开信息显示，瑞基奥仑赛注射液已通过 2022 年医保初审，未来有可能纳入医保；（2）除 BEBT-908 外，目前还有 7 款相同适应症的新药处于 II 期临床及以后阶段，其中 Polatuzumab vedotin 已申请 NDA。发行人预计 BEBT-908 治疗 r/rDLBCL 的峰值渗透率可达到 30.0%；（3）发行人列示了 r/rDLBCL 复发/难治患者占比、治疗后进展率，但未充分说明具体依据，其他主要在研产品的市场空间测算过程中亦存在类似情形；（4）目前国内尚无获批用于二线及以上治疗 EGFR20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌的药物，进展最快的 TAK-788 已申请 NDA。公开信息显示，DZD-9008 已于近期达到主要终点。发行人预计 BEBT-109 针对上述适应症的管线（适应症 5）于 2023 年二季度完成 IIa 期临床试验，后续有望获得依据 II 期单臂临床试验结果附条件上市。

请发行人说明：（1）结合目标市场已上市及在研产品情况，分析说明目前峰值渗透率的依据和合理性；（2）结合目标适应症疾病发展特点和治疗情况等，分析说明目前复发/难治患者占比、治疗后进展率以及目标患者人数的依据和合理性；（3）BEBT-109 上述竞品注册上市后，BEBT-109 申请以单臂试验结果附条件上市的可行性及依据。

请保荐机构对发行人主要在研产品的市场空间进行审慎核查，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人的说明

（一）结合目标市场已上市及在研产品情况，分析说明目前峰值渗透率的依据和合理性

1、BEBT-908

截至 2022 年 6 月 30 日，国内外尚未有 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂获批准上市，国内也没有其它同类双靶点抑制剂临床在研。

(1) BEBT-908 用于 r/r DLBCL

1) 适应症目标患者数量

DLBCL 约占非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 患病人数的 41.0%，是 NHL 中占比最高的亚型。2021 年中国 DLBCL 患病人数为 22.2 万人，预期 2027 年将达到 27.6 万人。Journal of Clinical Oncology、Blood 等期刊的学术文献和沙利文研究显示 DLBCL 一线治疗覆盖率约为 80%，随着对于癌症机理认识的加深和治疗药物的发展呈上升趋势；一线治疗后的复发难治率可至 50%，二线治疗后的进展率约为 51%，随着医学发展及治疗技术的进步，一线治疗后的复发难治率、二线治疗后进展率呈下降趋势。预计 2027 年一线治疗覆盖率约为 82.26%，一线治疗后的复发难治率约为 47.27%，二线治疗后的进展率约为 48.31%，据此测算 2027 年接受三线治疗的 DLBCL 患者人数约为 5.19 万人。

BEBT-908 用于 r/r DLBCL 的目标患者人群预估情况如下：

| 年份 | 2022E | 2023E | 2024E | 2025E | 2026E | 2027E |
|--------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 中国 NHL 患病人数 (万人) | 56.58 | 58.91 | 61.09 | 63.23 | 65.32 | 67.35 |
| NHL 一线治疗覆盖率 | 78.27% | 79.05% | 79.84% | 80.64% | 81.44% | 82.26% |
| DLBCL 在 NHL 中的比例 | 41.00% | 41.00% | 41.00% | 41.00% | 41.00% | 41.00% |
| 复发/难治患者占比 | 48.28% | 48.03% | 47.79% | 47.56% | 47.41% | 47.27% |
| 二线治疗后进展率 | 49.24% | 49.00% | 48.75% | 48.51% | 48.41% | 48.31% |
| 接受三线治疗的 DLBCL 患者人数 (万人, 由上述各参数相乘所得) | 4.32 | 4.49 | 4.66 | 4.82 | 5.01 | 5.19 |

数据来源：弗若斯特沙利文分析

2) 市场竞争情况

①BEBT-908 有望成为国内首个批准上市用于 r/r DLBCL 三线及以上治疗的小分子靶向创新药

截至 2022 年 6 月 30 日，国内尚无获批的三线及以上治疗 r/r DLBCL 的小分子靶向药物，已获批用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的 2 款药物均为 CAR-T 疗法。BEBT-908 是全球首创的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，是可用于治疗 r/r DLBCL 的全新机制药物，目前已有临床试验数据表明 BEBT-908 对于 r/r DLBCL 的疗效优异且安全性良好，有望成为国内首个批准上市用于 r/r DLBCL 三线及以上治疗的小分子靶向创新药。

②BEBT-908 可及性优于已获批药物，临床上使用的确定性较高

目前国内已获批用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的 2 款药物均为 CAR-T 疗法，CAR-T 疗法属于个性化治疗，制备流程繁琐，制备成本高昂，阿基仑赛注射液和瑞基奥仑赛注射液国内单次治疗费用分别为 120 万元和 129 万元，未纳入医保。CAR-T 疗法由于治疗费用昂贵、治疗流程复杂、未纳入医保等因素，药物的可及性低，仍存在未被满足的疾病治疗需求。考虑到短期内 CAR-T 的生产成本难以显著下降，在近期获医保纳入仍存在很大挑战，CAR-T 疗法的广泛应用还需要一定的时间。BEBT-908 在药物可及性等方面，与 CAR-T 疗法相比更具优势。目前已有临床试验数据表明 BEBT-908 对于 r/r DLBCL 的疗效优异且安全性良好，且在既往经 CAR-T 治疗失败的患者中亦显示疗效，在 BEBT-908 的 II 期单臂关键性临床试验中，亦接受包括 CAR-T 治疗失败的患者入组。因此，即使患者先接受过 CAR-T 疗法治疗，也可成为 BEBT-908 的目标患者，BEBT-908 在临床上使用的确定性较高。

③BEBT-908 临床进展阶段较为领先

截至 2022 年 6 月 30 日，除 BEBT-908 外，国内还有 7 款相同适应症即三线及以上治疗 r/r DLBCL 的新药处于 II 期临床及以后阶段，其中 Polatuzumab vedotin (POLIVY, 一种抗体偶联药物 (Antibody Drug Conjugate, ADC)) 已于 2021 年 12 月向国家药监局提交 NDA。Polatuzumab vedotin 于 2019 年 6 月被 FDA 批准与苯达莫司汀和利妥昔单抗联合用于治疗先前至少经 2 次治疗失败的或复发的 r/r DLBCL 患者，其一个疗程治疗费用为 10.4 万美元，价格较高。Polatuzumab vedotin 联合苯达莫司汀和利妥昔单抗治疗 r/r DLBCL 国内 III 期临床研究结果显示 ORR 为 35.7% (95%CI: 18.64%-55.93%)¹⁰，该产品与 BEBT-908 作用靶点和机制不同，经该产品治疗进展或失败后亦可继续使用 BEBT-908 进行治疗。

国内用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的 II 期临床及以上在研产品情况

| 靶点 | 公司 | 药物名称 | 中国最高研发状态 ^{注1} | 适应症 | 首次公示时间 ^{注2} |
|-------|--------------------------|---------------------|------------------------|-----------|----------------------|
| CD79B | BSP Pharmaceuticals/罗氏制药 | Polatuzumab vedotin | NDA | r/r DLBCL | 2021/12/2 |

¹⁰ 数据来源为美国临床试验数据库 (ClinicalTrials.gov)，试验登记号为 NCT04236141，该试验为一项 III 期临床试验，共入组 42 例来自中国的 r/r DLBCL 患者，按 2:1 比例随机接受 Polatuzumab vedotin + 苯达莫司汀+利妥昔单抗或苯达莫司汀+利妥昔单抗治疗。

| 靶点 | 公司 | 药物名称 | 中国最高研发状态 ^{注1} | 适应症 | 首次公示时间 ^{注2} |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|-----------|----------------------|
| PI3K/HDAC | 必贝特 | BEBT-908 | 关键性 II 期 | r/r DLBCL | 2020/2/17 |
| XPO1 | 德琪（浙江）医药 | ATG-010 | II 期 | r/r DLBCL | 2019/7/23 |
| HDAC | 徐诺药业 | 艾贝司他 | II 期 | r/r DLBCL | 2019/8/8 |
| KIT/VEGFR/ FGFR/PDGF R | 正大天晴 | 盐酸安罗替尼胶囊 | II 期 | r/r DLBCL | 2021/1/5 |
| CD19 | ADC Therapeutics/BSP Pharmaceuticals/Fisher Clinical Services/瓴路药业 | Loncastuximab tesirine | II 期 | r/r DLBCL | 2021/7/22 |
| CD20/PD-1 | 山东新时代药业 | 重组人源化抗 PD-1 单 克隆抗体注射液 | II 期 | r/r DLBCL | 2021/10/12 |
| ROR1 | 默沙东 | MK-2140 | II 期 | r/r DLBCL | 2022/6/24 |

注 1：与 CDE 沟通以单臂试验支持附条件上市为非强制公开披露信息，因此，其他公司未公开披露与 CDE 的沟通信息。

注 2：已申请 NDA 的首次公示时间指申请 NDA 日期，处在临床阶段药品的首次公示时间指 CDE 公示临床试验日期。

相对于其余 6 款处于 II 期临床试验阶段相同适应症的新药，公司 BEBT-908 临床进展阶段较为领先，已于 2022 年 12 月提交 PRE-NDA 会议申请，预计 2023 年一季度提交 NDA，预计于 2024 年一季度获批上市，有望成为国内首个批准上市用于 r/r DLBCL 三线及以上治疗的小分子靶向创新药，以及全球首个于 r/r DLBCL 治疗领域获批的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂。

BEBT-908 是全球首创的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，是可用于治疗 r/r DLBCL 的全新机制药物，与已获批药物和在研药物相比属于不同作用机理的药物，即使患者先接受其它竞品药物的治疗¹¹，在治疗无效或耐药后，可以更换 BEBT-908 继续治疗。因此，其它已获批药物和在研药物理论上不会对 BEBT-908 的市场空间和渗透率产生显著影响。

3) 峰值渗透率的依据和合理性

受市场竞争、商业化进展、定价等因素影响，目标患者中实际使用 BEBT-908 的患者数量主要取决于 BEBT-908 的市场渗透率。BEBT-908 是全球首创（First-in-Class）的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，截至 2022 年 6 月 30 日，国内外尚未有 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂获批准上市，国内也没有其它同类双靶点抑

¹¹ 在 BEBT-908 的 II 期单臂关键性临床试验中，试验方案中排除了入组前曾接受任何持续性或间歇性的如 PI3K 抑制剂、mTOR 抑制剂或 HDAC 抑制剂等小分子靶向药物治疗的患者。临床阶段在研竞品中，徐诺药业的艾贝司他为 HDAC 抑制剂，根据公开的数据，其治疗 r/r DLBCL 的 ORR 为 31%（95%CI: 11%-59%），BEBT-908 治疗 r/r DLBCL 的疗效优于艾贝司他。

制剂临床在研。通过单靶点市场分析，截至 2022 年 6 月 30 日，中国已批准上市的 PI3K 抑制剂仅有石药集团引进的度维利塞胶囊（Duvelisib）¹²，已批准上市的 HDAC 抑制剂仅有微芯生物的西达本胺。度维利塞胶囊（Duvelisib）2022 年 3 月刚获批，销量、渗透率等具体数据难以从公开渠道查询。结合 BEBT-908 用于 r/r DLBCL 的市场竞争情况和优势，并参考：（1）首个上市新药一般能获得的渗透率（中国药促会抗肿瘤药物临床研究专业委员会发布的报告《2020 年度中国抗肿瘤新药临床研究评述》显示，全球范围内同一靶点药物，首个上市产品可以获得 45% 的市场份额，第二至第四个上市的产品分别可以获得 27.9%、14% 以及 11.3% 的市场份额；根据麦肯锡公司 2014 年发布的公开报告《Pharma's first-to-market advantage》，First-in-Class 药物可以获得高于市场平均的市场份额，平均市场份额为 40%），（2）国内市场对 First-in-Class 药物的峰值渗透率预测，如微芯生物的 HDAC 抑制剂西达本胺、迪哲医药用于治疗 PTCL 的 JAK1 特异性抑制剂、亚虹医药用于非肌层浸润性膀胱癌的 APL-1202 等，均在 30-40%。综上，保守预计 BEBT-908 治疗 r/r DLBCL 的峰值渗透率可达到 30%，具备合理性。

结合 BEBT-908 能否纳入医保目录、发行人商业化进展等因素在乐观、中性、谨慎、悲观这四种情形下对 BEBT-908 的渗透率进行弹性预测。因此假设 BEBT-908 能够顺利纳入医保目录，且发行人商业化进展符合预期，预计 BEBT-908 的峰值渗透率可达到 30%，2027 年渗透率可达 22%，此情形作为中性假设情形。假设 BEBT-908 能够顺利纳入医保目录，若发行人商业化进展非常顺利，BEBT-908 的峰值渗透率有望达到较高水平，在此乐观情形下，预测峰值渗透率可达到 35%，2027 年渗透率可达 25%。同时，若发行人商业化进展不如预期顺利，在此谨慎情形下，预测峰值渗透率为 25%，2027 年渗透率为 19%。此外，在发生概率很小的悲观情况下，若 BEBT-908 最终未被纳入医保目录，预计 BEBT-908 的峰值渗透率为 12%，2027 年渗透率为 10%。

4) 定价策略及依据

公司 BEBT-908 上市后的初始定价（进入医保前）预计约为 30~35 万元/年，

¹² 瓊黎药业的 PI3K δ 抑制剂林普利塞片，于 2022 年 11 月获批，适应症为既往至少经过两次系统性治疗的复发或难治性滤泡性淋巴瘤（r/r FL）。

根据近年来医保谈判降幅水平，假设进入医保后降价幅度为 40~50%，则 BEBT-908 进入医保后的初始价格约为 15~21 万元/年，按照目前 IIb 期临床试验体现的中位 OS 的数据，预计进入医保后每名患者支付的平均治疗费用约为 11.0~15.4 万元。此进入医保后的价格与目前国内唯一获批上市的 HDAC 抑制剂西达本胺的医保支付价格根据治疗方案调整后的水平相当（13.38 万元/年），具备合理性。因此，对 BEBT-908 市场空间测算时，采用根据治疗方案调整后的西达本胺的医保支付价格水平 13.38 万元/年作为进入医保后的初始价格，进入医保前初始价格按照 30 万元/年，考虑中位 OS 后为 22 万元/患者进行测算。

5) 市场空间测算数据

对市场空间的测算逻辑如下：

年销售收入=目标适应症患者数量×产品在患者中的渗透率×患者人均花费。

结合 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的预计上市时间、流行病学数据、市场竞争情况，以及预估的定价水平等，预计 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 2027 年的销售规模及弹性分析测算如下：

| 项目 | BEBT-908 被纳入医保 | | | BEBT-908 未被纳入医保 |
|----------------------------------|----------------|--------------|--------------|-----------------|
| | 乐观 | 中性 | 谨慎 | |
| 目标患者人数（万人） | 5.19 | 5.19 | 5.19 | 5.19 |
| 预计 2027 年渗透率 | 25.0% | 22.0% | 19.0% | 10.0% |
| 预计 2027 年实际使用 BEBT-908 人数（万人） | 1.30 | 1.14 | 0.99 | 0.52 |
| 预计 2027 年治疗费用（万元） ^{注 1} | 12.59 | 12.59 | 12.59 | 20.71 |
| 预计 2027 年销售规模（亿元） | 16.00 | 14.37 | 12.41 | 10.74 |

注 1：BEBT-908 的进入医保前和进入医保后的初始定价预计分别为 22.0 万元和 13.38 万元，后续价格按每年降幅 2%。

综上所述，预计 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 在纳入医保、市场渗透率谨慎的情况下，2027 年销售规模可达到 12.41 亿元；在 BEBT-908 未被纳入医保目录的悲观情况下，2027 年销售规模为 10.74 亿元，拥有较大的市场空间。

(2) BEBT-908 用于 r/r PTCL, r/r FL、r/r CLL/SLL、r/r LPL/WM 和 r/r MZL

1) 市场竞争情况

目前针对 r/r PTCL 尚无标准疗法,推荐的治疗方案包括使用已批准的 HDAC 抑制剂西达本胺和叶酸拮抗剂普拉曲沙注射液等单药治疗,或参加在研药物的临床试验。截至 2022 年 6 月 30 日,国内已获批的 r/r PTCL 治疗药物共有西达本胺、注射用维布妥昔单抗、普拉曲沙注射液和盐酸米托蒽醌脂质体注射液 4 款。BEBT-908 是全球首创的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂,由于属于不同作用机理的药物,当 HDAC 抑制剂等治疗无效或耐药后,可以更换 BEBT-908 继续治疗,在 BEBT-908 针对 r/r PTCL 的 II 期临床试验中,入组的病人包括对西达本胺耐药的患者¹³。因此,即使患者先接受过西达本胺等的治疗,也可成为 BEBT-908 的目标患者。截至 2022 年 6 月 30 日,除 BEBT-908 外,国内还有 4 款相同适应症的新药也处于 II 期临床试验阶段。BEBT-908 针对 r/r PTCL 适应症预计于 2025 年获批上市。

截至 2022 年 6 月 30 日,国内已获批用于三线及以上治疗 r/r FL、r/r CLL/SLL、r/r LPL/WM 和 r/r MZL 的药物共有 2 款,分别为药明巨诺的瑞基奥仑赛注射液和石药集团引进的度维利塞胶囊 (Duvelisib),瑞基奥仑赛注射液用于治疗经过二线或以上全身性治疗后成人患者的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤,包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤非特指型、滤泡淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、3b 级滤泡淋巴瘤、原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL-6 重排 (双打击/三打击淋巴瘤),度维利塞胶囊用于治疗以往至少经过两次系统性治疗的 r/r FL。截至 2022 年 6 月 30 日,除 BEBT-908 外,国内还有 8 款相同适应症的新药处于 II 期临床及以后阶段。BEBT-908 是全球首创的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂,是可用于治疗 r/r FL、r/r CLL/SLL、r/r LPL/WM 和 r/r MZL 的全新机制药物,与已获批药物和在研药物相比属于不同作用机理的药物,即使患者先接受其它竞品药物的治疗,在治疗无效或耐药后,可以更换 BEBT-908 继续治疗。BEBT-908 针对 r/r FL、r/r CLL/SLL、r/r LPL/WM 和 r/r MZL 适应症预计于 2025 年获批上市。

2) 峰值渗透率的依据和合理性

结合前述 BEBT-908 用于治疗 r/r PTCL, r/r FL、r/r CLL/SLL、r/r LPL/WM 和 r/r MZL 的市场竞争情况和优势,预计 BEBT-908 治疗 r/r PTCL, r/r FL、r/r

¹³ BEBT-908 针对 r/r PTCL IIa 期临床试验早期数据显示 BEBT-908 对西达本胺耐药的患者有效。

CLL/SLL、r/r LPL/WM 和 r/r MZL 的峰值渗透率可达到 10.0%，具备合理性。

(3) BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌、BEBT-908 联合 BEBT-109 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌

1) 市场竞争情况

截至 2022 年 6 月 30 日，国内尚无获批用于三线及以上治疗 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌的药物。BEBT-908 是全球首创的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群有潜力突破 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展无有效治疗药物的临床难题。截至 2022 年 6 月 30 日，国内有 1 款相同适应症的新药临床进展快于 BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群，为默沙东制药处于 III 期临床试验阶段的 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗。BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌预计于 2025 年获批上市。

截至 2022 年 6 月 30 日，国内尚无获批用于二线及以上治疗第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌的药物。BEBT-908 是全球首创的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，联合 BEBT-109 有潜力突破第三代 EGFR-TKI 耐药后无有效治疗药物的临床难题。截至 2022 年 6 月 30 日，国内有 1 款相同适应症的新药临床进展快于 BEBT-908 联合 BEBT-109，为江苏迈度药物处于 II 期临床试验阶段的 EGFR 抑制剂克耐替尼胶囊。BEBT-908 联合 BEBT-109 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌预计于 2025 年获批上市。

2) 峰值渗透率的依据和合理性

结合前述 BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌、BEBT-908 联合 BEBT-109 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌的市场竞争情况和优势，预计峰值渗透率可达到 25.0%，具备合理性。

2、BEBT-209

(1) BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌

1) 适应症目标患者数量

乳腺癌已在 2020 年成为全球第一大新发癌症。中国乳腺癌新发病例数 2021 年已达到 33.6 万人，预计 2027 年乳腺癌的新发人数将增长至 36.2 万人。在乳腺癌分子分型中 HR+/HER2-乳腺癌患者比例在 70%-75%之间。The Oncologist、Cancer Cell 等期刊的学术文献及沙利文研究表明 2015 年一线治疗的覆盖率约为 85%且逐步上升，一线治疗后的复发难治患者占比约为 60%且逐步下降，预计 2027 年一线治疗覆盖率约为 92.1%，一线治疗后复发或难治患者占比约为 56.7%，据此测算 2027 年接受二线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数约为 5.77 万人。

BEBT-209 用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌的目标患者人群预估情况如下：

| 年份 | 2022E | 2023E | 2024E | 2025E | 2026E | 2027E |
|-------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 晚期及早期复发的 HR+/HER2-乳腺癌总患者人数（万人） | 10.53 | 10.64 | 10.76 | 10.87 | 10.95 | 11.04 |
| 接受一线治疗率 | 90.2% | 90.7% | 91.1% | 91.6% | 91.9% | 92.1% |
| 复发或难治患者占比 | 57.9% | 57.6% | 57.4% | 57.1% | 56.9% | 56.7% |
| 接受二线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数（万人，由上述各参数相乘所得） | 5.50 | 5.56 | 5.62 | 5.68 | 5.73 | 5.77 |

数据来源：弗若斯特沙利文分析

2) 市场竞争情况

截至 2022 年 6 月 30 日，国内已经批准上市的 CDK4/6 抑制剂共有 3 款，分别是哌柏西利、阿贝西利、达尔西利。国内获批用于二线及以上治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的药物共有 2 款，为阿贝西利和达尔西利。

BEBT-209 是公司自主研发的一种 CDK4 高选择性的 CDK4/6 抑制剂，

BEBT-209 与哌柏西利、阿贝西利、达尔西利的比较情况如下：

| 药物名称 | 公司名称 | 有效性数据 | 安全性数据 |
|----------|------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| BEBT-209 | 必贝特 | ORR 为 55%； 中位无进展生存期（mPFS）为 11.9 个月 | 最常见（发生率>10%）的与研究药物有关的 3 级或以上的不良事件主要包括中性粒细胞计数降低（50%）和白细胞计数降低（40%） |
| 哌柏西利 | 辉瑞 | ORR 为 24.6% vs.安慰剂组 10.9%； 中位 PFS 为 9.5 月 vs.安慰剂 4.6 月,HR 0.461（95%CI: 0.360-0.591） | 3 级或以上的中性粒细胞计数降低和白细胞计数降低发生率分别 67%和 46% |

| 药物名称 | 公司名称 | 有效性数据 | 安全性数据 |
|------|------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 阿贝西利 | 礼来 | ORR 为 35.2% vs 安慰剂 16.1%； 中位 PFS 为 16.4 月 vs. 安慰剂 9.3 月，HR 0.553 (95%CI: 0.449-0.681) | 3 级或以上的中性粒细胞计数降低发生率为 28.2%；腹泻是最常报告的不良反应，发生率 86.4% |
| 达尔西利 | 恒瑞医药 | ORR 为 27.0% vs. 安慰剂 20.0%； 中位 PFS 为 15.7 月 vs. 安慰剂 7.2 月；HR 0.42 (95%CI: 0.31-0.58) | 3 级及以上的不良反应该主要包括中性粒细胞减少 (84.2%) 和白细胞减少 (62.1%) |

注：HR 为 Hazard Ratio，风险比，指两个风险率（Hazard Rate）的比值，常常使用风险比率来表示试验组与对照组之间的风险差别，风险率指研究中每个治疗组在短时间段内发生关注事件的患者比例；

数据来源：1、BEBT-209 数据为 Ib/II 期临床试验 BEBT-209 75mg BID 剂量组（III 期临床试验治疗剂量）数据，该剂量组受试者人数为 20 人，Ib/II 期临床试验为单臂开放性试验；数据来源第三方 CRO 统计，数据截至日期为 2022 年 5 月 31 日，该剂量组 35% 的患者仍在治疗中，mPFS 数据尚未成熟，预计将进一步延长；

2、哌柏西利数据为 PALOMA-3 研究¹⁴的数据，2016 年美国 FDA 根据 PALOMA-3 研究批准了哌柏西利联合氟维司群用于既往内分泌治疗失败的 HR+/HER2-绝经后晚期乳腺癌。数据来源为 FDA 官网，<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/palbo-ciclib-ibrance>；

3、阿贝西利数据来源为阿贝西利片说明书（修改日期 2021 年 12 月 31 日）；

4、达尔西利数据来源为 Dalpiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial. Nature Medicine.

非头对头研究结果比较来看，针对 HR+/HER2-晚期乳腺癌，BEBT-209 的客观缓解率（ORR）达到 55%，高于哌柏西利、阿贝西利、达尔西利。BEBT-209 治疗相关不良事件的类型与已上市 CDK4/6 抑制剂常见的类型相似，3 级或以上的不良事件中中性粒细胞计数降低和白细胞计数降低的发生率低于哌柏西利、达尔西利。

根据上述非头对头研究结果比较情况，BEBT-209 有效性数据 ORR 优于哌柏西利、阿贝西利、达尔西利，BEBT-209 相较哌柏西利、达尔西利血液系统毒性更低。BEBT-209 具备竞争优势。

截至 2022 年 6 月 30 日，除 BEBT-209 外，国内还有 5 款相同适应症的新药处于 III 期临床试验阶段。截至目前，3 款药物与 BEBT-209 同样处于受试者入组阶段，2 款药物尚未启动受试者入组。BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌预计于 2025 年获批上市。

3) 峰值渗透率的依据和合理性

根据中国药促会抗肿瘤药物临床研究专业委员会发布的报告《2020 年度中

¹⁴PALOMA-3 研究是一项国际化、随机双盲安慰剂对照 III 期临床试验，共入组 521 例绝经前和绝经后，HR+/HER2-晚期或转移性乳腺癌患者，按 2:1 比例随机接受哌柏西利+氟维司群或安慰剂+氟维司群治疗。

国抗肿瘤新药临床研究评述》显示，全球范围内同一靶点药物，第二至第四个上市的产品分别可以获得 27.9%、14%以及 11.3%的市场份额。截至 2022 年 6 月 30 日，国内获批用于二线及以上治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂共有 2 款，BEBT-209 是公司自主研发的一种 CDK4 高选择性的 CDK4/6 抑制剂，结合 BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌的竞争情况和优势，预计峰值渗透率可达到 10.0%，具备合理性。

结合 BEBT-209 能否纳入医保目录、发行人商业化进展等因素在乐观、中性、谨慎、悲观这四种情形下对 BEBT-209 的渗透率进行弹性预测。因此假设 BEBT-209 能够顺利纳入医保目录，且发行人商业化进展符合预期，预计 BEBT-209 的峰值渗透率可达到 10%，2027 年渗透率可达 6%，此情形作为中性假设情形。假设 BEBT-209 能够顺利纳入医保目录，若发行人商业化进展非常顺利，BEBT-209 的峰值渗透率有望达到较高水平，在此乐观情形下，预测峰值渗透率可达到 13%，2027 年渗透率可达 7.5%。同时，若发行人商业化进展不如预期顺利，在此谨慎情形下，预测峰值渗透率为 7.0%，2027 年渗透率为 4.5%。此外，在发生概率很小的悲观情况下，若 BEBT-209 最终未被纳入医保目录，预计 BEBT-209 的峰值渗透率为 5%，2027 年渗透率为 2.5%。

4) 定价策略及依据

公司 BEBT-209 上市后参考相同靶点创新药的医保谈判价格水平，进入医保后的初始定价参考国内目前唯一纳入医保的 CDK4/6 抑制剂阿贝西利的医保支付价格水平，治疗费用为 20.15 万元/年。按照进入医保后降价幅度约为 40%的假设，进入医保前初始价格按照 33.58 万元/年进行测算。

5) 市场空间测算数据

结合 BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌的预计上市时间、流行病学数据、市场竞争情况，以及预估的定价水平等，预计 BEBT-209 联合氟维司群治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌 2027 年的销售规模及弹性分析测算如下：

| 项目 | BEBT-209 被纳入医保 | | | BEBT-209 未被纳入医保 |
|------------|----------------|------|------|-----------------|
| | 乐观 | 中性 | 谨慎 | |
| 目标患者人数（万人） | 5.77 | 5.77 | 5.77 | 5.77 |

| | | | | |
|------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 预计 2027 年渗透率 | 7.5% | 6.0% | 4.5% | 2.5% |
| 预计 2027 年实际使用 BEBT-209 人数（万人） ^{注1} | 0.22 | 0.17 | 0.13 | 0.07 |
| 预计 2027 年治疗费用（万 元） ^{注1} | 19.35 | 19.35 | 19.35 | 32.25 |
| 预计 2027 年销售规模（亿 元） | 4.19 | 3.35 | 2.51 | 2.33 |

注 1：2027 年 CDK4/6 联合氟维司群治疗方法的渗透率为 50%，计算实际使用人数时需乘以 CDK4/6 联合氟维司群治疗方法的渗透率 50%。

注 2：BEBT-209 的进入医保前和进入医保后的初始定价预计分别为 33.58 万元和 20.15 万元，后续价格按每年降幅 2%。

综上所述，预计 BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌在纳入医保、市场渗透率谨慎的情况下，2027 年销售规模可达到 2.51 亿元；在 BEBT-209 未被纳入医保目录的悲观情况下，2027 年销售规模为 2.33 亿元，拥有较大的市场空间。

（2）BEBT-209 联合 BEBT-908 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌

关于 BEBT-209 联合 BEBT-908 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌的具体情况详见本题回复之“（一）结合目标市场已上市及在研产品情况，分析说明目前峰值渗透率的依据和合理性”之“1、BEBT-908”之“（3）BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌、BEBT-908 联合 BEBT-109 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌”。

（3）BEBT-209 联合化疗用于晚期三阴性乳腺癌

1) 市场竞争情况

截至 2022 年 6 月 30 日，国内获批用于二线及以上治疗晚期三阴性乳腺癌的药物共有 1 款，为注射用戈沙妥珠单抗。

截至 2022 年 6 月 30 日，除 BEBT-209 外，国内还有 5 款相同适应症的新药处于 II 期临床试验阶段。BEBT-209 联合化疗用于晚期三阴性乳腺癌预计于 2027 年获批上市。

2) 峰值渗透率的依据和合理性

BEBT-209 是公司自主研发的一种 CDK4 高选择性的 CDK4/6 抑制剂，结合 BEBT-209 联合化疗用于晚期三阴性乳腺癌的竞争情况和优势，预计峰值渗透率可达到 25%，具备合理性。

3、BEBT-109

(1) BEBT-109 用于 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌

1) 适应症目标患者数量

2021 年肺癌排名中国新发癌症首位，非小细胞肺癌拥有庞大的患者群体，2021 年中国非小细胞肺癌新发患者人数达到 81.1 万人，中国 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者比例达到 40%。20 外显子插入突变类型占 EGFR 突变非小细胞肺癌患者比例约为 10%左右。Journal of Thoracic Oncology、JAMA Oncology 等期刊的学术文献及沙利文研究表明非小细胞肺癌一线治疗的覆盖率 2015 年约为 85%，呈上升趋势；一线治疗后续展率目前约为 80%，未来预计为 60%，呈下降趋势。预计 2027 年一线治疗覆盖率约为 92.14%，一线治疗后续展率约为 72.07%，据此测算 2027 年接受二线治疗的 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者人数约为 2.06 万人。

BEBT-908 用于 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌的目标患者人群预估情况如下：

| 年份 | 2022E | 2023E | 2024E | 2025E | 2026E | 2027E |
|----------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 晚期及早期复发的 NSCLC 患者人数（万人） | 68.50 | 70.32 | 72.17 | 74.11 | 75.81 | 77.54 |
| 中国 EGFR 突变的 NSCLC 患者比例 | 40% | 40% | 40% | 40% | 40% | 40% |
| EGFR 20 外显子插入突变比例 | 10.0% | 10.0% | 10.0% | 10.0% | 10.0% | 10.0% |
| 接受一线治疗的比例 | 90.23% | 90.68% | 91.14% | 91.59% | 91.87% | 92.14% |
| 一线治疗后续展率 | 78.13% | 76.57% | 75.04% | 73.54% | 72.80% | 72.07% |
| 接受二线治疗的 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者人数（万人，由上述各参数相乘所得） | 1.93 | 1.95 | 1.97 | 2.00 | 2.03 | 2.06 |

数据来源：弗若斯特沙利文分析

2) 市场竞争情况

截至 2022 年 6 月 30 日，国内尚无获批用于二线及以上治疗 EGFR 20 外显

子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌的药物，有两个与 BEBT-109 治疗 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌相同适应症、作用机制的在研产品处于 NDA 或关键试验阶段（即武田制药的 TAK-788 和迪哲医药的 DZD-9008），临床进展快于 BEBT-109。BEBT-109 针对 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌处于 II 期临床试验阶段，预计于 2025 年获批上市。

3) 峰值渗透率的依据和合理性

根据中国药促会抗肿瘤药物临床研究专业委员会发布的报告《2020 年度中国抗肿瘤新药临床研究评述》显示，全球范围内同一靶点药物，第二至第四个上市的产品分别可以获得 27.9%、14% 以及 11.3% 的市场份额。截至 2022 年 6 月 30 日，国内尚无获批用于二线及以上治疗 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌的药物，临床阶段在研产品有两个进展快于 BEBT-109 的药物。BEBT-109 是一种高活性的泛突变型 EGFR 抑制剂，结合 BEBT-109 用于 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌的竞争情况，预计峰值渗透率可达到 15.0%，具备合理性。

结合 BEBT-109 能否纳入医保目录、发行人商业化进展等因素在乐观、中性、谨慎、悲观这四种情形下对 BEBT-109 的渗透率进行弹性预测。因此假设 BEBT-109 能够顺利纳入医保目录，且发行人商业化进展符合预期，预计 BEBT-109 的峰值渗透率可达到 15%，2027 年渗透率可达 9%，此情形作为中性假设情形。假设 BEBT-109 能够顺利纳入医保目录，若发行人商业化进展非常顺利，BEBT-109 的峰值渗透率有望达到较高水平，在此乐观情形下，预测峰值渗透率可达到 18%，2027 年渗透率可达 10.5%。同时，若发行人商业化进展不如预期顺利，在此谨慎情形下，预测峰值渗透率为 12%，2027 年渗透率为 7.5%。此外，在发生概率很小的悲观情况下，若 BEBT-109 最终未被纳入医保目录，预计 BEBT-109 的峰值渗透率为 7%，2027 年渗透率为 4.0%。

4) 定价策略及依据

公司 BEBT-109 上市后参考相同靶点创新药的医保谈判价格水平，进入医保后的初始定价参考国内首个获批的第三代 EGFR-TKI 奥西替尼的医保支付价格

水平，治疗费用为 18.62 万元/年。按照进入医保后降价幅度约为 40%的假设，进入医保前初始价格按照 31.03 万元/年进行测算。

5) 市场空间测算数据

结合 BEBT-109 用于 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌的预计上市时间、流行病学数据、市场竞争情况，以及预估的定价水平等，预计 BEBT-109 用于 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌 2027 年的销售规模及弹性分析测算如下：

| 项目 | BEBT-109 被纳入医保 | | | BEBT-109 未被纳入医保 |
|----------------------------------|----------------|-------------|-------------|-----------------|
| | 乐观 | 中性 | 谨慎 | |
| 目标患者人数（万人） | 2.06 | 2.06 | 2.06 | 2.06 |
| 预计 2027 年渗透率 | 10.5% | 9.0% | 7.5% | 4.0% |
| 预计 2027 年实际使用 BEBT-109 人数（万人） | 0.22 | 0.19 | 0.15 | 0.08 |
| 预计 2027 年治疗费用（万元） ^{注 1} | 17.88 | 17.88 | 17.88 | 29.80 |
| 预计 2027 年销售规模（亿元） | 3.87 | 3.31 | 2.76 | 2.45 |

注 1：BEBT-109 的进入医保前和进入医保后的初始定价预计分别为 31.03 万元和 18.62 万元，后续价格按每年降幅 2%。

综上所述，预计 BEBT-109 用于 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌在纳入医保、市场渗透率谨慎的情况下，2027 年销售规模可达到 2.76 亿元；在 BEBT-109 未被纳入医保目录的悲观情况下，2027 年销售规模为 2.45 亿元，拥有较大的市场空间。

(2) BEBT-109 联合 BEBT-908 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌

关于 BEBT-109 联合 BEBT-908 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌的具体情况详见本题回复之“（一）结合目标市场已上市及在研产品情况，分析说明目前峰值渗透率的依据和合理性”之“1、BEBT-908”之“（3）BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌、BEBT-908 联合 BEBT-109 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌”。

(二) 结合目标适应症疾病发展特点和治疗情况等, 分析说明目前复发/难治患者占比、治疗后进展率以及目标患者人数的依据和合理性

发行人核心产品 BEBT-908、BEBT-209、BEBT-109 市场空间测算过程中涉及的流行病学数据、复发/难治患者占比、治疗后进展率以及目标患者人数等相关数据主要来源于国内外知名医疗行业数据库、专业学术杂志、诊疗指南、国际知名咨询公司等, 相应数据及数据来源具有客观性和合理性, 具体如下:

1、BEBT-908

(1) BEBT-908 用于 r/r DLBCL

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|--------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目标患者人数 | 中国 NHL 患病人数 (万人) | GLOBOCAN (全球癌症流行病学的数据库)、GBD (Global Burden of Disease 全球疾病负担) 数据库、National Cancer Registry (NCCR, 中国肿瘤登记平台)、International Agency for Research on Cancer (IARC, 国际癌症研究中心)、弗若斯特沙利文 | GLOBOCAN、GBD 数据库、NCCR、IARC 为公开的数据来源, 弗若斯特沙利文为国际知名咨询机构, 长期进行中国生物医药细分市场的行业研究和数据搜集工作, 基于其独立调研形成的数据库中的相关行业研究积累, 部分行业数据和分析内容已在弗若斯特沙利文官方网站公开披露, 完整版报告公众可付费购买, 具有客观性 |
| | NHL 一线治疗覆盖率 | 63rd ASH Annual Meeting and Exposition ^{注1} 、Journal of Clinical Oncology ^{注2} 杂志刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对重点医院专家的访谈 | (1) ASH 为美国血液协会, 美国血液协会年会 (ASH 年会) 是全球血液学领域最大最全面的涵盖恶性与非恶性血液病学的国际盛会, 重点介绍血液学领域的最新进展; (2) Journal of Clinical Oncology 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; (3) 弗若斯特沙利文为国际知名咨询机构, 具体情况同前所述。 |
| | DLBCL 在 NHL 中的比例 | Medicine ^{注3} 杂志刊登的学术文献、弗若斯特沙利文 | Medicine 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前 |
| | 复发/难治患者占比 | Blood ^{注4} 、中华血液学杂志 ^{注5} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对医生和专家的访谈 | Blood、中华血液学杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前 |
| | 二线治疗后进展率 | | |

注 1: Ta, J. (2021, December 13). Treatment Patterns and Outcomes Among Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Treated in Routine Clinical Practice in the US with Three or More Lines of Therapy. 63rd ASH Annual Meeting and Exposition.

注 2: Real-world treatment patterns and outcomes in patients with follicular lymphoma in the United States. Jamie T. Ta, Taha Itani, Sheila Shapouri, Stella Arndorfer, Cristina Julian, Giovanni d'Ario, Cheryl Sud. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e19534 Journal of Clinical Oncology 39, no. 15_suppl, Published online May 28, 2021.

注 3: Meng, J., Chang, C., Pan, H., Zhu, F., Xiao, Y., & Liu, T., et al. (2018).

Epidemiologic characteristics of malignant lymphoma in hubei, china. Medicine, 2018. DOI: 10.1097/MD.00000000000012120.

注 4: Crump, M. , Neelapu, S. , Farooq, U. , et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017 Oct 19;130(16):1800-1808. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.

注 5: 张慕晨, 钱樱, 郝杰, 刘振宇, 赵维莅, &王黎(2017). 二线方案治疗 98 例复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效及预后分析. 中华血液学杂志, 38(6), 6.

(2) BEBT-908 用于 r/r PTCL

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|----------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 目 标 患 者 人 数 | 中国 NHL 患病人数 (万人) | GLOBOCAN、GBD 数据库、National Cancer Registry (NCCR)、International Agency for Research on Cancer (IARC)、弗若斯特沙利文 | 同前 ^{注1} |
| | NHL 一线治疗覆盖率 | 63rd ASH Annual Meeting and Exposition、Journal of Clinical Oncology 杂志刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对重点医院专家的访谈 | 同前 ^{注1} |
| | PTCL 在 NHL 中的比例 | GLOBOCAN、National Cancer Registry (NCCR)、International Agency for Research on Cancer (IARC)、WHO、《西达本胺治疗外周 T 细胞淋巴瘤中国专家共识 (2018 年版)》、弗若斯特沙利文 | GLOBOCAN、NCCR、IARC、WHO 为公开的数据来源, 西达本胺治疗外周 T 细胞淋巴瘤中国专家共识为公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前 |
| | 一线治疗后进展率 | 中华血液学杂志 ^{注2} 刊登的学术文献、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 指南、弗若斯特沙利文 | 中华血液学杂志刊登的学术文献、NCCN 指南属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前 |

注 1: 中国 NHL 患病人数 (万人)、NHL 一线治疗覆盖率的数据来源/依据和客观性及合理性说明与 BEBT-908 用于 r/r DLBCL 一致;

注 2: 赵维莅, 蔡铭慈. 我如何诊断和治疗外周 T 细胞淋巴瘤[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40 (5): 363-367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.003.

(3) BEBT-908 用于 rr FL、rr CLL/SLL、rr LPL/WM 和 rr MZL

1) BEBT-908 用于 rr FL

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|----------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 目 标 患 者 人 数 | 中国 NHL 患病人数 (万人) | GLOBOCAN、GBD 数据库、National Cancer Registry (NCCR)、International Agency for Research on Cancer (IARC)、弗若斯特沙利文 | 同前 ^{注1} |
| | NHL 一线治疗覆盖率 | 63rd ASH Annual Meeting and Exposition、Journal of Clinical Oncology 杂志刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对重点医院专家的访谈 | 同前 ^{注1} |
| | FL 在 NHL 中的比例 | GLOBOCAN、National Cancer Registry (NCCR)、International Agency for Research on Cancer (IARC)、WHO、弗若斯特沙利文 | GLOBOCAN、NCCR、IARC、WHO 为公开的数据来源; 其他同前 |

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|----|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 一线治疗后进展率 | 中国淋巴瘤治疗指南（2021年版）、中国临床肿瘤学会（CSCO）淋巴瘤诊疗指南（2022年版）、Current Oncology ^{注2} 和 MAEDICA-a Journal of Clinical Medicine ^{注3} 刊登的学术文献 | 淋巴瘤治疗指南、Current Oncology 和 MAEDICA-a Journal of Clinical Medicine 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性； 其他同前 |
| | 二线治疗后进展率 | Blood ^{注4} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | Blood 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性； 其他同前 |

注 1：中国 NHL 患病人数（万人）、NHL 一线治疗覆盖率的数据来源/依据和客观性及合理性说明与 BEBT-908 用于 r/r DLBCL 一致；

注 2：D., MacDonald, A., Prica, S., & Assouline, et al. (2016). Emerging therapies for the treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma. Current Oncology, 23(6).

注 3：Saguna, C. , Mut, I. D. , Lupu, A. R. , Tevet, M. , & Dragan, C. . (2011). Immunotherapy with rituximab in follicular lymphomas. MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine, 6(2), 100-108.

注 4：Frederick Lansigan, David Jacob Andorsky, et al. Completed Induction Phase Analysis of Magnify: Phase 3b Study of Lenalidomide + Rituximab (R 2) Followed By Maintenance in Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. Blood 2021; 138 (Supplement 1): 812. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-145640>.

2) BEBT-908 用于 rr CLL/SLL

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|----------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目 标 患 者 人 数 | 中国 NHL 患病人数（万人） | GLOBOCAN、GBD 数据库、National Cancer Registry（NCCR）、International Agency for Research on Cancer（IARC）、弗若斯特沙利文 | 同前 ^{注1} |
| | NHL 一线治疗覆盖率 | 63rd ASH Annual Meeting and Exposition、Journal of Clinical Oncology 杂志刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对重点医院专家的访谈 | 同前 ^{注1} |
| | CLL/SLL 在 NHL 中的比例 | GLOBOCAN、National Cancer Registry（NCCR）、International Agency for Research on Cancer（IARC）、WHO、中国临床肿瘤学会（CSCO）淋巴瘤诊疗指南（2022年版）、中国医疗保险 ^{注2} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文 | GLOBOCAN、NCCR、IARC、WHO 为公开的数据来源； 淋巴瘤治疗指南、中国医疗保险杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性； 其他同前 |
| | 一线治疗后进展率 | 国际输血及血液学杂志 ^{注3} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | 国际输血及血液学杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性； 其他同前 |
| | 二线治疗后进展率 | Blood ^{注4} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | Blood 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性； 其他同前 |

注 1：中国 NHL 患病人数（万人）、NHL 一线治疗覆盖率的数据来源/依据和客观性及合理性说明与 BEBT-908 用于 r/r DLBCL 一致；

注 2：朱水清，杜立哲，陶立波，et al. 中国慢性淋巴细胞白血病患者的一年经济负担分

析[J]. 中国医疗保险, 2018, 122(11):64-70.

注 3: 王茜, & 陶洁. (2021). 伊布替尼治疗慢性淋巴细胞白血病的进展. 国际输血及血液学杂志, 44(4), 6.

注 4: Frederick Lansigan, David Jacob Andorsky, et al. Completed Induction Phase Analysis of Magnify: Phase 3b Study of Lenalidomide + Rituximab (R 2) Followed By Maintenance in Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. Blood 2021; 138 (Supplement 1): 812. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-145640>.

3) BEBT-908 用于 rr LPL/WM

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 目 标 患 者 人 数 | 中国 NHL 患病人数 (万人) | GLOBOCAN、GBD 数据库、National Cancer Registry (NCCR)、International Agency for Research on Cancer (IARC)、弗若斯特沙利文 | 同前 ^{注1} |
| | NHL 一线治疗覆盖率 | 63rd ASH Annual Meeting and Exposition、Journal of Clinical Oncology 杂志刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对重点医院专家的访谈 | 同前 ^{注1} |
| | LPL/WM 在 NHL 中的比例 | GLOBOCAN、National Cancer Registry (NCCR)、International Agency for Research on Cancer (IARC)、WHO、淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识 (2016 年版)、弗若斯特沙利文 | GLOBOCAN、NCCR、IARC、WHO 为公开的数据来源；淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前 |
| | 一线治疗后进展率 | Cancer ^{注2} 和世界临床药物 ^{注3} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | 国际输血及血液学杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前 |
| | 二线治疗后进展率 | Blood ^{注4} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | Blood 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前 |

注 1: 中国 NHL 患病人数 (万人)、NHL 一线治疗覆盖率的数据来源/依据和客观性及合理性说明与 BEBT-908 用于 r/r DLBCL 一致；

注 2: Tedeschi, A., Benevolo, G., Varettoni, M., Battista, M. L., Zinzani, P. L., Visco, C., ... & Morra, E. (2012). Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. Cancer, 118(2), 434-443.

注 3: 余和平. (2015). 华氏巨球蛋白血症的治疗进展. 世界临床药物(12), 5.

注 4: Frederick Lansigan, David Jacob Andorsky, et al. Completed Induction Phase Analysis of Magnify: Phase 3b Study of Lenalidomide + Rituximab (R 2) Followed By Maintenance in Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. Blood 2021; 138 (Supplement 1): 812. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-145640>.

4) BEBT-908 用于 rr MZL

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 目 标 患 者 | 中国 NHL 患病人数 (万人) | GLOBOCAN、GBD 数据库、National Cancer Registry (NCCR)、International Agency for Research on | 同前 ^{注1} |

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|----|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 人数 | | Cancer (IARC)、弗若斯特沙利文 | |
| | NHL 一线治疗覆盖率 | 63rd ASH Annual Meeting and Exposition、Journal of Clinical Oncology 杂志刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对重点医院专家的访谈 | 同前 ^{注1} |
| | MZL 在 NHL 中的比例 | GLOBOCAN、National Cancer Registry (NCCR)、International Agency for Research on Cancer (IARC)、WHO、中国临床肿瘤学会 (CSCO) 淋巴瘤诊疗指南 (2022 年版)、弗若斯特沙利文 | GLOBOCAN、NCCR、IARC、WHO 为公开的数据来源；淋巴瘤诊疗指南属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前 |
| | 一线治疗后进展率 | 白血病·淋巴瘤 ^{注2} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | 白血病·淋巴瘤杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前 |
| | 二线治疗后进展率 | Blood ^{注3} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | Blood 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前 |

注 1：中国 NHL 患病人数（万人）、NHL 一线治疗覆盖率的数据来源/依据和客观性及合理性说明与 BEBT-908 用于 r/r DLBCL 一致；

注 2：杜心怡, 范磊, 李建勇. 边缘区淋巴瘤研究进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2017, 26 (1): 24-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2017.01.009.

注 3：Frederick Lansigan, David Jacob Andorsky, et al. Completed Induction Phase Analysis of Magnify: Phase 3b Study of Lenalidomide + Rituximab (R 2) Followed By Maintenance in Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. Blood 2021; 138 (Supplement 1): 812. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-145640>.

(4) BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|--------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目标患者人数 | 晚期及早期复发的 HR+/HER2-乳腺癌总患者人数（万人） | GLOBOCAN（全球癌症流行病学的数据库）、National Cancer Registry (NCCR, 中国肿瘤登记平台)、International Agency for Research on Cancer (IARC, 国际癌症研究中心)、Journal of the National Cancer Institute ^{注1} 和 Lancet Public Health ^{注2} 刊登的学术文献、《中国临床肿瘤学会-乳腺癌诊疗指南 2020》、弗若斯特沙利文对重点医院专家的访谈 | GLOBOCAN、NCCR、IARC 为公开的数据来源；Journal of the National Cancer Institute 和 Lancet Public Health 杂志刊登的学术文献、乳腺癌诊疗指南属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前 |
| | 接受一线治疗率 | BMC Cancer ^{注3} 和 The Oncologist ^{注4} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | BMC Cancer 和 The Oncologist 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前 |
| | 复发或难治患者占比 | Cancer Cell ^{注5} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | Cancer Cell 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性； |

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|----|----------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| | | | 其他同前 |
| | 二线治疗后进展率 | 吉林大学学报（医学版） ^{注5} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | 吉林大学学报（医学版）杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性； 其他同前 |

注 1: Nadia, Howlader, Sean, F, Altekruse, & Christopher, et al. (2014). Us incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and her2 status. Journal of the National Cancer Institute.

注 2: Zeng H, Ran X, An L, et al. Disparities in stage at diagnosis for five common cancers in China: a multicentre, hospital-based, observational study. Lancet Public Health. 2021;6(12):e877-e887.

注 3: Li, J., Zhang, BN., Fan, JH. et al. A Nation-Wide multicenter 10-year (1999-2008) retrospective clinical epidemiological study of female breast cancer in china. BMC Cancer 11, 364 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-364>.

注 4: Bonotto, M., Gerratana, L., Iacono, D., Minisini, A. M., Rihawi, K., Fasola, G., & Puglisi, F. (2015). Treatment of Metastatic Breast Cancer in a Real-World Scenario: Is Progression-Free Survival With First Line Predictive of Benefit From Second and Later Lines? The Oncologist, 20(7), 719–724. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0002>.

注 5: Lucy R Yates 1, Stian Knappskog. et al. Genomic Evolution of Breast Cancer Metastasis and Relapse. Cancer Cell. 2017 Aug 14;32(2):169-184.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2017.07.005.

注 6: 李贝贝, 杨婷婷, 关萌, 王磊, 王爽, 康丽花, 宋艳秋. HR+HER2-晚期乳腺癌内分泌治疗临床应用的研究进展. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(03): 736-741.

(5) BEBT-908 联合 BEBT-109 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|--------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目标患者人数 | 晚期及早期复发的 NSCLC 患者人数 (万人) | GLOBOCAN (全球癌症流行病学的数据库)、National Cancer Registry (NCCR, 中国肿瘤登记平台)、International Agency for Research on Cancer (IARC, 国际癌症研究中心)、中国肺癌杂志 ^{注1} 和 Annals of Oncology ^{注2} 刊登的学术文献、《I-IIIB 期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗指南 (2021 版)》、弗若斯特沙利文对重点医院专家的访谈 | GLOBOCAN、NCCR、IARC 为公开的数据来源； 中国肺癌杂志和 Annals of Oncology 杂志刊登的学术文献、治疗指南属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性； 其他同前 |
| | 中国 EGFR 突变的 NSCLC 患者比例 | 中国肿瘤临床 ^{注3} 和肿瘤研究与临床 ^{注4} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | 中国肿瘤临床、肿瘤研究与临床杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性； 其他同前 |
| | 接受一线治疗的比例 | Journal of Thoracic Oncology ^{注5} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | Journal of Thoracic Oncology 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性； 其他同前 |

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|----|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 一线治疗使用 EGFR-TKI 的比例 | CSCO-NSCLC 指南、弗若斯特沙利文 | CSCO-NSCLC 指南属于公开渠道专业文件,具有权威性和客观性; 其他同前 |
| | 一线治疗中使用第一/二代 EGFR-TKI 的比例 | CSCO, NCCN-NSCLC 指南、弗若斯特沙利文 | CSCO, NCCN-NSCLC 指南属于公开渠道专业文件,具有权威性和客观性; 其他同前 |
| | 一线中使用第一/二代 EGFR-TKI 患者中 T790M 突变耐药比例 | 中国肺癌杂志 ^{注6} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文 | 中国肺癌杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件,具有权威性和客观性; 其他同前 |
| | 二线治疗中第三代 EGFR-TKI 治疗后耐药比例 | Nature Cancer ^{注7} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文 | Nature Cancer 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件,具有权威性和客观性; 其他同前 |
| | 一线治疗使用第三代 EGFR-TKI 耐药比例 | American Journal of Cancer Research ^{注8} 、Translational Cancer Research ^{注9} 和 British Journal of Cancer ^{注10} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | American Journal of Cancer Research、Translational Cancer Research 和 British Journal of Cancer 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件,具有权威性和客观性; 其他同前 |

注 1: 杜文兴, 沃杨, 卢通, 王元勇, 矫文捷.(2019). EGFR-TKIs 治疗非小细胞肺癌 EGFR 罕见突变的研究进展. 中国肺癌杂志(9), 10.

注 2: Vansteenkiste, J. , Wauters, E. , Reymen, B. , Ackermann, C. J. , Peters, S. , & Ruyscher, D. D. . (2019). Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage nsclc - sciencedirect. Annals of Oncology, 30(8), 1244-1253.

注 3: 郑军, 谢贵元, 李姣等.非小细胞肺癌 EGFR 基因突变的临床意义研究[J]. 中国肿瘤临床,2014(14):904-907.

注 4: 宋霞, 田浩, 朱海波等. 我国表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺癌的临床研究进展 [J]. 肿瘤研究与临床 ,2019,31 (8): 551-553. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2019.08.010.

注 5: Jazieh, A. R., Onal, H. C., Tan, D. S. W. et al. (2021). Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Stage III NSCLC: Results of KINDLE, a Multicountry Observational Study. Journal of Thoracic Oncology, 16(10), 1733–1744.

注 6: 于芹, 姜达, 李颖. (2017). T790m 突变的非小细胞肺癌研究现状与前景. 中国肺癌杂志, 20(3), 6.

注 7: Passaro, A., Jänne, P. A., Mok, T., & Peters, S. (2021). Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. Nature Cancer, 2(4), 377–391. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00195-8>.

注 8: Lin Y, Wang X, Jin H. EGFR-TKI resistance in NSCLC patients: mechanisms and strategies. American Journal of Cancer Research. 2014 Sep 6;4(5):411-35. PMID: 25232485; PMCID: PMC4163608.

注 9: Karachaliou, N., Fernandez-Bruno, M., Paulina Bracht, J., & Rosell, R. (2018). EGFR first- and second-generation TKIs—there is still place for them in EGFR-mutant NSCLC patients. Translational Cancer Research, 1(1), S23-S47. doi:10.21037/tcr.2018.10.06.

注 10: Leonetti, A., Sharma, S., Minari, R. et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer.British Journal of Cancer 121, 725–737 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>.

2、BEBT-209

(1) BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|--------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目标患者人数 | 晚期及早期复发的HR+/HER2-乳腺癌总患者人数(万人) | GLOBOCAN(全球癌症流行病学的数据库)、National Cancer Registry(NCCR, 中国肿瘤登记平台)、International Agency for Research on Cancer(IARC, 国际癌症研究中心)、Journal of the National Cancer Institute ^{注1} 和Lancet Public Health ^{注2} 刊登的学术文献、《中国临床肿瘤学会-乳腺癌诊疗指南2020》、弗若斯特沙利文对重点医院专家的访谈 | GLOBOCAN、NCCR、IARC为公开的数据来源; Journal of the National Cancer Institute和Lancet Public Health杂志刊登的学术文献、乳腺癌诊疗指南属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前 |
| | 接受一线治疗率 | BMC Cancer ^{注3} 和The Oncologist ^{注4} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | BMC Cancer和The Oncologist杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前 |
| | 复发或难治患者占比 | Cancer Cell ^{注5} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | Cancer Cell杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前 |

注1: Nadia, Howlander, Sean, F, Altekruse, & Christopher, et al. (2014). Us incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and her2 status. Journal of the National Cancer Institute.

注2: Zeng H, Ran X, An L, et al. Disparities in stage at diagnosis for five common cancers in China: a multicentre, hospital-based, observational study. Lancet Public Health. 2021;6(12):e877-e887.

注3: Li, J., Zhang, BN., Fan, JH. et al. A Nation-Wide multicenter 10-year (1999-2008) retrospective clinical epidemiological study of female breast cancer in china. BMC Cancer 11, 364 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-364>.

注4: Bonotto, M., Gerratana, L., Iacono, D., Minisini, A. M., Rihawi, K., Fasola, G., & Puglisi, F. (2015). Treatment of Metastatic Breast Cancer in a Real-World Scenario: Is Progression-Free Survival With First Line Predictive of Benefit From Second and Later Lines? The Oncologist, 20(7), 719-724. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0002>.

注5: Lucy R Yates 1, Stian Knappskog. et al. Genomic Evolution of Breast Cancer Metastasis and Relapse. Cancer Cell. 2017 Aug 14;32(2):169-184.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2017.07.005.

(2) BEBT-209 联合 BEBT-908 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌

关于 BEBT-209 联合 BEBT-908 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌的具体情况详见本题回复之“ (二) 结合目标适应症疾病发展特点和治疗情况等, 分析说明目前复发/难治患者占比、治疗后进展率以及目标患者人数的依据和合理性”之“1、BEBT-908”

之“（4）BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌”。

（3）BEBT-209 联合化疗用于晚期三阴性乳腺癌

（1）BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|--------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目标患者人数 | 晚期及早期复发的三阴性乳腺癌总患者人数（万人） | GLOBOCAN（全球癌症流行病学的数据库）、National Cancer Registry（NCCR，中国肿瘤登记平台）、International Agency for Research on Cancer（IARC，国际癌症研究中心）、新医学 ^{注1} 和 Lancet Public Health ^{注2} 刊登的学术文献、《中国进展期乳腺癌共识指南（CABC 2015）》、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | GLOBOCAN、NCCR、IARC 为公开的数据来源；新医学和 Lancet Public Health 杂志刊登的学术文献、乳腺癌共识指南属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前 |
| | 接受一线治疗率 | BMC Cancer ^{注3} 和 The Oncologist ^{注4} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | BMC Cancer 和 The Oncologist 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前 |
| | 一线治疗后进展率 | 中国现代药物应用 ^{注5} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | 中国现代药物应用杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前 |

注 1：李智勇，白雪. 三阴性乳腺癌分子分型的研究进展. 新医学, 2018, 49(2): 77-81.

注 2：Zeng H, Ran X, An L, et al. Disparities in stage at diagnosis for five common cancers in China: a multicentre, hospital-based, observational study. Lancet Public Health. 2021;6(12):e877-e887.

注 3：Li, J., Zhang, BN., Fan, JH. et al. A Nation-Wide multicenter 10-year (1999-2008) retrospective clinical epidemiological study of female breast cancer in china. BMC Cancer 11, 364 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-364>.

注 4：Bonotto, M., Gerratana, L., Iacono, D., Minisini, A. M., Rihawi, K., Fasola, G., & Puglisi, F. (2015). Treatment of Metastatic Breast Cancer in a Real-World Scenario: Is Progression-Free Survival With First Line Predictive of Benefit From Second and Later Lines? The Oncologist, 20(7), 719–724. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0002>.

注 5：崔博. (2020). 吉西他滨联合顺铂与紫杉醇联合顺铂一线治疗晚期三阴性乳腺癌疗效研究. 中国现代药物应用, 14(17), 3.

3、BEBT-109

（1）BEBT-109 用于 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|------|--------------------|-------------------------------------------------|------------------------------|
| 目标患者 | 晚期及早期复发的 NSCLC 患者人 | GLOBOCAN（全球癌症流行病学的数据库）、National Cancer Registry | GLOBOCAN、NCCR、IARC 为公开的数据来源； |

| 项目 | 参数 | 数据来源/依据 | 客观性及合理性说明 |
|----|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 人数 | 数(万人) | (NCCR, 中国肿瘤登记平台)、International Agency for Research on Cancer (IARC, 国际癌症研究中心)、中国肺癌杂志 ^{注1} 和 Annals of Oncology ^{注2} 刊登的学术文献、《I-III B 期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗指南(2021 版)》、弗若斯特沙利文对重点医院专家的访谈 | 中国肺癌杂志和 Annals of Oncology 杂志刊登的学术文献、治疗指南属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前 |
| | 中国 EGFR 突变的 NSCLC 患者比例 | 中国肿瘤临床 ^{注3} 和肿瘤研究与临床 ^{注4} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | 中国肿瘤临床、肿瘤研究与临床杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前 |
| | EGFR 20 外显子插入突变比例 | National Cancer Registry (NCCR)、International Agency for Research on Cancer (IARC)、Journal of Thoracic Oncology ^{注5} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文 | NCCR、IARC 为公开的数据来源; Journal of Thoracic Oncology 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前 |
| | 接受一线治疗的比例 | Journal of Thoracic Oncology ^{注6} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | Journal of Thoracic Oncology 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前 |
| | 一线治疗后进展率 | 中国肺癌杂志 ^{注7} 和 JAMA Oncology ^{注8} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈 | 中国肺癌杂志和 JAMA Oncology 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前 |

注 1: 杜文兴, 沃杨, 卢通, 王元勇, 矫文捷.(2019). EGFR-TKIs 治疗非小细胞肺癌 EGFR 罕见突变的研究进展. 中国肺癌杂志(9), 10.

注 2: Vansteenkiste, J., Wauters, E., Reymen, B., Ackermann, C. J., Peters, S., & Ruyscher, D. D. (2019). Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage nscl - sciencedirect. Annals of Oncology, 30(8), 1244-1253.

注 3: 郑军, 谢贵元, 李姣等.非小细胞肺癌 EGFR 基因突变的临床意义研究[J]. 中国肿瘤临床,2014(14):904-907.

注 4: 宋霞, 田浩, 朱海波等. 我国表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺癌的临床研究进展 [J]. 肿瘤研究与临床 ,2019,31 (8): 551-553. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2019.08.010.

注 5: Riess J W, Gandara D R, Frampton G M, et al. Diverse EGFR exon 20 insertions and co-occurring molecular alterations identified by comprehensive genomic profiling of NSCLC[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2018, 13(10): 1560-1568.

注 6: Jazieh, A. R., Onal, H. C., Tan, D. S. W. et al. (2021). Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Stage III NSCLC: Results of KINDLE, a Multicountry Observational Study. Journal of Thoracic Oncology, 16(10), 1733-1744.

注 7: 杜文兴, 沃杨, 卢通, 王元勇, 矫文捷.(2019). EGFR-TKIs 治疗非小细胞肺癌 EGFR 罕见突变的研究进展. 中国肺癌杂志(9), 10.

注 8: Caicun Z, Suresh S R,Tae M K, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell

Lung Cancer[J]. JAMA Oncology. 2021 Dec; 7(12): e214761.

(2) BEBT-109 联合 BEBT-908 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌

关于 BEBT-109 联合 BEBT-908 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌的具体情况详见本题回复之“(二)结合目标适应症疾病发展特点和治疗情况等,分析说明目前复发/难治患者占比、治疗后进展率以及目标患者人数的依据和合理性”之“1、BEBT-908”之“(5) BEBT-908 联合 BEBT-109 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌”。

(三) BEBT-109 上述竞品注册上市后, BEBT-109 申请以单臂试验结果附条件上市的可行性及依据

BEBT-109 针对 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌适应症的治疗线数为二线及以上。BEBT-109 针对 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌的 Ib 期试验共入组 19 例受试者, II 期临床试验于 2022 年 4 月启动, 目前仍处于受试者招募中。公司预计于 2023 年一季度依据 Ib 期和 II 期早期开放临床试验结果的初步总结 (Ib 期+II 期合计约 30 例受试者的数据) 与 CDE 沟通依据 II 期单臂临床试验结果提交附条件上市申请。

EGFR 20 外显子插入突变非小细胞肺癌目前一线标准治疗仅为化疗, 通常为含铂双药化疗, 然而其一线治疗的客观缓解率 (ORR)、中位无进展生存期 (mPFS) 仅分别约为 19%、6 个月。经过一种系统治疗进展后无标准治疗, 对于二线至四线的患者, 他们的治疗选项仍为化疗, 主要包括多西他赛、培美曲塞, 数据显示二线化疗的 ORR 和 mPFS 仅约 17.1% 和 4.0 个月¹⁵。因此, EGFR 20 外显子插入突变肿瘤患者临床急需更为有效的治疗手段。

EGFR 20 外显子插入突变非小细胞肺癌经过一种系统治疗进展后无标准治疗方案, 根据《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》《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则 (征求意见稿)》, 单臂试验的适用情形为“严重危及生命且缺乏标准治疗手段的难治疾病”、“无有效治疗选择的肿瘤 (例如晚期难治复发肿瘤或无标准治疗

¹⁵A, Guangjian Yang, et al. (2020) . EGFR exon 20 insertion mutations in Chinese advanced non-small cell lung cancer patients: Molecular heterogeneity and treatment outcome from nationwide real-world study. Lung Cancer, 145, 186-194.

的肿瘤)”等，BEBT-109 用于二线及以上治疗 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌属于上述适用情形。

针对 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌，目前国内已有相同适应症、作用机制的两款药物处于 NDA 和关键试验阶段，但国内尚未有同类药物获批上市，且未来竞争药物获批上市后，成为标准治疗手段仍需时间。

以第三代 EGFR 抑制剂二线治疗 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌为例，阿斯利康的第三代 EGFR 抑制剂奥希替尼二线治疗适应症于 2017 年 3 月在国内获批上市，具体适应症为既往经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞性肺癌（NSCLC）。在奥希替尼获批上市后，与奥希替尼相同适应症和治疗线数的第三代 EGFR 抑制剂阿美替尼、伏美替尼、BPI-D0316（贝福替尼）等仍申请以单臂试验结果附条件上市，具体情况如下：

| 公司名称 | 药物名称 | 适应症 | 与 CDE 沟通以单臂试验支持附条件上市的时间 | 提交 NDA 时间 | 获批时间 |
|-----------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------|------------|
| 江苏豪森 | 阿美替尼 | 既往经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC | 未公开披露 | 2019 年 4 月 | 2020 年 3 月 |
| 艾力斯 | 伏美替尼 | 既往经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC | 2018 年 3 月 | 2019 年 11 月 | 2021 年 3 月 |
| 益方生物/贝达药业 | BPI-D0316（贝福替尼） | 既往使用 EGFR-TKI 耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 | 2019 年 8 月 | 2021 年 3 月 | 尚未获批 |
| 倍而达药业 | BPI-7711（瑞泽替尼） | 既往使用 EGFR-TKI 耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 | 未公开披露 | 2021 年 5 月 | 尚未获批 |
| 江苏奥赛康/中科院 | ASK120067（limertinib） | 既往经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC | 未公开披露 | 2021 年 11 月 | 尚未获批 |
| 南京圣和 | SH-1028（奥瑞替尼） | 局部晚期或转移性 EGFR 突变非小细胞肺癌（既往 EGFR-TKI 治疗进展后存在 EGFR-T790M 突变阳性的非小细胞肺癌） | 未公开披露 | 2021 年 12 月 | 尚未获批 |

注：与 CDE 的沟通为非强制公开披露信息，艾力斯、益方生物/贝达药业与 CDE 沟通以单臂试验支持附条件上市的时间信息来源于艾力斯和益方生物的招股说明书，其他公司未公开披露与 CDE 的沟通信息。

从上表可以看出，在奥希替尼二线治疗适应症于 2017 年 3 月在国内获批上市后，艾力斯、益方生物/贝达药业分别于 2018 年 9 月和 2019 年 8 月与 CDE 就伏美替尼和 BPI-D0316 以单臂试验结果申请附条件上市进行了沟通并达成一致意见。

综上，结合 BEBT-109 预计未来试验进展情况、单臂试验相关指导原则、竞争药物情况以及相关案例，BEBT-109 预计于 2023 年一季度与 CDE 沟通依据 II 期单臂临床试验结果提交附条件上市申请具备可行性。

二、中介机构的核查

（一）核查程序

1、查阅了行业研究报告、学术文章、行业研究机构弗若斯特沙利文提供的研究报告等；

2、查阅了发行人核心产品的临床试验方案、临床试验总结报告等，了解核心产品临床应用场景、适应症目标患者等；

3、访谈了发行人高级管理人员、研发负责人等，了解核心产品未来的研发计划、市场定价策略、商业化等；

4、复核了发行人测算市场空间的数据模型、数据来源及过程结果。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

发行人市场空间测算的数据主要来自于国内外知名医疗行业数据库、专业学术杂志、诊疗指南、国际知名咨询公司等，具有客观性和权威性，基于上述数据做出的假设和测算过程具有谨慎性和合理性；发行人核心在研产品具有较大的市场空间，发行人符合“市场空间大”的上市条件。

3.关于政府补助

根据首轮问询回复,广州市创业领军团队项目预计于 2024 年到期申请验收,珠江人才计划第五批创新创业团队项目预计于 2023 年到期申请验收,目前上述两项目均未达到验收条件。

请发行人说明:预计是否能在项目到期前达到验收条件,未达到验收条件的后果,是否存在政府补助被收回的可能性。请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人的说明

(一) 广州市创业领军团队项目

1、预计是否能在项目到期前达到验收条件

根据广州市创业领军团队项目合同书及《广州市科技计划项目管理办法》(以下简称“《科技计划管理办法》”),广州市创业领军团队项目实施、验收等按照《科技计划管理办法》等法规执行,广州市创业领军团队项目将于 2024 年 8 月到期,发行人需要在项目合同实施期满后 3 个月内向广州市科学技术局提出验收申请,提前完成合同规定任务的可提前申请验收。

根据《科技计划管理办法》,项目验收以项目合同书为基本依据,验收主要内容包括合同书规定的任务指标完成情况、取得的成果及其应用情况、产生的效益情况和经费到位与使用情况等。截至本回复报告出具之日,根据合同书验收标准,发行人相关指标完成情况如下:

| 序号 | 验收指标 | 验收条件 | 项目主要进展 | 是否符合验收条件 |
|----|------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1 | 技术指标 | 完成 BEBT-908 和 BEBT-260 临床前抗肺癌活性和生物标志物研究 | 已完成 | 是 |
| | | 完成 BEBT-260 新药临床申报前规划试验 | 已完成 | 是 |
| | | 完成申报新药临床获得用于治疗肺癌的临床批文 | 已获得 BEBT-908 治疗晚期实体瘤(包括肺癌)的 Ib/II 期临床试验批件以及 BEBT-908 联合 BEBT-109 治疗晚期非小细胞肺 | 是 |

| 序号 | 验收指标 | 验收条件 | 项目主要进展 | 是否符合验收条件 |
|----|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| | | | 癌的 Ib&II 期临床试验批件；获得 BEBT-206 用于实体瘤（包括肺癌）治疗的临床试验批文。 | |
| | | 完成一期临床试验：开展多中心，开放治疗复发性难治性肺癌 2 个一期临床试验 | BEBT-908 单药治疗或联合氟维司群/PD-1 抗体治疗晚期实体瘤的 Ib/II 期临床试验已入组多名受试者；BEBT-908 与 BEBT-109 单药或联合治疗晚期非小细胞肺癌的 Ib&II 期临床试验正在全国多家医院启动和开展中。BEBT-260 治疗晚期实体瘤的 I 期临床试验已入组多名受试者。 | 是 |
| | | 根据一期临床分析，确认二期临床试验计划，开展至少一个二期临床试验，初步证明药物安全性和有效性 | 已开展 | 是 |
| 2 | 成果指标 | 递交 1-2 篇学术论文，授权发明专利 1-2 项，获得新药临床受理 2 项，获得临床批文 2 项；5 年内实现收入 1000 万元，利润 100 万元，税费 50 万元，发布权威核心期刊论文 1-3 篇，国际肿瘤学会议报告 1-2 个 | 已发表论文论著 1 篇，大陆和香港授权发明专利各 1 项、国际专利（PCT）1 项，已经获取新药临床批文 3 项。 | 是 |
| 3 | 经济指标 | 到期验收前实现收入 1,000 万元，利润 100 万元等经济效益指标 | - | 暂未实现 |

截至本回复报告出具日，发行人已满足验收要求中的技术指标及成果指标；暂未达到经济业绩要求的到期验收前实现收入 1,000 万元，利润 100 万元等经济效益指标。

发行人 BEBT-908 治疗复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤预计 2023 年一季度提交 NDA，基于对审评审批时间的预计，BEBT-908 针对 r/r DLBCL 适应症预计于 2024 年一季度获批上市。取得生产批件后发行人将稳步推进生产销售工作，发行人预计在 2024 年项目到期前能实现收入 1,000 万及利润 100 万等经济效益指标要求。发行人预计于项目实施期满后申请验收，项目预计能够通过验收。

2、未达到验收条件的后果，是否存在政府补助被收回的可能性

根据广州市创业领军团队合同书，关于未达到验收条件约定的条款如下：

| 项目 | 内容 |
|------|--------------------------------------------------------|
| 共同条款 | 第三条对未通过验收的项目，要求其承担单位限期整改，整改后仍不能通过验收的不予资助。 |

| | |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 违约责任 | 第十二条 ……乙、丙方无正当理由造成项目工作停滞、延误或失败，未能通过验收的，甲方有权终止项目，不拨付财政经费，由此造成的经济损失由乙、丙方承担；经检查确认项目计划进度不符合合同约定的，甲方有权警告并责令乙、丙方整改，由此产生的损失由乙、丙方负担；情节严重的，甲方有权终止项目，解除本合同，终止拨付财政经费，追偿已拨付的经费； |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

根据《科技计划管理办法》，验收结论分为通过验收和不通过验收。不通过验收的，收回使用不符合规定和尚未使用的财政经费。合同书规定目标未完成的按如下处理：

| 情形 | 后果 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 未履行勤勉尽责义务 | 合同书规定的目标任务未完成的，应对项目承担单位和项目负责人是否履行勤勉尽责义务作出评价，对未履行勤勉尽责义务的验收结论为不通过验收；在验收过程中发现存在违反相关规定的，验收结论为不通过验收； |
| 已履行勤勉尽责义务 | 合同书规定的目标任务未完成的，但已履行勤勉尽责义务的项目，项目承担单位应在3个月内完成整改并重新提出验收申请，逾期未提出验收申请或再次验收仍未通过的，验收结论为不通过验收。 |

因此，根据广州市创业领军团队合同书及《科技计划管理办法》中约定，若到期验收后未能达到合同约定进度，首先会要求限期3个月内进行整改，整改后仍不通过的，情节严重才会对已拨付经费进行追偿。考虑到目前发行人已完成合同书中主要的研发项目及技术指标，目前该项目正按计划进行，预计2024年到期验收前能够实现相关经济指标。鉴于公司目前已完成绝大多数考核指标，履行勤勉尽责义务，财政资金进行追偿可能性较小。且截至2022年6月30日，发行人资产总额为66,235.63万元，货币资金余额为59,161.44万元，广州市创业领军团队项目已收到补助款150.00万元，占公司资产总额的比例为0.23%，占货币资金余额的比例为0.25%。发行人目前账上货币资金较充足，假设极端情况下，广州市创业领军团队项目资金被全额收回，也不会对公司生产经营构成重大不利影响。

（二）珠江人才计划第五批创新创业团队项目

1、预计是否能在项目到期前达到验收条件

根据对广州市科技创新企业协会（以下简称项目“项目跟踪管理单位”）的访谈，珠江人才计划第五批创新创业团队项目（以下简称“珠江人才计划项目”）验收由管理单位广东省科技厅负责牵头组织，归口管理部门广州市科学技术局协助，广州市科技创新企业协会受广州市科学技术局委托进行省人才项目日常事务管理及项目跟踪，协助项目执行期考核、内容变更、终止、整改等事项。根据珠

江人才计划项目合同书，项目将于 2023 年 1 月到期，项目实施期满后，广东省科技厅会下发结题验收通知。根据合同书对团队项目完成情况、成员到位情况、资金使用情况等三部分内容进行验收评价，结题验收综合评价合格及以上团队，通过结题验收。结合合同书、与归口管理部门的访谈情况及《“珠江人才计划”引进创新创业团队管理服务办法(试行)》(以下简称《创新创业团队管理办法》)，截至本回复报告出具之日，发行人相关指标完成情况如下：

| 序号 | 验收评价标准 | 维度 | 验收条件 | 项目主要进展 | 是否符合验收条件 |
|----|--------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1 | 项目完成情况 | 技术指标 | 结题验收前第一个产品上市，其他本申报范围内三个项目进入一期或二期临床阶段 | ①完成 BEBT-908 治疗复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的 IIa 期临床试验，获得药审中心突破性治疗程序认定，完成该适应症关键 IIb 期临床试验入组，已提交 PRE-NDA 会议申请，预计 2023 年一季度提交 NDA； ②已启动 BEBT-260 治疗 P53 突变的晚期实体瘤 Ib/II 期临床试验； ③已启动 BEBT-209 联合氟维司群二线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌 III 期临床试验； ④已启动 BEBT-109 治疗 20 号外显子插入突变晚期非小细胞肺癌的 II 期临床试验。 | 暂未达标，需实现一个产品上市 |
| | | 经济效益指标 | ①中期考核时进入临床二期； ②结题验收时获得生产批件； ③结题验收时实现新增销售额 5,000 万元、新增净利润 150 万元、新增上缴税费 500 万元等 | 已完成中期考核指标；尚未获得生产批件，预计 BEBT-908 治疗复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 2023 年一季度提交 NDA。 | 暂未达标，需获得产品生产批件、实现收入及利润等经济效益指标 |
| | | 成果指标 | ①3 项必贝特发明专利（100% 产权）申报专利都属于核心发明专利； ②结题验收前获得 1 项生产批文和产品上市，获得 3 项新药临床批文； ③其他预期成果 | 已完成发明专利申请 9 项，并获得授权 9 项；完成国际专利申请 7 项，并获得授权 14 项；已完成新产品申请 1 项；②的进展详见技术指标进展。 | 暂未达标，需获得产品生产批件 |
| 2 | 成员到位情况 | 合格：团队成员在粤工作时间均达合同约定 70% 以上；不合格：团队成员在粤工作时间未达到合格标准 | 成员目前已到位，预计验收合格通过 | | |

| 序号 | 验收评价标准 | 维度 | 验收条件 | 项目主要进展 | 是否符合验收条件 |
|----|--------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------|
| 3 | 资金使用情况 | | 项目资金使用考核结论分为合格和不合格 2 个等次。存在下列情况之一的，为不合格：①编报虚假预算，套取国家财政资金；②未对项目进行单独核算；③截留、挤占、挪用项目经费；④违反规定转拨、转移项目经费；⑤支出不符本办法第十一条规定或相关规定；⑥提供虚假财务会计资料；⑦虚假承诺，用人单位自筹资金严重不足或已支出自筹资金总额不及已支出财政经费总额；⑧其他违反国家财经纪律的行为。 | 资金使用目前不存在认定为不合格的情形，预计验收合格通过。 | |

截至本回复报告出具日，发行人已基本完成项目结题验收的规定的各项技术指标，相关成员到位情况预计能达成合同约定目标，资金使用不存在认定为不合格的情形，但由于 BEBT-908 治疗复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤预计 2023 年一季度提交 NDA，基于对审评审批时间的预计，BEBT-908 针对 r/r DLBCL 适应症预计于 2024 年一季度获批上市，珠江人才计划项目结题验收时预计未能满足取得生产批件及实现收入、利润及税费等经济指标。

2、未达到验收条件的后果，是否存在政府补助被收回的可能性

根据与项目跟踪管理单位的访谈，验收专家组成员将综合考虑项目完成情况、成员到位情况、资金使用情况等进行验收；结题验收时，专家组成员综合考虑技术目标、成果目标、经济社会效益目标进行综合评分，给出验收结果。若部分合同约定目标未能 100% 完成，专家组会根据项目整体完成情况进行综合考虑项目是否通过验收。如验收未通过，项目将按终止处理。终止后结合项目进展情况收回相应比例省财政资金或收回剩余省财政资金。

珠江人才计划项目已通过了广东省人才工作领导小组办公室的中期考核，公司将于 2023 年项目到期后提请结题验收。鉴于公司目前大多数考核指标已基本完成，且根据与项目跟踪管理单位访谈确认，若部分合同约定目标未能 100% 完成，专家组会根据项目整体完成情况进行综合考虑项目是否通过，项目存在一定验收通过及省财政资金不被收回或不被全额收回的可能性。且截至 2022 年 6 月 30 日，发行人资产总额为 66,235.63 万元，货币资金余额为 59,161.44 万元，珠江人才计划项目已收到补助款 8,400.00 万元，占公司资产总额的比例为 12.68%，

占货币资金余额的比例为 14.20%。发行人目前账上货币资金较充足，假设极端情况下，珠江人才计划项目资金被全额收回，也不会对公司生产经营构成重大不利影响。

（三）风险提示

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“六、财务风险”补充披露如下：

“（三）政府补助被收回的风险

截至 2022 年 6 月 30 日，发行人珠江人才计划第五批创新创业团队项目及广州市创新创业领军团队项目分别收到补助资金 8,400 万元及 150 万元，分别占发行人货币资金余额比例为 14.20%及 0.25%，相关补助款项计入其他应付款。上述项目当前尚未验收，根据项目合同及相关管理办法要求，若项目验收未通过，需要结合项目进展情况收回相应比例补助资金。因此，若上述项目未能通过相关部门审核验收，公司可能面临已取得的补助款被要求退回的风险，公司现金流将可能因退还项目补助款而受到不利影响。”

二、中介机构的核查

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构及申报会计师核查程序如下：

1、访谈公司实际控制人和项目负责人，了解广州市创业领军团队项目及珠江人才计划第五批创新创业团队项目目前项目进展及申请验收的计划；

2、查阅《“珠江人才计划”引进创新创业团队管理服务办法（试行）》《广州市科技计划项目管理办法》以及广州市创业领军团队项目和珠江人才计划第五批创新创业团队项目合同书，了解项目验收的办法以及约定的各项目标的具体内容；

3、检查公司关于广州市创业领军团队项目及珠江人才计划第五批创新创业团队项目的执行报告，了解公司项目研发进展情况，获取并检查公司关于项目各目标完成情况的说明及佐证文件；

4、访谈珠江人才计划第五批创新创业团队项目跟踪管理单位，咨询了解项目验收流程等情况。

5、检查发行人银行账户资金余额，并结合其他应付款中列报的上述项目资金余额情况，分析发生资金退回可能的影响。

（二）核查结论

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、发行人预计能在项目到期前达到验收条件；

2、发行人已说明广州市创业领军团队项目及珠江人才计划第五批创新创业团队项目未达到验收条件的后果，截至本回复报告出具日，广州市创业领军团队项目技术指标、成果指标已完成，经济社会效益指标目前尚未完成，预计到期验收时存在验收通过的可能性；珠江人才计划第五批创新创业团队项目成果指标、项目技术指标、经济社会效益指标目前尚未完成，预计到期验收时亦未能完成验收指标，此外，该项目相关成员目前已经到位，成员在岗情况较为稳定，到期验收时发行人预计相关人员在岗时间能够符合要求，资金使用目前不存在使用不合格的情形；发行人已建立相关资金使用的内部控制，到期时预计发行人能满足合格使用资金的规定；公司将于广州市创业领军团队项目及珠江人才计划第五批创新创业团队项目到期后提请验收，发行人目前账上货币资金较充足，若上述项目验收未通过，相关政府补助资金被退回，也不会对公司生产经营构成重大不利影响。

3、发行人已就广州市创业领军团队项目及珠江人才计划第五批创新创业团队项目政府补助资金存在被收回风险在招股说明书中做了风险提示。

4.关于历史上存在的代持

根据首轮问询回复及申报材料，(1) 发行人实际控制人及其一致行动人、参股公司曾经存在通过股权代持以满足地方政府领军人才项目对于相关企业和人员持股比例要求的情形；(2) 发行人实际控制人一致行动人、核心技术人员蔡雄在 CURIS 任职期间签署了保密协议或竞业禁止协议。CURIS,INC.并不知悉蔡雄在任职期间曾委托他人代持发行人股权。发行人就上述事项取得了 CURIS 当时在任的首席执行官 Daniel R. Passeri 出具的确认，该首席执行官已于 2014 年 6 月后离任。

请发行人说明：(1) 上述通过股权代持满足地方政府领军人才项目申报要求的情形是否符合法律法规以及相关项目的要求，相关人员和发行人是否存在重大违法违规风险，相关项目申报失败后未及时解除代持的原因和合理性；(2) 蔡雄存在的上述情形是否违反与 CURIS 的协议，CURIS 前任首席执行官出具确认函的有效性。

请保荐机构、发行人律师核查上述事项并发表明确意见。

【回复】

一、发行人的说明

(一)上述通过股权代持满足地方政府领军人才项目申报要求的情形是否符合法律法规以及相关项目的要求，相关人员和发行人是否存在重大违法违规风险，相关项目申报失败后未及时解除代持的原因和合理性

1、科擎开发股权代持、项目申报相关情形

(1) 股权代持、项目申报的基本情况

根据科擎开发的股东会决议并经访谈相关股东，科擎开发原计划推荐蔡雄作为高层次人才申报广州开发区领军人才项目，根据《广州开发区 萝岗区吸引高层次人才实施办法》第三条、第六条相关规定，在广州开发区创业的高层次人才可申报认定为区科技领军人才。认定为区科技领军人才，要求高层次人才在该企业拥有不低于 30%的股份。为满足上述规定的申报条件，必贝特有限、陈校园分别于 2013 年 11 月、2014 年 11 月将持有的科擎开发 30%的股权、5%的股权转

让给蔡雄并委托其代为持有。

(2) 项目申报失败的原因，相关人员和发行人是否存在重大违法违规风险

根据《广州开发区 萝岗区吸引高层次人才实施办法》第五条规定的“科技领军人才为初次在本区创办企业”的申报条件，由于蔡雄当时已持有发行人（注册地为广州开发区）24.5888%的股权，并且其已作为发行人申报广州开发区科技领军人才项目的主要团队成员之一，蔡雄在广州开发区已不属于“初次创办企业”，不符合上述申报条件，因此科擎开发未成功申报该项目，蔡雄及发行人不存在重大违法违规风险。

(3) 项目申报失败后未及时解除代持的原因和合理性

上述项目申报失败后，由于各方计划维持科擎开发上述股权代持以备申请另一创业人才项目（由于竞争激烈，名额有限，最终未申报成功），因此蔡雄未在广州开发区领军人才项目申报失败后立即解除与必贝特、陈校园之间的代持关系。直至 2016 年发行人开始筹划吸收合并科擎开发，各方于 2017 年完成吸收合并时一并解除相关代持关系。据此，科擎开发项目申报失败后未及时解除代持具有合理性。

2、真兴贝特股权代持、项目申报相关情形

(1) 股权代持、项目申报的基本情况

经访谈发行人及真兴生物相关负责人，由于钱长庚拥有丰富的新药研发经验，真兴贝特作为申报单位和项目承担单位计划依托钱长庚作为“创业领军人才”申报东莞市引进创新创业领军人才项目。根据《东莞市引进创新创业领军人才管理实施细则》第十二条规定，创业领军人才应为申报企业的主要创办人、第一大股东且持股比例不低于 30%。为满足上述规定要求，保证钱长庚间接持有真兴贝特的股权比例不低于 30%，真兴生物于 2014 年 6 月将其持有的真兴贝特 57%股权转让至发行人并委托发行人代持。真兴贝特于 2015 年成功申报东莞市引进创新创业领军人才项目并获得项目专项资金 200 万元用于真兴贝特靶点一类抗肿瘤新药（BTK 抑制剂和 STAT3 抑制剂）的研发，发行人实际控制人钱长庚、发行人董事、核心技术人员蔡雄作为项目组成员参与上述项目开发。

东莞市人力资源和社会保障局于 2017 年 11 月 27 日出具《东莞市引进创新创业领军人才

才项目验收意见表》，真兴贝特上述人才项目已通过验收，验收结论为：该项目基本完成了合同约定的主要内容，验收基本合格。截至本问询回复报告签署日，钱长庚、蔡雄已不再参与上述项目研发。

(2) 通过股权代持满足项目申报要求的情形是否符合法律法规以及相关项目的要求，相关人员和发行人是否存在重大违法违规风险

1) 项目申报主体不涉及发行人

东莞市引进创新创业领军人才项目的申报单位和项目承担单位均为真兴贝特，发行人实际控制人钱长庚、发行人董事、核心技术人员蔡雄为项目参与人员。

2) 项目已完成验收，未出现违反相关规定的情形

真兴贝特主要依据《东莞市引进创新创业领军人才管理实施细则》（以下简称“《实施细则》”）等规定申报东莞市引进创新创业领军人才项目，上述《实施细则》规定：①项目无正当理由逾期未验收或擅自中止的情况下，将追缴已资助的经费；②未能通过专家验收的情况下，将视情况要求退回部分或全部已拨付的经费；③年度检查不合格的情况下，将暂停或终止发放相关补贴经费；④项目执行效果差的情况下，将视情况要求退回结余的市财政经费。此外，上述《实施细则》规定由东莞市人力资源局具体负责引进创新创业领军人才的公告发布、申报受理、评审组织、公示公告、签约组织、跟踪管理以及资金受理初审等工作。

根据真兴贝特与东莞市人才工作领导小组办公室、东莞市人力资源局于2015年7月签署的《东莞市引进创新创业领军人才合同书》第七条约定，在合同履行过程中，如真兴贝特出现以下情况之一的：①违反第三条约定（第三条约定真兴贝特应严格执行相关资金管理制度，对市财政资助经费单独建账、专款专用；按有关资金使用办法和项目合同书规定的项目资金开支范围和相关标准，做好市财政资助经费核算；接受和配合主管部门对项目执行情况和经费使用情况进行监督检查；按时提供完整验收申请材料、验收资料并经甲方督促整改不利）；②提供虚假资料；③未经甲方（即东莞市人才工作领导小组办公室、东莞市人力资源局，下同）同意擅自转委托、变更项目承担单位或注册地变更到东莞市以外；④违反法律法规等的行为；致使甲方认为本合同无履行必要，甲方可解除本合同，真兴贝特应退还甲方已核拨的经费。合同中未约定其他违约责任事项。

真兴贝特上述人才项目已于 2017 年通过验收。截至本问询回复报告签署日，东莞市人才工作领导小组办公室、东莞市人力资源和社会保障局未提出解除《东莞市引进创新创业领军人才合同书》或要求真兴贝特退还已核拨的经费。

3) 主管部门已出具相关复函确认

经访谈东莞市人力资源和社会保障局松山湖分局相关人员，真兴贝特获取东莞市引进创新创业领军人才项目资助经费过程合法合规，真兴贝特在上述《东莞市引进创新创业领军人才合同书》履行过程中不存在违约情形，该单位不存在收回上述已拨付的专项资金的情形。

根据真兴贝特于 2022 年 11 月向东莞市引进创新创业领军人才项目的主管部门东莞市人力资源和社会保障局出具的《关于有关人才项目情况的咨询函》，钱长庚、真兴贝特在申报上述人才项目时曾存在通过股权代持满足项目对持股比例相关要求的情形，真兴贝特书面咨询上述人才项目申报过程是否符合相关法律法规规定和申报相关要求，必贝特、真兴贝特及项目团队成员是否存在重大违法违规风险。

根据东莞市人力资源和社会保障局于 2022 年 12 月针对上述咨询函出具的相关复函，上述人才项目申报及实施过程，该局没有发现钱长庚及真兴贝特存在违反《东莞市特色人才特殊政策暂行办法》《东莞市引进创新创业领军人才管理实施细则》或《东莞市引进创新创业领军人才合同书》的情形，没有发现重大违法违规的情形，也未发现已拨付的启动资金存在须收回的情形。

4) 发行人及相关人员未受到相关行政处罚

即使真兴贝特通过股权代持申报上述人才项目构成违法违规，根据当时有效的《中华人民共和国行政处罚法》第二十九条规定，从违法行为发生之日起或当违法行为有连续或继续状态的，从违法行为终了之日起二年内未被发现的，不再给予行政处罚。真兴贝特上述人才项目已于 2017 年 11 月通过验收，截至本问询回复报告签署日，东莞市人才工作领导小组办公室、东莞市人力资源和社会保障局未提出解除《东莞市引进创新创业领军人才合同书》或要求真兴贝特退还已核拨的经费，发行人、发行人实际控制人钱长庚、发行人董事、核心技术人员蔡雄亦未因前述行为受到行政处罚。

综上,真兴贝特及钱长庚在上述人才项目申报过程中不存在违反法律法规及项目申报要求的情形,不存在重大违法违规情形。

(3) 项目验收完成后未及时解除代持的原因和合理性

真兴贝特上述人才项目于 2017 年验收完成后,由于 ZXBT-1158 项目当时的研发工作主要由钱长庚、蔡雄二人主导,发行人 2018-2019 年期间曾考虑收购代持有的真兴贝特股权但最终未与真兴生物就收购事项达成一致,因此发行人未在上述人才项目验收完成后立即解除与真兴生物之间的代持关系。直至 2020 年发行人引进投资人并筹备上市事宜过程中为解决股权代持问题,发行人于 2020 年 3 月将代持的真兴贝特 57% 股权还原至真兴生物。据此,真兴贝特项目验收完成后未及时解除代持的原因具有合理性。

(二) 蔡雄存在的上述情形是否违反与 CURIS 的协议, CURIS 前任首席执行官出具确认函的有效性

CURIS, INC.是一家在美国纳斯达克上市(NASDAQ: CRIS)的专注于癌症创新疗法的生物技术公司。截至 2021 年 12 月 31 日,CURIS 的总资产为 16,230.10 万美元、净资产为 9,070.70 万美元,2021 年营业收入为 1,064.90 万美元。根据其官网公开披露的信息,CURIS 拥有已获批上市的产品 1 个,临床阶段的在研产品 5 个。

发行人于 2012 年 2 月从 CURIS 无偿获得 BEBT-908、CUDC-906 在中国的专利独占实施许可,以及 CURIS 的 40 万美元的财务资助。作为许可的对价,必贝特需进行所有必要的临床前开发,以获取 CURIS 为向 FDA 提交 CUDC-906 或 CUDC-908 至少一种此类化合物的 IND 申请所需的数据和信息,并将向 CURIS 提供所有此类数据和信息,以供其在美国及必贝特区域以外的其他区域使用。除按照协议约定向 CURIS 提供上述相关数据和信息外,协议未约定其他需发行人支付的对价。

同时,许可协议的信息交流条款约定:发行人应持续向 CURIS 披露所有对 CURIS 在中国以外区域内进行 BEBT-908 产品开发、生产或商业化必要或有用的专有技术,发行人应向 CURIS 提供发行人 BEBT-908 相关专有技术范围内的所有真实、完整的书面、图形或电子的数据,包括任何 BEBT-908 临床前研究或

临床试验的所有草案和最终报告，以及与化合物和产品有关的所有 CMC、药理学、毒理学和药代动力学数据。

公司已按照约定向 CURIS 提供相关数据和信息，双方在协议履行过程中未发生争议或纠纷。

根据 CURIS 当时在任的首席执行官 Daniel R. Passeri 于 2022 年 8 月出具的确认函，CURIS 当时不知道蔡雄在任职 CURIS 期间曾于 2012 年 8 月至 2013 年 3 月（在 CURIS 任职期满）委托他人代持必贝特股权，但 CURIS 对此不存在争议或纠纷，且前述事实不违反蔡雄与 CURIS 之间的任何协议。

根据 CURIS 于 2022 年 10 月补充出具的确认函，CURIS 当时不知道蔡雄任职 CURIS 期间曾于 2012 年 8 月至 2013 年 3 月（在 CURIS 任职期满）委托他人代持必贝特股权，但如果当时知道上述情况，CURIS 对上述事项也不会有任何异议或任何争议。CURIS 现在对上述事项也没有任何争议，且前述事实不违反蔡雄与 CURIS 之间的任何协议。

据此，CURIS 已对蔡雄在 CURIS 任职期间曾委托他人代持发行人股权相关事项进行补充确认。CURIS 认可其前任首席执行官 Daniel R. Passeri 出具确认函的相关内容。蔡雄存在的上述情形未违反与 CURIS 的协议。

二、中介机构的核查

（一）核查程序

保荐机构、发行人律师核查程序如下：

1、查阅了《广州开发区 萝岗区吸引高层次人才实施办法》《东莞市引进创新创业领军人才管理实施细则》相关规定以及真兴贝特与东莞市人才工作领导小组、东莞市人力资源局签署的《东莞市引进创新创业领军人才合同书》，了解科擎开发、真兴贝特申报相关项目的规定及协议；

2、查阅了必贝特有限、陈校园分别与蔡雄签署的《股权代持协议》；

3、查阅了发行人与真兴生物签署的《股权代持协议》；

4、访谈真兴生物相关人员；

5、查阅了蔡雄出具的说明；

6、访谈东莞市人力资源和社会保障局松山湖分局相关人员，取得真兴贝特向东莞市人力资源和社会保障局出具的《关于有关人才项目情况的咨询函》、东莞市人力资源和社会保障局出具的复函，了解真兴贝特申报东莞市引进创新创业领军人才项目的相关情况；

7、查阅了 CURIS 2012 年在美国证券交易管理委员会网站发布的《药物开发合作与许可协议（CUDC-906 和 CUDC-908）》相关公告、蔡雄与 CURIS 签署的《知识产权、保密及不竞争协议》；

8、查阅了 CURIS 当时在任的首席执行官 Daniel R.Passeri 出具的确认函、CURIS 出具的确认函。

（二）核查结论

经核查，保荐机构及发行人律师认为：

1、科擎开发原计划通过股权代持满足广州开发区领军人才项目申报要求但实际未成功申报上述人才项目，蔡雄及发行人不存在重大违法违规风险。科擎开发项目申报失败后未及时解除代持的原因合理。真兴贝特存在通过股权代持满足东莞市引进创新创业领军人才项目申报要求的情形，经东莞市人力资源和社会保障局复函确认，真兴贝特及钱长庚在上述人才项目申报过程中不存在违反法律法规及项目申报要求的情形，不存在重大违法违规情形，真兴贝特项目验收完成后未及时解除代持的原因具有合理性；

2、CURIS 已对蔡雄在 CURIS 任职期间曾委托他人代持发行人股权相关事项进行补充确认。CURIS 认可前任首席执行官 Daniel R. Passeri 出具确认函的相关内容。蔡雄存在的上述情形未违反与 CURIS 的协议。

5.关于其它问题

5.1 根据首轮问询回复，吸收合并涉及的权益分配过程中，必贝特有限的估值参考关联方康盛药业的入股价，科擎开发以研发投入与新药研发进度为参考确定估值。请发行人说明：科擎开发以研发投入与新药研发进度为参考确定估值的相关假设及具体的估值计算过程，吸收合并涉及的权益分配过程中是否涉及利益输送或其他利益安排。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人的说明

(一)科擎开发以研发投入与新药研发进度为参考确定估值的相关假设及具体的估值计算过程

1、科擎开发的估值过程

科擎开发股权使用的估值金额为 7,000.00 万元，吸收合并时点科擎开发主要管线进展情况如下：

| 项目名称 | 项目进展阶段 |
|---------------------------------------|------------|
| CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌 | 临床前化合物优化阶段 |
| 第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌 | 临床前化合物优化阶段 |

吸收合并时，双方股东依据其对市场的了解和企业的发展状况，主要参考科擎开发的研发投入与新药研发进度，并综合考虑科擎开发的经营情况等因素，在公平交易和协商谈判前提下得出的估值价格，不涉及相关假设及具体估值计算过程。

2、资产评估公司对科擎开发估值结果进行的复核情况

为对吸收合并时估值金额进行复核，开元资产评估有限公司（以下简称“开元”）对科擎开发于吸收合并时点时的股东全部权益市场价值进行追溯估值，并于 2021 年 9 月 30 日出具《广州必贝特医药技术有限公司吸收合并广州科擎新药开发有限公司涉及的广州科擎新药开发有限公司股东全部权益价值估值报告》（开元评咨字〔2021〕157 号）（以下简称“《估值报告》”）。

根据《估值报告》，科擎开发主要业务为创新药研发，尚未进入商业化阶段，由于资产基础法是以企业的资产负债表为依据，这种估值方法忽略了创新药研发企业价值的整体性。而基于被估值单位内部环境波动性大，未来前景存在较大不确定性，历史数据不能反映未来的发展潜力，在现金流折现模型下，无形资产的潜在价值并未被充分考虑，因此亦不宜采用收益法。市场法直接从投资者对新药研发企业的认可程度方面反映企业股权的内在价值，且选取的案例无论从业务结构和经营模式、还是资产配置以及所处的经营阶段、研发能力、成长性与经营风险等方面都有一定的可比性，故在可比案例资料完备，市场交易公正公平的情况

下，市场法能够更加直接反映企业价值，并能更好的切合股权交易的估值目的，因此开元在追溯估值中最终采用的是市场法中的交易案例比较法的结果。

为使可比案例标的公司和科擎开发能更顺利地进行对比分析，需将可比案例标的公司和被估值单位的相关财务数据整合到一个相互可比的基础上，主要包括财务数据可比性调整以及特殊事项的调整等。综合前述所有调整，建立综合调整系数，再根据可比案例标的公司招股前最近一次融资价格，得出可比案例标的公司修正后估值的算术平均值，再剔除非经营性资产、溢余资产评估值的影响，得出科擎开发股东全部权益市场价值的估值。

《估值报告》使用的主要参数情况主要如下：

| | |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 前提假设 | 公平交易假设 |
| | 公开市场假设 |
| | 持续经营假设 |
| 一般假设 | 假设国家和地方现行的有关法律法规、行业政策、产业政策、宏观经济环境等较估值基准日无重大变化；本次交易的交易各方所处地区的政治、经济和社会环境无重大变化 |
| | 假设被估值单位经营的业务所涉及地区的财政和货币政策以及所执行的有关利率、汇率、赋税基准及税率、政策性征收费用等不发生重大变化。 |
| | 假设无其他人力不可抗拒因素和不可预见因素对被估值单位的基准日的状况形成重大不利影响。 |
| 特殊假设条件 | 假设被估值单位完全遵守现行所有有关的法律法规。 |
| | 假设被估值单位的经营者是负责的，且其管理层有能力担当其职务和履行其职责。 |
| | 假设估值基准日后被估值单位的研发能力和技术先进性保持当前的水平，核心研发人员及管理团队在预测期内能保持稳定。 |
| | 假设委托人及被估值单位提供的资料均真实、准确、完整，有关重大事项披露充分。 |
| | 本次估值案例信息均源于公开渠道可查询的信息，假设依据的案例在公开渠道信息披露真实、准确，有关重大事项披露充分。 |

《估值报告》使用的主要参数情况主要如下：

| 序号 | 指标类别 | 艾力斯 688578.SH | 百奥泰 688177.SH | 泽璟制药 688266.SH |
|----|--------------------|------------------|------------------|-------------------|
| A | 招股前最近一次融资价格（万元） | 538,010.30 | 847,122.36 | 480,143.36 |
| B | 综合调整系数 | 84.97 | 96.40 | 64.62 |
| C | 修正后估值（万元）（C=A/B） | 6,332.07 | 8,787.59 | 7,430.48 |
| D | 修正后算术平均值（万元） | 7,516.71 | | |
| E | 非经营性资产、溢余资产评估值（万元） | -386.93 | | |
| F | 估值对象最终估值结果（万元，取整） | 7,100.00 | | |

注：综合调整系数为开元根据科擎开发与可比案例标的公司基本情况、产品管线、核心资源、财务指标、风险因素等维度对比分析后计算得出。

最终，根据《估值报告》，科擎开发股东全部权益于估值基准日 2016 年 11 月 30 日的市场价值为 7,100.00 万元。《估值报告》对于科擎开发于吸收合并基准日的追溯估值结果与当时吸收合并作价结果相近。

（二）吸收合并涉及的权益分配过程中是否涉及利益输送或其他利益安排

根据吸收合并时点双方股东的访谈及出具的确认函，相关股东对于吸收合并涉及的权益分配过程中相关事项已进行确认，不存在纠纷或潜在纠纷，不涉及利益输送或其他利益安排。

二、中介机构的核查

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构、申报会计师主要履行了以下核查程序：

- 1、访谈了吸收合并时点的双方股东，了解估值过程以及交易背景，以及对当时必贝特有限及科擎开发财务数据的认定情况；
- 2、获取了研发进度资料，核查吸收合并时点的研发项目进度情况；
- 3、查阅了开元出具的《估值报告》，了解其使用的估值方法、关键假设等信息；
- 4、查阅吸收合并时点双方股东出具的确认函。

（二）核查结论

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、科擎开发在吸收合并时，双方股东依据其对市场的了解和企业的发展状况，主要参考起研发投入和研发进展情况，综合考虑科擎开发的经营情况等因素，在公平交易和协商谈判前提下得出的估值价格，不涉及相关假设及计算过程，开元出具的《估值报告》对于科擎开发于吸收合并基准日的追溯估值结果与当时吸收合并作价结果相近。

2、吸收合并涉及的权益分配过程中不存在涉及利益输送或其他利益安排的情形。

5.2 请保荐机构、发行人律师按照《监管规则适用指引——关于申请首发上市企业股东信息披露》及相关股东核查要求，进一步完善股东核查及信息披露要求并发表明确意见。

【回复】

一、保荐机构和发行人律师说明

(一) 股东核查相关事项补充说明

1、关于代持相关股东的背景情况

经查阅发行人全体股东填写的调查表、访谈代持方、被代持方并取得代持双方出具的书面确认等文件，发行人历史上存在代持的相关股东背景情况如下：

| 序号 | 代持事项 | 代持方 | 代持方背景 | 被代持方 | 被代持方背景 | 代持解除方式 |
|----|-------------------------|-----|----------------------------|------|----------------------|----------------------------|
| 1 | 余青代蔡雄、王晓莺持股 | 余青 | 蔡雄的弟媳，已退休 | 蔡雄 | 发行人副总经理、董事 | 已通过向被代持方转让股权方式解除代持 |
| | | | | 王晓莺 | 宜兴清荷堂制陶园艺有限公司董事长、总经理 | |
| 2 | 王麦宁、戈民、顾子恬代王亚农、戈平、顾子忱持股 | 王麦宁 | 王亚农的妹妹，已退休 | 王亚农 | 苏州美诺医药科技有限公司董事长、总经理 | 已通过向被代持方转让股权方式解除代持 |
| | | 戈民 | 戈平的弟弟，平湖市第一人民医院内科门诊医生 | 戈平 | 嘉兴深壶制药有限公司董事长、总经理 | |
| | | 顾子恬 | 顾子忱的姐姐，已退休 | 顾子忱 | 罗切斯特大学医学中心高级卫生研究员 | |
| 3 | 邹子健代刘凯琳持股 | 邹子健 | 刘凯琳的母亲，已退休 | 刘凯琳 | 光大证券职员 | 已通过向第三方转让股权方式解除代持 |
| 4 | 罗红代熊燕、郭勇持股 | 罗红 | 熊燕堂姐的女儿、郭勇的朋友，康盛药业财务负责人 | 熊燕 | 发行人副董事长、康盛药业董事长 | 已通过向被代持方及其他第三方转让股权方式解除代持 |
| | | | | 郭勇 | 广州康盛生物科技股份有限公司经理 | 罗红按市场价格收购其代郭勇持有的必贝特股权，解除代持 |
| 5 | 黄槟、扈世伟、王晓莺代袁志民、李川源、施扬持股 | 黄槟 | 袁志民配偶的哥哥，已退休 | 袁志民 | 曾任美国高校生物学教授 | 已通过向第三方转让股权方式解除代持 |
| | | 扈世伟 | 李川源的岳父，已退休 | 李川源 | 美国高校生物学教授 | |
| | | 王晓莺 | 施扬的同学，宜兴清荷堂制陶园艺有限公司董事长、总经理 | 施扬 | 曾任美国高校生物学教授 | |
| 6 | 陈景明代熊燕、李畅文持 | 陈景明 | 与熊燕、李畅文均为朋友关系，禾田 | 熊燕 | 发行人副董事长、康盛药业董事长 | 已通过向被代持方转让股权方式解除代持 |

| 序号 | 代持事项 | 代持方 | 代持方背景 | 被代持方 | 被代持方背景 | 代持解除方式 |
|----|---------------------|-----|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|
| | 股 | | 投资集团有限公司常务副总经理 | 李畅文 | 康盛药业董事 | |
| 7 | 庄文卫代持欧阳婕、熊燕、文丽萍、唐小丽 | 庄文卫 | 与熊燕、欧阳婕、文丽萍、唐小丽为朋友关系，广州市创德贸易有限公司总经理 | 欧阳婕 熊燕 文丽萍 唐小丽 | 曾从事贸易相关业务，已退休 发行人副董事长、康盛药业董事长 广州银行电子结算中心职员 自由职业者 | 已通过向第三方转让股权方式解除代持 |

上述代持方、被代持方背景情况已于更新出具的《中信证券股份有限公司关于广州必贝特医药股份有限公司股东信息披露专项核查报告》《湖南启元律师事务所关于广州必贝特医药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的股东信息披露专项核查报告》（以下简称“股东核查报告”）中进行补充披露。

保荐机构、发行人律师已根据《监管规则适用指引——关于申请首发上市企业股东信息披露》相关规定对发行人历史上存在的代持情况进行核查。发行人历史上存在的股权代持均不涉及发行人实际控制人；发行人历史上存在的股权代持均有合理理由，被代持方不存在不适宜担任公司股东的情形或以代持规避法律法规等要求的情形；发行人历史上相关股权代持已彻底清理或还原至真实所有人，相关代持形成及解除行为真实有效，代持双方不存在争议或潜在纠纷。

截至本问询函回复报告签署日，发行人股东持有的发行人股份均系真实持有，不存在股权代持、委托持股、信托持股或其他利益安排的情形。

2、关于熊燕与曹国强资金往来情况

发行人实际控制人的一致行动人、副董事长熊燕报告期内与其朋友曹国强存在资金往来，熊燕于 2019 年向曹国强借款 300 万元并于 2022 年向曹国强归还上述借款。曹国强系天健会计师事务所（特殊普通合伙）的合伙人，其不属于《监管规则适用指引——发行类第 2 号》界定的证监会系统离职人员。上述资金往来情况具体如下：

2019 年 1 月至 4 月期间，因熊燕拟进行对外投资一时资金周转不开因此向其朋友曹国强借款合计 300 万元。2022 年 3 月，熊燕以其自有资金向曹国强归还上述借款本金及利息合计 356 万元。

经查阅熊燕报告期内的银行流水、熊燕与曹国强签署的《借款合同》、熊燕及曹国强出具的说明、确认函等文件，双方之间的上述借款与还款行为系双方真实意思表示，借款情况真实，双方之间的借款已全部清偿，双方不存在其他任何债权债务关系，双方就上述借款不存在任何争议或纠纷，双方不存在股权代持、委托持股、信托持股或其他利益安排的情形。

（二）股东核查报告完善情况

保荐机构和发行人律师已根据证监会《监管规则适用指引——关于申请首发上市企业股东信息披露》等相关规定进一步完善股东核查事项，并更新出具股东核查报告。

二、中介机构的核查

（一）核查程序

保荐机构、发行人律师核查程序如下：

- 1、查阅了发行人的全套工商档案资料、股东名册；
- 2、查阅了发行人历次董事会、股东（大）会会议资料；
- 3、查阅了发行人历次股本变动涉及的相关增资协议、股权转让协议、验资报告、增资款支付凭证、股权转让价款支付凭证或完税证明；
- 4、查阅了发行人自然人股东的身份证明文件，非自然人股东的营业执照、合伙协议或公司章程等文件；
- 5、查阅了发行人股东出具的调查表；
- 6、查阅了发行人相关历史股东、现有股东就股权代持事项出具的确认函；
- 7、访谈了发行人现有股东及历史股东；
- 8、查阅了熊燕报告期内的银行流水、熊燕与曹国强签署的《借款协议》；
- 9、查阅了熊燕出具的说明文件、曹国强出具的说明文件和确认函。

（二）核查结论

1、保荐机构、发行人律师已根据《监管规则适用指引——关于申请首发上市企业股东信息披露》相关规定对发行人历史上存在的代持情况进行核查。发行

人历史上存在的股权代持均不涉及发行人实际控制人；发行人历史上存在的股权代持均有合理理由，被代持方不存在不适宜担任公司股东的情形或以代持规避法律法规等要求的情形；发行人历史上相关股权代持已彻底清理或还原至真实所有人，相关代持形成及解除行为真实有效，代持双方不存在争议或潜在纠纷。截至本问询函回复报告签署日，发行人股东持有的发行人股份均系真实持有，不存在股权代持、委托持股、信托持股或其他利益安排的情形；

2、发行人实际控制人一致行动人、副董事长熊燕报告期内存在向其朋友曹国强借款用于对外投资的情形。曹国强系天健会计师事务所（特殊普通合伙）的合伙人，不属于证监会系统离职人员。熊燕与曹国强之间的借款与还款行为系双方真实意思表示，借款情况真实；双方之间的借款已全部清偿，不存在其他任何债权债务关系，不存在任何争议或纠纷；双方不存在股权代持、委托持股、信托持股或其他利益安排的情形。

3、保荐机构和发行人律师已根据证监会《监管规则适用指引——关于申请首发上市企业股东信息披露》的规定进一步完善股东核查事项并更新出具股东核查报告。

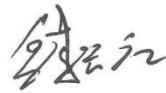
（此页无正文，为广州必贝特医药股份有限公司《关于广州必贝特医药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函之回复报告》之盖章页）



2022年12月28日

发行人董事长声明

本人已认真阅读本次审核问询函回复报告的全部内容，确认审核问询函回复报告内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏。



董事长：

QIAN CHANGGENG

钱长庚

广州必贝特医药股份有限公司



有限公司

2022年12月28日

（此页无正文，为中信证券股份有限公司《关于广州必贝特医药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审核问询函之回复报告》之签署页）

保荐代表人：



彭浏用



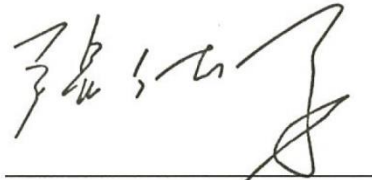
熊志兵



保荐机构董事长声明

本人已认真阅读广州必贝特医药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、完整性承担相应法律责任。

董事长：



张佑君

