



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 7 月 17 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

1.关于核心产品临床试验 .....	3
2.关于核心产品市场空间和商业化安排 .....	46
3.关于 BEBT-908 的技术来源和授权许可 .....	90
4.关于核心技术 .....	106
5.关于吸收合并科擎开发 .....	134
6.关于真兴贝特 .....	147
7.关于控制权和一致行动协议 .....	165
8.关于代持 .....	165
9.关于合作研发 .....	193
10.关于研发费用 .....	200
11.关于政府补助和其他应付款.....	212
12.关于股份支付 .....	217
13.关于其它问题 .....	229

## 1.关于核心产品临床试验

根据招股说明书,1)发行人核心产品包括 BEBT-908、BEBT-209 和 BEBT-109,目前均处于 II 期临床及以后阶段;2)上述核心产品中部分管线已获得主管部门许可,以单臂临床试验结果申请上市,部分管线拟申请此类许可;3) BEBT-908 针对 r/rDLBCL 三线治疗的管线(适应症 1),目前正在开展 II 期单臂试验,已获突破性疗法认定,预计 2023 年初提交 NDA;针对其他 r/r 淋巴瘤多种亚型治疗的管线(适应症 2),正在开展 II 期试验,预计 2023 年与主管部门沟通,申请 II 期试验为关键临床;4) BEBT-209 针对既往接受内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-的局部晚期或晚期转移性乳腺癌治疗的管线(适应症 3)于 2022 年 6 月启动 III 期临床试验;针对复发或转移性 HR+/HER2-晚期乳腺癌治疗的管线(适应症 4)预计 2023 年启动关键性临床;5) BEBT-109 针对 EGFR20 外显子插入突变局部晚期或转移性 NSCLC 治疗的管线(适应症 5)正在开展 II 期临床,发行人计划与主管部门沟通并有望获得依据 II 期单臂临床试验结果提交附条件上市申请的许可;针对经第三代 EGFR 抑制剂治疗耐药后疾病进展治疗的管线(适应症 6)预计 2023 年启动关键临床。

请发行人披露:(1)药品主管部门对于支持药品上市的单臂临床试验的技术要求和审评情况,包括但不限于适用情形,试验需达到的有效性及安全性效果,审评流程、周期和通过率,以及获批上市后要求等,与通过一般临床试验药品的差异;(2)核心产品目前正在进行的临床试验的方案设计和进展情况,包括主要入排标准、主要疗效终点、次要终点、治疗方式、样本量和统计假设等,试验入组进展、预计完成入组时间、已取得的试验数据/结果(如有)、预计完成试验时间和上市时间等,与主管部门沟通的情况等;(3)结合上述问题,视实际情况揭示风险;对于尚未获得主管部门以单臂试验结果申请上市正式许可的管线,请精简此类信息。

请发行人说明:(1)就适应症 1 与主管部门在试验人群、有效性和安全性等方面达成的共识情况,目前已入组人群和已有临床试验数据,与外部数据的比较情况,是否存在不符合共识或导致其不再符合突破性疗法要求的情形;(2)结合前期研究数据、相关指导原则规定,说明适应症 2 和适应症 5 以 II 期试验申请上市的可行性,与主管部门就该等问题的沟通情况;(3)适应症 2 是否需要针对

各亚型分别开展临床试验和申报上市，某一亚型临床试验或上市申请不及预期对其他亚型的影响；（4）针对适应症 5，目前已有相同适应症、作用机制的两款药物处于 NDA 和关键试验阶段，适应症 5 仍有望以 II 期单臂试验获批上市的依据，是否需开展 III 期对照试验；（5）适应症 3 和适应症 4 均针对 HR+/HER2-晚期乳腺癌，两个适应症的区别和联系，适应症 3 需开展 III 期临床试验的原因；（6）适应症 4 和适应症 6 拟开展的关键临床是 II 期试验还是 III 期试验；（7）可能影响临床试验达不到预期目标或无法按预期时间完成的主要风险因素，公司核心产品临床试验目前是否存在上述风险。

## 【回复】

### 一、发行人的披露

（一）药品主管部门对于支持药品上市的单臂临床试验的技术要求和审评情况，包括但不限于适用情形，试验需达到的有效性及安全性效果，审评流程、周期和通过率，以及获批上市后要求等，与通过一般临床试验药品的差异

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业的基本情况”之“（一）行业管理政策法规及管理体制”之“2、行业主要法律法规对发行人经营发展的影响”之“（1）药品加快上市注册制度有利于发行人加快产品研发上市进程”中补充披露如下：

“

近年来，国家相继出台一系列政策大力鼓励药企创新。**单臂试验(Single arm trial, SAT)**是指在临床试验设计时，不设立平行对照组，并采用开放设计，不涉及随机与盲法的一种临床试验设计。相比于随机对照试验，单臂试验加速了临床试验进程，缩短了药品的上市时间<sup>1</sup>，使晚期恶性肿瘤患者更快获得治疗药物。

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

---

<sup>1</sup> 根据唐凌,周明,夏琳等.对单臂试验支持抗肿瘤药物上市策略的再思考[J].中华肿瘤杂志,2022,44(6):587-592:回顾近年来美国 FDA 批准的抗肿瘤新药,与随机对照试验比较,单臂试验支持的药物研发至上市时间平均缩短了 2 年。

发布时间	相关法规	具体规定		
		适用情形	有效性要求	安全性要求
2020年 12月	《单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则》《单臂试验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》	原则上，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	终点选择：通常选择客观缓解率（ORR）作为主要终点； 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； 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	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
2022年 6月	《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）》	采用单臂试验支持药物上市的关键临床试验，一般适用于以下情况：1、研究人群无有效的治疗选择；2、试验药物作用机制明确；3、适应症外部对照疗效数据清晰；4、试验药物有效性突出；5、安全性风险可控；6、罕见肿瘤	在单臂试验中，有效性通常以ORR进行评价。某些瘤种也可能采用其他指标，如完全缓解率（CRR），微小残留病（MRD）阴性比例等等； 对于疗效是否十分突出，不仅仅要评估缓解率，还应该提供持续缓解时间（DOR）、无进展生存时间（PFS）等可能与生存获益相关的数据	试验药物早期临床数据应提示其安全性风险可预期、可接受和可控制。早期安全性数据需要能基本表征试验药物的安全性特性

根据《药品注册管理办法》第十六条，申请人在药物临床试验申请前、药物临床试验过程中以及药品上市许可申请前等关键阶段，可就重大问题与药品审评中心等专业技术机构进行沟通交流。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》和《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》，在进入关键试验前，可与监管机构进行沟通交流，并就试验中关键指标和要求达成共识的基础上，申请人可采用单臂试验结果支持上市。

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。根据CDE发布的《2021年度药品审评报告》，2021年CDE审结创新药NDA 81件（58个品种），批准/建议批准为69件（47个品种），2021年创新药NDA整体通过率为85.19%（按件数统计，按品种统计为81.03%）。在批准/建议批准的47个品种中，有11个品种为采用单臂试验支持上市，占比为23.40%。

单臂试验支持附条件批准上市的药品尚未满足常规上市注册的全部要求，根据《药品注册管理办法》第六十六条，对附条件批准的药品，持有人应当在药品上市后采取相应的风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成药物临床试验等相关研究，以补充申请方式申报。根据《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》，在获得附条件批准上市后，药品上市许可持有人需按照药品注册证书中所附的特定条件，开展新的或继续正在进行的临床试验，这些临床试验通常是以确认预期的临床获益为目的的确证性临床试验，为常规上市提供充足证据。

单臂试验和随机对照试验简要比较情况如下：

项目	单臂试验	随机对照试验
试验设计	不设立平行对照组，不涉及随机与盲法；采用外部对照，如历史对照等	随机、盲法，设立平行对照组
适用情形	“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的肿瘤）等	确证药物安全有效性的金标准，适用于能进行随机分组、设立平行对照组的情形
主要优势	减少样本量、缩短疗效评价时间、缩短临床研发时间	控制选择偏倚和混杂，最大限度地减少其它因素对疗效估计的影响，组间可比性好，研究结论较为确定，所形成的证据可靠性较高
主要劣势	在评价时会引入偏倚因素，导致采用试验结果作为获益风险评估依据时，存在不确定性	样本量大、研究周期长，时间成本高昂；对于某些缺乏有效治疗选择的疾病领域，难以实施
上市后要求	通常确证性研究是必须开展的；单臂试验支持附条件批准上市的药品在上市后开展新的或继续正在进行的临床试验，为常规上市提供充足证据	常规批准上市，通常无开展确证性研究要求

综上，相比于随机对照试验支持上市的药品，单臂试验加速了临床试验进程，缩短了药品的上市时间。单臂试验支持附条件批准上市的药品在上市后需按照药品注册证书中所附的特定条件，开展新的或继续正在进行的临床试验，为常规上市提供充足证据。

”

(二) 核心产品目前正在进行的临床试验的方案设计和进展情况，包括主要入排标准、主要疗效终点、次要终点、治疗方式、样本量和统计假设等，试验入组进展、预计完成入组时间、已取得的试验数据/结果（如有）、预计完成试验时间和上市时间等，与主管部门沟通的情况等

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“(二) 主要产品情况”之“2、核心在研产品”之“(1) BEBT-908”之“4) BEBT-908 用于治疗血液肿瘤”中补充披露如下：

“

④正在开展及已完成的临床试验情况

A. 针对复发或难治性弥漫大B细胞淋巴瘤（r/r DLBCL）的II期单臂关键性临床试验

a. 临床开发时间表

时间点	主要事件
2015年7月	治疗复发或难治性恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤和慢性淋巴细胞白血病的I期临床试验获准开展
2016年3月	治疗复发或难治性恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤和慢性淋巴细胞白血病的I期临床试验启动
2019年10月	治疗 r/r DLBCL 的 II 期临床试验获准开展
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

注：上述临床试验启动时间为第一例受试者入组时间。

b. 试验设计方案

该试验是一项 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 II 期单臂、开放性、多中心临床



研究，具体情况如下：

试验设计要点	主要入排标准	研究终点	治疗方式 <sup>2</sup>	样本量	统计假设
II 期单臂、开放性、多中心临床研究，评价 BEBT-908 的疗效和安全性，研究分为 IIa 期和 IIb 期	<p>主要入组标准：经过至少 2 种系统治疗后难治或复发，定义为：1) 二线治疗结束后 6 个月以上复发；2) 二线治疗结束后 6 个月内复发及二线治疗 2 个或 2 个以上治疗周期未达 PR 者，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。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、预处理方案和移植土维持治疗属一个治疗线。</p> <p>主要排除标准：1) 原发性中枢神经系统淋巴瘤或淋巴瘤侵及中枢神经系统；2) 既往慢性淋巴瘤转化；3) 试验前治疗情况：①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；②入组前 3 个月内进行过自体造血干细胞移植治疗；③入组前 3 个月内接受过影响本研究疗效评价的放疗，或对受试者骨髓功能造成影响的局部支持放疗；4) 入组前 3 个月内进行过嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (CAR-T 疗法)<sup>注 1</sup></p>	<p>主要疗效终点：客观缓解率 (ORR)；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>	<p>剂量为 22.5mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注，以 21 天为 1 个周期，每周第 1、3、5、8、10、12 天给药<sup>注 2</sup></p>	<p>IIa 期 30 例左右，IIb 期 90 例左右</p>	<p>经与 CDE 沟通，为满足附条件批准上市要求，需满足主要疗效终点指标 ORR 的 95% 置信区间<sup>3</sup> 下限高于 20%<sup>4</sup>。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>

注 1：该试验接受包括 CAR-T 治疗失败的患者入组；

注 2：治疗期间每 2 个周期进行一次肿瘤评估 (可根据临床需要增加)。受试者可持续接受研究药物治疗直至疾病进展 (PD)<sup>5</sup>、死亡、出现不可耐受的毒性或受试者撤回知情同意 (以先发生者为准)。终止治疗后受试者进入随访期，接受每 6 周一次的疗效随访 (直至肿瘤进展或接受其他抗肿瘤治疗或研究结束)、每 3 个月一次的生存随访 (直至受试者死亡或研究结束)。

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》等规定，单臂试验通常选择客观缓解率 (ORR) 作为主要疗效终点。

BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 II 期单臂、开放性、多中心临床研究的主要入排标准、

<sup>2</sup> 临床试验每个受试者的研究过程一般包括筛选期、治疗期和治疗后随访期。在完成筛选期所有筛选评估、确定满足所有入排标准后，受试者入组接受药物治疗。治疗后随访期一般分为疗效随访和生存随访。

<sup>3</sup> 95% 置信区间，95% Confidence Interval (95%CI)，统计学参数，指按 95% 概率估计总体参数所在的范围 (估计区间)。在统计学中，一个概率样本的置信区间是对这个样本的某个总体参数的区间估计，是分别以统计量的置信上限和置信下限为上下界构成的区间。以 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIa 期试验有效性数据结果为例，客观缓解率 (ORR) 为 50% (95%CI: 31.30%-68.70%)，95% 置信区间下限为 31.30%。

<sup>4</sup> 2020 年 6 月，FDA 批准小分子靶向药物 Selinexor (XPOVIO，一种核输出抑制剂) 用于治疗至少经 2 个系统治疗后复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)，其客观缓解率 (ORR) 为 29% (95%CI: 22%-38%)，ORR 的 95% 置信区间下限为 22%。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 BEBT-908 针对的既往接受过 2 线以上的难治复发 DLBCL，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%。

<sup>5</sup> 当受试者第一次出现疾病进展 (PD) 时，若研究者认为该受试者继续使用研究药物仍可能获益，则允许受试者继续使用研究药物至下一次肿瘤评估，若仍为 PD 时，则该受试者须终止研究药物治疗。

研究终点等试验方案内容已与CDE沟通一致。基于上述试验方案，目标患者人群为经过至少2种系统治疗后难治或复发患者，治疗线数为三线及以上。

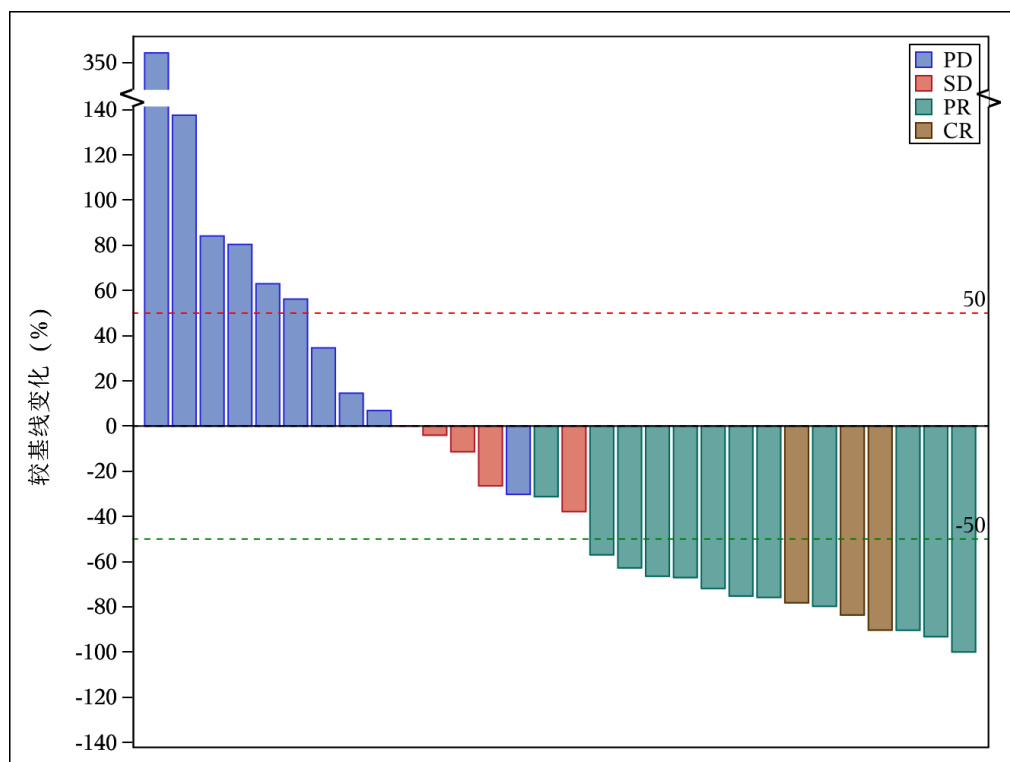
经与CDE沟通，2021年1月CDE同意该试验作为BEBT-908三线及以上治疗r/r DLBCL的关键性临床试验，可以试验结果为依据提交附条件上市申请。

#### c. 试验进展情况

该试验的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，预计2023年一季度完成IIb期试验<sup>6</sup>。

#### d. 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。



数据来源：IIa期试验所有受试者的SPD（肿瘤最大长径乘以与之垂直的最长径）相对基线期的变化情况（独立影像学）（FAS）；

<sup>6</sup>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。

注：LUGANO 2014 疗效评价标准包含影像学缓解（CT/MRI 评效）和代谢缓解（PET/CT 评效）。IIa 期试验中，14 例受试者的 SPD 相对基线期缩小至少 50%，另有 1 例受试者经 PET/CT 评价疗效认定为 PR，因此，合计 15 例受试者达到肿瘤缓解。

#### e. 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。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。

### B. 针对复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤（r/r PTCL）的 II 期临床试验

#### a. 试验设计方案

该试验是一项评价 BEBT-908 治疗 r/r PTCL 有效性和安全性的开放性、多中心临床研究，具体情况如下：

试验设计要点	主要入排标准	研究终点	治疗方式	样本量	统计假设
开放性、多中心临床研究，评价 BEBT-908 的疗效和安全性，研究分为 IIa 期和 IIb 期	<p>主要入组标准<sup>注 1</sup>：经过至少一次全身系统性治疗失败或不能耐受的/或目前尚无有效标准治疗的复发/难治的 PTCL。复发/难治的定义如下：复发：指受试者既往接受一线充分治疗达缓解后疾病进展，包括：1) 按照临床推荐的标准或常规方案完成治疗；2) 缓解 1-3 年，不适合或不接受自体造血干细胞移植解救治疗。难治：指受试者既往接受一线充分治疗未获缓解，或治疗期间/充分治疗结束 1 年内疾病进展；</p> <p>主要排除标准：1) 入组前 3 个月内进行过自体造血干细胞移植治疗；2) 合并疾病情况：合并任何其他恶性肿瘤，合并中枢神经系统淋巴瘤，有血糖控制不佳的糖尿病等</p>	<p>主要疗效终点：客观缓解率（ORR）；</p> <p>次要终点：疾病控制率（DCR）、起效时间（TTR）、疾病进展时间（TTP）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）</p>	<p>剂量前两周期 22.5mg/m<sup>2</sup>，每周期第 1、3、5、8、10、12 天给药，第三周期及之后改为 15mg/m<sup>2</sup>，每周期第 1、3、5、8、10、12 天给药，静脉滴注，以 21 天为 1 个周期<sup>注 2</sup></p>	<p>IIa 期 20-30 例左右，IIb 期约 70-100 例左右，将根据 IIa 期中期研究结果及与 CDE 沟通后调整入组例数，以满足附条件上市的要求</p>	<p>IIa 期主要对安全性进行考察，以 30 例为例，如果发生 3 级及以上与药物相关的不良反应的发生率为 3.33%，则 30 人中能观察到至少一例这样的不良反应的概率是 63.82%；……</p> <p>如果上述不良反应有高达 30% 的发生率，则 30 人能观察到至少一例达到 3 级及以上的不良反应的概率为 100.00%</p>

注 1：该试验的入组病人包括对 HDAC 抑制剂西达本胺耐药的患者；

注 2：治疗期间每 2 个周期进行一次肿瘤评估（可根据临床需要增加）。受试者可持续接受研究药物治疗直至疾病进展（PD）<sup>7</sup>、死亡、出现不可耐受的毒性或受试者撤回知情同

<sup>7</sup>当受试者第一次出现疾病进展（PD）时，若研究者认为该受试者继续使用研究药物仍可能获益，则允许受试者继续使用研究药物至下一次肿瘤评估，若仍为 PD 时，则该受试者须终止研究药物治疗。

意（以先发生者为准）。终止治疗后受试者进入随访期，接受每6周一度的疗效随访（直至肿瘤进展或接受其他抗肿瘤治疗或研究结束）、每3个月一次的生存随访（直至受试者死亡或研究结束）。

BEBT-908针对r/r PTCL的II期临床试验的主要入排标准、研究终点等试验方案内容已获CDE同意。基于上述试验方案，目标患者人群为经过至少一次全身系统性治疗失败或不能耐受的和/或目前尚无有效标准治疗的复发/难治患者，治疗线数为二线及以上。

b. 试验进展情况

该试验于2021年9月启动，目前处于受试者招募中。截至2022年8月31日，IIa期试验已入组13例受试者，预计2022年四季度完成IIa期受试者入组，2023年二季度完成IIa期临床试验。

C. 针对复发或难治性滤泡性淋巴瘤（FL）、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（CLL/SLL）、淋巴浆细胞样淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症（LPL/WM）和边缘区淋巴瘤（MZL）的II期临床试验

a. 试验设计方案

该试验是一项评价BEBT-908治疗复发或难治性FL、CLL/SLL、LPL/WM和MZL的有效性和安全性的开放性、多中心临床研究，具体情况如下：

试验设计要点	主要入排标准	研究终点	治疗方式	样本量	统计假设
开放性、多中心临床研究，评价BEBT-908的疗效和安全性，研究分为IIa期和IIb期	<p>主要入组标准：既往接受过二种或二种以上方案的全身系统治疗的复发或难治者。复发或难治的定义：复发指经治疗达缓解后疾病进展；难治指经治疗未获得缓解，“缓解”包括完全缓解和部分缓解，且既往治疗方案中的用药里需有利妥昔单抗（单药或者联合）和烷基化药物/或嘌呤类似药物，这些药物可在同一个治疗方案中，也可在分别的治疗方案中；</p> <p>主要排除标准：1) 中枢神经系统或软脑膜淋巴瘤；2) 组织学确诊为3b级滤泡性淋巴瘤或已知发生弥漫大B细胞淋巴瘤的组织学转变；3) 入组前3个月内进行过自体造血干细胞移植治疗</p>	<p>主要疗效终点：客观缓解率（ORR）</p> <p>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>	<p>前两周期22.5mg/m<sup>2</sup>，每周期第1、3、5、8、10、12天给药，第三周期及之后改为15mg/m<sup>2</sup>，每周期第1、3、5、8、10、12天给药，静脉滴注，以21天为1个周期<sup>注</sup></p>	<p>IIa期FL组、CLL/SLL组、LPL/WM组和MZL组4个试验组分别20-30例左右，IIb期4个试验组分别约70-100例左右，将根据IIa期中期研究结果及与CDE沟通后调整入组例数，以满足附条件上市的要求</p>	<p>IIa期主要对安全性进行考察，以30例为例，如果发生3级及以上与药物相关的不良反应的发生率为3.33%，则30人中能观察到至少一例这样的不良反应的概率是63.82%；……</p> <p>如果上述不良反应有高达30%的发生率，则30人能观察到至少一例达到三级的不良反应的概率为100.00%</p>

注：治疗期间第1年内，每2个周期进行一次肿瘤评估，第1-2年，每3个周期进行

一次肿瘤评估，第2年后，每6个周期进行一次评估，研究者可根据临床需要增加评估次数。受试者可持续接受研究药物治疗直至疾病进展（PD）<sup>8</sup>、死亡、出现不可耐受的毒性或受试者撤回知情同意（以先发生者为准）。终止治疗后受试者进入随访期，继续接受疗效随访（直至肿瘤进展或接受其他抗肿瘤治疗或研究结束），肿瘤评估的频率根据治疗期间评估的原则进行，每3个月一次的生存随访（直至受试者死亡或研究结束）。

BEBT-908针对rr FL、rr CLL/SLL、rr LPL/WM和rr MZL的II期临床试验的主要入排标准、研究终点等试验方案内容已获CDE同意。基于上述试验方案，目标患者人群为既往接受过二种或二种以上方案的全身系统治疗的复发或难治患者，治疗线数为三线及以上。

b. 试验进展情况

该试验于2021年8月启动，目前处于受试者招募中。截至2022年8月31日，IIa期试验已入组3例受试者，预计2023年二季度完成IIa期受试者入组，2023年四季度完成IIa期临床试验。

.....

⑤后续开发计划

2021年1月，CDE已同意BEBT-908可以II期单臂试验结果为依据提交复发或难治性弥漫大B细胞淋巴瘤（r/r DLBCL）适应症的附条件上市申请，公司预计将于2023年初提交新药上市申请（NDA）。同时，公司计划将BEBT-908正在进行的其他血液瘤适应症的IIa期临床试验推进至相应的IIb期临床试验阶段。BEBT-908针对血液瘤相关适应症的后续开发计划和预计上市时间如下表所示：

BEBT-908在血液肿瘤相关适应症中的后续开发计划和预计上市时间

拟开发适应症	后续开发计划		预计上市时间
	研发阶段	预计启动时间	
复发或难治性弥漫大B细胞淋巴瘤（r/r DLBCL）	NDA	2023年 <sup>注1</sup>	2023年底或2024年初 <sup>注2</sup>
复发或难治性外周T细胞淋巴瘤（r/r PTCL）	IIb期临床试验	2023年 <sup>注3</sup>	2025年 <sup>注4</sup>
复发或难治性滤泡性淋巴瘤（FL）、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（CLL/SLL）、淋巴浆细胞样淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症（LPL/WM）和边缘区淋巴瘤（MZL）	IIb期临床试验	2023年 <sup>注3</sup>	2025年 <sup>注4</sup>

注1：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

<sup>8</sup>当受试者第一次出现疾病进展（PD）时，若研究者认为该受试者继续使用研究药物仍可能获益，则允许受试者继续使用研究药物至下一次肿瘤评估，若仍为PD时，则该受试者须终止研究药物治疗。

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。公司已于 2022 年 7 月完成 BEBT-908 针对 r/r DLBCL IIb 期试验全部 93 例受试者入组；

注 2：预计上市时间系基于公司对 BEBT-908 针对 r/r DLBCL NDA 的申报时间及审评审批时间的预计；

注 3：预计启动时间系基于公司对相应适应症的 IIa 期入组进度、完成入组和完成试验时间等的预计；

注 4：预计上市时间系基于公司根据相应适应症的 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的前提。

”

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“(二) 主要产品情况”之“2、核心在研产品”之“(1) BEBT-908”之“(5) BEBT-908 用于治疗实体瘤”中补充披露如下：

“

④正在开展及已完成的临床试验情况

A. BEBT-908 联合 BEBT-109 治疗第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌的 Ib/II 期临床试验

a. 试验设计方案

该试验是一项评价 BEBT-908 与 BEBT-109 单药或联合治疗晚期非小细胞肺癌的有效性、安全性、药代动力学特征和相应生物标志物的药效学意义的多中心、开放性的临床研究，具体情况如下：

试验设计要点	主要入排标准	研究终点	治疗方式	样本量	统计假设
多中心、开放性、三阶段 Ib/II 期的临床研究，评价 BEBT-908 与 BEBT-109 单药或联合治疗的有效性、安全性、药代动力学特征和相应生物标志物的药效学意义	主要入组标准：1) 局部晚期或转移性 NSCLC，携带 EGFR 敏感突变的鳞癌患者如果既往接受 EGFR TKI 治疗未达到 CR/PR 或者获益不超过 3 个月 (PFS<3 个月)需除外；2) 经基因检测携带 EGFR 敏感突变，包括 19 号外显子的缺失突变和/或 21 号外显子的 L858R 点突变；3) 携带 EGFR 敏感突变，既往接受过一种第三代 EGFR-TKI 治疗进展者(如果入组到队列 3，还需要接受至少一种含铂化疗并且进展)	主要疗效终点：客观缓解率 (ORR)；次要终点：疾病控制率 (DCR)、起效时间 (TTR)、缓解持续时间 (DOR)、无进展生存期 (PFS)、总生存期	BEBT-908 剂量为 22.5mg/m <sup>2</sup> ，静脉滴注，每 3 周为一个治疗周期，给药 2 周（第 1、3、5、8、10、12 天给药）和停药一周；BEBT-109 给药剂量为 180mg	Ib 期试验设计 BEBT-908、BEBT-109 两个单药治疗队列，BEBT-908 联合 BEBT-109 两个联合治疗队列，给药方案探索阶段每个队列 8 例，扩展阶段各扩展队列入组不少于 30 例(包括给药方案探索阶段受试者)；Ib、II 期各阶	将采用 BOP2 设计，原假设为试验组 ORR 反应率不高于 10%，备择假设为试验组 ORR 反应率不低于 25%，设定检验水准为单侧 alpha=0.025，在每个队列可评估受试者数达到 8 例、30 例时分别进行 1 次有效性期中分析，最终每个队列入组的可评估受试者例数为 80 例可达到

试验设计要点	主要入排标准	研究终点	治疗方式	样本量	统计假设
	主要排除标准：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、HDAC抑制剂（不排除HDAC抑制剂西达本胺治疗不能耐受者）	(OS)	qd, 口服, 连续给药3周 <sup>注</sup>	段同一队列的受试者总数不低于100例	86.58%的检验效能。考虑脱落剔除因素, 该队列(三个阶段)入组的总受试者例数将不低于100例

注：治疗期间每6周进行一次肿瘤评估（可根据临床需要增加）。受试者可持续接受研究药物治疗直至疾病进展（PD）<sup>9</sup>、死亡、出现不可耐受的毒性或受试者撤回知情同意（以先发生者为准）。终止治疗后受试者进入随访期，接受每6周一次的疗效随访（直至肿瘤进展或接受其他抗肿瘤治疗、死亡、失访）、每3个月一次的生存随访（直至受试者失访、死亡或研究结束）。

BEBT-908联合BEBT-109治疗第三代EGFR-TKI耐药的晚期非小细胞肺癌的Ib/II期临床试验的主要入排标准、研究终点等试验方案内容已获CDE同意。基于上述试验方案，目标患者人群为携带EGFR敏感突变，既往接受过一种第三代EGFR-TKI治疗进展者，治疗线数为二线及以上。

#### b. 试验进展情况

该试验于2022年3月启动，截至2022年8月31日，Ib期试验已入组15例受试者，预计2023年一季度完成Ib期受试者入组，2023年三季度完成Ib期临床试验。

B. 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-晚期乳腺癌的Ib/II期试验

#### a. 试验设计方案

该试验是一项评价BEBT-908单药或联合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-晚期乳腺癌患者的多中心、开放性Ib/II期临床研究，具体情况如下：

试验设计要点	主要入排标准	研究终点	治疗方式	样本量	统计假设
多中心、开放性、两阶段的Ib/II期临床研究，评价BEBT-908联	主要入组标准：1) 晚期复发或转移性乳腺癌患者既往接受过2线内分泌治疗后疾病进展，其中	主要疗效终点：客观缓解率（ORR）；次要终	BEBT-209：剂量75mg/次或50mg/次，一天2次，连续给药21天，每28天为一个治疗	Ib期分为2组（依西美坦或氟维司群），依西美坦组预设6	假设药物无效，反应率为11%，假设药物有效，反应

<sup>9</sup>当受试者第一次出现疾病进展（PD）时，若研究者认为该受试者继续使用研究药物仍可能获益，则允许受试者继续使用研究药物至下一次肿瘤评估，若仍为PD时，则该受试者须终止研究药物治疗。

试验设计要点	主要入排标准	研究终点	治疗方式	样本量	统计假设
合 BEBT-209 或 BEBT-908 单药或 BEBT-209 单药和依西美坦, BEBT-908 联合 BEBT-209 和 氟维司群治疗的安全性、有效性、药代动力学特征和相应生物标志物的药效学意义	有 1 线为 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后进展; 2) 晚期复发或转移性乳腺癌患者可以接受 ≤1 线系统性化疗治疗; 主要排除标准: 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、HDAC 抑制剂 (不排除 HDAC 抑制剂西达本胺治疗不能耐受者) 治疗者	点: 疾病控制率 (DCR)、起效时间 (TTR)、缓解持续时间 (DOR)、无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS)	周期; 每周期前 3 周连续给药, 停药 1 周 BEBT-908: 剂量 22.5mg/m <sup>2</sup> 或 15mg/m <sup>2</sup> , 每 28 天为一个治疗周期; 每周期第 1 周和第 3 周的第 1、3、5 天 (即每周期第 1、3、5、15、17、19 天) 给药, 第 2 周和第 4 周停药 <sup>注</sup>	个队列, 氟维司群组预设 4 个队列, 1b 期最多入组 138 例; 以 1b 期数据作为选择进入 II 期阶段的队列的依据, II 期计划入组约 0-196 例受试者, 1b 期和 II 期最多入组 334 例	率为 25%, 设定检验水准为单侧 alpha=0.025, 考虑脱落率=20%。进入 II 期的单一队列所需的样本量为 98 例

注: 治疗期间每 8 周进行一次肿瘤评估。受试者可持续接受研究药物治疗直至疾病进展 (PD)<sup>10</sup>、死亡、出现不可耐受的毒性或受试者撤回知情同意或接受新的抗肿瘤治疗 (以先发生者为准)。终止治疗后受试者进入随访期, 接受每 8 周一度的疗效随访 (直至肿瘤进展或接受其他抗肿瘤治疗、死亡、失访)、每 3 个月一次的生存随访 (直至受试者失访、死亡或研究结束)。

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-晚期乳腺癌的 1b/II 期试验的主要入排标准、研究终点等试验方案内容已获 CDE 同意。基于上述试验方案, 目标患者人群为晚期复发或转移性乳腺癌患者, 既往接受过 2 线内分泌治疗后疾病进展, 其中有 1 线为 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后进展, 治疗线数为三线及以上。

#### b. 试验进展情况

该试验于 2022 年 4 月启动, 截至 2022 年 8 月 31 日, 1b 期试验已入组 7 例受试者, 预计 2023 年二季度完成 1b 期受试者入组, 2023 年四季度完成 1b 期临床试验。

#### C. BEBT-908 治疗晚期实体瘤的 1b/II 期试验

##### a. 试验设计方案

该试验是一项治疗晚期实体瘤的开放性、多中心临床研究, 具体情况如下:

试验设计要点	主要入排标准	研究终点	治疗方式	样本量
--------	--------	------	------	-----

<sup>10</sup>当受试者第一次出现疾病进展 (PD) 时, 若研究者认为该受试者继续使用研究药物仍可能获益, 则允许受试者继续使用研究药物至下一次肿瘤评估, 若仍为 PD 时, 则该受试者须终止研究药物治疗。



试验设计要点	主要入排标准	研究终点	治疗方式	样本量
多中心、开放性、两阶段的Ib/II期临床研究，评价BEBT-908的安全性、有效性、药代动力学特征和相应生物标记物的药效学意义	<p>主要入组标准：(1) ①BEBT-908单药治疗组：标准治疗失败或缺乏有效治疗方法的晚期恶性实体肿瘤患者（不限瘤种）；②BEBT-908联合氟维司群治疗组：经标准治疗失败的HR+/HER2-的局部晚期或转移性绝经后女性和男性乳腺癌患者；③BEBT-908联合PD-1单抗治疗组：针对各瘤种分别设定条件；</p> <p>(2) 明确存在PIK3CA基因突变的患者；</p> <p>主要排除标准：接受过PI3K抑制剂的患者不能入组所有队列。此外接受过HDAC抑制剂联合PD-1单抗治疗的患者不能入选联合PD-1单抗治疗组；接受过HDAC抑制剂联合氟维司群治疗的患者不能入选联合氟维司群治疗组</p>	<p>主要疗效终点：客观缓解率（ORR）；</p> <p>次要终点：疾病控制率（DCR）、起效时间（TTR）、缓解持续时间（DOR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）</p>	<p>BEBT-908剂量为22.5mg/m<sup>2</sup>或15mg/m<sup>2</sup>，每周期第1、3、5、8、10、12天给药或每周期第1、4、8、11天给药，静脉滴注，以21天为1个周期<sup>注2</sup></p>	<p>Ib期设定定BEBT-908单药治疗、BEBT-908联合氟维司群治疗</p> <p>HR+/HER2-晚期乳腺癌和BEBT-908联合PD-1单抗治疗实体瘤三个组，每组分为两个队列，预计共入组72-144例；II期入组人数根据Ib期阶段结果确定</p>

注1：II期入组人数根据Ib期阶段结果确定，临床试验方案中无明确统计假设。

注2：治疗期间每6周进行一次肿瘤评估（可根据临床需要增加）。受试者可持续接受研究药物治疗直至疾病进展（PD）<sup>11</sup>、死亡、出现不可耐受的毒性或受试者撤回知情同意（以先发生者为准）。终止治疗后受试者进入随访期，接受每6周一次的疗效随访（直至肿瘤进展或接受其他抗肿瘤治疗或研究结束）、每3个月一次的生存随访（直至受试者死亡或研究结束）。

BEBT-908治疗晚期实体瘤的Ib/II期试验的主要入排标准、研究终点等试验方案内容已获CDE同意。

#### b. 试验进展情况

该试验于2021年9月启动，截至2022年8月31日，Ib期试验已入组21例受试者，预计2022年四季度完成Ib期受试者入组，2023年四季度完成Ib期临床试验。

#### ⑤后续开发计划

公司计划根据正在进行的BEBT-908联合BEBT-109联合治疗第三代EGFR-TKI耐药的晚期非小细胞肺癌、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单药或与其它药物联用治疗实体瘤的Ib期临床试验结果推进至相应适

<sup>11</sup>当受试者第一次出现疾病进展（PD）时，若研究者认为该受试者继续使用研究药物仍可能获益，则允许受试者继续使用研究药物至下一次肿瘤评估，若仍为PD时，则该受试者须终止研究药物治疗。

应症的 II 期临床试验阶段。具体计划如下表所示：

BEBT-908 在实体瘤相关适应症中的后续开发计划和预计上市时间

拟开发适应症	后续开发计划		预计上市时间
	研发阶段	预期启动时间	
BEBT-908 联合 BEBT-109 治疗第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌	II 期临床试验	2023 年 <sup>注1</sup>	2025 年 <sup>注2</sup>
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	II 期临床试验	2023 年 <sup>注1</sup>	2025 年 <sup>注2</sup>
BEBT-908 单药、联合氟维司群、联合 PD-1 单抗治疗晚期实体瘤	II 期临床试验	2023 年 <sup>注1</sup>	2026 年

注 1：预计启动时间系基于公司对相应适应症的 Ib 期入组进度、完成入组和完成试验时间等的预计；

注 2：预计上市时间系基于公司根据相应适应症的 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的前提。

”

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“(二) 主要产品情况”之“2、核心在研产品”之“(2) BEBT-209”中补充披露如下：

“

7) 正在开展及已完成的临床试验情况

①BEBT-209 联合氟维司群治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的 III 期临床试验

A. 临床开发时间表

时间点	主要事件
2019 年 4 月	I 期临床试验获准开展
2019 年 8 月	Ia 期临床试验启动
2020 年 11 月	Ib/II 期临床试验获准开展
2020 年 12 月	Ib/II 期临床试验启动
2021 年 12 月	III 期临床试验获准开展
2022 年 6 月	III 期临床试验启动

注：上述临床试验启动时间为第一例病人入组时间。

B. 试验设计方案

该试验是一项 BEBT-209 联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群治疗既往接

受内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-局部晚期或晚期转移性乳腺癌的多中心、随机、对照、双盲的 III 期临床研究，具体情况如下：

试验设计要点	主要入排标准	研究终点	治疗方式	样本量	统计假设
多中心、随机、对照、双盲的 III 期临床研究，评价 BEBT-209 联合氟维司群的有效性和安全性	主要入组标准：1) 既往内分泌治疗需满足以下条件之一：辅助内分泌治疗 (AI 或 TAM) 中或停用后 12 个月内进展；首次复发/转移内分泌治疗期间或停用后 1 个月内进展；2) 复发或转移阶段患者允许不超过 1 线化学治疗；主要排除标准：1) 经研究者判断不适合接受内分泌治疗者；2) 既往接受氟维司群、依维莫司或 CDK4/6 抑制剂药物治疗	主要疗效终点：无进展生存期 (PFS, 独立影像评审委员会评估)；次要终点：研究者评估的 PFS、总生存期 (OS)、总缓解率 (ORR)、临床获益率 (CBR)、缓解期 (DOR)	以 28 天为 1 个周期，每天给药 2 次，口服、每次 75mg，连续给药 21 天 (3 周)，停药 7 天 (1 周) <sup>注 1</sup>	330 例	假设安慰剂联合氟维司群中位 PFS 为 6 个月，BEBT-209 联合氟维司群中位 PFS 为 9.38 个月，设定入组时间为 10 个月，随访时间为 12 个月，试验组和安慰剂组组间比例为 2:1，年失访删失率为 20%，在 Power=0.9，Alpha=0.025 的条件下，采用 Log Rank 组间单侧差异性检验，计算可得安慰剂组有效样本量为 110 例，试验组有效样本量为 220 例

注1：治疗期的前14个治疗周期（56周），每2个周期进行一次肿瘤影像学评估；之后每3个周期进行一次肿瘤影像学评估。肿瘤影像学检查（根据方案规定检查时间）直至受试者疾病进展、开始使用其他抗肿瘤药物、失访或死亡（以先达到者为准）；随访期检查之后受试者进入生存随访期，每12周进行1次电话随访生存状态，直至受试者失访，死亡或试验终止等（以先发生者为准）。

经与 CDE 沟通，2021 年 12 月 CDE 认可公司 BEBT-209 联合氟维司群治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的 III 期临床试验研究方案的关键设计要点，同意开展 III 期关键性临床试验。基于上述试验方案，目标患者人群为既往接受内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-局部晚期或晚期转移性乳腺癌患者，治疗线数为二线及以上。

### C. 试验进展情况

该试验于 2022 年 6 月启动，截至 2022 年 8 月 31 日，该试验已入组 6 例受试者，预计 2023 年三季度完成受试者入组，2024 年四季度完成 III 期临床试验。

.....

### ③BEBT-209 联合化疗治疗晚期三阴性乳腺癌的 II 期临床试验

#### A. 试验设计方案

该试验是一项评价 BEBT-209 联合卡铂和吉西他滨治疗晚期三阴性乳腺癌的安全性、有效性和药代动力学特征的多中心、开放性、两阶段的临床研究，具体情况如下：

试验设计要点	主要入排标准	研究终点	治疗方式	样本量
多中心、开放性、两阶段的 II 期临床研究，评价 BEBT-209 联合卡铂和吉西他滨的安全性、有效性和药代动力学特征	<p>主要入组标准：1) 局部复发或转移三阴性乳腺癌 (TNBC) 确诊后，PD-L1 阴性患者接受过 1-2 种系统治疗，PD-L1 阳性患者接受过包括 PD-1/PD-L1 在内的 1-2 种系统治疗；</p> <p>主要排除标准：1) 既往接受过吉西他滨治疗；2) 既往接受过针对局部复发不能切除或转移性乳腺癌的卡铂治疗，但是在距离第一次转移性复发 6 个月前完成的新辅助或辅助治疗中可以接受使用过卡铂；3) 既往接受过造血干细胞或骨髓移植</p>	<p>主要疗效终点：总生存期 (OS)；</p> <p>次要终点：无进展生存期 (PFS)、客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、起效时间 (TTR)、缓解持续时间 (DOR)、骨髓保护效果</p>	<p>第 1、8 天在给予化疗药前 1 小时给予 BEBT-209 (300mg)，或者每周第 1、8 天，以及第 2、9 天在给予化疗药前 1 小时给予 BEBT-209 (200mg)，21 天为一个给药周期<sup>注 1</sup></p>	<p>给药方案探索阶段不少于 24 例，扩展阶段为 44-104 例</p>

注 1：治疗期间首次给药后每 9 周进行第一次肿瘤评估，第三次肿瘤评估之后每 12 周进行第一次肿瘤评估（可根据临床需要增加）。经研究者判断如果受试者可以获益，受试者可以持续接受研究药物治疗直至疾病进展 (PD)、死亡、出现不可耐受的毒性、或受试者撤回知情同意（以先发生者为准）。终止治疗后受试者将进入随访期，接受每 12 周一次的疗效随访（至肿瘤进展或接受其他抗肿瘤治疗）以及每 3 个月一次的生存随访（直至受试者失访、死亡或研究结束）。

注 2：II 期分为给药方案探索阶段和扩展阶段，临床试验方案中无明确统计假设。

BEBT-209 联合化疗治疗晚期三阴性乳腺癌的 II 期临床试验的主要入排标准、研究终点等试验方案内容已获 CDE 同意。基于上述试验方案，目标患者人群为接受过 1-2 种系统治疗的局部复发或转移三阴性乳腺癌患者，治疗线数为二线及以上。

### B. 试验进展情况

截至 2022 年 8 月 31 日，该试验正在筹备启动中，预计于 2022 年三季度启动该项试验，预计 2024 年二季度完成受试者入组，2025 年一季度完成 II 期临床试验。

④ BEBT-209 联合 BEBT-908 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-晚期乳腺癌的 Ib/II 期试验

关于 BEBT-209 联合 BEBT-908 治疗复发或转移性 HR+/HER2-晚期乳腺癌的

Ib/II 期试验的具体情况详见本招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“(二) 主要产品情况”之“2、核心在研产品”之“(1) BEBT-908”之“5) BEBT-908 用于治疗实体瘤”之“④正在开展及已完成的临床试验情况”之“B. 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-晚期乳腺癌的 Ib/II 期试验”。

#### 8) 后续开发计划

公司已于 2022 年 6 月启动 BEBT-209 联合氟维司群治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的 III 期临床试验，基于该项研究结果，公司预计于 2024 年提交 NDA。公司未来计划将 BEBT-209 联合化疗治疗晚期三阴性乳腺癌推进至 III 期临床试验。此外，公司计划根据正在进行的 BEBT-209 联合 BEBT-908 和依西美坦或氟维司群治疗复发或转移性 HR+/HER2-晚期乳腺癌的 Ib 期临床试验结果推进至相应的 II 期临床试验阶段。BEBT-209 的后续开发计划和预计上市时间如下表所示：

BEBT-209 的后续开发计划和预计上市时间

拟开发适应症	后续开发计划		预计上市时间
	研发阶段	预计启动时间 <sup>注1</sup>	
BEBT-209 联合氟维司群治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌	NDA	2024 年	2025 年
BEBT-209 联合化疗治疗晚期三阴性乳腺癌	III 期临床试验	2025 年	2027 年
BEBT-209 联合 BEBT-908 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	II 期临床试验	2023 年	2025 年 <sup>注2</sup>

注 1：预计启动时间系基于公司对相应适应症当前正在开展的临床试验的入组进度、完成入组和完成试验时间等的预计；

注 2：预计上市时间系基于公司根据 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的前提。

”

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“(二) 主要产品情况”之“2、核心在研产品”之“(3) BEBT-109”中补充披露如下：

“

#### 7) 正在开展及已完成的临床试验情况

①BEBT-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的 II 期临床试验

A. 临床开发时间表

时间点	主要事件
2019 年 7 月	I 期临床试验获准开展
2020 年 1 月	Ia 期临床试验启动
2020 年 10 月	Ib 期临床试验启动
2022 年 4 月	II 期临床试验启动

注：上述临床试验启动时间为第一例病人入组时间。

B. 试验设计方案

该试验是一项评价 BEBT-109 在 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中的有效性和安全性的多中心、开放的临床试验，具体情况如下：

试验设计要点	主要入排标准	研究终点	治疗方式	样本量	统计假设
多中心、开放的 II 期临床试验，评价 BEBT-109 的有效性和安全性	<p>主要入组标准：队列 1 经过至少一种系统化疗（定义为经过至少一种含铂化疗方案或其他化疗方案）失败或对化疗不耐受，且未接受过第 3 代 EGFR TKI 治疗的 NSCLC 患者；队列 2 经过至少一种系统化疗失败或对化疗不耐受，且接受过第 3 代 EGFR TKI ≤ 常规剂量（奥希替尼 80mg/次/天，或伏美替尼 80mg/次/天，或阿美替尼 110mg/次/天等）治疗后出现疾病进展的 NSCLC 患者；</p> <p>主要排除标准：既往接受过针对 EGFR 20 外显子插入突变的药物，如 Poziotinib、tarloxotinib、TAK788、JNJ-61186372、CLN-081、高剂量第 3 代 EGFR TKI（奥希替尼 &gt;80mg/次/天，或伏美替尼 &gt;80mg/次/天，或阿美替尼 &gt;110mg/次/天）等</p>	<p>主要疗效终点：客观缓解率(ORR)、无进展生存期 (PFS)</p> <p>次要终点：缓解持续时间 (DOR)、疾病控制率 (DCR)、起效时间 (TTR)、总生存期(OS)</p>	口服，剂量为 120mg bid(一天两次)，每 28 天为一个周期 <sup>注1</sup>	队列 1 和队列 2 各 100 例左右	ORR 的 95%置信区间下限高于 15%，以 ORR=15%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 79 例可评估受试者。考虑到 20%左右的不可评估率（包括脱落），各队列需要入组 100 例左右受试者

注1：治疗期间每8周进行一次肿瘤评估（可根据临床需要增加），首次疗效出现PR或CR需在4-6周进行疗效确认评估。受试者可持续接受研究药物治疗直至疾病进展（PD）、死亡、出现不可耐受的毒性、或受试者撤回知情同意（以先发生者为准）。终止治疗后受试者进入治疗后随访期，接受每8周一次的疗效随访（直至肿瘤进展或接受其他抗肿瘤治疗、死亡或者研究结束）以及每3个月一次的生存随访（直至受试者失访、死亡或研究结束）。

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的II

期临床试验的主要入排标准、研究终点等试验方案内容已获CDE同意。基于上述试验方案，目标患者人群为经过至少一种系统化疗失败或对化疗不耐受，且未接受过第3代EGFR TKI治疗或接受过第3代EGFR TKI ≤常规剂量治疗后出现疾病进展的EGFR 20外显子插入突变NSCLC患者，治疗线数为二线及以上。

### C. 试验进展情况

该试验于2022年4月启动，截至2022年8月31日，IIa期试验已入组2例受试者，预计2022年四季度完成IIa期受试者入组，2023年二季度完成IIa期临床试验。

.....

### 8) 后续开发计划

公司计划将BEBT-109正在进行治疗EGFR 20外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌的IIa期临床试验推进至相应的IIb期临床试验阶段。此外，公司计划根据正在进行的BEBT-109联合BEBT-908治疗第三代EGFR-TKI耐药的晚期非小细胞肺癌的Ib期临床试验结果推进至相应的II期临床试验阶段。BEBT-109的后续开发计划和预计上市时间如下表所示：

BEBT-109的后续开发计划和预计上市时间

拟开发适应症	后续开发计划		预计上市时间
	研发阶段	预计启动时间 <sup>注1</sup>	
EGFR 20外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌	IIb期临床试验	2023年	2025年 <sup>注2</sup>
BEBT-109联合BEBT-908治疗第三代EGFR-TKI耐药的晚期非小细胞肺癌	II期临床试验	2023年	2025年 <sup>注2</sup>

注1：预计启动时间系基于公司对相应适应症当前正在开展的临床试验的入组进度、完成入组和完成试验时间等的预计；

注2：预计上市时间系基于公司根据IIa期或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的前提。

”

(三) 结合上述问题，视实际情况揭示风险；对于尚未获得主管部门以单臂试验结果申请上市正式许可的管线，请精简此类信息

### 1、结合上述问题，视实际情况揭示风险

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“二、公司新药技术研发及商业

化相关的风险”中补充披露如下内容：

“

#### **(二) 公司核心产品以单臂试验结果申请附条件上市的相关风险**

公司核心产品 BEBT-908 治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤已于 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，但能否获得附条件批准仍然取决于 II 期单臂关键性临床试验的结果，存在一定的不确定性。因此，公司核心产品 BEBT-908 治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤存在由于 II 期单臂关键性临床试验的结果不理想，进而无法获得药品监管机构通过附条件批准产品上市或导致产品上市时间推迟的风险。

同时，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 同意后也存在由于 II 期单臂关键性临床试验的结果不理想，进而无法获得药品监管机构通过附条件批准产品上市或导致产品上市时间推迟的风险。

此外，公司核心产品通过 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。公司产品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。

”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“(一) 新药研发相关风险”中补充披露如下内容：

“

#### **4、公司核心产品以单臂试验结果申请附条件上市的相关风险**

公司核心产品 BEBT-908 治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤已于 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，但能否获得附条件批准仍然取决于II期单臂关键性临床试验的结果，存在一定的不确定性。因此，公司核心产品BEBT-908治疗复发或难治性弥漫大B细胞淋巴瘤存在由于II期单臂关键性临床试验的结果不理想，进而无法获得药品监管机构通过附条件批准产品上市或导致产品上市时间推迟的风险。

同时，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同意后也存在由于II期单臂关键性临床试验的结果不理想，进而无法获得药品监管机构通过附条件批准产品上市或导致产品上市时间推迟的风险。

此外，公司核心产品通过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。公司产品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。

”

## 2、对于尚未获得主管部门以单臂试验结果申请上市正式许可的管线，请精简此类信息

对于尚未获得主管部门以单臂试验结果申请上市正式许可的管线，发行人已对招股说明书中此类信息进行修改或删除，主要如下：

(1)“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“(二)主要产品情况”关于重要里程碑和后续开发计划等内容中下一研发阶段为“关键性临床试验”的，发行人已将其修改为“IIb期临床试验”或“II期临床试验”。

(2)精简对于未来与CDE沟通以单臂试验结果申请上市的相关信息，具体如下：

序号	招股说明书原披露章节	精简前表述	精简后表述
1	“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（一）主营业务情况”和“（二）主要产品情况”	BEBT-109 已处于 II 期临床试验阶段，适应症为 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌，公司计划与 CDE 沟通并有望获得依据 II 期单臂临床试验结果提交附条件上市申请的许可。	BEBT-109 已处于 II 期临床试验阶段，适应症为 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌。
		BEBT-109 正在开展治疗 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌的 II 期临床试验，公司计划与 CDE 沟通并有望获得依据 II 期单臂临床试验结果提交附条件上市申请的许可。	公司计划将 BEBT-109 正在进行治疗 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌的 IIa 期临床试验推进至相应的 IIb 期临床试验阶段。
2	“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（二）主要产品情况”	由于 BEBT-908 在其它血液瘤中均为针对复发或难治性患者的末线治疗适应症，公司后续将针对每项血液瘤适应症的临床试验与 CDE 进行沟通，并预计与 r/r DLBCL 适应症类似，有较大可能性获得 CDE 同意以 II 期单臂试验结果为依据申请附条件上市的意见。	同时，公司计划将 BEBT-908 正在进行的其他血液瘤适应症的 IIa 期临床试验推进至相应的 IIb 期临床试验阶段。
3	“第六节 业务与技术”之“七、发行人的核心技术与研发情况”之“（一）核心技术情况”	BEBT-109 针对未被满足治疗需求的 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，已处于 II 期临床试验阶段，有望与 CDE 沟通并依据 II 期单臂临床试验结果提交附条件上市申请。	BEBT-109 针对未被满足治疗需求的 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，已处于 II 期临床试验阶段。
4	“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“三、公司发展目标与战略规划”之“（二）未来三年具体发展目标”	BEBT-109 已进入 II 期临床试验阶段，适应症为 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌，公司计划与 CDE 沟通并有望获得依据 II 期单臂临床试验结果提交附条件上市申请的许可。	BEBT-109 已处于 II 期临床试验阶段，适应症为 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌。

## 二、发行人的说明

（一）就适应症 1 与主管部门在试验人群、有效性和安全性等方面达成的共识情况，目前已入组人群和已有临床试验数据，与外部数据的比较情况，是否存在不符合共识或导致其不再符合突破性疗法要求的情形

1、就适应症 1 与主管部门在试验人群、有效性和安全性等方面达成的共识情况

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，在试验人群、有效性和安全性等方面达成的共识情况如下：

项目	具体沟通问题	CDE 答复情况
试验人群	关于难治复发人群定义是否合理	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、预处理方案和移植土维持治疗属一个治疗线
有效性	关键单臂试验有效性评估的终点指标选择的制订计划为：（1）主要指标：客观缓解率（ORR），包括部分缓解（PR）和完全缓解（CR）；（2）次要指标：疾病控制率（DCR）和缓解持续时间（DOR）以及无进展生存期（PFS）	同意以 ORR 为主要终点。次要终点至少还应包括 OS
	关键单臂试验有效性评估的评估标准和访视计划制订为：（1）评估标准：用 Lugano 2014 疗效评价标准；（2）访视计划：最后 1 例出现客观应答受试者观察至少 4 个给药周期作为单臂试验支持上市的有效性评价时间，后续受试者的治疗和观察继续进行，以获取 PFS 和 OS 等数据。	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
	关键单臂试验以 ORR 为有效性评估的统计分析假设计划设定为：应答阈值为 15%，目标应答为 29%，单侧 $\alpha=0.025$ ，Power=80%。是否可满足附条件批准上市的要求	BEBT-908 定位人群与 Selinexor 所开展 SADAL 研究（既往接受过 $\geq 2$ 种免疫化学疗法且不适合包括 CAR-T 细胞疗法在内的移植治疗）有所不同。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 <sup>12</sup> 下限高于 20%，并以此计算样本量
	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	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

<sup>12</sup>95% 置信区间，95% Confidence Interval (95%CI)，统计学参数，指按 95% 概率估计总体参数所在的范围（估计区间）。在统计学中，一个概率样本的置信区间是对这个样本的某个总体参数的区间估计，是分别以统计量的置信上限和置信下限为上下界构成的区间。以 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIa 期试验有效性数据结果为例，客观缓解率（ORR）为 50%（95%CI：31.30%-68.70%），95% 置信区间下限为 31.30%。

项目	具体沟通问题	CDE 答复情况
	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	
安全性	CDE 其他建议公司关注的问题	1) 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; 2) 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

## 2、目前已入组人群

临床试验每个受试者的研究过程一般包括筛选期、治疗期和治疗后随访期。在完成筛选期所有筛选评估、确定满足所有入排标准后, 受试者入组接受药物治疗。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。目前 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 II 期单臂关键性临床试验已入组受试者按照 CDE 认可的入组标准执行, 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 BEBT-908 的治疗。BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 II 期单臂关键性临床试验的主要入排标准、主要疗效终点、次要终点等试验方案设计详细情况参见本题第一部分回复之“(二) 核心产品目前正在进行的临床试验的方案设计和进展情况, 包括主要入排标准、主要疗效终点、次要终点、治疗方式、样本量和统计假设等, 试验入组进展、预计完成入组时间、已取得的试验数据/结果(如有)、预计完成试验时间和上市时间等, 与主管部门沟通的情况等”。

BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 II 期单臂关键性临床试验已入组人群不存在不符合与主管部门达成的共识的情形。

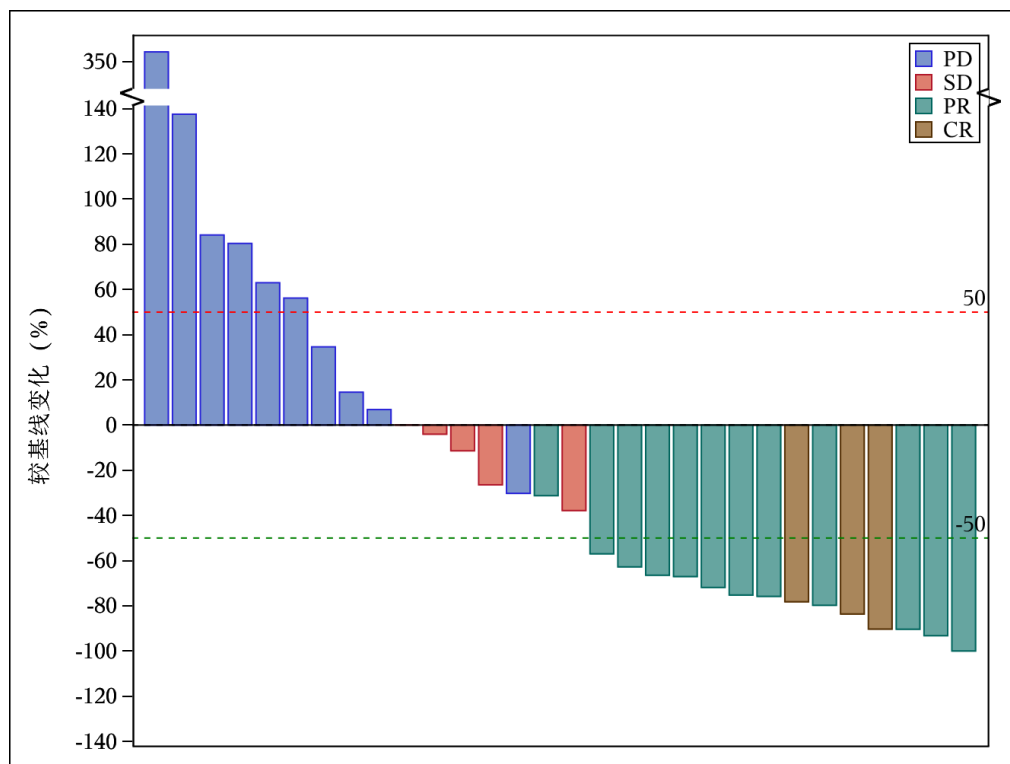
## 3、目前已有临床试验数据

### (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。



数据来源：IIa 期试验所有受试者的 SPD（肿瘤最大长径乘以与之垂直的最长径）相对基线期的变化情况（独立影像学）（FAS）；

注：LUGANO 2014 疗效评价标准包含影像学缓解（CT/MRI 评效）和代谢缓解（PET/CT 评效）。IIa 期试验中，14 例受试者的 SPD 相对基线期缩小至少 50%，另有 1 例受试者经 PET/CT 评价疗效认定为 PR，因此，合计 15 例受试者达到肿瘤缓解。

## 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。截至目前，仍有部分受试者待进行进一步疗效评估。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，公司目前正在与 CDE 沟通剔除部分受疫情影响的受试者，待与 CDE 沟通达成共识后，将对 IIb 期试验有效性数据等进行进一步分析。

结合上述 BEBT-908 已有临床试验数据，不存在不符合与主管部门达成的共识的情形。

#### 4、与外部数据的比较情况

目前，DLBCL 的诊疗路径<sup>13</sup>，一线治疗以 R-CHOP 方案<sup>14</sup>为核心<sup>15</sup>，针对 r/r DLBCL 尚无标准的三线及以上治疗方案，国内获批用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的药物为复星凯特引进的阿基仑赛注射液（Yescarta）和药明巨诺的瑞基奥仑赛注射液，均为 CAR-T 疗法，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。国外获批用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的药物除 CAR-T 疗法外，还包括小分子靶向药物 Selinexor（XPOVIO，一种核输出抑制剂）和抗体偶联药物（Antibody Drug Conjugate, ADC）维博妥珠单抗（POLIVY）。

BEBT-908 与国内外已获批用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的药物的比较情况如下：

---

<sup>13</sup> 根据美国 NCCN 2022 年 DLBCL 指南；《CSCO 淋巴瘤诊疗指南》，国家卫生健康委《淋巴瘤诊疗指南（2022 年版）》。

<sup>14</sup> R-CHOP 方案为利妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松。

<sup>15</sup> 2022 年 5 月，罗氏的 POLIVY 在欧洲获批与 R-CHP（利妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素、泼尼松）联合用于 DLBCL 的一线治疗，该适应症尚未在美国和中国获批。

药物名称	公司名称	入组人群	有效性数据	安全性数据	年治疗费用	国内是否获批
阿基仑赛注射液	复星凯特	国外: 77%接受过 2 线和 2 线以上治疗, 23%接受过 1 线或 1 线后接受过自体干细胞移植; 国内: 88%为 2 线或更后线治疗后难治, 4%为原发难治, 8%为自体造血干细胞移植后复发	国外: 客观缓解率为 (ORR) 72% (95%CI: 62%-81%); 国内: 客观缓解率为 (ORR) 79% (95%CI: 58%-93%)	国外: 最常见 (发生率 ≥10%) 的 3 级或以上不良反应包括中性粒细胞计数降低 (80%)、白细胞计数降低 (45%)、贫血 (45%)、血小板计数降低 (40%)、发热性中性粒细胞减少症 (31%)、脑病 (29%)、低磷酸血症 (19%)、发热 (16%)、未明确病原体感染 (16%)、低血压 (15%)、尿酸升高 (15%)、肝功能异常 (13%)、细胞因子释放综合征 (13%)、丙氨酸氨基转移酶升高 (12%)、低钠血症 (11%)、缺氧 (11%)、天冬氨酸转氨酶升高 (10%); 国内: 最常见 (发生率 ≥10%) 的 3 级或以上不良反应包括中性粒细胞计数降低 (67%)、白细胞计数降低 (63%)、发热 (46%)、血小板计数降低 (25%)、贫血 (21%)、低磷酸血症 (17%)、低钾血症 (13%)、及肝功能异常 (13%)	120 万元 (国内单次治疗费用)	是
瑞基奥仑赛注射液	药明巨诺	国外: 接受过 1-4 线治疗, 其中 59%接受过桥接治疗 国内: 经过 ≥2 线治疗的复发/难治患者	国外: 客观缓解率为 (ORR) 73% (95%CI: 66.8%-78.0%); 国内: 客观缓解率为 (ORR) 75.9% (95%CI: 62.8%-86.1%)	国外: 最常见 (发生率 ≥10%) 的 3 级或以上的药物不良反应包括中性粒细胞减少 (60%)、贫血 (38%) 和血小板减少 (27%); 国内: 最常见 (发生率 ≥10%) 的 3 级或以上的药物不良反应包括中性粒细胞减少症 (40.7%)、白细胞减少症 (23.8%)、血小板减少症 (11.9%)	129 万元 (国内单次治疗费用)	是 <sup>注</sup>
Selinexor (XPOVIO)	Karyopharm Therapeutics	接受过 2-5 线 (其中 2 线占 63%, 3 线占 24%) 系统治疗患者	客观缓解率 (ORR) 为 29% (95%CI: 22%-38%)	最常见 (发生率 ≥10%) 的 3 级或以上的药物不良反应包括: 血小板计数减少 (49%), 淋巴细胞计数减少 (37%), 中性粒细胞计数减少 (31%), 血红蛋白减少 (25%), 钠减少 (16%), 磷酸盐减少 (11%)	64 万美元	否
维博妥珠单抗	基因泰克	至少 1 种先前方案后复发或难治性患者	客观缓解率 (ORR) 为 63%	最常见 (发生率 ≥10%) 的 3 级或以上的药物不良反应包括: 中性粒细胞减少症 (42%), 血小板减少症 (40%),	10.4 万美元 (一个疗程)	否

药物名称	公司名称	入组人群	有效性数据	安全性数据	年治疗费用	国内是否获批
(POLIVY)			(95%CI: 46%-77%)	贫血 (24%), 肺炎 (16), 淋巴细胞减少症 (13%)	治疗费用)	
BEBT-908	必贝特	经过至少 2 种系统治疗后难治或复发患者	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%)	上市后参考相似靶点创新药的定价水平以及可比小分子抗肿瘤创新药的医保谈判价格水平进行定价	否

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、阿基仑赛注射液数据来源为阿基仑赛注射液说明书以及 Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377:2531-2544.;

3、瑞基奥仑赛注射液数据来源为瑞基奥仑赛注射液说明书; 瑞基奥仑赛注射液是药明巨诺在美国巨诺医疗的 Breyanzi 的基础上, 自主开发的 CAR-T 疗法产品。国外临床试验数据为 Breyanzi 的 TRANSCEND NHL 001 临床试验数据, 数据来源为 Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 2020; 396:839-852.;

4、Selinexor (XPOVIO) 数据来源为 FDA 官网, 弗若斯特沙利文分析;

5、维博妥珠单抗 (POLIVY) 数据来源为 FDA 官网, 弗若斯特沙利文分析。



CAR-T 疗法阿基仑赛注射液、瑞基奥仑赛注射液国内外治疗 r/r DLBCL 的 ORR 高于 70%，但其入组人群包含仅接受过 1 线治疗的患者，而公司 BEBT-908 入组人群均为经过至少 2 种系统治疗后难治或复发患者。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。由于治疗费用昂贵、治疗流程复杂等因素，药物的可及性低，CAR-T 疗法的广泛应用还需要一定的时间。BEBT-908 为小分子靶向药物，在药物可及性等方面，与 CAR-T 疗法相比更具优势，且 IIa 期临床研究结果显示，BEBT-908 治疗 r/r DLBCL 的 ORR 为 50.0%，安全性良好。由于在既往经 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。

与国外获批的小分子靶向药物 Selinexor 相比，有效性方面，BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的客观缓解率（ORR）为 50%，高于 Selinexor 的 29%；安全性方面，BEBT-908 的非血液系统毒副作用更低，尽管血小板计数降低的发生率比 Selinexor 高，但其可在用药周期中自行恢复或经药物干预后恢复。

与国外获批的 ADC 药物维博妥珠单抗相比，有效性方面，BEBT-908 单药针对 r/r DLBCL 的 ORR（50.0%）虽低于维博妥珠单抗联合苯达莫司汀和利妥昔单抗三药联合治疗的 ORR（63%），但维博妥珠单抗入组人群为至少一种先前方案后复发或难治性患者，BEBT-908 入组人群均为经过至少 2 种系统治疗后难治或复发患者。

针对三线及以上治疗 r/r DLBCL 适应症，国内在研的处于临床研究阶段的 PI3K 抑制剂或 HDAC 抑制剂仅有徐诺药业的阿贝司他（一种 HDAC 抑制剂），针对 r/r DLBCL 的有效性、安全性等方面的数据简要对比如下：

药物名称	公司名称	有效性数据	安全性数据
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%）
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%）

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., Veza, 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>)

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。

与国内在研的阿贝司他相比，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 31%，BEBT-908 和阿贝司他 ORR 的 95% 置信区间下限分别为 31.30% 和 11%。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，可在治疗周期中自愈或经药物干预后恢复。

结合上述 BEBT-908 与外部数据的比较情况，不存在不符合与主管部门达成的共识的情形。

#### 5、不存在不符合共识或导致其不再符合突破性疗法要求的情形

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。公司向 CDE 申请纳入突破性治疗药物程序的理由主要如下：

申请理由及 BEBT-908 相关情形简要总结	目前是否仍符合
BEBT-908 拟用于治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (r/r DLBCL)，符合用于治疗严重危及生命，且尚无有效防治手段，或者与现有治疗手段相比有明显临床优势的情形。	是
BEBT-908 有效治疗 r/r DLBCL 的临床证据：I 期临床试验和 IIa 期临床试验数据显示 BEBT-908 对 r/r DLBCL 具有良好的疗效，且安全性良好、可控。	是
与现有治疗手段的比较情况：与国内和国外已经获批的 CAR-T 疗法，以及国外已经获批的小分子药物等相比，BEBT-908 在药物可及性、安全性或有效性等方面具备优势。	是

结合公司向 CDE 申请纳入突破性治疗药物程序的理由、BEBT-908 的目标患者人群、已有临床试验数据和与外部数据的比较情况，BEBT-908 目前不存在导致其不再符合突破性疗法要求的情形。

综上，结合目前已入组人群和已有临床试验数据，与外部数据的比较情况，BEBT-908 不存在不符合共识或导致其不再符合突破性疗法要求的情形。

(二) 结合前期研究数据、相关指导原则规定,说明适应症 2 和适应症 5 以 II 期试验申请上市的可行性,与主管部门就该等问题的沟通情况;

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)》等,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的肿瘤)”等,由于治疗需求极为急迫,可以考虑采用单臂试验(SAT),使无药可治的晚期恶性肿瘤患者,更早地接受到潜在的有效治疗。

适应症 2 方面,BEBT-908 针对 r/r PTCL 的目标患者人群为经过至少一次全身系统性治疗失败或不能耐受的和/或目前尚无有效标准治疗的复发/难治患者,BEBT-908 针对复发或难治性 FL、CLL/SLL、LPL/WM 和 MZL 的目标患者人群为既往接受过二种或二种以上方案的全身系统治疗的复发或难治者,上述目标患者人群均缺乏标准治疗手段,属于“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的肿瘤)”。上述两项试验均处于 IIa 期,目前仍处于受试者招募中,尚无有效性数据等临床试验数据,将在完成约 20-30 例受试者入组治疗后,进行中期分析,根据中期分析结果决定是否在后期入排标准中增加淋巴瘤相关基因及蛋白标志物分型,同时分析既往接受 PI3K 或 HDAC 抑制剂治疗受试者的疗效数据,以明确关键性注册研究设计的入排标准。II 期研究的总样本量暂定每组的 90-130 例左右,可能根据中期分析结果及与 CDE 沟通调整样本量,以满足附条件上市的统计数据要求。

适应症 5 方面,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目标患者人群为经过至少一种系统化疗失败或对化疗不耐受,且未接受过第 3 代 EGFR TKI 治疗或接受过第 3 代 EGFR TKI ≤ 常规剂量治疗后出现疾病进展的 EGFR 20 外显子插入突变 NSCLC 患者。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,经过一种系统治疗进展后无标准治疗。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,符合单臂试验的适用情形,目前处于 IIa 期,仍处于受试者招募中,尚无有效性数据等临床试验数据,将根据中期研究结果与 CDE 沟通依据 II 期单臂临床试验结果提交附条件上市申请。

综上，适应症 2 和适应症 5 的目标患者人群均缺乏标准治疗手段，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》《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）》中规定的采用单臂试验支持药物上市的关键临床试验适用情形，目前均处于 IIa 期，仍处于受试者招募中，尚无有效性数据等临床试验数据，公司计划根据相应的 IIa 期临床试验中期研究结果与 CDE 沟通依据 II 期单臂临床试验结果提交附条件上市申请。

**（三）适应症 2 是否需要针对各亚型分别开展临床试验和申报上市，某一亚型临床试验或上市申请不及预期对其他亚型的影响；**

适应症 2 包含 BEBT-908 针对 r/r PTCL 和 BEBT-908 针对复发或难治性 FL、CLL/SLL、LPL/WM 和 MZL 的 2 项 II 期临床试验，目前均处于 IIa 期，将在完成约 20-30 例受试者入组治疗后，进行中期分析，根据中期分析结果决定是否在后期入排标准中增加淋巴瘤相关基因及蛋白标志物分型，同时分析既往接受 PI3K 或 HDAC 抑制剂治疗受试者的疗效数据，以明确关键性注册研究设计的入排标准。IIb 期样本量暂定每组的 70-100 例，可能根据中期分析结果及与 CDE 沟通调整样本量，以满足附条件上市的统计数据要求。

BEBT-908 针对复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤为单独的一项 II 期临床试验，单独开展临床试验和申报上市。

BEBT-908 针对复发或难治性 FL、CLL/SLL、LPL/WM 和 MZL 为一项 II 期临床试验，目前试验方案设计为 IIa 期分 FL 组、CLL/SLL 组、LPL/WM 组和 MZL 组 4 个亚型队列，将根据 IIa 期受试者实际入组情况和中期分析结果并与 CDE 沟通，以推进某一亚型或某些亚型的 IIb 期临床试验（若 IIa 期中期分析结果显示对某一亚型或某些亚型有效）。单独某一亚型受试者入组或临床试验结果不及预期，可在后续的临床试验中不纳入该亚型。因此，单独某一亚型临床试验或上市申请不及预期不会对其他亚型临床试验或上市申请产生影响。

(四) 针对适应症 5, 目前已有相同适应症、作用机制的两款药物处于 NDA 和关键试验阶段, 适应症 5 仍有望以 II 期单臂试验获批上市的依据, 是否需开展 III 期对照试验;

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, 与目前国内相同适应症、作用机制, 处于 NDA 或关键试验阶段的两款药物比较情况如下:

公司	药物名称	中国最高研发状态	主要入排标准 <sup>注</sup>
武田制药	TAK-788	NDA	主要入排标准: 必须至少接受过局部晚期或转移性疾病的 1 线治疗并且不超过 2 种局部晚期或转移性疾病全身抗癌化疗方案的治疗。允许入组接受过 EGFR TKI 既往治疗的患者, 但在既往 TKI 治疗期间被研究者或治疗医师评价为客观缓解并随后进展的患者除外。
迪哲医药	DZD-9008	II 期	主要入组标准: 需要针对局部晚期或转移性的非小细胞肺癌接受过至少一线但不超过三线的系统性治疗 (需其中任意一线含铂化疗后进展或不能耐受); 主要排除标准: 既往/合并治疗: 1) 曾接受过 Poziotinib、Mobocertinib (TAK-788)、CLN-081、BDTX-189、伏美替尼或其他 EGFR/HER2 20 号外显子插入突变抑制剂; 2) 既往使用吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、奥西替尼、阿法替尼、达可替尼、阿美替尼、Lazertinib 等 1-3 代 EGFR 抑制剂且治疗中出现过客观缓解 (PR 或 CR)
必贝特	BEB T-109	II 期	主要入组标准: 队列 1 经过至少一种系统化疗 (定义为经过至少一种含铂化疗方案或其他化疗方案) 失败或对化疗不耐受, 且未接受过第 3 代 EGFR TKI 治疗的 NSCLC 患者; 队列 2 经过至少一种系统化疗失败或对化疗不耐受, 且接受过第 3 代 EGFR TKI ≤ 常规剂量 (奥希替尼 80mg/次/天, 或伏美替尼 80mg/次/天, 或阿美替尼 110mg/次/天等) 治疗后出现疾病进展的 NSCLC 患者; 主要排除标准: 既往接受过针对 EGFR 20 外显子插入突变的药物, 如 Poziotinib、tarloxotinib、TAK788、JNJ-61186372、CLN-081、高剂量第 3 代 EGFR TKI (奥希替尼 >80mg/次/天, 或伏美替尼 >80mg/次/天, 或阿美替尼 >110mg/次/天) 等

注: 武田制药的 TAK-788、迪哲医药的 DZD-9008 临床试验主要入排标准信息来自于 CDE 药物临床试验登记与信息公示平台; 公司 BEBT-109 临床试验主要入排标准信息来自于临床试验方案。

从上表可以看出, 武田制药的 TAK-788、迪哲医药的 DZD-9008 和发行人的 BEBT-109 均为针对接受过至少 1 线治疗的患者, 治疗线数均为二线及以上, 各家公司基于自身的临床开发策略, 在设定主要入排标准时, 针对受试者既往接受 EGFR TKI 治疗的标准有所差异, 但均为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。

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<sup>16</sup>。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。

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，虽然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，但截至目前，国内尚未有同类药物获批上市。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，因此，仍有望以 II 期单臂试验获批上市。

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，二线化疗的 ORR 约为 17.1%<sup>17</sup>。2021 年 9 月，美国 FDA 有条件批准武田制药的 Mobocertinib（TAK-788，一种 EGFR-TKI）用于治疗 EGFR 20 号外显子插入突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌，其 ORR 为 28%（95%CI: 20%-37%）<sup>18</sup>。

目前，公司 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 IIa 期临床试验阶段，IIa 期试验共 2 个队列，截至 2022 年 8 月 31 日，队列 1 已入组 2 例受试者，目前 IIa 期试验仍处于受试者招募中，尚无有效性数据等临床试验数据。公司预计于 2022 年四季度完成 IIa 期队列 1 或队列 2

---

<sup>16</sup>A, 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.

<sup>17</sup>A, 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.

<sup>18</sup>Caicun Zhou, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial .JAMA Oncol. 2021 Oct 14;e214761.doi:10.1001/jamaoncol.2021.4761.

任一队列约 20-30 例受试者入组，预计于 2023 年二季度（约 4 月份）完成 IIa 期中期分析结果，并与 CDE 沟通依据 II 期单臂临床试验结果提交附条件上市申请。公司将根据 IIa 期临床试验中期研究结果，并参考二线化疗和国外获批的 Mobocertinib 的有效性数据等，与 CDE 沟通 II 期单臂临床试验主要疗效终点要求等临床试验方案的关键设计要点。若获得 CDE 同意依据 II 期单臂临床试验结果提交附条件上市申请，则无需开展 III 期对照试验以支持上市申请。

（五）适应症 3 和适应症 4 均针对 HR+/HER2-晚期乳腺癌，两个适应症的区别和联系，适应症 3 需开展 III 期临床试验的原因；

适应症 3 为 BEBT-209 联合氟维司群治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌，适应症 4 为 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，两项适应症正在开展的临床试验比较情况如下：

适应症	研发进度	试验设计要点	目标患者人群/主要入排标准
BEBT-209 联合氟维司群治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌	III 期临床试验	多中心、随机、对照、双盲的 III 期临床研究，评价 BEBT-209 联合氟维司群的有效性和安全性	既往接受内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-局部晚期或晚期转移性乳腺癌患者； 主要入组标准：1) 既往内分泌治疗需满足以下条件之一：辅助内分泌治疗（AI 或 TAM）中或停用后 12 个月内进展；首次复发/转移内分泌治疗期间或停用后 1 个月内进展；2) 复发或转移阶段患者允许不超过 1 线化学治疗； 主要排除标准：1) 经研究者判断不适合接受内分泌治疗者；2) 既往接受氟维司群、依维莫司或 CDK4/6 抑制剂药物治疗
BEBT-209 联合 BEBT-908 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	Ib/II 期临床试验	多中心、开放性、两阶段的 Ib/II 期临床研究，评价 BEBT-908 联合 BEBT-209 或 BEBT-908 单药或 BEBT-209 单药和依西美坦，BEBT-908 联合 BEBT-209 和氟维司群治疗的安全性、有效性、药代动力学特征和相应生物标志物的药效学意义	CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者； 主要入组标准：1) 晚期复发或转移性乳腺癌患者既往接受过 2 线内分泌治疗后疾病进展，其中有 1 线为 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后进展；2) 晚期复发或转移性乳腺癌患者可以接受 ≤1 线系统性化疗药物治疗； 主要排除标准：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、HDAC 抑制剂（不排除 HDAC 抑制剂西达本胺治疗不能耐受者）治疗者

BEBT-209 是公司自主研发的一种 CDK4 高选择性的 CDK4/6 抑制剂，截至 2022 年 5 月 31 日，BEBT-209 联合氟维司群治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的 Ib/II

期试验结果显示，BEBT-209 75mg BID 剂量组 ORR 达 55%，中位无进展生存期（mPFS）为 11.9 个月，且 35% 的患者仍在治疗中，mPFS 预计将进一步延长。与全球已获批用于二线及以上治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的药物相比，在 PALOMA-3<sup>19</sup> 研究中，哌柏西利的 ORR 和 mPFS 分别为 24.6% 和 9.5 个月（安慰剂组分别为 10.9% 和 4.6 个月）<sup>20</sup>；在 MONARCH 2<sup>21</sup> 研究中，阿贝西利的 ORR 和 mPFS 分别为 35.2% 和 16.4 个月（安慰剂组分别为 16.1% 和 9.3 个月）<sup>22</sup>；在 DAWNA-1<sup>23</sup> 研究中，达尔西利的 ORR 和 mPFS 分别为 27.0% 和 15.7 个月（安慰剂组分别为 20.0% 和 7.2 个月）<sup>24</sup>。非头对头研究结果比较来看，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。

### 1、适应症 3 需开展 III 期临床试验的原因

HR+/HER2-乳腺癌已有一线或二线的标准治疗方案，因此，BEBT-209 联合氟维司群治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌不符合《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》《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）》中单臂试验支持上市的适用情形，需开展随机对照试验。经与 CDE 沟通，2021 年 12 月 CDE 认可公司 BEBT-209 联合氟维司群治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的 III 期临床试验研究方案的关键设计要点，同意开展 III 期关键性临床试验。

### 2、适应症 4 和适应症 3 的区别和联系

适应症 3 的目标患者人群为既往接受内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-局部晚期或晚期转移性乳腺癌患者；适应症 4 的目标患者人群为 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者，主要入组标准：1）晚期复发或转移性乳腺癌患者既往接受过 2 线内分泌治疗后疾病进展，其中有 1 线

---

<sup>19</sup> 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；

<sup>20</sup> 数据来源：FDA 官网，<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/palbociclib-ibrance>；

<sup>21</sup> MONARCH 2 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验，共入组 669 例 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者，按 2:1 比例随机接受阿贝西利+氟维司群或安慰剂+氟维司群治疗；

<sup>22</sup> 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）；

<sup>23</sup> DAWNA-1 研究是一项多中心、随机、对照、双盲 III 期临床研究，共入组 361 名内分泌治疗耐药的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者，按 2:1 比例随机接受达尔西利+氟维司群组或安慰剂+氟维司群组；

<sup>24</sup> 达尔西利数据来源为 Dapiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial. Nature Medicine.



为 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗进展；2) 晚期复发或转移性乳腺癌患者可以接受≤1 线系统性化疗药治疗。适应症 3 与适应症 4 的治疗线数不同，适应症 3 为二线及以上，适应症 4 为三线及以上。适应症 3 的目标患者人群在接受适应症 3 的治疗方案治疗后疾病进展的，可成为适应症 4 的目标患者人群。

#### (六) 适应症 4 和适应症 6 拟开展的关键临床是 II 期试验还是 III 期试验；

适应症 4 为 BEBT-209 联合 BEBT-908 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，适应症 6 为 BEBT-109 联合 BEBT-908 治疗第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌，目前均处于 Ib/II 期临床试验阶段，两项适应症拟开展的关键临床试验预计为 II 期临床试验，原因如下：

乳腺癌已在 2020 年成为全球第一大新发癌症，在乳腺癌分子分型中，HR+/HER2-乳腺癌患者比例在 70%-75%之间，随着 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗成为 HR+/HER2-晚期乳腺癌一线或二线的标准治疗方案，CDK4/6 抑制剂的耐药性已成为当前经 CDK4/6 抑制剂治疗的晚期乳腺癌患者疾病进展甚至死亡的重要原因，随着 CDK4/6 抑制剂的广泛应用，克服 CDK4/6 抑制剂耐药将成为临床亟待解决的主要问题。目前，公司正在开展的 BEBT-209 联合 BEBT-908 和依西美坦或氟维司群治疗 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌的临床试验有望填补相应的空白。

在世界范围内，肺癌是发病率和病死率均排名前列的恶性肿瘤。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）为 EGFR 敏感突变晚期非小细胞肺癌患者的一线治疗用药。尽管以奥西替尼为代表的第三代 EGFR-TKI 在一线和二线治疗 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌疗效显著，但患者不可避免地会产生耐药，除了化疗和某些个体的局部疗法，迄今没有其他明确的治疗选择，经第三代 EGFR 抑制剂治疗耐药后疾病进展的患者无有效标准治疗方案。随着第三代 EGFR 抑制剂用于治疗非小细胞肺癌的一、二线治疗方案广泛运用，一线和二线 EGFR-TKI 治疗疾病进展是非小细胞肺癌患者死亡的关键原因，克服第三代 EGFR-TKI 耐药是一个亟待解决的问题。目前，公司正在开展的 BEBT-109 联合 BEBT-908 治疗经第三代 EGFR-TKI 治疗后疾病进展的晚期非小细胞肺癌的临床试验有望填补相应的空白。

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）》，对于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的肿瘤）患者，由于治疗需求极为急迫，可以考虑采用单臂试验（SAT），使无药可治的晚期恶性肿瘤患者，更早地接受到潜在的有效治疗。原则上，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。如果联合用药的有效性非常突出，且申请人可以提供充分、可靠的析因分析时，申请人可以与监管机构沟通联合用药采用单臂试验支持上市。目前，CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌和第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌均无有效治疗选择。

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原发性耐药及继发性耐药机理，针对这类靶向药耐药的异质性和复杂性，凭借对 PI3K 激酶信号通路和 HDAC 表观遗传调控的深入研究，深知两者协同作用能广泛地抑制血液肿瘤及实体瘤增殖。大量的实验证据表明，近年来涌现的抗肿瘤靶向药如 CDK4/6 抑制剂、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，因此，联合 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，公司创造性地开发均处于临床阶段的核心产品 BEBT-908 和 BEBT-209、BEBT-109 联合用药，并获得 CDE 同意开展 Ib/II 期临床试验。

综上，适应症 4 和适应症 6 均为针对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的肿瘤），符合采用单臂试验支持药物上市的关键临床试验适用情形。两项适应症目前均处于 Ib/II 期临床试验阶段，仍处于受试者招募中，尚无有效性数据等临床试验数据，公司计划根据中期研究结果与 CDE 沟通开展附条件上市的 II 期单臂临床试验。

**（七）可能影响临床试验达不到预期目标或无法按预期时间完成的主要风险因素，公司核心产品临床试验目前是否存在上述风险。**

可能影响临床试验达不到预期目标或无法按预期时间完成的主要风险因素包括临床试验数据结果不达预期、临床试验患者招募困难、竞争对手同期开展类似临床试验、第三方委托机构履约未达预期、药物及候选药物发生不良事件、自

然灾害或公共卫生流行病（例如新冠肺炎疫情）、公司营运资金不足等。

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（一）新药研发相关风险”中补充披露如下内容：

“

1、发行人在研产品临床试验进展不及预期的风险

新药研发临床试验进展受到多重因素的共同影响，包括但不限于主管部门审批、临床试验机构数量及内部审批、患者招募情况、临床试验方案的制定与执行、与外部第三方机构的合作、数据处理及统计分析、与监管机构沟通等。截至本招股说明书签署日，公司研发管线拥有 6 个自主研发的创新药核心产品已处于临床试验阶段或即将启动临床试验，且随着处于临床前研究阶段产品及临床阶段产品研发进程的推进，公司预计将在未来三年内有多产品适应症进入临床研究阶段。公司临床试验在招募患者和确定临床试验机构时，可能因入组患者的人数、界定资格标准、竞争对手同期开展类似临床试验等因素而遇到困难，从而阻碍临床试验的如期完成。公司在临床试验进展过程中可能遇到多种不可预见事件从而推迟临床进度，包括临床试验所需受试者比预期更多、不可预见的安全性问题或不良反应、监管机构要求修改临床试验方案、出现不明确或不具确定性的中期结果等。上述因素所导致的临床试验进度推迟可能使公司的临床开发成本增加、在研产品晚于竞品上市等不利后果，从而对公司业务造成不利影响。

2、发行人核心产品临床试验结果不及预期的风险

创新药的研发具有高投入、长周期及高风险的特点。行业实践表明，即使某些候选药物在临床前研究及初期临床试验阶段取得进展，但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，甚至直接导致项目失败。发行人无法保证任何临床前研究以及早期临床研究数据能够预测候选药物的临床结果。截至本招股说明书签署日，公司尚未获得核心产品完整的临床试验结果，若发行人的临床试验数据结果不能达到预期，发行人将可能放弃临床试验的后续研发工作，将使得发行人对该产品的前期研发投入无法收回，发行人未来的盈利能力也将受到不利影响。

……

#### 4、公司核心产品以单臂试验结果申请附条件上市的相关风险

公司核心产品 BEBT-908 治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤已于 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，但能否获得附条件批准仍然取决于 II 期单臂关键性临床试验的结果，存在一定的不确定性。因此，公司核心产品 BEBT-908 治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤存在由于 II 期单臂关键性临床试验的结果不理想，进而无法获得药品监管机构通过附条件批准产品上市或导致产品上市时间推迟的风险。

同时，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 同意后也存在由于 II 期单臂关键性临床试验的结果不理想，进而无法获得药品监管机构通过附条件批准产品上市或导致产品上市时间推迟的风险。

此外，公司核心产品通过 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。公司产品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。

.....

#### 7、第三方委托研发风险

新药研发涉及的工作量较大、技术难度较高，发行人将部分非核心业务委托第三方服务机构合作完成。虽然发行人在筛选第三方机构时有较高的准入要求，且在委托研发合同中对第三方机构的权利义务有明确的约定，但发行人并不完全控制该等第三方机构的工作。若该等第三方机构出现合同履行未达预期或未能遵守监管规定等情形，发行人获得的临床前及临床数据在进度或质量上将受到不利影响，可能导致临床前研究或临床试验延长、延迟或终止，从而影响发行人药物研发项目的整体时间表。

”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”中披露如下内容：

“

(四) 如临床试验患者招募出现困难，临床开发活动可能因此出现延迟的风险

发行人临床试验能否及时完成，取决于发行人能否招募足够数量且直至临床试验结束一直接受试验的患者。发行人未来可能会存在临床试验患者招募方面的困难，其原因包括：患者人数规模、性质以及方案中定义的患者合格标准、来自其他公司的竞争、自然灾害或公共卫生流行病（例如新冠肺炎疫情）等。

发行人的临床试验可能与竞争对手在与发行人候选药物相同的治疗领域的候选药物的临床试验构成竞争，而该竞争将减少发行人招募患者的数量及类型，原因在于部分本会选择参加发行人试验的患者可能参加竞争对手开展的试验。由于合格临床研究人员及临床试验地点的数量有限，如发行人与部分竞争对手使用相同的临床试验地点进行临床试验，发行人在这些临床试验地区可招募的患者数量将减少。即使发行人能招募足够数量的患者，患者招募的延迟将可能导致成本增加，或可能影响计划的时间或结果，进而延迟或阻止该等试验的完成，并对发行人推动候选药物开发产生不利影响。

(五) 药物及候选药物可能发生不良事件的风险

发行人的药物及候选药物导致的不良事件可能导致发行人或监管机构中断、延迟或暂停临床试验，并可能导致更严格的说明书标签要求，或可能导致国家药监局或其他同类监管机构延迟或拒绝作出批准，或限制或撤回已作出的批准。处于临床试验阶段的在研产品的安全性及有效性尚未得到充分验证，因此临床试验受试者不可避免地面临一定程度的风险。如果因为公司在研产品的临床试验造成受试者损害，则可能导致公司被提起诉讼从而面临相关法律纠纷的风险。如果药物获批后的后续临床试验或患者用药过程中显示不良事件的严重程度或发生率较高且不可接受，发行人的临床试验可能会被暂停或终止，而上述监管机构可能要求发行人停止候选药物的进一步开发，或拒绝作出批准，或于批准后要求

发行人停止商业化，从而对发行人的持续盈利能力产生不利影响。

”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”中披露如下内容：

“

（七）新型冠状病毒肺炎疫情对发行人产生的经营风险

新型冠状病毒肺炎疫情仍在全球范围内蔓延，全球多数国家和地区的经济发展受到不同程度的影响。自 2021 年底以来，受国内部分地区新型冠状病毒疫情再次出现局部爆发的影响，全国各地均出台较为严格的疫情防控措施，各医院及研究者的工作在新型冠状病毒疫情期间受到一定影响，公司相关产品的临床研究在项目启动、受试者筛选入组、随访以及后期数据整理核查等方面受到一定程度的影响，上述情况对发行人推进临床试验进度带来了不利影响。若疫情在中国、澳大利亚等发行人已开展和拟开展临床试验的国家和地区持续蔓延，公司相关产品的临床研究在项目启动、受试者筛选入组等方面将会受到一定程度延迟，因此可能对发行人已开展和拟开展的临床试验造成不利影响。

”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“四、财务风险”中补充披露如下内容：

“

（一）营运资金不足的风险

在研药物产生销售收入前，公司需要在临床开发、市场推广等诸多方面投入大量资金。成功上市前，公司营运资金依赖于外部融资，如经营发展所需开支超过可获得的外部融资，将会对公司的资金状况造成压力。如公司无法在未来一定期间内取得盈利或筹措到足够资金以维持营运支出，公司将被迫推迟、削减或取消公司的部分研发项目，影响在研药品的**临床开发进展**、商业化进度，从而对公司业务前景、财务状况及经营业绩构成不利影响。

”

## 2.关于核心产品市场空间 and 商业化安排

根据招股说明书, 1) 发行人的研发管线主要用于末线治疗或替代可及性低、疗效不理想的治疗方案; 2) BEBT-908 拟用于治疗复发或难治型淋巴瘤的各类亚型, 目前 CAR-T 等新疗法已陆续研发用于淋巴瘤的治疗; BEBT-209 拟用于 HR+/HER2-乳腺癌的治疗, 目前针对类似适应症已有较多已上市和在研药品, BEBT-209 在研发进度上并不靠前; BEBT-109 拟用于 EGFR20 外显子突变和经第三代 EGFR 抑制剂治疗耐药后疾病进展的患者, 目标人群在肺小细胞癌患者占比较低; 3) 对于临床试验阶段使用的试验用药, 发行人均委托第三方 CDMO 公司完成。

请发行人披露: (1) 准确披露研发管线的目标患者人群和治疗线数, 目前主要布局末线治疗的考量因素, 对市场空间的影响, 后续扩展至初治患者或提升治疗线数的主要壁垒; (2) 以核心产品目标适应症和治疗线数为基准, 披露已上市和在研竞品情况, 包括但不限于名称、靶点、上市时间或临床进展、纳入医保情况及年治疗费用, 主要竞品的销售情况, 并阐述不同治疗方法的运用情况和市场格局; (3) 结合目标适应症治疗路径、患者初治后可能的疾病进展情况, 以及同一治疗位置已上市和在研药品情况, 说明核心产品的潜在临床需求以及相对竞品的优劣势。

请发行人说明: (1) 结合核心产品临床应用场景、适应症目标患者数量、市场竞争、渗透率、药品定价、医保支付等因素说明其市场空间; (2) 新药上市后商业化以及规模化生产安排, 并就其后续新药生产和销售准备情况进行充分的信息披露并作相应的风险揭示。

请保荐机构对发行人主要业务或产品市场空间大、商业化生产销售安排以及相关信息披露等进行审慎核查, 并发表明确意见。

**【回复】**

## 一、发行人的披露

(一) 准确披露研发管线的目标患者人群和治疗线数，目前主要布局末线治疗的考量因素，对市场空间的影响，后续扩展至初治患者或提升治疗线数的主要壁垒

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人在行业中的竞争地位”之“(一) 发行人的竞争劣势”之“1、发行人的竞争优势”之“(1) 发行人是一家专注以未满足临床需求驱动的创新型生物医药公司”中补充披露如下：

“

发行人的研发管线主要用于重大疾病的末线治疗或替代可及性低、疗效不理想的治疗方案，截至本招股说明书签署日，已处于临床试验阶段或即将启动临床试验的研发管线对应的目标患者人群和治疗线数具体情况如下：

管线代码	目标适应症	目标患者人群	治疗线数
BEBT-908	复发或难治性弥漫大B细胞淋巴瘤	经过至少2种系统治疗后难治或复发患者	三线及以上
	复发或难治性外周T细胞淋巴瘤	经过至少一次全身系统性治疗失败或不能耐受的和/或目前尚无有效标准治疗的复发/难治患者	二线及以上
	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	既往接受过二种或二种以上方案的全身系统治疗的复发或难治患者	三线及以上
	晚期实体瘤（单药、联合氟维司群、联合PD-1单抗）	BEBT-908 单药治疗组：标准治疗失败或缺乏有效治疗方法的晚期恶性实体肿瘤患者（不限瘤种） BEBT-908 联合氟维司群治疗组：经标准治疗失败的 HR+/HER2-的局部晚期或转移性绝经后女性和男性乳腺癌患者； BEBT-908 联合 PD-1 单抗治疗组：针对各瘤种分别设定条件	二线及以上
BEBT-209	HR+/HER2- 晚期乳腺癌（联合氟维司群）	既往接受内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-局部晚期或晚期转移性乳腺癌患者； 复发或转移阶段患者允许不超过1线化学治疗患者	二线及以上
	CDK4/6 抑制剂和内分泌	CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的	三线及以上



管线代码	目标适应症	目标患者人群	治疗线数
	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）	HR+/HER2-晚期乳腺癌患者； 晚期复发或转移性乳腺癌患者既往接受过2线内分泌治疗后疾病进展，其中有1线为CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗进展； 晚期复发或转移性乳腺癌患者可以接受≤1线系统性化疗药治疗；	
	晚期三阴性乳腺癌（联合化疗）	局部复发或转移三阴性乳腺癌（TNBC）确诊后，PD-L1阴性患者接受过1-2种系统治疗，PD-L1阳性患者接受过包括PD-1/PD-L1在内的1-2种系统治疗	二线及以上
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	经过至少一种系统化疗失败或对化疗不耐受，且未接受过第3代EGFR TKI治疗或接受过第3代EGFR TKI≤常规剂量治疗后出现疾病进展的EGFR 20外显子插入突变NSCLC患者	二线及以上
	第三代EGFR-TKI耐药的晚期非小细胞肺癌（联合 BEBT-908）	携带EGFR敏感突变，既往接受过一种第三代EGFR TKI治疗进展者（如果入组到队列3，还需要接受至少一种含铂化疗并且进展）	二线及以上
BEBT-260	P53突变的晚期实体瘤（单药或联合化疗）	经过标准治疗失败，P53突变的晚期实体瘤患者	二线及以上
BEBT-305	中重度斑块型银屑病	中重度斑块型银屑病患者	/
BEBT-503	糖尿病合并非酒精性脂肪性肝炎	2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者	/

药物上市的根本目的是解决患者的需求。以患者需求为核心，以临床价值为导向的药物研发已经成为行业内普遍共识。一线治疗一般是指肿瘤患者的首选或者标准疗法，而末线治疗用于经标准治疗方案治疗无效的患者，这部分患者存在最急迫的临床治疗需求。因此，肿瘤靶向药物的研发策略一般从末线治疗逐步推进至一线治疗。同时，对于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的肿瘤）患者，由于治疗需求极为急迫，国内外药品监管机构允许依据单臂试验（SAT）结果附条件上市，这种试验设计加速了临床试验进程，缩短了药品的上市时间，使无药可治的晚期恶性肿瘤患者更早地接受到潜在的有效治疗。基于上述原因，发行人目前抗肿瘤药物主要布局末线治疗，相关领域存在较大的未满足临床需求，具有良好的临床应用前景。

此外，联合用药是抗肿瘤药物的研发趋势。以单臂试验支持附条件批准末线治疗适应症后，在前一线采用与标准治疗联合的方式开展确证性研究，是较为常见的研发策略。通过末线治疗单臂试验获得有效性和安全性数据确证可以

临床获益的情形下，发行人将采用单药或联合标准治疗开展确证性研究，提升治疗线数或扩展至初治患者，获得更大的市场空间。该研发策略符合行业惯例，在有效性和安全性数据确证可以临床获益的前提下，即具备提升治疗线数或扩展至初治患者的可能性。

”

（二）以核心产品目标适应症和治疗线数为基准，披露已上市和在研竞品情况，包括但不限于名称、靶点、上市时间或临床进展、纳入医保情况及年治疗费用，主要竞品的销售情况，并阐述不同治疗方法的运用情况和市场格局；（三）结合目标适应症治疗路径、患者初治后可能的疾病进展情况，以及同一治疗位置已上市和在研药品情况，说明核心产品的潜在临床需求以及相对竞品的优劣势

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（二）主要产品情况”之“2、核心在研产品”之“（1）BEBT-908”之“4）BEBT-908 用于治疗血液肿瘤”中补充披露如下：

“

#### ① 临床需求概述

根据弗若斯特沙利文的分析，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（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 2030 年将达到 29.9 万人。目前，DLBCL 的诊疗路径，以 R-CHOP 方案<sup>25</sup>为核心，DLBCL 具有高度异质性及侵袭性，大约 30-40% 的患者会发展为复发或难治性（r/r DLBCL），且经过一段时间治疗后又易发生耐药。目前，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，存在未被满足的疾病治疗需求。

外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）约占 NHL 患病人数的 27.5%，2021 年中国 PTCL 患病人数为 14.9 万人，预期 2030 年将达到 20.1 万人。PTCL 异质性较强，绝大多数病理亚型的侵袭性较强，预后极差。大部分 PTCL 病理亚型的初诊患者会采取以 CHOP 化疗方案<sup>26</sup>为基础的综合治疗，其缓解率一般在 50%-65%。对于部分化

<sup>25</sup> R-CHOP 方案为利妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松。

<sup>26</sup> CHOP 化疗方案为环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松。

疗缓解后的患者，临床上可能还会采取造血干细胞移植以进一步巩固疗效。然而，PTCL 患者初治缓解后存在极高的复发风险，目前临床上尚缺乏对于复发难治性PTCL(r/r PTCL)的标准治疗手段，r/r PTCL 患者的3年总体生存率为21%-28%。因此，临床上亟需开发针对 r/r PTCL 的有效治疗方法。

滤泡性淋巴瘤 (FL) 约占 NHL 患病人数的 6.1%，2021 年中国 FL 患病人数为 3.3 万人，预期 2030 年将达到 4.5 万人。FL 极易复发，随着疾病进展，复发时间间隔越来越短，且随着每一次复发患者的生存期缩短。因此，临床上亟需开发提高 FL 复发患者的缓解率和生存结果的有效治疗方法。

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞白血病 (CLL/SLL) 约占 NHL 患病人数的 4.6%，2021 年中国 CLL/SLL 患病人数为 2.5 万人，预期 2030 年将达到 3.4 万人。边缘区淋巴瘤 (MZL) 约占 NHL 患病人数的 7.9%，2021 年中国 MZL 患病人数为 4.3 万人，预期 2030 年将达到 5.8 万人。

关于BEBT-908临床需求的具体情况详见本招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业的基本情况”之“(三) 肿瘤抑制剂市场分析”之“1、PI3K/HDAC双靶向抑制剂市场分析”。

## ②市场竞争情况

### A、三线及以上治疗r/r DLBCL

截至2022年6月30日，国内已获批用于三线及以上治疗r/r DLBCL的药物为复星凯特引进的阿基仑赛注射液 (Yescarta) 和药明巨诺的瑞基奥仑赛注射液，均为CAR-T疗法，具体情况如下：

国内已上市用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的药物情况

靶点	公司	药物名称	适应症	获批年份	纳入国家医保情况	年治疗费用
CD19	复星凯特	阿基仑赛注射液	既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者，包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 非特指型 (NOS)，原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (PMBCL)、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤转化的 DLBCL	2021 年	未纳入	120 万元(单次治疗费用)
CD19	药明巨诺	瑞基奥仑赛注射液	经过二线或以上系统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、滤泡性淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴	2021 年	未纳入	129 万元(单次治疗费用)

			瘤、3b 级滤泡性淋巴瘤、原发纵隔大 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）			
--	--	--	--	--	--	--

数据来源：弗若斯特沙利文分析

注：根据弗若斯特沙利文分析数据，瑞基奥仑赛注射液 2021 年实现销售收入 0.31 亿元（2021 年 9 月获批上市）；复星凯特未公开披露阿基仑赛注射液 2021 年销售收入数据。

国外获批用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的药物除 CAR-T 疗法外，还包括小分子靶向药物 Selinexor（XPOV10，一种核输出抑制剂）和抗体偶联药物（Antibody Drug Conjugate, ADC）维博妥珠单抗（POLIVY）。

BEBT-908 与国内外已获批用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的药物的比较情况如下：

药物名称	公司名称	入组人群	有效性数据	安全性数据	年治疗费用	国内是否获批
阿基仑赛注射液	复星凯特	国外：77%接受过2线和2线以上治疗，23%接受过1线或1线后接受过自体干细胞移植； 国内：88%为2线或更后线治疗后难治，4%为原发难治，8%为自体造血干细胞移植后复发	国外：客观缓解率为(ORR)72% (95%CI: 62%-81%); 国内：客观缓解率为(ORR)79% (95%CI: 58%-93%)	国外：最常见(发生率≥10%)的3级或以上不良反应包括中性粒细胞计数降低(80%)、白细胞计数降低(45%)、贫血(45%)、血小板计数降低(40%)、发热性中性粒细胞减少症(31%)、脑病(29%)、低磷酸血症(19%)、发热(16%)、未明确病原体感染(16%)、低血压(15%)、尿酸升高(15%)、肝功能异常(13%)、细胞因子释放综合征(13%)、丙氨酸氨基转移酶升高(12%)、低钠血症(11%)、缺氧(11%)、天冬氨酸转氨酶升高(10%); 国内：最常见(发生率≥10%)的3级或以上不良反应包括中性粒细胞计数降低(67%)、白细胞计数降低(63%)、发热(46%)、血小板计数降低(25%)、贫血(21%)、低磷酸血症(17%)、低钾血症(13%)、及肝功能异常(13%)	120万元 (国内单次治疗费用)	是
瑞基奥仑赛注射液	药明巨诺	国外：接受过1-4线治疗，其中59%接受过桥接治疗 国内：经过≥2线治疗的复发/难治患者	国外：客观缓解率为(ORR)73% (95%CI: 66.8%-78.0%); 国内：客观缓解率为(ORR)75.9% (95%CI: 62.8%-86.1%)	国外：最常见(发生率≥10%)的3级或以上的药物不良反应包括中性粒细胞减少(60%)、贫血(38%)和血小板减少(27%); 国内：最常见(发生率≥10%)的3级或以上的药物不良反应包括中性粒细胞减少症(40.7%)、白细胞减少症(23.8%)、血小板减少症(11.9%)	129万元 (国内单次治疗费用)	是 <sup>注</sup>
Selinexor (XPOVIO)	Karyopharm Therapeutics	接受过2-5线(其中2线占63%，3线占24%)系统治疗患者	客观缓解率(ORR)为29% (95%CI: 22%-38%)	最常见(发生率≥10%)的3级或以上的药物不良反应包括：血小板计数减少(49%)，淋巴细胞计数减少(37%)，中性粒细胞计数减少(31%)，血红蛋白减少(25%)，钠减少(16%)，磷酸盐减少(11%)	64万美元	否
维博妥珠单抗 (POLIVY)	基因泰克	至少1种先前方案后复发或难治性患者	客观缓解率(ORR)为63% (95%CI: 46%-77%)	最常见(发生率≥10%)的3级或以上的药物不良反应包括：中性粒细胞减少症(42%)，血小板减少症(40%)，贫血(24%)，肺炎(16%)，淋巴细胞减少症(13%)	10.4万美元 (一个疗程治疗费)	否

药物名称	公司名称	入组人群	有效性数据	安全性数据	年治疗费用	国内是否获批
)					用)	
BEBT-908	必贝特	经过至少 2 种系统治疗后难治或复发患者	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%)	上市后参考相似靶点创新药的定价水平以及可比小分子抗肿瘤创新药的医保谈判价格水平进行定价	否

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、阿基仑赛注射液数据来源为阿基仑赛注射液说明书以及 Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377:2531-2544.;

3、瑞基奥仑赛注射液数据来源为瑞基奥仑赛注射液说明书; 瑞基奥仑赛注射液是药明巨诺在美国巨诺医疗的 Breyanzi 的基础上, 自主开发的 CAR-T 疗法产品。国外临床试验数据为 Breyanzi 的 TRANSCEND NHL 001 临床试验数据, 数据来源为 Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 2020; 396:839-852.;

4、Selinexor (XPOVIO) 数据来源为 FDA 官网, 弗若斯特沙利文分析;

5、维博妥珠单抗 (POLIVY) 数据来源为 FDA 官网, 弗若斯特沙利文分析。

CAR-T疗法阿基仑赛注射液、瑞基奥仑赛注射液国内外治疗r/r DLBCL的ORR高于70%，但其入组人群包含仅接受过1线治疗的患者，而公司BEBT-908入组人群均为经过至少2种系统治疗后难治或复发患者。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。由于治疗费用昂贵、治疗流程复杂等因素，药物的可及性低，CAR-T疗法的广泛应用还需要一定的时间。BEBT-908为小分子靶向药物，在药物可及性等方面，与CAR-T疗法相比更具优势，且IIa期临床研究结果显示，BEBT-908治疗r/r DLBCL的ORR为50.0%，安全性良好。由于在既往经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。

与国外获批的小分子靶向药物Selinexor相比，有效性方面，BEBT-908针对r/r DLBCL的客观缓解率（ORR）为50%，高于Selinexor的29%；安全性方面，BEBT-908的非血液系统毒副作用更低，尽管血小板计数降低的发生率比Selinexor高，但其可在用药周期中自行恢复或经药物干预后恢复。

与国外获批的ADC药物维博妥珠单抗相比，有效性方面，BEBT-908单药针对r/r DLBCL的ORR（50.0%）虽低于维博妥珠单抗联合苯达莫司汀和利妥昔单抗三药联合治疗的ORR（63%），但维博妥珠单抗入组人群为至少一种先前方案后复发或难治性患者，BEBT-908入组人群均为经过至少2种系统治疗后难治或复发患者。

截至2022年6月30日，国内用于三线及以上治疗r/r DLBCL的正在临床阶段的在研产品情况如下：

国内在研用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的在研产品情况

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态	适应症
CD79B	BSP Pharmaceuticals/ 罗氏制药	Polatuzumab vedotin	NDA	r/r DLBCL
PI3K/HDAC	必贝特	BEBT-908	关键性 II 期	r/r DLBCL
XP01	德琪（浙江）医药	ATG-010	II 期	r/r DLBCL
HDAC	徐诺药业	艾贝司他	II 期	r/r DLBCL
KIT/VEGFR/F GFR/PDGFR	正大天晴	盐酸安罗替尼胶囊	II 期	r/r DLBCL

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态	适应症
CD19	ADC Therapeutics/BSP Pharmaceuticals/Fisher Clinical Services/ 瓴路药业	Loncastuximab tesirine	II 期	r/r DLBCL
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
ROR1	默沙东	MK-2140	II 期	r/r DLBCL
CD19	上海恒润达生生物	抗人 CD19 T 细胞注射液	I/II 期	复发/难治性 CD19 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤
CD20/CD3	基因泰克/罗氏制药	R07082859	I 期	r/r DLBCL
CD47	天境生物科技	TJ011133	I 期	CD20 阳性淋巴瘤 (包含 r/r DLBCL)

数据来源：弗若斯特沙利文分析

#### B、二线及以上治疗 r/r PTCL

截至2022年6月30日，国内获批用于二线及以上治疗 r/r PTCL 的药物共有4款，分别为西达本胺、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。

#### 国内已上市用于二线及以上治疗 r/r PTCL 的药物情况

靶点	公司	药物名称	适应症	获批年份	纳入国家医保情况	年治疗费用
HDAC	微芯生物	西达本胺	既往至少接受过一次全身化疗的复发或难治的外周T细胞淋巴瘤 (PTCL)	2014 年	已纳入	约 22 万元
TNFRSF 8	武田制药	注射用维布妥昔单抗	CD30 阳性淋巴瘤成人患者：复发或难治性系统性间变性大细胞淋巴瘤 (sALCL) <sup>注2</sup> ；复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤 (cHL)	2020 年	未纳入	约 65 万元
DHFR/T YMS	萌蒂制药	普拉曲沙注射液	复发性或难治性外周T细胞淋巴瘤 (PTCL)	2020 年	未纳入	约 46 万元
TOP2A	石药集团中诺药业	盐酸米托蒽醌脂质体注射液	既往至少经过一线标准治疗的复发或难治的外周T细胞淋巴瘤 (PTCL)	2022 年	未纳入	约 14 万元

数据来源：弗若斯特沙利文分析

注 1：根据微芯生物公开披露的年报，西达本胺 2021 年实现销售收入 3.87 亿元。

注 2：间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 属于 PTCL 的其中一个亚型。

截至2022年6月30日，国内用于二线及以上治疗 r/r PTCL 的正在临床阶段的在研产品情况如下：



国内在研用于二线及以上治疗 r/r PTCL 的在研产品情况

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态	适应症
PI3K/HDAC	必贝特	BEBT-908	II 期	r/r PTCL
PD-1	嘉和生物	杰诺单抗注射液	II 期	r/r PTCL
PI3K δ	南京圣和药业	SHC014748M	II 期	r/r PTCL
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 PTCL
JAK1	迪哲医药	AZD4205	II 期	r/r PTCL
CTLA4/PD-1	康方生物	AK104 (卡度尼利单抗注射液)	I/II 期	r/r PTCL
/	同润生物医药	CN401	I/II 期	复发性或难治性外周 T 细胞淋巴瘤和 NK/T 细胞淋巴瘤
EZH1/EZH2	上海海和药物	HH2853	I/II 期	r/r PTCL
TNFRSF8	上海交联药物/复旦张江	F0002-ADC	I 期	复发/难治性 CD30 阳性外周 T 细胞淋巴瘤
PI3K δ	上海瓊黎药业	YY-20394	I 期	r/r PTCL
HDAC	盛世泰科生物	贝林司他	I 期	r/r PTCL
XP01	德琪 (浙江) 医药	ATG-010	I 期	复发或难治性外周 T 和 NK/T 细胞淋巴瘤

数据来源：弗若斯特沙利文分析

### G、三线及以上治疗 rr FL、rr CLL/SLL、rr LPL/WM 和 rr MZL

截至2022年6月30日，国内获批用于三线及以上治疗 rr FL、rr CLL/SLL、rr LPL/WM 和 rr 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 (Duvetlisib)。

国内已上市用于三线及以上治疗 rr FL、rr CLL/SLL、rr LPL/WM 和 rr MZL 的药物情况

靶点	公司	药物名称	适应症	获批年份	纳入国家医保情况	年治疗费用
CD19	药明巨诺	瑞基奥仑赛注射液	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)	2021 年	未纳入	129 万元 (单次治疗费用)
PI3K	石药	度维利	以往至少经过两次系统性治疗的复发	2022 年	未纳入	/

靶点	公司	药物名称	适应症	获批年份	纳入国家医保情况	年治疗费用
	集团	塞胶囊 (Duvelisib)	或难治性滤泡性淋巴瘤 (rr FL)			

数据来源：弗若斯特沙利文分析

注1：根据弗若斯特沙利文分析数据，瑞基奥仑赛注射液2021年实现销售收入0.31亿元（2021年9月获批上市）。

注2：度维利塞胶囊为2022年3月获批，暂无公开报价数据。

截至2022年6月30日，国内用于三线及以上治疗rr FL、rr CLL/SLL、rr LPL/WM和rr MZL的正在临床阶段的在研产品情况如下：

国内在研用于三线及以上治疗 rr FL、rr CLL/SLL、rr LPL/WM 和 rr MZL 的在研产品情况

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态	适应症
PI3K δ	上海瓊黎药业	YY-20394	NDA	rr FL
PI3K α P I3K γ	拜耳医药	Copanlisib	NDA	r/r FL
PI3K/HD AC	必贝特	BEBT-908	II 期	rr FL、rr CLL/SLL、rr LPL/WM 和 rr MZL
HDAC	徐诺药业	艾贝司他	II 期	rr FL
PI3K δ	南京圣和药业	SHC014748M	II 期	rr FL、rr MZL
HDAC	杭州民生药业	NL-101	II 期	r/r FL/MCL
BCL2	苏州亚盛药业	APG-2575	II 期	rr CLL/SLL
EZH2	Epizyme/和记黄埔	Tazemetostat Hydrobromide	II 期	rr FL
BTK	百济神州	泽布替尼	II 期	rr FL
CD19	上海恒润达生物	抗人 CD19 T 细胞注射液	I/II 期	复发/难治性 CD19 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤
CD20/CD 3	基因泰克/罗氏制药	R07030816	I 期	rr FL

数据来源：弗若斯特沙利文分析

”

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“(二) 主要产品情况”之“2、核心在研产品”之“(2) BEBT-209”中补充披露如下：

“

4) 市场竞争情况

①二线及以上治疗HR+/HER2-晚期乳腺癌

截至2022年6月30日，国内获批用于二线及以上治疗HR+/HER2-晚期乳腺癌的药物共有2款，为阿贝西利和达尔西利。

国内已上市用于二线及以上治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的药物情况

靶点	公司	药物名称	适应症	获批年份	纳入国家医保情况	年治疗费用
CDK4/6	礼来	阿贝西利	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；	2020年	已纳入	约20万元
CDK4/6	恒瑞医药	达尔西利	联合氟维司群，用于既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的HR+/HER2-的复发或转移性乳腺癌患者	2021年	未纳入	约30万元

数据来源：弗若斯特沙利文分析

注：哌柏西利在国内获批的为一线治疗HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌，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。美国FDA已批准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。

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%
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<sup>27</sup>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/pa>

<sup>27</sup>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。

lbociclib-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-908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，国内用于二线及以上治疗HR+/HER2-晚期乳腺癌的正在临床阶段的在研产品情况如下：

国内在研用于二线及以上治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的在研产品情况

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态	适应症
CDK4/6	必贝特	BEBT-209	III 期	HR+/HER2-晚期乳腺癌
CDK4/6	Catalent Pharma Solutions/嘉和生物/Quotient Sciences/G1 Therapeutics	GB491	III 期	既往接受内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌
CDK4/6	吉林四环制药/山东轩竹医药	吡罗西尼片	III 期	HR+/HER2-局部晚期、复发或转移性乳腺癌
				HR+/HER2-晚期乳腺癌
TROP2	第一三共株式会社/阿斯利康	DS-1062a	III 期	HR+/HER2-乳腺癌
ER	益方生物	D-0502	III 期	局部晚期或转移性 ER+/HER2-乳腺癌
CDK4/6	贝达药业	BPI-16350	III 期	HR+/HER2-局部晚期、复发或转移性乳腺癌
PI3K α	诺华	BYL719	II 期	内分泌方案治疗中或治疗后出现疾病进展的 HR+/HER2-、PIK3CA 突变的晚期乳腺癌
CDK4/6	重庆复创医药/上海复尚慧创	FCN-437c	II 期	ER+/HER2-的晚期乳腺癌
CDK4/6	正大天晴	TQB3616	II 期	HR+/HER2-晚期乳腺癌
PI3K α PI3K δ	正大天晴	TQ-B3525	I 期	HR+/HER2-、PIK3CA 基因改变的晚期乳腺癌

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态	适应症
ER	浙江海正药业	HS234	I 期	ER+/HER2-晚期乳腺癌
CDK4/6	上海海雁医药/扬子江药业	YZJ-2440 马来酸盐片	I 期	晚期实体瘤、乳腺癌 (HR+/HER2-晚期或转移性乳腺癌患者)

数据来源：弗若斯特沙利文分析

② 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-晚期乳腺癌患者

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。

截至 2022 年 6 月 30 日，国内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-晚期乳腺癌的正在临床阶段的在研产品情况如下：

国内在研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-晚期乳腺癌的在研产品情况

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态	适应症
PD-1	默沙东制药	帕博利珠单抗	III 期	可行化疗的 HR+/HER2-的局部复发无法手术或转移性乳腺癌
CDK4/6	必贝特	BEBT-209	I/II 期	CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌
AKT	来凯医药	Afuresertib	I 期	局部晚期或转移性 HR+/HER2-乳腺癌

数据来源：弗若斯特沙利文分析

③ 二线及以上治疗晚期三阴性乳腺癌

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。

国内已上市用于二线及以上治疗晚期三阴性乳腺癌的药物情况

靶点	公司	药物名称	适应症	获批年份	纳入国家医保情况	年治疗费用
TROP2	Immunomedics (吉利德子公司)	注射用戈沙妥珠单抗	既往至少接受过 2 种系统治疗 (其中至少一种治疗针对转移性疾病) 的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌	2022	未纳入	/

数据来源：弗若斯特沙利文分析

注：注射用戈沙妥珠单抗为 2022 年 6 月获批，暂无公开报价数据。

截至 2022 年 6 月 30 日，国内用于二线及以上治疗晚期三阴性乳腺癌的正在临床阶段的在研产品情况如下：

国内在研用于二线及以上治疗晚期三阴性乳腺癌的在研产品情况

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态	适应症
CDK4/6	必贝特	BEBT-209	II 期	晚期三阴性乳腺癌
AURKA/VEGFR/FGFR/FLT3 等	CASI/凯信远达医药/AAI Pharma	ENMD-2076	II 期	局部复发或转移的晚期三阴性乳腺癌
EGFR	神州细胞工程	重组全人源抗人表皮生长因子受体单克隆抗体注射液	II 期	不适合局部治疗的复发或转移性三阴性乳腺癌
CTLA4/PD-L1	江苏康宁杰瑞生物	重组人源化 PDL1/CTLA-4 双特异性单域抗体 Fc 融合蛋白注射液	II 期	三阴乳腺癌
PD-1	尚健单抗/杭州尚健生物	重组抗 PD-1 全人源单克隆抗体注射液	II 期	晚期三阴性乳腺癌
AURKB/CSF1R/KIT/VEGFR/PDGFR	微芯生物	西奥罗尼胶囊	II 期	三阴性乳腺癌
CXCR4	Mayne Pharma/X4 Pharmaceuticals /上海和誉生物	X4P-001	I/II 期	三阴性乳腺癌
PD-L1	正大天晴	TQB2450	I 期	晚期三阴乳腺癌
TROP2	四川百利药业/成都百利多特	注射用 BL-M02D1	I 期	局部晚期或转移性三阴乳腺癌或其他实体瘤

数据来源：弗若斯特沙利文分析

”

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“(二) 主要产品情况”之“2、核心在研产品”之“(3) BEBT-109”中补充披露如下：

“

#### 4) 市场竞争情况

##### ① 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

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。

截至 2022 年 6 月 30 日，国内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正在临床阶段的在研产品情况如下：

国内在研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在研产品情况

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态	适应症
EGFR	武田制药	TAK-788	NDA	EGFR 20 号外显子插入突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌
EGFR	迪哲医药	DZD-9008	II 期	EGFR 20 号外显子插入突变的局部进展或转移性非小细胞肺癌
EGFR	必贝特	BEBT-109	II 期	EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌
EGFR	江苏豪森	HS-10376	I 期	晚期非小细胞肺癌（携带 EGFR 20 外显子插入突变的局部晚期或转移性 NSCLC）

数据来源：弗若斯特沙利文分析

②二线及以上治疗第三代EGFR-TKI耐药的晚期非小细胞肺癌

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。

截至2022年6月30日，国内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正在临床阶段的在研产品情况如下：

国内在研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在研产品情况

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态	适应症
EGFR	江苏迈度药物	克耐替尼胶囊	II 期	经 EGFR 抑制剂治疗后脑转移或脑转移进展的晚期非小细胞肺癌
EGFR	必贝特	BEBT-109	Ib/II 期	第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌
EGFR	贝达药业	BPI-361175	I/II 期	携带 EGFR C797S 突变及 EGFR 其他相关突变的晚期非小细胞肺癌等实体瘤
N/A	成都地奥九泓制药	DAJH-1050766	I/II 期	晚期非小细胞肺癌
EGFR	迪哲医药	DZD9008	I 期	EGFR 或 HER2 突变的晚期非小细胞肺癌
MET/EGFR	Cilag AG/Fisher Clinical Services/强生制药	Amivantamab 注射液	I 期	晚期非小细胞肺癌

数据来源：弗若斯特沙利文分析

”

## 二、发行人的说明

(一) 结合核心产品临床应用场景、适应症目标患者数量、市场竞争、渗透率、药品定价、医保支付等因素说明其市场空间

结合发行人核心产品临床应用场景、适应症目标患者数量、市场竞争、渗透率、药品定价、医保支付等因素对发行人核心产品 BEBT-908、BEBT-209、BEBT-109 的市场空间的具体分析如下：



## 1、BEBT-908

BEBT-908 是一种针对 PI3K/HDAC 设计的全球首个 (First-in-Class) 进入关键性临床的小分子双靶点抑制剂，用于多种血液肿瘤和实体瘤的治疗。

(1) 临床应用场景、适应症目标患者数量

1) BEBT-908 用于复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (r/r DLBCL)

BEBT-908 用于经过至少 2 种系统治疗后的 r/r DLBCL，目标患者人群预估情况如下：

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
中国 NHL 患病人数 (万人)	54.09	56.58	58.91	61.09	63.23	65.32	67.35	69.30	71.18	73.00
NHL 一线治疗覆盖率	77.49%	78.27%	79.05%	79.84%	80.64%	81.44%	82.26%	83.08%	83.91%	84.75%
DLBCL 在 NHL 中的比例	41.00%	41.00%	41.00%	41.00%	41.00%	41.00%	41.00%	41.00%	41.00%	41.00%
复发/难治患者占比	48.52%	48.28%	48.03%	47.79%	47.56%	47.41%	47.27%	47.13%	46.99%	46.85%
二线治疗后进展率	49.49%	49.24%	49.00%	48.75%	48.51%	48.41%	48.31%	48.22%	48.12%	48.02%
接受三线治疗的 DLBCL 患者人数 (万人，由上述各参数相乘所得)	4.13	4.32	4.49	4.66	4.82	5.01	5.19	5.36	5.54	5.71

数据来源：弗若斯特沙利文分析

2) BEBT-908 用于复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤 (r/r PTCL)

BEBT-908 用于经过至少 1 次全身系统性治疗失败或不能耐受的和/或目前尚无有效标准治疗的 r/r PTCL，目标患者人群预估情况如下：

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
中国 NHL 患病人数（万人）	54.09	56.58	58.91	61.09	63.23	65.32	67.35	69.30	71.18	73.00
NHL 一线治疗覆盖率	77.49%	78.27%	79.05%	79.84%	80.64%	81.44%	82.26%	83.08%	83.91%	84.75%
PTCL 在 NHL 中的比例	27.50%	27.50%	27.50%	27.50%	27.50%	27.50%	27.50%	27.50%	27.50%	27.50%
一线治疗后续展率	58.22%	57.93%	57.64%	57.35%	57.07%	56.90%	56.72%	56.55%	56.38%	56.22%
接受二线治疗的 PTCL 患者人数（万人，由上述各参数相乘所得）	6.71	7.06	7.38	7.69	8.00	8.32	8.64	8.95	9.26	9.56

数据来源：弗若斯特沙利文分析

3) BEBT-908 用于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

BEBT-908 用于治疗既往接受过 2 种或 2 种以上方案的全身系统治疗的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，目标患者人群预估情况如下：

①复发或难治性滤泡性淋巴瘤（r/r FL）

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
中国 NHL 患病人数（万人）	54.09	56.58	58.91	61.09	63.23	65.32	67.35	69.30	71.18	73.00
NHL 一线治疗覆盖率	77.49%	78.27%	79.05%	79.84%	80.64%	81.44%	82.26%	83.08%	83.91%	84.75%
FL 在 NHL 中的比例	6.10%	6.10%	6.10%	6.10%	6.10%	6.10%	6.10%	6.10%	6.10%	6.10%
一线治疗后续展率	38.81%	38.62%	38.43%	38.24%	38.04%	37.97%	37.89%	37.82%	37.74%	37.67%
二线治疗后续展率	30.00%	29.85%	29.70%	29.55%	29.40%	29.35%	29.29%	29.23%	29.17%	29.11%

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
接受三线治疗的 FL 患者人数（万人，由上述各参数相乘所得）	0.30	0.31	0.32	0.34	0.35	0.36	0.38	0.39	0.40	0.41

数据来源：弗若斯特沙利文分析

②复发或难治性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（r/r CLL/SLL）

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
中国 NHL 患病人数（万人）	54.09	56.58	58.91	61.09	63.23	65.32	67.35	69.30	71.18	73.00
NHL 一线治疗覆盖率	77.49%	78.27%	79.05%	79.84%	80.64%	81.44%	82.26%	83.08%	83.91%	84.75%
CLL/SLL 在 NHL 中的比例	4.60%	4.60%	4.60%	4.60%	4.60%	4.60%	4.60%	4.60%	4.60%	4.60%
一线治疗后进展率	54.34%	54.07%	53.80%	53.53%	53.26%	53.16%	53.05%	52.94%	52.84%	52.73%
二线治疗后进展率	30.00%	29.85%	29.70%	29.55%	29.40%	29.35%	29.29%	29.23%	29.17%	29.11%
接受三线治疗的 CLL/SLL 患者人数（万人，由上述各参数相乘所得）	0.31	0.33	0.34	0.35	0.37	0.38	0.40	0.41	0.42	0.44

数据来源：弗若斯特沙利文分析

③复发或难治性淋巴浆细胞样淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症（r/r LPL/WM）

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
中国 NHL 患病人数（万人）	54.09	56.58	58.91	61.09	63.23	65.32	67.35	69.30	71.18	73.00
NHL 一线治疗覆盖率	77.49%	78.27%	79.05%	79.84%	80.64%	81.44%	82.26%	83.08%	83.91%	84.75%
LPL/WM 在 NHL 中的比例	0.76%	0.76%	0.76%	0.76%	0.76%	0.76%	0.76%	0.76%	0.76%	0.76%
一线治疗后进展率	33.96%	33.79%	33.62%	33.46%	33.29%	33.19%	33.09%	32.99%	32.89%	32.79%
二线治疗后进展率	30.00%	29.85%	29.70%	29.55%	29.40%	29.35%	29.29%	29.23%	29.17%	29.11%

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
接受三线治疗的 LPL/WM 患者人数(万人, 由上述各参数相乘所得)	0.03	0.03	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04

数据来源：弗若斯特沙利文分析

#### ④复发或难治性边缘区淋巴瘤 (r/r MZL)

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
中国 NHL 患病人数 (万人)	54.09	56.58	58.91	61.09	63.23	65.32	67.35	69.30	71.18	73.00
NHL 一线治疗覆盖率	77.49%	78.27%	79.05%	79.84%	80.64%	81.44%	82.26%	83.08%	83.91%	84.75%
MZL 在 NHL 中的比例	7.90%	7.90%	7.90%	7.90%	7.90%	7.90%	7.90%	7.90%	7.90%	7.90%
一线治疗后进展率	36.39%	36.21%	36.03%	35.85%	35.67%	35.56%	35.45%	35.35%	35.24%	35.13%
二线治疗后进展率	30.00%	29.85%	29.70%	29.55%	29.40%	29.35%	29.29%	29.23%	29.17%	29.11%
接受三线治疗的 MZL 患者人数(万人, 由上述各参数相乘所得)	0.36	0.38	0.39	0.41	0.42	0.44	0.45	0.47	0.49	0.50

#### 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

BEBT-908 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, 目标患者人群预估情况如下:

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
晚期及早期复发的 HR+/HER2-乳腺癌总患者人数 (万人)	10.42	10.53	10.64	10.76	10.87	10.95	11.04	11.12	11.20	11.29
接受一线治疗率	89.8%	90.2%	90.7%	91.1%	91.6%	91.9%	92.1%	92.4%	92.7%	93.0%
复发或难治患者占比	58.2%	57.9%	57.6%	57.4%	57.1%	56.9%	56.7%	56.6%	56.4%	56.2%

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
二线治疗后续展率	65.5%	65.2%	64.8%	64.5%	64.2%	64.0%	63.8%	63.6%	63.4%	63.2%
接受三线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数(万人,由上述各参数相乘所得)	3.57	3.59	3.61	3.63	3.65	3.66	3.68	3.70	3.71	3.73

数据来源：弗若斯特沙利文分析

### 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

BEBT-908 用于治疗既往接受过 1 种第三代 EGFR-TKI 治疗耐药的晚期非小细胞肺癌，目标患者人群预估情况如下：

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
①晚期及早期复发的 NSCLC 患者人数 (万人)	66.74	68.50	70.32	72.17	74.11	75.81	77.54	79.31	81.11	82.96
②中国 EGFR 突变的 NSCLC 患者比例	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%
③接受一线治疗的比例	89.78%	90.23%	90.68%	91.14%	91.59%	91.87%	92.14%	92.42%	92.70%	92.97%
④一线治疗使用 EGFR-TKI 的比例	92.7%	93.2%	93.7%	94.1%	94.6%	95.1%	95.6%	96.0%	96.5%	97.0%
⑤一线治疗中使用第一/二代 EGFR-TKI 的比例	68.7%	63.2%	58.1%	53.5%	49.2%	45.3%	41.6%	38.3%	35.2%	32.4%
⑥一线中使用第一/二代 EGFR-TKI 患者中 T790M 突变耐药比例	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%
⑦二线治疗中第三代 EGFR-TKI 治疗后耐药比例	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%
⑧二线使用第三代 EGFR-TKI 治疗后发生耐药的 患者数 (万人) =①*②*③*④*⑤*⑥*⑦	1.53	1.46	1.39	1.32	1.26	1.20	1.14	1.08	1.02	0.97
⑨一线治疗使用第三代 EGFR-TKI 患者人数 (万人) =①*②*③*④* (1-⑤)	6.97	8.49	10.01	11.53	13.05	14.50	15.94	17.37	18.80	20.22
⑩一线治疗使用第三代 EGFR-TKI 耐药比例	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%
⑪一线治疗中第三代 EGFR-TKI 耐药人数=⑨*⑩	0.87	1.06	1.25	1.44	1.63	1.81	1.99	2.17	2.35	2.53

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
⑫第三代 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 患者人数(万人) =⑧+⑩	2.40	2.52	2.64	2.76	2.89	3.01	3.13	3.25	3.37	3.50

数据来源：弗若斯特沙利文分析

## (2) 市场竞争

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

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

目前国内已获批的 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，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。

### 2) BEBT-908 用于 r/r PTCL

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。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。

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

截至 2022 年 6 月 30 日，国内已获批用于三线及以上治疗 rr FL、rr CLL/SLL、rr LPL/WM 和 rr 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 rr FL。

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

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。

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

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。

## (3) 市场渗透率

### 1) 峰值渗透率



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), 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。西达本胺为国内首个也是国内唯一获批的 HDAC 抑制剂, 于 2014 年获批上市。根据西达本胺生产商微芯生物 (688321.SH) 公开披露的文件、及公开获取的行业研究报告, 预计西达本胺在国内市场针对已获批的 r/r PTCL 和在研的 DLBCL 的峰值渗透率具体情况如下:

序号	数据来源	发表年份	内容	西达本胺预计(峰值)渗透率
1	微芯生物	2019 年	一轮问询回复之“问题 6、三、(三)西达本胺产品的总体市场容量与发行人市场占有率情况” 39 页	r/r PTCL:30%
2	平安证券	2020 年	《微芯生物 (688321.SH): 专注于 First-in-class 的创新药先锋》20 页和 25 页	r/r PTCL:30% DLBCL:30% <sup>注</sup>
3	兴业证券	2021 年	《从靶点到商业, 从中国到世界——2020 年创新药发展回顾与 2021 年展望》302 页	r/r PTCL:30%

注: 西达本胺针对 DLBCL 处于 III 期临床试验阶段的适应症为西达本胺联合 R-CHOP 方案用于一线治疗 DLBCL, 与发行人 BEBT-908 用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的治疗线数存在差异。

结合前述 BEBT-908 用于 r/r DLBCL 的市场竞争情况和优势, 并参考市场对已上市药物 HDAC 抑制剂峰值渗透率的预测水平, 谨慎预计 BEBT-908 治疗 r/r DLBCL 的峰值渗透率可达到 30.0%。

结合前述 BEBT-908 用于治疗用于 r/r PTCL、rr FL、rr CLL/SLL、rr LPL/WM 和 rr MZL 的市场竞争情况和优势, 预计 BEBT-908 治疗 r/r PTCL、rr FL、rr CLL/SLL、rr LPL/WM 和 rr MZL 的峰值渗透率可达到 10.0%

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%

## 2) 达到峰值渗透率的时间

预计 BEBT-908 在相应适应症获批上市后 5-6 年达到峰值渗透率，具体理由如下：

#### ①预计上市后 1-2 年内纳入医保

2020 年 7 月，国家医疗保障局发布《基本医疗保险用药管理暂行办法》，明确“支持符合条件的基本药物和具有自主知识产权的创新药按规定程序纳入《药品目录》。”同时，医保目录将建立完善动态调整机制，原则上每年调整 1 次，“对企业申报且符合当年《药品目录》调整条件的药品纳入该年度调整范围。”根据 2021 年的医保目录调整政策，国家医保局明确在当年 6 月 30 日前获批的创新药均可申请纳入医保目录。参考其它抗肿瘤小分子创新药进入医保的时间，奥西替尼于上市后第二年参加医保目录谈判，阿美替尼、泽布替尼于获批当年即参加医保谈判并于次年进入医保目录。结合 BEBT-908 针对的适应症符合临床急需、安全有效的基本条件，BEBT-908 相应适应症不存在申请纳入医保目录的实质性障碍，合理预计 BEBT-908 相应适应症从国内获批上市到纳入医保目录用时约为 1-2 年，符合行业惯例。

#### ②预计纳入医保后约 3-4 年可达峰值渗透率

以非小细胞肺癌领域的创新药奥西替尼为例，其于 2017 年 3 月在国内获批上市，进入医保后国内销售迅速增长，根据米内网的数据显示，2020 年其销售额已接近顶峰，2021 年预计为销售峰值。结合 BEBT-908 相应的适应症面临的竞争格局和优势，以及上市后存在较大的市场需求，预计 BEBT-908 将于上市后较快渗透市场，预计在纳入医保后约 3~4 年可达峰值渗透率，符合行业惯例。

此外有研究表明，创新药销售额达峰时间的中位数约为 6 年，其中首创新药销售额达峰时间的中位数约为 5 年<sup>28</sup>。

综上，预计 BEBT-908 在相应适应症获批上市后 5-6 年将达到峰值渗透率。

#### (4) 药品定价

目前，国内外尚未有 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂获批准上市，BEBT-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。BEBT-908 获批上市后将采用创新药的定价方式，综合参考相似靶点创新药的定

<sup>28</sup> Robey S , David F S . Drug launch curves in the modern era[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2016.

价水平，以及可比小分子抗肿瘤创新药的医保谈判价格水平。BEBT-908 治疗 r/r DLBCL 的定价参考国内唯一获批上市的 HDAC 抑制剂西达本胺治疗血液肿瘤（既往至少接受过一次全身化疗的复发或者难治的外周 T 细胞淋巴瘤）的医保支付价格水平，并根据治疗方案调整后治疗费用为 13.38 万元/年。BEBT-908 治疗其他血液肿瘤（r/r PTCL、rr FL、rr CLL/SLL、rr LPL/WM 和 rr MZL）的定价与 BEBT-908 治疗 r/r DLBCL 的定价一致。

BEBT-908 用于治疗 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2- 晚期乳腺癌、第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌的定价参考西达本胺治疗实体瘤（联合芳香酶抑制剂用于治疗 HR+/HER2-、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌）的治疗费用，并根据治疗方案调整后治疗费用为 13.38 万元/年。

#### （5）医保支付

2017 年以前，我国医保药品目录的调整主要采用数年集中调整的方式。医保目录自 2000 年首次颁布以来主要在 2004 年、2009 年和 2016 年进行了集中修订。2017 年以来，我国逐步建立和完善了医保目录的动态调整 and 价格谈判机制。根据国家医保局于 2020 年 9 月施行的《基本医疗保险用药管理暂行办法》，医保目录原则上每年调整一次。根据 2021 年的医保目录调整政策，国家医保局明确在当年 6 月 30 日前获批的创新药均可申请纳入医保目录。参考其它抗肿瘤小分子创新药进入医保的时间，奥西替尼于上市后第二年参加医保目录谈判，阿美替尼、泽布替尼于获批当年即参加医保谈判并于次年进入医保目录。

现行的国家医保政策对于创新药，尤其是抗肿瘤创新药的支持力度较大，从目标适应症和已有临床数据来看，BEBT-908 相应适应症符合临床急需、安全有效的基本条件，获批上市后可申请通过医保谈判纳入医保目录，不存在申请纳入医保目录的实质性障碍，通过谈判进入国家医保目录的可能性较大。

#### （6）BEBT-908 的市场空间

市场空间的测算逻辑为年销售收入=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 针对目标适应症的预计上市时间、前述流行病学数据、预估

的峰值渗透率，以及预估的定价水平等，BEBT-908 的市场空间测算结果如下：

适应症	预计上市时间	预计峰值渗透率	预计达到峰值渗透率时间	预计年治疗费用（万元）	预计达峰年份销售规模（亿元）
r/r DLBCL	2023 年底或 2024 年初	30.0%	2029 年左右	13.38	19.68
r/r PTCL	2025 年	10.0%	2030 年左右	13.38	11.11
rr FL、rr CLL/SLL、rr LPL/WM、rr MZL	2025 年	10.0%	2030 年左右	13.38	1.61
CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌	2025 年	25%	2030 年左右	13.38	11.28
第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌	2025 年	25%	2030 年左右	13.38	10.57

综上所述，预计发行人 BEBT-908 各项适应症达峰年份销售规模合计可达到 54.26 亿元。

## 2、BEBT-209

BEBT-209 是公司自主研发的一种 CDK4 高选择性的 CDK4/6 抑制剂，主要用于治疗晚期乳腺癌。

(1) 临床应用场景、适应症目标患者数量

1) BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌

BEBT-209 用于二线及以上治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的目标患者人群预估情况如下：

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
晚期及早期复发的 HR+/HER2-乳腺癌总患者人数（万人）	10.42	10.53	10.64	10.76	10.87	10.95	11.04	11.12	11.20	11.29
接受一线治疗率	89.8%	90.2%	90.7%	91.1%	91.6%	91.9%	92.1%	92.4%	92.7%	93.0%
复发或难治患者占比	58.2%	57.9%	57.6%	57.4%	57.1%	56.9%	56.7%	56.6%	56.4%	56.2%
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）	5.44	5.50	5.56	5.62	5.68	5.73	5.77	5.81	5.86	5.90

数据来源：弗若斯特沙利文分析

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

BEBT-209 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-晚期乳腺癌的目标患者人群预估情况如下：

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
晚期及早期复发的 HR+/HER2-乳腺癌总患者人数（万人）	10.42	10.53	10.64	10.76	10.87	10.95	11.04	11.12	11.20	11.29

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
接受一线治疗率	89.8%	90.2%	90.7%	91.1%	91.6%	91.9%	92.1%	92.4%	92.7%	93.0%
复发或难治患者占比	58.2%	57.9%	57.6%	57.4%	57.1%	56.9%	56.7%	56.6%	56.4%	56.2%
二线治疗后进展率	65.5%	65.2%	64.8%	64.5%	64.2%	64.0%	63.8%	63.6%	63.4%	63.2%
接受三线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数(万人,由上述各参数相乘所得)	3.57	3.59	3.61	3.63	3.65	3.66	3.68	3.70	3.71	3.73

数据来源：弗若斯特沙利文分析

### 3) BEBT-209 联合化疗用于晚期三阴性乳腺癌

BEBT-209 用于二线及以上治疗晚期三阴性乳腺癌的目标患者人群预估情况如下：

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
晚期及早期复发的三阴性乳腺癌总患者人数(万人)	4.17	4.22	4.27	4.31	4.36	4.40	4.43	4.46	4.50	4.53
接受一线治疗率	89.8%	90.2%	90.7%	91.1%	91.6%	91.9%	92.1%	92.4%	92.7%	93.0%
一线治疗后进展率	45.2%	44.7%	44.3%	43.9%	43.4%	43.2%	43.0%	42.8%	42.6%	42.3%
接受二线治疗的三阴性乳腺癌患者人数(万人,由上述各参数相乘所得)	1.69	1.70	1.71	1.72	1.74	1.75	1.75	1.76	1.77	1.78

数据来源：弗若斯特沙利文分析

## (2) 市场竞争

### 1) BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌

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%
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 级及以上的不良事件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<sup>29</sup>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/palbociclib-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

<sup>29</sup>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。

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。

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

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-209 联合 BEBT-908 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。

3) BEBT-209 联合化疗用于晚期三阴性乳腺癌

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。

### (3) 市场渗透率

#### 1) 峰值渗透率

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、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、BEBT-209 联合化疗用于晚期三阴性乳腺癌的竞争情况和优势，预计峰值渗透率分别可达到 15.0%、25% 和 25%。

#### 2) 达到峰值渗透率的时间

预计 BEBT-209 在相应适应症获批上市后 5-6 年将达到峰值渗透率。

### (4) 药品定价

BEBT-209 获批上市后将采用创新药的定价方式，参考相同靶点创新药的医保谈判价格水平。BEBT-209 的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。



### (5) 医保支付

BEBT-209 的相应适应症预计符合临床急需、安全有效的基本条件，获批上市后可申请通过医保谈判纳入医保目录，不存在申请纳入医保目录的实质性障碍，通过谈判进入国家医保目录的可能性较大。

### (6) BEBT-209 的市场空间

结合 BEBT-209 针对目标适应症的预计上市时间、前述流行病学数据、预估的峰值渗透率，以及预估的定价水平等，BEBT-209 的市场空间测算结果如下：

适应症	预计上市时间	预计峰值渗透率	预计达到峰值渗透率时间	预计年治疗费用（万元）	预计达峰年份销售规模（亿元）
HR+/HER2-晚期乳腺癌	2025 年	15%	2030 年左右	20.15	8.06
CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌	2025 年	25%	2030 年左右	20.15	16.99
晚期三阴性乳腺癌	2027 年	25%	2032 年左右	20.15	6.64

综上所述，预计发行人 BEBT-209 各项适应症达峰年份销售规模合计可达到 31.69 亿元。

### 3、BEBT-109

BEBT-109 是公司自主研发的一种高活性的泛突变型 EGFR 抑制剂，主要用于治疗 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌（NSCLC）

(1) 临床应用场景、适应症目标患者数量

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

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的目标患者人群预估情况如下：

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
晚期及早期复发的 NSCLC 患者人数（万人）	66.74	68.50	70.32	72.17	74.11	75.81	77.54	79.31	81.11	82.96
中国 EGFR 突变的 NSCLC 患者比例	40%	40%	40%	40%	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%	10.0%	10.0%	10.0%	10.0%
接受一线治疗的比例	89.78%	90.23%	90.68%	91.14%	91.59%	91.87%	92.14%	92.42%	92.70%	92.97%
一线治疗后进展率	79.73%	78.13%	76.57%	75.04%	73.54%	72.80%	72.07%	71.35%	70.64%	69.93%
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）	1.91	1.93	1.95	1.97	2.00	2.03	2.06	2.09	2.12	2.16

数据来源：弗若斯特沙利文分析

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

BEBT-109 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目标患者人群预估情况如下：

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
①晚期及早期复发的 NSCLC 患者人数 (万人)	66.74	68.50	70.32	72.17	74.11	75.81	77.54	79.31	81.11	82.96
②中国 EGFR 突变的 NSCLC 患者比例	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%
③接受一线治疗的比例	89.78%	90.23%	90.68%	91.14%	91.59%	91.87%	92.14%	92.42%	92.70%	92.97%
④一线治疗使用 EGFR-TKI 的比例	92.7%	93.2%	93.7%	94.1%	94.6%	95.1%	95.6%	96.0%	96.5%	97.0%
⑤一线治疗中使用第一/二代 EGFR-TKI 的比例	68.7%	63.2%	58.1%	53.5%	49.2%	45.3%	41.6%	38.3%	35.2%	32.4%
⑥一线中使用第一/二代 EGFR-TKI 患者中 T790M 突变耐药比例	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%
⑦二线治疗中第三代 EGFR-TKI 治疗后耐药比例	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%
⑧二线使用第三代 EGFR-TKI 治疗后发生耐药的 患者数 (万人) =①*②*③*④*⑤*⑥*⑦	1.53	1.46	1.39	1.32	1.26	1.20	1.14	1.08	1.02	0.97
⑨一线治疗使用第三代 EGFR-TKI 患者人数 (万人) =①*②*③*④*(1-⑤)	6.97	8.49	10.01	11.53	13.05	14.50	15.94	17.37	18.80	20.22
⑩一线治疗使用第三代 EGFR-TKI 耐药比例	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%
⑪一线治疗中第三代 EGFR-TKI 耐药人数=⑨*⑩	0.87	1.06	1.25	1.44	1.63	1.81	1.99	2.17	2.35	2.53
⑫第三代 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 患者人数 (万人) =⑧+⑩	2.40	2.52	2.64	2.76	2.89	3.01	3.13	3.25	3.37	3.50

数据来源：弗若斯特沙利文分析

## （2）市场竞争

### 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

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）。

### 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

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-109 联合 BEBT-908 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。

## （3）市场渗透率

### 1) 峰值渗透率

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、BEBT-109 联合 BEBT-908 用于治疗第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌的竞争情况，预计峰值渗透率分别可达到 15.0%、25%。

### 2) 达到峰值渗透率的时间

预计 BEBT-109 在相应适应症获批上市后 5-6 年将达到峰值渗透率。

## （4）药品定价

BEBT-109 获批上市后将采用创新药的定价方式，参考相同靶点创新药的医保谈判价格水平。BEBT-109 的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。

## （5）医保支付

BEBT-109 的相应适应症预计符合临床急需、安全有效的基本条件，获批上市后可申请通过医保谈判纳入医保目录，不存在申请纳入医保目录的实质性障碍，通过谈判进入国家医保目录的可能性较大。

#### (6) BEBT-109 的市场空间

结合 BEBT-109 针对目标适应症的预计上市时间、前述流行病学数据、预估的峰值渗透率，以及预估的定价水平等，BEBT-109 的市场空间测算结果如下：

适应症	预计上市时间	预计峰值渗透率	预计达到峰值渗透率时间	预计年治疗费用（万元）	预计达峰年份销售规模（亿元）
EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌	2025 年	15%	2030 年	18.62	5.45
第三代EGFR-TKI耐药的晚期非小细胞肺癌	2025 年	25%	2030 年	18.62	14.71

综上所述，预计发行人 BEBT-109 各项适应症达峰年份销售规模合计可达到 20.16 亿元。

### (二) 新药上市后商业化以及规模化生产安排，并就其后续新药生产和销售准备情况进行充分的信息披露并作相应的风险揭示

#### 1、新药上市后商业化以及规模化生产安排

随着公司多项核心产品推进至后期开发阶段，公司正在加快商业化能力的建设，包括按照 GMP 标准筹建生产基地，并计划组建具有创新药专业推广和销售经验的市场营销团队。

##### (1) 商业化销售

截至本招股说明书签署日，发行人产品均处于在研状态，尚无产品获批商业化销售。待公司产品获得上市批准后，公司将采取合理的价格策略、差异化的学术推广及产品营销策略、通过自主销售模式和授权合作及项目分成相结合的方式相结合的方式进行商业化销售。

##### ①自主销售

发行人计划逐步在中国境内筹建自主销售团队，招募在相关疾病领域具备丰富经验的专业销售人员，开展包括市场推广、专家沟通、产品分销、商业运营等相关工作。同时，发行人亦考虑与国内领先的医药生产企业或流通服务商进行合

作，依托其专业化的市场推广服务和优势渠道资源协助产品的自主销售工作。

## ②授权合作及项目分成模式

授权合作及项目分成模式是创新药领域常用的商业化模式。该合作模式通常约定“产品合作方”向“产品开发方”约定一定金额的销售分成，“产品合作方”从而获得产品在某些地区销售的商业化权利。该模式是一种高效、互利、双赢的商业安排，使创新药研发的生物科技企业专注于自身的核心研发工作，借助拥有渠道优势和商业化经验的合作伙伴来实现产品的最大商业价值。

待公司核心产品获得上市批准后，公司作为产品持有人，委托具有成熟市场资源及专业化推广能力的企业进行推广销售。届时，公司将采取合理的价格策略，充分利用产品的临床优势与合作伙伴共同制定专业、差异化的学术推广及产品营销策略，大力推动产品尽快纳入国家医保目录。让更多患者尽早受益的同时，为公司获得稳定增长的创新产品的销售收入。

## (2) 商业化生产

目前公司产品尚处于临床试验阶段，尚未开展商业化生产。由于当前阶段生产产品均为临床试验阶段使用的试验用药，发行人基于成本效率优先的原则，根据临床试验研究计划安排生产计划，并委托第三方 CDMO 公司进行原料药和制剂的生产。

发行人已在清远市获得商业化生产用地，并正在筹备产业化基地建设。发行人本次募集资金投资项目“清远研发中心及制剂产业化基地建设项目”集研发、生产等功能为一体，该项目拟于清远市佛冈县汤塘镇广佛（佛冈）产业园按照 GMP 标准建设制剂生产基地，包括建设冻干粉制剂生产线和口服固体制剂生产线，为公司在研产品未来的规模化生产和商业化奠定基础。该项目目前已完成项目备案，已取得清远市生态环境局出具的环评批复（清环广佛审[2022]7 号）等工作。

在发行人制剂产业化基地建设完成并投入使用前，发行人均委托第三方 CDMO 公司进行生产。

## 2、就其后续新药生产和销售准备情况进行充分的信息披露并作相应的风险提示

发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“(三) 主要经营模式”中补充披露如下内容：

“

### 3、生产模式

截至本招股说明书签署日，发行人产品均处于在研状态，尚无产品获批商业化生产。由于当前阶段生产产品均为临床试验阶段使用的试验用药，发行人基于成本效率优先的原则，根据临床试验研究计划安排生产计划，并委托第三方CDMO公司进行原料药和制剂的生产。公司高度重视产品质量，从源头抓起，CMC部门配备专业人员在工艺及生产路线设计、供应商及委托生产商选择、质量控制等环节都严格要求和管控。

发行人与第三方CDMO公司签订了生产服务合同，双方协议约定了在生产、检验、放行和运输过程中需执行的任务和履行的职责，确保符合《药品生产质量管理规范》《药品管理法》《药品注册管理办法》等法规中对药品质量的要求和标准。

目前，公司正在筹备产业化基地建设，为公司在研产品未来的规模化生产和商业化奠定基础。本次募集资金投资项目中的“清远研发中心及制剂产业化基地建设项目”拟于清远市按照GMP标准建设制剂生产基地。在公司制剂产业化基地建设完成并投入使用前，公司均委托第三方CDMO公司进行生产。

### 4、销售模式

截至本招股说明书签署日，发行人产品均处于在研状态，尚无产品获批商业化销售。待公司产品获得上市批准后，公司将采取合理的价格策略、差异化的学术推广及产品营销策略、通过自主销售模式和授权合作及项目分成模式相结合的方式

#### (1) 自主销售

发行人计划逐步在中国境内筹建自主销售团队，招募在相关疾病领域具备丰富经验的专业销售人员，开展包括市场推广、专家沟通、产品分销、商业运营等

相关工作。同时，发行人亦考虑与国内领先的医药生产企业或流通服务商进行合作，依托其专业化的市场推广服务和优势渠道资源协助产品的自主销售工作。

## (2) 授权合作及项目分成模式

授权合作及项目分成模式是创新药领域常用的商业化模式。该合作模式通常约定“产品合作方”向“产品开发方”约定一定金额的销售分成，“产品合作方”从而获得产品在某些地区销售的商业化权利。该模式是一种高效、互利、双赢的商业安排，使创新药研发的生物科技企业专注于自身的核心研发工作，借助拥有渠道优势和商业化经验的合作伙伴来实现产品的最大商业价值。

待公司核心产品获得上市批准后，公司作为产品持有人，委托具有成熟市场资源及专业化推广能力的企业进行推广销售。届时，公司将采取合理的价格策略，充分利用产品的临床优势与合作伙伴共同制定专业、差异化的学术推广及产品营销策略，大力推动产品尽快纳入国家医保目录。让更多患者尽早受益的同时，为公司获得稳定增长的创新产品的销售收入。

”

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“二、公司新药技术研发及商业化相关的风险”之“（四）药品商业化不达预期风险”中补充披露如下内容：

“

创新药物研发成功后，需要经历市场开拓及学术推广等过程才能实现最终的产品上市销售。将产品的临床优势转化为医生和患者的认知不是一蹴而就的过程，需要强大的商业化团队、合理的商业化策略、高效的市场执行力支持和保障产品的商业化顺利开展。如果公司在上述商业化环节的推进不达预期或与合作方未能顺利达成合作销售安排，将可能对核心产品商业化进展造成不利影响。

截至本招股说明书签署日，公司并无商业化销售产品的经验，尚未组建完整的营销团队。现阶段公司规模较小，存在销售团队招募进度不及预期以及入职后短期内流失的风险，从而对药品的商业化推广带来一定不利影响。由于发行人尚无商业化推广的丰富经验，相较于在成功商业化药物方面具有丰富经验的公司而言，发行人成功商业化药物的过程可能涉及更多的固有风险、花费更长的时间且成本更高。若发行人选择与第三方合作进行药物的商业化销售，发行人获



取的收入一定程度上将取决于合作第三方的付出。

未来,若公司**自有、合作**的销售团队不能紧跟政策动向,把握市场竞争态势,或**自有、合作销售**的销售团队的市场推广能力不达预期,未来获准上市的药物未能在医生、患者、医院或医疗领域其他各方取得市场认可,将对公司实现产品商业化并获得经济效益造成不利影响。

”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“(二)药品商业化不达预期风险”中补充披露如下内容:

“

创新药的研发具有高投入、长周期及高风险的特点。创新药物研发成功后,需要经历市场开拓及学术推广等过程才能实现最终的产品上市销售。**将产品的临床优势转化为医生和患者的认知不是一蹴而就的过程,需要强大的商业化团队、合理的商业化策略、高效的市场执行力支持和保障产品的商业化顺利开展。如果公司在上述商业化环节的推进不达预期或与合作方未能顺利达成合作销售安排,将可能对核心产品商业化进展造成不利影响。**

截至本招股说明书签署日,公司并无商业化销售产品的经验,尚未组建完整的营销团队。现阶段公司规模较小,存在销售团队招募进度不及预期以及入职后短期内流失的风险,从而对药品的商业化推广带来一定不利影响。由于发行人尚无商业化推广的丰富经验,相较于在成功商业化药物方面具有丰富经验的公司而言,发行人成功商业化药物的过程**可能涉及更多的固有风险、花费更长的时间且成本更高。若发行人选择与第三方合作进行药物的商业化销售,发行人获取的收入一定程度上将取决于合作第三方的付出。**

若未来发行人**自有、合作销售**的团队不能紧跟政策动向,把握市场竞争态势,或**发行人自有、合作销售**的销售团队的市场推广能力不达预期,未来获准上市的药物未能在医生、患者、医院或医疗领域其他各方取得市场认可,将对发行人实现产品商业化并获得经济效益造成不利影响。

”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“(五)委托第三方生产和药品质量控制的风险”中补充披露如下内容：

“

截至本招股说明书签署日，发行人产品均处于在研状态，尚未开展商业化生产。对于临床试验阶段使用的试验用药，发行人均委托第三方 CDMO 公司完成。目前，公司正在筹备产业化基地建设，为公司在研产品未来的规模化生产和商业化奠定基础。本次募集资金投资项目中的“清远研发中心及制剂产业化基地建设项目”拟于清远市按照 GMP 标准建设制剂生产基地。在公司制剂产业化基地建设完成并投入使用前，公司均委托第三方 CDMO 公司进行生产。由于药品的生产工艺复杂，药品生产进度和药品质量会受较多因素的影响，若 CDMO 在采购、产品生产、存储和运输等环节出现管理问题，可能使产品发生物理、化学等变化，从而影响产品质量，甚至导致医疗事故的发生。若发生重大的质量安全事故，发行人将面临主管部门的处罚并导致发行人声誉受损。

”

### 三、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、复核了发行人测算市场空间的数据模型及过程结果；

4、访谈了发行人高级管理人员，了解发行人新药上市后商业化以及规模化生产安排，查阅了发行人募集资金投资项目“清远研发中心及制剂产业化基地建设项目”项目备案和环评批复等文件。

#### (二) 核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、发行人核心在研产品均具有较大的市场空间，发行人符合“市场空间大”

的上市条件；

2、发行人对新药上市后商业化生产销售安排进行了充分信息披露，并作了相应的风险揭示。

### 3.关于 BEBT-908 的技术来源和授权许可

根据招股说明书和保荐工作报告，1) BEBT-908 由发行人实控人钱长庚和核心技术人员蔡雄在美国 CURIS 公司任职时主导设计开发。钱长庚和蔡雄创立发行人后，CURIS 将 CUDC-906、CUDC-908（即 BEBT-908）专利技术独家授权许可给发行人使用。CURIS 无偿授权给发行人并提供额外财务资助，但作为部分对价，发行人应提供两款产品的研究数据和信息供 CURIS 使用，以作为 CURIS 的储备项目；2) 就上述授权许可事项，CURIS 与发行人于 2012 年签署协议，此后又进行了两次修正。公开信息显示，CURIS 在研管线 CUDC-907 是与 BEBT-908 相同靶点、适应症的药物，BEBT-908 为注射剂，CUDC-907 为口服制剂。

请发行人说明：（1）授权引进前，CURIS 针对 908 的研发成果，钱长庚和蔡雄发挥主导作用的具体体现，CURIS 授权许可专利技术的内容；（2）授权引进后，公司的研发方式（独立研发、合作研发或委托研发等）、研发内容（靶点、作用机制、化合物和适应症等）以及研发成果（临床试验、专利技术和学术论文等），公司人员、技术等发挥的作用，公司核心技术和自主研发能力的具体体现，该产品研发是否主要依赖授权引进的专利技术；（3）906 的基本情况，与 907 在靶点、作用机制和适应症方面的关系。公司对 906 的研发情况，未体现为现有研发管线的原因；（4）公司是否按照约定向 CURIS 提供相关数据和信息，CURIS 对 906、908 的研发情况、最新的研发进度，若未开展临床研究请说明原因，是否因其效果不佳或 CURIS 有更好的类似候选药物；（5）相关授权协议历次修正的背景和原因，修正过程中公司是否支付其他对价或有其他安排，主要权利义务变化情况，目前主要权利义务内容；（6）目前 BEBT-908 标注为发行人自主研发是否符合实际情况。

请保荐机构核查上述问题并对发行人是否主要依靠核心技术开展经营发表

明确意见。

**【回复】**

**一、发行人的说明**

(一) 授权引进前，CURIS 针对 908 的研发成果，钱长庚和蔡雄发挥主导作用的具体体现，CURIS 授权许可专利技术的内容；

**1、授权引进前，CURIS 针对 908 的研发成果**

钱长庚于 2001 年 7 月至 2012 年 2 月期间任职于 CURIS，其中于 2006 年开始担任负责新药发现和临床前开发的副总裁、资深副总裁，CURIS 2006 年引进药物化学家蔡雄组建化学团队。BEBT-908（原名 CUDC-908）由发行人实际控制人钱长庚及核心技术人员蔡雄在 CURIS 任职期间主导设计开发。授权引进前，BEBT-908 尚处于临床前早期研发阶段，钱长庚在 CURIS 带领的研发团队针对 BEBT-908 的主要研发内容和取得的主要研发成果如下：

研发内容	具体情况
靶点作用机制、化合物合计	<ul style="list-style-type: none"><li>● <b>研发内容</b> 基于钱长庚对蛋白激酶和表观遗传调控靶点单靶点抑制剂作用缺陷和双靶点抑制剂协同作用的理论研究以及联合协同作用的药效学研究<sup>注1</sup>，CURIS 2006 年引进药物化学家蔡雄组建化学团队，通过靶点 3D 结构的创造性药物设计，从平台筛选出 BEBT-908 化合物和一系列包含不同蛋白激酶靶点的双靶点抑制剂。</li><li>● <b>实质作用</b> 设计开发出 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂</li></ul>
临床前研究	<p>(1) 体外药效学研究</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● <b>研发内容</b> 1) 运用酶学检测方法测定这类化合物对多种 PI3K 和 HDAC 亚型的抑制活性。 2) 在多种血液及实体瘤中测定这类化合物的抗肿瘤增殖活性。</li><li>● <b>实质作用</b> 通过体外药效学研究证实了 BEBT-908 通过双靶点协同抗肿瘤机制，在血液肿瘤和实体瘤细胞株中的抗肿瘤活性。</li></ul> <p>(2) 体内动物模型研究</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● <b>研发内容</b> 建立了覆盖血液瘤、实体瘤等不同动物药效模型，验证了 BEBT-908 在以上动物模型上都具有良好药效。</li><li>● <b>实质作用</b> 进一步确认了 BEBT-908 在治疗多种实体瘤和血液瘤中的作用。</li></ul> <p>(3) 临床前 PK 和 PD</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● <b>研发内容</b> 通过 Daudi 移植肿瘤小鼠模型检测 BEBT-908 的血药浓度和肿瘤组织 PK/PD 关系，BEBT-908 通过协同抑制 HDAC 和 PI3K 活性，产生长时间 PI3K 通路和多个肿瘤信使通路抑制作用。</li><li>● <b>实质作用</b> 在肿瘤模型中对药物浓度测定，更直接反映有效剂量范围肿瘤药物浓度与药效关系。</li></ul>

注 1：钱长庚深耕于肿瘤表观遗传学和蛋白激酶调控领域，对 PI3K、HDAC 过往相关的临床试验研究以及相关学术论文等进行了深入研究，充分认识到 PI3K/AKT/mTOR 信号通路异常激活及以 HDAC 为代表的表观遗传学调控在肿瘤发生发展过程中的关键性作用，以及单靶点 PI3K 或 HDAC 抑制剂临床应用的局限性。并且，基于 PI3K 信号通路在细胞的新陈代谢、生长、迁移、生存和血管生成中具有重要的作用，在肿瘤细胞中异常激活，抑制该信号通路可阻止肿瘤细胞的形成和生长。由于肿瘤细胞 PI3K 激活常常伴随 Ras-MEK 通道激活和 PI3K 下游致癌基因突变，而 PI3K 抑制又进一步引起肿瘤细胞多种补偿通路激活，导致 PI3K 抑制剂疗效受限。HDAC 抑制剂通过调节组蛋白去乙酰化修饰，抑制多种肿瘤蛋白表达，稳定 P53 和增高 P21，提出 HDAC 抑制剂和 PI3K 抑制剂有协同抗肿瘤作用，并在 *Clinical Cancer Research* 等杂志和抗肿瘤多靶点药物设计专著中发表多篇关于 PI3K/HDAC 抑制剂相关的学术论文，论证 HDAC 抑制剂和 PI3K 抑制剂的协同抗肿瘤作用。

授权引进前，钱长庚在 CURIS 带领的研发团队开发设计出 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，并通过临床前研究证实了 BEBT-908 的双靶点协同抗肿瘤机制等。主要研发成果方面，CURIS 申请了 BEBT-908 化合物和制剂及其制备方法和应用的专利，钱长庚、蔡雄是上述化合物核心专利的主要发明人。钱长庚、蔡雄作为第一作者在 *Clinical Cancer Research* 等杂志和抗肿瘤多靶点药物设计专著中发表多篇关于 PI3K/HDAC 抑制剂相关的学术论文。

## 2、钱长庚和蔡雄发挥主导作用的具体体现

钱长庚于 2001 年 7 月至 2012 年 2 月期间先后担任 CURIS 副总监、总监、资深总监、副总裁、资深副总裁等职务，其中于 2006 年开始担任负责新药发现和临床前开发的副总裁、资深副总裁。蔡雄 2006 年 4 月至 2013 年 3 月期间先后担任 CURIS 总监、资深总监、执行总监、副总裁。钱长庚和蔡雄在 BEBT-908 设计开发中发挥主导作用的具体体现如下：

### (1) 钱长庚、蔡雄是 BEBT-908 化合物核心专利主要发明人

授权引进前，CURIS 申请了 BEBT-908 化合物和制剂及其制备方法和应用的专利，钱长庚、蔡雄是上述化合物核心专利的主要发明人。

### (2) 钱长庚、蔡雄是 CURIS PI3K/HDAC 抑制剂相关学术论文的第一作者

论文题目	作者	发表期刊或会议名称	发表时间
Discovery of HDAC-Inhibiting Multi-Target Inhibitors	<b>Xiong Cai, Changgeng Qian</b>	Designing Multi-Target Drugs RSC Publishing	2012.03
Cancer Network Disruption by a Single Molecule Inhibitor Targeting Both Histone Deacetylase Activity	<b>Changgeng Qian</b> , Cheng-Jung Lai, Rudi Bao, Da-Gong Wang, Jing Wang, Guang-Xin Xu, Ruzanna Atoyan, Hui Qu, Ling Yin, Maria Samson, Brian Zifcak,	Clinical Cancer Research	2012.08

论文题目	作者	发表期刊或会议名称	发表时间
and Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling	Anna Wai See Ma, Steven DellaRocca, Mylissa Borek, Hai-Xiao Zhai, <b>Xiong Cai</b> and Maurizio Voi		

### (3) 公开信息披露文件及与相关人员访谈

CURIS 系美国纳斯达克上市公司 (NASDAQ: CRIS), 其 2006 年-2011 年公开披露的年报显示: CURIS 依靠其高级管理人员和科研人员, 包括 CEO 兼总裁 Daniel R. Passeri、COO 兼 CFO Michael P. Gray, 以及新药发现和临床前开发副总裁/资深副总裁钱长庚博士等进行新药开发和实现其他业务目标。经中介机构访谈时任 CEO 兼总裁 Daniel R. Passeri 确认, 钱长庚和蔡雄是负责 CURIS 新药开发和相关药物化学工作的关键科研人员, 其中包含 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂。

综上, 公司实际控制人钱长庚及核心技术人员蔡雄在 CURIS 工作期间分别担任负责新药发现和临床前开发的资深副总裁和化学副总裁, 两位科学家率先提出并验证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, 并在 *Clinical Cancer Research* 等杂志和抗肿瘤多靶点药物设计专著中发表多篇文章, 作为主要发明人成功设计出 BEBT-908 化合物, 在 BEBT-908 设计开发中发挥主导作用。

### 3、CURIS 授权许可专利技术的内容

根据发行人和 CURIS 于 2012 年 2 月签署的《药物开发合作与许可协议 (CUDC-906 和 CUDC-908)》, CURIS 将 CUDC-906、CUDC-908 专利技术独家许可授权必贝特使用, 必贝特有权在中国区域(包括港澳台地区)独家进行开发、生产、使用、推广、销售、出售以及进口化合物和产品的权利。

CURIS 授权许可发行人使用的具体专利情况如下:

专利名称	专利权人	国家/地区	专利号/PCT 专利公布号	发明人	申请日期	授权/公告日期	对应发行人在研产品管线
具有锌结合半族的磷酸肌醇 3-激酶抑制剂	CURIS	中国	ZL201080010 977.1	蔡雄(CAI XIONG)、翟海啸(ZHAI HAIXIAO)、赖正荣(LAI CHENG-JUNG)、钱长庚(QIAN CHANGGENG)	2010-1-8	2015-5-27	BEBT-908
具有锌连接部位的磷酸肌醇 3-激酶抑制剂	CURIS	中国台湾	TW20103000 9		2010-1-8	2010-8-16	
Phosphoinositide 3-kinase inhibitors with	CURIS	PCT	WO/2010/080 996		2010-1-8	2010-7-15	

专利名称	专利权人	国家/地区	专利号/PCT 专利公布号	发明人	申请日期	授权/公告日期	对应发行人在研产品管线
a zinc binding moiety							
Treatment of cancers having k-ras mutations	CURIS	PCT	WO/2011/130628	包如迪 (BAO RUDI)、赖正荣 (LAI CHENG-JUNG)、钱长庚 (QIAN CHANGGENG)	2011-4-15	2011-10-20	不涉及

注：上表中前3项专利为同族专利，为化合物专利，专利保护范围为包含 BEBT-908、CUDC-906 在内的系列化合物及其应用；BEBT-908 目前仅在中国大陆进行临床开发，尚未在中国台湾等地区进行临床开发；上表中第4项专利为应用专利，专利保护范围为化合物在治疗具有 Kras 突变的肿瘤上的应用，目前发行人在研产品管线暂不涉及该专利的应用。

CURIS 授权许可发行人使用的专有技术：由 CURIS 控制的有关 CUDC-906 和 CUDC-908 化合物和/或产品及对于开发、生产、使用或销售化合物或产品必要或有用的信息。

授权引进后，发行人独立进行了 BEBT-908 在药效学、药理学、毒理学、药代动力学、转化科学、CMC、临床方案设计与执行等多方面深入研究，申请并获得一项新的与 BEBT-908 相关的发明专利授权：噻吩嘧啶类化合物和制剂及其制备方法和应用（专利号为 ZL201410479942.2）。

（二）授权引进后，公司的研发方式（独立研发、合作研发或委托研发等）、研发内容（靶点、作用机制、化合物和适应症等）以及研发成果（临床试验、专利技术和学术论文等），公司人员、技术等发挥的作用，公司核心技术和自主研发能力的具体体现，该产品研发是否主要依赖授权引进的专利技术；

### 1、授权引进后，公司的研发方式

授权引进后，发行人采取独立研发的方式进行了 BEBT-908 在药效学、药理学、毒理学、药代动力学、转化科学、CMC、临床方案设计与执行等多方面深入研究，确定了将复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤（r/r DLBCL）作为首个推进的适应症，并推进至 II 期单臂关键性临床试验阶段。

发行人在授权引进后不存在与外部单位合作研发 BEBT-908 的情形，出于成本、效率等方面的考虑，存在将部分临床前研究和临床研究的非核心工作外包或委托于第三方服务公司，包括临床前的安全药理及毒理试验、CMC 开发、临床试验的 CRO 及现场管理组织（SMO）服务等。

## 2、授权引进后，公司的研发内容以及研发成果

授权引进后，公司针对 BEBT-908 的研发内容及实质作用如下：

研发内容	具体情况
<p><b>临床前药理研究</b></p>	<p>(1) 体内动物模型研究</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 研发内容 通过对 BEBT-908 作用机理的深刻理解，发现 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂 BEBT-908 通过诱导免疫原性铁死亡从而加强肿瘤免疫检查点治疗。</li> <li>● 实质作用 为开发 BEBT-908 抗肿瘤作用机制以及联合免疫调节剂 PD-1 抗体治疗实体瘤提供了强有力的证据。</li> </ul> <p>(2) 临床前药代动力学及体外安全性研究</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 研发内容               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 开展了 BEBT-908 的细胞单层通透性研究，以评估 BEBT-908 的吸收特性，表明 BEBT-908 给药途径优先考虑静脉给药；</li> <li>2) 评估了 BEBT-908 在人血浆及犬、大鼠和小鼠等不同物种中的和血浆蛋白的结合率，表明 BEBT-908 和人、犬、大鼠血浆蛋白结合率较高；</li> <li>3) 开展了 BEBT-908 在人血浆及比格犬、大鼠、小鼠中的肝微粒体代谢产物研究，掌握其在代谢产物中的不同差异，可进一步评估代谢产物潜在的安全性和活性；</li> <li>4) 证明 BEBT-908 在人、犬、大鼠和小鼠血浆中稳定；</li> <li>5) 采用传统膜片钳技术证实了 BEBT-908 对 hERG 的抑制作用很弱；</li> <li>6) 通过人肝微粒体 CYP450 酶活性测定，BEBT-908 对最重要的人肝微粒体四种亚型 CYP450 酶抑制作用极其微弱，表明临床治疗时 BEBT-908 可能发生的药物-药物相互作用可能性很低；</li> <li>7) 通过对 BEBT-908 进行非靶点活性测试，结果显示 BEBT-908 对 93 个受体、离子通道和酶活性影响很弱；</li> <li>8) 通过 BEBT-908 在大鼠中体内发布和排泄实验，了解了 BEBT-908 的组织发布以及消除特征。</li> </ol> </li> <li>● 实质作用 开展了大量的体外和体内的药代动力学研究工作，表明 BEBT-908 具有很强的成药性，为进一步开展毒理及临床研究提供了良好的基础。</li> </ul>
<p><b>药学</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研发内容               <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 原料药 开展了 BEBT-908 原料药的化学工艺研究，晶型研究、起始原料研究、杂质研究、分析方法开发和验证、质量研究、质量标准建立及稳定性研究等工作。</li> <li>(2) 制剂 基于 BEBT-908 原料药的溶解度及稳定性选择了剂型和规格，通过原辅料相容性实验、辅料的种类和用量的选择对方进行了筛选和优化，确定了制剂</li> </ol> </li> </ul>



研发内容	具体情况
	<p>处方和生产工艺，开展了分析方法的开发和验证、质量研究、质量标准建立及稳定性研究等工作。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>实质作用</b></li> </ul> <p>开发了用于临床试验以及支持未来上市的原料药的生产工艺和质量标准，以及制剂的处方、生产工艺和质量标准，形成了 BEBT-908 申报新药临床和注册的全套药学研发工作的基础。</p>
毒理	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>研发内容</b></li> </ul> <p><b>体内安全药理和毒理研究</b></p> <p>对 BEBT-908 开展了大鼠急性毒理实验、比格犬急性毒理实验、大鼠长期毒性实验、比格犬长期毒性实验、过敏性实验、溶血性实验、局部刺激性实验等多种体内毒理评价试验、中枢神经系统和呼吸以及心血管安全药理研究，实验表明 BEBT-908 具有良好安全性。通过毒理实验确定了 BEBT-908 的毒性及最大耐受剂量。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>实质作用</b></li> </ul> <p>毒理学和安全药理学研究的结果支持 BEBT-908 新药临床研究。</p>
适应症开发	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>研发内容</b></li> </ul> <p>通过深入的机制研究和临床前的研究结果，结合 BEBT-908 的药代动力学特点，确定了合适的适应症。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>实质作用</b></li> </ul> <p>确定了 BEBT-908 在治疗血液瘤和实体瘤中的临床用途；  确定了 BEBT-908 联合 BEBT-109 或 BEBT-209 治疗第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌或 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌等适应症。</p>
临床开发	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>研发内容</b></li> </ul> <p>1、血液肿瘤方面：设计并完成 BEBT-908 针对复发难治恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤和慢性淋巴细胞白血病的 I 期临床试验。设计并开展：（1）治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的 II 期单臂关键性试验；  （2）治疗复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤的 II 期临床试验；  （3）治疗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的 II 期临床试验；</p> <p>2、实体瘤方面：设计并开展：（1）BEBT-908 针对晚期实体瘤的 Ib/II 期试验；  （2）BEBT-908 联合 BEBT-109 治疗第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌的 Ib/II 期临床试验；  （3）BEBT-908 联合 BEBT-209 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 Ib/II 期试验。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>实质作用</b></li> </ul> <p>已完成的 BEBT-908 治疗复发难治恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤和慢性淋巴细胞白血病的 I 期临床试验，初步验证了 BEBT-908 治疗血液瘤的有效性和安全</p>

研发内容	具体情况
	性，同时也得到了人体药代动力学的研究数据；治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的 IIa 期临床试验进一步验证了 BEBT-908 的有效性和安全性。上述临床试验数据结果为后续适应症获批上市和临床指导用药提供了依据。

授权引进后，公司针对 BEBT-908 取得的主要研发成果如下：

研究成果	具体情况
临床试验	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 已完成 BEBT-908 治疗复发难治恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤和慢性淋巴细胞白血病的 I 期临床试验，初步验证了 BEBT-908 治疗血液瘤的有效性和安全性，同时也得到了人体药代动力学的研究数据；治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的 IIa 期临床试验进一步验证了 BEBT-908 的有效性和安全性，IIa 期临床试验数据显示在 II 期推荐剂量（22.5mg/m<sup>2</sup>）下，BEBT-908 三线及以上治疗 r/r DLBCL 的客观缓解率（ORR）达到 50.0%（95%CI: 31.30%-68.70%），临床疗效优异。</li> <li>● 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。</li> </ul>
专利技术	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 申请并获得一项新的与 BEBT-908 相关的发明专利授权：噻吩嘧啶类化合物和制剂及其制备方法和应用（专利号为 ZL201410479942.2）</li> </ul>
学术论文	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 关于 BEBT-908 的研究成果在肿瘤顶级期刊 Cancer Research 上发表：F Fan, P Liu, R Bao, J Chen, M Zhou, Z Mo, Y Ma, H Liu, Y Zhou, X Cai, C Qian, X Liu, Dual PI3K/HDAC Inhibitor Induces Immunogenic Ferroptosis to Potentiate Cancer Immune Checkpoint Therapy. Cancer Res 2021, 81:6233-6245.</li> <li>● 凭借该篇关于 BEBT-908 发表在 Cancer Research 的学术论文，在 2022 年 6 月份发布的 Nature Index<sup>注</sup>对机构的最新排名中（统计期间为 2021 年 4 月至 2022 年 3 月），发行人在中国生命科学领域科研实力最强的公司中排名第 10。</li> </ul>

注：自然指数（Nature Index）是国际公认的、衡量科研机构或国家在自然科学领域高质量研究产出与合作情况的重要指标，其依托于全球顶级期刊统计各机构或国家在国际上最具影响力的研究型学术期刊上发表论文数量，反映一个机构或国家在顶级研究中的实力。

### 3、公司人员、技术等发挥的作用，公司核心技术和自主研发能力的具体体现

#### (1) 研发人员

授权引进后，发行人研究团队独立对 BEBT-908 在药效学、药理学、毒理学、药代动力学、转化科学、CMC、临床方案设计与执行等多方面深入研究，钱长庚和蔡雄为项目研发带头人，钱长庚、分子生物和体外药理总监范福顺、体内药理学部、毒理学部总监周敏华、DM/PK 部总监叶晓岚等主要负责项目临床前药效、药理、毒理、药代、转化科学等方面的研究，蔡雄主要负责 CMC 相关工作，钱长庚、项目经理胡喜珍等主要负责临床方案设计与执行等工作，注册申报部总监江克刚主要负责项目注册申报相关工作。

#### (2) 研发技术

授权引进后，公司通过高效的药物早期研发与转化医学技术，快速开展临床前药理研究、毒理研究、药学研究、适应症开发等工作，验证了 BEBT-908 在实体瘤和血液瘤中的药效和 BEBT-908 的成药性和安全性，并基于这些研究成果将 BEBT-908 推进至关键性临床试验阶段。

基于对 BEBT-908 双靶点的独特性和广泛的抗肿瘤活性的深入研究，公司启动多项 BEBT-908 和其它自主研发的抗肿瘤在研核心产品联合治疗实体瘤的探索性临床试验，其中，BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群治疗 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后疾病进展的复发或转移性 HR+/HER2-晚期乳腺癌、BEBT-908 联合 BEBT-109 治疗第三代 EGFR-TKI 治疗后疾病进展的晚期非小细胞肺癌已处于 Ib/II 期临床试验。BEBT-908 是发行人抗肿瘤耐药联合治疗平台应用的核心产品。

聚焦未满足临床需求的重大疾病，公司利用自身项目的产品优势，进行差异性临床设计。血液瘤方面单靶点 PI3K 抑制剂已被批准用于治疗滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤和边缘区淋巴瘤，单靶点 HDAC 抑制剂已被批准用于治疗外周 T 细胞淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤，截至 2022 年 6 月 30 日，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 r/r DLBCL。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。DLBCL具有高度异质性及侵袭性，大约30-40%的患者会发展为复发或难治性（r/r DLBCL），且经过一段时间治疗后又易发生耐药。目前，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，IIa期临床研究结果显示，BEBT-908在II期推荐剂量（22.5mg/m<sup>2</sup>）下的客观缓解率（ORR）为50.0%，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。除r/r DLBCL外，BEBT-908针对复发或难治性外周T细胞淋巴瘤、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等适应症均在开展II期临床试验，以及BEBT-908单药治疗PIK3CA突变晚期实体瘤、联合氟维司群治疗ER+/HER2-晚期乳腺癌、联合PD1/PD-L1单抗治疗晚期实体瘤的Ib/II期临床试验。BEBT-908是发行人差异化临床设计及开发平台的重要例证。

因此，在对BEBT-908的长期研究过程中，发行人逐步通过基础研究进一步完善对BEBT-908双靶点作用机制的理解，完善了自身的核心技术平台，并利用技术平台支持BEBT-908进一步的临床开发。发行人对BEBT-908的研究过程是其核心技术和自主研发能力应用的集中体现。

#### 4、该产品研发是否主要依赖授权引进的专利技术

基于上述分析，公司于2012年2月从CURIS获得当时处于临床前早期阶段的先导化合物BEBT-908在中国的专利独占实施许可，在早期先导化合物试验数据基础上，公司独立进行了BEBT-908在药效学、药理学、毒理学、药代动力学、转化科学、CMC、临床方案设计与执行等多方面深入研究，将BEBT-908推进至关键性临床试验阶段，申请并获得一项新的发明专利授权，研究成果在Cancer Research上发表。在对BEBT-908的长期研究过程中，发行人逐步通过基础研究进一步完善对BEBT-908双靶点作用机制的理解，完善了自身的核心技术平台，并利用技术平台支持BEBT-908进一步的临床开发。

BEBT-908在获得化合物专利授权许可后进行自主开发符合行业惯例。在此类授权许可模式下，大多由于授权的早期阶段化合物能否推进临床试验阶段及临

床开发的成功率具有较大不确定性，被授权方后续仍需开展大量临床前和临床开发工作。

综合上述分析，BEBT-908 的研发不存在主要依赖授权引进的专利技术的情形。

**(三) 906 的基本情况，与 907 在靶点、作用机制和适应症方面的关系。公司对 906 的研发情况，未体现为现有研发管线的原因**

CUDC-906、CUDC-907 和 BEBT-908 是结构类似物 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，靶点、作用机制和适应症相同。与 BEBT-908 相比，CUDC-907 和 CUDC-906 口服生物利用度较高，适合口服给药。BEBT-908 口服生物利用度低，注射给药暴露量高，适合注射给药，且消化道副作用小。公司从 CURIS 获得 CUDC-906 和 BEBT-908 在中国的专利独占许可后，考虑到资金等资源有限，且临床前药效研究显示注射用药 BEBT-908 药效优于口服用药 CUDC-906，因此，只推进了 BEBT-908 的研发，未对 CUDC-906 进行进一步研发，因此未体现为公司现有研发管线。

**(四) 公司是否按照约定向 CURIS 提供相关数据和信息，CURIS 对 906、908 的研发情况、最新的研发进度，若未开展临床研究请说明原因，是否因其效果不佳或 CURIS 有更好的类似候选药物；**

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。

经查询美国临床试验数据库 (ClinicalTrials.gov)，截至本回复报告签署日，CURIS 尚未对 CUDC-906、BEBT-908 进行临床试验开发。针对 CUDC-907 (现名 Fimepinostat)，目前处于受试者招募状态的 I 期临床试验 2 项，已完成的 I 期临床试验 2 项、II 期临床试验 1 项。

CURIS 目前仍在对 CUDC-907 进行临床开发，CUDC-906、BEBT-908 系作为 CURIS 的储备项目，未对 CUDC-906、BEBT-908 开展临床研究，不存在因其效果不佳的情形，根据公开信息查询，CURIS 亦不存在除此之外的类似候选药物。

(五) 相关授权协议历次修正的背景和原因, 修正过程中公司是否支付其他对价或有其他安排, 主要权利义务变化情况, 目前主要权利义务内容;

发行人与 CURIS 分别于 2012 年 2 月、2014 年 4 月、2021 年 10 月签署了《药物开发合作与许可协议 (CUDC-906 和 CUDC-908)》、《药品开发合作与许可协议第一修正案 (CUDC-906 和 CUDC-908)》、《药品开发合作与许可协议第二修正案 (CUDC-906 和 CUDC-908)》。

2014 年 4 月, 第一次修正的主要内容如下:

条款	修正后条款内容	主要修正
6.2 专利申请与维护	<p>(a) CURIS 专利 ..... CURIS 应拥有在中国准备、提交、起诉和维持 CURIS 专利的优先权利和义务, 并应拥有在必贝特区域的其他地区准备、提交、起诉和维持 CURIS 专利的优先权利 (而非义务); 在每种情况下, CURIS 均有权使用其自行选择的律师。必贝特应在收到 CURIS 的发票后 30 天内支付 CURIS 在生效日期当日或之后因在必贝特区域内准备、申请、起诉和维持 CURIS 专利而产生的<b>百分之五十 (50%)</b> 专利费用和成本。 ..... 如果 CURIS 试图放弃或停止在必贝特区域对任何 CURIS 专利的起诉或维持, CURIS 应事先向必贝特提供合理的书面通知, 说明放弃或停止起诉或维持的意图 (该通知应在有关专利局对任何该 CURIS 专利必须采取的任何行动的下一个期限前 30 天内发出)。在这种情况下, 必贝特可自行决定, 是否在必贝特向 CURIS 发出书面通知后继续起诉和/或维持任何此类 CURIS 专利 (如选择继续起诉和/维持, 其费用和开支由其自行承担, 所使用的律师由其自行选择)。</p>	CURIS 因在必贝特区域内 (即中国) 准备、申请、起诉和维持 CURIS 专利、联合专利而产生的专利费用和成本全部由必贝特承担, 修改为各承担 50%。
	<p>(c) 联合专利。 ..... CURIS 应拥有在必贝特区域准备、提交、起诉和维持联合专利的优先权利 (而非义务), 并使用其自行选择的律师, 必贝特应在收到 CURIS 的发票后 30 天内偿还 CURIS 在生效日期当日或之后因在必贝特区域准备、提交、起诉和维持联合专利而产生的<b>百分之五十 (50%)</b> 的专利费用和成本。 ..... 如果 CURIS 试图放弃或停止在必贝特区域起诉或维持任何联合专利, CURIS 应事先向必贝特提供合理的书面通知, 说明其放弃或停止起诉或维持的意图 (该通知应在有关专利局对任何该联合专利必须采取的任何行动的下一个截止日期前 30 天内发出) 在这种情况下, 必贝特可自行决定, 是否在必贝特向 CURIS 发出书面通知后继续起诉和/或维持任何此类联合专利 (如选择继续起诉和/维持, 其费用和开支由其自行承担, 所使用的律师由其自行选择)。</p>	

注: 上表中加粗部分为修正内容。本次修正除上述修订内容外, 还更正了 2 处书写错误。

本次修订系经双方友好协商, 将 CURIS 因在必贝特区域内 (即中国) 准备、申请、起诉和维持 CURIS 专利、联合专利而产生的专利费用和成本全部由必贝特承担, 修改为各承担 50%。修正过程中公司未支付其他对价或有其他安排, 除

上述修正外，双方主要权利义务未发生变化。

2021年10月，第二次修正的主要内容如下：

条款	修正后条款内容	主要修正
4.4 分包。	必贝特可通过一个或多个适当的合格第三方服务供应商来履行其在开发计划下的任何或全部义务和/或进行其他开发、监管、商业化、推广或生产活动，但前提是： <b>(a) 就发展计划活动的分包（包括分包商的身份）将不需要获得 CURIS 的事先批准（CURIS 的首席执行官和/或其委派代表有权并可通过书面或电子邮件方式进行批准），只需必贝特在签署该分包协议后及时（无论如何不得超过 30 天）向 CURIS 通知该分包事宜（通知应包含分包商的身份以及对分包活动的描述）</b> .....	就发展计划活动的分包由需要获得 CURIS 的事先批准变更为不需要获得 CURIS 的事先批准

注：上表中加粗部分为修正内容。

本次修订系发行人为简化 BEBT-908 未来商业化过程中与合作方自主开展合作的流程，经双方友好协商，就发展计划活动的分包由需要获得 CURIS 的事先批准变更为不需要获得 CURIS 的事先批准。修正过程中公司未支付其他对价或有其他安排，除上述修正外，双方主要权利义务未发生变化。

目前的主要权利义务如下表所示：

项目	主要内容
CURIS 对发行人的授予许可	CURIS 将 CUDC-906、CUDC-908 专利技术独家许可授权发行人使用，发行人有权在中国区域（包括港澳台地区）独家（即使对 CURIS 亦不例外）进行开发、生产、使用、推广、销售、出售以及进口化合物和产品的权利。 CURIS 授权许可发行人使用由 CURIS 控制的有关 CUDC-906 和 CUDC-908 化合物和/或产品及对于开发、生产、使用或销售化合物或产品必要或有用的信息。 上述授权包括 CURIS 在联合技术中的权益。
发行人回授许可至 CURIS	发行人授予 CURIS 与发行人技术和发行人在联合技术中的权益相关的不可撤销、永久的独占许可（即使对发行人亦不例外）。许可范围主要包括在非中国区域内开发、生产、委托生产、使用、推广、销售、委托销售、许诺销售以及进口化合物、产品、衍生化合物和衍生产品。
开发和商业化生产	发行人独自负责开展或委托开展所有的开发计划活动、中国区域内进行对领域内化合物和产品的注册和商业化必要或有用的其他研究和开发活动，费用由发行人自行承担。发行人全权负责产品在中国区域内的营销、推广、分销和商业化，费用由其自行承担。发行人自行负责生产或委托生产出临床和商业数量的化合物和产品，以供其在中国区域内的领域内使用和分销，费用由其自行承担。
知识产权	CURIS 独自拥有所有 CURIS 的发明，发行人独自拥有所有发行人的发明，双方应共同拥有所有联合发明。各方均有权在其联合发明的所有者权益范围内进行实践、授予许可，而无需另一方同意或向另一方说明。

注：截至目前，双方暂无联合发明。

综上，CURIS 将 CUDC-906、CUDC-908 专利技术以及 CURIS 在联合技术中的权益独家许可授权发行人在中国区域（包括港澳台地区）使用，该授权系独占许可（即使对 CURIS 亦不例外），即在中国区域内，仅有发行人有权进行开发、

生产、使用、推广、销售、出售以及进口化合物和产品，CURIS 无法授权给其他第三方，且 CURIS 自身也无权在中国区域进行开发、生产、使用、推广、销售、出售以及进口化合物和产品。

发行人独自负责开展或委托开展所有的开发计划活动、中国区域内进行对领域内化合物和产品的注册和商业化必要或有用的其他研究和开发活动，费用由发行人自行承担。发行人全权负责产品在中国区域内的营销、推广、分销和商业化，费用由其自行承担。因此，BEBT-908 未来申报 NDA 以及获批后的商业化等均作为发行人独自全权负责，不会受到 CURIS 的影响和限制。

发行人授予 CURIS 与发行人技术和发行人在联合技术中的权益相关的在非中国区域内的独占许可（即使对发行人亦不例外），在非中国区域内仅有 CURIS 有权开发、生产、委托生产、使用、推广、销售、委托销售、许诺销售以及进口化合物、产品、衍生化合物和衍生产品。

#### （六）目前 BEBT-908 标注为发行人自主研发是否符合实际情况。

在获得化合物（适应症）专利授权许可后进行自主开发符合行业惯例。在此类授权许可模式下，大多由于授权的早期阶段化合物能否推进临床试验阶段及临床开发的成功率具有较大不确定性，被授权方后续仍需开展大量临床前和临床开发工作，因此将此类产品定义为自主研发产品符合实际情况。根据同行业上市公司的公开信息披露文件，与上述情形类似的公司及产品情况如下：

序号	被授权方	交易事件	专利情况	授权专利所应用的产品	是否定义为“核心产品”	是否定义为“自主研发”
1	亚虹医药 (688176.SH)	2014 年, 亚虹医药取得 JHU 关于 APL-1202 专利在中国内地及香港地区、美国及欧洲地区的专利独占许可权	喹啉化合物作为血管新生、人类甲硫氨酰氨肽酶、以及 SIRT1 的抑制剂, 以及治疗病症的方法	APL-1202	是	是
2	特宝生物 (688278.SH)	2005 年 9 月, 特宝生物取得键凯科技 (688356.SH) 关于“具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物	具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物	派格宾	是	是



序号	被授权方	交易事件	专利情况	授权专利所应用的产品	是否定义为“核心产品”	是否定义为“自主研发”
		的药物组合物”的专利独占使用许可				
3	泽璟制药 (688266.SH)	2009年11月, 泽璟制药取得3名自然人关于“氘代的 $\omega$ -二苯基脲及衍生物以及包含该化合物的组合物”的中国专利	氘代的 $\omega$ -二苯基脲及衍生物以及包含该化合物的组合物	多纳非尼	是	是

数据来源：同行业上市公司公开信息披露文件。

此外，不同于上述同行业上市公司获得的授权许可，发行人实控人钱长庚和核心技术人员蔡雄是 BEBT-908 化合物核心专利主要发明人，是从双靶点抑制剂的构思到化合物设计和发明，从临床前新药发现到临床前试验的每一个研发环节的主导者，与发行人从 CURIS 引进产品后的研发具有连续性。

综合上述分析，BEBT-908 由发行人实际控制人钱长庚及核心技术人员蔡雄在 CURIS 任职期间主导设计开发，钱长庚和蔡雄在 CURIS 工作期间分别担任负责新药发现和临床前开发的资深副总裁和化学副总裁，两位科学家率先提出并验证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，并在 *Clinical Cancer Research* 等杂志和抗肿瘤多靶点药物设计专著中发表多篇文章，作为主要发明人成功设计出 BEBT-908 化合物。

公司于 2012 年 2 月从 CURIS 获得当时处于临床前早期阶段的先导化合物 BEBT-908 在中国的专利独占实施许可，在早期先导化合物试验数据基础上，公司独立进行了 BEBT-908 在药效学、药理学、毒理学、药代动力学、转化科学、CMC、临床方案设计与执行等多方面深入研究，将 BEBT-908 推进至关键性临床试验阶段，申请并获得一项新的发明专利授权，研究成果在 *Cancer Research* 上发表。在对 BEBT-908 的长期研究过程中，发行人逐步通过基础研究进一步完善对 BEBT-908 双靶点作用机制的理解，完善了自身的核心技术平台，并利用技术平台支持 BEBT-908 进一步的临床开发。公司掌握独立研发 BEBT-908 的能力，鉴于钱长庚、蔡雄为 BEBT-908 化合物核心专利主要发明人，是从双靶点抑制剂的构思到化合物设计和发明，从临床前新药发现到临床前试验的每一个研发环节的主导者，与发行人从 CURIS 引进产品后的研发具有连续性，因此 BEBT-908

的技术来源标注为发行人自主研发，产品来源标注为外部引进，相关标注符合实际情况。

## 二、中介机构的核查

### （一）核查程序

1、查阅了公司与 CURIS 签署的授权许可协议及其修订案；

2、访谈了公司实际控制人和核心技术人员，了解 BEBT-908 授权许可的背景、原因及相关专利与发行人现有产品管线和核心技术的关系，了解公司在核心产品 BEBT-908 研发过程中的工作贡献；

3、取得了 CURIS 出具的确认函，对钱长庚、蔡雄任职 CURIS 期间 CURIS 时任的首席执行官 Daniel R.Passeri 进行了访谈，查阅了 CURIS 的公开信息披露文件；

4、查阅了钱长庚、蔡雄关于双靶点抑制剂在学术杂志和抗肿瘤多靶点药物设计专著中发表的文章，查阅了 BEBT-908 相关的专利文件；

5、取得发行人关于 BEBT-908 研发人员、研发技术等情况的说明；

6、查阅了发行人报告期内与主要 CRO 签署的业务合同，识别公司承担的主要研发工作；

7、查阅了 BEBT-908 相关的临床前研究结果、临床试验方案、临床试验总结报告等资料，查阅了发行人申请的 BEBT-908 相关的专利、发表的学术论文等资料，了解发行人授权引进 BEBT-908 后公司的研发内容以及研发成果；

8、访谈了发行人实际控制人，了解 CUDC-906、CUDC-907 和 BEBT-908 在靶点、作用机制和适应症方面的关系，了解发行人对 CUDC-906 的研发情况；

9、查阅了美国临床试验数据库（ClinicalTrials.gov）、CURIS 公司官网，了解 CURIS 对 CUDC-906、CUDC-907、BEBT-908 的研发情况；

10、查阅了同行业上市公司获得专利授权许可后进行自主开发的案例。

### （二）核查结论

经核查，保荐机构认为：发行人主要依靠核心技术开展经营。

#### 4.关于核心技术

根据招股说明书,1) 发行人拥有新药发现平台、抗肿瘤耐药联合治疗平台、差异化临床设计和开发平台等三大核心技术平台; 2) BEBT-908 是针对 PI3K/HDAC 设计的全球首个进入关键性临床的双靶点小分子抑制剂, 针对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路代及表观遗传调控靶点 HDAC 发挥作用, 目前主要用于血液瘤的治疗。截止目前, 国内仅各分别批准了一款 PI3K 抑制剂和 HDAC 抑制剂, 全球范围内尚未有双靶点或联用药物获批上市。在研的相同靶点药品基本为单靶点且多用于治疗实体瘤; 3) 发行人创始人、核心技术人员均曾在多家新药研发企业任职; 4) BEBT-908 获得“重大新药创制”专项的支持并通过验收。

请发行人说明:(1) 境内外对双靶点小分子药物的研究情况, 双靶点小分子药物在机制研究、化合物结构设计、商业化生产等方面的主要壁垒和难度, 公司技术先进性的体现;(2) 药物联用具有协同效应的研究路径, 抗肿瘤耐药联合治疗平台、差异化临床设计和开发平台中核心技术的体现, 上述平台属于临床研发策略还是核心技术, 相关信息披露是否准确;(3) 境内外对于 PI3K 和 HDAC 两个靶点的研究情况, 目前相关靶点已上市药物较少、在研药物基本针对单靶点且多用于治疗实体瘤的原因, 是否存在相关靶点药物因有效性、安全性问题研发失败或撤市的情况, 公司其他产品与 PI3K 和 HDAC 两个靶点及相关信号通路之间的关系, 是否均围绕上述靶点和通路开展药物研发和联用。结合上述问题并根据实际情况充分揭示公司技术、产品风险;(4) 主要研发团队是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形, 是否存在争议或潜在纠纷, 公司核心技术、主要产品相关知识产权是否存在争议或潜在纠纷;(5) 公司承担的科技重大专项项目具体内容, 公司在项目中的主要职责, 相关成果在公司现有产品或研发管线中的运用情况。

请保荐机构对发行人具备明显的技术优势及相关信息披露进行核查, 并发表明确意见; 请发行人律师对发行人核心技术来源情况进行核查, 并对核心技术来源是否合法合规发表明确意见。

**【回复】**

## 一、发行人的说明

(一) 境内外对双靶点小分子药物的研究情况，双靶点小分子药物在机制研究、化合物结构设计、商业化生产等方面的主要壁垒和难度，公司技术先进性的体现

### 1、境内外对双靶点小分子药物的研究情况

肿瘤的异质性是肿瘤所特有的特性，同一种肿瘤在不同的个体，甚至同一个体身上的肿瘤细胞的生长、侵袭能力以及肿瘤对药物的敏感性，放射治疗敏感性等方面均产生差异。单靶点药物在治疗肿瘤时，往往难以达到预期效果。双靶点甚至多靶点抗肿瘤药物可能同时阻断多条肿瘤细胞增殖转移通路，可以通过调控疾病的多个环节，作用于在疾病中具有内在联系的多个靶点，由于多靶点调节所产生的协同作用，使总效应大于单个效应的总和，提高疗效，并改善耐药性，呈现出良好的应用前景。

双靶点药物治疗方式或多靶点药物治疗方式可以分为三类：药物联合应用、多组分药物治疗和真正意义上的多靶点药物治疗（单一成分药物）。双靶点药物或多靶点药物是指可以同时选择性地作用于两个或多个分子靶点的单一组分的药物。和药物联合应用、多组分药物治疗相比，针对有潜在协同作用靶点设计的双靶点药物或多靶点药物（称之为多药理学药物，Polypharmacological drug）具有以下优势：通过药物化学和大量的构效关系（Structure activity relationships, SAR）研究以及不断的优化，遴选的单一组分候选药物具有抗肿瘤活性和药代动力学上的显著优势。由于是单一组分，在药物代谢上优于联合用药和多组分药物，不存在两个或多个药物本身的半衰期和暴露量差异对药效学 and 安全性影响；克服了各组分之间因相互作用导致的不良反应、减少了两个或多个药物带来的 off-target（脱靶）毒性；用药方便，不存在组合用药的剂量或比例问题；具有可预测的药效学和药物代谢动力学性质；在相同疗效的前提下，由于协同作用可使药物给药剂量降低，从而改善高选择性单靶点药物的不良反应；减缓耐药性的发生。但主动设计开发一个具有多靶点活性，且具有良好成药性的多靶点药物，从技术层面上远难于单靶点药物形式。

目前小分子抗肿瘤药中的双靶点组合常以 HDAC 为其中一个靶点。因为

HDAC 家族是表观遗传学领域中一类重要的蛋白酶,主要负责组蛋白和非组蛋白底物中乙酰赖氨酸残基的去乙酰化,抑制组蛋白去乙酰化酶的功能能增加胞内组蛋白乙酰化程度和肿瘤抑制基因的表达,从而抑制细胞生长,促进细胞分化和细胞凋亡。传统的 HDAC 抑制剂通常是非选择性的,治疗效率低,同时伴随着不必要的副作用。另一个靶点可以选择 EGFR 或者 HER2,此类抑制剂中的 TKIs 会抑制细胞质内的激酶,使其不能激活 EGFR 信号通路,达到治疗目的。单独使用时,此类药物都容易产生耐药性,而多种联合用药的临床研究显示,HER2/EGFR 抑制剂和 HDAC 抑制剂联用,可以发挥协同抗肿瘤作用,并有效延缓耐药性的发生。

小分子抗肿瘤药中也会选择激酶作为组合靶点。PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,除本身具有磷脂酰肌醇激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶活性外,还与 v-ras 和 v-ser 等癌基因的产物有关,参与调节细胞的分裂、分化、凋亡等活动。PI3K 位于众多重要信号通路的关键性信号位置,是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的上游分子,其异常激活可引起一系列反应。PI3K 和 HDAC 的双靶点抑制剂已在淋巴瘤、多发性骨髓瘤患者的临床 I 期试验中证明了其安全性、耐受性。另一个靶点可以选择 mTOR, mTOR 是一个高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,是 PI3K/AKT 通路的主要下游信号靶点,对细胞生长和细胞周期具有非常重要的调节作用。

此外还有 BTK 是一个从属于 TEC 激酶家族(BMX, BLK, BTK, ITK, TEC)的非受体酪氨酸激酶,主要在 B 细胞中表达,并广泛的分布于淋巴系统、造血系统以及血液系统中。BTK 激酶参与了对于 B 细胞的存活、激活、增殖和分化起着非常重要的作用的多个信号通路,其功能性缺失会导致 B 细胞的不成熟而死亡。MNK 激酶是一个 Serine/Threonine 激酶,在 RAF-MEK-ERK 信号同路的下端,是调控蛋白合成的一个主要的因子之一。有证据表明, BTK/MNK 双靶点抑制剂对于 BTK 激酶所介导的 B-细胞淋巴瘤和血液癌症能够有更好的抑制作用。

还有 ALK 是作为肺癌发生发展重要的一种驱动基因,患者的 ALK 基因往往会与其他基因产生融合,生成 ALK 融合蛋白,这一突变会导致肿瘤生长。而 ALK 和 ROS1 基因重排是晚期非小细胞肺癌重要的预测性生物标志物和致癌驱动因子。洛拉替尼(Lorlatinib)是一种由辉瑞公司研制的具有强效和选择性抑制活性的第三代 ALK/ROS1 酪氨酸激酶抑制剂(TKI),并能够穿透血脑屏障。

除了小分子抗肿瘤药，阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）作为一种典型的多因素疾病，也设计开发了多款双靶点药物，包括 BACE1 和金属螯合双靶点抑制剂、GSK-3 $\beta$ /AChE 双靶点抑制剂和 AChE 和单胺氧化酶（Mono amine oxidase, MAO）的双靶点抑制剂等。双靶向药物在心血管疾病防治方面也开展了诸多研究，包括同时拮抗血管紧张素（AT1）和内皮素受体（ETA）的双靶点分子、血管紧张素 AT1 拮抗和过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ （PPAR $\gamma$ ）激动的双靶点分子等。最新的抗糖尿病药物中也出现了双靶点药物（二甲双胍和磺酰脲或二甲双胍和 DPP-IV 抑制剂），甚至还有三靶点药物（二甲双胍、TZD 和 DPP-IV 抑制剂）甚至四靶点药物（二甲双胍、TZD、DPP-IV 和 SL2 抑制剂）进行联合治疗。

## 2、双靶点小分子药物在机制研究、化合物结构设计、商业化生产等方面的主要壁垒和难度

首先，机制研究和靶点选择方面，双靶点药物的理论基础是确定相关靶点在病理过程中的重要作用，因此，发现并确定靶点的组合是设计双靶点药物的前提条件和重点。合理的靶点组合可以产生协同作用从而达到良好的治疗效果。无论是肿瘤还是代谢类疾病等疾病，已经成药的与潜在的靶点都非常多。如何成功选择与组合靶点，其难度不亚于去发现一个全新靶点。靶点选择的主要目标是多个靶点组合后疗效增加且副作用不增加。在对双靶点药物进行机制研究和靶点选择时，企业首先需了解对疾病机理及对疾病发生、演变具有重要影响的靶点，同时在对靶点的兼容性、利用不同靶点进行协同抑制的效果等方面进行深入研究的基础上，明确双靶点药物的作用机制，并最终确定合适的靶点。

其次，在化合物结构设计方面，由于双靶点药物需同时针对多个靶点，分子结构上通常是由多个结构域进行专业设计，必须找到两个不同靶点化合物的药能基团，然后根据两个靶点蛋白的结构柔性及运动，设计配体化合物满足同时适合两个蛋白结合口袋要求，经过设计合成大量化合物和构效关系研究以及化合物优化。为了满足双靶点对于药效团的要求，双靶点药物分子通常在分子尺寸和相对分子质量上比单靶点药物分子更大，结构上更复杂。随着双靶点药物相对分子质量的增大，亲脂性和分子柔性的提高，其吸收度和溶解性将随着降低。因此，设计双靶点药物不仅要保证双靶点药物对于双靶点的活性及选择性，还要同时兼顾

其 PD、PK 和物理化学性质，这是研制双靶点药物的一大难题。并且，企业还需综合考虑不同靶点/种属活性、稳定性、体内药物代谢动力学及蛋白的免疫原性等多个因素对双靶点药物的影响。相较于单靶点药物而言，双靶点药物筛选及设计都非常具有挑战性。

此外，种属差异导致的药物在模型动物/人体之间的有效性及安全性差异，也是新药开发过程中的一大难点。在临床前有效性和安全性的评价中，双靶点药物亦较普通单靶点药物的难度更高。

双靶点药物遴选后进入 CMC、临床研究、商业化生产后与单靶点药物没有显著差别。

尽管双靶点药物的研发难度更大，但由于其能通过同时靶向两个靶点而同时阻断两条信号通路，因此药物治疗效果可能更好。在设计双靶点药物时，企业需结合发病原理，选择在疾病发病过程中起重要作用的两种信号因子作靶点，通过同时抑制两种信号因子的方式，达到减缓疾病进程的目的。此外，双靶点药物也可以有效解决当其中一个信号因子激活被抑制时，其他信号分子的表达上调，进一步保证了药品的疗效。

### 3、公司技术先进性的体现

PI3K 信号通路在细胞的新陈代谢、生长、迁移、生存和血管生成中具有重要的作用，在肿瘤细胞中异常激活，抑制该信号通路可阻止肿瘤细胞的形成和生长。由于肿瘤细胞 PI3K 激活常常伴随 Ras-MEK 通道激活和 PI3K 下游致癌基因突变，而 PI3K 抑制又进一步引起肿瘤细胞多种补偿通路激活，导致 PI3K 抑制剂疗效受限。HDAC 抑制剂通过调节组蛋白去乙酰化修饰，抑制多种肿瘤蛋白表达，稳定 P53 和增高 P21，HDAC 抑制剂和 PI3K 抑制剂有协同抗肿瘤作用。公司创始科学家钱长庚具有超过三十年丰富的国际化创新药物研发经验，深耕于肿瘤表观遗传学和蛋白激酶调控领域，充分认识到 PI3K/AKT/mTOR 信号通路异常激活及以组蛋白去乙酰化酶（HDAC）为代表的表观遗传学调控在肿瘤发生发展过程中的关键性作用，同时发现 PI3K 和 HDAC 抑制剂具有协同抗肿瘤作用。为了克服单靶点 PI3K 或 HDAC 抑制剂临床应用的局限性，带领研发团队在行业内率先提出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，创造性地设

设计出同时具有 PI3K 和 HDAC 抑制活性药能基团的一系列全新结构化合物，可同时抑制肿瘤内 PI3K/AKT/mTOR 信号及组蛋白去乙酰化酶活性，实现高效杀灭肿瘤的目的，且其抗肿瘤作用广泛，对多种血液瘤和实体瘤细胞均具有很强的杀伤作用。公司通过高效的药物早期研发与转化医学技术，快速开展临床前药理研究、药学研究、毒理研究、适应症开发等工作，验证了 BEBT-908 在实体瘤和血液瘤中的药效和 BEBT-908 的成药性和安全性，并基于这些研究成果将 BEBT-908 推进至关键性临床试验阶段。

针对近年来涌现的抗肿瘤靶向药物耐药问题，凭借对 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深入研究，公司创造性采用在研产品联合用药，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。目前 BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群治疗 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后疾病进展的复发或转移性 HR+/HER2-晚期乳腺癌、BEBT-908 联合 BEBT-109 治疗第三代 EGFR-TKI 治疗后疾病进展的晚期非小细胞肺癌已处于 Ib/II 期临床试验。

此外，公司聚焦未满足临床需求的重大疾病，利用自身项目的产品优势，进行差异性临床设计。血液瘤方面单靶点 PI3K 抑制剂已被批准用于治疗滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤和边缘区淋巴瘤，单靶点 HDAC 抑制剂已被批准用于治疗外周 T 细胞淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤，截至 2022 年 6 月 30 日，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 r/r DLBCL。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。DLBCL 具有高度异质性及侵袭性，大约 30-40% 的患者会发展为复发或难治性 (r/r DLBCL)，且经过一段时间治疗后又易发生耐药。目前，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，IIa 期临床研究结果显示，BEBT-908 在 II 期推荐剂量 (22.5mg/m<sup>2</sup>) 下的客观缓解率 (ORR) 为 50.0%，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。

除 r/r DLBCL 外，BEBT-908 针对复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤、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等适应症均在开展 II 期临床试验，以及 BEBT-908 单药治疗 PIK3CA 突变晚期实体瘤、联合氟维司群治疗 ER+/HER2-晚期乳腺癌、联合 PD1/PD-L1 单抗治疗晚期实体瘤的 Ib/II 期临床试验。

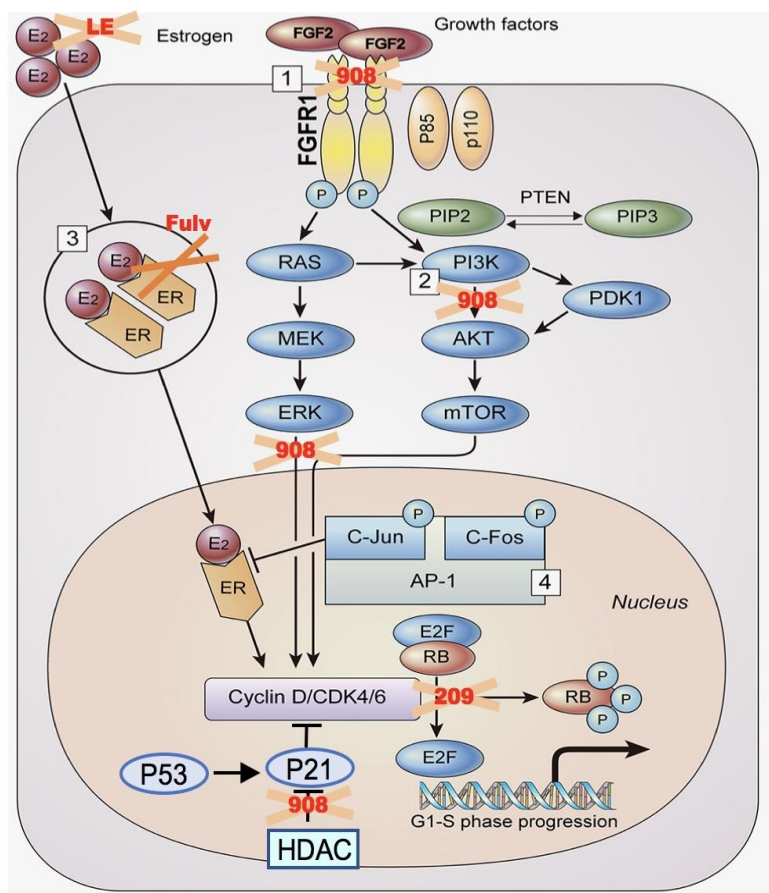
(二) 药物联用具有协同效应的研究路径，抗肿瘤耐药联合治疗平台、差异化临床设计和开发平台中核心技术的体现，上述平台属于临床研发策略还是核心技术，相关信息披露是否准确

### 1、药物联用具有协同效应的研究路径

双靶点药物治疗方式或多靶点药物治疗方式可以分为三类：药物联合应用、多组分药物治疗和真正意义上的多靶点药物治疗（单一成分药物）。药物联合应用（联合用药）是通过采用两种或两种以上药物同时或先后应用，发挥药物的协同治疗作用以提高疗效、延迟或减少耐药性的发生，联合用药可减少个别药剂量，从而减少毒副作用。随着越来越多的治疗靶点和信号通路被发现并验证，更具针对性的联合用药是也抗肿瘤药物的研发趋势。

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 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 $\alpha$  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。BEBT-209 与 BEBT-908 联合依西美坦或氟维司群治疗晚

期复发或转移性 HR+/HER2-乳腺癌的协同机制如下图：



资料来源：修改自 Int. J. Cancer, 2019,145:1179-1188. (LE: 依西美坦; Fulv: 氟维司群; 908: BEBT-908; 209: BEBT-209)

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，结合临床前研究数据，公司创新性的启动两个均在临床阶段产品的联合用药方案，并获得 CDE 审批通过。目前 BEBT-209 联合 BEBT-908 和依西美坦或氟维司群治疗 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌已处于 Ib/II 期临床试验。

## 2、抗肿瘤耐药联合治疗平台、差异化临床设计和开发平台中核心技术的体现，上述平台属于临床研发策略还是核心技术，相关信息披露是否准确

发行人抗肿瘤耐药联合治疗平台的核心技术为针对耐药机制的抗肿瘤联合治疗技术。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原发性耐药及继发性耐药机理，针对这类靶向药耐药的异质性和复杂性，凭借对 PI3K 激酶信号通路和 HDAC 表观遗传调控的深入研究，深知两者协同作用能广泛地抑制血液肿瘤及实体瘤增殖。基于对已上市 CDK4/6 抑制剂、第三代 EGFR 抑制剂

耐药机制的深入分析，公司创造性地开发核心产品 BEBT-908 和 BEBT-209、BEBT-109 联合用药，形成特色鲜明的肿瘤耐药治疗平台技术，用于靶向药治疗药物耐药进展的患者。

发行人差异化临床设计和开发平台的核心技术为临床方案的差异化设计及开发技术。发行人核心研发团队具有丰富的国际化创新药物研发经验，在项目立项时聚焦于未满足临床需求的重大疾病，进行差异化布局，建立了具备市场竞争力的丰富研发管线。同时，发行人利用自身项目的产品优势，采取差异化临床设计和开发，并打造了一支执行力强的专业化临床管理团队负责项目实施，临床团队根据公司在研药物的作用机理和分子特性，疾病的流行病学特点、临床诊疗情况和患者需求，特异性地针对受试者制定临床方案，合理地选择入排标准与试验终点，高质量地推进临床试验。区别于同类靶点药物，BEBT-908、BEBT-209 和 BEBT-109 临床试验重点均聚焦于未满足临床需求的恶性肿瘤或对标准治疗产生耐药的人群；区别于第一代 HSP90 抑制剂用于肿瘤治疗产生的安全性问题，发行人实际控制人钱长庚及核心技术人员蔡雄主导发明的 BEBT-305 是全球首个口服治疗银屑病和其他自身免疫性疾病的 HSP90 抑制剂；区别于同类的 PPAR 单个亚型酶激动剂用于治疗糖尿病和其它代谢性疾病，发行人设计和开发了高活性泛 PPAR 激动剂 BEBT-503 用于治疗糖尿病合并非酒精性脂肪性肝炎。发行人通过对自身项目差异化优势的理解和与同靶点药物不同的临床开发思路，逐步形成了区别于同类靶点药物的差异化临床设计和开发平台。

发行人坚持以临床价值为导向的药物研发策略，三大核心技术平台涉及的核心技术包括临床价值为导向的靶点遴选与化合物结构优化技术、高效的药物早期研发与转化医学技术、针对耐药机制的抗肿瘤联合治疗技术、临床方案的差异化设计及开发技术，涉及新药开发及临床研究等多个领域。发行人的核心技术是在以临床价值为导向的药物研发策略指引下，基于研发团队在新药研发领域的丰富经验，在发行人众多新药研发实践中逐步积累形成的，相关信息披露准确。

创新型药物的研发一般包含靶点研究与机理验证、化合物分子设计与优化、临床前评价、转化科学研究、CMC、临床试验等环节，其中涉及的主要方法、策略等被广泛使用。虽然新药研发及临床研究涉及的主要方法、策略等被广泛使用，但发行人的核心技术是基于研发团队在新药研发领域的丰富经验，在产品研

发过程中积累出的专有技术，具有私有性等特点。

结合公开资料，同行业主要可比公司核心技术均集中于药物研发的各个环节，与发行人披露方式基本一致，各可比公司在各个环节中所拥有或擅长的核心技术各有不同，发行人与同行业可比公司的核心技术简要情况如下：

公司	核心技术/核心技术平台
迪哲药业	肿瘤中枢神经系统转移研究平台
	肿瘤免疫与放疗联合治疗研究平台
	生物标志物的发现、验证和临床应用
	模型引导的药物早期临床研究
	化合物设计和优化平台
	高效的药物代谢和综合评估平台
微芯生物	分子医学
	计算机辅助药物设计
	药物化学与组合化学
	高通量高内涵药物筛选
	基因表达谱芯片（微阵列基因芯片）
	生物信息学和化学信息学数据分析及软件支持
艾力斯	药物分子设计和发现技术
	基于代谢的药物设计与优化技术
益方生物	靶点精准筛选
	药物分子设计
	药理药效及转化医学
	化学合成工艺及制剂开发
	临床方案设计及开发
发行人	临床价值为导向的靶点遴选与化合物结构优化技术
	高效的药物早期研发与转化医学技术
	针对耐药机制的抗肿瘤联合治疗技术
	临床方案的差异化设计及开发技术

数据来源：各上市公司公开招股说明书、信息披露文件。

发行人与同行业可比公司均有可覆盖药物研发各环节的相关技术，但由于生物医药行业技术细分领域较多，受产品管线及药物研发所处阶段不同等因素影响，发行人与同行业可比公司均结合自身的产品管线及自身技术特点形成了各具特色的核心技术平台。发行人针对核心技术的相关信息披露符合行业惯例。

(三) 境内外对于 PI3K 和 HDAC 两个靶点的研究情况, 目前相关靶点已上市药物较少、在研药物基本针对单靶点且多用于治疗实体瘤的原因, 是否存在相关靶点药物因有效性、安全性问题研发失败或撤市的情况, 公司其他产品与 PI3K 和 HDAC 两个靶点及相关信号通路之间的关系, 是否均围绕上述靶点和通路开展药物研发和联用。结合上述问题并根据实际情况充分揭示公司技术、产品风险

### 1、境内外对于 PI3K 和 HDAC 两个靶点的研究情况

#### (1) 已上市及在研 PI3K 抑制剂情况

##### 1) 已上市 PI3K 抑制剂情况

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), 用于治疗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)。

#### 中国已上市 PI3K 抑制剂情况

靶点	公司	药物名称	适应症	获批年份	撤市情况
PI3K $\delta$ PI3K $\gamma$	石药集团	度维利塞胶囊 (Duvelisib)	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)	2022 年	无

数据来源: 弗若斯特沙利文分析

注: 石药集团的度维利塞胶囊为 2022 年 3 月获批, 暂无公开的销售收入数据。

截至 2022 年 6 月 30 日, 全球已上市的 PI3K 抑制剂除了前述已在中国上市的度维利塞胶囊 (Duvelisib) 外, 还有 4 个产品分别是吉利德的 Idelalisib、拜耳医药的 Copanlisib、TG Therapeutics 的 Umbralisib 和诺华的 Alpelisib, 其中, 诺华的 Alpelisib 是唯一获批用于实体瘤适应症的 PI3K 抑制剂。

#### 全球已上市 PI3K 抑制剂情况

靶点	公司	药物名称	适应症	获批年份	撤市情况
PI3K $\delta$	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	无
			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 年撤市
			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 年撤市
PI3K $\alpha$ PI3K $\gamma$	拜耳医药	Copanlisib	至少接受过两次全身治疗的复发 FL	2017 年	无
PI3K $\delta$ PI3K $\gamma$	Verastem	Duvelisib	至少两次治疗后复发或难治性 CLL 或 SLL	2018 年	无
			至少两次系统治疗后复发或难治性 FL	2018 年	2021 年撤市

靶点	公司	药物名称	适应症	获批年份	撤市情况
PI3K $\alpha$	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	无
PI3K $\delta$ CK1 $\epsilon$	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年撤市
			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年撤市

数据来源：弗若斯特沙利文分析；

注：根据诺华公开披露的年报，Alpelisib 2021年实现销售收入3.29亿美元；其他已上市的PI3K抑制剂未查询到公开披露的销售收入数据。

上述存在撤市情形的PI3K抑制剂为PI3K $\delta$ 、PI3K $\delta/\gamma$ 抑制剂，拜耳医药的PI3K $\alpha/\gamma$ 抑制剂Copanlisib、诺华的PI3K $\alpha$ 抑制剂Alpelisib无撤市情形。

## 2) 在研PI3K抑制剂情况

截至2022年6月30日，中国在研的处于临床研究阶段的PI3K抑制剂情况如下：

### 中国在研的PI3K抑制剂情况

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态	适应症
PI3K $\delta$	上海瓊黎药业	YY-20394	NDA	r/r FL
PI3K $\alpha$ PI3K $\gamma$	拜耳医药	Copanlisib	NDA	r/r FL
PI3K $\alpha$	罗氏	GDC-0077	III期	乳腺癌
PI3K $\alpha$	诺华	Alpelisib	III期	晚期（局部复发或转移性）三阴性乳腺癌
				有PIK3CA突变的HER2+晚期乳腺癌
				gBRCA突变阴性的铂类耐药或难治性高级别浆液性卵巢癌
PI3K	BSP Pharmaceuticals /阿诺生物	AN2025	III期	复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌
PI3K $\delta$	信达生物 /Incyte Biosciences/ Quotient Sciences	Parsaclisib	III期	原发性和继发性骨髓纤维化
PI3K $\delta$	南京圣和药业	SHC014748M	II期	r/r FL、r/r MZL
				r/r PTCL
PI3K $\alpha$ PI3K $\delta$	正大天晴	TQ-B3525	II期	r/r FL
				MCL
PI3K $\gamma$	和记黄埔医药	HMPL-689	II期	r/r MZL、r/r FL
PI3K	辰欣药业	WX390	II期	妇科肿瘤

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态	适应症
PI3K	海和药物	CYH33	II 期	复发/持续性卵巢、输卵管或原发性腹膜透明细胞癌
PI3K	百济神州	BGB-10188	I/II 期	r/r CLL/SLL、r/r FL、r/r MZL、r/r MCL、r/r DLBCL，晚期实体瘤，非小细胞肺癌，转移性黑色素瘤
PI3K	南京征祥医药	ZX-101A	I/II 期	治疗复发/难治性血液系统恶性肿瘤
				晚期实体瘤
PI3K $\gamma$	北京富龙康泰生物	FP-208	I 期	晚期实体瘤
PI3K	广东东阳光药业	HEC68498	I 期	晚期实体瘤
PI3K $\alpha$	爱德程医药	AL58805	I 期	晚期实体瘤
				血液肿瘤
泛 PI3K	扬子江药业/海雁医药	YZJ-0673	I 期	经标准治疗无效的或缺乏有效治疗的晚期恶性实体肿瘤患者，包括乳腺癌、结直肠癌等
PI3K $\alpha$	上海翰森/江苏豪森	HS-10352	I 期	HR+、HER2-、PIK3CA <sup>m</sup> 局部晚期或转移性乳腺癌
				HR+、HER2-、PIK3CA 基因改变的晚期乳腺癌
PI3K $\alpha$	罗欣药业	LX-086	I 期	晚期实体瘤
PI3K	广东东阳光药业	HEC89736PT SA 0.5H2O	I 期	复发难治 B 细胞血液肿瘤
PI3K	苏州峻德生物	TL117	I 期	复发/转移性头颈部鳞癌
PI3K $\alpha$	贝达药业	BPI-21668	I 期	晚期实体瘤
PI3K	苏州泽润/江苏吴中医药	YS001	I 期	晚期恶性实体瘤
PI3K	杭州和正医药	HZ-H08905	I 期	复发或难治性非霍奇金淋巴瘤

数据来源：弗若斯特沙利文分析

截至 2022 年 6 月 30 日，全球在研的处于临床研究阶段的 PI3K 抑制剂情况如下：

#### 全球在研的 PI3K 抑制剂情况

靶点	公司	药物名称	全球最高研发状态	适应症
PI3K	Incyte Corp	Parsaclisib	NDA	骨髓纤维化，原发性骨髓纤维化，原发性血小板增多症后骨髓纤维化，真性红细胞增多症后骨髓纤维化
PI3K	诺华	Buparlisib	III 期	乳腺癌
PI3K	诺华	Leniolisib	III 期	常见变异型免疫缺陷病
PI3K	罗氏	Inavolisib	III 期	乳腺癌

靶点	公司	药物名称	全球最高研发状态	适应症
PI3K	安进	AMG-319	II 期	慢性淋巴细胞白血病, 弥漫性大细胞淋巴瘤, 血液系统恶性肿瘤, 白血病, 低度淋巴瘤, 淋巴瘤, 套细胞淋巴瘤, 非霍奇金淋巴瘤, T 细胞淋巴瘤
PI3K	葛兰素史克	GSK-2636771	II 期	癌症
PI3K	Millennium Pharmaceuticals	Serabelisib	II 期	三阴性乳腺癌
PI3K	Immunity Pharma	IPL-344	II 期	肌萎缩性侧索硬化
PI3K	Rhizen Pharmaceuticals	Tenalisib	II 期	非霍奇金淋巴瘤
PI3K	MEI Pharma	Zandelisib	II 期	滤泡型淋巴瘤, 非霍奇金淋巴瘤, 边缘区淋巴瘤
PI3K	Infinity	Eganelisib	II 期	肾细胞癌, 乳腺癌
PI3K	百济神州	BGB-10188	II 期	慢性淋巴细胞白血病, 小淋巴细胞淋巴瘤, 滤泡型淋巴瘤, 边缘区淋巴瘤, 套细胞淋巴瘤, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 晚期实体瘤, 非小细胞肺癌, 小细胞肺癌, 转移性黑色素瘤
PI3K	Venthera	VT-30	II 期	静脉畸形, 淋巴畸形, 静脉淋巴管畸形
PI3K	Menarini Group	MEN-1611	II 期	转移性结直肠癌
PI3K	Hutchison Medipharma Ltd	Amdizalisib	II 期	边缘区淋巴瘤, 滤泡型淋巴瘤
PI3K	上海海和药物/中国科学院上海药物研究所	CYH33	II 期	卵巢癌, 复发性癌症
PI3K	南京征祥医药	ZX-101A	II 期	晚期实体瘤
PI3K	韩国保宁制药	BR-101801	I 期	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 滤泡型淋巴瘤, 慢性淋巴细胞白血病, 小淋巴细胞白血病, B 细胞淋巴瘤, 边缘区淋巴瘤, 华氏巨球蛋白血症, 周围 T 细胞淋巴瘤
PI3K	意大利凯西制药	CHF-6523	I 期	慢性阻塞性肺疾病
PI3K	Ionctura Sa	IOA-244	I 期	实体瘤(成人), 非霍奇金淋巴瘤(成人), 非小细胞肺癌, 骨髓纤维化, 葡萄膜黑色素瘤
PI3K	南京征祥医药	ZX-4081	I 期	晚期实体瘤
PI3K	Relay Therapeutics	RLY-2608	I 期	PIK3CA 突变实体瘤(成人), HER2-乳腺癌, 转移性乳腺癌, 晚期乳腺癌, 不可切除的实体瘤
PI3K	礼来制药	LOXO-783	I 期	乳腺癌

数据来源: 弗若斯特沙利文分析

## (2) 已上市及在研 HDAC 抑制剂情况



## 1) 已上市 HDAC 抑制剂情况

截至 2022 年 6 月 30 日，中国已批准上市的 HDAC 抑制剂仅有微芯生物的西达本胺，于 2014 年和 2019 年分别获批用于既往至少接受过一次全身化疗的复发或者难治的外周 T 细胞淋巴瘤和联合芳香酶抑制剂用于治疗 HR+/HER2-、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌。

中国已上市 HDAC 抑制剂情况

靶点	公司	药物名称	适应症	获批年份	撤市情况
HDAC	微芯生物	西达本胺	既往至少接受过一次全身化疗的复发或者难治的外周 T 细胞淋巴瘤 (r/r PTCL)	2014 年	无
			联合芳香酶抑制剂用于治疗 HR+/HER2-、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌	2019 年	无

数据来源：弗若斯特沙利文分析

注：根据微芯生物公开披露的年报，西达本胺 2021 年实现销售收入 3.87 亿元。

截至 2022 年 6 月 30 日，全球已上市的 HDAC 抑制剂除了前述已在中国上市西达本胺外，还有 4 个产品分别是 Merck 的 Vorinostat、Celgene 的 Romidepsin、Spectrum 的 Belinostat 和诺华的 Panobinostat，其中，微芯生物的西达本胺是唯一获批用于实体瘤适应症的 HDAC 抑制剂。

全球已上市 HDAC 抑制剂情况

靶点	公司	药物名称	适应症	获批年份	撤市情况
HDAC	Merck	Vorinostat	治疗在两次系统治疗中或治疗后出现进行性、持续性或复发性的皮肤 T 细胞淋巴瘤 (r/r CTCL)	2006 年	无
HDAC	Celgene	Romidepsin	治疗至少接受过一次系统治疗的皮肤 T 细胞淋巴瘤 (r/r CTCL)	2009 年	无
			治疗至少接受过一次系统治疗的外周 T 细胞淋巴瘤 (r/r PTCL)	2011 年	2022 年撤市
HDAC	Spectrum	Belinostat	治疗复发或者难治的外周 T 细胞淋巴瘤 (r/r PTCL)	2014 年	无
HDAC	微芯生物	西达本胺	既往至少接受过一次全身化疗的复发或者难治的外周 T 细胞淋巴瘤 (r/r PTCL)；	2014 年	无
			联合芳香酶抑制剂用于治疗 HR+/HER2-、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌	2019 年	无
HDAC	诺华	Panobinostat	已接受至少 2 种治疗方案(包括硼替佐米和一个免疫调节剂)的多发性骨髓瘤	2015 年	无

数据来源：弗若斯特沙利文分析

注：根据微芯生物公开披露的年报，西达本胺 2021 年实现销售收入 3.87 亿元；其他已上市的 HDAC 抑制剂未查询到公开披露的销售收入数据。

## 2) 在研 HDAC 抑制剂情况

截至 2022 年 6 月 30 日，中国在研的处于临床研究阶段的 HDAC 抑制剂情况如下：

中国在研的 HDAC 抑制剂情况

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态	适应症
HDAC	Catalent/Novartis Pharma/泰格医药	LBH589	III 期	复发的多发性骨髓瘤
HDAC	亿腾药业	恩替诺特	III 期	HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌
HDAC	徐诺药业	艾贝司他	III 期	局部晚期或转移性肾细胞癌
			II 期	r/r DLBCL
			II 期	r/r FL
HDAC	吉林一心制药	伏立诺他胶囊	II 期	皮肤 T 细胞淋巴瘤（CTCL）
HDAC	正大天晴	伏立诺他胶囊	II 期	皮肤 T 细胞淋巴瘤（CTCL）
HDAC	杭州民生药业	NL-101	II 期	r/r FL/MCL
HDAC	浙江海正药业	海博非明胶囊	I 期	恶性淋巴瘤、急性和慢性淋巴细胞白血病、中危 1 以上的骨髓增生异常综合征、复发难治性多发性骨髓瘤、难治或复发性急性髓系白血病（AML）
HDAC	中国科学院上海药物研究所/上海朴颐	倍赛诺他片	I 期	难治性或复发性多发性骨髓瘤
HDAC	成都先导药物	HG146	I 期	晚期实体瘤
HDAC	贵州百灵制药/四川大学华西医院	甲磺酸普依司他	I 期	复发或难治性的以 B 细胞相关肿瘤为主的血液系统肿瘤，包括但不限于 B 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、B 细胞急性白血病、T 细胞淋巴瘤、T 细胞急性白血病
HDAC	盛世泰科生物	贝林司他	I 期	r/r PTCL
HDAC	精鼎医药/北京本草瑞生医药	ricolinostat	I 期	化疗诱导的周围神经病变（CIPN）

数据来源：弗若斯特沙利文分析

截至 2022 年 6 月 30 日，全球在研的处于临床研究阶段的 HDAC 抑制剂情况如下：

全球在研的 HDAC 抑制剂情况

靶点	公司	药物名称	全球最高研发状态	适应症
HDAC	National Cancer Institute	Entinostat（恩替诺特）	III 期	乳腺癌，HER2/Neu 阴性，局部晚期乳腺癌，转移性乳腺癌，复发性乳腺癌，III 期乳腺癌，IIIA 期乳腺癌，IIIB 期乳腺癌，IIIC 期乳腺癌，IV 期乳腺癌

靶点	公司	药物名称	全球最高研发状态	适应症
HDAC	Torrent Pharmaceuticals	TRC-150094	III 期	糖尿病, 血脂异常, 高血压
HDAC	Xynomic Pharmaceuticals	Abexinostat (艾贝司他)	III 期	肾细胞癌
HDAC	Evolva	Resveratrol	III 期	认知变化, 情绪, 全身性炎症
HDAC	Recursion Pharmaceuticals	REC-2282	III 期	神经纤维瘤病 II 型
HDAC	Pharmagra Labs; Evgen Pharma;; Lalilab	Sulforadex	II 期	自发性蛛网膜下腔出血
HDAC	Crystalgenomics	CG-200745	II 期	骨髓增生异常综合征
HDAC	Kavita Sarin	Remetinostat	II 期	皮肤基底细胞癌
HDAC	Mundipharma Edo Gmbh	Tinostamustine	II 期	小细胞肺癌, 软组织肉瘤, 三阴性乳腺癌, 卵巢癌, 子宫内膜癌
HDAC	Elysium Health	Nicotinamide riboside/Pterostilbene	II 期	急性肾损伤
HDAC	Onkure	OKI-179	II 期	RAS 突变, NRAS 基因突变, 黑色素瘤
HDAC	Massachusetts General Hospital	Citarinostat	I 期	郁积型多发性骨髓瘤
HDAC	彦臣生技药品	NBM-BMX softgel capsules	I 期	恶性肿瘤
HDAC	Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp	CKD-510	I 期	健康志愿者

数据来源: 弗若斯特沙利文分析

### (3) 已上市及在研 PI3K/HDAC 抑制剂情况

#### 1) 已上市 PI3K/HDAC 抑制剂情况

截至 2022 年 6 月 30 日, 国内外尚未有 PI3K/HDAC 抑制剂获批准上市。

#### 2) 在研 PI3K/HDAC 抑制剂情况

截至 2022 年 6 月 30 日, 国内除了发行人的 BEBT-908, 没有其它同类 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂临床在研。

截至 2022 年 6 月 30 日, 全球其他在研的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂仅有 CURIS 的 Fimepinostat (CUDC-907), 其与发行人的 BEBT-908 是结构类似物 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂, 发行人实际控制人钱长庚及核心技术人员蔡雄是包括 CUDC-907 和 BEBT-908 在内的该系列化合物设计开发的主导者。

### 全球在研的 PI3K/HDAC 抑制剂情况

靶点	公司	药物名称	全球最高研发状态	适应症
PI3K/ HDAC	CURIS	Fimepinostat (CUDC-907)	II 期	复发性和/或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 包含 MYC 改变
			I 期	弥漫性脑桥脑胶质瘤, 复发性间变性星形细胞瘤, 复发性胶质母细胞瘤, 复发性恶性胶质瘤, 复发性髓母细胞瘤
			I 期	淋巴瘤或神经细胞瘤, 脑肿瘤, 实体瘤
			I 期	三阴性乳腺癌, 高级别浆液性卵巢癌, 实体瘤, NUT 中线癌
			I 期	淋巴瘤, 复发性淋巴瘤, 难治性淋巴瘤复发和/或难治性淋巴瘤, 复发和/或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL), 双重打击淋巴瘤 (DHL), 三重打击淋巴瘤 (THL), 双表达淋巴瘤 (DEL), 高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBL)

## 2、目前相关靶点已上市药物较少、在研药物基本针对单靶点且多用于治疗实体瘤的原因

在过去几十年间, PI3K 信号通路抑制剂的开发一直是抗肿瘤药物研发的重要方向, 从临床前候选化合物到批准治疗癌症的靶向药物都有诸多进展。HDAC 也已被临床证明是一种有效抗肿瘤治疗的表观遗传学靶点。这些酶激活引起组蛋白和某些非组蛋白脱乙酰化的变化, 导致肿瘤基因表达、细胞凋亡终止、细胞周期进展、血管生成和肿瘤转移。

截至 2022 年 6 月 30 日, 全球已上市的 PI3K 抑制剂为 5 款, 分别为吉利德的 Idelalisib、拜耳医药的 Copanlisib、Verastem 的 Duvelisib、TG Therapeutics 的 Umbralisib 和诺华的 Alpelisib。全球已上市的 HDAC 抑制剂为 5 款, 分别为 Merck 的 Vorinostat、Celgene 的 Romidepsin、Spectrum 的 Belinostat、微芯生物的西达本胺和诺华的 Panobinostat。截至 2022 年 6 月 30 日, 中国已上市的 PI3K 抑制剂和 HDAC 抑制剂均为 1 款, 分别为石药集团引进的度维利塞胶囊 (Duvelisib) 和微芯生物的西达本胺。

截至 2022 年 6 月 30 日, 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, HDAC 单靶点对肿瘤生长抑制作用有限。

全球首个获批的 PI3K 抑制剂 Idelalisib 和全球首个获批的 HDAC 抑制剂 Vorinostat 均为在血液肿瘤的临床治疗中取得突破而率先获批上市。血液肿瘤方

面单靶点 PI3K 抑制剂已被批准用于治疗滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤和边缘区淋巴瘤，单靶点 HDAC 抑制剂已被批准用于治疗外周 T 细胞淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤。在血液肿瘤临床获益的同时，关于 PI3K 抑制剂和 HDAC 抑制剂针对实体瘤的治疗尝试从未停止。近年，PI3K 抑制剂和 HDAC 抑制剂在治疗实体瘤方面取得突破，诺华的 PI3K 抑制剂 Alpelisib 和微芯生物的 HDAC 抑制剂西达本胺治疗实体瘤适应症均于 2019 年获批上市，分别用于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、与芳香酶抑制剂联用治疗 HR+/HER2-、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌，分别为截至目前全球唯一获批用于实体瘤适应症的 PI3K 抑制剂和 HDAC 抑制剂。因此，PI3K 抑制剂和 HDAC 抑制剂在研药物继续在不同亚型血液肿瘤中探索的同时，较多的用于治疗实体瘤，以期在治疗实体瘤方面取得更多的突破。

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，全球其他在研的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂仅有 CURIS 的 Fimepinostat(CUDC-907)，其与发行人的 BEBT-908 是结构类似物 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，发行人实际控制人钱长庚及核心技术人员蔡雄是包括 CUDC-907 和 BEBT-908 在内的该系列化合物设计开发的主导者。

临床研究显示单靶点 PI3K 或 HDAC 抑制剂在临床应用中均存在一定的局限性。相较于单靶点药物而言，双靶点药物筛选及设计都更具挑战性，如何实现多个靶点组合后疗效增加且副作用不增加，需经过大量的理论研究和化合物筛选和设计优化实践，目前，在研药物基本针对单靶点，随着行业内对双重靶向机制的进一步探索以及该等药物优势的逐渐显现，预计行业内会出现越来越多的在研双靶点药物。

### 3、是否存在相关靶点药物因有效性、安全性问题研发失败或撤市的情况

#### (1) PI3K 和 HDAC 靶点药物研发失败或撤市的情况

全球范围内，存在 PI3K 抑制剂或 HDAC 抑制剂因有效性或安全性问题而撤市的情况。

因安全性方面问题，吉利德的 PI3K $\delta$  抑制剂 Idelalisib 于 2022 年 1 月自愿撤

回 Idelalisib 用于治疗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）和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）的适应症。Verastem 的 PI3K $\delta$ / $\gamma$  抑制剂 Duvelisib 于 2021 年 12 月自愿撤回用于治疗复发性或难治滤泡性淋巴瘤（FL）适应症；TG Therapeutics 的 PI3K $\delta$ /CK1 $\epsilon$  抑制剂 Umbralisib 于 2022 年 6 月被 FDA 撤销了对其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 的方案和复发或难治性滤泡性淋巴瘤（FL），至少接受过三次系统治疗的加速批准。上述存在撤市情形的 PI3K 抑制剂为 PI3K $\delta$ 、PI3K $\delta$ / $\gamma$  抑制剂，拜耳医药的 PI3K $\alpha$ / $\gamma$  抑制剂 Copanlisib、诺华的 PI3K $\alpha$  抑制剂 Alpelisib 无撤市情形。

有效性问题方面，百时美施贵宝旗下 Celgene 的 HDAC 抑制剂 Romidepsin 用于至少接受过一次治疗的外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）适应症因验证性临床研究未达到其无进展生存期的主要终点，于 2022 年 5 月正式撤回。

此外，PI3K 抑制剂 Pictilisib 联合紫杉醇治疗局部复发或晚期 HR+/HER2-乳腺癌的 II 期临床试验、Buparlisib 联合紫杉醇治疗 HER2-晚期乳腺癌的 II/III 期临床试验，HDAC 抑制剂 Entinostat（恩替诺特）联合依西美坦治疗已接受非甾体芳香酶抑制剂治疗的晚期 HR+/HER2-乳腺癌的 III 期临床试验等因未达到主要终点而研发失败。

目前，在国内市场，相关靶点已获批的产品为石药集团引进的 PI3K 抑制剂度维利塞胶囊和微芯生物的 HDAC 抑制剂西达本胺，无药物研发失败或撤市的情形。

## （2）BEBT-908 具备差异化优势

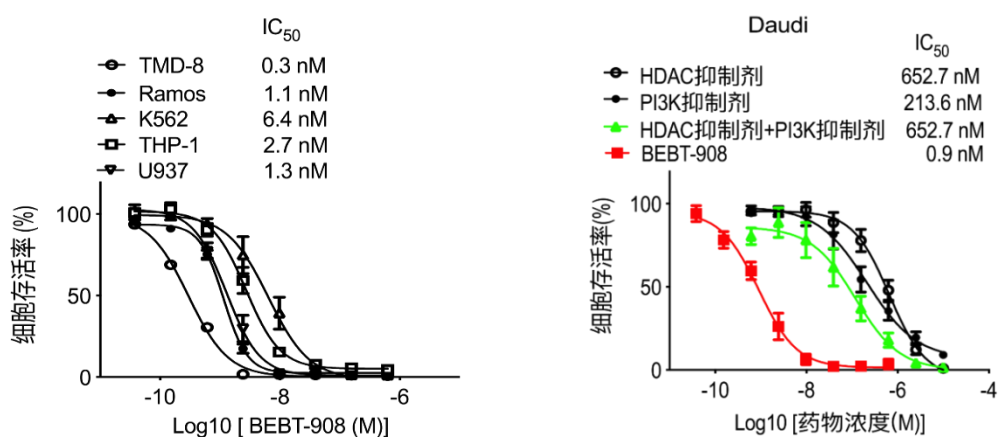
公司的 BEBT-908 是全球首创的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，相对于上述存在撤市或研发失败的 PI3K 抑制剂或 HDAC 抑制剂，公司的 BEBT-908 具备以下特点及优势：

### 1) 双靶点抑制剂，可选择性抑制具有协同作用的 PI3K 和 HDAC

PI3K 信号通路在细胞的新陈代谢、生长、迁移、生存和血管生成中具有重要的作用，在肿瘤细胞中异常激活，抑制该信号通路可阻止肿瘤细胞的形成和生长。由于肿瘤细胞 PI3K 激活常常伴随 Ras-MEK 通道激活和 PI3K 下游致癌基因

突变，而 PI3K 抑制又进一步引起肿瘤细胞多种补偿通路激活，导致 PI3K 抑制剂疗效受限。HDAC 抑制剂通过调节组蛋白去乙酰化修饰，抑制多种肿瘤蛋白表达，稳定 P53 和增高 P21，HDAC 抑制剂和 PI3K 抑制剂有协同抗肿瘤作用。

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 $\alpha$  为主的 PI3K I 型酶抑制剂，抑制 PI3K $\alpha$  亚型酶的活性最高( $IC_{50}=9.3nM$ )，分别是 PI3K $\delta$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\gamma$  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。抑制 HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8、HDAC6 亚型酶  $IC_{50}$  值分别为 0.9nM、2.7nM、1.1nM、78nM 和 14nM。细胞实验显示，BEBT-908 在 14 个血液肿瘤细胞株的  $IC_{50}$  值范围在 0.7nM 到 30nM 之间，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。



资料来源: Cancer Res. 2021 Dec 15;81 (24) :6233-6245.

注: TMD-8: 人弥漫大 B 淋巴瘤; Ramos: 人 B 淋巴细胞瘤细胞; K562: 人慢性髓原白血病细胞; THP-1: 人急性单核白血病细胞; U937: 组织细胞淋巴瘤; Daudi: 人 Burkitt's 淋巴瘤细胞

## 2) BEBT-908 对于 r/r DLBCL 的疗效优异

截至 2022 年 6 月 30 日，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)。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。DLBCL 具有高度异质性及侵袭性，大约 30-40% 的患者会发展为复发或难治性 (r/r DLBCL)，且经过一段时间治疗后又易发生耐药。目前，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，IIa 期临床研究结果显示，BEBT-908 在 II 期推荐剂量（22.5mg/m<sup>2</sup>）下的客观缓解率（ORR）为 50.0%，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。

### 3) BEBT-908 安全性良好

已有的临床研究数据显示，BEBT-908 具有良好的安全性及耐受性，与治疗相关不良事件主要是血液毒性相关，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。

此外，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，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，部分国外撤市的药物仍能在国内获批上市。如 Verastem 于 2021 年 12 月自愿撤回 PI3K $\delta/\gamma$  抑制剂 Duvelisib 用于治疗复发性或难治滤泡性淋巴瘤（FL）适应症，石药集团引进的度维利塞胶囊（Duvelisib）于 2022 年 3 月在国内获批用于治疗以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（FL）。国内目前处于临床研究阶段的 PI3K 抑制剂或 HDAC 抑制剂仍较多，PI3K 抑制剂中，上海瓊黎药业的 YY-20394、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。

综合上述 BEBT-908 的特点、优势以及国内相关靶点和适应症药物研发情况，相对于存在撤市或研发失败情况的单靶点 PI3K 抑制剂或 HDAC 抑制剂，公司 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂 BEBT-908 具备自身的差异化优势，国内针对 r/r DLBCL 等血液肿瘤仍存在较大的未被满足的疾病治疗需求，BEBT-908 已有的 IIa 期临床研究数据显示对于 r/r DLBCL 的疗效优异且安全性良好。



**4、公司其他产品与 PI3K 和 HDAC 两个靶点及相关信号通路之间的关系，是否均围绕上述靶点和通路开展药物研发和联用**

公司在研产品中，BEBT-209 和 BEBT-109 涉及与 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂 BEBT-908 联用，分别为 BEBT-209 联合 BEBT-908 和依西美坦或氟维司群治疗 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌、BEBT-109 联合 BEBT-908 治疗第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌。

BEBT-209 是公司自主研发的一种 CDK4 高选择性的 CDK4/6 抑制剂，BEBT-109 是公司自主研发的一种高活性的泛突变型 EGFR 抑制剂，其靶点及类型、适应症和研发进度具体如下：

产品名称	靶点及类型	目标适应症	研发进度
BEBT-209	CDK4 高选择性 CDK4/6 抑制剂	HR+/HER2-晚期乳腺癌（联合氟维司群）	III 期临床试验
		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/II 期临床试验
		晚期三阴性乳腺癌（联合化疗）	II 期临床试验
BEBT-109	泛突变型 EGFR 抑制剂	EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌	II 期临床试验
		第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌（联合 BEBT-908）	Ib/II 期临床试验

BEBT-209 和 BEBT-109 并非均围绕 PI3K 和 HDAC 两个靶点和相关信号通路开展药物研发和联用。BEBT-209 和 BEBT-109 与 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂 BEBT-908 联用情形以及与 PI3K 和 HDAC 两个靶点及相关信号通路之间的关系如下：

(1) BEBT-209 联合 BEBT-908 和依西美坦或氟维司群治疗 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌与 PI3K 和 HDAC 两个靶点及相关信号通路之间的关系

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 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 $\alpha$  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。BEBT-209 联合 BEBT-908 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。

(2) BEBT-109 联合 BEBT-908 治疗第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌与 PI3K 和 HDAC 两个靶点及相关信号通路之间的关系

通过对第三代 EGFR 抑制剂耐药机制的深入分析发现，第三代 EGFR 抑制剂奥希替尼治疗进展的肿瘤表现出以下 5 大分子特征：1) 出现 EGFR 相关的耐药突变（包括 C797S 突变和 20 号外显子插入、G796X、L718Q、L792X 等稀有突变；2) MET、HER2 和 FGFR 信号放大；3) RAS-MAPK 或 PI3K-mTOR 通路激活；4) 细胞周期失调；5) EMT (SCLC 转化)。BEBT-109 是活性极高的泛突变型 EGFR 抑制剂，可抑制常见突变和稀有突变活性，对奥西替尼等已上市 EGFR 抑制剂治疗相关的 EGFR 耐药突变可能有效。PI3K/HDAC 双靶点抑制剂可抑制 PI3K-AKT-mTOR 通路，下调 MEK-ERK 通路以及 STAT3 通路活性，阻断 MET、HER2 和 FGRF 过表达上游信号传达，增加 P21 和稳定 P53 诱导细胞凋亡，抑制 TGF- $\beta$ -1 诱导的细胞内皮细胞转化 (EMT)。BEBT-109 联合 BEBT-908 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。

## 5、结合上述问题并根据实际情况充分揭示公司技术、产品风险

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“(一) 新药研发相关风险”中补充披露如下内容：

“

### 5、公司核心产品BEBT-908的成药性风险

PI3K抑制剂和HDAC抑制剂已在抗肿瘤领域证明其成药性，二者均有已获批

上市的血液肿瘤和实体瘤治疗相关适应症，但目前国内外尚未有PI3K/HDAC双靶点抑制剂获批准上市。且在国外已获批上市或在研的PI3K抑制剂和HDAC抑制剂中，存在因安全性或有效性问题而撤市或研发失败的情况。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，该试验结果已经初步获得CDE认可。尽管如此，BEBT-908目前尚处于治疗r/r DLBCL的II期单臂关键性临床试验阶段，后续研发进展仍存在不确定性。鉴于目前尚无PI3K/HDAC双靶点抑制剂获批准上市，PI3K/HDAC双靶点成药具有不确定性，BEBT-908存在最终不可成药的风险。

”

（四）主要研发团队是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，是否存在争议或潜在纠纷，公司核心技术、主要产品相关知识产权是否存在争议或潜在纠纷

发行人的主要研发团队系由钱长庚和蔡雄主导。钱长庚和蔡雄入职发行人前均任职于CURIS，除在CURIS任职期间签署的保密协议或竞业禁止协议外，均未签署过其他保密协议、竞业禁止协议。根据CURIS出具的确认函，其确认如下：1、钱长庚、蔡雄不存在违反双方签署的保密协议或竞业禁止协议约定的情形，CURIS亦未因前述保密协议或竞业禁止协议而与钱长庚、蔡雄发生任何争议或纠纷；2、CURIS与发行人在发行人在研项目和专利等知识产权方面不存在任何争议。发行人的在研项目和知识产权均不涉及钱长庚、蔡雄在CURIS的职务发明，不侵犯CURIS的任何权利。

除钱长庚和蔡雄外，发行人的核心技术成员还包括刘新建和范福顺。经访谈刘新建、范福顺并查阅其提供的调查表，刘新建、范福顺入职发行人前未在其他新药研发企业任职，不存在竞业禁止、原单位职务发明或侵犯原单位技术秘密的情形。

此外，经检索中国裁判文书网，上述人员的原任职单位不存在对其或发行人

提起关于职务发明或侵犯技术秘密的诉讼、仲裁的情形，上述主要研发团队成员在发行人任职过程中形成的核心技术、主要产品相关知识产权中不存在与原任职单位相关的职务发明，不存在争议或潜在纠纷。

综上，发行人主要研发团队不存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，不存在争议或潜在纠纷，公司的核心技术、主要产品相关知识产权亦不存在争议或潜在纠纷。

**(五) 公司承担的科技重大专项项目具体内容，公司在项目中的主要职责，相关成果在公司现有产品或研发管线中的运用情况**

**1、公司承担的科技重大专项项目具体内容**

公司独立承担了 1 项与主营业务和核心技术相关的“国家重大科技专项”项目，具体情况如下：

序号	项目名称	项目类别	主管部门	年度
1	原创 1.1 类靶向抗癌新药双替尼他的临床研究	2016 年十三五“重大新药创制”科技重大专项项目	卫计委	2016 年

注：双替尼他即 BEBT-908。

该“重大新药创制”科技重大专项项目已于 2022 年 1 月通过国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心综合绩效评价验收。

**2、公司在项目中的主要职责、实际工作内容、取得的主要成果**

公司在“重大新药创制”科技重大专项项目中的主要职责、实际工作内容、取得的主要成果情况如下：

主要职责	实际工作内容	取得的主要成果
1、完成针对淋巴细胞血液肿瘤病人的临床 I 期研究，获得药物在临床试验中的安全性和药代动力学数据以及获得药物抗癌活性的初步临床实验结果； 2、完成 1-2 个二期临床研究，获得药物在至少一种淋巴恶性肿瘤治疗安全性和有效性的临床实验数据；在二期临床数据支持前提下申报提前上市；	1、完成了 BEBT-908 治疗复发难治淋巴瘤、多发性骨髓瘤和慢性淋巴细胞白血病的 I 期临床研究，获得了 BEBT-908 初步的人体安全性和耐受性，人体药代动力学数据，初步疗效数据等； 2、完成了 1 项 BEBT-908 治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (r/r DLBCL) 的 IIa 期临床试验，获得 BEBT-908 治疗 r/r DLBCL 的有效性、安全性数据，经与 CDE 沟通，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，并视结果提交附条件上市申请； 获得 BEBT-908 治疗复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤和皮肤 T 细胞淋巴瘤适应症以及治疗复发或难治性滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤和边缘区	1、临床研究报告 2 项； 2、II 期临床试验通知书 3 项、Ib/II 期临床试验通知书 1 项； 3、国内发明专利授权 1 项；

主要职责	实际工作内容	取得的主要成果
3、自建或委托 GMP 生产； 4、启动 1 个三期临床试验； 5、在淋巴血液肿瘤临床研究基础上，启动 PI3KCA 突变和 K-RAS 突变实体瘤的 I/II 期临床研究	淋巴瘤适应症的 II 期临床试验批件，并启动相应 II 期临床试验； 3、BEBT-908 原料药委托完成 2 个 GMP 批次产品的放大生产、BEBT-908 制剂委托完成 6 个 GMP 批次产品的放大生产； 4、已启动 BEBT-908 治疗 r/r DLBCL 的 IIb 期临床试验(关键性临床试验)； 5、获得 BEBT-908 用于治疗晚期实体瘤的 Ib/II 期临床试验批件，并启动相应 Ib/II 期临床试验	4、发表中的学术论文 1 篇

注：上表中实际工作内容和取得的具体成果截至时间为 2021 年公司提交项目验收申请材料时。

### 3、相关成果在公司现有产品或研发管线中的运用情况

公司在“重大新药创制”科技重大专项项目中取得的主要成果在公司在研产品 BEBT-908 上的运用情况如下：

(1) 完成 BEBT-908 治疗复发难治淋巴瘤、多发性骨髓瘤和慢性淋巴细胞白血病的 I 期临床研究，获得了 BEBT-908 初步的人体安全性和耐受性，人体药代动力学数据，初步疗效数据以及二期临床研究推荐剂量 (RP2D)，探索并初步获得 BEBT-908 药效学生物标记物与疗效和安全性的关系，为 BEBT-908 开展后续临床试验提供依据；

(2) 完成 1 项 BEBT-908 治疗 r/r DLBCL 的 IIa 期临床试验，获得 BEBT-908 治疗 r/r DLBCL 的有效性、安全性数据，表明 BEBT-908 对于 r/r DLBCL 的疗效优异且安全性良好。经与 CDE 沟通，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，并视结果提交附条件上市申请；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；

(3) BEBT-908 获得的 II 期临床试验通知书 3 项、Ib/II 期临床试验通知书 1 项，支持 BEBT-908 进一步开展相应的血液肿瘤和晚期实体瘤临床试验；

(4) 获得国内发明专利授权 1 项 (噻吩嘧啶类化合物和制剂及其制备方法和应用，专利号为 ZL201410479942.2)，进一步为 BEBT-908 项目化合物和制剂的制备方法和应用提供了专利保护。

## 二、中介机构的核查

### （一）核查程序

保荐机构对发行人是否具备明显的技术优势及相关信息披露履行了如下核查程序：

1、访谈了发行人核心技术人员，了解公司核心技术平台新药发现平台、抗肿瘤耐药联合治疗平台、差异化临床设计和开发平台核心技术的体现，核心技术的具体来源、先进性和具体表征；

2、访谈了发行人核心技术人员核心技术在主营业务及产品中的应用和贡献情况；

3、查阅了发行人承担的十三五“重大新药创制”科技重大专项项目的相关资料，取得的主要成果等。

发行人律师对发行人核心技术来源情况履行了如下核查程序：

1、查阅了发行人核心技术人员出具的调查表、承诺函、核心技术人员与前任职单位签署的竞业禁止协议；访谈了发行人的核心技术人员；

2、查阅了 CURIS 出具的确认函；

3、检索了国家知识产权局网站，查询发行人核心技术人员名下的专利情况；

4、查阅了发行人的专利证书、发行人核心在研项目涉及的立项等文件；

5、查阅了发行人就其核心技术来源情况出具的说明；

6、检索了中国裁判文书网、中国执行信息公开网，了解发行人及核心技术人员是否存在知识产权相关诉讼或纠纷。

### （二）核查结论

经核查，保荐机构认为：发行人具备明显的技术优势，相关信息披露准确。

经核查，发行人律师认为：发行人的核心技术均为自主研发取得，来源合法合规。

## 5.关于吸收合并科擎开发

根据招股说明书和保荐工作报告，1) 2017年6月，必贝特有限分两步吸收合并科擎开发，吸收合并后必贝特有限注册资本存在虚增；2) 蔡雄所持科擎开发部分股权系替必贝特有限代持，由蔡雄代持是为了使其能满足科研项目带头人的资质要求。必贝特有限实际控制科擎开发，本次属于同一控制下合并；3) 必贝特有限参考康盛药业2015年12月入股价格确定其估值为26,175.00万元，科擎开发参考研发投入和研发进度确定其估值为7,000.00万元，估值未参考此前资产评估公司评估结果。

请发行人说明：(1) 科擎开发基本情况，包括但不限于股权结构、主要经营管理人员、主要业务和资产及其演变情况，历史上代持双方的对应关系；(2) 设立科擎开发，后续又吸收合并的原因和必要性，发行人通过本次吸收合并取得的人员、资产和业务情况，目前的整合情况；(3) 科擎开发设立、经营以及吸收合并的过程是否符合法律法规要求，发行人及相关股东是否履行纳税义务，吸收合并时点双方股东以及发行人目前股东对于本次吸收合并相关事项是否存在纠纷或潜在纠纷，是否存在其他利益安排；(4) 必贝特有限和科擎开发股权估值的具体计算过程，相关参数选取是否合理，关联方康盛药业的入股价格是否具有公允性，以研发投入和研发进展确定股权估值的依据，未采用资产评估公司评估结果的原因及合理性。

请保荐机构、发行人律师核查问题(1) - (3)，说明核查方式、核查证据和核查结论，并发表明确意见；请申报会计师核查问题(4)并对股权估值的公允性发表明确意见。

### 【回复】

#### 一、发行人的说明

(一) 科擎开发基本情况，包括但不限于股权结构、主要经营管理人员、主要业务和资产及其演变情况，历史上代持双方的对应关系

#### 1、科擎开发的基本情况、股权结构、主要经营管理人员

科擎开发注销前的基本情况如下：

名称	广州科擎新药开发有限公司（曾用名：广州康盛贝特医药技术有限公司）			
类型	有限责任公司			
成立日期	2013年3月13日			
注销日期	2017年6月5日			
法定代表人	蔡雄			
注册资本	2,500万元			
住所	广州市高新技术产业开发区科学城崖鹰石路25号A-3栋第8层803房			
经营范围	生物技术咨询、交流服务；生物技术开发服务；生物技术转让服务；医学研究和试验发展；生物技术推广服务。			
主要经营管理人员	董事：蔡雄（董事长）、钱长庚、熊燕、陈校园 总经理：蔡雄			
工商登记的 股权结构	序号	股东姓名	出资额（万元）	出资比例（%）
	1	蔡雄（注）	875.00	35.00
	2	熊燕	725.00	29.00
	3	陈校园	300.00	12.00
	4	曹甜	300.00	12.00
	5	刘凯琳	175.00	7.00
	6	房诤	125.00	5.00
	合计		<b>2,500.00</b>	<b>100.00</b>

注：蔡雄持有的科擎开发30%股权（750万元出资额）系代必贝特有限持有，5%股权（125万元出资额）系代陈校园持有。

## 2、科擎开发的主要业务和资产及其演变情况

根据科擎开发的工商登记档案并经访谈科擎开发注销前的董事长蔡雄，科擎开发于2013年设立，2017年注销，其存续期间主营业务一直为抗肿瘤一类新药研发业务，主营业务未发生变化。科擎开发开展的主要研发项目包括BEBT-209（CDK4/6抑制剂）、BEBT-109（泛突变型EGFR抑制剂）项目，截至吸收合并时点，BEBT-209和BEBT-109项目均已进入临床前新药发现阶段。

经查阅科擎开发2014年-2015年的企业所得税汇算清缴鉴证报告及广州汇昊会计师事务所（普通合伙）出具的《清产核资报告》，科擎开发注销前系轻资产研发型公司，无自有土地和房产，通过租赁方式开展经营，其主要资产包括货币资金、其他应收款等流动资产及实验设备、办公设备等固定资产、商标及专利等无形资产，科擎开发2014年-2016年期间主要资产演变情况如下：



单位：万元

项目	2016.11.30	2015.12.31	2014.12.31
货币资金	1,483.57	37.46	313.90
交易性金融资产	-	308.15	-
预付账款	0.05	4.29	22.25
其他应收款	4.68	5.90	0.50
存货	-	-	-
<b>流动资产合计</b>	<b>1,488.29</b>	<b>355.79</b>	<b>336.65</b>
固定资产	149.92	166.77	213.75
长期待摊费用	56.98	126.63	116.94
<b>非流动资产合计</b>	<b>206.91</b>	<b>293.39</b>	<b>330.69</b>
<b>资产合计</b>	<b>1,695.20</b>	<b>649.19</b>	<b>667.34</b>

注：2014年-2015年的财务数据未经审计，2016年11月30日的财务数据经广州汇昊会计师事务所（普通合伙）审计。

### 3、历史上代持双方的对应关系

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。必贝特有限、陈校园分别与蔡雄签署了《股权代持协议》，约定上述代持事宜。

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，因此科擎开发后未成功申报该项目。后由于各方计划维持科擎开发上述股权代持以备科擎开发后续申报其他项目需要（实际亦未成功申报），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，科擎开发历史上代持双方的对应关系如下：蔡雄自 2013 年 11 月至 2017 年 6 月期间代必贝特有限持有科擎开发 30% 的股权；蔡雄自 2014 年 11 月至 2017 年 6 月期间代陈校园持有科擎开发 5% 的股权。

(二) 设立科擎开发，后续又吸收合并的原因和必要性，发行人通过本次吸收合并取得的人员、资产和业务情况，目前的整合情况

### 1、设立科擎开发及后续吸收合并的原因和必要性

#### (1) 发行人设立科擎开发的原因及背景

发行人与熊燕、陈校园三方于 2013 年 3 月共同出资设立了科擎开发，设立时发行人、熊燕、陈校园分别持有科擎开发 30%、35%、35% 的股权。经访谈钱长庚、熊燕，发行人设立科擎开发的原因及背景如下：

发行人于 2012 年在广州开发区科学城成立，其成立后主要开展 BEBT-908 项目的研发，后发行人计划开发新的研发管线，但由于自有资金不足以支撑新的研发管线投入，且发行人当时的股东不愿引入外部投资者增资稀释其所持发行人股权。陈校园为钱长庚的校友，多年来主要从事医疗器械行业实业经营，熊燕具有多年的股权投资经验，陈校园、熊燕二人相识多年，二人与钱长庚均为同乡且当时均在广州开发区科学城开展投资、创办企业（陈校园、熊燕二人当时在开发区科学城共同投资经营广州康盛生物科技有限公司），上述二人看好新药研发行业的发展前景以及发行人新药研发团队的发展潜力，且二人均具备一定资金实力，愿与发行人共同设立新的研发平台开展新的研发管线。为了有效利用各方资源以实现合作共赢，发行人与熊燕、陈校园三方 2013 年共同出资成立了科擎开发。科擎开发成立后，刘凯琳、房净、曹甜三人于 2013 年至 2015 年期间入股成为科擎开发的股东，上述三人均为熊燕的朋友，其中刘凯琳及房净均为金融行业从业人员，曹甜多年来从事股权投资业务，上述三人均看好科擎开发的行业发展前景且具备充足的资金实力，因此入股成为科擎开发的股东。

#### (2) 发行人吸收合并科擎开发的原因及必要性

因发行人与科擎开发两家公司的研发项目均由钱长庚、蔡雄主导，通过吸收合并可整合双方研发力量，将科擎开发的现有项目、研发人员、相关资产均统一纳入发行人管理，使发行人研发管理工作的统一性增强。因此，2016 年，发行

人决定吸收合并科擎开发，以有效整合资源、提升管理效率。

据此，发行人吸收合并科擎开发系为有效整合资源、提升管理效率，具有必要性。

## 2、吸收合并取得的人员、资产和业务情况及目前的整合情况

根据必贝特有限、科擎开发关于吸收合并的股东会决议、必贝特有限与科擎开发签署的《公司吸收合并协议》，吸收合并前科擎开发的所有财产、债权、债务均由合并后存续的必贝特有限承继；科擎开发的全体员工成为必贝特有限的员工。

根据科擎开发相关员工入职登记表、发行人的员工花名册、科擎开发相关资产交接清单、商标转让证明、专利转让手续合格通知书、BEBT-209 及 BEBT-109 项目的临床试验批件等资料，吸收合并后，发行人将科擎开发的人员、资产、研发平台及研发项目等进行统一整合，整合后一体化运营情况良好。具体整合情况如下：

(1) 人员方面，吸收合并后，科擎开发的 10 名员工均已将劳动关系转入发行人；除钱长庚、蔡雄外，科擎开发研发团队的其他成员主要包括翁运幄、卿远辉、林明生、刘斌、罗丽英等人。截至本回复报告签署日，翁运幄、卿远辉分别担任发行人化学药发现部总监、副总监职务，林明生、刘斌、罗丽英分别担任发行人主任助理研究员、高级主管、助理研究员职务，科擎开发研发部门核心员工均已融入发行人业务体系。

(2) 资产方面，截至吸收合并时点，科擎开发的主要资产包括实验设备、办公设备等固定资产、货币资金、以及专利、商标等无形资产。吸收合并后，科擎开发已将所有实验设备、办公设备等固定资产、货币资金等资产移交至发行人统一管理，并将其专利、商标等权属转移至发行人。

(3) 业务方面，吸收合并前，科擎开发主要从事新药研发业务，开展 BEBT-209、BEBT-109 项目研发，截至吸收合并时点，上述项目均处于临床前新药发现阶段。吸收合并后，发行人整合了科擎开发的研发部门，将上述研发项目纳入统一管理，根据战略发展计划统一协调安排研发业务，保证了新药研发项目的人员配置及持续投入。发行人就 BEBT-209、BEBT-109 项目分别提交了 IND

申请并推进上述项目进入临床试验阶段，截至本回复报告签署日，上述项目分别处于 III 期临床和 II 期临床阶段。吸收合并后上述项目的研发进展情况如下：

项目	研发进展情况
<b>BEBT-209 项目</b>	2019 年 1 月，提交 IND 申请 2019 年 4 月，I 期临床试验获准开展 2019 年 8 月，Ia 期临床试验启动 2020 年 11 月，Ib/II 期临床试验获准开展 2020 年 12 月，Ib/II 期临床试验启动 2021 年 12 月，III 期临床试验获准开展 2022 年 6 月，III 期临床试验启动
<b>BEBT-109 项目</b>	2019 年 5 月，提交 IND 申请 2019 年 7 月，I 期临床试验获准开展 2020 年 1 月，Ia 期临床试验启动 2020 年 10 月，Ib 期临床试验启动 2022 年 4 月，II 期临床试验启动

注：上述临床试验启动时间为第一例病人入组时间；BEBT-209 项目研发进展系 BEBT-209 联合氟维司群治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的临床试验进展；BEBT-109 项目研发进展系 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的临床试验进展。

据此，吸收合并后科擎开发的人员、资产及业务均已整合至发行人，整合后发行人运营情况良好。

（三）科擎开发设立、经营以及吸收合并的过程是否符合法律法规要求，发行人及相关股东是否履行纳税义务，吸收合并时点双方股东以及发行人目前股东对于本次吸收合并相关事项是否存在纠纷或潜在纠纷，是否存在其他利益安排

### 1、科擎开发设立、经营以及吸收合并的过程是否符合法律法规要求

#### （1）科擎开发的设立合法合规

经查阅科擎开发 2013 年设立时的工商登记资料，科擎开发设立过程如下：

2012 年 11 月 12 日，科擎开发全体股东共同签署了《广州康盛贝特医药技术有限公司章程》，约定全体股东共同出资成立广州康盛贝特医药技术有限公司（后更名为广州科擎新药开发有限公司，以下统称“科擎开发”），并约定了公司住所、股东及出资、组织机构等内容。

2012 年 11 月 30 日，科擎开发取得广州市工商行政管理局萝岗分局出具的“（穗）名预核内字[2012]第 08201211300030 号”《企业名称预先核准通知书》。

2013 年 3 月 12 日，广东中兴华会计师事务所有限公司出具中兴华审字(2013)

0322号《验资报告》，截至2013年3月5日，科擎开发（筹）已收到全体股东首次缴纳的注册资本合计人民币300万元整，出资方式为货币。

2013年3月13日，科擎开发取得广州市工商行政管理局萝岗分局核发的《企业开业通知书》《企业法人营业执照》，科擎开发正式成立。

经核查，科擎开发设立时的股东符合法定人数；股东首期出资达到法定资本最低限额；各股东共同制定了《公司章程》；有公司名称、住所，并建立符合有限责任公司要求的组织机构，科擎开发的设立符合当时有效的《公司法（2005修订）》等法律、法规和规范性文件的规定，设立过程合法合规。

### （2）科擎开发的经营合法合规

科擎开发存续期间的主营业务为抗肿瘤一类新药研发，并未开展生产、销售业务。经检索国家企业信用信息公示系统、信用中国、企查查及科擎开发注册地各政府部门网站，并访谈科擎开发注销前的董事长蔡雄，科擎开发存续期间合法合规经营，不存在因违法违规受到行政处罚的情形。

### （3）吸收合并的过程合法合规

根据吸收合并时有效的《公司法（2013修正）》第173条、174条的规定，公司合并，应当由合并各方签订合并协议，并编制资产负债表及财产清单。公司应当自作出合并决议之日起十日内通知债权人，并于三十日内在报纸上公告。公司合并时，合并各方的债权、债务，应当由合并后存续的公司或者新设的公司承继。

经核查，必贝特有限吸收合并科擎开发的程序如下：

2016年9月1日，必贝特有限、科擎开发分别召开股东会审议通过必贝特有限吸收合并科擎开发、科擎开发清算事宜。

2016年9月7日，必贝特有限、科擎开发共同在羊城晚报刊登了必贝特有限吸收合并科擎开发相关公告。

2016年12月28日，必贝特有限、科擎开发分别召开股东会，决议如下：  
①同意必贝特有限吸收合并科擎开发，吸收合并后必贝特有限存续，科擎开发注销；②合并前的科擎开发的债权、债务由合并后存续的必贝特有限承继；③同意

合并双方签订合并协议；④同意必贝特有限、科擎开发编制的资产负债表及财产情况；同意按合并协议将合并前科擎开发的财产依法进行转移，科擎开发的所有财产及权利义务均由必贝特有限承受；⑤吸收合并后必贝特有限注册资本由2,391.00万元变更为4,891.00万元；⑥同意合并后科擎开发的全体员工成为必贝特员工。

2016年12月28日，必贝特有限、科擎开发签订《公司吸收合并协议》，对本次合并事项进行了约定。

2016年12月28日，必贝特有限及科擎开发共同出具《债务清偿报告及债务担保证明》，根据科擎开发及必贝特有限分别编制的资产负债表及财产清单，至2016年11月30日，必贝特有限、科擎开发已分别向要求清偿的债权人清偿了全部债务，未清偿债务的，由必贝特有限继续负责清偿。

2017年2月6日，必贝特有限、科擎开发共同在信息时报刊登了吸收合并相关公告。

2017年2月16日，广州开发区地方税务局出具“开税通[2017]5185号”《广州开发区地方税务局高新区税务分局税务事项通知书》，核准科擎开发的税务注销登记事项。

2017年5月16日，广州经济技术开发区国家税务局出具“穗开国税税通[2017]37987号”《广州经济技术开发区国家税务局税务事项通知书》，核准科擎开发的税务注销登记事项。

2017年6月5日，广州开发区市场和质量监督管理局核准必贝特有限吸收合并科擎开发，并核准科擎开发注销登记。

据此，必贝特有限吸收合并科擎开发已根据吸收合并时有效的《公司法(2013修正)》相关规定履行相应程序，吸收合并过程合法合规。

综上，科擎开发设立、经营以及必贝特有限吸收合并科擎开发过程符合《公司法》等法律法规要求，合法合规。

## **2、发行人及相关股东是否履行纳税义务**

根据发行人主管税务机关国家税务总局广州市黄埔区税务局、国家税务总局

广州开发区税务局于 2022 年 8 月 15 日出具的复函，其依据《财政部国家税务总局关于企业重组业务企业所得税处理若干问题的通知》（财税〔2009〕59 号）、《国家税务总局关于发布〈企业重组业务企业所得税管理办法〉的公告》（国家税务总局公告 2010 年第 4 号）、《国家税务总局关于发布〈股权转让所得个人所得税管理办法（试行）〉的公告》（国家税务总局公告 2014 年第 67 号）的相关规定，并查询税收管理系统，暂未发现必贝特及其股东在此次吸收合并过程中有少缴或欠缴税款的情况。

据此，截至本回复报告签署日，发行人及其股东在本次吸收合并过程中不存在少缴或欠缴税款的情况。

### **3、吸收合并时点双方股东以及发行人目前股东对于本次吸收合并相关事项是否存在纠纷或潜在纠纷，是否存在其他利益安排**

经检索中国裁判文书网、中国执行信息公开网等公开信息，发行人及相关股东之间不存在因吸收合并科擎开发事宜导致诉讼或纠纷的情况。

经查阅本次吸收合并时点的双方股东及发行人目前的全体股东出具的《确认函》、2021 年度股东大会审议通过的《关于确认公司历次出资情况的议案》，本次吸收合并时点的双方股东、发行人目前的全体股东均确认对吸收合并相关事项不存在纠纷或潜在纠纷，不存在其他利益安排。

据此，吸收合并时点双方股东及发行人目前全体股东对于吸收合并相关事项不存在纠纷或潜在纠纷，不存在其他利益安排。

**（四）必贝特有限和科擎开发股权估值的具体计算过程，相关参数选取是否合理，关联方康盛药业的入股价格是否具有公允性，以研发投入和研发进展确定股权估值的依据，未采用资产评估公司评估结果的原因及合理性。**

#### **1、必贝特有限和科擎开发股权估值的具体计算过程，相关参数选取是否合理**

##### **（1）必贝特有限股权估值的过程**

吸收合并涉及的股东权益计算及分配过程中，必贝特有限股权使用的估值金额为 26,175.00 万元，主要参考康盛药业 2015 年 12 月入股公司的价格。具体估

值过程如下：

康盛药业于 2015 年 12 月投资入股必贝特有限，双方基于当时必贝特有限的经营情况进行了估计，约定以 23,500.00 万元（即 18.36 元/注册资本）作为投后的整体估值进行投资。

2016 年 12 月，必贝特有限与科擎开发的股东以康盛药业的入股价格作为估值基础，同时结合自上次估值时点至本次吸收合并时点期间必贝特有限的公司经营和研发进展情况，将必贝特有限的估值提升至 26,175.00 万元。

## （2）科擎开发股权估值过程

吸收合并涉及的股东权益计算及分配过程中，科擎开发股权使用的估值金额为 7,000.00 万元，主要参考科擎开发的研发投入与新药研发进度确定估值。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

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估值、股权分配等相关事项已进行确认，不存在纠纷或潜在纠纷，不存在其他利益安排。

综上所述，必贝特有限和科擎开发股权估值由投资者综合考虑前次投资价格和标的公司的经营情况等因素，在公平交易和协商谈判前提下得出的估值价格，不涉及参数选取，且吸收合并涉及的相关股东均已确认对估值及股权分配情况不存在争议及纠纷。

## 2、关联方康盛药业的入股价格是否具有公允性

2015 年 12 月，必贝特有限股东会同意公司注册资本由 1,216.00 万元增加至 1,280.00 万元，新增注册资本 64.00 万元全部由新股东康盛药业认缴。康盛药业以货币方式缴纳的出资款 1,175.00 万元，入股价格为 18.36 元/注册资本，对应投后估值 23,500 万元。

康盛药业入股价格的确定，系综合考虑了必贝特有限当时的经营情况、管线



研发进度以及未来发展前景等因素后协商定价的结果，未损害发行人及其他股东的利益，不存在显失公允的情形。康盛药业入股必贝特时，必贝特有限的研发管线进展情况如下：

项目名称	项目进展阶段
BEBT-908	I 期临床试验获准开展
BEBT-260	临床前化合物优化阶段

经查询相关案例，行业内处于研发早期阶段的创新药研发企业如亚虹医药于 2017 年增资时投后估值约为 2.77 亿元。发行人估值水平与处于早期研发阶段的创新药企业较为一致。

综上，结合必贝特有限当时产品管线进展情况及与其产品及管线进展阶段类似的创新药企业估值情况分析，康盛药业的入股价格具备公允性。

### 3、以研发投入和研发进展确定股权估值的依据，未采用资产评估公司评估结果的原因及合理性

为满足办理工商变更等手续要求，本次吸收合并已聘请评估机构对必贝特有限及科擎开发进行评估。根据广州勤信资产评估有限公司 2016 年 12 月 28 日出具的穗勤信资评字（2016）第 12002 号、穗勤信资评字（2016）第 12001 号《评估报告书》，以 2016 年 11 月 30 日为评估基准日，采取资产基础法评估，必贝特有限、科擎开发的净资产评估值分别为 1,990.72 万元、1,330.84 万元。

吸收合并涉及的股东权益计算及分配过程中，必贝特有限、科擎开发的股权价值并未参考前述广州勤信资产评估有限公司出具的《评估报告书》的评估结果，而采取以必贝特及科擎开发研发投入和研发进展确定股权估值，主要原因如下：

广州勤信资产评估有限公司采用的资产基础法是以企业的资产负债表为依据，通过评估各项资产负债的价值，并将其加总得到被估企业的整体价值。上述估值方法忽略了创新药研发企业在成长阶段的特点，以及其作为一个有机整体，其价值是由投入资本、研发技术、人力资源等共同实现的，不能简单的将其理解为各项单项资产负债的加和。其次，对于创新药研发企业，拥有很多无法在会计上确认的核心资产，如创新药物研发的核心技术和科研成果，这些核心资产的价值是创新药研发企业价值的主要体现。

综上，必贝特有限以及科擎开发均是创新药研发企业，以资产基础法得出的评估结果无法反映出两家公司的内在价值，不适用于投资决策，故未予采用。由于研发投入的规模和新药研发进度的进展情况是未来实现创新药研发企业价值的重要因素，故双方股东在经过协商后，依据科擎开发当时的财务数据和研发资料档案记录来确认科擎开发的研发投入和新药研发进度，再按照共同认定的科擎开发的研发投入与新药研发进度协商确定估值，具备合理性。

## 二、中介机构的核查

### （一）核查程序

针对问题（1）-（3），保荐机构、发行人律师核查程序如下：

- 1、查阅了科擎开发的全套工商档案，检索了国家企业信用信息公示系统，了解科擎开发注销前的基本情况、股权结构、主要经营管理人员情况；
- 2、查阅了科擎开发 2014 年-2015 年期间的企业所得税汇算清缴鉴证报告及广州汇昊会计师事务所（普通合伙）出具的《清产核资报告》；
- 3、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》；
- 4、访谈了钱长庚、蔡雄，了解科擎开发相关情况；
- 5、查阅了必贝特有限、科擎开发关于吸收合并的股东会决议、必贝特有限与科擎开发签署的《公司吸收合并协议》；
- 6、查阅了《广州开发区 萝岗区吸引高层次人才实施办法》，了解科擎开发申报相关项目的规定；
- 7、查阅了科擎开发相关员工入职登记表、发行人的员工花名册、科擎开发相关资产交接清单、商标转让证明、专利转让手续合格通知书、BEBT-209 及 BEBT-109 项目的临床试验批件等资料；
- 8、检索了国家企业信用信息公示系统、信用中国、企查查、科擎开发注册地各政府部门网站、中国裁判文书网、中国执行信息公开网等网站，确认科擎开发存续期间是否存在被主管部门处罚的情形、发行人及相关股东之间是否存在因吸收合并事宜导致诉讼或纠纷的情形；
- 9、查阅了必贝特有限吸收合并科擎开发的相关股东会决议、登报公告、债

务清偿报告及债务担保证明、科擎开发注销的相关税务及工商核准材料；

10、查阅了发行人 2017 年度的纳税申报表、发行人主管税务部门国家税务总局广州市黄埔区税务局、国家税务总局广州开发区税务局就吸收合并涉税事宜出具的复函；

11、查阅了吸收合并时点科擎开发及必贝特有限的股东、发行人目前全体股东就吸收合并相关事项出具的确认函；

12、查阅了发行人 2021 年度股东大会审议通过的《关于确认公司历次出资情况的议案》。

针对问题（4），申报会计师核查程序如下：

1、访谈了必贝特股东，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、查阅了评估公司出具的评估报告，了解其使用的评估方法、关键假设等信息；

4、通过公开信息查询同行业公司相近时段的估值情况进行比较。

## （二）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、科擎开发自设立起至吸收合并时点，主要从事抗肿瘤一类新药研发业务，其存续期间主要开展 BEBT-209 和 BEBT-109 项目；科擎开发主要经营管理人员为蔡雄、钱长庚、熊燕、陈校园；科擎开发注销前系轻资产研发型公司，无自有土地和房产，通过租赁方式开展经营，其主要资产包括货币资金、其他应收款等流动资产及实验设备、办公设备等固定资产、商标及专利等无形资产。截至吸收合并时点，蔡雄持有的科擎开发 30% 股权系代必贝特有限持有，5% 股权系代陈校园持有；

2、发行人设立科擎开发后续又吸收合并的原因系为有效整合资源、提升管理效率，具有必要性。吸收合并后科擎开发的人员、资产及业务均已整合至必贝特有限，整合后发行人运营情况良好。

3、科擎开发设立、经营以及必贝特有限吸收合并科擎开发过程符合《公司法》等法律法规要求，合法合规；截至本回复报告签署日，发行人及其股东在本次吸收合并过程中不存在少缴或欠缴税款的情况；吸收合并时点双方股东及发行人目前全体股东对于吸收合并相关事项不存在纠纷或潜在纠纷，不存在其他利益安排。

经核查，申报会计师认为：

1、必贝特有限股权估值主要参考前次康盛药业入股价格和必贝特有限当时的经营情况协商确定，科擎开发股权估值主要参考其研发投入和研发进展情况协商确定，不涉及参数选取；

2、关联方康盛药业的入股价格不存在显失公允的情形，具备公允性，

3、以研发投入和研发进展确定股权估值的主要考虑了新药研发企业的特点，并通过共同认定的财务数据和研发存档记录来确定研发投入和研发进展情况，未采用资产评估公司评估结果主要是因为其采用资产基础法得出的评估结论无法反映企业内在价值，不适用于投资者进行相应决策，不采用其评估结果的行为具备合理性。

## 6.关于真兴贝特

根据招股说明书和保荐工作报告，1) 发行人曾持有真兴贝特 87% 股权，其中 57% 为代真兴生物持股，发行人未将真兴贝特纳入合并报表范围；2) 真兴贝特研发项目由钱长庚、蔡雄主导，招股说明书中未说明两人于 2013 年 6 月至 2020 年 5 月期间在真兴贝特任职；3) 2020 年 4 月，必贝特将其持有真兴贝特 30% 股权以受让时的原价 300 万元转让给深圳市真兴医药技术有限公司；4) 发行人退出真兴贝特后，与真兴贝特签订协议约定必贝特享有 ZXBT-1158 项目 30% 的权益，并为 ZXBT-1158 项目的 IND 申报和临床开发提供技术指导。此外，2020 年度和 2021 年度，发行人向真兴贝特提供技术服务。

请发行人说明：(1) 真兴医药主要股东和业务情况，是否从事除 ZXBT-1158 外的其他创新药产品研发；(2) 真兴贝特的基本情况，发行人与真兴医药共同投资设立真兴贝特的背景和原因，发行人与真兴医药以及双方主要股东是否存在关

联关系；(3) 钱长庚、蔡雄在真兴贝特所任职务、工作内容以及领薪情况，是否符合相关法律法规和发行人公司章程等的规定。请在招股说明书钱长庚、蔡雄的基本情况部分补充其上述经历；(4) 发行人代真兴生物持股的原因，是否存在特殊利益安排，代持关系及其解除的真实性和依据。结合代持关系真实性、代持协议安排以及双方在真兴贝特经营决策中的地位等因素，说明未将真兴贝特纳入合并报表范围的依据是否充分，参股真兴贝特以来的投资收益；(5) 发行人退出并以原价转让真兴贝特股权的背景和原因，钱长庚、蔡雄是否在真兴贝特中持有权益，发行人与外部投资者是否就上述退出事项存在约定或其他安排，真兴贝特报告期是否存在重大违法违规行为；(6) ZXBT-1158 的研发是否依赖钱长庚、蔡雄。发行人退出后的研发进展，发行人未按约定比例投资的原因，未来对该产品或真兴贝特的投入或投资规划，钱长庚、蔡雄未来是否参与真兴贝特的研发。发行人在 ZXBT-1158 项目中承担的权利义务、里程碑付款及利益分成情况；(7) 向真兴贝特提供的技术服务的定价依据，技术服务收入与服务内容的匹配性；(8) 发行人对于真兴贝特相关事项的说明是否充分完整，是否存在规避法律法规规定的情形。

请保荐机构、发行人律师核查问题 (1) - (6) 并发表明确意见；请申报会计师核查问题 (7) 并发表明确意见；请保荐机构核查问题 (8) 并发表明确意见。

## 【回复】

### 一、发行人的披露

发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“十、发行人董事、监事、高级管理人员及核心技术人员情况”之“(一) 董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的简历”中补充披露钱长庚、蔡雄在真兴贝特的任职经历，具体内容如下：

“钱长庚先生，1955 年出生，美国国籍，拥有中国境内永久居留权，美国护照号码为 65536\*\*\*\*，湖南医科大学医学药理学博士，美国国家科学院生理药理学博士后。1983 年 9 月至 1985 年 4 月任湖南医科大学药理教研室讲师；1991 年 12 月至 1995 年 10 月任 CytoMed Inc. 资深研究员；1995 年 11 月至 1996 年 9 月任湖南医科大学（现名：中南大学）药理学研究室教授、博导；1996 年 10 月

至 2001 年 6 月先后于 LeukoSite Inc.、Millennium Pharm Inc. 任资深研究员；2001 年 7 月至 2012 年 2 月期间先后担任 CURIS 副总监、总监、资深总监、副总裁、资深副总裁等职务；2013 年 6 月至 2020 年 5 月历任真兴贝特总经理、董事、顾问；2012 年 2 月至今任公司执行董事/董事长兼总经理。

蔡雄先生，1960 年出生，美国国籍，上海医科大学药物化学硕士。1982 年 9 月至 1990 年 8 月期间先后担任上海医科大学药学院天然药物化学系助教、讲师；1990 年 9 月至 1991 年 11 月任美国弗吉尼亚大学化学系访问学者（从事博士后研究）；1991 年 11 月至 1998 年 8 月期间先后担任 CytoMed Inc. 科学家、资深科学家、首席科学家等职务；1998 年 8 月至 2004 年 10 月任 UCB Research Inc. 首席科学家；2004 年 11 月至 2006 年 4 月任 NitroMed Inc. 总管；2006 年 4 月至 2013 年 3 月期间先后担任 CURIS 总监、资深总监、执行总监、副总裁；2013 年 6 月至 2020 年 5 月历任真兴贝特副总经理、顾问；2013 年 3 月至今任公司董事、副总经理。”

## 二、发行人的说明

（一）真兴医药主要股东和业务情况，是否从事除 ZXBT-1158 外的其他创新药产品研发

### 1、深圳市真兴医药技术有限公司（以下简称“真兴医药”）的主要股东

经检索国家企业信用信息公示系统，真兴医药为深圳真兴生物产业管理有限公司（以下简称“真兴生物”）的控股子公司。截至本回复报告签署日，真兴医药股权结构如下：

序号	股东姓名/名称	出资额（万元）	出资比例（%）
1	真兴生物	1,099.8883	75.8000
2	深圳市真兴宏伟管理咨询合伙企业（有限合伙）	145.1040	10.0000
3	深圳方德信德鑫七号创业管理合伙企业（有限合伙）	116.0832	8.0000
4	品尚臻壹咨询管理（深圳）合伙企业（有限合伙）	42.3221	2.9167
5	钟发平	30.2300	2.0833
6	深圳众善创业管理合伙企业（有限合伙）	17.4125	1.2000
	合计	1,451.0400	100.0000

根据上表，真兴医药持股 5% 以上的主要股东包括真兴生物、深圳市真兴宏伟管理咨询合伙企业(有限合伙)以及深圳方德信德鑫七号创业管理合伙企业(有限合伙)。

## 2、真兴医药的业务情况，是否从事除 ZXBT-1158 外的其他创新药产品研发

经访谈真兴医药相关人员，真兴医药的主营业务为医药技术、化工技术及生物技术的研发，除通过控股子公司真兴贝特开展 ZXBT-1158 项目（适应症：复发晚期 B 细胞淋巴瘤、中枢神经系统淋巴瘤、多发性硬化等自身免疫系统疾病）外，真兴医药还开展了 SM-1（适应症：晚期实体肿瘤、复发性淋巴瘤、头颈部肿瘤、脑胶质瘤）、ZXLYS-001（适应症：非小细胞肺癌、结直肠癌、肝癌等实体肿瘤）及 STAT3 抑制剂（适应症：非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌等实体肿瘤、血液肿瘤）等其他创新药产品研发项目。

（二）真兴贝特的基本情况，发行人与真兴医药共同投资设立真兴贝特的背景和原因，发行人与真兴医药以及双方主要股东是否存在关联关系

### 1、真兴贝特的基本情况

根据真兴贝特的《营业执照》并经检索国家企业信用信息公示系统，截至本回复报告签署日，真兴贝特的基本情况如下：

名称	深圳市真兴贝特医药技术有限公司（曾用名：东莞市真兴贝特医药技术有限公司）			
类型	有限责任公司			
成立日期	2013 年 6 月 21 日			
营业期限	2013 年 6 月 21 日至 2043 年 6 月 21 日			
法定代表人	刘海霞			
注册资本	3,000 万元			
住所	深圳市龙华区观澜街道新澜社区观光路 1301-80 号银星智界二期 3 号楼 1103			
经营范围	一般经营项目：医药技术、化工技术、生物技术的研发、咨询、成果转让。（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动），许可经营项目：无。			
主要经营管理人员	董事：程立仁（董事长）、刘海霞（总经理）、王丹丹、肖广惠 监事：刘艳玲			
股权结构	序号	股东姓名/名称	出资额（万元）	出资比例（%）
	1	真兴医药	2,920.00	97.33
	2	肖广瑞	80.00	2.67

	合计	3,000.00	100.00
--	----	----------	--------

经查阅真兴贝特的工商登记资料并检索国家企业信用信息公示系统，真兴贝特的股本演变情况如下：

(1) 2013年6月，真兴贝特成立，成立时注册资本1,000万元，真兴生物、发行人、肖广瑞分别持有真兴贝特62%、30%、8%的股权。

(2) 2014年6月，真兴生物将持有的真兴贝特57%的股权受让至发行人并委托发行人代持，转让完成后，真兴贝特各股东实际持股比例未发生变化。

(3) 2015年4月，肖广瑞将持有的真兴贝特4%的股权受让至真兴生物，转让完成后，真兴生物、发行人、肖广瑞分别实际持有真兴贝特66%、30%、4%的股权。

(4) 2020年3月，发行人将代持的真兴贝特57%股权还原至真兴生物。代持还原后，真兴生物、发行人、肖广瑞分别持有真兴贝特66%、30%、4%的股权。

(5) 2020年3月、2020年5月，真兴医药分别受让真兴生物、发行人持有的真兴贝特66%的股权、30%的股权。上述两次股权转让完成后，真兴医药、肖广瑞分别持有真兴贝特96%、4%的股权。

(6) 2020年12月，真兴贝特注册资本增至2,000万元，真兴医药、肖广瑞分别持有真兴贝特96%、4%的股权。

(7) 2022年8月，真兴贝特注册资本增至3,000万元，增资完成后，真兴医药、肖广瑞分别持有真兴贝特97.33%、2.67%。

## 2、发行人与真兴生物共同投资设立真兴贝特的背景和原因

经访谈真兴生物相关人员，发行人于2013年6月与真兴生物、肖广瑞共同投资设立真兴贝特的原因及背景如下：真兴生物当时系由程立仁持股100%并实际控制的企业，程立仁与钱长庚为湖南医科大学校友，真兴生物原主要从事生物技术开发业务，其看好创新药行业未来的发展前景且具备一定的资金实力，有意设立全资或控股公司开展抗肿瘤一类新药研发业务。基于各方一致看好的研发方向及必贝特核心技术团队在该方向的丰富研发经验，真兴生物与肖广瑞、必贝特



经协商后共同投资设立了真兴贝特，计划依托真兴贝特开发新药研发管线。后各方看好靶向抗肿瘤新药第二代 BTK 抑制剂（即 ZXBT-1158）的发展前景，因此通过真兴贝特开展了 ZXBT-1158 项目研发工作。

### 3、发行人与真兴医药以及双方主要股东是否存在关联关系

经查阅发行人股东名册、关联方名单、检索国家企业信用信息公示系统并访谈发行人及真兴医药相关人员，发行人与真兴医药以及双方主要股东之间均不存在关联关系。

（三）钱长庚、蔡雄在真兴贝特所任职务、工作内容以及领薪情况，是否符合相关法律法规和发行人公司章程等的规定

#### 1、钱长庚、蔡雄在真兴贝特所任职务、工作内容以及领薪情况

经查阅真兴贝特的工商登记资料、钱长庚、蔡雄报告期内的银行流水，并对真兴贝特、钱长庚、蔡雄进行访谈，钱长庚、蔡雄在真兴贝特所任职务、工作内容以及报告期内领薪情况如下：

姓名	任职期间及职务	工作内容	报告期内领取报酬情况
钱长庚	2013.06-2016.11 任真兴贝特董事、总经理	负责药物药效、药动学和药理学相关研究工作，整体把握项目研发进展	2019.01-2020.05 2 万元/月
	2016.11-2020.05（注） 任真兴贝特董事、顾问		
蔡雄	2013.06-2016.11 任真兴贝特副总经理	负责设计化学分子式及筛选分子式	2019.01-2020.05 2 万元/月
	2016.11-2020.05 任真兴贝特顾问		

注：钱长庚于 2020 年 5 月后不再担任真兴贝特董事，直至 2020 年 8 月办理完毕董事变更涉及的工商登记手续。

#### 2、钱长庚、蔡雄在真兴贝特的任职是否符合相关法律法规和发行人公司章程等的规定

根据钱长庚、蔡雄任职真兴贝特时有效的《公司法（2005 修订）》第一百四十九条第（五）款，未经股东会或者股东大会同意，公司董事、高级管理人员不得利用职务便利为自己或者他人谋取属于公司的商业机会，自营或者为他人经营与所任职公司同类的业务。根据发行人当时有效的《公司章程》，并未对董事、高级管理人员在外兼职做出禁止性约定。

经查阅真兴贝特的工商登记资料、发行人出资设立真兴贝特时的股东会决议，

发行人与真兴贝特均主要从事创新药研发业务，钱长庚、蔡雄二人虽曾在真兴贝特兼职，但由于真兴贝特为发行人的参股公司，发行人 2013 年 4 月出资设立真兴贝特时已通过股东会决议，同意发行人与真兴生物、肖广瑞共同出资设立真兴贝特，并同意委派钱长庚担任真兴贝特董事、经理，委派蔡雄担任真兴贝特副总经理。

另外，钱长庚、蔡雄二人在真兴贝特任职期间主要负责相关研发工作，未参与真兴贝特的日常运营与管理，上述期间二人将其时间和精力主要集中于发行人的经营管理并充分履行了发行人董事、高级管理人员的职责，二人在真兴贝特的兼职未影响其履行作为发行人董事、高级管理人员的职责。

因此，钱长庚、蔡雄二人在真兴贝特的任职已经发行人股东会同意，上述二人不存在未经股东会或者股东大会同意，利用职务便利为自己或者他人谋取属于公司的商业机会，自营或者为他人经营与所任职公司同类的业务的情形，其在真兴贝特的任职符合《公司法（2005 修订）》第一百四十九条和发行人《公司章程》的相关规定。

据此，钱长庚、蔡雄在真兴贝特任职符合《公司法》等法律法规和发行人《公司章程》的规定。

**（四）发行人代真兴生物持股的原因，是否存在特殊利益安排，代持关系及其解除的真实性和依据。结合代持关系真实性、代持协议安排以及双方在真兴贝特经营决策中的地位等因素，说明未将真兴贝特纳入合并报表范围的依据是否充分，参股真兴贝特以来的投资收益**

**1、发行人代真兴生物持股的原因，是否存在特殊利益安排，代持关系及其解除的真实性和依据**

经查阅《东莞市引进创新创业领军人才管理实施细则》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》，并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，真兴贝特计划依托钱长庚作为“创业领军人才”申报东莞市引进创业领军人才项目。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 年成功申报东莞市创业领军人才项目并获得项目专项资金 200 万元，该项目于 2017 年通过验收。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，真兴贝特申报上述创业领军人才项目的过程合法合规，真兴贝特在履行《东莞市引进创新创业领军人才合同书》的过程中亦不存在违法违规行为，截至本回复报告签署日，该单位不存在向真兴贝特收回该项目 200 万元专项资金的情形。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为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，因此发行人未在东莞市创业领军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。

发行人与真兴生物之间股权代持及解除情况真实，不存在其他特殊利益安排。上述代持形成及解除相关事项真实性的确认依据如下：（1）发行人与真兴生物签署的《股权代持协议》《股权转让协议书》；（2）代持形成及解除涉及的资金流水；（3）发行人与真兴生物就代持及解除事项出具的说明；（4）发行人与真兴生物相关负责人访谈记录；（5）查阅《东莞市引进创新创业领军人才管理实施细则》及真兴贝特与东莞市人才工作领导小组、东莞市人力资源和社会保障局签署的《东莞市引进创新创业领军人才合同书》。

## **2、结合代持关系真实性、代持协议安排以及双方在真兴贝特经营决策中的地位等因素，说明未将真兴贝特纳入合并报表范围的依据是否充分**

（1）在真兴贝特股东会层面，根据发行人与真兴生物签署的《股权代持协议》，真兴生物委托发行人代为持有真兴贝特 57% 的股权（对应真兴贝特 570 万元注册资本），发行人仅以自身名义代真兴生物持有上述股权，对代持股权所形成的股东权益不享有任何收益权或处置权，对真兴贝特发生的各种形式的损失及风险亦不承担任何责任；真兴生物作为代持股权的实际出资者，对真兴贝特享有实际的股东权利并有权获得相应的投资收益，对真兴贝特发生的各种形式的损失及风险承担完全责任。据此，发行人代真兴生物持有真兴贝特 57% 的股权，发行

人自身仅实际享有并支配真兴贝特 30% 股权，发行人在股东会层面无法对真兴贝特形成控制。

(2) 在真兴贝特董事会层面，经查阅真兴贝特的工商登记档案，发行人持股真兴贝特期间（即 2013 年 6 月至 2020 年 5 月），真兴贝特董事会由 5 名董事组成，其中真兴生物委派 3 名董事，发行人委派 1 名董事（即钱长庚），肖广瑞委派 1 名董事，发行人在真兴贝特董事会中控制的董事席位未达到 1/2，无法对真兴贝特董事会产生重大影响。

(3) 在真兴贝特日常经营决策方面，经访谈真兴贝特相关负责人，发行人持股真兴贝特期间，发行人仅向真兴贝特委派钱长庚、蔡雄二名高级管理人员负责真兴贝特相关研发工作，发行人及上述二人均未参与真兴贝特的日常运营与管理、关键管理人员聘用、财务审批等事宜，真兴贝特的日常经营的重大事项决策一直由真兴生物主导，因此，发行人未在真兴贝特的经营决策中发挥重大作用。

据此，发行人无法对真兴贝特进行控制，发行人未将真兴贝特纳入合并报表范围的依据充分。

### 3、发行人参股真兴贝特以来的投资收益

发行人参股真兴贝特期间合计出资 300 万元取得真兴贝特 30% 的股权（对应 300 万元注册资本），真兴贝特自设立以来一直处于亏损状态，发行人未从真兴贝特获取过分红。发行人参股真兴贝特以来的投资收益情况如下：

期间	投资收益（万元）	投资收益形成原因
2013-2018 年	-297.79	按照长期股权投资权益法核算，发行人按照 30% 出资比例承担真兴贝特产生的亏损
2019 年	-2.21	按照长期股权投资权益法核算，发行人按照 30% 出资比例承担真兴贝特产生的亏损
2020 年	300.00	发行人将其持有的真兴贝特 30% 的股权以 300 万元的价格转让给真兴生物，故产生投资收益 300 万元
合计	0	--

据此，发行人自参股真兴贝特以来累计投资收益为 0。

(五) 发行人退出并以原价转让真兴贝特股权的背景和原因, 钱长庚、蔡雄是否在真兴贝特中持有权益, 发行人与外部投资者是否就上述退出事项存在约定或其他安排, 真兴贝特报告期是否存在重大违法违规行为

### **1、发行人退出并以原价转让真兴贝特股权的背景和原因**

经访谈钱长庚、真兴医药相关负责人, 因 2020 年发行人 A 轮投资人入股时要求发行人通过合法途径剥离与真兴贝特的股权代持关系, 且 2020 年发行人进入临床试验阶段的在研项目较多, 为集中精力和资源专注于推进发行人自身的研发管线, 拟退出对真兴贝特持股; 同时真兴医药亦有意愿进一步加强其对真兴贝特的控制, 因此双方协商由发行人向真兴医药转让所持真兴贝特全部股权。

由于真兴贝特一直处于亏损状态, 且截至 2020 年 5 月发行人转让真兴贝特股权时点, ZXBT-1158 项目仍处于临床前研究阶段, 尚未提交 IND 申请, 未取得实质性的进展, 因此发行人按照其对真兴贝特的原始投资成本向真兴医药转让其所持有的真兴贝特股权。

### **2、钱长庚、蔡雄是否在真兴贝特中持有权益**

经查阅真兴贝特的工商登记资料、钱长庚、蔡雄及真兴贝特出具的确认函:

(1) 在发行人参股真兴贝特期间(即 2013 年 6 月至 2020 年 5 月), 钱长庚、蔡雄作为发行人的股东, 通过发行人间接持有真兴贝特的股权; (2) 自发行人退出真兴贝特持股后(即 2020 年 5 月后), 钱长庚、蔡雄均未直接或间接在真兴贝特中持有任何权益。

### **3、发行人与外部投资者是否就上述退出事项存在约定或其他安排**

经查阅发行人外部投资者入股涉及的增资协议、股权转让协议等文件、发行人外部投资者出具的确认函, A 轮投资人入股时认为发行人代持真兴贝特股权不符合上市规范性要求, 因此在《A 轮增资协议》曾约定发行人应通过合法途径剥离与真兴贝特的股权关系, 除此之外, 发行人与其他外部投资者之间未就发行人退出真兴贝特事宜达成任何约定或其他安排。

### **4、真兴贝特报告期是否存在重大违法违规行为**

根据真兴贝特的说明、信用广东出具的《企业信用报告(无违法违规证明版)》,

并经检索国家企业信用信息公示系统、信用中国等网站、访谈东莞市人力资源和社会保障局松山湖分局相关人员，真兴贝特报告期内不存在因违法违规行为而受到主管部门处罚的情形，不存在重大违法违规行为。

(六)ZXBT-1158 的研发是否依赖钱长庚、蔡雄。发行人退出后的研发进展，发行人未按约定比例投资的原因，未来对该产品或真兴贝特的投入或投资规划，钱长庚、蔡雄未来是否参与真兴贝特的研发。发行人在 ZXBT-1158 项目中承担的权利义务、里程碑付款及利益分成情况

### 1、ZXBT-1158 的研发是否依赖钱长庚、蔡雄

经查阅真兴贝特出具的说明，发行人参股真兴贝特期间，基于钱长庚、蔡雄在新药研发领域多年的从业经验，主要由上述二人带领真兴贝特的研发团队开展 ZXBT-1158 项目研发工作；发行人 2020 年 5 月退出真兴贝特持股后，上述二人不再参与 ZXBT-1158 项目研发工作，而是由真兴贝特自主招聘培养的研发团队成员继续负责推进 ZXBT-1158 项目，真兴贝特目前拥有独立的新药研发体系及新药研发团队，ZXBT-1158 项目目前的研发不依赖上述二人。

据此，ZXBT-1158 项目目前的研发不依赖钱长庚、蔡雄二人。

2、发行人退出后 ZXBT-1158 的研发进展，发行人未按约定比例投资的原因，未来对该产品或真兴贝特的投入或投资规划，钱长庚、蔡雄未来是否参与真兴贝特的研发

#### (1) 发行人退出后 ZXBT-1158 的研发进展

经查阅真兴贝特出具的说明并检索药物临床试验登记与信息公示平台，发行人退出真兴贝特后，ZXBT-1158 项目研发进展如下：

项目	研发进展情况
ZXBT-1158 项目	2020 年 6 月，提交 IND 申请 2020 年 8 月，获得药物临床试验通知书，获准开展 I 期临床试验 2020 年 12 月，获得 I 期临床试验研究的医学伦理审查批件，正式开展 I 期临床

截至本回复报告签署日，ZXBT-1158 项目处于 I 期临床试验阶段。

#### (2) 发行人未按约定比例投资的原因

根据发行人与真兴贝特于 2020 年 3 月签署的《合作协议书》约定，发行人

享有 ZXBT-1158 项目 30% 的权益（包括但不限于对项目的占有、使用、收益、处置的权利、对项目产品收益的分配权）。若 ZXBT-1158 项目后续研发仍需追加资金投入，发行人有权选择与真兴贝特按照 3:7 的比例共同追加资金投入，以维持双方对项目的权益比例，若任何一方未按比例追加投入，其享有的项目权益将按比例稀释。根据发行人与真兴贝特分别于 2021 年 12 月、2022 年 7 月签署的《合作协议书补充协议》《合作协议书补充协议二》，真兴贝特累计向 ZXBT-1158 项目追加投资 2,000 万元，而发行人未同比例向 ZXBT-1158 项目追加投资，自真兴贝特追加的投资款全部到账之日起，发行人享有的 ZXBT-1158 项目权益比例稀释为 16.51%。

因发行人布局的研发管线较多，目前已有多个核心产品进入临床试验阶段，核心管线研发需要大量资金及资源投入，因此，真兴贝特 2021 年、2022 年向 ZXBT-1158 项目追加投入时，发行人选择优先将资金集中投入到发行人自身的项目研发，未同比例向 ZXBT-1158 项目追加投入。根据真兴贝特出具的说明，发行人未同步追加投资的行为并未违反《合作协议书》的约定，真兴贝特对 ZXBT-1158 项目相关合作协议及补充协议的履行不存在异议和纠纷。

（3）未来对该产品或真兴贝特的投入或投资规划，钱长庚、蔡雄未来是否参与真兴贝特的研发

发行人未来不会对真兴贝特进行股权投资，因发行人目前研发管线较多，发行人目前无对 ZXBT-1158 项目追加投资的计划。钱长庚、蔡雄未来主要集中精力负责发行人的研发项目，不会参与真兴贝特的研发。

据此，截至本回复报告签署日，ZXBT-1158 项目处于 I 期临床试验阶段。为优先将资金集中投入到发行人自身的项目研发，发行人 2021 年、2022 年期间未向 ZXBT-1158 项目追加投资，发行人未来不会对真兴贝特进行股权投资，目前无对 ZXBT-1158 项目追加投资的计划；钱长庚、蔡雄未来均不会参与真兴贝特的研发。

### 3、发行人在 ZXBT-1158 项目中承担的权利义务、里程碑付款及利益分成情况

根据发行人与真兴贝特签署的《合作协议书》《合作协议书补充协议》《合作

协议书补充协议二》《ZXBT-1158I 期临床研究合作协议》及《终止协议》，发行人在 ZXBT-1158 项目中承担的权利义务、里程碑付款及利益分成情况如下：

(1) 在发行人参股必贝特期间（即 2013 年 6 月至 2020 年 5 月），发行人未就 ZXBT-1158 项目相关权利义务、里程碑付款及利益分成情况与真兴贝特达成书面约定，发行人作为真兴贝特的股东，通过持有真兴贝特股权的方式间接享有 ZXBT-1158 项目权益。发行人向真兴贝特委派钱长庚、蔡雄二人带领真兴贝特的研发团队开展 ZXBT-1158 项目研发，完成了候选药物选定、化合物合成、临床前药效学、药代动力学、安全药理、毒理研究以及 CMC（化学、生产和控制）研究。

(2) 在发行人 2020 年 5 月退出真兴贝特持股后

根据发行人与真兴贝特于 2020 年 3 月签署的《合作协议书》相关约定，发行人退出真兴贝特持股后，发行人继续为 ZXBT-1158 项目的 IND 申报和 I 期临床开发提供技术指导服务。

根据发行人分别于 2020 年 9 月、2021 年 8 月与真兴贝特签署的《ZXBT-1158I 期临床研究合作协议》《终止协议》相关约定，在 2020 年 9 月至 2021 年 8 月期间，发行人负责全面统筹 ZXBT-1158 项目的临床试验事项，包括但不限于确定临床研究方案、负责临床试验的运营及临床监查等，真兴贝特向发行人支付临床服务费。2020 年至 2021 年期间，真兴贝特依据上述协议约定向发行人支付服务费。2021 年 8 月后，发行人不再负责 ZXBT-1158 项目的任何临床试验工作。

根据发行人与真兴贝特分别于 2020 年 3 月、2021 年 12 月、2022 年 7 月签署《合作协议书》《合作协议书补充协议》《合作协议书补充协议二》，发行人未与真兴贝特就 ZXBT-1158 项目约定里程碑付款条款，自真兴贝特依据《合作协议书补充协议二》约定追加的 1,000 万元投资款全部到账之日起，发行人享有的 ZXBT-1158 项目权益比例稀释为 16.51%，该权益包括但不限于对项目的占用、使用、收益、处置的权利、对项目产品收益的分配权，若后续 ZXBT-1158 项目产生收益，发行人与真兴贝特将按 16.51%：83.49%的比例进行分配。



(七) 向真兴贝特提供的技术服务的定价依据, 技术服务收入与服务内容的匹配性;

### 1、向真兴贝特提供的技术服务的定价依据

报告期内发行人向真兴贝特提供技术服务的相关协议及服务内容如下:

序号	协议名称	服务内容简述
1	《合作协议》《ZX BT-1158 I 期临床研究合作协议》	1、确定临床研究方案、病例报告表、知情同意书等; 2、确定与医院及第三方供应商公司的研究合同内容; 3、负责临床试验的运营及临床检查, 协调研究者和第三方供应商工作, 提交临床研究资料等临床研究工作; 4、确保临床试验遵守临床试验方案和相关法规要求, 确保试验资料完整、规范并可溯源
2	《委托实验协议书 (BTK 抑制剂)》	1、细胞增殖试验; 2、磷酸化酪氨酸蛋白激酶 BTK 抑制剂试验-蛋白质印记法
3	《委托实验协议书 (药代动力学试验)》	1、大鼠 PK 试验; 2、荷瘤小鼠药代动力学试验; 3、效力研究
4	《ZXBT-1158 项目 IND 申报委托协议书》	必贝特对真兴贝特的 IND 申报文件资料进行审阅、整理和技术评估; 进而完成编写、审阅、编辑和定稿 (包括临床试验方案); 完成 CFDA IND 文件的准备

发行人向真兴贝特提供的技术服务的定价依据主要为双方依据试验的复杂度、工作量和条件等因素, 在相关技术服务协议签订时对提供临床试验技术服务过程中各阶段的工作和费用明细进行的测算和约定, 定价依据具备合理性。

发行人全体独立董事出具了关于发行人报告期内关联交易的独立意见, 报告期内, 发行人与真兴贝特发生的关联交易系为公司正常经营业务所需, 属正常商业行为, 遵守了自愿、等价、有偿的原则, 定价公平合理, 所发生的关联交易符合公司的利益, 不存在损害公司和其他股东利益的情况。

### 2、技术服务收入与服务内容的匹配性

根据发行人的会计政策, 公司提供药品研发等服务, 按照合同约定向购货方交付研发成果并取得客户确认函或结算清单等验收依据时, 按照不含税金额确认收入。报告期内, 发行人向真兴贝特提供技术服务收入确认情况如下:

单位: 万元

序号	协议名称	合同金额	验收依据	结算金额 (含税)	收入确认时间
1	《合作协议》《ZX BT-1158 I 期临床研究合作协议》	341.78	结算清单	98.01	2021 年

2	《委托实验协议书（BTK 抑制剂）》	6.00	实验验收确认函	6.00	2020 年
3	《委托实验协议书（药代动力学试验）》	10.14	实验验收确认函（含增加的两期试验 61,252.00 元）	16.27	2020 年
4	《ZXBT-1158 项目 IND 申报委托协议书》	15.00	临床试验批准通知书	15.00	2020 年

注：2021 年 8 月，发行人与真兴贝特签署了《终止协议》，双方终止了《ZX BT-1158 I 期临床研究合作协议》。

上述合同按照服务完成并进行验收时，必贝特已完成工作及其实际发生的费用进行结算，并形成相应的验收依据，实际服务内容与收入确认金额一致，验收时间和收入确认时间一致。

综上，发行人技术服务收入与服务内容相匹配。

（八）发行人对于真兴贝特相关事项的说明是否充分完整，是否存在规避法律法规规定的情形。

经查阅真兴贝特工商底档、发行人与真兴生物签署的《股权代持协议》《股权转让协议书》、发行人代持真兴贝特股权形成及解除涉及的资金流水、真兴医药、真兴贝特及真兴生物相关负责人访谈记录、东莞市人力资源和社会保障局松山湖分局相关人员访谈记录等资料，发行人已对真兴贝特相关事项进行逐一说明，具体回复详见本题（一）至（七）回复内容。发行人对于真兴贝特相关事项说明充分完整，不存在规避法律法规规定的情形。

### 三、中介机构的核查

#### （一）核查程序

针对问题（1）-（6），保荐机构、发行人律师核查程序如下：

1、查阅了真兴贝特的《营业执照》，检索了国家企业信用信息公示系统，了解真兴贝特、真兴医药的基本情况；

2、访谈了真兴医药及真兴贝特相关负责人，了解真兴医药的业务情况、与发行人及其股东是否存在关联关系、真兴贝特的经营情况；

3、查阅了发行人的股东名册、关联方名单；

4、查阅了真兴贝特的工商档案；

5、查阅了钱长庚、蔡雄二人填写的调查表、报告期内的银行流水，并访谈了上述二人；

6、查阅了必贝特有限出资设立真兴贝特时的股东会决议及公司章程；

7、查阅了《东莞市引进创新创业领军人才管理实施细则》相关规定；

8、查阅了真兴贝特与东莞市人才办、东莞市人力资源和社会保障局签署的《东莞市引进创新创业领军人才合同书》、访谈了东莞市人力资源和社会保障局松山湖分局相关人员，了解真兴贝特申报创业领军人才项目的相关情况；

9、查阅了发行人与真兴生物签署的《股权代持协议》《股权转让协议书》、代持形成及解除涉及的资金流水；

10、查阅了发行人与真兴生物出具的说明，访谈了发行人与真兴生物相关负责人，了解发行人与真兴生物之间的代持形成及解除情况；

11、查阅了发行人报告期内的财务报表并访谈了发行人的财务负责人，了解发行人参股真兴贝特以来的投资收益情况；

12、查阅了发行人外部投资者入股涉及的增资协议、股权转让协议等文件、发行人外部投资者出具的确认函；

13、查阅了真兴贝特出具的说明、信用广东出具的《企业信用报告（无违法违规证明版）》；检索了国家企业信用信息公示系统、信用中国等网站，了解真兴贝特报告期内是否存在重大违法违规行为；

14、检索了药物临床试验登记与信息公示平台，了解 ZXBT-1158 项目研发进展情况；

15、查阅了真兴贝特出具的说明、发行人与真兴贝特签署的《合作协议书》《合作协议书补充协议》《合作协议书补充协议二》。

针对问题（7）申报会计师核查程序如下：

1、了解发行人与对外提供技术服务相关的内部控制，对技术服务合同的审核、签订和回款等重要控制节点内部控制有效性进行了核查；

2、获取了发行人与真兴贝特签订的技术服务相关合同，并了解必贝特与真

兴贝特进行相关交易的背景，核查其商业逻辑性及定价合理性；

3、了解发行人收入确认相关的会计政策，并取得相关结算及验收单据，逐笔核查了与真兴贝特相关的技术服务收入真实性和准确性；

4、查阅了发行人《公司章程》《关联交易管理制度》等有关关联交易的管理制度、发行人审议关联交易的相关会议文件、独立董事对最近三年关联交易发表的独立意见。

针对问题（8），除上述问题（1）-（6）履行的核查程序外，保荐机构还履行了以下核查程序：

1、通过访谈了解发行人与真兴贝特的交易背景，并获取了报告期内的相关服务协议，检查其对服务价格约定相关的重要条款，

2、了解公司的相关的内部控制及会计政策规定，评价其内部控制有效性和会计政策的合理性；

3、通过获取的验收结算单、支付凭证等单据，核查发行人报告期内相关收入确认的真实性和准确性；

4、查阅了发行人《公司章程》《关联交易管理制度》等有关关联交易的管理制度、发行人审议关联交易的相关会议文件、独立董事对最近三年关联交易发表的独立意见。

## （二）核查结论

针对问题（1）-（6），保荐机构、发行人律师核查结论如下：

1、真兴医药持股 5% 以上的主要股东包括真兴生物、深圳市真兴宏伟管理咨询合伙企业(有限合伙)以及深圳方德信德鑫七号创业管理合伙企业(有限合伙)。真兴医药的主营业务为医药技术、化工技术及生物技术的研发，除通过控股子公司真兴贝特开展 ZXBT-1158 项目外，真兴医药还开展了 SM-1、ZXLYS-001 及 STAT3 抑制剂等其他创新药产品研发项目；

2、真兴生物看好创新药行业未来的发展前景且具备一定的资金实力，有意设立全资或控股公司开展抗肿瘤一类新药研发业务。基于各方一致看好的研发方向及必贝特核心技术团队在该方向的丰富研发经验，真兴生物与肖广瑞、必贝特

经协商后共同投资设立了真兴贝特，计划依托真兴贝特开发新药研发管线。发行人与真兴医药以及双方主要股东之间均不存在关联关系；

3、钱长庚、蔡雄曾在真兴贝特任职并领取薪酬。上述二人在真兴贝特任职符合《公司法》等法律法规和发行人《公司章程》的规定；

4、为申报东莞市引进创业领军人才项目，真兴生物于 2014 年 6 月将持有的真兴贝特 57%股权转让至发行人并委托发行人代持。发行人于 2020 年 3 月向真兴生物转让所持真兴贝特 57%的股权进行代持还原，上述代持及解除情况真实，不存在其他特殊利益安排。结合代持关系真实性、代持协议安排以及双方在真兴贝特经营决策中的地位等因素分析，发行人无法对真兴贝特进行控制，发行人未将真兴贝特纳入合并报表范围的依据充分；发行人自参股真兴贝特以来累计投资收益为零；

5、因 2020 年发行人 A 轮投资人入股时要求发行人通过合法途径剥离与真兴贝特的股权代持关系，且发行人为集中精力和资源专注于推进发行人自身的研发管线，同时真兴医药亦有意愿进一步加强其对真兴贝特的控制，因此双方协商由发行人向真兴医药转让所持真兴贝特全部股权；由于真兴贝特一直处于亏损状态，且发行人转让真兴贝特股权时点，ZXBT-1158 项目仍处于临床前研究阶段，因此参考发行人对真兴贝特的原始投资成本确定转让价格；自发行人退出真兴贝特持股后，钱长庚、蔡雄均未直接或间接在真兴贝特中持有任何权益；除《A 轮增资协议》约定发行人应通过合法途径剥离与真兴贝特的股权关系外，发行人与其他外部投资者之间未就发行人退出真兴贝特事宜达成任何约定或其他安排；真兴贝特报告期内不存在因违法违规行而受到主管部门处罚的情形，不存在重大违法违规行为；

6、ZXBT-1158 目前的研发不依赖钱长庚、蔡雄二人。截至本回复报告签署日，ZXBT-1158 项目处于 I 期临床试验阶段。为优先将资金集中投入到发行人自身的项目研发，发行人 2021 年、2022 年期间未向 ZXBT-1158 项目追加投资，发行人未来不会对真兴贝特进行股权投资，目前无对 ZXBT-1158 项目追加投资的计划；钱长庚、蔡雄未来均不会参与真兴贝特的研发；发行人未与真兴贝特就 ZXBT-1158 项目约定里程碑付款条款，自真兴贝特依据《合作协议书补充协议二》约定追加的 1,000 万元投资款全部到账之日起，发行人享有的 ZXBT-1158

项目权益比例稀释为 16.51%，该权益包括但不限于对项目的占用、使用、收益、处置的权利、对项目产品收益的分配权，若后续 ZXBT-1158 项目产生收益，发行人与真兴贝特将按 16.51%：83.49%的比例进行分配。

针对问题（7），申报会计师核查结论如下：

1、发行人向真兴贝特提供的技术服务的定价依据系基于双方对技术服务所包含的工作内容和技术复杂程度的理解，定价依据具备合理性；

2、在实际确认收入时，所确认收入的金额与实际完成工作的内容相对应，并形成双方共同认定的结算依据，技术服务收入与服务内容相匹配。

针对问题（8），保荐机构核查结论如下：

1、保荐机构已针对问题（1）-（6）相关事项进行核查并发表意见，确认发行人对于真兴贝特相关事项说明的真实性及完整性；

2、针对问题（7），经保荐机构核查，发行人向真兴贝特提供的技术服务的定价依据系基于双方对技术服务所包含的工作内容和技术复杂程度的理解，定价依据具备合理性；在实际确认收入时，所确认收入的金额与实际完成工作的内容相对应，并形成双方共同认定的结算依据，技术服务收入与服务内容相匹配。

综上，发行人对于真兴贝特相关事项的说明充分完整，不存在规避法律法规规定的情形。

## 7.关于控制权和一致行动协议

根据招股说明书，1) 目前，钱长庚通过直接持股、担任广州药擎执行事务合伙人以及一致行动安排，合计控制发行人 43.96% 股份，为实际控制人；2) 2020 年 4 月，钱长庚与蔡雄、熊燕、吴纯、王麦宁（代王亚农）、戈民（代戈平）签署一致行动协议，有效期十年。2021 年 3 月 16 日，上述各方解除一致行动关系。目前，吴纯、王亚农和戈平仍持有发行人股权；3) 2021 年 3 月 16 日，钱长庚与蔡雄、熊燕签署一致行动协议，约定蔡雄、熊燕按照钱长庚的意见行使提案权、提名权和表决权；4) 蔡雄为发行人共同创始人、核心产品共同发明人，持有发行人 11.14% 的股权，仅次于钱长庚；5) 熊燕持有的广州药擎份额与钱长庚较为

接近；6) 2012年8月增资中，其他股东为钱长庚、蔡雄提供部分资金支持并无需偿还。

请发行人说明：(1) 结合一致行动协议解除前后钱长庚控制表决权比例的变化情况，不同协议对于一致行动的安排，以及钱长庚在董事提名、高管聘任、重大事项决策等方面的影响，说明发行人的控制权状态，是否因一致行动协议的变更发生变化；(2) 钱长庚与蔡雄、熊燕关于一致行动协议执行和解的具体安排，如何确保一致行动关系在上市后可预期期限内稳定、有效，如何保障发行人控制权结构的稳定性；(3) 结合广州药擎合伙协议约定，说明合伙事务的具体执行情况，钱长庚是否能单独控制广州药擎；(4) 未将蔡雄、熊燕认定为共同控制人的原因及合理性，是否存在规避涉及的同业竞争、股份锁定及承诺等监管要求；(5) 吴纯、王麦宁（代王亚农）、戈民（代戈平）退出一致行动关系的具体原因，其退出协议和解除代持间的关系，与发行人、其他一致行动人之间是否存在特殊利益安排，是否存在规避股份锁定及承诺等监管要求；(6) 吴纯、王亚农和戈平对于一致行动协议的成立、执行和解是否存在争议或潜在纠纷；(7) 提供借款的相关股东与实际控制人及其一致行动人之间是否有争议或潜在纠纷，实控人所持股份权属是否清晰，是否存在重大权属纠纷。

请保荐机构、发行人律师核查上述问题，说明对实际控制人认定、发行人最近两年是否发生控制权变更、控制权未来稳定性等的核查过程、核查依据和核查结论，并发表明确意见。

## 【回复】

### 一、发行人的说明

(一) 结合一致行动协议解除前后钱长庚控制表决权比例的变化情况，不同协议对于一致行动的安排，以及钱长庚在董事提名、高管聘任、重大事项决策等方面的影响，说明发行人的控制权状态，是否因一致行动协议的变更发生变化。

#### 1、一致行动协议签署及解除情况

##### (1) 《原一致行动协议》签署及解除情况

2020年4月29日，钱长庚与蔡雄、熊燕、吴纯、王麦宁、戈民6人共同签署《一致行动人协议》（简称“《原一致行动协议》”）。

2021年3月16日，经上述各方友好协商，钱长庚与蔡雄、熊燕、吴纯、王麦宁、戈民6人共同签署了《〈一致行动人协议〉之解除协议》，约定解除上述《原一致行动协议》。

经核查，截至上述《原一致行动协议》及其解除协议签署时点，王麦宁、戈民持有的发行人全部股权均系代其近亲属王亚农、戈平持有。作为显名股东的王麦宁、戈民在取得隐名股东王亚农、戈平的同意后，代隐名股东签署上述《原一致行动协议》及其解除协议。王亚农、戈平已确认其知悉并同意上述协议的签署及解除。

## (2) 《新一致行动协议》签署情况

2021年3月16日，钱长庚与蔡雄、熊燕3人共同签署了《一致行动人协议》（简称“《新一致行动协议》”）。

## 2、不同协议对于一致行动的安排

经查阅《原一致行动协议》及《新一致行动协议》，其中关于一致行动的相关约定如下：

项目	《原一致行动协议》	《新一致行动协议》
签署主体	钱长庚与蔡雄、熊燕、吴纯、王麦宁、戈民6人	钱长庚与蔡雄、熊燕3人
一致行动的范围及意见分歧的解决方式	<p>1、在处理有关公司经营发展且需要经公司董事会、股东会审议批准的重大事项时应采取一致行动。</p> <p>2、股东就有关公司经营发展的重大事项向股东会行使提案权和在相关股东会上行使表决权时保持充分一致，董事在董事会上行使表决权时保持一致。</p> <p>3、如任一方向拟就有关公司经营发展的重大事项向股东会、董事会提出议案时，事先与协议其他各方充分进行沟通协商，在取得一致意见后，共同提出提案。</p> <p>4、在公司召开股东会、董事会审议有关公司经营发展的重大事项前须充分沟通协商，就协议各方行使何种表决权达成一致意见，并按照该一致意见在股东会、董事会上对该等事项行使表决权。如果协议各方进行充分沟通协商后，对行使何种表决权达不成一致意见，各方同意以钱长庚的意见为</p>	<p>1、在蔡雄、熊燕作为公司股东行使提案权、提名权、或在董事会、股东（大）会上行使股东表决权时，应当按照钱长庚的意见行使相关提案权、提名权和表决权。</p> <p>2、除非钱长庚所提人选，蔡雄、熊燕拟向董事会、股东（大）会提名董事、高级管理人员、监事的，应于提名前通知钱长庚，并根据钱长庚同意的人选，以其或各方共同认可方的名义向公司董事会、股东（大）会提名。</p> <p>3、除非钱长庚所提议案，蔡雄、熊燕拟向公司董事会、股东（大）会提案的，应于提案前通知钱长庚，并根据钱长庚的意见，以其或各方共同认可方的名义向股东（大）会提案。</p> <p>4、蔡雄、熊燕应在董事会、股东（大）会表决前按照钱长庚的意见进行表决。</p>



项目	《原一致行动协议》	《新一致行动协议》
	最终意见。	
违约责任	任何一方违反其在协议项下的任何约定，或者未能按照约定履行其在本协议项下的任何义务时，应当向守约方承担赔偿责任。	1、一致行动期限内如蔡雄、熊燕未按照协议的约定与钱长庚保持一致行动，则钱长庚有权按照 1 元每股的价格收购蔡雄、熊燕所持必贝特的全部股权（份）。 2、一致行动期限内如蔡雄、熊燕单方面解除协议，则钱长庚有权按照 1 元每股的价格收购蔡雄、熊燕所持必贝特的全部股权（份）。
协议期限	自协议生效之日（2020 年 4 月 29 日）起十年。	自协议生效之日起（2021 年 3 月 16 日）至公司首次公开发行获得核准且正式上市交易之日后 36 个月。期限届满前 1 个月内，各方可协商续签一致行动人协议或确定本协议一致行动期限届满后不再作为一致行动人。

### 3、一致行动协议解除前后钱长庚控制表决权比例的变化情况

《原一致行动协议》解除前后，钱长庚及其一致行动人、其控制的企业各自及合计持有的表决权变化情况如下：

期间	钱长庚自身持股比例（%）	钱长庚的一致行动人/钱长庚控制的企业持股比例（%）		钱长庚对发行人的控制权比例（%）	事项
2020.04.29-2020.06.18	24.7123	蔡雄	18.0062	73.7417	各方签署《原一致行动协议》
		熊燕	10.3066		
		吴纯	7.1858		
		王麦宁 (代王亚农)	7.5237		
		戈民 (代戈平)	6.0071		
2020.06.18-2021.03.16	19.7698	蔡雄	14.4050	60.4051	注册资本增至 9,863.75 万元
		熊燕	9.6570		
		吴纯	5.7486		
		王麦宁 (代王亚农)	6.0190		
		戈民 (代戈平)	4.8057		
2021.03.16-2021.06.10	19.7698	蔡雄	14.4050	43.8318	《原一致行动协议》解除、《新一致行动协议》签署
		熊燕	9.6570		
2021.06.10-2021.07.21	17.7929	蔡雄	12.9645	50.6790	公司注册资本增至 10,959.7222 万
		熊燕	9.9216		

期间	钱长庚自身持股比例 (%)	钱长庚的一致行动人/钱长庚控制的企业持股比例 (%)		钱长庚对发行人的控制权比例 (%)	事项
		广州药擎	10.0000		元, 熊燕受让股权代持还原
2021.07.21-2021.08.17	16.5880	蔡雄	12.0865	47.2470	公司注册资本增至 11,755.7965 万元
		熊燕	9.2497		
		广州药擎	9.3228		
2021.08.17-2021.11.26	15.5060	蔡雄	11.2982	44.1653	公司注册资本增至 12,576.1151 万元
		熊燕	8.6464		
		广州药擎	8.7147		
2021.11.26-2021.11.30	15.2840	蔡雄	11.1364	43.5329	公司注册资本增至 12,758.7772 万元
		熊燕	8.5226		
		广州药擎	8.5899		
2021.11.30至今	15.2840	蔡雄	11.1364	43.9582	股权转让, 熊燕受让股权代持还原
		熊燕	8.9479		
		广州药擎	8.5899		

根据上表, 在《原一致行动协议》解除前后, 钱长庚始终为发行人的第一大股东且其对发行人的控制权比例始终维持在 40% 以上, 《原一致行动协议》解除未影响钱长庚支配发行人最高表决权比例的状态, 未影响钱长庚对发行人的控制权。

#### 4、钱长庚在董事提名、高管聘任、重大事项决策等方面的影响

根据发行人最近两年的董事会、股东（大）会决议、董事提名函等文件, 钱长庚最近两年提名的董事会成员情况如下:

期间	董事会成员	钱长庚提名的董事
2020.01 - 2020.06	钱长庚、蔡雄、熊燕、吴纯、王亚农（共 5 人）	钱长庚、蔡雄、熊燕、吴纯（4 人）
2020.06-2021.06	钱长庚、蔡雄、熊燕、吴纯、王亚农、胡巨、陈艳萍（共 7 人）	
2021.06-2021.07	钱长庚、蔡雄、熊燕、吴纯、胡巨、陈艳萍、王洋（共 7 人）	
2021.07-2021.12	钱长庚、蔡雄、熊燕、吴纯、胡巨、赖嘉俊、王洋（共 7 人）	
2021.12至今	钱长庚、蔡雄、熊燕、吴纯、王洋、胡巨、刘桂良、田勇泉、李培育（共 9 人）	钱长庚、蔡雄、熊燕、吴纯、田勇泉、李培育（6 人）

如上表所述, 最近两年钱长庚一直控制发行人董事会半数以上董事席位并担

任发行人董事长、总经理。钱长庚可通过董事会对发行人高级管理人员的聘用产生重大影响。另外，钱长庚作为发行人创始人、总经理、研发负责人，负责制定经营发展战略、主持经营管理工作、推进研发项目，是发行人多项核心发明专利的发明人，能对发行人股东（大）会、董事会的投票表决及公司经营决策产生重大影响。《原一致行动协议》解除未影响钱长庚对发行人经营决策、公司治理的各方面控制作用。

据此，在上述一致行动协议解除前后，钱长庚始终为发行人的第一大股东且其对发行人的控制权比例始终维持在 40% 以上，能对发行人股东（大）会、董事会的投票表决及公司经营决策产生重大影响。发行人的实际控制人未因上述一致行动协议解除而发生变更。

（二）钱长庚与蔡雄、熊燕关于一致行动协议执行和解的具体安排，如何确保一致行动关系在上市后可预期期限内稳定、有效，如何保障发行人控制权结构的稳定性。

### 1、一致行动协议执行和解的具体安排、实际执行情况

根据钱长庚与蔡雄、熊燕于 2021 年 3 月 16 日签订的《新一致行动协议》，各方关于一致行动执行和解的具体安排如下：

（1）履行一致行动义务的期限自 2021 年 3 月 16 日起至公司首次公开发行获得核准且正式挂牌交易之日后 36 个月。期限届满前 1 个月内，各方可协商续签一致行动人协议或确定本协议一致行动期限满后不再作为一致行动人；

（2）蔡雄、熊燕应严格遵守协议的约定，一致行动期限内蔡雄、熊燕持有必贝特的股权（份）所拥有的提名权、提案权和表决权，如果未按照协议的约定与钱长庚保持一致行动，则视为违约，钱长庚有权按照 1 元每股的价格收购蔡雄、熊燕所持必贝特的全部股权（份）。

（3）一致行动期限内，蔡雄、熊燕均不得单方解除本协议，如果蔡雄、熊燕单方面解除协议，则视为其违约，钱长庚有权按照 1 元每股的价格收购蔡雄、熊燕所持必贝特的全部股权（份）。

经查阅发行人最近两年的股东（大）会、董事会的会议文件，最近两年，除回避表决情形外，钱长庚与蔡雄、熊燕三人在发行人历次股东（大）会、董事会

上表决意见均一致，不存在与三人表决意见不一致的情形。

## 2、如何确保一致行动关系在上市后可预期期限内稳定、有效，如何保障发行人控制权结构的稳定性。

(1) 根据钱长庚与蔡雄、熊燕三人签署的《新一致行动协议》，一致行动期限内，蔡雄、熊燕如果未按照协议的约定与钱长庚保持一致行动或单方面解除协议，则视为违约，钱长庚有权按照 1 元每股的价格收购蔡雄、熊燕所持必贝特的全部股权（份）。

(2) 根据钱长庚与蔡雄、熊燕三人签署的确认函：①基于三人在发行人长期经营过程中形成的稳定和紧密的合作关系，三人致力于保证钱长庚对发行人控制权的稳定，在《新一致行动协议》有效期届满前，蔡雄、熊燕将无条件的且不可撤销地按钱长庚的意见在发行人股东大会、董事会层面行使提名权、提案权和表决权；②《新一致行动协议》有效期届满前，三人均不会提前终止、解除或者变更《新一致行动协议》约定，不会采取任何可能导致公司实际控制权变更的单方行动，包括但不限于签订股份转让协议、出售股份等；③在《新一致行动协议》有效期届满前三人将以保持发行人控制权稳定为原则，根据届时具体情况确定继续履行《新一致行动协议》或变更、终止协议之后的相关安排。如有效期届满前 1 个月内任何一方未提出到期解除的，《新一致行动协议》自动续期 3 年。

(3) 钱长庚与蔡雄、熊燕三人均已出具股份锁定承诺，承诺自必贝特股票上市交易之日起 36 个月内不转让或者委托他人管理其直接或间接持有的必贝特首次公开发行股票之前已发行的股份，也不提议由必贝特回购其直接或间接持有的必贝特首次发行前的股份。上述股份锁定安排有利于保证公司控制权的稳定性。

据此，钱长庚与蔡雄、熊燕三人签署的《新一致行动协议》、确认函及相关股份锁定承诺有利于保证公司控制权的稳定性，三人之间的一致行动安排在公司上市后可预期期限内稳定、有效。

(三) 结合广州药擎合伙协议约定，说明合伙事务的具体执行情况，钱长庚是否能单独控制广州药擎。

### 1、广州药擎合伙协议约定

经查阅广州药擎的《合伙协议》，其中关于合伙事务执行的相关约定如下：

条款	内容
第二十六条	合伙企业只设 1 名普通合伙人，该名普通合伙人为当然的执行事务合伙人。
第二十七条	合伙企业如需变更执行事务合伙人，须经公司董事长同意。
第二十八条	执行事务合伙人对外代表合伙企业，执行合伙事务，拥有如下职权：1、负责合伙企业的日常经营管理；2、制定合伙企业的基本管理制度和具体规章制度；3、决定聘请合伙企业的经营管理人员和其他员工；4、根据合伙企业合伙目的和经营范围签署股权投资合同及其他有关法律文件；5、批准合伙人转让其在合伙企业中的财产份额；6、决定与必贝特相关的所有事项（包括但不限于转让必贝特股权的数额、时间、价格等）；7、出席或授权他人出席必贝特的股东会或股东大会，并对必贝特的股东会或股东大会议案表决；8、根据合伙企业合伙目的和经营范围以合伙企业的名义办理工商登记、税务登记、对必贝特的股权登记、银行账户、证券账户等有关手续；9、召集、主持合伙人会议；10、执行合伙人会议的决议；11、决定增加或减少合伙人出资；12、决定合伙人的入伙、退伙和除名；13、保管合伙企业财产及有关文件、资料；14、代表合伙企业参与诉讼、仲裁或其他有关法律程序；15、有关法律、法规、规章及本协议规定的其他职权。如果上述事项根据本协议约定需经合伙人会议决议或批准的，则执行事务合伙人执行合伙事务时应事先报经合伙人会议决议或批准。
第三十条	其他合伙人不执行合伙事务，有权了解执行事务合伙人执行合伙事务的情况，并提出合理意见和建议。
第三十四条	合伙人会议由全体合伙人组成。除本协议另有约定外，如下事项，需经合伙人会议决议：1、决定变更合伙企业名称；2、决定有限合伙人与普通合伙人的转变；3、决定合伙企业利润的分配方案；4、决定合伙企业对他人提起诉讼、仲裁，或决定合伙企业在有关诉讼、仲裁中就对合伙企业有重大影响的事项予以承认、让步、妥协、承担；5、变更合伙目的、经营范围；6、合伙期限届满之前提前解散合伙企业；7、合伙企业的清算方案、清算报告；8、修订合伙协议；9、法律、行政法规规定以及本合伙协议约定应由合伙人同意的其他事项。
第三十七条	除本协议另有约定外，合伙人会议决议，需经全体合伙人过半数（含执行事务合伙人）通过。

根据广州药擎《合伙协议》的上述约定：

（1）针对执行事务合伙人权限范围内的事项，钱长庚作为广州药擎的普通合伙人、执行事务合伙人，有权就下述执行事务合伙人权限范围内的事项独立作出决定而无需取得其他合伙人的同意：

①出席或授权他人出席发行人的股东大会，并对发行人的股东大会议案进行表决；

②决定与发行人相关的所有事项（包括但不限于转让发行人股权的数额、时间、价格等）；

③批准广州药擎合伙人转让其在广州药擎中的财产份额；

④负责广州药擎的日常经营管理等。

（2）针对广州药擎的合伙人会议表决事项，钱长庚对广州药擎合伙人会议

表决事项享有一票否决权。如钱长庚对合伙人会议审议事项投反对票，则合伙人会议无法审议通过相关事项。

(3) 未经公司董事长即钱长庚同意，广州药擎不得更换执行事务合伙人。

## **2、合伙事务的具体执行情况，钱长庚是否能单独控制广州药擎。**

经访谈广州药擎执行事务合伙人、普通合伙人钱长庚并查阅广州药擎入股后发行人历次股东（大）会会议文件，在广州药擎合伙事务实际执行过程中，广州药擎作为发行人的员工持股平台并无实际经营活动，其合伙事务主要是作为发行人的股东行使股东权利、承担股东义务。广州药擎成为发行人股东后，发行人历次股东（大）会上，均由广州药擎的执行事务合伙人钱长庚独立代表广州药擎出席并行使表决权，钱长庚代表广州药擎行使表决权前无需取得其他合伙人的同意。

据此，广州药擎的执行事务合伙人钱长庚系广州药擎的实际控制人，其能单独控制广州药擎。

(四) 未将蔡雄、熊燕认定为共同控制人的原因及合理性，是否存在规避涉及的同业竞争、股份锁定及承诺等监管要求。

### **1、未将蔡雄、熊燕认定为共同控制人的原因及合理性**

(1) 钱长庚是发行人的唯一实际控制人

①在发行人股东大会层面，钱长庚直接持有发行人 15.2840%的股份并通过广州药擎控制发行人 8.5899%的股份，根据《新一致行动协议》约定，蔡雄、熊燕二人作为发行人的股东行使提案权、提名权、或在股东（大）会上行使股东表决权时按照钱长庚的意见行使相关提案权、提名权和表决权。因此，钱长庚可合计控制发行人 43.9582%的股份。

②在发行人董事会层面，发行人共有 9 名董事（其中 3 名为独立董事），钱长庚提名了 4 名非独立董事、2 名独立董事，钱长庚控制发行人董事会半数以上董事席位并担任发行人董事长、总经理，能对发行人董事会的表决结果产生重要影响。

③在发行人高级管理人员任免、重大经营决策层面，钱长庚作为发行人创始人、总经理、研发负责人，其自发行人成立以来一直是经营管理团队的核心，主要负责统筹公司发展方向、制定经营发展战略、主持经营管理工作、推进研发项

目，能对发行人的发展战略、重大经营决策、研发方向、重大人事任免等重大事项产生决定性影响。

综上所述，钱长庚合计控制发行人 43.9582%的股份，并控制发行人董事会半数以上董事席位，能对发行人股东（大）会、董事会的投票表决及公司经营决策产生重大影响。因此，钱长庚为发行人的唯一实际控制人。

（2）蔡雄、熊燕无法对发行人的股东大会、董事会、高级管理人员任免及重大经营决策施加重大影响

①在发行人股东大会层面，截至本回复报告签署日，钱长庚直接持有发行人 15.2840%的股份并通过广州药擎控制发行人 8.5899%的股份，上述 23.8739%的股份能对发行人股东大会决议产生较大影响。蔡雄、熊燕二人分别直接持有发行人 11.1364%、8.9479%的股份，持股比例相对较低。根据《新一致行动协议》约定，蔡雄、熊燕二人作为发行人的股东行使提案权、提名权、或在股东（大）会上行使股东表决权时按照钱长庚的意见行使相关提案权、提名权和表决权。基于上述安排，钱长庚合计控制发行人 43.9582%的股份，而蔡雄、熊燕二人无法单独对发行人股东大会决策产生重要影响。

②在发行人董事会层面，截至本回复报告签署日，发行人共有 9 名董事（其中 3 名为独立董事），钱长庚提名了 4 名非独立董事、2 名独立董事，最近两年钱长庚一直控制发行人董事会半数以上董事席位并担任发行人董事长、总经理，能对发行人董事会的表决结果产生重要影响。蔡雄、熊燕二人均系钱长庚提名的董事，上述二人最近两年均未向发行人提名过非独立董事（熊燕共提名了 1 名独立董事），其对发行人董事会决策无法施加重大影响。

③在发行人高级管理人员任免、重大经营决策层面，钱长庚作为发行人创始人、总经理、研发负责人，其自发行人成立以来一直是经营管理团队的核心，主要负责统筹公司发展方向、制定经营发展战略、主持经营管理工作、推进研发项目，能对发行人的发展战略、重大经营决策、研发方向、重大人事任免等重大事项产生决定性影响。蔡雄作为发行人董事、副总经理，主要负责分管发行人化学药物设计和新药发现工作，相较于钱长庚在发行人经营决策中所起的决定性作用，蔡雄主要负责协助和配合总经理钱长庚开展工作，对总经理负责，其对发行

人的发展战略、重大经营决策、研发方向、重大人事任免等事项均不享有最终决定权；熊燕除担任副董事长外，未在发行人担任任何行政职务，蔡雄、熊燕二人没有对发行人的经营决策或管理层任免施加重大影响。

### （3）蔡雄、熊燕不谋求发行人的控制权

经访谈蔡雄、熊燕二人，除与钱长庚签署上述《新一致行动协议》外，蔡雄、熊燕二人未签署过其他关于共同控制发行人的协议，未作出过关于共同控制发行人的约定或安排。

蔡雄、熊燕二人已分别出具《关于不谋求控制权的承诺函》，认可钱长庚在发行人的实际控制人地位，明确其无共同控制发行人的意图，并承诺不以任何形式谋求成为发行人的控股股东、实际控制人，不参与任何可能损害钱长庚实际控制人地位的活动。

### （4）未将蔡雄、熊燕认定为共同控制人符合相关规定及公司实际情况

根据《科创板审核问答（二）》问题 5 相关规定，在确定公司控制权归属时，应当本着实事求是的原则，尊重企业的实际情况，以发行人自身的认定为主，由发行人股东予以确认…法定或约定形成的一致行动关系并不必然导致多人共同拥有公司控制权的情况，发行人及中介机构不应为扩大履行实际控制人义务的主体范围或满足发行条件而作出违背事实的认定…实际控制人的配偶、直系亲属，如其持有公司股份达到 5%以上或者虽未超过 5%但是担任公司董事、高级管理人员并在公司经营决策中发挥重要作用，除非有相反证据，原则上应认定为共同实际控制人。

根据发行人全体股东出具的确认，全体股东均认可钱长庚为发行人唯一的实际控制人，发行人不存在其他共同控制人。

此外，蔡雄、熊燕与钱长庚签署《新一致行动协议》系为加强钱长庚对发行人的控制地位，根据《科创板审核问答（二）》问题 5 相关规定，一致行动关系并不必然导致蔡雄、熊燕二人共同控制发行人的情形。经查阅钱长庚、蔡雄、熊燕签署的调查表，蔡雄、熊燕二人与发行人实际控制人钱长庚不存在亲属关系，不属于《科创板审核问答（二）》问题 5 规定的原则上应认定为共同实际控制人的情况。



## 2、是否存在规避涉及的同业竞争、股份锁定及承诺等监管要求

发行人主要从事创新药研发业务。蔡雄及其关系密切的家庭成员不存在直接或间接控制的企业；熊燕及其关系密切的家庭成员控制的企业包括海南至人网络科技有限公司、瑞玉投资管理（珠海横琴）有限公司、深圳市瑞玉管理咨询有限公司、长沙达义企业管理咨询合伙企业（有限合伙）等，上述企业的主营业务为互联网相关服务、投资、咨询服务，不涉及创新药物研发。蔡雄、熊燕二人及其关系密切的家庭成员控制的企业与发行人不存在同业竞争的情形。蔡雄、熊燕二人均已出具了关于避免同业竞争、减少关联交易等事项的承诺。

蔡雄、熊燕二人均已出具股份锁定承诺，承诺自必贝特股票上市交易之日起36个月内不转让或者委托他人管理其直接或间接持有的必贝特首次公开发行股票之前已发行的股份，也不提议由必贝特回购其直接或间接持有的必贝特首次发行前的股份。

据此，蔡雄、熊燕不属于发行人的共同实际控制人，未将蔡雄、熊燕认定为共同控制人系基于发行人实际情况作出的认定，具有合理性，不存在规避同业竞争、关联交易、股份锁定承诺相关监管要求的情形。

（五）吴纯、王麦宁（代王亚农）、戈民（代戈平）退出一致行动关系的具体原因，其退出协议和解除代持间的关系，与发行人、其他一致行动人之间是否存在特殊利益安排，是否存在规避股份锁定及承诺等监管要求。

### 1、吴纯、王麦宁（代王亚农）、戈民（代戈平）退出一致行动关系的具体原因

经查阅吴纯、王亚农、戈平填写的调查表并访谈上述三人，吴纯、王亚农、戈平三人除持有发行人股权外，均对外投资并经营了多家其他企业。吴纯自2012年8月入股至今一直担任发行人的外部董事，王亚农自2012年8月至2021年6月期间曾担任发行人外部董事，2021年6月后未在发行人担任任何职务，戈平作为发行人股东、外部顾问，从未担任发行人董事、监事或高级管理人员职务。上述三人仅以股东或外部董事身份在发行人股东大会、董事会上参与公司重大事项的决策，未实际参与发行人的经营管理。

发行人2020年引进A轮投资人过程中，由于融资将会稀释实际控制人钱长

庚的股权，A 轮投资人出于谨慎考虑口头要求发行人其他持股 5% 以上的股东均与钱长庚保持一致行动。因此 2020 年 4 月，上述三人作为当时发行人持股 5% 以上股东，与钱长庚、蔡雄、熊燕共同签署了《原一致行动协议》。

发行人 2021 年引进 B 轮投资人过程中，上述三人基于个人意愿，拟专注经营其投资的其他企业，不愿介入发行人的经营管理事务，计划退出上述一致行动安排。另外，考虑到 B 轮融资计划，预计 B 轮融资完成后上述三人的持股比例均会降低至 5% 以下，相关投资人认可钱长庚的实际控制人地位，认可上述三人退出一致行动关系。因此 2021 年 3 月上述三人与钱长庚、蔡雄、熊燕在尊重事实的基础上协商一致解除原一致行动关系，上述三人不再作为钱长庚的一致行动人。

## **2、其退出协议和解除代持间的关系，与发行人、其他一致行动人之间是否存在特殊利益安排，是否存在规避股份锁定及承诺等监管要求**

经访谈吴纯、王亚农、戈平，其系基于个人意愿于 2021 年 3 月退出与钱长庚的一致行动关系。其与发行人、其他一致行动人之间不存在特殊利益安排，其退出一致行动不存在规避股份锁定及承诺等监管要求的情形。

由于王亚农原系委托其妹妹王麦宁持股、戈平原系委托其弟弟戈民持股，因发行人上市前需要对股东股权代持事项进行规范及还原，2021 年 11 月，王亚农、戈平通过受让股权方式解除代持。

经查阅吴纯、王亚农、戈平出具的股份锁定承诺，上述三人均已承诺其持有的发行人股份自上市之日起锁定 36 个月。

据此，吴纯、王亚农、戈平三人系基于个人意愿退出一致行动协议，并基于上市规范要求解除代持，其退出一致行动与解除代持之间不存在关联关系。上述三人均已承诺其持有的发行人股份自上市之日起锁定 36 个月，上述三人与发行人、其他一致行动人之间不存在特殊利益安排，不存在规避股份锁定及承诺等监管要求的情形。

## **（六）吴纯、王亚农和戈平对于一致行动协议的成立、执行和解除是否存在争议或潜在纠纷。**

经访谈吴纯、王亚农、戈平三人，其对上述一致行动协议的成立、执行和解

除均不存在争议或潜在纠纷。

(七)提供借款的相关股东与实际控制人及其一致行动人之间是否有争议或潜在纠纷，实控人所持股份权属是否清晰，是否存在重大权属纠纷。

### **1、2012年8月增资过程中，发行人其他股东提供资金支持的具体情况**

根据发行人2012年8月增资时点的股东会决议并经访谈发行人本次增资时点相关股东，2012年8月，必贝特有限注册资本由200.00万元增加至1,216.00万元过程中，由于钱长庚、蔡雄二人在新药研发领域具有多年行业经历，发行人当时的研发项目主要由二人主导，因此其他股东同意按各自持股比例为二人无偿赠与现金用于本次增资，其中：(1)钱长庚本次增资的140.00万元资金来源于吴纯、柳依的无偿赠与(吴纯、柳依分别向其无偿赠与101.90万元、38.10万元资金)。(2)蔡雄本次增资合计255.50万元，其中184.05万元资金来源于吴纯、美诺医药、王晓莺的无偿赠与(吴纯、美诺医药、王晓莺分别向其无偿赠与12.50万元、152.50万元、19.05万元资金)。

**2、相关股东与实际控制人及其一致行动人之间是否有争议或潜在纠纷，实控人所持股份权属是否清晰，是否存在重大权属纠纷。**

根据2012年8月增资时点全体股东出具的确认函，全体股东(包括钱长庚、蔡雄、吴纯、柳依、美诺医药、王晓莺)均已确认其对本次增资、无偿赠与及必贝特股权不存在任何争议或纠纷，其与发行人实际控制人及其一致行动人之间不存在任何争议或潜在纠纷。

经访谈发行人实际控制人钱长庚及其一致行动人蔡雄、熊燕，其确认其所持发行人股份权属清晰，不存在代持，不存在权属纠纷。

据此，2012年增资时点相关股东与发行人实际控制人及其一致行动人之间不存在任何争议或潜在纠纷，发行人实际控制人及其一致行动人所持发行人股份权属清晰，不存在重大权属纠纷。

## **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、查阅了发行人实际控制人与相关股东签署的一致行动协议及其解除协议；
- 2、查阅了发行人的工商登记资料，分析钱长庚及其一致行动人、其控制的企业最近两年持股变动情况；
- 3、查阅了发行人最近两年的董事会、股东（大）会会议决议及相关董事/高管提名函，分析一致行动协议执行情况以及钱长庚在董事提名、高管聘任、重大事项决策等方面的影响；
- 4、查阅了钱长庚、蔡雄、熊燕出具的关于一致行动关系的确认函；
- 5、查阅了蔡雄、熊燕出具的《关于不谋求控制权的承诺函》、发行人全体股东出具的确认函；
- 6、查阅了钱长庚、蔡雄、熊燕填写的调查表、出具的关于避免同业竞争及关联交易的承诺、股份锁定承诺；
- 7、查阅了广州药擎的《合伙协议》；
- 8、访谈了钱长庚、蔡雄、熊燕、吴纯、王亚农、戈平，了解相关股东退出一致行动关系的具体原因、各方对一致行动协议签署及解除是否存在争议；
- 9、查阅了吴纯、王亚农、戈平填写的调查表、出具的股份锁定承诺；
- 10、查阅了 2012 年 8 月增资时点的股东会决议、相关股东向钱长庚、蔡雄二人无偿赠与现金的相关资金流水、本次增资时点全体股东出具的确认函。

## （二）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

- 1、《原一致行动协议》解除前后，钱长庚始终为发行人的第一大股东且其对发行人的控制权比例始终维持在 40% 以上，能对发行人股东（大）会、董事会的投票表决及公司经营决策产生重大影响。发行人的实际控制人未因上述一致行动协议解除而发生变更；
- 2、钱长庚与蔡雄、熊燕三人签署的《新一致行动协议》、确认函及相关股份锁定承诺有利于保证公司控制权的稳定性，三人之间的一致行动安排在公司上市后可预期期限内稳定、有效；

3、广州药擎的执行事务合伙人钱长庚系广州药擎的实际控制人，其能单独控制广州药擎；

4、蔡雄、熊燕不属于发行人的共同实际控制人，未将蔡雄、熊燕认定为共同控制人系基于发行人实际情况作出的认定，具有合理性，不存在规避同业竞争、关联交易、股份锁定承诺相关监管要求的情形；

5、吴纯、王亚农、戈平三人系基于个人意愿退出一致行动协议，并基于上市规范要求解除代持，其退出一致行动与解除代持之间不存在关联关系。上述三人均已承诺其持有的发行人股份自上市之日起锁定 36 个月，上述三人与发行人、其他一致行动人之间不存在特殊利益安排，不存在规避股份锁定及承诺等监管要求的情形；

6、吴纯、王亚农、戈平对于一致行动协议的成立、执行和解除均不存在争议或潜在纠纷；

7、2012 年增资时点相关股东与发行人实际控制人及其一致行动人之间不存在任何争议或潜在纠纷，发行人实际控制人及其一致行动人所持发行人股份权属清晰，不存在重大权属纠纷。

## 8.关于代持

根据招股说明书和保荐工作报告，1) 发行人历史上引入了较多自然人股东并且存在较多代持事项；2) 实际控制人的一致行动人蔡雄在 CURIS 公司任职期间以代持形式入股发行人，另一一致行动人熊燕同时以显名和代持方式入股发行人；3) 本次申报前，部分代持关系以代持方向第三方转让股权的方式解除。

请发行人说明：(1) 公司引入较多自然人股东的原因，上述自然人与公司实际控制人的关系；(2) 以列表的形式，逐一说明公司历史上存在的代持情况，包括但不限于代持开始和解除时间，代持方和被代持方的对应关系，代持双方的关系和代持原因，代持双方对代持关系和代持解除真实性的确认方式和依据，被代持方是否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，代持解除的方式，双方是否存在争议或潜在纠纷；(3) 针对通过向第三方转让股权完成代持解除的情形，逐一说明采取此种方式的原因，转让价格及其公允性，

三方对于代持关系和股权转让真实性的确认方式，是否存在争议或潜在纠纷，是否存在其他利益安排；(4) 熊燕同时以显名和代持方式入股发行人的原因和合理性，熊燕是否受他人委托持有、代持上述股权，是否存在以发行人股权进行不当利益输送或其他利益安排的情形；(5) 目前股东的适格性，以及是否仍存在代持等情形；(6) 钱长庚、蔡雄任职 CURIS 期间在发行人持股和任职是否违反 CURIS 与发行人的协议；CURIS 是否知悉蔡雄任职期间以代持方式入股发行人并确认无异议、纠纷。

请保荐机构、发行人律师核查上述问题，并逐一说明对代持关系和代持解除的真实性、是否存在争议或潜在纠纷、被代持人是否存在规避法律法规等要求的情形的核查方式、核查过程、核查取得的证据和核查结论，并发表明确意见。

### 【回复】

#### 一、发行人的说明

(一) 公司引入较多自然人股东的原因，上述自然人与公司实际控制人的关系。

##### 1、引入较多自然人股东的原因

发行人及其前身必贝特有限历史沿革中涉及的自然人股东共计 35 名，其中现有自然人股东 19 名，已退出自然人股东（含隐名股东，剔除重复计算的人数）共 16 名。

经访谈发行人实际控制人，发行人历史上引入较多自然人股东的原因如下：发行人系一家创新药研发企业，核心产品一直处于研发阶段，新药研发需要持续的大量研发费用投入，而发行人作为非上市公司，其发展过程中融资渠道来源相对有限，为解决新药研发所需的资金来源，发行人引入了较多看好公司发展的自然人股东（包括部分具备医药行业投资背景或从业经验的自然人股东）。另外，发行人自设立至今已逾 10 年，由于新药研发项目周期较长，发行人经营发展过程中部分股东有退出意愿而其退出渠道相对有限，因此部分股东将股权转让给看好公司发展的其他自然人投资者。

## 2、上述自然人与公司实际控制人的关系

经访谈发行人实际控制人及其一致行动人，发行人引入的自然人股东中，蔡雄、熊燕系实际控制人的一致行动人，其他自然人股东主要为实际控制人或其一致行动人的朋友，与实际控制人均不存在关联关系或亲属关系。相关自然人与实际控制人及其一致行动人的具体关系如下：

序号	股东姓名	股东类型	与实际控制人及其一致行动人的关系	股东背景	入股原因	
1	蔡雄	实际控制人的一致行动人	实际控制人钱长庚的一致行动人	发行人副总经理、董事	回国创业	
2	熊燕			发行人副董事长		
3	王亚农	外部财务投资者	钱长庚的朋友、蔡雄的校友	医药行业投资者/从业者	看好发行人发展前景	
4	吴纯		钱长庚的校友			
5	戈平		钱长庚的朋友、蔡雄的校友			
6	顾子忱		蔡雄的朋友			
7	陈校园		钱长庚的校友			
8	柳依		钱长庚的校友			
9	魏林华		钱长庚的朋友			
10	王晓莺		蔡雄的同学			
11	文丽萍		熊燕的朋友			非医药行业投资者/从业者
12	李少辉		熊燕的朋友			
13	邓朝晖	熊燕的朋友				
14	陈景明	熊燕的朋友				
15	罗红	熊燕堂姐的女儿				
16	房诤	熊燕的朋友				
17	李畅文	熊燕的朋友				
18	曹甜（已退出）	熊燕的朋友				
19	刘凯琳（已退出）	熊燕的朋友				
20	唐小丽（已退出）	熊燕的朋友				
21	欧阳婕（已退出）	熊燕的朋友				
22	郭勇（已退出）	熊燕的朋友				
23	颜光美	发行人外部顾问	钱长庚的校友	医药学术界专家	股权激励授予取得发行人股权	
24	李川源（已退出）		钱长庚的朋友			

序号	股东姓名	股东类型	与实际控制人及其一致行动人的关系	股东背景	入股原因
25	袁志民（已退出）	代持方、显名股东	钱长庚的校友	被代持方（隐名股东）的亲属/朋友	受托代持发行人股权
26	施扬（已退出）		蔡雄的同学		
27	余青（已退出）		蔡雄的弟媳		
28	邹子健（已退出）		刘凯琳的母亲		
29	王麦宁（已退出）		王亚农的妹妹		
30	顾子恬（已退出）		顾子忱的姐姐		
31	黄槟（已退出）		袁志民配偶的哥哥		
32	扈世伟（已退出）		李川源的岳父		
33	戈民（已退出）		戈平的弟弟		
34	庄文卫（已退出）		熊燕的朋友		

（二）以列表的形式，逐一说明公司历史上存在的代持情况，包括但不限于代持开始和解除时间，代持方和被代持方的对应关系，代持双方的关系和代持原因，代持双方对代持关系和代持解除真实性的确认方式和依据，被代持方是否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，双方是否存在争议或潜在纠纷。

发行人历史上存在的股权代持情况具体如下：



代持方与被代持方的对应关系	代持双方关系	代持开始时间/ 代持形成情况及原因	代持解除时间/ 代持解除情况	代持解除方式	代持及解除真实性 确认方式与依据
余青代蔡雄、王晓莺持股	1、余青系蔡雄的弟媳； 2、王晓莺系蔡雄的同学	1、2012年8月增资时，蔡雄尚未回国，因此委托其在国内的弟媳余青代持255.5万元注册资本； 2、2012年8月增资时，蔡雄的同学王晓莺基于对必贝特创始人团队技术背景和创新药研发丰富经验的认可且看好公司的发展前景，因此通过蔡雄的关系投资必贝特，委托蔡雄代持36.5万元注册资本，一并登记在余青名下。	1、截至2013年10月，余青分别代蔡雄、王晓莺持有299万元、29万元注册资本； 2、2013年10月，余青将代持的328万元注册资本全部转让至蔡雄，余青与蔡雄之间的股权代持全部还原； 3、2014年8月，蔡雄将代持的29万元注册资本转让至王晓莺，蔡雄与王晓莺之间的股权代持全部还原。	将股权还原给被代持方	1、取得了代持形成涉及的资金流水； 2、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
王麦宁代王亚农持股	王麦宁为王亚农的妹妹	2017年9月，发行人吸收合并股权调整中，王亚农、戈平、顾子忱3人由通过诺亚唯诚间接持股变更为直接持股，由于上述三人在诺亚唯诚层面委托其国内近亲属代持诺亚唯诚股权，上述三人为外籍人士且未取得广州留学人员服务管理中心出具的《留学人员办理企业登记通知书》，无法登记为内资企业股东，为保持内资企业性质便于工商变更登记，持股方式变更后，上述三人继续委托其在国内的近亲属王麦宁、戈民、顾子恬分别代持发行人407.2950万元、277.9008万元、47.9162万元注册资本。	1、截至2021年11月，王麦宁代王亚农持有593.6951万元注册资本；戈民代戈平持有474.0203万元注册资本；顾子恬代顾子忱持有74.6646万元注册资本； 2、2021年11月，王麦宁、戈民、顾子恬将所代持593.6951万元、474.0203万元、74.6646万元注册资本分别转让至王亚农、戈平、顾子忱，王麦宁与王亚农、戈民与戈平、顾子恬与顾子忱之间的股权代持全部还原。	将股权还原给被代持方	1、取得了代持双方的近亲属证明文件（公证书/居委会证明文件/户口本等）； 2、取得了各方签署的《股权代持协议》、代持形成及演变涉及的资金流水； 3、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
戈民代戈平持股	戈民为戈平的弟弟				
顾子恬代顾子忱持股	顾子恬为顾子忱的姐姐				
邹子健代刘凯琳持股	邹子健为刘凯琳的母亲	2018年9月，刘凯琳将所持必贝特有限77.1310万元注册资本转让给其母亲邹子健代为持有。由于刘凯琳系金融机构员工，其任职单位限制员工对外投资，因此将股权转让给其母亲代持。	1、截至2021年11月，邹子健代刘凯琳持有144.5237万元注册资本； 2、2021年11月，邹子健将代持的144.5237万元注册资本全部转让给第三方投资机构德润泽富、富汇海隆。邹子健与刘凯琳之间的股权代持全部	向第三方机构投资者转让代持股权	访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性

代持方与被代持方的对应关系	代持双方关系	代持开始时间/ 代持形成情况及原因	代持解除时间/ 代持解除情况	代持解除方式	代持及解除真实性 确认方式与依据
			解除。		
罗红代熊燕持股	罗红系熊燕堂姐的女儿	2019年6月增资时，熊燕考虑到后续子女财产分配问题因此委托罗红代持262.0857万元注册资本。	2021年11月，罗红将代持的207.8188万元注册资本转让给第三方投资机构瑞盈和康、中广源商、北海璞湛，54.2669万元注册资本转让给熊燕。罗红与熊燕之间的股权代持全部解除、还原。	向第三方机构投资者转让代持股权；将股权还原给被代持方	1、取得了代持形成及解除涉及的资金流水； 2、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
罗红代郭勇持股	罗红与郭勇系朋友关系	2019年6月增资时，郭勇由于投资金额较小，为便于必贝特有限股权管理同时基于其对罗红的信任，因此委托罗红代持3.9455万元注册资本。	2021年9月，郭勇将其实际持有的必贝特有限3.9455万元注册资本转让给罗红，郭勇与罗红之间的股权代持全部解除。	向代持方转让代持股权	1、取得了代持形成及解除涉及的资金流水； 2、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
陈景明代熊燕、李畅文持股	陈景明、熊燕、李畅文系朋友关系	2020年1月，康盛药业将所持必贝特有限309.9743万元注册资本转让给陈景明。康盛药业系陈景明、熊燕、李畅文共同投资的企业，康盛药业本次按照陈景明、熊燕、李畅文三人各自在康盛药业的持股比例向上述三人转让发行人股权（陈景明、熊燕、李畅文三人分别受让144.1381万元、134.8388万元、30.9974万元）。为简化股权结构，熊燕、李畅文委托陈景明代持134.8388万元、30.9974万元注册资本。	2021年6月，陈景明将代持的134.8388万元、30.9974万元注册资本转让至熊燕、李畅文，陈景明与熊燕、李畅文之间的股权代持全部还原。	将股权还原给被代持方	1、查阅了康盛药业的工商档案； 2、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
黄槟代袁志民持股	黄槟为袁志民配偶哥哥	2019年12月，发行人向外部顾问授予激励股权时，由于激励对象袁志民、施扬、李川源为外籍人士不便直接持股，因此其在国内的亲友黄槟、扈世伟、王晓莺分别	2021年11月，黄槟、扈世伟、王晓莺将代持的74.9645万元、39.7312万元、41.9801万元注册资本全部转让给第	三方投资机构乾合雅法、中洲铁城、	向第三方机构投资者转让代持股权
扈世伟代李川源持股	扈世伟为李川源的岳父				

代持方与被代持方的对应关系	代持双方关系	代持开始时间/ 代持形成情况及原因	代持解除时间/ 代持解除情况	代持解除方式	代持及解除真实性 确认方式与依据
王晓莺代施扬持股	王晓莺与施扬系同学关系	代持 74.9645 万元、39.7312 万元、41.9801 万元注册资本。	东方汇昇，黄槟与袁志民、扈世伟与李川源、王晓莺与施扬之间的股权代持全部解除。		2、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
庄文卫代欧阳婕持股	庄文卫与欧阳婕、熊燕、文丽萍、唐小丽系朋友关系	2020 年 6 月发行人增资时，欧阳婕为外籍人士不便直接持股，因此委托庄文卫代持，其原计划出资 3,250 万元认购新增的 301.7123 万元注册资本，庄文卫于 2020 年 6 月完成本次增资的工商登记后，欧阳婕出于控制投资风险的考虑，结合其个人资金周转情况，拟降低投资额度，因此由熊燕、文丽萍、唐小丽认缴剩余增资额度，由于庄文卫增资的工商变更登记已完成，熊燕、文丽萍、唐小丽继续委托庄文卫代持。欧阳婕、熊燕、文丽萍、唐小丽分别委托庄文卫代持 139.2518 万元、69.6259 万元、46.4173 万元、46.4173 万元注册资本。	2021 年 11 月，庄文卫将代持的合计 301.7123 万元注册资本转让给第三方投资机构高瑞贰号、资管三十号、中科卓特、必贝博源。庄文卫与欧阳婕、熊燕、文丽萍、唐小丽之间的股权代持全部解除。	向第三方机构投资者转让代持股权	1、取得了代持形成及解除涉及的资金流水； 2、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
庄文卫代熊燕持股					
庄文卫代文丽萍持股					
庄文卫代唐小丽持股					

经访谈上述代持方、被代持方，上述被代持股东均不属于公务员、军人、党政机关干部等相关法规规定的不适宜担任公司股东的人员，具备法律、法规规定的股东资格，不存在以代持规避法律法规等要求的情形。上述代持方、被代持方均已确认相关代持形成及解除行为真实有效，各方对代持及解除事宜、发行人股权均不存在争议或潜在纠纷。除上述代持情形外，上述代持方、被代持方均不存在其他代他人持有或委托他人代为持有发行人股权的情形。

据此，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，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，代持双方不存在争议或潜在纠纷。除上述代持情形外，上述代持方、被代持方均不存在其他代他人持有或委托他人代为持有发行人股权的情形。

(三) 针对通过向第三方转让股权完成代持解除的情形，逐一说明采取此种方式的原因，转让价格及其公允性，三方对于代持关系和股权转让真实性的确认方式，是否存在争议或潜在纠纷，是否存在其他利益安排。

发行人相关股东通过向第三方转让股权方式解除代持，具体情形如下：

被代持方	代持方	受让方	转让出资额(万元)	转让价格(元/注册资本)	采取此种方式的原因	股权转让真实性的确认方式
熊燕	罗红	瑞盈和康	38.5240	27.1000	被代持方熊燕通过向第三方转让股权以获得部分投资收益	1、查阅了股权转让协议、价款支付凭证、税费缴纳凭证； 2、访谈了受让方、代持方、被代持方，确认股权转让的真实性
		中广源商	58.5937	25.6000		
		北海璞湛	110.7011	27.1000		
刘凯琳	邹子健	德润泽富	98.4300	25.6000	被代持方刘凯琳任职的金融机构限制员工对外投资，因此向第三方转让股权完成代持解除	1、查阅了股权转让协议、价款支付凭证、税费缴纳凭证； 2、访谈了受让方、代持方、被代持方，确认股权转让的真实性
		富汇海隆	46.0937	25.6000		
袁志民	黄槟	乾合雅法	58.5937	25.6000	3名被代持方均为境外自然	1、查阅了股权转让协议、价款支付
		中洲铁城	16.3708	25.6000		

被代持方	代持方	受让方	转让出资额(万元)	转让价格(元/注册资本)	采取此种方式的原因	股权转让真实性的确认方式
李川源	扈世伟	东方汇昇	39.7312	25.6000	人且无继续持股意愿，因此向第三方转让股权完成代持解除	凭证、税费缴纳凭证； 2、访谈了受让方、代持方、被代持方，确认股权转让的真实性
施扬	王晓莺	中洲铁城	41.9801	25.6000		
欧阳婕、熊燕、文丽萍、唐小丽	庄文卫	高瑞贰号	129.1513	27.1000	被代持方欧阳婕、熊燕、文丽萍、唐小丽通过向第三方转让股权以获得投资收益	1、查阅了股权转让协议、价款支付凭证、税费缴纳凭证； 2、访谈了受让方、代持方、被代持方，确认股权转让的真实性
		资管三十号	95.9410	27.1000		
		中科卓特	39.7196	27.1000		
		必贝博源	36.9004	27.1000		

各方对于代持关系真实性的确认方式详见本题第（二）部分相关回复。

经查阅发行人的工商登记资料并访谈上述代持方、被代持方、受让方，为解决股权代持问题，上述股东于 2021 年 11 月通过向第三方转让股权方式完成代持解除，相关受让方均系第三方机构投资者，转让价格参考 B 轮投资人增资价格 30.1103 元/注册资本并经各方协商确定（按 B 轮投资人增资价格的九折、八五折，即 27.10 元/注册资本或 25.6 元/注册资本）。鉴于通过上述受让股权方式取得的发行人股份需承继老股东的相关风险，且不享有或劣后于 B 轮投资人享有反稀释权、优先清算权等股东特殊权利<sup>30</sup>，结合市场惯例，上述受让股权的价格略低于 B 轮投资人增资价格，定价公允合理。

经查阅上述向第三方转让股权涉及的股权转让协议、价款支付凭证、税费缴纳凭证、代持还原涉及的资金流水，并访谈上述代持方、被代持方、受让方，各方确认代持关系解除真实、股权转让真实，各方对转让股权及代持解除的情形不存在争议或潜在纠纷，不存在其他利益安排。

<sup>30</sup> 注：自罗红、邹子健、黄槟、扈世伟、王晓莺处受让的股权不享有反稀释权、优先清算权等特殊权利，自 A 轮投资人庄文卫处受让的股权享有的股东权利劣后于 B 轮投资人享有的股东权利。

(四) 熊燕同时以显名和代持方式入股发行人的原因和合理性, 熊燕是否受他人委托持有、代持上述股权, 是否存在以发行人股权进行不当利益输送或其他利益安排的情形。

经查阅熊燕报告期内的银行流水、访谈熊燕、罗红、康盛药业、陈景明、庄文卫等相关股东并取得相关股东出具的确认函, 熊燕不存在受他人委托持有、代持股权的情形, 不存在以发行人股权进行不当利益输送或其他利益安排的情形。熊燕同时以显名和代持方式入股发行人的原因如下:

1、发行人 2019 年 6 月增资时, 因熊燕其与前妻生育的 2 名子女均在国外学习与工作, 考虑到后续子女财产分配问题, 为保障上述子女的后续生活, 在发行人 2019 年增资过程中, 熊燕委托其堂姐的女儿罗红代持部分发行人股权并拟将相关股权收益后续分配至上述子女, 由此形成了同时以显名和代持方式入股发行人的情形。

2、2020 年 1 月, 康盛药业的股东陈景明(通过其名下独资企业广东禾田投资服务有限公司持股)、熊燕、李畅文三人共同决定变更对发行人的持股形式, 由康盛药业按照上述三人各自在康盛药业的持股比例向上述三人分别转让发行人股权, 上述三人的持股形式由通过康盛药业间接持股变更为自然人直接持股。为简化股权结构, 熊燕、李畅文委托陈景明代持发行人股权。

3、2020 年 6 月发行人增资时, 熊燕的朋友欧阳婕原计划出资 3,250 万元认购新增 301.7123 万元注册资本, 但由于其为外籍人士持股不便, 因此委托庄文卫代持。庄文卫于 2020 年 6 月登记为发行人股东后, 欧阳婕出于控制投资风险考虑, 结合其个人资金周转情况, 拟降低对发行人的投资额度, 因此由熊燕、文丽萍、唐小丽认缴了部分剩余增资额度, 由于庄文卫增资的工商变更登记已完成, 因此熊燕、文丽萍、唐小丽继续委托庄文卫代持。

据此, 熊燕同时以显名和代持方式入股发行人具有合理性。熊燕不存在受他人委托持有、代持上述股权的情形, 不存在以发行人股权进行不当利益输送或其他利益安排的情形。

(五) 目前股东的适格性, 以及是否仍存在代持等情形。

经查阅发行人的股东名册、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》《公司章程》或《合伙协议》、发行人全体股东填写的调查表并访谈发行人全体股东，发行人现有 19 名自然人股东、31 名非自然人股东（其中 29 名为合伙企业，2 名为有限责任公司），发行人的自然人发起人均具有完全民事权利能力和完全民事行为能力，不存在《中华人民共和国公务员法》《中共中央、国务院关于严禁党政机关和党政干部经商、办企业的决定》《国有企业领导人员廉洁从业若干规定》《关于进一步规范党政领导干部在企业兼职（任职）问题的意见》《中国人民解放军内务条令（试行）》《直属高校党员领导干部廉洁自律“十不准”》等法律法规、规范性文件规定的不得担任公司股东的情形，不存在限制或者禁止投资的情形；发行人的非自然人股东均为依法设立且有效存续的有限责任公司或合伙企业。上述 50 名股东均具有《公司法》等法律、行政法规和规范性文件规定的担任股份有限公司股东的资格。发行人全体股东均已确认其持有的发行人股份权属清晰，不存在委托持股、信托持股、表决权委托等情形。

据此，发行人现有股东均具有《公司法》等法律、行政法规和规范性文件规定的担任股份有限公司股东的资格，发行人现有股东不存在股权代持、委托持股、信托持股或其他利益安排的情形。

（六）钱长庚、蔡雄任职 CURIS 期间在发行人持股和任职是否违反 CURIS 与发行人的协议；CURIS 是否知悉蔡雄任职期间以代持方式入股发行人并确认无异议、纠纷。

经查阅钱长庚、蔡雄填写的调查表，钱长庚 2001 年 7 月至 2012 年 2 月期间任职于 CURIS，其在任职 CURIS 期间（2012 年 1 月）出资成立必贝特并担任必贝特执行董事、总经理。蔡雄 2006 年 4 月至 2013 年 3 月期间任职于 CURIS，其在任职 CURIS 期间（2012 年 8 月至 2013 年 3 月）曾委托余青代持必贝特股权。

经查阅 CURIS 与发行人签署的《药物开发合作与许可协议（CUDC-906 和 CUDC-908）》及相关修正案，相关协议并未对钱长庚、蔡雄的持股或任职做出限制性约定。

经核查，CURIS 作为美国上市公司于 2012 年在美国证券交易管理委员会网站公告了其于与发行人签订的《药物开发合作与许可协议（CUDC-906 和

CUDC-908》》相关内容，该公告介绍，CURIS 前资深副总裁钱长庚博士是必贝特的创始人、股东和法定代表人。据此，CURIS 知悉并认可钱长庚在发行人的持股和任职事宜。

根据 CURIS 出具的确认函：“CURIS,INC.知悉并同意钱长庚 QIAN CHANGGENG、蔡雄 CAI XIONG 在必贝特从事新药的研发工作，且钱长庚、蔡雄在必贝特参与新药研发不违反钱长庚 QIAN CHANGGENG、蔡雄 CAI XIONG 与 CURIS,INC.之间的任何协议，也不侵犯 CURIS,INC.的任何权利。”

根据钱长庚、蔡雄任职 CURIS 期间 CURIS 当时在任的首席执行官 Daniel R.Passeri（2001 年 9 月至 2014 年 6 月期间任 CURIS 首席执行官，现任 Cue Biopharma,INC.首席执行官）出具的确认函：

“1、CURIS,INC.知悉并认可钱长庚 QIAN CHANGGENG 在任职 CURIS,INC.期间，于 2012 年 1 月出资成立必贝特并担任必贝特执行董事、总经理。CURIS,INC.当时不知道蔡雄 CAI XIONG 在任职 CURIS,INC.期间曾于 2012 年 8 月至 2013 年 3 月（在 CURIS,INC.任职期满）委托他人代持必贝特股权，但 CURIS,INC.对此不存在争议或纠纷。

2、前述事实不违反钱长庚 QIAN CHANGGENG、蔡雄 CAI XIONG、必贝特与 CURIS,INC.之间的任何协议。”

据此，钱长庚、蔡雄任职 CURIS 期间在发行人持股和任职未违反 CURIS 与发行人的协议。CURIS 当时不知道蔡雄任职期间以代持方式入股发行人，但 CURIS 对此不存在争议或纠纷。

## 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、股东名册；
- 2、访谈了发行人的实际控制人及其一致行动人，了解发行人历史上引入较多自然人股东的原因、相关自然人股东与实际控制人的关系；
- 3、取得了发行人历史上相关股东代持形成及解除涉及的资金流水；



4、访谈了发行人代持方、被代持方并取得其书面确认，了解代持及解除的真实性；

5、取得了王亚农与王麦宁、戈平与戈民、顾子忱与顾子恬的近亲属证明文件、上述各方签署的《股权代持协议》；

6、查阅了康盛药业的工商登记档案；

7、查阅了发行人相关股东与第三方机构签署的《股权转让协议》、价款支付凭证、税费缴纳凭证；

8、查阅了熊燕报告期内的银行流水、访谈熊燕、罗红、康盛药业、陈景明、庄文卫等相关股东并取得相关股东出具的确认函，了解其同时以显名和代持方式入股发行人的原因；

9、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》《公司章程》或《合伙协议》、发行人全体股东填写的调查表；

10、访谈了发行人的全体现有股东；

11、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；

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

## （二）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、发行人历史上引入较多自然人股东一方面系为了解决公司新药研发所需的资金来源，引入了较多看好公司发展的自然人股东。另一方面，发行人新药研发项目周期较长，经营发展过程中部分股东有退出意愿而其退出渠道相对有限，因此部分股东将股权转让给看好公司发展的其他自然人投资者；发行人引入的自然人股东中，蔡雄、熊燕系实际控制人的一致行动人，其他自然人股东主要为实际控制人或其一致行动人的朋友，与实际控制人均不存在关联关系或亲属关系；

2、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，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，代持双方不存在争议或潜在纠纷。除已披露的代持情形外，代持方、被代持方均不存在其他代他人持有或委托他人代为持有发行人股权的情形；

3、发行人部分股东通过向第三方转让股权完成代持解除，转让价格公允。代持方、被代持方、受让方各方对转让股权及代持解除的情形不存在争议或潜在纠纷，不存在其他利益安排；

4、熊燕同时以显名和代持方式入股发行人的原因合理，不存在受他人委托持有、代持股权的情形，不存在以发行人股权进行不当利益输送或其他利益安排的情形；

5、发行人现有股东均具有《公司法》等法律、行政法规和规范性文件规定的担任股份有限公司股东的资格，发行人现有股东不存在股权代持、委托持股、信托持股或其他利益安排的情形；

6、钱长庚、蔡雄任职 CURIS 期间在发行人持股和任职未违反 CURIS 与发行人的协议。CURIS 当时不知道蔡雄任职期间以代持方式入股发行人，但 CURIS 对此不存在争议或纠纷。

综上，保荐机构、发行人律师认为，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，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，代持双方不存在争议或潜在纠纷。

## 9.关于合作研发

根据招股说明书，BEBT-305 由钱长庚和蔡雄在 CURIS 任职期间主导设计开发，2020 年公司向 REGRANION 支付授权许可费用 875.15 万元获得 BEBT-305 在中国的专利独占许可（REGRANION 系从 CURIS 获得 BEBT-305 相关专利许可），REGRANION 已在丹麦完成 BEBT-305 治疗中重度银屑病的 Ib 临床试验。

请发行人说明：BEBT-305 是否需要进行桥接试验，与 REGRANION 合作研发合同的主要条款，包括但不限于预付款、开发里程碑付款、销售额里程碑付款、

特许权使用费及有效期、知识产权和其他研发成果所有权归属，里程碑付款与未来收益分成对发行人经营业绩的影响，该研发项目相关支出的会计处理及是否符合《企业会计准则》的规定。

请保荐机构、申报会计师核查上述事项并发表明确意见。

## 【回复】

### 一、发行人的说明

#### （一）BEBT-305 是否需要进行桥接试验

根据国际人用药品注册技术协调会所发布的 ICH E5 指导原则、国家药品监督管理局（NMPA）发布的《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》等规定，药物在不同种族人群可能表现不同的药代动力学、药效动力学特征，种族差异可能引起药物在安全性、有效性及给药方案的变化，但许多药物在不同的种族人群中仍有相似的特性或作用，因此可以进行有限量的临床研究，用于外推或“桥接”原观察地和新地区之间的临床数据，桥接试验即在新地区（国家）完成的、以允许原地区（国家）临床数据外推至新地区人群的药效动力学、或有关有效性、安全性、剂量和给药方案的临床研究。通过桥接临床试验，医药研发企业可以实现新地域和原地域临床试验数据的整合，用于药品注册申请。

公司 BEBT-305 在国内将按照新药临床开发的路径进行完整研究，在国内独立开展 I 期、II 期、III 期临床试验，获得完整的临床药理学数据、有效性数据和安全性数据等，并完全以国内临床研究获得的临床试验数据作为药品注册申请的依据。公司 BEBT-305 未来药品注册申请不涉及整合、采用在境外之前或者之后临床研究产生的临床试验数据。因此，不需要进行桥接试验。具体情况如下：

公司于 2020 年 1 月从 REGRANION 获得 BEBT-305 在中国的专利独占许可，公司 BEBT-305 治疗中重度斑块型银屑病已处于 I 期临床试验阶段。

根据公司与 CDE 的沟通，BEBT-305 参考新药研发思路进行系统研究，首先在中国健康志愿者中开展耐受性试验和药代动力学研究，明确剂量-暴露关系、连续给药之后的蓄积情况等。在完成健康受试者临床试验后，再在银屑病患者中开展疗效、安全性和药代动力学的临床试验。

公司 BEBT-305 目前开展的 I 期临床试验是一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验，分为在健康志愿者和在中重度斑块型银屑病患者中开展。在健康志愿者中开展的临床试验的主要目的为评估 BEBT-305 在健康志愿者中的安全性和耐受性、在健康志愿者体内的药代动力学特征、评估食物对 BEBT-305 在健康志愿者体内代谢的影响。在中重度斑块型银屑病患者中开展的临床试验的主要目的为评估 BEBT-305 在中重度斑块型银屑病患者中的安全性和耐受性，次要目的为评估在中重度斑块型银屑病患者体内的药代动力学特征，确定 BEBT-305 治疗中重度斑块型银屑病最佳有效剂量，即 II 期临床试验推荐剂量（RP2D），探索性目的为探索皮肤和血液生物标志物的变化对 BEBT-305 治疗中重度斑块型银屑病的安全性和药效学之指导意义。

公司 BEBT-305 在国内将按照新药临床开发的路径进行完整研究，在国内独立开展 I 期、II 期、III 期临床试验，获得完整的临床药理学数据、有效性数据和安全性数据等，并完全以国内临床研究获得的临床试验数据作为药品注册申请的依据。公司 BEBT-305 未来药品注册申请不涉及整合、采用在境外之前或者之后临床研究产生的临床试验数据。因此，不需要进行桥接试验。

（二）合作研发合同的主要条款，包括但不限于预付款、开发里程碑付款、销售额里程碑付款、特许权使用费及有效期、知识产权和其他研发成果所有权归属

REGRANION 与发行人签署的《许可及开发协议》的主要条款具体如下：

事项	协议约定
预付款	发行人应在合同生效之日起 60 日内向 REGRANION 支付 125 万美元的一次性预付费用。
开发里程碑付款	发行人应在下列各项里程碑事件首次实现后的 60 日内向 REGRANION 支付相应款项：(a) 在许可区域内启动 II 期试验：支付 200 万美元；(b) 在许可区域内启动 III 期试验：支付 600 万美元；(c) 许可区域产品首次上市许可申请获得批准：支付 1,000 万美元；(d) 在许可区域内启动 III 期试验，实验目的在于应对除触发前述 600 万美元付款以外的任何适应症：支付 300 万美元；(e) 许可区域内产品首次上市许可申请获得批准，针对除触发上述 1,000 万美元付款以外的任何适应症：支付 500 万美元。
销售额里程碑付款	发行人应在下列各项里程碑事件首次实现后的 30 日内向 REGRANION 支付相应款项：(a) 任何连续的四个季度净销售总额首次达到 50,000 万美元：支付 1,000 万美元；(b) 任何连续的四个季度净销售总额首次达到 100,000 万美元：支付 2,500 万美元；(c) 任何连续的四个季度净销售总额首次达到 200,000 万美元：支付 5,000 万美元；(d) 任何连续的四个季度净销售总额首次达到 300,000 万美元：支付 10,000 万美元。

事项	协议约定
特许权使用费	发行人应按照下列规定的适用费率向 REGRANION 支付净销售额的特许权使用费：(a) 特定年度净销售总额小于或等于 50,000 万美元的部分：特许使用费率 10%；(b) 特定年度净销售总额大于 50,000 万美元且小于或等于 100,000 万美元的部分：特许使用费率 11%；(c) 特定年度净销售总额大于 100,000 万美元的部分：特许使用费率 12%。
特许权期限	特许权使用费应按产品和国家进行支付，从产品在一个国家的首次商业销售开始，直到以下日期的最晚日期：(a) 自该产品在该国首次商业销售之日起 10 年；(b) 该产品在该国的所有监管独占性到期；(c) 涵盖该产品在该国的制造、使用或销售的许可专利的最后一个有效期至到期（“特许权使用期限”）。 在按产品和国别划分的基础上，在一个国家的产品特许权使用期限届满时，发行人在该国根据合同中“REGRANION 许可发行人”条款的规定就该产品获得的许可应为免特许权使用费、全额支付、不可撤销和永久的许可。
知识产权所有权	(a) 产品改进：REGRANION 应当是所有产品改进和涉及产品改进的专利权（“产品改进专利”）的所有者。 (b) 其他知识产权：在双方之间，REGRANION 是且应始终是许可技术（联合发明和联合专利除外）的所有权和利益的唯一所有人，发行人是且应始终是发行人自身技术（联合发明和联合专利除外）的所有权和利益的唯一所有人。

### （三）里程碑付款与未来收益分成对发行人经营业绩的影响

发行人通过许可引进方式引入产品管线，主要承担的相关合同费用包括前期预付款项、开发阶段里程碑费用以及后续产生销售收入后的付款（包括销售额里程碑付款及特许权使用费）。

发行人已于 2020 年 2 月支付了特许权使用及开发合同中的前期预付款项 125 万美元，该笔款项全额计入当期研发费用，具体数额以支付当日汇率折算，折算金额为人民币 875.15 万元，并产生汇兑损失计入财务费用合计人民币 1.95 万元。

《许可及开发协议》里程碑付款与未来收益分成对发行人经营业绩的影响如下：

#### 1、开发阶段相关里程碑付款对发行人经营业绩的影响

开发里程碑与研发进度相关，是相关研发项目到一定阶段的必要支出，在实际存在支付义务时计入研发支出，只有在同时满足下列条件时，才能予以资本化，即：

- （1）完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性；
- （2）具有完成该无形资产并使用或出售的意图；
- （3）无形资产产生经济利益的方式，包括能够证明运用该无形资产生产的

产品存在市场或无形资产自身存在市场，无形资产将在内部使用的，能够证明其有用性；

(4) 有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产；

(5) 归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量；

(6) 不满足上述条件的开发支出，于发生时计入当期损益，即当期研发费用。

根据企业会计准则和公司实际情况，公司以取得新药上市批准作为研发费用资本化起点，把相关在研药品取得新药上市批准前发生的研发支出全部费用化，以所研发产品达到上市可销售状态作为研发费用资本化终点，把相关在研药品取得新药上市批准后至达到上市可销售状态的研发支出全部资本化。根据《许可及开发协议》开发里程碑内容和性质的分析，预计实际达到开发里程碑付款时影响财务报表科目列示如下：

序号	开发里程碑	约定付款金额 (万美元)	入账科目
1	在许可区域内启动 II 期试验	200.00	研发费用
2	在许可区域内启动 III 期试验	600.00	研发费用
3	许可区域产品首次上市许可申请获得批准	1,000.00	无形资产
4	在许可区域内启动 III 期试验，实验目的在于应对除触发前述 600 万美元付款以外的任何适应症	300.00	研发费用/ 无形资产
5	许可区域内产品首次上市许可申请获得批准，针对除触发上述 1,000 万美元付款以外的任何适应症	500.00	无形资产

公司 BEBT-305 治疗中重度斑块型银屑病 I 期临床试验于 2022 年 8 月启动，预计 2024 年进入 II 期临床试验，2026 年进入 III 期临床试验。因此，预计未来三年（2023-2025 年）开发阶段相关里程碑付款费用预计对发行人经营业绩影响较小。

## 2、后续产生销售收入后收益分成对发行人经营业绩的影响

发行人 BEBT-305 项目实现销售后，《许可及开发协议》关于销售额里程碑及实现首次商业销售后与特定年度的销售规模相关特许权使用费付款对于发行人经营业绩影响如下：

### (1) 销售里程碑付款

序号	销售额里程碑	约定付款金额(万美元)	入账科目
1	任何连续的四个季度净销售总额首次达到 50,000 万美元	1,000.00	营业成本
2	任何连续的四个季度净销售总额首次达到 100,000 万美元	2,500.00	营业成本
3	任何连续的四个季度净销售总额首次达到 200,000 万美元	5,000.00	营业成本
4	任何连续的四个季度净销售总额首次达到 300,000 万美元	10,000.00	营业成本

注：净销售总额特指发行人 BEBT-305 项目产生的收入。

销售额里程碑付款与发行人未来一定时间内的销售规模相关，而发生的重要前提取决于发行人的相关新药项目能否获批上市并形成销售，在实际发生时形成未来期间的“合同履约成本”，随着销售收入的实现匹配计入对应期间的营业成本。

### (2) 后续特许权使用费付款

后续特许权使用费实质上是一种未来收益分成，发行人每年需要向 REGRANION 支付 BEBT-305 产品当年净销售额约 10% 的部分作为特许权使用费。后续特许权使用费付款与实现首次商业销售后特定年度的销售规模相关，在对应的特定年度计入当期营业成本。

序号	净销售额	特许权使用费率
1	特定年度净销售总额小于或等于 50,000 万美元的部分	10%
2	特定年度净销售总额大于 50,000 万美元且小于或等于 100,000 万美元的部分	11%
3	特定年度净销售总额大于 100,000 万美元的部分	12%

随着合作研发管线的持续推进，里程碑费用的支付条件，《许可及开发协议》相关费用相比报告期内增加，但考虑到 BEBT-305 项目预计未来 3-5 年仍处于 I 期及 II 期临床试验研发阶段，未来 3-5 年开发里程碑付款金额较小，产生销售收入后的付款条件触发可能性较小。且发行人的产品管线中拥有 6 个自主研发的创新药核心产品及多个候选创新药，单一项目对整体经营业绩的影响较小。

未来，发行人将综合考虑相关资金安排、研发资源分配以及自身核心产品临床试验进展，制定相应研发管线规划，合理安排许可项目未来的费用支付。长期来看，随着发行人产品管线成功开发和后续注册、销售，发行人预计能够产生较为稳定的现金流入，减小相应费用的对经营业绩的影响。综上所述，里程碑付款

与未来收益分成对发行人的经营业绩不存在重大不利影响。

#### （四）该研发项目相关支出的会计处理及是否符合《企业会计准则》的规定

发行人根据研发进度和实际履约义务的执行情况，达到开发里程碑节点时相关费用会计处理为：

对于报告期内已支付的前期预付款项，发行人已根据《许可及开发协议》中的预付条款进行一次性付款，并依据合同获取了相应的特许使用权，由于项目尚处于研究阶段，发行人按照权责发生制原则计入当期损益，符合《企业会计准则》和公司会计政策的规定。

对于里程碑费用，发行人根据《许可及开发协议》中的里程碑达成条款对实际执行情况进行相关判断，若里程碑事件已经实质性达到，则在对应时点按照权责发生制计提。截至本问询函回复报告签署日，尚未发生相关费用。

对于后续特许权使用费用，发行人根据《许可及开发协议》中的特许权使用费条款判断是否已经达到合同约定的成果，并于各期按照权责发生制计提相关特许权使用费用，计入当期损益。截至本问询函回复报告签署日，尚未发生相关费用。

公司 BEBT-305 治疗中重度斑块型银屑病 I 期临床试验于 2022 年 8 月启动，截至本问询回复报告签署日，BEBT-305 项目尚未触发里程碑条款中的事项，也尚无后续特许使用权费用产生。根据发行人研发支出资本化具体会计政策（具体详见招股说明书“第八节、财务会计信息与管理层分析”之“五、报告期采用的主要会计政策和会计估计”之“（三）无形资产”），该研发项目相关支出尚不满足资本化条件，报告期内已经支付的《许可及开发协议》相关费用应作为研发支出全部费用化处理。

## 二、中介机构的核查

### （一）核查程序

就上述事项，保荐机构及申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、查阅了发行人关于 BEBT-305 项目与 CDE 的沟通交流记录以及 BEBT-305 的临床试验方案，了解是否需进行桥接试验；



2、查阅了 ICH E5 指导原则、《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》等规定，访谈了发行人核心技术人员，了解是否需进行桥接试验；

3、了解、评价有关研发支出的内部控制，并对其是否有效运行进行测试；

4、了解发行人研发投入归集和核算方法，检查特许权使用及开发合同项目研发投入的归集明细，评估费用归集的合理性；

5、获取发行人与 REGRANION 签署的《许可及开发协议》，检查并分析合同条款和主要里程碑付款节点；

6、对发行人进行经营业绩影响的测算结果进行分析性复核；

7、针对报告期内大额的特许权使用及开发合同费用支出，检查合同义务、付款条款及银行回单，结合许可合同规定的里程碑付款节点分析是否达到支付条件，并取得相关支持性依据，并复核其相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定。

## （二）核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、BEBT-305 不需要进行桥接试验；

2、发行人已对上述《许可及开发协议》相关费用对发行人经营业绩影响进行测算说明，测算结果具备合理性；

3、发行人报告期内对上述《许可及开发协议》相关费用作为研发支出费用化的事项进行了恰当的会计处理；根据报告期内上述《许可及开发协议》的执行情况，发行人报告期各期计入研发费用的金额准确，相关会计处理符合《企业会计准则》的规定。

## 10.关于研发费用

根据招股说明书，1) 报告期内存在委托第三方进行研发的情况，报告期内研发费用中研发服务费和职工薪酬占比较高；2) 报告期内 BEBT-908、BEBT-209、BEBT-109 的累计研发投入金额分别为 5,353.82 万元、3,495.12 万元和 2,362.25

万元，整体预算分别为 34,000.00 万元、37,000.00 万元和 15,000.00 万元。请发行人说明：（1）报告期各期研发费用中自行研发和委托第三方进行研发的金额及占比，研发服务费的具体构成；（2）报告期各期研发人员数量和平均薪资，与同行业可比公司的比较情况；（3）主要研发管线的研发投入与研发进展的匹配性，累计研发投入与预算相差较大的原因，后续研发投入的计划及明细；

请保荐机构、申报会计师核查上述事项并发表明确意见。

## 【回复】

### 一、发行人的说明

（一）报告期各期研发费用中自行研发和委托第三方进行研发的金额及占比，研发服务费的具体构成

#### 1、研发服务费的具体构成

研发服务费主要是在临床前研究及临床试验中委外研发发生的费用，包括临床 CRO 提供患者招募管理及测试、临床监察等服务、医院（研究中心）为发行人的临床试验研究提供患者管理和用药指导等服务、委托第三方 GLP 实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验以及委托 CDMO 进行产品临床前工艺开发、优化和生产临床样品（原料药、部分制剂）等。

#### （1）研发服务费按项目构成

报告期内，研发服务费按项目构成情况如下：

单位：万元

项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
BEBT-908	2,709.66	1,020.75	203.58
BEBT-209	996.21	1,044.36	395.74
BEBT-109	846.37	491.76	254.21
BEBT-260	331.97	188.74	579.79
BEBT-305	525.91	79.30	-
BEBT-503	762.97	381.49	18.08
BEBT-607	1,059.51	21.90	0.42
其他	25.84	2.75	-
合计	<b>7,258.43</b>	<b>3,231.05</b>	<b>1,451.82</b>

报告期内，随着发行人研发服务费公司核心产品管线如 BEBT-908、BEBT-209、BEBT-109、BEBT-260 等逐步进入临床试验阶段，以及新产品管线如 BEBT-607、BEBT-503 等投入研发并筹备提交临床试验申请，发行人研发服务费增长较快。

## (2) 研发服务费按类别构成

报告期内，研发服务费按临床前及临床试验费构成主要情况如下：

单位：万元

项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
<b>临床试验费</b>	<b>5,862.11</b>	<b>2,635.75</b>	<b>758.74</b>
其中：医院临床试验服务	1,206.32	1,060.48	135.68
临床 CRO	1,124.69	476.85	233.60
临床 CDMO 服务	3,270.34	967.14	360.09
<b>临床前试验费</b>	<b>1,396.32</b>	<b>595.30</b>	<b>693.07</b>
其中：毒理、药理试验	909.85	387.24	334.13
临床前 CDMO 服务	479.03	193.75	348.41
<b>合计</b>	<b>7,258.43</b>	<b>3,231.05</b>	<b>1,451.82</b>

2020 年临床试验费增长较快主要系 BEBT-908 启动 II 期临床试验、BEBT-209、BEBT-109、BEBT-260 启动 I 期临床试验，医院临床试验费、临床 CRO 服务费及临床 CDMO 药品生产费用等临床相关支出增加，临床前 CDMO 服务费相应减少。2021 年随着核心管线产品更多适应症进入临床试验阶段，已开展的临床试验入组人数增加，临床试验费持续快速增长；2021 年临床前试验费增长较快主要系 BEBT-607 拟于 2022 年申报 IND 以及 BEBT-503 拟于 2022 年在澳大利亚提交临床试验申请，发行人加大了相关项目制剂工艺开发 CDMO 服务及毒理、药理研究等临床前研发投入。

## 2、报告期各期研发费用中自行研发和委托第三方进行研发的金额及占比

### (1) 报告期内自行研发及委托第三方进行研发情况

报告期内，扣除股份支付费用后，自行研发和委托第三方进行研发活动的比例情况详见下表：

单位：万元

项目	2021年度	2020年度	2019年度
----	--------	--------	--------

自行开展研发费用	2,633.94	2,680.70	1,273.02
委托第三方研发费用	7,258.43	3,231.05	1,451.82
<b>研发投入合计</b>	<b>9,892.38</b>	<b>5,911.75</b>	<b>2,724.84</b>
自行开展研发费用占研发投入比例	<b>26.63%</b>	<b>45.35%</b>	<b>46.72%</b>
委托第三方研发费用占研发投入比例	<b>73.37%</b>	<b>54.65%</b>	<b>53.28%</b>

注：研发投入合计为剔除股份支付后的研发费用合计，下同；

报告期内发行人委托第三方研发投入金额逐年增加，主要系公司核心产品管线逐步进入临床试验阶段，以及新产品管线投入研发。2021 年委托第三方研发费用占研发投入比例上升主要系 BEBT-607 及 BEBT-503 拟申报 IND，以及 BEBT-908、BEBT-109、BEBT-209 等核心管线多个适应症进入临床试验阶段、原有临床试验持续推进，增加了毒理、CDMO、医院及临床 CRO 相关委托研发工作支出。

## （2）委托第三方进行研发主要内容

发行人公司管线研发开展方式包含自行开展和对外委托开展研发活动两种方式。发行人向 CRO 供应商及医院（研究中心）等进行技术采购，是在自身对研发进行整体设计和把控、自主完成核心研发环节的前提下，将部分非核心及政策要求由具备相关资质机构完成的环节或事项，采取委外研究方式解决，委外内容均不涉及发行人在研产品的核心技术，符合行业惯例。除提供临床试验的医院外，发行人合作的 CRO 供应商大部份为上市公司或已申报 IPO 的企业，业务管理及合作模式相对规范，具有一定的业务规模，供应商对于提供相应的技术服务均具有相应资质，具备相应的服务能力。报告期内，发行人委托第三方各期前五大供应商及具体服务内容如下：

第三方研发服务供应商	研发费用金额（万元）			供应商性质	主要服务内容	主要涉及项目
	2021 年	2020 年	2019 年			
上海合全药物研发有限公司	1,724.14	275.91	134.59	CDMO	研发项目工艺开发和原料药制备	BEBT-908、BEBT-305、BEBT-503、BEBT-607
昭衍（苏州）新药研究中心有限公司	852.00	366.00	-	CRO	临床前安全性评价试验研究	BEBT-908、BEBT-109、BEBT-209、BEBT-503、BEBT-607
博纳西亚（合肥）医药科技有限公司	567.21	154.00	55.00	CRO	医学监查、数据管理与统计分析、药物安全警	BEBT-908、BEBT-109

第三方研发服务供应商	研发费用金额（万元）			供应商性质	主要服务内容	主要涉及项目
	2021年	2020年	2019年			
					戒、总结报告撰写等临床研究服务	
湖南省肿瘤医院	457.67	583.88	46.13	医院	根据项目试验方案开展临床试验	BEBT-908、BEBT-109、BEBT-209、BEBT-260
常州合全药业有限公司	445.68	-	-	CDMO	进行RSM生产，PPQ批次生产和动态核查批次生产	BEBT-908
苏州华诺医药有限公司	-	449.25	0.15	CDMO	中间体研发和生产	BEBT-109、BEBT-209
康龙化成（北京）生物技术有限公司	-	-	287.44	CRO	临床前药代动力学研究和安全评价服务	BEBT-260
西安新通药物研究股份有限公司	15.78	20.30	166.50	CRO	项目稳定性研究	BEBT-908、BEBT-260
昆拓信诚医药研发（北京）有限公司	-	101.25	120.53	CRO	医学事务、医学监查、安全管理、数据管理、生物统计和注册事务等临床研究服务	BEBT-908、BEBT-209
康龙化成（北京）新药技术股份有限公司	3.10	1.46	111.94	CDMO	研发项目工艺开发和原料药制备	BEBT-260
<b>合计</b>	<b>4,065.57</b>	<b>1,952.05</b>	<b>922.29</b>	-	-	-

## （二）报告期各期研发人员数量和平均薪资，与同行业可比公司的比较情况

报告期各期末及各期，发行人研发人员数量及平均薪酬情况与同行业可比公司比较情况如下：

单位：人、万元

公司	2021年		2020年		2019年	
	期末人数	人均薪酬	期末人数	人均薪酬	期末人数	人均薪酬
益方生物	140	72.68	65	74.04	39	70.55
迪哲医药	161	66.28	120	57.47	99	54.38
微芯生物	260	35.90	191	29.25	106	25.18
艾力斯	130	36.24	112	30.41	71	22.32
<b>同行业平均</b>	<b>173</b>	<b>52.78</b>	<b>122</b>	<b>47.79</b>	<b>79</b>	<b>43.11</b>
<b>发行人</b>	<b>68</b>	<b>32.78</b>	<b>45</b>	<b>32.20</b>	<b>29</b>	<b>32.28</b>

注：可比公司研发人员、人均薪酬数据来源于年报、招股说明书及反馈问询回复；其中，益方生物未披露研发人员人均薪酬，人均薪酬=研发费用职工薪酬/（（期初人员数量+期末人员数量）/2）；

报告期各期末，发行人研发人员数量低于同行业可比公司平均水平，发行人与同行业可比公司研发人员规模主要与公司所处发展阶段相关，随着发行人规模的逐步扩张，发行人高度重视研发投入及专业人才的引进与培养，加快了专业研发技术团队的建设工作，研发员工人数逐年增加，研发人员主要来自于国内外著名高等学府及研究机构。截至 2021 年末，发行人研发人员数量从 2019 年的 29 人增加到了 68 人，其中 7 人具有博士学位、18 人拥有硕士学位。研发团队技术知识结构合理，专业领域涵盖新药研发各个方面，研发中心按业务模块分为化学药发现部、生物药发现部、临床前评价部、临床医学部、CMC 部和注册申报部。各个研发团队融合成有机整体，保证公司的新药研发工作得以高效率地开展和进行。

发行人研发人员平均薪酬低于同行业可比公司平均水平，但与微芯生物、艾力斯研发人员平均薪酬较为接近，主要系发行人产品管线研发仅在境内开展且研发人员团队规模较小，高职级研发人员较少。益方生物研发人员人均薪酬较高主要系其在美国拥有研发团队，在中美两国均有临床试验进行，境外研发人员职位较高，资历较深，工资和奖金水平相应较高，拉高整体薪酬水平。迪哲医药研发人员人均薪酬较高主要系 2019 年开始其新招募了较多高职级研发人员，2019 年研发人员平均薪酬较 2018 年上涨 36.70%，达到较高水平。

(三) 主要研发管线的研发投入与研发进展的匹配性, 累计研发投入与预算相差较大的原因, 后续研发投入的计划及明细

1、主要研发管线的研发投入与研发进展的匹配性

报告期内, 发行人主要研发管线投入(剔除股份支付)及临床进展匹配性分析情况如下:

单位: 万元

序号	项目		2021年	2020年	2019年	研发投入与进度匹配性分析	
1	BEBT-908	当年主要临床进展	复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤	完成 IIa 期中期分析, 处于 IIb 入组期	启动 II 期, 完成 IIa 期入组, 同时启动 IIb 入组	获准开展 II 期	BEBT-908 项目报告期内研发投入快速增长, 主要系该项目多个适应症陆续进入 II 临床阶段, 临床试验持续推进, 委托医院、临床 CRO 及 CMC 等相关临床试验投入不断增加。
		复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤	启动 II 期, 处于 IIa 期入组	获准开展 II 期	未启动		
		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	启动 II 期, 处于 IIa 期入组	获准开展 II 期	未启动		
		晚期实体瘤(单药、联合氟维司群、联合 PD-1 单抗)	Ib/II 期	获准开展 Ib/II 期	未启动		
		<b>研发投入</b>	<b>3,492.58</b>	<b>1,407.62</b>	<b>453.62</b>		
2	BEBT-209	当年主要临床进展	HR+/HER2-晚期乳腺癌(联合氟维司群)	获准开展 III 期	Ib 期入组	Ia 期	BEBT-209 项目 2020 年起研发投入增长较快, 主要系该项目于 2019 年获准开展 I 期临床试验, 2020 年起陆续开始入组, 委托医院、临床 CRO 及 CMC 等相关临床试验投入不断增加。
		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/II 期启动中	未启动	未启动		
		晚期三阴性乳腺癌(联合化疗)	获准开展 II 期	未启动	未启动		

序号	项目		2021年	2020年	2019年	研发投入与进度匹配性分析	
	研发投入		1,401.89	1,472.72	620.52		
3	BEBT-109	当年主要临床进展	EGFR20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌	Ib 期，拟开展 II 期	Ib 期入组	获准开展 I 期	随着临床试验不断推进，BEBT-109 项目研发投入逐年上升。
			第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌（联合 BEBT-908）	获准开展 Ib/II 期，未启动	未启动	未启动	
		研发投入		1,065.55	690.05	606.66	
4	BEBT-260	当年主要临床进展	P53 突变的晚期实体瘤（单药或联合化疗）	Ia 期	Ia 期	未启动	BEBT-260 项目 2019 年研发投入较大主要系当年筹备 IND 申报，毒理研究等临床前试验投入较大。
		研发投入		557.65	415.90	736.76	
5	BEBT-305	当年主要临床进展	中重度斑块型银屑病	未启动	未启动	未启动	BEBT-305 项目 2020 年研发投入金额较大主要系当年公司引进 BEBT-305，支付授权许可费用金额较大。
		研发投入		606.07	1,001.31	-	
6	BEBT-503	当年主要临床进展	糖尿病合并非酒精性脂肪性肝炎	未启动	未启动	未启动	BEBT-503 项目于 2022 年在澳大利亚提交 I 期临床试验申请，报告期内主要为筹备阶段，相关毒理药理、原料药及制剂工艺开发等临床前试验费用逐年增加。
		研发投入		818.14	426.41	127.39	



## 2、主要研发管线累计研发投入与预算相差较大的原因，后续研发投入的计划及明细

报告期内，发行人主要研发管线累计研发投入（剔除股份支付）与预算情况如下：

单位：万元

项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度	小计	整体预算
BEBT-908	3,492.58	1,407.62	453.62	5,353.82	34,000.00
BEBT-209	1,401.89	1,472.72	620.52	3,495.12	37,000.00
BEBT-109	1,065.55	690.05	606.66	2,362.25	15,000.00
BEBT-260	557.65	415.90	736.76	1,710.31	8,000.00
BEBT-305	606.07	1,001.31	-	1,607.39	9,000.00
BEBT-503	818.14	426.41	127.39	1,371.94	10,000.00
其他	1,950.49	497.74	179.90	2,628.13	-
小计	<b>9,892.38</b>	<b>5,911.75</b>	<b>2,724.84</b>	<b>18,528.97</b>	

注：整体预算为发行人相关项目 2019 年至 2024 年的预算情况。

报告期内，发行人研发投入水平主要受在研项目数量和进展、是否开展国际临床研究等因素影响，报告期内，发行人研发投入水平较低主要系报告期内发行人在研项目临床开展区域均在国内，且报告期内仅 BEBT-908 治疗复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤于 2020 年末启动 II 期单臂关键性临床试验，其他主要管线未启动关键性临床试验。报告期内，发行人研发投入（剔除股份支付）呈增长趋势，2019-2021 年研发投入复合增长率达 90.54%，随着公司在研项目数量的增加、研发进程不断推进以及研发人员人数不断增长，公司研发服务费、材料费、职工薪酬费用等相关费用增长较快。

未来随着发行人更多在研项目推进至临床试验阶段，以及进入所需受试者数量更多的关键性临床试验阶段，且部分在研项目在澳大利亚等开展临床试验，研发投入将相应增加。

截至本问询回复报告签署日，发行人主要管线进展及后续研发投入的计划明细如下：

单位：万元

管线代码	适应症	目前研发进度	下一阶段重要里程碑	2022-2024 年投资主要内容	投资金额
BEBT-908	复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤	II 期单臂关键性临床试验阶段	预计 2023 年初提交 NDA	II 期单臂关键性临床试验研究	3,229.11
	复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤	IIa 期临床试验阶段	预计 2023 年进入 IIb 期临床试验	II 期临床试验研究	5,894.58
	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 期临床试验阶段	预计 2023 年进入 IIb 期临床试验	II 期临床试验研究	6,174.19
	晚期实体瘤（单药、联合氟维司群、联合 PD-1 单抗）	Ib/II 期临床试验阶段	预计 2023 年进入 II 期临床试验	Ib/II 期临床试验研究	12,685.20
小计					<b>27,983.08</b>
BEBT-209	HR+/HER2-晚期乳腺癌（联合氟维司群）	III 期临床试验阶段	预计 2024 年提交 NDA	III 期临床试验研究	15,509.00
	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/II 期临床试验阶段	预计 2023 年进入 II 期临床试验	Ib/II 期临床试验研究	14,087.01
	晚期三阴性乳腺癌（联合化疗）	II 期临床试验阶段	预计 2025 年进入 III 期临床试验	II 期临床试验研究	3,750.54
小计					<b>33,346.55</b>
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	II 期临床试验阶段	预计 2023 年进入 IIb 期临床试验	II 期临床试验研究	4,512.18
	第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌（联合 BEBT-908）	Ib/II 期临床试验阶段	预计 2023 年进入 II 期临床试验	Ib/II 期临床试验研究	7,964.07

管线代码	适应症	目前研发进度	下一阶段重要里程碑	2022-2024 年投资主要内容	投资金额
小计					<b>12,476.25</b>
BEBT-260	P53 突变的晚期实体瘤（单药或联合化疗）	Ib 期临床试验阶段	预计 2023 年进入 II 期临床试验	I 期临床试验研究	2,880.20
				II 期临床试验研究	3,320.12
小计					<b>6,200.32</b>
BEBT-305	中重度斑块型银屑病	I 期临床试验阶段	预计 2024 年进入 II 期临床试验	I 期临床试验阶段	4,405.04
				II 期临床试验研究	2,535.80
小计					<b>6,940.84</b>
BEBT-503	糖尿病合并非酒精性脂肪性肝炎	已在澳大利亚提交 I 期临床试验申请	预计 2022 年三季度启动 I 期临床试验	澳大利亚和中国 I 期临床试验研究	2,423.70
				国际多中心 II 期临床试验研究	5,541.60
小计					<b>7,965.30</b>

公司主要研发管线整体预算情况系综合考虑管线已发生费用及未来预计投入情况。对于未来三年整体投入，公司根据计划入组患者人数，结合临床方案设计、历史经验等因素确定单个患者平均试验成本，进而测算出各项目临床试验费用，项目整体预算与各项目实际资金需求量相匹配。

## 二、中介机构的核查

### （一）核查程序

就上述事项，保荐机构及申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、获取了报告期内研发费用明细账，将其核对至总分类账；针对临床前试验及临床试验等费用支出，查阅明细账及访谈相关人员，了解临床试验费及临床前试验费的归集内容、费用的主要用途及行业惯例情况；抽查与研发支出相关的大额合同、发票、付款单据、研发成果资料等支持性文件，检查研究费用支出依据是否充分、金额是否准确；对主要供应商进行函证，验证相关合同金额、履约进度等情况；对主要供应商进行走访，采购研发服务的真实性和交易金额的准确性、完整性；

2、获取了报告期各期研发费用中自行研发和委托第三方进行研发的构成明细，并复核分类及数据的准确性；

3、访谈相关研发项目负责人，了解公司现有各管线的研发进度，了解委外研发的具体内容及必要性；

4、取得发行人报告期各期研发人员薪酬明细，取得并核对发行人花名册；

5、查阅同行业可比公司年度报告、招股说明书等公开资料，了解其研发人员人数及人均薪酬相关披露信息，与发行人的相关信息进行比较，并分析其差异原因；

6、了解公司现有各管线的研发进度，并结合研发投入等相关财务数据，分析其是否相匹配；

7、对主要供应商的基本信息通过公开信息资料进行核查，核实供应商经营情况及主营业务内容，并结合对主要供应商的走访、函证以及合同检查情况等，验证报告期内向发行人提供服务的真实性；

8、获取发行人主要管线的整体预算明细，与累计研发投入金额对比，并分析差异原因，并访谈主要研发负责人了解未来投入计划及明细。

## （二）核查结论

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、发行人已分析说明报告期各期研发费用中自行研发和委托第三方进行研发的金额及占比，研发服务费主要是在临床前研究及临床试验中委外研发发生的费用；

2、报告期内发行人研发人员人数及人均薪酬情况与同行业可比公司的差异原因具有合理性；

3、报告期内发行人主要研发管线的研发投入与研发进展具有匹配性，累计研发投入与预算相差较大的原因具有合理性。发行人已披露后续研发投入的计划及明细。

## 11.关于政府补助和其他应付款

根据招股说明书，报告期各期末，公司其他应付款余额分别为 9,007.71 万元、9,346.13 万元和 9,166.22 万元，主要为与政府补助相关的收款，因政府补助项目均未进行验收，未将其确认为政府补助事项，在“其他应付款”进行核算。

请发行人说明：政府补助相关款项属于与资产相关的政府补助还是与收益相关的政府补助，“广州市创业领军团队项目补助资金”和“珠江人才计划第五批创新创业团队项目补助资金”的验收条件、相关的项目进展情况及预计验收时间，国家十三五第一批“重大新药创制”科技重大专项项目资金的验收进展及预计完成验收的时间。

请保荐机构、申报会计师核查上述事项并发表明确意见。

### 【回复】

## 一、发行人的说明

### (一) 政府补助相关款项属于与资产相关的政府补助还是与收益相关的政府补助

#### 1、报告期各期，已收到并已确认的政府补助款项部分

单位：万元

项目	金额	列报项目	与资产/收益相关
<b>2021 年度</b>			
2020 年度生物产业研发奖励	350.00	其他收益	与收益相关
广州开发区科技领军人才项目资助资金	200.00	其他收益	与收益相关
股权投资扶持资助	100.00	其他收益	与收益相关
新药临床研究类别补助	50.00	其他收益	与收益相关
广州市创业领军团队入选企业 2020 年房租补贴	33.01	其他收益	与收益相关
2021 年第三季度招用非就业困难人员社会保险补贴	2.73	其他收益	与收益相关
2021 年度广州市知识产权工作专项资金	1.00	其他收益	与收益相关
稳岗补贴	0.52	其他收益	与收益相关
广州市黄埔区 2021 年民营及中小企业新招用人才社保补贴	0.24	其他收益	与收益相关
知识产权资助资金	0.04	其他收益	与收益相关
<b>合计</b>	<b>737.54</b>	-	-
<b>2020 年度</b>			
暨南大学广东省博士后创新实践基地广州市资助	50.00	其他收益	与收益相关
2019 年第六批知识产权资助费用	7.66	其他收益	与收益相关
稳岗补贴	2.12	其他收益	与收益相关
2020 年第四批知识产权资助费用	2.10	其他收益	与收益相关
2020 年第二批知识产权资助费用	0.90	其他收益	与收益相关
<b>合计</b>	<b>62.77</b>		
<b>2019 年度</b>			
2019 年度生物产业研发奖励	200.00	其他收益	与收益相关
2017 年广州市企业研发后补助专题区级财政补助资金	6.64	其他收益	与收益相关
广州市企业研发后补助专题区级财政补助资金	6.64	其他收益	与收益相关
2018 年第五批知识产权资助费用	3.60	其他收益	与收益相关
2019 年第三批知识产权资助费用	2.90	其他收益	与收益相关

项目	金额	列报项目	与资产/收益相关
2019年第一批知识产权资助费用	0.90	其他收益	与收益相关
2019年第四批知识产权资助费用	0.90	其他收益	与收益相关
合计	221.58		

2、报告期各期，已收到款项但未进行验收，未将其确认为政府补助事项，在各期末“其他应付款”列示的款项部分

单位：万元

序号	项目	2021年12月31日余额	2020年12月31日余额	2019年12月31日余额	与资产/收益相关
1	广州市创业领军团队	150.00	150.00	150.00	与收益相关
2	国家十三五第一批“重大新药创制”科技重大专项项目	589.08	589.08	589.08	与收益相关
3	珠江人才计划第五批创新创业团队	8,400.00	8,400.00	7,800.00	与收益相关
	合计	9,139.08	9,139.08	8,539.08	

(二)“广州市创业领军团队项目补助资金”和“珠江人才计划第五批创新创业团队项目补助资金”的验收条件、相关的项目进展情况及预计验收时间，国家十三五第一批“重大新药创制”科技重大专项项目资金的验收进展及预计完成验收的时间

1、广州市创业领军团队项目的验收条件、相关的项目进展情况及预计验收时间

(1)截至本问询回复报告签署日，广州市创业领军团队项目验收条件及进展情况如下：

序号	验收条件	项目主要进展	是否符合验收条件
1	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
2	完成 BEBT-260 新药临床申报前规划试验	已完成	是
3	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。	是
4	完成一期临床试验：开展多中心，开放治疗复发性难治	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	是

序号	验收条件	项目主要进展	是否符合验收条件
	性肺癌 2 个一期临床试验	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。	
5	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
6	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。	暂未达标，对经济指标有一定要求

## (2) 预计验收时间

预计于 2024 年到期申请验收。

## 2、珠江人才计划第五批创新创业团队的验收条件、相关的项目进展情况及预计验收时间

(1) 截至本问询回复报告签署日，珠江人才计划第五批创新创业团队项目验收条件及进展情况如下：

序号	维度	验收条件	项目主要进展	是否符合验收条件
1	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，启动该适应症关键 IIb 期临床试验入组；预计 2023 年初提交 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
2	经济效益指标	①中期考核时进入临床二期； ②结题验收时	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 年初提交 NDA。	暂未达标，需获得产品生产批



序号	维度	验收条件	项目主要进展	是否符合验收条件
		获得生产批件；		件
3	其他指标	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）预计验收时间

预计2023年到期申请验收。

## 3、国家十三五第一批“重大新药创制”科技重大专项项目资金的验收进展及完成验收的时间

该项目已于2022年1月30日结题并由国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心验收通过，并出具《国家科技重大专项项目（课题）综合绩效评价结论》（卫科专项函[2022]32号）。

## 二、中介机构的核查

### （一）核查程序

- 1、查阅报告期内发行人政府补助明细；
- 2、取得报告期各期发行人主要政府补助文件，核查发行人是否符合政府补助发放及审查条件；核查公司相关政府补助的划分标准和会计处理方法，并对比《企业会计准则》确认是否符合政府补助的确认要求；
- 3、抽查发行人主要政府补助银行回单，核实政府补助的金额、时间、付款单位、付款内容等信息，并与公司账面进行核对，分析政府补助的准确性和真实性；
- 4、访谈发行人相关项目负责人，了解项目目前进展情况及预计验收时间；

## （二）核查结论

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、发行人报告期内已收到并已确认的各项政府补助均属于与收益相关的政府补助，分类符合企业会计准则的相关规定；

2、发行人报告期内已收到但未进行验收，未将其确认为政府补助的政府补助款项，在符合验收条件确认为政府补助后，属于与收益相关的政府补助，分类符合企业会计准则的相关规定；

3、“广州市创业领军团队项目补助资金”和“珠江人才计划第五批创新创业团队项目补助资金”项目的验收条件与项目进展与实际情况一致，预计验收时间具备合理性；国家十三五第一批“重大新药创制”科技重大专项项目资金发行人的项目进展与实际情况一致，预计验收时间具备合理性。

## 12.关于股份支付

根据招股说明书，1) 公司 2019 年 12 月无偿授予员工股权并一次性确认股份支付费用 3,051.08 万元，激励对象中袁志民、施扬、李川源和颜光美的身份为顾问；2) 公司 2021 年通过员工持股平台广州药擎实施的股权激励，根据协议在服务期内进行分摊，2021 年分摊确认股份支付费用为 3,479.58 万元。

请发行人说明：（1）2019 年 12 月无偿授予员工股权的原因，袁志民 YUANZHIMIN 等人作为顾问的具体工作内容和成果，公司是否支付顾问费或其他相关费用，将其作为股权激励对象以及股份支付费用计入研发费用的合理性；（2）通过持股平台实施股权激励对员工离职后回购价格和回购期限的相关规定，服务期的判断是否准确，历次股权激励公允价值的确定依据及合理性，股份支付费用的计算过程，相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，会计处理是否符合《企业会计准则》规定；（3）股份支付费用对未来年度损益的影响。请保荐机构、申报会计师核查上述事项并发表明确意见。

### 【回复】

## 一、发行人的说明

(一) 2019年12月无偿授予员工股权的原因,袁志民 YUANZHIMIN 等人作为顾问的具体工作内容和成果,公司是否支付顾问费或其他相关费用,将其作为股权激励对象以及股份支付费用计入研发费用的合理性

### 1、2019年12月无偿授予员工股权的原因

2019年末发行人计划进一步引进外部投资者进行融资,考虑原预留员工激励股权池股权未进行分配,为进一步厘清股权结构,2019年12月,公司股东会审议决议,各股东同意公司将登记在钱长庚、蔡雄名下的预留用于员工股权激励股权池的股权(对应283.2946万元注册资本)无偿授予给公司成立以来对公司经营发展及项目研发做出贡献的科研人员、顾问、董事、高管(包括钱长庚、蔡雄二人本人)。其中,对于顾问的无偿授予主要系袁志民等人为医药学术界知名的专家及学者,有着丰富的生物医药前沿科学理论和创新药生物技术知识储备,考虑到在公司成立早期,其作为顾问,凭借深厚的学术背景以及创新药研究技术的经验积累,为公司实验方法构建、人才招聘、项目立项评价、早期业务发展规划等环节提供了帮助,因此于2019年的股权激励中无偿授予了其股权。

2、袁志民 YUANZHIMIN 等人作为顾问的具体工作内容和成果,公司是否支付顾问费或其他相关费用,将其作为股权激励对象以及股份支付费用计入研发费用的合理性

2019年12月股权激励一次性全部授予完毕,其中,对袁志民等4名顾问,根据其提供的指导及贡献进行了股权授予。其中,袁志民、施扬及李川源作为顾问,顾问期间发行人向三人支付顾问费,在公司成立初期,三人指导和参与实验方法的建立,协助招聘研发人员,协助解决实验过程中出现的技术问题,组织学术交流,参与项目立项评估,指导抗肿瘤药物研究和药理学研究,由于袁志民、施扬及李川源三位作为技术顾问期间对发行人提供技术研究和实验方法指导,因此将三人的股份支付费用归集到研发费用,具有合理性;颜光美主要为公司早期业务发展规划、产品发展方向、人才引进等提供顾问服务及管理建议,未参与研发活动指导,其作为顾问期间发行人未向其支付顾问费,其作为股权激励对象股份支付费用计入管理费用,具有合理性。

(二)通过持股平台实施股权激励对员工离职后回购价格和回购期限的相关规定，服务期的判断是否准确，历次股权激励公允价值的确定依据及合理性，股份支付费用的计算过程，相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，会计处理是否符合《企业会计准则》规定；

**1、通过持股平台实施股权激励对员工离职后回购价格和回购期限的相关规定，服务期的判断是否准确；**

(1)通过持股平台实施股权激励对员工离职后回购价格和回购期限的相关规定

1)关于持股平台份额的锁定期及激励对象的服务期规定

根据《广州必贝特医药技术有限公司员工持股管理办法》(以下简称“《员工持股管理办法》”，为体现激励的持续性，激励计划设定持股平台份额锁定期。锁定期是指根据《员工持股管理办法》的规定，激励对象所持有的持股平台份额被锁定的期间。锁定期为自激励对象取得持股平台的持股平台份额之日起至公司首次公开发行股票并上市后 36 个月。

激励对象的服务期是指激励对象在公司任职工作的期限，服务期为自合伙人取得合伙企业的财产份额之日起四年。

未经执行事务合伙人同意，合伙人自入伙之日起至合伙企业所持有的必贝特股份锁定期(即自合伙人取得合伙企业的财产份额之日起至必贝特首次公开发行股票并上市后 36 个月。合伙人为公司董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的，在公司实现盈利前，自公司首次发行股票上市之日起三个完整会计年度内，不转让或者委托他人管理其于首次发行及上市前已直接或间接持有的公司股份，其在前述期间内离职的，应当继续遵守该承诺)及服务期(即自合伙人取得合伙企业的财产份额之日起四年)届满之日前，合伙人不得向其他合伙人或者合伙人以外的人转让其在合伙企业中的财产份额。若公司首次公开发行股票并上市后根据国家相关法律、法规需要延长锁定期的，按照法律、法规执行。

2)关于激励对象锁定期内离职退出公司的情形及回购价格的约定

根据《员工持股管理办法》的相关约定，锁定期内，发生激励对象离职退出公司情形的，分为正面退出、中性退出和负面退出。不同情形下约定的股权转让

价格，作为平台内部后续股权转让确认新股份支付金额的依据。

离职退出类别	适应的情形	股权转让方式	转让价格
正面退出	未对公司造成负面影响的非主观退出，如死亡、退休、丧失劳动能力、公司裁员等。	除经公司董事会审议同意合伙人可保留全部或部分合伙企业财产份额外，激励对象应当按本款的规定向执行事务合伙人或经执行事务合伙人书面同意的公司其他员工（包括持股平台的员工）转让其所持的持股平台份额。若受让方为持股平台合伙人以外的其他员工，该员工需满足公司股权激励计划所规定的激励条件	由双方自主协商确定转让价格，但不低于中性退出的转让价格。
中性退出	不能胜任工作、主动离职并与公司达成一致、董事长认为不适合持有激励份额的	董事长可以随时书面通知负面退出的激励对象按本款的规定转让其届时所持有的全部合伙份额，转让给执行事务合伙人	（取得合伙份额支付的出资金额或对价）×（1+N×8%）。N=持股平台涉及该员工合伙份额工商登记完成日起至其持有的持股平台份额转让时点的实际天数/365。
负面退出	违法违规，给公司造成负面影响	取得合伙份额支付的出资金额或对价—授予期间其获得的所有股息或红利—激励对象因负面退出情形给持股平台或公司造成的损失	

综上，根据上述条款，锁定期内如员工离职，其持有的员工持股平台合伙份额需由执行事务合伙人或其指定人员按指定价格条件回购，激励对象获授股权实际行权需同时满足服务期4年和规定的“锁定期”限制条件，故锁定期属于隐含的服务期，发行人按取得合伙份额日至服务期届满日或锁定期届满日孰长确认等待期。

（2）发行人根据不同授予日考虑锁定期的影响确认等待期

发行人基于过往科创板IPO企业审核、上市的历史数据，对公司的上市进程进行了预计，参照截至2021年末已上市科创板企业从受理材料到挂牌上市平均耗时约9个月，故假设发行人在2023年3月31日完成挂牌上市。

发行人按取得合伙份额日至服务期届满日或锁定期届满日孰长确认等待期，因此对于2021年通过持股平台实施的股权激励，激励对象等待期为取得合伙份额日起至锁定期届满日（锁定期届满日预计为2026年3月31日）。

项目	股权授予日	服务期届满日	锁定期届满日	等待期
第一批激励对象（42人）	2021-6-10	2025-6-10	2026-3-31	2021-6-10至2026-3-31

项目	股权授予日	服务期届满日	锁定期届满日	等待期
第二批激励对象（5人）	2021-11-22	2025-11-22	2026-3-31	2021-11-22 至 2026-3-31
后续新增的激励对象	-	取得合伙份额日起四年	2026-3-31	取得合伙份额日至服务期届满日或锁定期届满日孰长确认

综上所述，发行人对通过持股平台实施股权激励服务期的判断准确，具有合理性。

## 2、历次股权激励公允价值的确定依据及合理性

### （1）2013 年的股权激励

对于 2013 年 3 月授予员工的股份，其公允价值以所有股东一致协商确定的 1.30 元/注册资本为依据确定,由于公司刚成立不久且当时没有外部投资入股价格可以参考，故公司所有股东一致协商确定其公允价值具有合理性。

### （2）2016 年的股权激励

对于 2016 年 12 月授予员工的股份，其公允价值以必贝特有限和科擎开发吸收合并时两者合计整体估值 33,175.00 万元对应 4,891.00 万元注册资本即 6.78 元/注册资本为依据确定；必贝特有限和科擎开发股权估值由投资者综合考虑必贝特有限前次投资价格、必贝特有限及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，具备合理性。

### （3）2019 年的股权激励

对于 2019 年 12 月无偿授予员工的股份，其公允价值以 2020 年 6 月 A 轮融资外部投资者的入股价格 10.77 元/注册资本为依据确定，该次入股价格实际于 2019 年 11 月 25 日已与投资者签订了增资协议，由于疫情原因延迟至 2020 年 6 月才完成投资，则该 A 轮融资外部投资者入股价格与股权授予日接近，能反映授予股份价值的公允性。

### （4）2021 年员工持股平台的股权激励

对于 2021 年 6 月 10 日（第一批次授予日）和 2021 年 11 月 22 日（第二批次授予日）授予的股份，其公允价值以 2021 年外部投资者入股价格 30.11 元/注册资本为依据确定，因外部投资者入股时间与两次授予日接近，故两次授予日公

允价值的确定以融资的均价为依据较合理且能反映其公允性。

综上所述，发行人历次股权激励公允价值的确定依据充分且合理。

### 3、股份支付费用的计算过程，相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，会计处理是否符合《企业会计准则》规定；

#### (1) 2013 年稀释注册资本用于股权激励形成股份支付

2013 年 3 月 30 日，发行人股东会审议决议，基于人才激励及后续预留科学家股权激励的需要，全体股东同意按各自持股比例稀释 250.00 万元注册资本用于股权激励，其中 191.50 万元注册资本用于奖励钱长庚 QIAN CHANGGENG、蔡雄 CAI XIONG，58.50 万元注册资本预留用于后续引入科学家等股权激励（未确定后续激励对象，未与相关人员签订协议，该部分本次不确认相关股份支付费用）。发行人根据所有股东一致协商的价格确定该次授予股权的公允价值为 1.30 元/注册资本。

#### 1) 本次股份支付费用的计算过程

项目	计算公式	金额
每注册资本公允价值（元）	A	1.30
每注册资本认购价格（元）	B	0
本次股份支付授予数量（万元注册资本）	C	191.50
股份支付费用（万元）	$D=(A-B)*C$	248.95

#### 2) 相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性

本次股份支付属于授予日立即可行权的以权益结算的股份支付，发行人根据所有股东一致协商的价格确定该次授予股权的公允价值为 1.30 元/注册资本，确认 2013 年股份支付费用 248.95 万元，一次性计入当期损益。

发行人依据被授予对象的所属部门及承担的岗位职责，将对应的股份支付费用分别计入研发费用及管理费用中，其中计入研发费用 99.45 万元、计入管理费用 149.50 万元。

#### 3) 会计处理是否符合《企业会计准则》规定

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》及其应用指南的规定，“授予后立即可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，应当在授予日按照权益工具

的公允价值计入相关成本或费用，相应增加资本公积；完成等待期内的服务或达到规定业绩条件才可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，在等待期内的每个资产负债表日，应当以对可行权权益工具数量的最佳估计为基础，按照权益工具授予日公允价值，将当期取得的服务计入相关成本或费用和资本公积。”，本次股份支付属于授予日立即可行权的股份支付，发行人将其确认的股份支付费用 248.95 万元，一次性计入当期损益符合《企业会计准则》规定。

## （2）2016 年吸收合并科擎开发形成股份支付

2016 年 12 月，必贝特有限和科擎开发吸收合并时，双方股东同意按必贝特有限估值为 26,175.00 万元、科擎开发估值为 7,000.00 万元的估值（其中科擎开发成立时 1,500.00 万元注册资本对应吸收合并时 4,200.00 万元估值；科擎开发增资的 1,000.00 万元对应吸收合并时 2,800.00 万元估值），按照各股东在必贝特有限、科擎开发享有的实际股权权益，计算各股东在吸收合并后必贝特有限的实际持股比例。经各方协商确定，必贝特有限对科擎开发增资的 1,000.00 万元，并非必贝特有限全体股东按持股比例享有增资对应的 30% 股东权益，仅钱长庚 QIAN CHANGGENG、蔡雄 CAI XIONG 按照其特殊贡献享有广州科擎增加 1,000.00 万元注册资本部分的股东权益。

在科擎开发 2,800 万元估值分配的实际计算过程中，先按照二人本次吸收合并前在必贝特有限的直接持股比例（即 30.078%、21.836%）乘以 30% 进行第一次分配（即钱长庚 QIAN CHANGGENG、蔡雄 CAI XIONG 二人分别分配 9.023%、6.551%，合计分配 15.574%），科擎开发 30% 权益剩余部分（即 14.426%）按照钱长庚 QIAN CHANGGENG、蔡雄 CAI XIONG、熊燕、陈校园、曹甜、刘凯琳、房诤各自在科擎开发的相对持股比例进行第二次分配，上述两次分配完成后，科擎开发 2,800.00 万元估值最终按照钱长庚 QIAN CHANGGENG 10.545%、蔡雄 CAI XIONG 7.655%、熊燕 33.889%、陈校园 19.866%、曹甜 14.023%、刘凯琳 8.180%、房诤 5.843% 的比例进行分配。2,800.00 万估值所获得的股份数量  $412.80$  万元注册资本  $(2,800 \text{ 万估值} / 33,175 \text{ 万估值} * 4,891 \text{ 万元注册资本}) * 18.20\% = 75.13$  万元注册资本，剔除钱长庚 QIAN CHANGGENG、蔡雄 CAI XIONG 原本通过必贝特有限间接享有的科擎开发权益对应的股份数量  $(30.078\% + 21.836\%) * 30\% * 412.80 \text{ 万元注册资本} = 64.29$  万元注册资本后，股份支付的数量为 10.84 万



元注册资本。发行人根据必贝特有限和科擎开发吸收合并时两者合计整体估值 33,175.00 万元对应 4,891.00 万元注册资本即 6.78 元/注册资本为依据确定该次授予股权的公允价值。

1) 本次股份支付费用的计算过程

项目	计算公式	金额
每注册资本公允价值（元）	A	6.78
每注册资本认购价格（元）	B	0
本次股份支付授予数量（万元注册资本）	C	10.84
股份支付费用（万元）	$D=(A-B)*C$	73.51

2) 相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性

本次股份支付属于授予日立即可行权的以权益结算的股份支付，发行人根据必贝特有限和科擎开发吸收合并时两者合计整体估值 33,175.00 万元对应 4,891.00 万注册资本即 6.78 元/注册资本为依据确定该次授予股权的公允价值，确认 2016 年股份支付费用 73.51 万元，一次性计入当期损益。

发行人依据被授予对象的所属部门及承担的主要职责，将对应的股份支付费用分别计入研发费用及管理费用中，其中计入研发费用 30.92 万元、计入管理费用 42.59 万元。

3) 会计处理是否符合《企业会计准则》规定

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》及其应用指南的规定，“授予后立即可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，应当在授予日按照权益工具的公允价值计入相关成本或费用，相应增加资本公积；完成等待期内的服务或达到规定业绩条件才可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，在等待期内的每个资产负债表日，应当以对可行权权益工具数量的最佳估计为基础，按照权益工具授予日公允价值，将当期取得的服务计入相关成本或费用和资本公积。”，本次股份支付属于授予日立即可行权的股份支付，发行人将其确认的股份支付费用 73.5131 万元，一次性计入当期损益符合《企业会计准则》规定。

(3) 2019 年 12 月无偿授予发行人股权形成的股份支付

2019 年 12 月 17 日，发行人股东会审议决议，同意发行人将钱长庚、蔡雄

持有预留用于员工股权激励股权池的股权 283.29 万元注册资本无偿授予对发行人经营发展及项目研发做出贡献的科研人员、顾问、董事、关键管理人员。发行人根据 2020 年 6 月外部投资者投入价格确定该次授予股权的公允价值为 10.77 元/注册资本。

#### 1) 本次股份支付费用的计算过程

项目	计算公式	金额
每注册资本公允价值（元）	A	10.77
每注册资本认购价格（元）	B	0
本次股份支付授予数量（万元注册资本）	C	283.29
股份支付费用（万元）	$D = (A - B) * C$	3,051.08

#### 2) 相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性

本次股份支付属于授予日立即可行权的以权益结算的股份支付，发行人根据 2020 年 6 月外部投资者投入价格确定该次授予股权的公允价值为 10.77 元/注册资本，确认 2019 年股份支付费用 3,051.08 万元，一次性计入当期损益。

发行人依据被授予对象的所属部门及承担的主要职责，将对应的股份支付费用分别计入研发费用及管理费用中，其中计入研发费用 2,091.08 万元、计入管理费用 960.00 万元。

#### 3) 会计处理是否符合《企业会计准则》规定

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》及其应用指南的规定，“授予后立即可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，应当在授予日按照权益工具的公允价值计入相关成本或费用，相应增加资本公积；完成等待期内的服务或达到规定业绩条件才可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，在等待期内的每个资产负债表日，应当以对可行权权益工具数量的最佳估计为基础，按照权益工具授予日公允价值，将当期取得的服务计入相关成本或费用和资本公积。”，本次股份支付属于授予日立即可行权的股份支付，发行人将其确认的股份支付费用 3,051.08 万元，一次性计入当期损益符合《企业会计准则》规定。

#### (4) 2021 年通过员工持股平台实施股权激励形成的股份支付

2021 年 5 月 28 日，公司股东会审议通过了《广州必贝特医药技术有限公司

员工股权激励计划》议案，同意公司通过成立员工持股平台广州药擎投资合伙企业(有限合伙)向公司增资的形式向员工实施股权激励 1,095.9722 万元注册资本，根据公司 2021 年 4 月净资产金额将股权激励价格确定为每注册资本 1.2 元。2021 年 6 月 10 日，公司召开董事会，确定第一批激励对象（42 人）及股份授予数量为 1,019.254 万元注册资本，剩余部分预留给第二批激励对象，同日，第一批激励对象签订入伙协议并召开合伙人会议。2021 年 11 月 22 日，公司召开董事会，确定第二批激励对象（5 人）及股份授予数量为 76.7182 万元注册资本，同日第二批激励对象签订入伙协议并召开合伙人会议。因上述激励对象间接取得的公司股权成本低于该股权的公允价值，构成以权益结算的股份支付。

发行人参照 2021 年外部投资者入股价格，确定 2021 年第一批激励对象和第二批激励对象授予股权的公允价值均为 30.11 元/注册资本。

1) 本次股份支付费用的计算过程如下表所示：

项目	计算公式	第一批 激励对象	第二批 激励对象
每股公允价值（元）	A	30.11	30.11
每股认购价格（元）	B	1.20	1.20
本次股份支付授予数量（万元注册资本）	C	1,019.25	76.72
股份支付费用（万元）	$D = (A - B) * C$	29,466.63	2,217.93

2021 年第一批激励对象和第二批激励对象授予股权合计公司 2021 年实施的股权激励计算的股份支付费用总额为 31,684.56 万元，根据在员工持股协议中所约定的等待期限要求对股份支付费用进行分摊。

2) 相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性

本次股份支付属于完成等待期内的服务才可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，发行人在等待期内的每个资产负债表日，以对可行权权益工具数量的最佳估计为基础，按照权益工具授予日公允价值，将当期取得的服务计入相关成本或费用。

发行人 2021 年度分摊确认股份支付费用计算如下：

单位：万元

激励对象	股份支付 费用总额	等待期	每天分摊 金额	2021 年度确认 应分摊金额
------	--------------	-----	------------	--------------------

激励对象	股份支付费用总额	等待期	每天分摊金额	2021 年度确认应分摊金额
第一批（42 人）	29,466.63	2021-6-10 至 2026-3-31	16.79	3,425.18
第二批（5 人）	2,217.92	2021-11-22 至 2026-3-31	1.39	54.40
<b>合计</b>	<b>31,684.56</b>	-	-	<b>3,479.58</b>

发行人依据被授予对象的所属部门及承担的职责，将对应的股份支付费用分别计入研发费用及管理费用中，其中，计入研发费用 1,706.39 万元，计入管理费用 1,773.20 万元。

（3）通过持股平台实施股权激励会计处理是否符合《企业会计准则》规定

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》及其应用指南的规定，“授予后立即可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，应当在授予日按照权益工具的公允价值计入相关成本或费用，相应增加资本公积；完成等待期内的服务或达到规定业绩条件才可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，在等待期内的每个资产负债表日，应当以对可行权权益工具数量的最佳估计为基础，按照权益工具授予日公允价值，将当期取得的服务计入相关成本或费用和资本公积。”，2021 年通过持股平台实施的股权激励属于完成等待期内的服务才可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，发行人在股权激励等待期内，将股份公允价值与实际激励价格的差额确认为股份支付费用，2021 年度分摊确认股份支付费用 3,479.58 万元，计入经常性损益。

综上，2021 年员工持股平台股份支付相关会计处理符合《企业会计准则》规定。

### （三）股份支付费用对未来年度损益的影响

1、2013 年、2016 年、2019 年的股权激励均属于立即可行权的权益结算的股份支付，于授予日一次性计入当期损益，对未来年度损益不产生影响。

2、不考虑发行人后续股权激励变动情况，2021 年发行人的通过员工持股平台已授予的员工股权激励如按预期全部归属于员工，2022 年至 2026 年分别应确认股份支付情况如下：

单位：万元

项目	2022 年度	2023 年度	2024 年度	2025 年度	2026 年度
----	---------	---------	---------	---------	---------

项目	2022 年度	2023 年度	2024 年度	2025 年度	2026 年度
截止各年年末累计应确认金额	10,117.11	16,754.64	23,410.36	30,047.89	31,684.55
各年度确认金额合计	6,637.53	6,637.53	6,655.72	6,637.53	1,636.65
减少当期合并净利润金额	6,637.53	6,637.53	6,655.72	6,637.53	1,636.65
减少当期非经常性损益金额	-	-	-	-	-

注：2024 年为闰年，分摊天数为 366 天。

综上所述，不考虑发行人后续股权激励变动情况，发行人的员工持股平台已授予的员工股权激励如按预期全部归属于员工，发行人在 2022 年至 2026 年各期涉及股份支付会分别导致各期净利润减少 6,637.53 万元、6,637.53 万元、6,655.72 万元、6,637.53 万元及 1,636.65 万元，均计入当期经常性损益。

## 二、中介机构的核查

### （一）核查程序

- 1、查阅发行人向袁志民等人支付顾问费流水记录；
- 2、查阅袁志民等人签署的顾问协议；
- 3、访谈袁志民等人，了解其为必贝特提供的服务内容及股权激励情况；
- 4、了解和评估与股份支付确认和计量相关的关键内部控制，并测试相关的关键控制；
- 5、了解股份支付采用的会计政策，评价其是否符合企业会计准则；
- 6、审阅与股份支付相关的股东会决议、董事会决议、股权激励方案及协议等文件，核对授予的股份数量等信息，并分析是否存在服务期或其他行权条件，复核服务期的判断是否准确；
- 7、了解管理层对股份支付相关的公允价值的估值情况，复核相关权益工具公允价值的计量方法及计量结果的合理性；通过比较历史离职率以及实际经营情况等相关历史数据，评价管理层对能达到可行权条件的股权数量估计的合理性；
- 8、重新计算股份支付费用，复核计算结果的准确性；
- 9、检查股份支付的会计处理是否符合企业会计准则规定，并做出恰当列报；
- 10、获取发行人股份支付费用对未来年度损益的影响进行模拟测算的明细，

并重新计算，复核其准确性。

## （二）核查结论

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、2019年发行人无偿授予股权系公司成立以来对公司经营发展及项目研发做出贡献的科研人员、顾问、董事、高管进行激励。发行人已对袁志民 YUANZHIMIN 等人作为顾问的具体工作内容，公司是否支付顾问费或其他相关费用进行说明；袁志民、施扬及李川源三位作为技术顾问期间对发行人提供技术研究和实验方法指导，因此将三人的股份支付费用归集到研发费用，具有合理性；颜光美主要为公司早期业务发展规划、产品发展方向、人才引进等提供顾问服务及管理建议，未参与研发活动指导，其作为顾问期间发行人未向其支付顾问费，其作为股权激励对象股份支付费用计入管理费用，具有合理性；

2、发行人已对通过持股平台实施股权激励对员工离职后回购价格和回购期限的相关规定进行说明，对服务期的判断准确；

3、发行人历次股权激励公允价值的确定依据合理；

4、发行人历次确认股份支付相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据合理，会计处理符合《企业会计准则》规定；

5、发行人已对股份支付费用对未来年度损益的影响进行测算，测算结果准确。

## 13.关于其它问题

根据招股说明书，发行人委托第三方代理机构为部分员工在其经常居住地缴纳社保及住房公积金。请发行人说明：（1）报告期各期代缴社保、公积金人数变动原因，发行人的员工管理是否有效，薪酬核算及薪酬发放等相关财务内控是否有效，是否存在代垫成本费用情形；（2）代缴社保、公积金的第三方机构和与发行人、实控人及其近亲属、董监高及其近亲属是否存在关联关系，是否存在资金往来。

请保荐机构、申报会计师核查上述事项并发表明确意见。

## 【回复】

### 一、发行人的说明

(一) 报告期各期代缴社保、公积金人数变动原因，发行人的员工管理是否有效，薪酬核算及薪酬发放等相关财务内控是否有效，是否存在代垫成本费用的情形

#### 1、报告期各期代缴社保、公积金人数变动原因

报告期各期，发行人委托第三方代缴情况如下：

单位：人

项目	2021.12.31		2020.12.31		2019.12.31	
	社保	公积金	社保	公积金	社保	公积金
委托第三方代缴人数	25	25	15	15	9	9

报告期内，因发行人在不同地区医院开展临床试验需要，发行人招聘当地的临床监查员等临床试验相关岗位人员。由于发行人未在广州以外地区设立分/子公司，为保障该等员工权利，发行人委托第三方代理机构为相关员工在其经常居住地缴纳社保及住房公积金。

2019 年公司增加 BEBT-209 胶囊临床试验研究、BEBT-109 胶囊临床试验研究、注射用 BEBT-908 第二期临床试验研究三个临床药试验项目。根据临床医学部业务范围及试验医院地点，公司主要在长沙、济南、北京等地区招聘当地技术人员，并于当地缴纳其社会保险及公积金。报告期内，发行人委托第三方代缴的人数逐年上升，主要系基于公司产品临床试验需求，临床研发人员增加所致。

#### 2、发行人的员工管理是否有效

公司通过第三方代缴的社保、公积金的员工均为公司临床医学部员工。公司基于临床医学部业务范围、客户分布以及员工驻点和人数等情况，在湖南长沙设立了临床医学中心，临床医学部员工工作由部门直线统一管理，以临床研究项目为依托，项目进度和入组为考核指标。临床医学部针对部门员工制定了人员管理规范：

(1) 在员工考勤方面，要求员工采用日报、周报和月度总结的方式标准来执行。在研究中心现场的考勤按照项目组标准执行，比如中心访视记录表等。

(2) 在绩效考核方面，设立业务绩效、专业能力和潜力、工作态度、工作加减分项四个维度内容，以 2 次/年的频率来全方面评估员工的工作情况。

(3) 在成果检查方面，以结果目标为导向检查工作成果是否符合要求，如项目进度、项目质量，每周、每月进行项目进度汇报，对于不符合要求的工作成果需要进行整改，同时也会影响当年度的绩效考核和项目奖评估。

(4) 在日常管理监督方面，设立项目和人员两个维度，分别由项目负责人和直线人员负责人进行日常监督，督促员工完成工时填写，履行项目进度计划，及时处理项目层面问题，保障项目高效运行。

综上，临床医学部为部门员工量身打造了配套的业务管理体系，目前在员工考勤、绩效考核、成果检查和日常监督方面均已实现有效运转。

### **3、发行人薪酬核算及薪酬发放等相关财务内控是否有效**

#### **(1) 薪酬核算流程**

公司实施工时考核制度，员工每日标准工时为八小时，超过八小时工时的部分属于加班工时。人力资源部每月统计员工工作时间并核对后移交至财务部计算员工当月工资金额，生成工资部门明细表报人力资源部经理审核各部门工资明细表无误后汇总编制本月工资汇总表，并报董事长钱长庚审批。

#### **(2) 薪酬发放流程**

人力资源部经理审核各部门工资明细表无误后汇总编制本月工资汇总表，并报董事长审批。审批无误后交至财务部记账，出纳每月 15 日前将员工工资以银行转账形式打入员工指定账户。

因此，公司制定了较为完善的薪酬核算及薪酬发放相关的内部控制制度，财务内控有效。

### **4、是否存在代垫成本费用的情形**

报告期内，第三方代缴机构按照发行人提供的员工明细和相应标准进行社保及公积金的代缴服务。发行人根据第三方代缴机构出具的账单明细，按照合同约定支付相应款项。账单明细与代缴员工明细一致，银行流水与账单金额一致，相关款项系由发行人账户直接支付至第三方代缴机构。



发行人与第三方代缴机构不存在除合同约定付款内容外的其他资金往来，也未通过除上述第三方代缴机构外的其他机构进行代缴。

综上，发行人不存在通过第三方机构代垫成本费用的情形。

**（二）代缴社保、公积金的第三方机构和与发行人、实控人及其近亲属、董监高及其近亲属是否存在关联关系，是否存在资金往来。**

报告期内，公司委托前锦网络信息技术（上海）有限公司、中智广州经济技术合作有限公司、北京众合天下管理咨询有限公司代为缴纳社会保险及住房公积金，上述第三方代缴机构的基本信息如下：

代缴社保的第三方机构	成立时间	注册资本	经营范围	股权结构	主要人员
前锦网络信息技术（上海）有限公司	2000.01.25	500 万美元	计算机软件、多媒体、网络系统的开发、应用及与上述相关的第二类增值电信业务中的相关信息服务（不含固定网电话信息服务），设计和制作网络广告，利用无忧工作网站（WWW. 51job. COM）发布网络广告、人力资源供求信息的收集和发布，就业和创业指导，人力资源管理咨询，人力资源测评，人力资源培训，人力资源推荐，人力资源招聘，人力资源信息网络服务，劳务派遣，以服务外包方式从事职能管理服务和项目管理服务以及人力资源服务和管理（含金融企业），接受金融机构委托从事金融信息技术外包、营运流程外包，企业营销策划、管理及咨询，市场调查，保险兼业代理（代理险种：保险公司授权代理范围），会务服务（主办、承办除外），商务信息咨询，自有房屋租赁。（涉及配额许可证管理、专项规定管理的商品按照国家有关规定办理）。【依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动】	51net. com Inc. 持股 50%；武汉美好前程广告有限公司持股 49%；北京前程似锦广告有限公司持股 1%	董事长，法定代表人：王韬；董事兼总经理：KATHLEEN.CHIEEN；副董事长：甄荣辉；监事：杨慧
中智广州经济技术合作有限	1993.04.24	5,000 万元	企业总部管理；自费出国留学中介服务；翻译服务；会议及展览服务；市场主体登记注册代	中智经济技术合作股份有限公司持	执行董事兼总经理，法定代表人：柴永强；监事：陈慧敏

代缴社保的第三方机构	成立时间	注册资本	经营范围	股权结构	主要人员
公司			理；票务代理服务；广告制作；市场营销策划；信息咨询服务（不含许可类信息咨询服务）；健康咨询服务（不含诊疗服务）；因私出入境中介服务；财务咨询；社会调查（不含涉外调查）；体育赛事策划；企业形象策划；企业管理；法律咨询（不包括律师事务所业务）；档案整理服务；劳务服务（不含劳务派遣）；社会经济咨询服务；人力资源服务（不含职业中介活动、劳务派遣服务）；业务培训（不含教育培训、职业技能培训等需取得许可的培训）；接受金融机构委托从事信息技术和流程外包服务（不含金融信息服务）；养老服务；销售代理；软件销售；工程管理服务；日用百货销售；数据处理和存储支持服务；软件外包服务；知识产权服务；软件开发；信息技术咨询服务；劳务派遣服务；代理记账；职业中介活动；基础电信业务；第二类增值电信业务；保险兼业代理业务	股 100%	
北京众合天下管理咨询有限公司	2010.12.29	5,200万元	企业管理咨询；技术推广服务；计算机技术培训；计算机系统服务；应用软件开发（不含医用软件）；软件开发；设计、制作、代理、发布广告；电脑图文设计、制作；企业策划；公共关系服务；市场调查；组织文化艺术交流活动（不含演出）；会议服务；承办展览展示活动；劳务派遣（劳务派遣经营许可证有效期至 2023 年 05 月 11 日）；为用人单位推荐劳动者；为劳动者介绍用人单位；为用人单位和个人提供职业介绍信息服务；开展高级人才寻访服务（人力资源服务许可证有效期至 2024 年 08 月 04 日）。（市场主体依法自主选择经营项目，开展经营活动；依法须经批准的项目，经相关	海南众合云睿科技有限公司持股 100%	经理，执行董事，法定代表人：余清泉；监事：胡万军

代缴社保的第三方机构	成立时间	注册资本	经营范围	股权结构	主要人员
			部门批准后依批准的内容开展经营活动；不得从事国家和本市产业政策禁止和限制类项目的经营活动。）		

报告期内，代缴社保、公积金的第三方机构是专业从事人力资源服务的机构，与发行人、实控人、董事、监事、高级管理人员及其近亲属不存在关联关系；报告期内，发行人不存在与上述第三方代缴机构存在异常资金往来情形；发行人实际控制人、董事、监事、高级管理人员及其近亲属不存在与上述第三方代缴机构存在资金往来情形。

## 二、中介机构的核查

### （一）核查程序

- 1、获取发行人关于报告期各期代缴社保人数变动情况及变动原因的说明；
- 2、查阅发行人员工管理、薪酬管理等相关制度，核查发行人对于异地员工管理、薪酬核算及薪酬发放等相关财务内控情况；
- 3、查阅发行人报告期各期与第三方机构签订的人力资源服务协议，获取报告期各期末代缴社保的员工名单、报告期各期代缴费用明细，通过企查查等方式查询代缴社保的第三方机构的工商信息、股东及主要人员情况，通过公开查询到的关键人员信息与发行人关联方、实控人近亲属、董监高近亲属进行比对；
- 4、核查了发行人、实控人及董监高的银行流水记录，获取实控人及董监高签署的关于不存在与第三方代缴社保机构存在资金往来的承诺函，查阅发行人实际控制人、董事、监事、高级管理人员填写的调查问卷，获取实控人近亲属、董监高近亲属的名单；
- 5、抽样比对发行人薪酬发放表格中的社保、公积金金额与第三方代缴机构的代缴数据。取得报告期内第三方代缴机构的代缴记录与发行人向第三方代缴机构汇款的银行流水进行比对。

### （二）核查结论

- 1、报告期各期代缴社保人数及其变动情况合理，公司的员工管理、薪酬核

算及薪酬发放等相关财务内控有效，不存在代垫成本费用的情形；

2、代缴社保、公积金的第三方机构是专业从事人力资源服务的机构，与发行人、实控人、董事、监事、高级管理人员及其近亲属不存在关联关系；报告期内，发行人不存在与第三方代缴机构存在异常资金往来情形；发行人实际控制人、董事、监事、高级管理人员及其近亲属不存在与上述第三方代缴机构存在资金往来情形。

**保荐机构总体意见：**

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

（此页无正文，为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 9 月 1 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9月1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

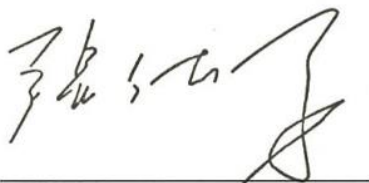




## 保荐机构董事长声明

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

中信证券股份有限公司

