



关于广州必贝特医药股份有限公司
首次公开发行股票并在科创板上市
的上市委会议意见落实函
之
回复报告

保荐人（主承销商）



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 2023 年 1 月 11 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的科创板上市委会议意见落实函》（以下简称“《落实函》”）已收悉，中信证券股份有限公司（以下简称“保荐人”）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人对落实函相关问题逐项进行了落实，现对《落实函》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（上会稿）中的相同。

二、本回复报告中的字体代表以下含义：

落实函所列问题	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）

一、请发行人说明对产品市场空间的测算是否谨慎合理，以及发行人与其他公司相关领域在研药品及引进药品相比具有的竞争优势和劣势。请保荐人发表明确核查意见。

【回复】

一、发行人的说明

(一) 对产品市场空间的测算是否谨慎合理

1、发行人核心产品适应症市场空间相关测算等情况

(1) BEBT-908

截至本回复报告出具日，国内外尚未有 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂获批准上市，国内也没有其它同类双靶点抑制剂临床在研。

1) BEBT-908 用于 r/r DLBCL

①适应症目标患者数量

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

BEBT-908 用于 r/r DLBCL 的目标患者人群预估情况如下：

年份	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E
中国 NHL 患病人数（万人）	56.58	58.91	61.09	63.23	65.32	67.35
NHL 一线治疗覆盖率	78.27%	79.05%	79.84%	80.64%	81.44%	82.26%
DLBCL 在 NHL 中的比例	41.00%	41.00%	41.00%	41.00%	41.00%	41.00%

复发/难治患者占比	48.28%	48.03%	47.79%	47.56%	47.41%	47.27%
二线治疗后进展率	49.24%	49.00%	48.75%	48.51%	48.41%	48.31%
接受三线治疗的 DLBCL 患者人数 (万人, 由上述各参数相乘所得)	4.32	4.49	4.66	4.82	5.01	5.19

数据来源：弗若斯特沙利文分析

②市场竞争情况

A、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

截至本回复报告出具日，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。

B、BEBT-908 可及性优于已获批药物，临床上使用的确定性较高

目前国内已获批用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的 2 款药物均为 CAR-T 疗法，CAR-T 疗法属于个性化治疗，制备流程繁琐，制备成本高昂，阿基仑赛注射液和瑞基奥仑赛注射液国内单次治疗费用分别为 120 万元和 129 万元，未纳入医保。其中，瑞基奥仑赛注射液于 2021 年 9 月获批，根据药明巨诺 2022 年的年报，截至 2022 年 12 月 31 日瑞基奥仑赛注射液完成 141 例患者的回输，2022 年销售额为 1.46 亿元。CAR-T 疗法由于治疗费用昂贵、治疗流程复杂、未纳入医保等因素，药物的可及性低，仍存在未被满足的疾病治疗需求。考虑到短期内 CAR-T 的生产成本难以显著下降，在近期获医保纳入仍存在很大挑战，CAR-T 疗法的广泛应用还需要一定的时间。BEBT-908 在药物可及性等方面，与 CAR-T 疗法相比更具优势。目前已有临床试验数据表明 BEBT-908 对于 r/r DLBCL 的疗效优异且安全性良好，且在既往经 CAR-T 治疗失败的患者中亦显示疗效，在 BEBT-908 的 II 期单臂关键性临床试验中，亦接受包括 CAR-T 治疗失败的患者入组。因此，即使患者先接受过 CAR-T 疗法治疗，也可成为 BEBT-908 的目标患者，BEBT-908 在临床上使用的确定性较高。

Polatuzumab vedotin (POLIVY, 一种抗体偶联药物 (Antibody Drug Conjugate, ADC)) 于 2023 年 1 月在国内获批联合苯达莫司汀和利妥昔单抗用于不适合接受造血干细胞移植的复发或难治性 DLBCL¹。Polatuzumab vedotin 于 2019 年 6 月被 FDA 批准与苯达莫司汀和利妥昔单抗联合用于治疗先前至少经 2 次治疗失败的或复发的 r/r DLBCL 患者, Polatuzumab vedotin 在国内一个疗程治疗费用约为 24.96 万元 (不包括联合用药苯达莫司汀和利妥昔单抗的治疗费用², 在美国一个疗程的治疗费用为 10.4 万美元)。该产品国内获批的适应症与 BEBT-908 的治疗线数不同, 且作用靶点和机制不同, 经该产品治疗进展或失败后亦可继续使用 BEBT-908 进行治疗。

C、BEBT-908 临床进展阶段较为领先

截至本回复报告出具日, 除 BEBT-908 外, 国内还有 8 款相同适应症即三线及以上治疗 r/r DLBCL 的新药处于 II 期临床阶段及以后阶段, 具体信息如下:

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

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态 ^{#1}	适应症	首次公示时间 ^{#2}
PI3K/HDAC	必贝特	BEBT-908	关键性 II 期	r/r DLBCL	2020/2/17
XPO1	德琪 (浙江) 医药	ATG-010	II 期	r/r DLBCL	2019/7/23
HDAC	徐诺药业	艾贝司他	II 期	r/r DLBCL	2019/8/8
KIT/VEGFR/ FGFR/PDGF R	正大天晴	盐酸安罗替尼胶囊	II 期	r/r DLBCL	2021/1/5
CD19	ADC Therapeutics/BSP Pharmaceuticals/Fisher Clinical Services/瓴路药业	Loncastuximab tesirine	II 期	r/r DLBCL	2021/7/22
CD20/PD-1	山东新时代药业	重组人源化抗 PD-1 单 克隆抗体注射液	II 期	r/r DLBCL	2021/10/12
ROR1	默沙东	MK-2140	II 期	r/r DLBCL	2022/6/24
HDAC	贵州百灵企业集团	注射用甲磺酸普依司他	II 期	r/r DLBCL	2022/9/27
EZH2	Patheon Inc/和记黄埔	Tazemetostat Hydrobromide	II 期	r/r DLBCL	2022/12/9

¹ POLIVY 于 2019 年 6 月被 FDA 批准与苯达莫司汀和利妥昔单抗联合用于治疗先前至少经 2 次治疗失败的或复发的 r/r DLBCL 患者, 2022 新版 NCCN Guideline 已推荐 POLIVY 联合苯达莫司汀和利妥昔单抗用于 r/r DLBCL 的二线治疗。国内最终获批的该适应症也为二线及以上, 非三线及以上, 国内获批的适应症与 BEBT-908 的治疗线数不同。

² 采用原研苯达莫司汀和原研利妥昔单抗的 2022 年中标价测算, 联合用药苯达莫司汀和利妥昔单抗国内一个疗程的治疗费用约为 10.15 万元, POLIVY 联合苯达莫司汀和利妥昔单抗国内一个疗程的治疗费用合计约为 35.11 万元。

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

注 2：首次公示时间指 CDE 公示临床试验日期。

相对于其余 8 款处于 II 期临床试验阶段相同适应症的新药，公司 BEBT-908 临床进展阶段较为领先，已于 2022 年 12 月提交 PRE-NDA 会议申请，预计 2023 年二季度提交 NDA，预计于 2024 年一季度获批上市，有望成为国内首个批准上市用于 r/r DLBCL 三线及以上治疗的小分子靶向创新药，以及全球首个于 r/r DLBCL 治疗领域获批的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂。

BEBT-908 是全球首创的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，是可用于治疗 r/r DLBCL 的全新机制药物，与已获批药物和在研药物相比属于不同作用机理的药物，即使患者先接受其它竞品药物的治疗³，在治疗无效或耐药后，可以更换 BEBT-908 继续治疗。因此，其它已获批药物和在研药物理论上不会对 BEBT-908 的市场空间和渗透率产生显著影响。

③峰值渗透率的依据和合理性

受市场竞争、商业化进展、定价等因素影响，目标患者中实际使用 BEBT-908 的患者数量主要取决于 BEBT-908 的市场渗透率。BEBT-908 是全球首创（First-in-Class）的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，截至本回复报告出具日，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，截至本回复报告出具日，中国已批准上市的 PI3K 抑制剂有石药集团引进的度维利塞胶囊（Duvelisib）和瓊黎药业的林普利塞片，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）和林普利塞片分别于 2022 年 3 月和 2022 年 11 月刚获批，销量、渗透率等具体数据难以从公开渠道查询。结合 BEBT-908 用于 r/r DLBCL 的市场竞争情况和优势，并参考：（1）首个上市新药一般能获得的渗透率（中国药促会抗肿瘤药物临床研究专业委员会发布的报告《2020 年度中国抗肿瘤新药临床研究评述》显示，全球范围内同一靶点药物，首个上市产品可以获得 45% 的市场份额，第二至第四个上市的产品分别可以获得 27.9%、14% 以及 11.3% 的市场份额；

³ 在 BEBT-908 的 II 期单臂关键性临床试验中，试验方案中排除了入组前曾接受任何持续性或间歇性的如 PI3K 抑制剂、mTOR 抑制剂或 HDAC 抑制剂等小分子靶向药物治疗的患者。临床阶段在研竞品中，徐诺药业的艾贝司他为 HDAC 抑制剂，根据公开的数据，其治疗 r/r DLBCL 的 ORR 为 31%（95%CI: 11%-59%），BEBT-908 治疗 r/r DLBCL 的疗效优于艾贝司他。

根据麦肯锡公司 2014 年发布的公开报告《Pharma's first-to-market advantage》，First-in-Class 药物可以获得高于市场平均的市场份额，平均市场份额为 40%），（2）国内市场对 First-in-Class 药物的峰值渗透率预测，如微芯生物的 HDAC 抑制剂西达本胺、迪哲医药用于治疗 PTCL 的 JAK1 特异性抑制剂、亚虹医药用于非肌层浸润性膀胱癌的 APL-1202 等，均在 30-40%。综上，保守预计 BEBT-908 治疗 r/r DLBCL 的峰值渗透率可达到 30%，具备合理性。

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

④定价策略及依据

公司 BEBT-908 上市后的初始定价（进入医保前）预计约为 30~35 万元/年，根据近年来医保谈判降幅水平，假设进入医保后降价幅度为 40~50%，则 BEBT-908 进入医保后的初始价格约为 15~21 万元/年，按照目前 IIb 期临床试验体现的中位 OS 的数据，预计进入医保后每名患者支付的平均治疗费用约为 11.0~15.4 万元。此进入医保后的价格与目前国内唯一获批上市的 HDAC 抑制剂西达本胺的医保支付价格根据治疗方案调整后的水平相当（13.38 万元/年），具备合理性。因此，对 BEBT-908 市场空间测算时，采用根据治疗方案调整后的西达本胺的医保支付价格水平 13.38 万元/年作为进入医保后的初始价格，进入医保前初始价格按照 30 万元/年，考虑中位 OS 后为 22 万元/患者进行测算。

⑤市场空间测算数据

对市场空间的测算逻辑如下：

年销售收入=目标适应症患者数量×产品在患者中的渗透率×患者人均花费。

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

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

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

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

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

①市场竞争情况

目前针对 r/r PTCL 尚无标准疗法，推荐的治疗方案包括使用已批准的 HDAC 抑制剂西达本胺和叶酸拮抗剂普拉曲沙注射液等单药治疗，或参加在研药物的临床试验。截至本回复报告出具日，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⁴。因此，即使患者先接受过西达本胺等的治疗，也可成为 BEBT-908 的目标患者。截至本回复报告出具日，除 BEBT-908 外，国内还有 6 款相同适应

⁴ BEBT-908 针对 r/r PTCL IIa 期临床试验早期数据显示 BEBT-908 对西达本胺耐药的患者有效。

症的新药也处于 II 期临床试验阶段。BEBT-908 针对 r/r PTCL 适应症预计于 2025 年获批上市。

截至本回复报告出具日，国内已获批用于三线及以上治疗 r/r FL、r/r CLL/SLL、r/r LPL/WM 和 r/r MZL 的药物共有 3 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）和**上海瓊黎药业的林普利塞片**，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），度维利塞胶囊和**林普利塞片**用于治疗以往至少经过两次系统性治疗的 r/r FL。截至本回复报告出具日，除 BEBT-908 外，国内还有 9 款相同适应症的新药处于 II 期临床及以后阶段。BEBT-908 是全球首创的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，是可用于治疗 r/r FL、r/r CLL/SLL、r/r LPL/WM 和 r/r MZL 的全新机制药物，与已获批药物和在研药物相比属于不同作用机理的药物，即使患者先接受其它竞品药物的治疗，在治疗无效或耐药后，可以更换 BEBT-908 继续治疗。BEBT-908 针对 r/r FL、r/r CLL/SLL、r/r LPL/WM 和 r/r MZL 适应症预计于 2025 年获批上市。

②峰值渗透率的依据和合理性

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

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

①市场竞争情况

截至本回复报告出具日，国内尚无获批用于三线及以上治疗 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌的药物。BEBT-908 是全球首创的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群有潜力

突破 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展无有效治疗药物的临床难题。截至**本回复报告出具日**，国内有 1 款相同适应症的新药临床进展快于 BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群，为默沙东制药处于 III 期临床试验阶段的 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗。BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌预计于 2025 年获批上市。

截至**本回复报告出具日**，国内尚无获批用于二线及以上治疗第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌的药物。BEBT-908 是全球首创的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，联合 BEBT-109 有潜力突破第三代 EGFR-TKI 耐药后无有效治疗药物的临床难题。截至**本回复报告出具日**，国内有 2 款相同适应症的新药临床进展快于 BEBT-908 联合 BEBT-109，为 **Cilag AG/Fisher Clinical Services/强生制药**处于 III 期临床试验阶段的 **Amivantamab 注射液**和**迪哲医药**处于 II 期临床试验阶段的 **DZD9008**。BEBT-908 联合 BEBT-109 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌预计于 2025 年获批上市。

②峰值渗透率的依据和合理性

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

(2) BEBT-209

1) BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌

①适应症目标患者数量

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

2027年一线治疗覆盖率约为92.1%，一线治疗后复发或难治患者占比约为56.7%，据此测算2027年接受二线治疗的HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数约为5.77万人。

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

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

数据来源：弗若斯特沙利文分析

②市场竞争情况

截至本回复报告出具日，国内已经批准上市的 CDK4/6 抗肿瘤抑制剂共有 4 款，分别是哌柏西利、阿贝西利、达尔西利和瑞波西利。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⁵。

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、达尔西利和瑞波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%）
瑞波西利	诺华制药	ORR 为 40.9% vs. 安慰剂 28.7%； 中位 PFS 为 20.5 月 vs. 安慰剂 12.8 个月；HR 0.593 (95%CI:0.480-0.732)	3 级及以上的不良事件主要包括中性粒细胞减少（53%），白细胞减少（26%），淋巴细胞减少（16%）和谷丙转氨酶升高（11%）

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

⁵ 哌柏西利 2018 年在国内获批的适应症为 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌，应与芳香化酶抑制剂联合使用作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗，为一线治疗；瑞波西利 2023 年在国内获批的适应症为 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌绝经前或围绝经期女性患者的初始内分泌治疗，为一线治疗。

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间隔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、哌柏西利在国内获批的适应症为一线治疗，此处数据为美国 FDA 批准其二线治疗适应症依据的⁶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.

5、瑞波西利在国内获批的适应症为一线治疗，此处数据来源为美国 FDA 批准其二线治疗适应症依据的 MONALEESA-3⁷研究的数据，2017 年美国 FDA 根据 MONALEESA-3 研究批准了瑞波西利联合氟维司群用于内分泌治疗失败疾病进展的 HR+/HER2-晚期或转移性绝经后女性患者或男性患者。数据来源为瑞波西利美国药物说明书（2022 年 10 月修订）。

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、达尔西利和瑞波西利。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、达尔西利和瑞波西利，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。

截至本回复报告出具日，除 BEBT-209 外，国内还有 7 款相同适应症的新药处于 III 期临床试验阶段。截至本回复报告出具日，4 款药物与 BEBT-209 同样处于受试者入组阶段，3 款药物尚未启动受试者入组。BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌预计于 2025 年获批上市。

③峰值渗透率的依据和合理性

根据中国药促会抗肿瘤药物临床研究专业委员会发布的报告《2020 年度中

⁶ 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。

⁷ MONALEESA-3 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照研究，726 例患者按 2:1 比例随机接受瑞波西利+氟维司群或安慰剂+氟维司群治疗。

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

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

④定价策略及依据

公司 BEBT-209 上市后参考相同靶点创新药的医保谈判价格水平，同时考虑到 BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌的竞争优势，BEBT-209 联合化疗用于晚期三阴性乳腺癌以及 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-晚期乳腺癌在适应症上的差异化特点（目前尚未有同类药物获批用于晚期三阴性乳腺癌或 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌），进入医保后的初始定价参考国内目前唯一纳入医保的 CDK4/6 抑制剂阿贝西利的医保支付价格水平，治疗费用为 20.15 万元/年。按照进入医保后降价幅度约为 40%的假设，进入医保前初始价格按照 33.58 万元/年进行测算。

⑤市场空间测算数据

结合 BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌的预计上市时间、

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

项目	BEBT-209 被纳入医保			BEBT-209 未被纳入医保
	乐观	中性	谨慎	
目标患者人数（万人）	5.77	5.77	5.77	5.77
预计 2027 年渗透率	7.5%	6.0%	4.5%	2.5%
预计 2027 年实际使用 BEBT-209 人数（万人） ^{注1}	0.22	0.17	0.13	0.07
预计 2027 年治疗费用（万元） ^{注1}	19.35	19.35	19.35	32.25
预计 2027 年销售规模（亿元）	4.19	3.35	2.51	2.33

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

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

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

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

关于 BEBT-209 联合 BEBT-908 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌的具体情况详见本题回复之“（一）对产品市场空间的测算是否谨慎合理”之“1、发行人核心产品适应症市场空间相关测算等情况”之“（1）BEBT-908”之“3）BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌、BEBT-908 联合 BEBT-109 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌”。

3) BEBT-209 联合化疗用于晚期三阴性乳腺癌

①市场竞争情况

截至本回复报告出具日，国内获批用于二线及以上治疗晚期三阴性乳腺癌的

药物共有 1 款，为注射用戈沙妥珠单抗。

截至本回复报告出具日，除 BEBT-209 外，国内还有 6 款相同适应症的新药处于 II 期临床试验阶段。BEBT-209 联合化疗用于晚期三阴性乳腺癌预计于 2027 年获批上市。

②峰值渗透率的依据和合理性

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

(3) BEBT-109

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

①适应症目标患者数量

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

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

年份	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E
晚期及早期复发的 NSCLC 患者人数（万人）	68.50	70.32	72.17	74.11	75.81	77.54
中国 EGFR 突变的 NSCLC 患者比例	40%	40%	40%	40%	40%	40%
EGFR 20 外显子插入突变比例	10.0%	10.0%	10.0%	10.0%	10.0%	10.0%

接受一线治疗的比例	90.23%	90.68%	91.14%	91.59%	91.87%	92.14%
一线治疗后进展率	78.13%	76.57%	75.04%	73.54%	72.80%	72.07%
接受二线治疗的 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者人数（万人，由上述各参数相乘所得）	1.93	1.95	1.97	2.00	2.03	2.06

数据来源：弗若斯特沙利文分析

②市场竞争情况

2023 年 1 月，武田制药的莫博赛替尼（Mobocertinib, TAK-788）在国内获批用于含铂化疗期间或之后进展且携带 EGFR 20 号外显子插入突变（20ins）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）。迪哲医药的 DZD-9008 也已于 2023 年 1 月在国内提交 NDA，用于既往接受过铂类化疗、携带表皮生长因子受体 20 号外显子插入（EGFR exon20ins）突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）。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，已于 2023 年 3 月向 CDE 提交单臂试验支持上市的关键试验前临床方面沟通交流申请，拟与 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，目前处于 CDE 审评中，预计于 2024 年提交 NDA，预计于 2025 年获批上市。

③峰值渗透率的依据和合理性

根据中国药促会抗肿瘤药物临床研究专业委员会发布的报告《2020 年度中国抗肿瘤新药临床研究评述》显示，全球范围内同一靶点药物，第二至第四个上市的产品分别可以获得 27.9%、14%以及 11.3%的市场份额。截至本回复报告出具日，武田制药的莫博赛替尼（TAK-788）和迪哲医药的 DZD-9008 分别于 2023 年 1 月在国内获批上市和提交 NDA。BEBT-109 是一种高活性的泛突变型 EGFR 抑制剂，结合 BEBT-109 用于 EGFR 20 外显子插入突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌的竞争情况，预计峰值渗透率可达到 15.0%，具备合理性。

结合 BEBT-109 能否纳入医保目录、发行人商业化进展等因素在乐观、中性、谨慎、悲观这四种情形下对 BEBT-109 的渗透率进行弹性预测。因此假设 BEBT-109 能够顺利纳入医保目录，且发行人商业化进展符合预期，预计 BEBT-109 的峰值渗透率可达到 15%，2027 年渗透率可达 9%，此情形作为中性假设情形。假设 BEBT-109 能够顺利纳入医保目录，若发行人商业化进展非常顺

利，BEBT-109 的峰值渗透率有望达到较高水平，在此乐观情形下，预测峰值渗透率可达到 18%，2027 年渗透率可达 10.5%。同时，若发行人商业化进展不如预期顺利，在此谨慎情形下，预测峰值渗透率为 12%，2027 年渗透率为 7.5%。此外，在发生概率很小的悲观情况下，若 BEBT-109 最终未被纳入医保目录，预计 BEBT-109 的峰值渗透率为 7%，2027 年渗透率为 4.0%。

④定价策略及依据

公司 BEBT-109 上市后参考相同靶点创新药的医保谈判价格水平，进入医保后的初始定价参考国内首个获批的第三代 EGFR-TKI 奥西替尼的医保支付价格水平，治疗费用为 18.62 万元/年。按照进入医保后降价幅度约为 40%的假设，进入医保前初始价格按照 31.03 万元/年进行测算。

⑤市场空间测算数据

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

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

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

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

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

关于 BEBT-109 联合 BEBT-908 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌的具体情况详见本题回复之“(一)对产品市场空间的测算是否谨慎合理”之“1、发行人核心产品适应症市场空间相关测算等情况”之“(1) BEBT-908”之“3) BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌、BEBT-908 联合 BEBT-109 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌”。

2、发行人市场空间测算数据来源的客观性、谨慎性和合理性分析

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

(1) BEBT-908

1) BEBT-908 用于 r/r DLBCL

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

			构, 具体情况同前所述。
	DLBCL 在 NHL 中的比例	Medicine ^{注3} 杂志刊登的学术文献、弗若斯特沙利文	Medicine 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前
	复发/难治患者占比	Blood ^{注4} 、中华血液学杂志 ^{注5} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对医生和专家的访谈	Blood、中华血液学杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前
	二线治疗后进展率		

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

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

注 3: Meng, J. , Chang, C. , Pan, H. , Zhu, F. , Xiao, Y. , & Liu, T. , et al. (2018). Epidemiologic characteristics of malignant lymphoma in hubei, china. Medicine, 2018. DOI: 10.1097/MD.00000000000012120.

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

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

2) BEBT-908 用于 r/r PTCL

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

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

注 2: 赵维莅, 蔡铭慈. 我如何诊断和治疗外周 T 细胞淋巴瘤[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40

(5): 363-367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.003.

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

①BEBT-908 用于 rr FL

项目	参数	数据来源/依据	客观性及合理性说明
目 标 患 者 人 数	中国 NHL 患病人数 (万人)	GLOBOCAN、GBD 数据库、National Cancer Registry (NCCR)、International Agency for Research on Cancer (IARC)、弗若斯特沙利文	同前 ^{注1}
	NHL 一线治疗覆盖率	63rd ASH Annual Meeting and Exposition、Journal of Clinical Oncology 杂志刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对重点医院专家的访谈	同前 ^{注1}
	FL 在 NHL 中的比例	GLOBOCAN、National Cancer Registry (NCCR)、International Agency for Research on Cancer (IARC)、WHO、弗若斯特沙利文	GLOBOCAN、NCCR、IARC、WHO 为公开的数据来源；其他同前
	一线治疗后进展率	中国淋巴瘤治疗指南 (2021 年版)、中国临床肿瘤学会 (CSCO) 淋巴瘤诊疗指南 (2022 年版)、Current Oncology ^{注2} 和 MAEDICA-a Journal of Clinical Medicine ^{注3} 刊登的学术文献	淋巴瘤治疗指南、Current Oncology 和 MAEDICA-a Journal of Clinical Medicine 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前
	二线治疗后进展率	Blood ^{注4} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	Blood 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前

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

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

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

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

②BEBT-908 用于 rr CLL/SLL

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

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

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

注 2：朱水清, 杜立哲, 陶立波, et al. 中国慢性淋巴细胞白血病患者年均经济负担分析[J]. 中国医疗保险, 2018, 122(11):64-70.

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

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

③BEBT-908 用于 rr LPL/WM

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

			有权威性和客观性； 其他同前
	二线治疗后进展率	Blood ^{注4} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	Blood 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性； 其他同前

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

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

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

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

④BEBT-908 用于 rr MZL

项目	参数	数据来源/依据	客观性及合理性说明
目标患者人数	中国 NHL 患病人数（万人）	GLOBOCAN、GBD 数据库、National Cancer Registry (NCCR)、International Agency for Research on Cancer (IARC)、弗若斯特沙利文	同前 ^{注1}
	NHL 一线治疗覆盖率	63rd ASH Annual Meeting and Exposition、Journal of Clinical Oncology 杂志刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对重点医院专家的访谈	同前 ^{注1}
	MZL 在 NHL 中的比例	GLOBOCAN、National Cancer Registry (NCCR)、International Agency for Research on Cancer (IARC)、WHO、中国临床肿瘤学会 (CSCO) 淋巴瘤诊疗指南 (2022 年版)、弗若斯特沙利文	GLOBOCAN、NCCR、IARC、WHO 为公开的数据来源；淋巴瘤诊疗指南属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前
	一线治疗后进展率	白血病·淋巴瘤 ^{注2} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	白血病·淋巴瘤杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前
	二线治疗后进展率	Blood ^{注3} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	Blood 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前

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

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

注 3：Frederick Lansigan, David Jacob Andorsky, et al. Completed Induction Phase Analysis of Magnify: Phase 3b Study of Lenalidomide + Rituximab (R 2) Followed By

Maintenance in Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. Blood 2021; 138 (Supplement 1): 812. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-145640>.

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

项目	参数	数据来源/依据	客观性及合理性说明
目标患者人数	晚期及早期复发的 HR+/HER2-乳腺癌总患者人数 (万人)	GLOBOCAN (全球癌症流行病学的数据库)、National Cancer Registry (NCCR, 中国肿瘤登记平台)、International Agency for Research on Cancer (IARC, 国际癌症研究中心)、Journal of the National Cancer Institute ^{注1} 和 Lancet Public Health ^{注2} 刊登的学术文献、《中国临床肿瘤学会-乳腺癌诊疗指南 2020》、弗若斯特沙利文对重点医院专家的访谈	GLOBOCAN、NCCR、IARC 为公开的数据来源; Journal of the National Cancer Institute 和 Lancet Public Health 杂志刊登的学术文献、乳腺癌诊疗指南属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前
	接受一线治疗率	BMC Cancer ^{注3} 和 The Oncologist ^{注4} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	BMC Cancer 和 The Oncologist 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前
	复发或难治患者占比	Cancer Cell ^{注5} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	Cancer Cell 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前
	二线治疗后进展率	吉林大学学报 (医学版) ^{注5} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	吉林大学学报 (医学版) 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前

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

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

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

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

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

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

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

项目	参数	数据来源/依据	客观性及合理性说明
目 标 患 者 人 数	晚期及早期复发的 NSCLC 患者人数 (万人)	GLOBOCAN (全球癌症流行病学的数据库)、National Cancer Registry (NCCR, 中国肿瘤登记平台)、International Agency for Research on Cancer (IARC, 国际癌症研究中心)、中国肺癌杂志 ^{注1} 和 Annals of Oncology ^{注2} 刊登的学术文献、《I-III B 期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗指南 (2021 版)》、弗若斯特沙利文对重点医院专家的访谈	GLOBOCAN、NCCR、IARC 为公开的数据来源; 中国肺癌杂志和 Annals of Oncology 杂志刊登的学术文献、治疗指南属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前
	中国 EGFR 突变的 NSCLC 患者比例	中国肿瘤临床 ^{注3} 和肿瘤研究与临床 ^{注4} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	中国肿瘤临床、肿瘤研究与临床杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前
	接受一线治疗的比例	Journal of Thoracic Oncology ^{注5} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	Journal of Thoracic Oncology 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前
	一线治疗使用 EGFR-TKI 的比例	CSCO-NSCLC 指南、弗若斯特沙利文	CSCO-NSCLC 指南属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前
	一线治疗中使用第一/二代 EGFR-TKI 的比例	CSCO, NCCN-NSCLC 指南、弗若斯特沙利文	CSCO, NCCN-NSCLC 指南属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前
	一线中使用第一/二代 EGFR-TKI 患者中 T790M 突变耐药比例	中国肺癌杂志 ^{注6} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文	中国肺癌杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前
	二线治疗中第三代 EGFR-TKI 治疗后耐药比例	Nature Cancer ^{注7} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文	Nature Cancer 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前
	一线治疗使用第三代 EGFR-TKI 耐药比例	American Journal of Cancer Research ^{注8} 、Translational Cancer Research ^{注9} 和 British Journal of Cancer ^{注10} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	American Journal of Cancer Research、Translational Cancer Research 和 British Journal of Cancer 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2) BEBT-209

1) BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌

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

			其他同前
	复发或难治患者占比	Cancer Cell ^{注5} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	Cancer Cell 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前

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

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

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

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

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

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

关于 BEBT-209 联合 BEBT-908 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌的具体情况详见本题回复之“（一）对产品市场空间的测算是否谨慎合理”之“2、发行人市场空间测算数据来源的客观性、谨慎性和合理性分析”之“（1）BEBT-908”之“4）BEBT-908 联合 BEBT-209 和依西美坦或氟维司群用于 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌”。

(3) BEBT-209 联合化疗用于晚期三阴性乳腺癌

项目	参数	数据来源/依据	客观性及合理性说明
目标患者人数	晚期及早期复发的三阴性乳腺癌总患者人数（万人）	GLOBOCAN（全球癌症流行病学的数据库）、National Cancer Registry（NCCR，中国肿瘤登记平台）、International Agency for Research on Cancer（IARC，国际癌症研究中心）、新医学 ^{注1} 和 Lancet Public Health ^{注2} 刊登的学术文献、《中国进展期乳腺癌共识指南	GLOBOCAN、NCCR、IARC 为公开的数据来源；新医学和 Lancet Public Health 杂志刊登的学术文献、乳腺癌共识指南属于公开渠道专业文件，具有权威性和客观性；其他同前

		(CABC 2015)》、弗若斯特沙利文对专家的访谈	
接受一线治疗率		BMC Cancer ^{注3} 和The Oncologist ^{注4} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	BMC Cancer 和 The Oncologist 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前
一线治疗后进展率		中国现代药物应用 ^{注5} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	中国现代药物应用杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件, 具有权威性和客观性; 其他同前

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

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

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

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

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

(3) BEBT-109

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

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

项目	参数	数据来源/依据	客观性及合理性说明
		(IARC)、Journal of Thoracic Oncology ^{注5} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文	Journal of Thoracic Oncology 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件,具有权威性和客观性; 其他同前
	接受一线治疗的比例	Journal of Thoracic Oncology ^{注6} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	Journal of Thoracic Oncology 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件,具有权威性和客观性; 其他同前
	一线治疗后进展率	中国肺癌杂志 ^{注7} 和 JAMA Oncology ^{注8} 刊登的学术文献、弗若斯特沙利文对专家的访谈	中国肺癌杂志和 JAMA Oncology 杂志刊登的学术文献属于公开渠道专业文件,具有权威性和客观性; 其他同前

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

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

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

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

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

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

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

注 8: Caicun Z, Suresh S R,Tae M K, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion–PositiveMetastatic Non–Small Cell Lung Cancer[J]. JAMA Oncology. 2021 Dec; 7(12): e214761.

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

关于 BEBT-109 联合 BEBT-908 用于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期非小细胞肺癌的具体情况详见本题回复之“（一）对产品市场空间的测算是否谨慎合理”之“2、发行人市场空间测算数据来源的客观性、谨慎性和合理性分析”之“（1）

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

综上，发行人针对产品市场空间的测算选取的预测数据主要来自于国内外知名医疗行业数据库、专业学术杂志、诊疗指南、国际知名咨询公司等，具备客观性、谨慎性和合理性，对市场空间的测算数据谨慎合理。

3、同行业上市公司产品市场空间测算情况

根据同行业（拟）上市公司的公开信息披露文件，同行业（拟）上市公司产品市场空间测算情况如下：

序号	公司	产品	产品类型	适应症	预测年份	峰值渗透率	峰值销售额（亿元）
1	迪哲医药 (688192.SH)	DZD4205	JAK1 抑制剂	复发难治性 PTCL	2030 年	30% (保守)	11.39
						40% (乐观)	15.19
		DZD9008	EGFR 抑制剂	既往接受过铂类化疗、携带 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	2030 年	30% (保守)	12.24
						40% (乐观)	16.32
2	亚虹医药 (688176.SH)	APL-1202	MetAP2 抑制剂	化疗灌注复发的中、高危非肌层浸润性膀胱癌 NMIBC（二线治疗）	2030 年	40% (中性)	17.74
				未经治疗的中危 NMIBC（一线治疗）	2030 年	40% (中性)	19.20
3	首药控股 (688197.SH)	SY-707、SY-3505	ALK 抑制剂	ALK 阳性非小细胞肺癌	2030 年	35% (中性)	24.29
4	益方生物 (688382.SH)	BPI-D0316	第三代 EGFR 抑制剂	既往使用 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的晚期非小细胞肺癌（二线治疗）	2024 年	-	17.23
5	韬略生物（科创板在审）	克耐替尼	EGFR/BTK 双靶点抑制剂	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	2030 年	22.3%-26.0% (中性)	17.3

发行人核心产品与上表中同行业上市公司迪哲医药的产品存在适应症相同的情况，发行人 BEBT-908 用于 r/r PTCL 预计 2030 年峰值销售规模为 11.11 亿元，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预

计 2030 年峰值销售规模为 5.45 亿，系发行人根据核心产品的竞争情况、特点等进行的合理预计。

同行业（拟）上市公司在产品类型、适应症等方面存在差异，预计峰值销售额在 11.39 亿-24.29 亿之间，发行人核心产品的市场空间测算方法和规模符合同行业惯例和公司产品情况。

（二）发行人与其他公司相关领域在研药品及引进药品相比具有的竞争优势和劣势。

1、BEBT-908 用于 r/r DLBCL

（1）竞争优势

1) BEBT-908 可及性优于已获批药物，临床上使用的确定性较高

截至本回复报告出具日，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，目前国内已获批用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的 2 款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。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。其中，瑞基奥仑赛注射液于 2021 年 9 月获批，根据药明巨诺 2022 年的年报，2022 年瑞基奥仑赛注射液销售额为 1.46 亿元，截至 2022 年 12 月 31 日瑞基奥仑赛注射液完成了 141 例患者的回输。CAR-T 疗法由于治疗费用昂贵、治疗流程复杂、未纳入医保等因素，药物的可及性低，仍存在未被满足的疾病治疗需求。考虑到短期内 CAR-T 的生产成本难以显著下降，在近期获医保纳入仍存在很大挑战，CAR-T 疗法的广泛应用还需要一定的时间。BEBT-908 在药物可及性等方面，与 CAR-T 疗法相比更具优势。

目前已有临床试验数据表明 BEBT-908 对于 r/r DLBCL 的疗效优异且安全性良好，且在既往经 CAR-T 治疗失败的患者中亦显示疗效，在 BEBT-908 的 II 期单臂关键性临床试验中，亦接受包括 CAR-T 治疗失败的患者入组。因此，即使患者先接受过 CAR-T 疗法治疗，也可成为 BEBT-908 的目标患者。

Polatuzumab vedotin (POLIVY, 一种抗体偶联药物 (Antibody Drug Conjugate,

ADC)) 于 2023 年 1 月在国内获批联合苯达莫司汀和利妥昔单抗用于不适合接受造血干细胞移植的复发或难治性 DLBCL⁸。Polatumumab vedotin 于 2019 年 6 月被 FDA 批准与苯达莫司汀和利妥昔单抗联合用于治疗先前至少经 2 次治疗失败的或复发的 r/r DLBCL 患者，Polatumumab vedotin 在国内一个疗程治疗费用约为 24.96 万元（不包括联合用药苯达莫司汀和利妥昔单抗的治疗费用⁹，在美国一个疗程的治疗费用为 10.4 万美元）。该产品国内获批的适应症与 BEBT-908 的治疗线数不同，且作用靶点和机制不同，经该产品治疗进展或失败后亦可继续使用 BEBT-908 进行治疗。

BEBT-908 是全球首创的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂，是可用于治疗 r/r DLBCL 的全新机制药物，与已获批药物和在研药物相比属于不同作用机理的药物，即使患者先接受其它竞品药物的治疗，在治疗无效或耐药后，可以更换 BEBT-908 继续治疗，BEBT-908 在临床上使用的确定性较高。

2) BEBT-908 临床进展阶段较为领先，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

截至本回复报告出具日，除 BEBT-908 外，国内还有 8 款相同适应症即三线及以上治疗 r/r DLBCL 的新药处于 II 期临床阶段及以后阶段，具体信息如下：

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

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态 ^{#1}	适应症	首次公示时间 ^{#2}
PI3K/HDAC	必贝特	BEBT-908	关键性 II 期	r/r DLBCL	2020/2/17
XPO1	德琪（浙江）医药	ATG-010	II 期	r/r DLBCL	2019/7/23
HDAC	徐诺药业	艾贝司他	II 期	r/r DLBCL	2019/8/8
KIT/VEGFR/FGFR/PDGFR	正大天晴	盐酸安罗替尼胶囊	II 期	r/r DLBCL	2021/1/5
CD19	ADC Therapeutics/BSP Pharmaceuticals/Fisher Clinical Services/瓴路药业	Loncastuximab tesirine	II 期	r/r DLBCL	2021/7/22

⁸ POLIVY 于 2019 年 6 月被 FDA 批准与苯达莫司汀和利妥昔单抗联合用于治疗先前至少经 2 次治疗失败的或复发的 r/r DLBCL 患者，2022 新版 NCCN Guideline 已推荐 POLIVY 联合苯达莫司汀和利妥昔单抗用于 r/r DLBCL 的二线治疗。国内最终获批的该适应症也为二线及以上，非三线及以上，国内获批的适应症与 BEBT-908 的治疗线数不同。

⁹ 采用原研苯达莫司汀和原研利妥昔单抗的 2022 年中标价测算，联合用药苯达莫司汀和利妥昔单抗国内一个疗程的治疗费用约为 10.15 万元，POLIVY 联合苯达莫司汀和利妥昔单抗国内一个疗程的治疗费用合计约为 35.11 万元。

靶点	公司	药物名称	中国最高研发状态 ^{注1}	适应症	首次公示时间 ^{注2}
CD20/PD-1	山东新时代药业	重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体注射液	II 期	r/r DLBCL	2021/10/12
ROR1	默沙东	MK-2140	II 期	r/r DLBCL	2022/6/24
HDAC	贵州百灵企业集团	注射用甲磺酸普依司他	II 期	r/r DLBCL	2022/9/27
EZH2	Patheon Inc/和记黄埔	Tazemetostat Hydrobromide	II 期	r/r DLBCL	2022-12-09

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

注 2：首次公示时间指 CDE 公示临床试验日期。

相对于其余 8 款处于 II 期临床试验阶段相同适应症的新药，公司 BEBT-908 临床进展阶段较为领先，目前已获得的 BEBT-908 针对 r/r DLBCL 的 IIb 期试验疗效数据初步结果显示 ORR 满足 CDE 关于附条件批准上市要求的“ORR 的 95% 置信区间下限高于 20%”，主要终点已达到 CDE 关于附条件批准上市的要求，BEBT-908 已于 2022 年 12 月提交 PRE-NDA 会议申请，预计 2023 年二季度提交 NDA，预计于 2024 年一季度获批上市，有望成为国内首个批准上市用于 r/r DLBCL 三线及以上治疗的小分子靶向创新药，以及全球首个于 r/r DLBCL 治疗领域获批的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂。

(2) 竞争劣势

BEBT-908 为注射给药，在患者用药便利性方面不如口服给药。截至本回复报告出具日，国内尚无获批的三线及以上治疗 r/r DLBCL 的口服给药药物，国外已获批用于三线及以上治疗 r/r DLBCL 的药物中 Selinexor (XPOVIO，一种核输出抑制剂) 为口服给药。

2、BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌

(1) 竞争优势

1) 公司 BEBT-209 的创新性

BEBT-209 是公司自主研发的一种 CDK4 高选择性的 CDK4/6 抑制剂，区别于已上市的 CDK4/6 抗肿瘤抑制剂，BEBT-209 通过化合物结构设计提高 CDK4 的选择性、降低 CDK6 抑制活性，有望减少因 CDK6 活性抑制而导致的血液系统和免疫抑制毒性，同时通过增加化合物最大吸收和人体暴露量，在保障安全性

的前提下达到更好的抗肿瘤活性，这一特点使得 BEBT-209 有望在临床上更加安全有效。与发行人 CDK4 高选择性的设计理念一致，辉瑞（哌柏西利为辉瑞所开发）正在美国进行 CDK4 抑制剂 PF-07220060 的 I 期临床试验。

2) 公司 BEBT-209 与已上市的 CDK4/6 抑制剂相比具备竞争优势

截至本回复报告出具日，国内已经批准上市的 CDK4/6 抗肿瘤抑制剂共有 4 款，分别是哌柏西利、阿贝西利、达尔西利和瑞波西利。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¹⁰。

BEBT-209 与已上市的哌柏西利、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%）
瑞波西利	诺华制药	ORR 为 40.9% vs. 安慰剂 28.7%； 中位 PFS 为 20.5 月 vs. 安慰剂 12.8 个月；HR 0.593（95%CI:0.480-0.732）	3 级及以上的不良反应主要包括中性粒细胞减少（53%），白细胞减少（26%），淋巴细胞减少（16%）和谷丙转氨酶升高（11%）

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间隔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、哌柏西利在国内获批的适应症为一线治疗，此处数据为美国 FDA 批准其二线治疗适应症依据¹¹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，

¹⁰ 哌柏西利 2018 年在国内获批的适应症为 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌，应与芳香化酶抑制剂联合使用作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗，为一线治疗；瑞波西利 2023 年在国内获批的适应症为 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌绝经前或围绝经期女性患者的初始内分泌治疗，为一线治疗。

¹¹ 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。

<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 Dapiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial. Nature Medicine.

5、瑞波西利在国内获批的适应症为一线治疗，此处数据来源为美国 FDA 批准其二线治疗适应症依据的 MONALEESA-3¹²研究的数据，2017 年美国 FDA 根据 MONALEESA-3 研究批准了瑞波西利联合氟维司群用于内分泌治疗失败疾病进展的 HR+/HER2-晚期或转移性绝经后女性患者或男性患者。数据来源为瑞波西利美国药物说明书（2022 年 10 月修订）。

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、达尔西利和瑞波西利。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、达尔西利和瑞波西利，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。

除 BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌外，BEBT-209 适应症方面也具备差异化特点：

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 α 水平正常化和芳香化酶水平升高，从而抑制 ER+肿瘤生长和恢复激素敏感性的作用，逆转内分泌治疗的耐药。PI3K 抑制剂和 CDK4/6 抑制剂的结合将协同抑制 Rb 磷酸化和 mTORC1 活性，克服原发性和继发性耐药，可导致 PIK3CA 突变异种移植瘤的肿瘤消退，HDAC 抑制剂

¹²MONALEESA-3 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照研究，共入组 726 例，按 2:1 比例随机接受瑞波西利+氟维司群或安慰剂+氟维司群治疗。

通过下调雌激素非依赖性生长因子信号通路来恢复内分泌的敏感性，提高 CDK4/6 抑制剂在 CDK4/6 抑制剂耐药细胞中的疗效。

基于 BEBT-908 分子作用机制及 BEBT-209 的优势，以及两者协同治疗作用机制的分析，公司启动联合用药开发，通过两者协同作用，有望突破 CDK4/6 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，全球没有获批用于治疗三阴乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂。三阴性乳腺癌占有乳腺癌的 15%-20%，侵袭性强，预后差。BEBT-209 联合化疗治疗晚期三阴性乳腺癌的 II 期临床试验已于 2023 年 4 月启动。临床前研究表明，CDK4/6 抑制剂在化疗前用药，使正常细胞在化疗过程中处于短暂 G1 静止状态，维持免疫细胞功能，增强免疫反应，同时主动保护造血干细胞（HSPC），防止化疗导致的骨髓抑制，可能减轻化疗造成的毒性，增强化疗的抗肿瘤疗效。CDK4/6 抑制剂曲拉西利联合化疗的 II 期临床结果表明，可显著改善转移性三阴性乳腺癌（mTNBC）患者的总生存率(OS)，提高的客观缓解率(ORR)，获得更长的 PFS。

综上，截至本回复报告出具日，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，没有获批用于治疗三阴乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂，BEBT-209 的适应症具备差异化特点。

（2）竞争劣势

1) BEBT-209 联合氟维司群用于 HR+/HER2-晚期乳腺癌未来上市后可能面临较为激烈的市场竞争

截至本回复报告出具日，国内获批用于二线及以上治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的药物已有 2 款，为阿贝西利和达尔西利。除 BEBT-209 外，国内还有 7 款相同适应症的新药处于 III 期临床试验阶段。截至本回复报告出具日，4 款药物与 BEBT-209 同样处于受试者入组阶段，3 款药物尚未启动受试者入组。BEBT-209 未来上市后可能面临较为激烈的市场竞争。

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

（1）竞争优势

1) 公司 BEBT-109 的创新性

BEBT-109 是公司自主研发的一种高活性的泛突变型 EGFR 抑制剂，区别于全球首个上市的第三代 EGFR 抑制剂奥希替尼，BEBT-109 通过增加体内最大血药浓度 (C_{max})，适当缩短共价结合不可逆 EGFR 抑制剂的半衰期，并克服奥希替尼代谢产物抑制野生型 EGFR 的缺陷，在安全性较高的前提下加大药物剂量和暴露量提升产品的有效性。临床前及临床研究显示 BEBT-109 不仅对 EGFR 常见突变和 T790M 耐药突变具有高抑制活性，还对 EGFR 20 外显子插入突变等稀有突变具有高抑制活性。

除 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外，BEBT-109 适应症方面也具备差异化特点：

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，对奥希替尼等已上市 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- β -1 诱导的细胞内皮细胞转化 (EMT)。

基于 BEBT-109 的优势和 BEBT-908 分子作用机制，以及两者协同治疗作用机制的分析，公司启动联合用药开发，通过两者协同作用，有望突破第三代 EGFR-TKI 耐药后无有效治疗药物的临床难题。

截至本回复报告出具日，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 的适应症具备差异化特点。

(2) 竞争劣势

1) BEBT-109 研发进展与竞品相比相对较慢

2023 年 1 月，武田制药的莫博赛替尼（Mobocertinib, TAK-788）在国内获批用于含铂化疗期间或之后进展且携带 EGFR 20 号外显子插入突变（20ins）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）。迪哲医药的 DZD-9008 也已于 2023 年 1 月在国内提交 NDA，用于既往接受过铂类化疗、携带表皮生长因子受体 20 号外显子插入（EGFR exon20ins）突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）。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，已于 2023 年 3 月向 CDE 提交单臂试验支持上市的关键试验前临床方面沟通交流申请，拟与 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，目前处于 CDE 审评中，预计于 2024 年提交 NDA，预计于 2025 年获批上市，BEBT-109 研发进展与竞品相比相对较慢。

二、中介机构的核查

（一）核查程序

1、查阅了行业研究报告、学术文章、行业研究机构弗若斯特沙利文提供的研究报告等，了解核心产品已上市和在研竞争产品的情况；

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，以及临床前和临床试验数据等；

3、访谈了发行人高级管理人员、研发负责人等，了解核心产品未来的研发计划、市场定价策略、商业化等，了解核心产品的竞争优势、劣势和差异化特点；

4、查阅了同行业（拟）上市公司的公开信息披露文件，了解同行业（拟）上市公司产品市场空间测算的方法和结果；

4、复核了发行人测算市场空间的数据模型、数据来源及过程结果。

（二）核查意见

经核查，保荐人认为：

发行人市场空间测算的数据主要来自于国内外知名医疗行业数据库、专业学术杂志、诊疗指南、国际知名咨询公司等，具备客观性、谨慎性和合理性，对市

场空间的测算数据谨慎合理。发行人核心产品 BEBT-908、BEBT-209、BEBT-109 等具备市场竞争力。

（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的上市委员会意见落实函之回复报告》之盖章页）

广州必贝特医药股份有限公司



2023年5月22日

发行人董事长声明

本人已认真阅读广州必贝特医药股份有限公司本次上市委会议意见落实函回复报告的全部内容，确认上市委会议意见落实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

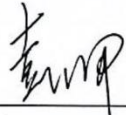
(钱长庚)



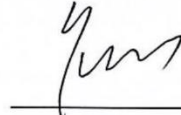
2023年5月22日

（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的上市委会议意见落实函之回复报告》之盖章页）

保荐代表人：



彭浏用



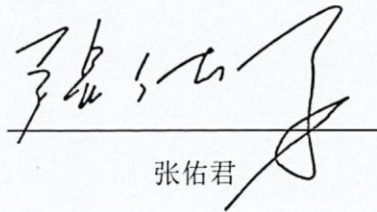
熊志兵



保荐人董事长声明

本人已认真阅读广州必贝特医药股份有限公司本次上市委员会会议意见落实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，上市委员会会议意见落实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：

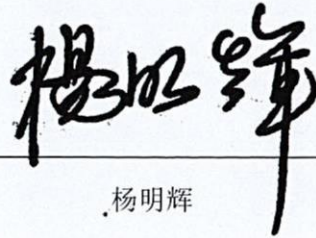

张佑君



保荐人总经理声明

本人已认真阅读广州必贝特医药股份有限公司本次上市委员会意见落实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，上市委员会意见落实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。

总经理：


杨明辉

