



关于上海科州药物股份有限公司
公开发行股票并在北交所上市申请文件的
审核问询函的回复

保荐机构（主承销商）



二〇二六年四月

北京证券交易所：

贵所于 2026 年 1 月 29 日出具的《关于上海科州药物股份有限公司公开发行股票并在北交所上市申请文件的审核问询函》（以下简称“审核问询函”）已收悉。上海科州药物股份有限公司（以下简称“科州药物”“公司”或“发行人”）、中信建投证券股份有限公司（以下简称“中信建投证券”或“保荐机构”）会同上海市锦天城律师事务所（以下简称“发行人律师”）、立信会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等中介机构对审核问询函进行认真讨论、核查与落实，需要相关中介机构核查并发表意见的问题，已由各中介机构分别出具核查意见，涉及到招股说明书及其他相关文件需要改动部分，已按照审核问询函的要求进行修改。公司及中信建投证券对审核问询函回复如下，请予审核。

如无特别说明，本审核问询函回复中的简称与《上海科州药物股份有限公司招股说明书》（以下简称“招股说明书”）中的简称具有相同含义。本审核问询函回复中所列总计数尾数可能因四舍五入原因而与相关单项数据直接计算得出的结果有所不同。

本审核问询函回复中的字体说明如下：

审核问询函所列问题	黑体（不加粗）
对审核问询函问题的回复	宋体（不加粗）
对招股说明书内容的引用	楷体（不加粗）
对《招股说明书》等申报文件的修改或补充披露部分	楷体（加粗）

目 录

一、基本情况	3
问题 1.实际控制人控制权稳定性.....	3
二、业务与技术	23
问题 2. HL-085 黑色素瘤适应症的 III 期临床实验及商业化进展情况	23
问题 3. HL-085 其他适应症的研发进展及商业化前景	36
问题 4.其他在研管线产品的研发及商业化风险.....	76
问题 5.持续经营能力及未来业绩相关的前瞻性信息披露充分性.....	81
三、公司治理与独立性	99
问题 6.关于财务内控规范性.....	99
四、财务会计信息与管理层分析	107
问题 7.研发费用核算准确性及内控有效性.....	107
问题 8.股权激励具体情况及会计核算合规性.....	151
问题 9.销售模式及收入确认合规性.....	170
问题 10.市场推广模式及销售费用真实完整性.....	185
五、募集资金运用及其他事项	204
问题 11.募投项目必要性、合理性.....	204
问题 12.其他问题.....	229
六、补充说明	267

一、基本情况

问题 1.实际控制人控制权稳定性

根据申请文件：（1）HONGQI TIAN 直接持有公司 17.05%的股份，为发行人控股股东，通过上海昶学持有公司 6.72%的股份，合计控制公司 23.77%的股份，为公司的实际控制人。（2）发行人股权较为分散，除实际控制人外，Decheng KeChow 持股超过 10%且其实际控制人曾实际控制发行人股东德佳诚誉，且发行人多名股东间存在关联关系。

请发行人：（1）结合公司章程、股东大会（股东大会出席会议情况、表决过程、审议结果、董事背景提名和任命等）、董事会（重大决策的提议和表决过程等）、发行人经营管理的实际情况，公司管理层的任职背景、其他股东委派董事情况，说明发行人实际控制人的认定依据是否充分。（2）结合公司主要股东加入的时间、背景、持股比例变动趋势、参与发行人经营管理情况和股东间的关联关系、本次发行后持股比例变化等，说明公司其他主要股东是否存在控制发行人的可能性，发行人控制权是否稳定。（3）结合发行人本次发行前后股权结构，补充说明实际控制人持股比例较低对发行人控制权稳定性及公司治理有效性的影响，以及维持控制权稳定的措施或安排。

请保荐机构及发行人律师核查上述事项并发表明确意见。

回复：

一、结合公司章程、股东大会（股东大会出席会议情况、表决过程、审议结果、董事背景提名和任命等）、董事会（重大决策的提议和表决过程等）、发行人经营管理的实际情况，公司管理层的任职背景、其他股东委派董事情况，说明发行人实际控制人的认定依据是否充分

（一）公司章程关于公司经营管理、决策机制的规定

发行人现行有效的公司章程对发行人的经营管理、决策机制进行了约定，其具体内容及执行情况如下：

事项	《公司章程》规定	实际执行情况
股东会的	第四十条、股东会是公司的权力机构，依法行使下列职	HONGQI TIAN 直

事项	《公司章程》规定	实际执行情况
<p>职权、决议程序</p>	<p>权：（一）选举和更换非由职工代表担任的董事，决定有关董事的报酬事项；</p> <p>（二）审议批准董事会的报告；</p> <p>（三）审议批准公司的利润分配方案和弥补亏损方案；</p> <p>（四）对公司增加或者减少注册资本作出决议；</p> <p>（五）对发行公司债券作出决议；</p> <p>（六）对公司合并、分立、解散、清算或者变更公司形式作出决议；</p> <p>（七）修改《公司章程》；</p> <p>（八）对公司聘用、解聘会计师事务所作出决议；</p> <p>（九）审议批准《公司章程》规定的提供担保、提供财务资助、交易事项；</p> <p>（十）审议公司在一年内购买、出售重大资产，涉及资产总额或者成交金额超过公司最近一期经审计总资产30%的事项；</p> <p>（十一）审议批准变更募集资金用途事项；</p> <p>（十二）审议批准公司与关联人发生的交易（公司提供担保除外）金额超过3,000万元且占公司最近一期经审计总资产绝对值5%以上，或者占公司最近一期经审计总资产30%以上的交易；</p> <p>（十三）审议股权激励计划和员工持股计划；</p> <p>（十四）根据《公司章程》审议批准收购本公司股份方案；</p> <p>（十五）审议法律、行政法规、部门规章、规范性文件、交易所、全国股转公司相关规则或者《公司章程》规定应当由公司股东会决定的其他事项。</p> <p>股东会授权董事会或其他机构和个人代为行使其他职权的，应当符合法律、行政法规、部门规章、规范性文件及其他相关规定中规定的授权原则，并明确授权的具体内容。</p> <p>公司因增加或者减少注册资本而导致公司注册资本总额变更的，在公司股东会审议通过同意增加或者减少注册资本决议后，可以通过决议授权公司董事会具体办理公司注册资本的变更登记手续。</p> <p>第七十八条、股东会决议分为普通决议和特别决议。股东会作出普通决议，应当由出席股东会的股东（包括股东代理人）所持表决权的过半数通过。</p> <p>股东会作出特别决议，应当由出席股东会的股东（包括股东代理人）所持表决权的三分之二以上通过。</p>	<p>接持有公司 17.0530% 的股份,通过上海昶学间接控制公司 6.7212% 的股份,合计控制公司 23.7742% 的股份和表决权,远高于公司其他股东所持股份,能够对股东会决议产生重大影响</p>
<p>董事候选人的提名</p>	<p>第八十五条、非职工代表出任的董事候选人名单以提案的方式提请股东会表决。董事会应当向股东会提供候选董事的简历和基本情况。董事提名的方式和程序：</p> <p>（一）在《公司章程》规定的人数范围内，按照拟选任</p>	<p>HONGQI TIAN 具有董事候选人的提名权</p>

事项	《公司章程》规定	实际执行情况
	<p>的人数，由董事会、单独或合并持有公司 1%以上股份的股东提出除由职工代表担任的董事外的非独立董事候选人；</p> <p>（二）在《公司章程》规定的人数范围内，按照拟选任的人数，由董事会、单独或者合并持有公司已发行股份 1%以上的股东提出独立董事候选人；</p> <p>（三）董事会对董事候选人的资格审查通过后，确定与拟选任董事人数等额的董事候选人，以提案的方式提交股东会选举，独立董事与非独立董事分开进行选举。职工代表担任的董事由职工通过职工代表大会、职工大会或者其他形式民主选举产生后直接进入董事会。</p>	
<p>董事会的组成、职权、决议程序</p>	<p>第一百零九条、公司董事会由 11 名董事组成，其中独立董事 4 名。</p> <p>第一百一十条、董事会行使下列职权：</p> <p>（一）召集股东会会议，并向股东会报告工作；</p> <p>（二）执行股东会的决议；</p> <p>（三）决定公司的经营计划和投资方案；</p> <p>（四）制订公司的利润分配方案和弥补亏损方案；</p> <p>（五）制订公司增加或者减少注册资本、发行债券或其他证券及上市方案；</p> <p>（六）拟订本公司重大收购、回购公司股票或者合并、分立、解散及变更公司形式的方案；</p> <p>（七）在股东会授权范围内，决定公司对外投资、收购出售资产、资产抵押、对外担保事项、委托理财、关联交易等事项；</p> <p>（八）决定公司内部管理机构的设置；</p> <p>（九）决定聘任或者解聘公司总经理及其报酬事项；并根据总经理的提名，聘任或者解聘财务负责人、董事会秘书等高级管理人员及其报酬事项；</p> <p>（十）制订公司的基本管理制度；</p> <p>（十一）制订《公司章程》的修改方案；</p> <p>（十二）管理公司信息披露等事项；</p> <p>（十三）向股东会提请聘请或者更换为公司审计的会计师事务所；</p> <p>（十四）听取公司总经理的工作汇报并检查总经理的工作；</p> <p>（十五）审议除需由股东会批准以外的担保事项；</p> <p>（十六）对公司因《公司章程》第二十一条第一款第（三）项、第（五）项、第（六）项规定的情形收购本公司股份进行审议，并应经三分之二以上董事出席的董事会会议决议；</p> <p>（十七）法律、行政法规、部门规章或者《公司章程》授予的其他职权。</p>	<p>发行人董事会共有 7 名非独立董事，除 3 名由非自然人股东提名董事外，其他 4 名非独立董事（HONGQI TIAN、黄功超、程瑛、王蕊）均由 HONGQI TIAN 提名；HONGQI TIAN 能够对董事会产生重要影响</p>

事项	《公司章程》规定	实际执行情况
	<p>公司章程对董事会职权的限制不的对抗善意相对人。</p> <p>第一百二十一条、董事会会议应有过半数的董事出席时方可举行。董事会作出决议，必须经全体董事的过半数通过。董事会决议的表决，实行 1 人 1 票。</p>	
董事长的职权	<p>第一百一十四条、董事会设董事长 1 人，董事长由董事会以全体董事的过半数选举产生和罢免。</p> <p>第一百一十五条、董事长行使下列职权： （一）主持股东会和召集、主持董事会会议； （二）督促、检查董事会决议的执行； （三）行使法定代表人的职权； （四）董事会授予的其他职权。</p>	HONGQI TIAN 担任董事长，履行董事长职责
高级管理人员的设置及职权	<p>第一百四十条、公司设总经理 1 名，由董事会聘任或者解聘。</p> <p>公司设财务负责人 1 名，董事会秘书 1 名，由董事会聘任或者解聘。</p> <p>公司总经理、董事会秘书、财务负责人为公司高级管理人员。</p> <p>第一百四十四条、总经理对董事会负责，行使下列职权： （一）主持公司的生产经营管理工作，组织实施董事会决议，并向董事会报告工作； （二）组织实施公司年度经营计划和投资方案； （三）拟订公司内部管理机构设置方案； （四）拟订公司的基本管理制度； （五）制定公司的具体规章； （六）提请董事会聘任或者解聘公司财务负责人； （七）决定聘任或者解聘除应由董事会聘任或者解聘以外的负责管理人员； （八）《公司章程》和公司董事会授予的其他职权。</p>	HONGQI TIAN 担任总经理，掌握着公司的经营管理的决策权，负责公司的实际运营，一直主导公司研发、临床研究以及历次融资等重大事项的决策和执行

综上所述，根据现行公司章程对公司治理及决策机制的约定及实际执行情况，HONGQI TIAN 能够对公司股东会、董事会产生重大影响，其作为董事长及总经理，掌握着公司的经营管理的决策权，负责公司的实际运营，对发行人有重大影响。

（二）股东会出席会议情况、表决过程、审议结果、董事背景提名和任命等

1、股东会召开情况

自发行人设立起至 2025 年 12 月 31 日，发行人共召开 8 次股东会，具体情

况如下：

会议名称	召开时间	参会股东/ 持股比例	HONGQI TIAN 及其 一致行动人 上海昶学	表决过程	审议 结果
成立大会暨 2024 年第一 次临时股东会	2024-07-12	32 位（100%）	均出席	与会股东（有表决权） 对审议议案全部同意	通过
2024 年第二 次临时股东会	2024-12-03	32 位（100%）	均出席	与会股东（有表决权） 对审议议案全部同意	通过
2025 年第一 次临时股东会	2025-01-06	31 位（100%）	均出席	与会股东（有表决权） 对审议议案全部同意	通过
2024 年年度 股东会	2025-05-09	31 位（100%）	均出席	与会股东（有表决权） 对审议议案全部同意	通过
2025 年第二 次临时股东会	2025-05-20	31 位（100%）	均出席	与会股东（有表决权） 对审议议案全部同意	通过
2025 年第三 次临时股东会	2025-09-12	31 位（100%）	均出席	与会股东（有表决权） 对审议议案全部同意	通过
2025 年第四 次临时股东会	2025-10-31	31 位（100%）	均出席	与会股东（有表决权） 对审议议案全部同意	通过
2025 年第五 次临时股东会	2025-11-24	36 位 （99.9998%）	均出席	与会股东（有表决权） 对审议议案全部同意	通过

如上表所述，发行人自设立以来至 2025 年 12 月 31 日，历次股东会审议的议案均为通过，表决结果经与会有表决权的股东全票审议通过，不存在与实际控制人 HONGQI TIAN 意见不一致的情形。HONGQI TIAN 直接持有公司 17.0530% 的股份，通过上海昶学间接控制公司 6.7212% 的股份，合计控制公司 23.7742% 的股份和表决权，为公司的第一大股东。报告期内，除 HONGQI TIAN 外，发行人其他股东持股比例较低且较为分散，与 HONGQI TIAN 的持股比例相差较大，因此 HONGQI TIAN 能够对发行人股东会产生重要影响。

2、董事背景提名和任命

自 2022 年 1 月 1 日至今，董事会组成人员及其提名和任命情况如下：

时间	董事会组成人员	背景、提名、任命情况
2022 年 1 月至 2023 年 10 月	HONGQI TIAN、陈飞、程瑛、 QIANG XU	HONGQI TIAN 委派程瑛，其为公司 员工；投资机构委派 QIANG XU、 陈飞，其非公司员工，为外部董事
2023 年 10 月至 2024 年 3 月	HONGQI TIAN、陈飞、程瑛、 QIANG XU、王蕊、黄功超、俞佳	HONGQI TIAN 委派程瑛、王蕊、

时间	董事会组成人员	背景、提名、任命情况
	妮	黄功超，其均为公司员工；投资机构委派 QIANG XU、陈飞、俞佳妮，其非公司员工，为外部董事
2024年3月至 2024年7月	HONGQI TIAN、徐聪、程瑛、 QIANG XU、王蕊、黄功超、俞佳 妮	投资机构委派董事陈飞变更为徐聪
2024年7月至 2025年10月	HONGQI TIAN、徐聪、程瑛、 QIANG XU、王蕊、黄功超、俞佳 妮	科州有限整体变更为股份有限公司后，为完善公司治理结构选举第一届董事会成员，董事会成员未发生变动
2025年10月至 今	HONGQI TIAN、程瑛、QIANG XU、 徐聪、俞佳妮、王蕊、黄功超、陈 军、ZHOU JOE XIN HUA、陈杰、 戴欣苗	为完善公司治理结构，新增独立董事陈军、ZHOU JOE XIN HUA、陈杰、戴欣苗

如上表所述，2022年1月至2025年10月，公司未设独立董事，董事会成员中，HONGQI TIAN 及其委派或提名的董事占半数或过半数。2025年10月至今，为完善公司治理结构，董事会成员人数调至十一人，其中独立董事四人，非独立董事七人，非独立董事中三人是投资机构委派或提名的外部董事，其余非独立董事均由 HONGQI TIAN 委派或提名。因此，HONGQI TIAN 对董事的提名及任命具有重大影响。

（三）董事会重大决策的提议和表决过程

自发行人设立至2025年12月31日，发行人共召开11次董事会，除第一届董事会第一次、第二次会议由全体董事提案，其他历次董事会会议均由董事长 HONGQI TIAN 提出议案、并由其召集和主持，表决结果均为通过。前述历次董事会所审议的议案中，除需 HONGQI TIAN 回避表决的情形外，审议结果均与 HONGQI TIAN 的表决意见一致。HONGQI TIAN 能够对公司董事会的决策产生重大影响。

（四）发行人经营管理的实际情况

自2015年3月李秀英将其所代持公司股权还原至 HONGQI TIAN 后，HONGQI TIAN 一直担任公司的董事长及法定代表人。在公司治理方面，HONGQI TIAN 行使主持股东会和召集、主持董事会会议、主持公司的日常经营

管理等工作职权。在日常经营方面，HONGQI TIAN 掌握公司经营管理的决策权，负责公司的实际运营，主导公司研发、临床研究以及历次融资等重大事项的决策和执行。在人员任命方面，发行人其他高级管理人员均由 HONGQI TIAN 提名。综上，HONGQI TIAN 能够实际控制公司的日常经营管理决策。

（五）公司管理层的任职背景

发行人的高级管理人员具体情况如下：

姓名	职务	简历
HONGQI TIAN	董事长，总经理	男，1967 年出生，美国国籍，拥有中国境内永久居留权，有机化学博士。1990 年至 1993 年，在化学工业部感光化工研究院担任助理工程师；1993 年至 1998 年，在中国科学院上海有机化学研究所攻读并取得博士学位；1998 年至 2001 年，美国科罗拉多州立大学化学系博士后；2001 年至 2009 年，任职于美国艾瑞（Array）生物医药公司；2009 年至 2018 年，在天津滨江担任执行董事；2015 年至 2021 年，在放射所担任研究员；2014 年至今，在公司担任董事长，2024 年至今担任公司总经理。
李扬	董事会秘书	女，1983 年出生，无境外永久居留权，硕士学历。2009 年至 2017 年，在中国移动通信集团广东有限公司深圳分公司担任市场策划主管/产品经理；2017 年至 2019 年，在科罗拉多大学博尔德分校攻读 MBA；2019 年至今在公司担任行政负责人；2024 年至今在公司担任董事会秘书。
赵艳萍	财务负责人	女，1985 年出生，无境外永久居留权，本科学历。2008 年至 2010 年，在天津宝地农业科技发展有限公司担任会计；2010 年至 2016 年，在格林比特（天津）生物信息技术有限公司担任总账会计；2016 年至 2017 年，在凡高（天津）家畜设备贸易有限公司担任财务经理；2018 年至 2020 年，在天津狮桥国际物流有限公司担任成本税务总管；2020 年至今在公司担任会计；2025 年至今在公司担任财务负责人。

公司管理层均由 HONGQI TIAN 提名并经董事会决议聘任。以 HONGQI TIAN 为领导的公司管理层实际主导公司日常经营管理决策。

（六）其他股东委派董事情况

其他股东委派或提名董事的具体情形详见本问题回复之“一/（二）/2、董事背景提名和任命”所述。

（七）说明发行人实际控制人的认定依据是否充分

根据《北京证券交易所向不特定合格投资者公开发行股票并上市业务规则适用指引第1号》的相关规定，在确定公司控制权归属时，应当本着实质重于形式的原则，尊重企业实际情况，以发行人自身认定为主，由发行人股东予以确认。

根据公司章程以及公司股东会（股东出席会议情况、表决过程、审议结果、董事提名和任命等）、董事会（重大决策的提议和表决过程等）及发行人经营管理的实际运作情况，HONGQI TIAN 能够对公司股东会、董事会的决策产生重大影响，并实际控制公司的日常经营管理；对发行人董事、高级管理人员的提名及任免产生重大影响，可以实际控制科州药物。

根据 Decheng KeChow 及德佳诚誉、LAV Link 及上海礼安出具的《关于不谋求控制权的承诺函》，主要股东 Decheng KeChow 及德佳诚誉、LAV Link 及上海礼安均认可 HONGQI TIAN 为科州药物的实际控制人。

此外，自 2015 年 3 月李秀英将其所代持公司股权还原至 HONGQI TIAN 后，HONGQI TIAN 始终作为公司第一大股东。截至本回复出具日，公司股权结构较为分散，HONGQI TIAN 合计控制公司 23.77% 的股份，与第二大股东持股比例存在较大差异。

综上所述，发行人实际控制人认定的依据充分。

二、结合公司主要股东加入的时间、背景、持股比例变动趋势、参与发行人经营管理情况和股东间的关联关系、本次发行后持股比例变化等，说明公司其他主要股东是否存在控制发行人的可能性，发行人控制权是否稳定

截至本回复出具日，除 HONGQI TIAN 及其控制的上海昶学外，公司其他主要股东（当前或历史上直接持股 5% 以上）为：Decheng KeChow、德佳诚誉、M31 Navigator、招盈创投、LAV Link、上海礼安。

（一）公司主要股东加入的时间、背景、持股比例变动趋势、参与发行人经营管理情况和股东间的关联关系

股东名称	入股时间	入股背景	持股比例变动趋势	股东间的关联关系
Decheng KeChow	2019年10月	因看好公司发展,以增资入股的方式对公司投资	<p>A. 2019年10月,科州有限第六次增资,注册资本由2,692.337096万元增加至3,971.197157万元,新增注册资本1,278.860061万元,其中新股东Decheng KeChow认缴5,396,515.86元新增注册资本,持股比例为13.59%;</p> <p>B. 2022年12月,科州有限第七次增资,Decheng KeChow持股数量不变,持股比例下降至13.32%;</p> <p>C. 2023年11月,科州有限第八次增资,Decheng KeChow持股数量不变,持股比例下降至11.86%;</p> <p>D. 2024年2月,科州有限第九次增资,Decheng KeChow持股数量不变,持股比例下降至11.77%;</p> <p>E. 2025年1月,公司股改后第一次增资,Decheng KeChow持股数量不变,持股比例下降至11.56%;</p> <p>F. 2025年5月,科州药物在全国股转系统挂牌同时定向发行,Decheng KeChow持股数量不变,持股比例下降至11.29%</p>	Decheng KeChow的实际控制人为Xiangmin Cui,Xiangmin Cui曾经实际控制德佳诚誉;德佳诚誉于2024年6月完成其基金管理人执行事务合伙人于市场监督管理局的变更,并于2025年6月在中国证券投资基金业协会完成其基金管理人实际控制人变更,德佳诚誉的实际控制人已变更为童晓航;基于上述等情况,根据审慎性原则,Decheng KeChow、德佳诚誉存在关联关系
德佳诚誉	2019年10月	因看好公司发展,以增资入股的方式对公司投资	<p>A. 2019年10月,科州有限第六次增资,注册资本由2,692.337096万元增加至3,971.197157万元,新增注册资本1,278.860061万元,其中新股东德佳诚誉认缴2,545,878.45元新增注册资本,持股比例为6.41%;</p> <p>B. 2022年12月,科州有限第七次增资,德佳诚誉持股数量不变,持股比例下降至6.29%;</p> <p>C. 2023年11月,科州有限第八次增资,德佳诚誉持股数量不变,持股比例下降至5.60%;</p> <p>D. 2024年2月,科州有限第九次增资,德佳诚誉持股数量不变,持股比例下降至5.55%;</p> <p>E. 2025年1月,公司股改后第一次增资,德佳诚誉持股数量不变,持股比例下降至5.45%;</p> <p>F. 2025年5月,科州药物在全国股转系统挂牌同时定向发行,德</p>	

股东名称	入股时间	入股背景	持股比例变动趋势	股东间的关联关系
			佳诚誉持股数量不变，持股比例下降至 5.32%	
M31 Navigator	2020 年 9 月	因看好公司发展，以受让股权的方式成为股东	<p>A. 2020 年 9 月，M31 Navigator 受让元生创投所持科州有限 2.41% 的股权、烟台建信所持科州有限 6.01% 的股权，成为科州有限股东，持股比例为 8.42%；</p> <p>B. 2022 年 12 月，科州有限第七次增资，M31 Navigator 持股数量不变，持股比例下降至 8.25%；</p> <p>C. 2023 年 11 月，科州有限第八次增资，M31 Navigator 持股数量不变，持股比例下降至 7.35%；</p> <p>D. 2024 年 2 月，科州有限第九次增资，M31 Navigator 持股数量不变，持股比例下降至 7.29%；</p> <p>E. 2025 年 1 月，公司股改后第一次增资，M31 Navigator 持股数量不变，持股比例下降至 7.16%；</p> <p>F. 2025 年 5 月，科州药物在全国股转系统挂牌同时定向发行，M31 Navigator 持股数量不变，持股比例下降至 6.99%</p>	-
招盈创投	2022 年 1 月、2022 年 12 月	因看好公司发展，以受让股权方式及债转股方式成为股东	<p>A. 2022 年 1 月，招盈创投受让重大专项基金所持科州有限 4.55% 的股权，成为科州有限股东，持股比例为 4.55%；</p> <p>B. 2022 年 12 月，科州有限第七次增资，注册资本由 39,711,971.57 元增加至 40,506,211.75 元，新增注册资本 794,240.18 元，其中招盈创投认缴 397,120.09 元新增注册资本，持股比例上升至 5.44%；</p> <p>C. 2023 年 11 月，科州有限第八次增资，招盈创投持股数量不变，持股比例下降至 4.84%；</p> <p>D. 2024 年 2 月，科州有限第九次增资，招盈创投持股数量不变，持股比例下降至 4.80%；</p> <p>E. 2025 年 1 月，公司股改后第一次增资，招盈创投持股数量不变，持股比例下降至 4.72%；</p> <p>F. 2025 年 5 月，科州药物在全国股转系统挂牌同时定向发行，招盈创投持股数量不变，持股比例下降至 4.61%</p>	-

股东名称	入股时间	入股背景	持股比例变动趋势	股东间的关联关系
LAV Link	2014年10月	因看好公司发展, 对公司投资, 以增资入股的方式对公司投资	<p>A. 2014年10月, 科州有限第三次增资, 注册资本由1,255万元增加至1,719.1781万元, 新增注册资本464.1781万元, 其中新股东LAV Link 认缴343.8356万元新增注册资本, 持股比例为20%;</p> <p>B. 2016年1月, 科州有限第四次增资, LAV Link 持股数量不变, 持股比例下降至15%;</p> <p>C. 2018年6月, 科州有限第五次增资, LAV Link 持股数量不变, 持股比例下降至12.77%;</p> <p>D. 2019年10月, 科州有限第六次增资, LAV Link 持股数量不变, 持股比例下降至8.66%;</p> <p>E. 2022年12月, 科州有限第七次增资, LAV Link 持股数量不变, 持股比例下降至8.49%;</p> <p>F. 2023年11月, 科州有限第八次增资, LAV Link 持股数量不变, 持股比例下降至7.56%;</p> <p>G. 2024年2月, 科州有限第九次增资, LAV Link 持股数量不变, 持股比例下降至7.50%;</p> <p>H. 2024年9月, 公司股改后第一次股份转让, LAV Link 将其所持公司0.13%的股份转让给荷塘创投, 持股比例下降至7.37%;</p> <p>I. 2025年1月, 公司股改后第一次增资, LAV Link 持股数量不变, 持股比例下降至7.24%;</p> <p>J. 2025年5月, 科州药物在全国股转系统挂牌同时定向发行, LAV Link 持股数量不变, 持股比例下降至7.07%;</p> <p>K. 科州药物在全国股转系统挂牌期间, LAV Link 通过大宗交易将其所持公司2.62%的股份对外转让, 持股比例下降至4.45%</p>	上海礼安的实际控制人为陈飞, LAV Link 的实际控制人为 Yi Shi, 陈飞和 Yi Shi 均为礼来亚洲基金管理合伙人
上海礼安	2014年7月	因看好公司发展, 以增资入股的方式对公司投资	<p>A. 2014年7月, 科州有限第一次增资, 注册资本由55万元增加至73万元, 新增注册资本18万元由新股东上海礼安认缴, 持股比例为24.66%;</p> <p>B. 2014年7月, 科州有限第二次增资, 以资本公积转增的形式新</p>	

股东名称	入股时间	入股背景	持股比例变动趋势	股东间的关联关系
			<p>增注册资本，注册资本由 73 万元增加至 1,255 万元，上海礼安认缴注册资本增加至 3,094,516.25 元，持股比例不变；</p> <p>C. 2014 年 10 月，科州有限第三次增资，上海礼安持股数量不变，持股比例下降至 18%；</p> <p>D. 2016 年 1 月，科州有限第四次增资，上海礼安持股数量不变，持股比例下降至 13.5%；</p> <p>E. 2018 年 6 月，科州有限第五次增资，上海礼安持股数量不变，持股比例下降至 11.49%；</p> <p>F. 2019 年 10 月，科州有限第六次增资，上海礼安持股数量不变，持股比例下降至 7.79%；</p> <p>G. 2022 年 12 月，科州有限第七次增资，上海礼安持股数量不变，持股比例下降至 7.64%；</p> <p>H. 2023 年 11 月，科州有限第八次增资，上海礼安持股数量不变，持股比例下降至 6.80%；</p> <p>I. 2024 年 2 月，科州有限第九次增资，上海礼安持股数量不变，持股比例下降至 6.75%；</p> <p>J. 2024 年 9 月，公司股改后第一次股份转让，上海礼安将其所持公司 0.12% 的股份转让给荷塘创投，持股比例下降至 6.63%；</p> <p>K. 2025 年 1 月，公司股改后第一次增资，上海礼安持股数量不变，持股比例下降至 6.51%；</p> <p>L. 2025 年 5 月，科州药物在全国股转系统挂牌同时定向发行，上海礼安持股数量不变，持股比例下降至 6.36%；</p> <p>科州药物在全国股转系统挂牌期间，上海礼安通过集合竞价、大宗交易将其所持公司 2.36% 的股份对外转让，持股比例下降至 4.00%</p>	

注：截至本回复出具日，LAV Link、上海礼安持股比例已降至 5% 以下。鉴于其曾经持股比例较高且存在委派/提名董事情形，故将其列为“主要股东”。

如上表所述，除 HONGQI TIAN 及其控制的上海昶学外，其他主要股东作为市场化投资机构，看好公司发展，成为公司股东，系公司财务投资人。其他主要股东自首次加入公司后，其持股比例整体上在后续轮次的融资中被稀释，不存在持续上升、可能造成控制权变动的趋势。

截至本回复出具日，公司管理层均由 HONGQI TIAN 提名并经董事会决议聘任，发行人日常经营管理均由以 HONGQI TIAN 为领导的公司管理层实际主导决策，除部分机构股东存在委派/提名董事的情形外，公司其他主要股东均按照《公司法》《公司章程》等规定依法出席股东会并行使表决权等相关股东权利，未参与发行人日常经营管理。

Decheng KeChow、德佳诚誉、LAV Link、上海礼安之间的关联关系并非出于谋求科州药物实际控制权而形成的，根据 Decheng KeChow 及德佳诚誉、LAV Link 及上海礼安出具的《关于不谋求控制权的承诺函》，“1、本企业认可 HONGQI TIAN 在科州药物的实际控制人地位；2、本企业及本企业关联方未对科州药物实际控制，并未控制科州药物的股东会、董事会、监事会及高级管理人员，本企业确认本企业未曾通过任何途径取得或试图取得科州药物的控制权，影响实际控制人地位，或者利用持股地位干预科州药物正常生产经营活动；3、自本承诺函出具之日起至科州药物首次公开发行股票并上市之日起 36 个月内，本企业及本企业关联方不会以所持有的科州药物股份单独或与其他方共同谋求科州药物的实际控制权，亦不会以委托、征集投票权、协议、联合其他股东以及其他任何方式单独或与其他方共同谋求科州药物的实际控制权；4、本企业及科州药物的其他股东不存在一致行动协议或其他特殊安排。”

综上所述，公司其他主要股东控制发行人的可能性较小，发行人控制权变动风险较低。

（二）本次发行后持股比例变化

本次发行前，发行人总股本为 4,781.5028 万股。根据招股说明书，公司拟向不特定合格投资者公开发行股票不超过 8,438,000 股（含本数）；公司及主承销商可以根据具体发行情况择机采用超额配售选择权，采用超额配售选择权发行的股票数量不得超过本次发行股票数量的 15%，即不超过 1,265,700 股（含本数）。

按本次公开发行 9,703,700 股（全额行使本次股票发行的超额配售选择权的情况）计算，本次公开发行前后公司股本结构变动如下：

序号	股东姓名/名称	本次发行前		本次发行后	
		持股数量（万股）	持股比例（%）	持股数量（万股）	持股比例（%）
1	HONGQI TIAN	815.3917	17.0530	815.3917	14.1761
2	Decheng KeChow	539.6516	11.2862	539.6516	9.3822
3	M31 Navigator	334.2846	6.9912	334.2846	5.8118
4	上海昶学	321.3752	6.7212	321.3752	5.5873
5	德佳诚誉	254.5878	5.3244	254.5878	4.4262
6	招盈创投	220.2210	4.6057	220.2210	3.8287
7	LAV Link	212.7033	4.4485	212.7033	3.6980
8	上海礼安	191.4287	4.0035	191.4287	3.3281
9	和悦谷雨	132.3688	2.7684	132.3688	2.3013
10	中信建投投资	118.9382	2.4875	118.9382	2.0678
11	启明融科	117.6536	2.4606	117.6536	2.0455
12	德同合心	112.7145	2.3573	112.7145	1.9596
13	深创投	111.9182	2.3406	111.9182	1.9458
14	荷塘创投	110.8691	2.3187	110.8691	1.9275
15	珠海夏尔巴	108.6033	2.2713	108.6033	1.8881
16	东吴创新资本	104.3300	2.1819	104.3300	1.8138
17	光谷华岭	95.5099	1.9975	95.5099	1.6605
18	张江燧锋	90.9414	1.9019	90.9414	1.5811
19	浦东基金	90.9414	1.9019	90.9414	1.5811
20	万容红土	76.0260	1.5900	76.0260	1.3218
21	ForesightVisionary	72.4022	1.5142	72.4022	1.2588
22	启明融盈	63.3519	1.3249	63.3519	1.1014
23	台州仲达	56.3573	1.1787	56.3573	0.9798
24	英飞海正	56.3573	1.1787	56.3573	0.9798
25	高邮红土	41.1577	0.8608	41.1577	0.7156
26	苏信君诺	39.7120	0.8305	39.7120	0.6904
27	东方汇昇	37.5715	0.7858	37.5715	0.6532
28	赣州润信	33.9700	0.7104	33.9700	0.5906
29	赣州国惠润信	33.9700	0.7104	33.9700	0.5906

序号	股东姓名/名称	本次发行前		本次发行后	
		持股数量(万股)	持股比例(%)	持股数量(万股)	持股比例(%)
30	南京润信	33.9700	0.7104	33.9700	0.5906
31	上海汉国	31.1668	0.6518	31.1668	0.5419
32	天禾大健康	28.1786	0.5893	28.1786	0.4899
33	常州中关村	18.7858	0.3929	18.7858	0.3266
34	万联广生	18.7858	0.3929	18.7858	0.3266
35	北京中关村	18.7857	0.3929	18.7857	0.3266
36	天泽瑞发	18.7857	0.3929	18.7857	0.3266
37	开源证券	17.0154	0.3559	17.0154	0.2958
38	通过集合竞价交易取得公司股份股东	0.7208	0.0151	0.7208	0.0125
39	公众股东(公开发行部分)	0.0000	0.0000	970.3700	16.8705
合计		4,781.5028	100.0000	5,751.8728	100.0000

如上表所述，若本次拟发行的 970.37 万股（全额行使本次股票发行的超额配售选择权的情况）股份全部发行完毕，HONGQI TIAN 将直接持有公司 14.18% 的股份，并通过上海昶学合计控制公司 19.76% 的表决权，持股比例存在一定程度的下降。鉴于发行人其他主要股东所持股权较为分散，且持股比例亦被同步稀释，因此，HONGQI TIAN 仍为科州药物第一大股东且与其他主要股东持股比例存在较大差距。

（三）说明公司其他主要股东是否存在控制发行人的可能性，发行人控制权是否稳定

HONGQI TIAN 和上海昶学分别为公司第一大、第四大股东。公司第二大股东 Decheng KeChow 持有公司 11.29% 的股份，并与第五大股东德佳诚誉存在关联关系，德佳诚誉持有公司 5.32% 的股份；第三大股东 M31 Navigator 持有公司 6.99% 的股份，并与公司其他股东不存在关联关系；第六大股东招盈创投持有公司 4.61% 的股份，并与公司其他股东不存在关联关系；第七大股东 LAV Link 持有公司 4.45% 的股份，并与第八大股东上海礼安存在关联关系，上海礼安持有公司 4.00% 的股份。Decheng KeChow 及德佳诚誉、LAV Link 及上海礼安为市场化投资机构，系公司财务投资人，并已出具《关于不谋求控制权的承诺函》，“1、

本企业认可 HONGQI TIAN 在科州药物的实际控制人地位；2、本企业及本企业关联方未对科州药物实际控制，并未控制科州药物的股东会、董事会、监事会及高级管理人员，本企业确认本企业未曾通过任何途径取得或试图取得科州药物的控制权，影响实际控制人地位，或者利用持股地位干预科州药物正常生产经营活动；3、自本承诺函出具之日起至科州药物首次公开发行股票并上市之日起 36 个月内，本企业及本企业关联方不会以所持有的科州药物股份单独或与其他方共同谋求科州药物的实际控制权，亦不会以委托、征集投票权、协议、联合其他股东以及其他任何方式单独或与其他方共同谋求科州药物的实际控制权；4、本企业与科州药物的其他股东不存在一致行动协议或其他特殊安排。”

如本题回复之“二、结合公司主要股东加入的时间、背景、持股比例变动趋势、参与发行人经营管理情况和股东间的关联关系、本次发行后持股比例变化等，说明公司其他主要股东是否存在控制发行人的可能性，发行人控制权是否稳定”所述，除 HONGQI TIAN 和上海昶学外，公司主要股东作为市场化投资机构，看好公司发展，系公司财务投资人；在加入公司后，其持股比例整体上在后续轮次的融资中被稀释，不存在持续上升、可能造成控制权变动的趋势；虽部分主要股东存在关联关系，但并非出于谋求科州药物实际控制权而形成的；此外，根据公司其他主要股东 Decheng KeChow 及德佳诚誉、LAV Link 及上海礼安出具的《关于不谋求控制权的承诺函》，主要股东 Decheng KeChow 及德佳诚誉、LAV Link 及上海礼安均认可 HONGQI TIAN 在科州药物的实际控制人地位，不谋求科州药物的实际控制权；鉴于发行人主要股东所持股权较为分散，本次发行后其持股比例亦被同步稀释，HONGQI TIAN 仍为公司第一大股东。

综上，公司其他主要股东控制发行人的可能性较小，发行人控制权变动风险较低。

三、结合发行人本次发行前后股权结构，补充说明实际控制人持股比例较低对发行人控制权稳定性及公司治理有效性的影响，以及维持控制权稳定的措施或安排

（一）实际控制人持股比例较低对发行人控制权稳定性及公司治理有效性的影响

如前所述，发行后 HONGQI TIAN 持股比例存在一定程度的下降。鉴于发行人其他主要股东所持股权较为分散，且持股比例亦被同步稀释，HONGQI TIAN 仍为科州药物第一大股东且与其他主要股东持股比例存在较大差距。本次发行预计不会对发行人控制权稳定性及公司治理有效性造成重大不利影响。

如前所述，HONGQI TIAN 能够对公司股东会、董事会的决策产生重大影响，并实际控制公司的日常经营管理。除 HONGQI TIAN 和上海昶学外，公司的其他主要股东均为专业投资机构，入股背景均是看好公司发展；其持股比例整体上在后续轮次的融资中被稀释或退出，不存在持续上升、可能造成控制权变动的趋势；均认可 HONGQI TIAN 在科州药物的实际控制人地位，不谋求科州药物的实际控制权。

综上所述，发行人实际控制人持股比例较低不会对发行人控制权稳定及公司治理有效性产生不利影响。

（二）维持控制权稳定的措施或安排

为进一步维护发行人控制权稳定性和公司治理有效性，发行人控股股东、实际控制人 HONGQI TIAN、其他主要股东出具了如下承诺：

主体	承诺类型	承诺内容
控股股东、实际控制人 HONGQI TIAN	关于股份锁定的承诺	1、自公司股票在北京证券交易所上市之日起 12 个月内，本人不转让或者委托他人代为管理本人在本次发行上市前直接或间接持有的公司股份，也不由公司回购该部分股份。若因公司进行派息、送股、权益分派等导致本人持有的公司股份发生变化的，本人仍将遵守上述承诺。 2、公司上市时如未盈利，在实现盈利前，本人自公司股票上市之日起 2 个完整会计年度内不减持本次发行上市前直接或间接持有的公司股份；在公司实现盈利后，本人可自当年年度报告披露后次日起减持本次发行上市前直接或间接持有的公司股份，但应当遵守《公司法》《证券法》《上市公司股东减持股份管理暂行办法》《北京证券交易所股票上市规则》《北京证券交易所上市公司持续监管指引第 8 号——股份减持》《北京证券交易所向不特定合格投资者公

		<p>开发行股票并上市业务规则适用指引第 1 号》以及届时适用的法律、法规、规范性文件、政策及证券监管机构的要求。</p> <p>3、本人承诺在锁定期限届满后，如减持所持有的公司股份，将通过合法方式实施，并履行信息披露义务。本人所持公司股票在锁定期满后 24 个月内减持的，其减持价格不低于发行价（指本次发行的发行价格，如公司股票发生除权除息事项的，则按照相关规定作除权除息处理，下同）。公司上市后 6 个月内如公司股票连续 20 个交易日的收盘价均低于发行价，或者上市后 6 个月期末收盘价低于发行价，则本人直接或间接持有的公司股份锁定期自动延长 6 个月。</p> <p>4、本人在担任公司董事、高级管理人员期间，每年转让的股份不超过本人持有的公司股份总数的 25%；本人离职后半年内，不转让本人持有的公司股份。如本人在任期届满前离职的，在本人就任时确定的任期内和任期届满后 6 个月内，本人仍继续遵守前述承诺。</p> <p>5、若公司上市后涉嫌证券期货违法犯罪或重大违规行为的，自该行为被发生后 6 个月内，本人自愿限售直接及间接持有的股份；若公司上市后，本人涉嫌证券期货违法犯罪或重大违规行为的，自该行为被发生后 12 个月内，本人自愿限售直接及间接持有的股份。</p> <p>6、本承诺函出具后，如相关法律、法规、规范性文件、中国证券监督管理委员会、北京证券交易所就股份减持出台了新的规定或措施，本承诺函不能符合相关规定、措施的要求时，本人承诺按照新出台的规定或措施执行。</p> <p>7、如本人违反上述承诺，本人将在中国证券监督管理委员会指定信息披露媒体上公开说明未履行的原因并向股东和社会公众投资者道歉；如果本人因未履行上述承诺事项而获得收入的，所得的收入归公司所有，如本人未将前述违规减持公司股份所得收益上交公司，则公司有权扣留后续应付本人现金分红中与本人应上交公司的违规减持所得金额相等的现金分红。本人将自愿承担相应法律后果，并依据监管部门或司法机关认定的方式及金额赔偿因未履行赔偿而给公司或投资者带来的损失。</p> <p>8、上述承诺不因本人在公司的职务变更、离职等原因而免于履行。</p>
上海昶学	关于股份锁定的承诺	<p>1、自公司股票在北京证券交易所上市之日起 12 个月内，本企业不转让或者委托他人代为管理本企业在本次发行上市前直接或间接持有的公司股份，也不由公司回购该部分股份。若因公司进行派息、送股、权益分派等导致本企业持有的公司股份发生变化的，本企业仍将遵守上述承诺。</p> <p>2、公司上市时如未盈利，在实现盈利前，本企业自公司股票上市之日起 2 个完整会计年度内不减持本次发行上市前直接或间接持有的公司股份；在公司实现盈利后，本企业可自当年年度报告披露后次日起减持本次发行上市前直接或间接持有的公司股份，但应当遵守《公司法》《证券法》《上市公司股东减持股份管理暂行办法》《北京证券交易所股票上市规则》《北京证券交易所上市公司持续监管指引第 8 号——股份减持》《北京证券交易所向不特定合格投资者公开发行股票并上市业务规则适用指引第 1 号》以及届时适用的法律、法规、规范性文件、政策及证券监管机构的要求。</p> <p>3、本企业承诺在锁定期限届满后，如减持所持有的公司股份，将通过合法方式实施，并履行信息披露义务。本企业所持公司股票在锁定期满后 24 个月内减持的，其减持价格不低于发行价（指本次发行的发行价格，如公司股票发生除权除息事项的，则按照相关规定作除权除息处理，下同）。公司上市后 6 个月内如公司股票连续 20 个交易日的收盘价均低于发行价，或者上市后 6 个月</p>

		<p>期末收盘价低于发行价，则本企业直接或间接持有的公司股份锁定期自动延长6个月。</p> <p>4、若公司上市后涉嫌证券期货违法犯罪或重大违规行为的，自该行为被发生后6个月内，本企业自愿限售直接及间接持有的股份；若公司上市后，本企业涉嫌证券期货违法犯罪或重大违规行为的，自该行为被发生后12个月内，本企业自愿限售直接及间接持有的股份。</p> <p>5、本承诺函出具后，如相关法律、法规、规范性文件、中国证券监督管理委员会、北京证券交易所就股份减持出台了新的规定或措施，本承诺函不能符合相关规定、措施的要求时，本企业承诺按照新出台的规定或措施执行。</p> <p>6、如本企业违反上述承诺，本企业将在中国证券监督管理委员会指定信息披露媒体上公开说明未履行的原因并向股东和社会公众投资者道歉；如果本企业因未履行上述承诺事项而获得收入的，所得的收入归公司所有，如本企业未将前述违规减持公司股份所得收益上交公司，则公司有权扣留后续应付本企业现金分红中与本企业应上交公司的违规减持所得金额相等的现金分红。本企业将自愿承担相应法律后果，并依据监管部门或司法机关认定的方式及金额赔偿因未履行赔偿而给公司或投资者带来的损失。</p>
控股股东、实际控制人 HONGQI TIAN	关于持股意向及减持意向的承诺	<p>1、本人对公司的未来发展持有信心，愿意长期持有公司股票。</p> <p>2、股份锁定期满后，本人在减持公司股票时，将根据《公司法》《证券法》《上市公司股东减持股份管理暂行办法》《北京证券交易所股票上市规则》《北京证券交易所上市公司持续监管指引第8号——股份减持》《北京证券交易所向不特定合格投资者公开发行股票并上市业务规则适用指引第1号》等法律法规、规范性文件的相关规定，采用集中竞价、大宗交易、协议转让等法律法规允许的方式减持公司股票，审慎制定股票减持计划，并遵守其他关于减持比例、减持价格、禁止减持情形、信息披露等规定，保证减持公司股票行为的合法合规性。</p> <p>3、本承诺出具后，如有新出台法律法规、规范性文件等的要求与本承诺内容不一致的，本人承诺按照新出台法律法规、规范性文件等的要求执行。</p> <p>4、本人将严格履行上述承诺事项，若未履行上述减持意向的承诺事项，因此致使公司或相关方遭受损失，本人将依法承担责任。</p>
上海昶学	关于持股意向及减持意向的承诺	<p>1、本企业对公司的未来发展持有信心，愿意长期持有公司股票。</p> <p>2、股份锁定期满后，本企业在减持公司股票时，将根据《公司法》《证券法》《上市公司股东减持股份管理暂行办法》《北京证券交易所股票上市规则》《北京证券交易所上市公司持续监管指引第8号——股份减持》《北京证券交易所向不特定合格投资者公开发行股票并上市业务规则适用指引第1号》等法律法规、规范性文件的相关规定，采用集中竞价、大宗交易、协议转让等法律法规允许的方式减持公司股票，审慎制定股票减持计划，并遵守其他关于减持比例、减持价格、禁止减持情形、信息披露等规定，保证减持公司股票行为的合法合规性。</p> <p>3、本承诺出具后，如有新出台法律法规、规范性文件等的要求与本承诺内容不一致的，本企业承诺按照新出台法律法规、规范性文件等的要求执行。</p> <p>4、本企业将严格履行上述承诺事项，若未履行上述减持意向的承诺事项，因此致使公司或相关方遭受损失，本企业将依法承担责任。</p>
Decheng KeChow	关于不谋求控制权	<p>1、本企业认可 HONGQITIAN 在上海科州药物股份有限公司(以下简称科州药物”)的实际控制人地位。</p>

、德佳诚 誉、LAV Link、上 海礼安	的承诺	2、本企业及本企业关联方未对科州药物实际控制，并未控制科州药物的股东会、董事会、监事会及高级管理人员，本企业确认本企业未曾通过任何途径取得或试图取得科州药物的控制权，影响实际控制人地位，或者利用持股地位干预科州药物正常生产经营活动。 3、自本承诺函出具之日起至科州药物首次公开发行股票并上市之日起36个月内，本企业及本企业关联方不会以所持有的科州药物股份单独或与其他方共同谋求科州药物的实际控制权，亦不会以委托、征集投票权、协议、联合其他股东以及其他任何方式单独或与其他方共同谋求科州药物的实际控制权。 4、本企业与科州药物的其他股东不存在一致行动协议或其他特殊安排。
--------------------------------	-----	--

如上表所述，相关主体作出的承诺履行情况良好，该等维持控制权稳定的措施或安排有效。

四、中介机构核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构及发行人律师执行的主要核查程序如下：

1、查阅发行人公司章程、设立以来历次股东会、董事会的会议通知、签到簿、议案、表决票、会议记录、决议等会议文件，了解发行人股东会、董事会及高级管理人员等有关公司决策机制和经营管理内容，确认发行人实际控制人的认定依据是否充分；

2、查阅发行人董事、高级管理人员出具的调查表、聘任文件、劳动合同等文件，了解管理层任职背景、其他股东委派董事情况；

3、查阅发行人及其前身设立以来的工商登记档案、历次转让、增资的相关协议等文件、主要股东的调查表并访谈主要股东，了解主要股东加入的时间、背景、持股比例变动趋势、参与发行人经营管理情况和股东间的关联关系等；

4、查阅 Decheng KeChow 及德佳诚誉、LAV Link 及上海礼安出具的《关于不谋求控制权的承诺函》，确认发行人其他主要股东是否存在一致行动协议或其他特殊安排，是否存在控制发行人的可能性，发行人控制权是否稳定；

5、查阅发行人的招股说明书、与本次发行上市有关的议案，中国证券登记结算有限责任公司下发的《前 200 名全体排名证券持有人名册》，了解本次发行后发行人的持股比例变化；

6、查阅发行人控股股东、实际控制人 HONGQI TIAN、上海昶学作出关于

股份锁定的承诺及关于持股意向及减持意向的承诺，确认维持控制权稳定的措施或安排是否有效。

（二）核查意见

经核查，保荐机构及发行人律师认为：

1、根据现行公司章程对公司治理及决策机制的约定及实际执行情况、历次股东会、董事会审议情况、董事会成员提名任命情况、经营管理实际情况等，HONGQI TIAN 能够对公司股东会、董事会产生重大影响，其作为董事长及总经理，掌握着公司的经营管理的决策权，负责公司的实际运营，对发行人有重大影响，发行人实际控制人 HONGQI TIAN 认定的依据充分。

2、除 HONGQI TIAN 和上海昶学外，公司主要股东作为市场化投资机构、公司财务投资人，在加入公司后，其持股比例整体上在后续轮次的融资中被稀释，不存在持续上升、可能造成控制权变动的趋势；虽部分主要股东存在关联关系，但并非出于谋求科州药物实际控制权而形成；主要股东 Decheng KeChow 及德佳诚誉、LAV Link 及上海礼安均认可 HONGQI TIAN 在科州药物的实际控制人地位，不谋求科州药物的实际控制权；鉴于发行人其他主要股东所持股权较为分散，本次发行后其持股比例亦被同步稀释，HONGQI TIAN 仍为公司第一大股东。因此，公司其他主要股东控制发行人的可能性较小，发行人控制权变动风险较低。

3、本次发行预计不会对发行人控制权稳定性及公司治理有效性造成重大不利影响；相关主体均已作出相关承诺，承诺履行情况良好，该等维持控制权稳定的措施或安排有效。

二、业务与技术

问题 2. HL-085 黑色素瘤适应症的 III 期临床实验及商业化进展情况

根据申请文件：（1）发行人核心管线 MEK 抑制剂 HL085（妥拉美替尼）单药用于治疗 NRAS 基因突变的黑色素瘤适应症已于 2024 年 3 月获附条件批准上市，适用含抗 PD1/PD-L1 治疗失败的 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者，并已纳入医保目录。（2）黑色素瘤是一种源于黑色素细胞的皮肤癌症，是《中国第二批

罕见病目录》收录病种，根据国家癌症中心与 GLOBOCAN 数据，2024 年全球黑色素瘤患者发病人数为 34.4 万人，其中，中国发病人数为 0.9 万人。妥拉美替尼为该适应症的二线治疗方案。（3）该适应症需要在上市后四年内完成确证性 III 期临床试验，目前 III 期临床试验尚未完成入组。（4）妥拉美替尼于 2024 年 3 月获批后，2024 年全年销售收入 1,519.62 万元，2025 年上半年销售收入 2,287.10 万元。

请发行人：（1）说明目前 NRAS 基因突变的黑色素瘤适应症 III 期临床试验的开展情况（如患者入组进度、实验结果等）、后续关键节点及时间安排，是否存在实验障碍或实验结果不及预期的情况；结合附条件批准上市和适用条件限制的具体情况，说明该适应症是否存在无法按时完成 III 期临床试验或 III 期临床试验失败的风险。（2）说明 NRAS 突变黑色素瘤适应症的患者人群、市场空间及测算依据，目前一线及二线用药或治疗方案及疗效、价格、现行医药政策（如是否纳入医保等），并结合附条件批准对该产品销售的影响等，分析说明发行人 HL-085 该适应症的商业化前景，市场空间是否受限。（3）说明该适应症目前其他在研竞品情况，相关竞品在疗效等方面较发行人是否具有比较优势。（4）说明该产品获批上市后的市场拓展模式及入院进展情况，上市后各季度的销量、单价、收入、销售费用情况及变动原因，分析说明上市后的商业化拓展是否达到预期。

请保荐机构核查前述事项，说明核查范围、核查程序、核查结论，并发表明确意见。

回复：

一、说明目前 NRAS 基因突变的黑色素瘤适应症 III 期临床试验的开展情况（如患者入组进度、实验结果等）、后续关键节点及时间安排，是否存在实验障碍或实验结果不及预期的情况；结合附条件批准上市和适用条件限制的具体情况，说明该适应症是否存在无法按时完成 III 期临床试验或 III 期临床试验失败的风险

（一）NRAS 基因突变的黑色素瘤适应症 III 期临床试验的开展情况、后续关键节点及时间安排，是否存在实验障碍或实验结果不及预期的情况

1、NRAS 基因突变的黑色素瘤适应症 III 期临床试验的开展情况、后续关键节点及时间安排

截至 2026 年 3 月 31 日，NRAS 基因突变的黑色素瘤适应症 III 期临床试验完成 81 例患者入组，目标总入组患者人数 165 例，已完成 49%。目前 III 期临床试验正在有序开展中。

本临床试验计划 2027 年 3 月 31 日前完成全部患者入组工作，末例受试者随访 6 个月后获得临床试验主要疗效指标数据，预计于 2027 年下半年完成试验报告并提交审批（截止时限为 2028 年 3 月），2028 年通过审批。

2、是否存在实验障碍或实验结果不及预期的情况

截至本回复出具日，NRAS 基因突变的黑色素瘤适应症 III 期临床试验未发生实验障碍或实验结果不及预期的情况。

（二）结合附条件批准上市和适用条件限制的具体情况，说明该适应症是否存在无法按时完成 III 期临床试验或 III 期临床试验失败的风险

1、附条件批准上市和适用条件限制的具体情况

根据药品注册证书，妥拉美替尼适用于含抗 PD-1/PD-L1 治疗失败的 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者，即仅适用于接受过 PD-1/PD-L1 治疗且失败的 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者，其附条件批准要求为：

上市后继续完成研究：评价妥拉美替尼胶囊对比研究者选择的联合化疗在既往接受过免疫治疗的 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者中的有效性和安全性的开

放、随机对照、多中心 III 期临床研究（方案编号：HL-085-301）。请于本品获附条件批准注册后四年内完成上述临床试验，并以补充申请的形式递交完整的研究总结报告。

其他上市后要求：1、建议不断完善风险控制计划，并根据本品临床研究更新结果和安全性更新报告及时修订说明书。2、本品主要经肝脏代谢，请在后续研究中完成肝功能不全人群 PK 研究，以指导不同肝功能人群调整剂量。3、本品主要经 CYP2C9 代谢，且对人肝微粒体中的 CYP2C9 和 CYP2C19 酶活性存在浓度依赖性的抑制作用，对 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 和 MATE1 的转运活性存在抑制作用，请按照《药物相互作用研究技术指导原则（试行）》进一步评估药物相互作用，并在后续研究中进一步完善相关研究。4、请进一步完善群体 PK 和 E-R 模型，继续探索本品最佳给药方案。

2、根据目前工作进展和计划，公司预计妥拉美替尼可以按时完成 III 期临床试验，获得完全批准上市不存在障碍

妥拉美替尼在 2024 年 3 月附条件批准上市后，产品在五年药品注册证书有效期内可以正常销售，妥拉美替尼需于获附条件批准注册后四年内完成上述确证性 III 期临床试验，并以补充申请的形式递交完整的研究总结报告。根据目前公司的临床试验计划，预计 2027 年下半年即可完成试验报告并提交审批（截止时限为 2028 年 3 月）。因此根据目前的临床进展，预计妥拉美替尼可以按时完成 III 期临床试验。除此之外，公司亦在同步完善其他上市后要求的相关研究和方案，根据目前的工作进展，预计妥拉美替尼获得完全批准上市不存在障碍。

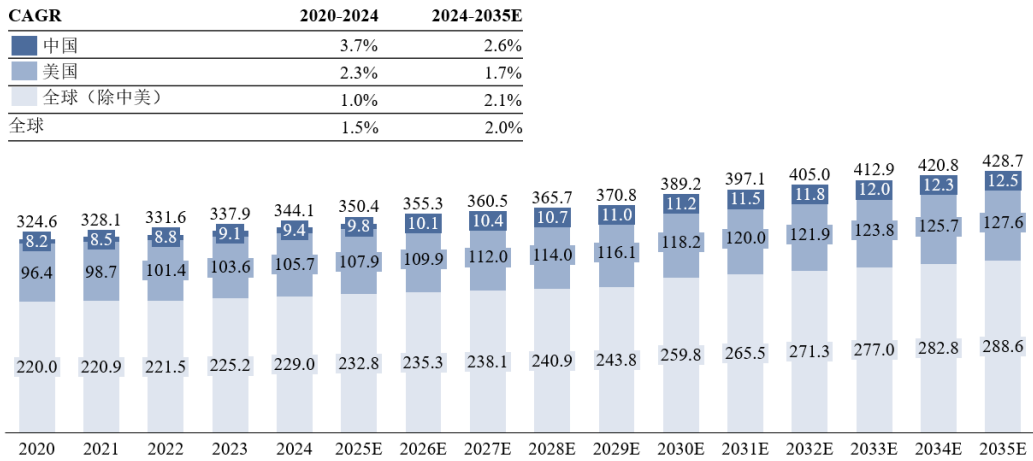
二、说明 NRAS 突变黑色素瘤适应症的患者人群、市场空间及测算依据，目前一线及二线用药或治疗方案及疗效、价格、现行医药政策（如是否纳入医保等），并结合附条件批准对该产品销售的影响等，分析说明发行人 HL-085 该适应症的商业化前景，市场空间是否受限

（一）说明 NRAS 突变黑色素瘤适应症的患者人群、市场空间及测算依据，目前一线及二线用药或治疗方案及疗效、价格、现行医药政策（如是否纳入医保等）

1、NRAS 突变黑色素瘤适应症的患者人群、市场空间及测算依据

根据国家癌症中心与 GLOBOCAN 数据，2024 年全球黑色素瘤患者发病人数为 34.4 万人，其中，中国发病人数为 0.9 万人，美国发病人数为 10.6 万人。中西方黑色素瘤分型存在较大差异，且中国以肢端黑色素瘤为主，恶性程度更高，因此患者用药紧迫性更强、医疗需求大。

全球及中国黑色素瘤发病人数，2020-2035E（单位：千人）

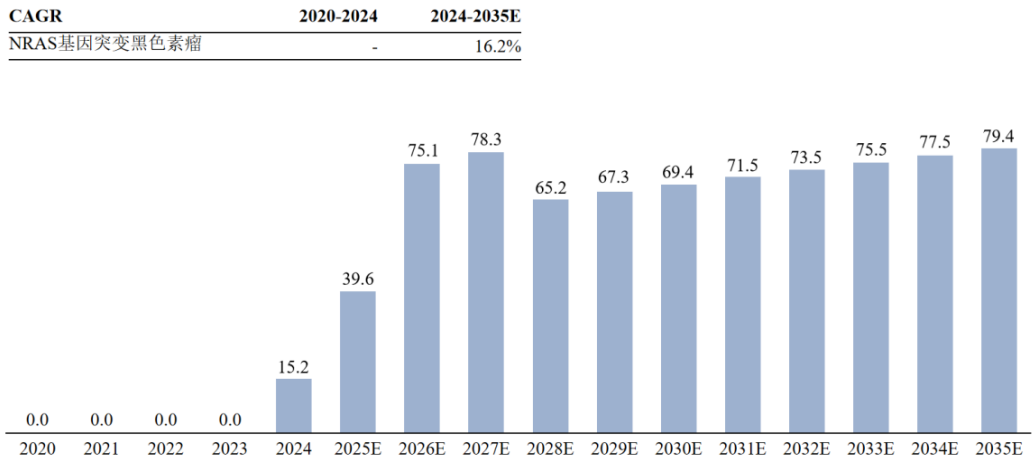


数据来源：国家癌症中心、GLOBOCAN、灼识咨询

根据灼识咨询统计，中国 15%~20% 的黑色素瘤患者存在 NRAS 基因突变，因此估算 2024 年中国 NRAS 基因突变黑色素瘤适应症的患者人群在 1,400~1,900 人左右。

根据灼识咨询统计，NRAS 基因突变黑色素瘤 MEK 抑制剂市场空间如下：

中国 NRAS 基因突变黑色素瘤特异性 MEK 抑制剂市场规模，2020-2035（单位：百万元）



注：2028 年预测市场规模有所下降，主要系妥拉美替尼肺癌适应症进入医保之后预计有所降价，各适应症统一按照新价格进行销售所致。

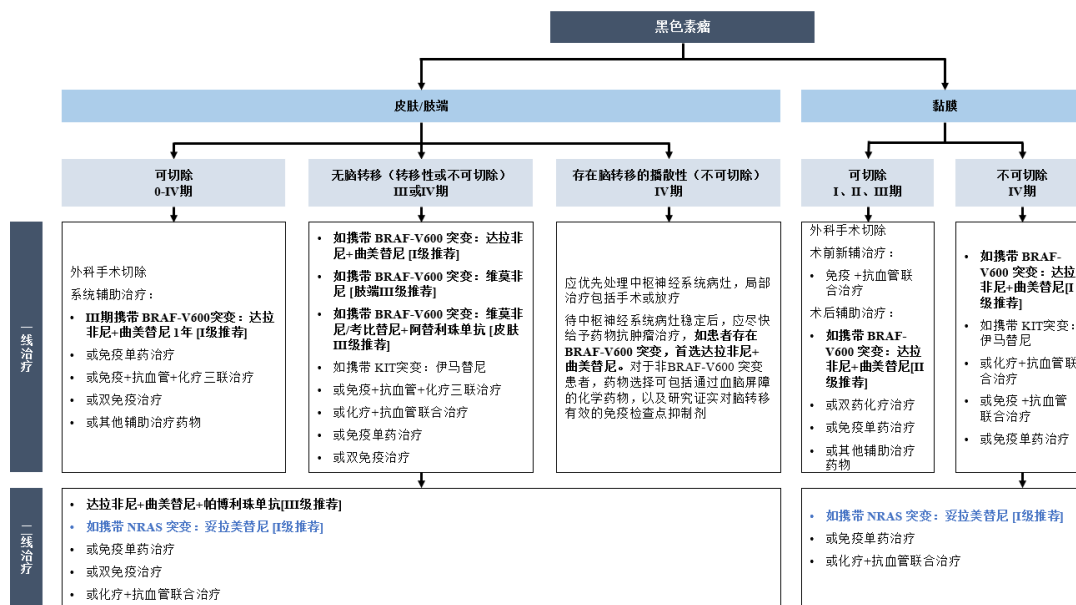
妥拉美替尼对应晚期不可手术切除的 NRAS 基因突变黑色素瘤的市场空间测算依据如下：用药人群方面，妥拉美替尼对应晚期不可手术切除的 NRAS 基因突变黑色素瘤患者约占的 NRAS 基因突变黑色素瘤患病人群的 58%；市场渗透率方面，考虑到目前该适应症尚无其他在研竞品，预估 MEK 抑制剂用药渗透率峰值约为 95%；药物年花费方面，MEK 抑制剂药物的平均年花费约为 9.2 万元。

2、目前一线及二线用药或治疗方案及疗效、价格、现行医药政策

根据《CSCO 黑色素瘤诊疗指南 2025》和灼识咨询统计，针对晚期黑色素瘤患者（肢端、皮肤和黏膜，不含眼部葡萄膜黑色素瘤，下同），目前推荐的药物治疗手段主要包括化疗（包括达卡巴嗪、替莫唑胺、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、顺铂/卡铂等）、免疫疗法（包括帕博利珠单抗、特瑞普利单抗、普特利单抗等）和靶向疗法（包括妥拉美替尼、曲美替尼、达拉非尼、维莫非尼等）。针对特定的基因突变（如 BRAF V600 突变、NRAS 突变和 KIT 突变），指南推荐的疗法主要为靶向药物疗法。

根据《CSCO 黑色素瘤诊疗指南 2025》和灼识咨询统计，目前对于 NRAS 突变的肢端型、皮肤型黑色素瘤，且发生转移性或不可进行手术的晚期患者，可在一线药物治疗失败后，使用妥拉美替尼作为二线治疗（指南 I 级推荐，2025 年）。此外，对于伴有 NRAS 突变的不可手术切除或 IV 期黏膜黑色素瘤患者，在一线药物治疗失败后，也可选择妥拉美替尼作为二线治疗方案（指南 I 级推荐，2025 年）。

黑色素瘤指南推荐治疗路径



注：眼部葡萄膜黑色素瘤患者人群较少，且指南未针对具体基因突变型的眼部葡萄膜黑色素瘤作出治疗推荐，因此省略

数据来源：CSCO 2025、灼识咨询

传统化疗、免疫治疗作为黑色素瘤的一/二线治疗方案，疗效欠佳，免疫治疗对 NRAS 基因突变亚型的黑色素瘤疗效更差。研究显示，传统化疗（达卡巴嗪）在中国黑色素瘤患者人群中的 ORR 仅为 3.7%，mPFS 为 1.5 月；免疫疗法在亚洲人群 NRAS 基因突变黑色素瘤患者整体 ORR 仅为 6.1%，低于非 NRAS 基因突变黑色素瘤患者。妥拉美替尼作为全球唯一获批用于治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤的靶向疗法药物，其相较于传统化疗、免疫治疗的疗效数据有明显的提升。妥拉美替尼与传统化疗、免疫治疗针对黑色素瘤的有效性数据（非头对头，仅供参考）对比如下：

治疗方案	传统化疗 ¹	免疫检查点抑制剂 ²		妥拉美替尼 ³
治疗线数	一线	混线		二线及以上
临床分期	II 期	汇总分析		II 期
人群	中国人群（不区分基因型）	亚洲人群（NRAS 基因突变皮肤型黑色素瘤）	亚洲人群（NRAS 基因突变非皮肤型黑色素瘤）	中国人群（NRAS 基因突变）
患者人数	54 例	21 例	12 例	100 例
主要有效性数据				
ORR	3.7%	9.5%	0.0%	35.8%（注 1）

治疗方案	传统化疗 ¹	免疫检查点抑制剂 ²		妥拉美替尼 ³
mPFS	1.5 月	2.7 月	3.6 月	4.2 月
主要安全性数据				
3 级及以上药物相关不良事件	3.4% (注 2)	未披露		68.0% (注 1)
药物相关不良事件导致的永久停药	未披露	未披露		9.0%

数据来源:

1. Cui C, Mao L, Chi Z, et al. Mol Ther. 2013; 21 (7) :1456-1463.
2. Zhou L., Wang X. Chi Z., et al. Front. In Immunol., 2021; 12:691032.
3. Wei X, Zou Z, et al. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr 9545) .

注 1: 妥拉美替尼单药临床数据来源为 II 期关键注册临床数据, FAS 集人群 ORR 为 35.8%, 其中既往经免疫治疗后的人群 ORR 为 40.6%; 3 级及以上与研究药物相关的不良事件主要为血肌酸磷酸激酶升高, 在所有 3 级及以上与研究药物相关不良事件中占比超过一半, 肌酸磷酸激酶升高一般为常规安全性访视通过实验室检查发现, 该类受试者多数无明显症状, 仅少数有轻微乏力、肌肉酸痛症状, 通过暂停给药或剂量调整后可明显下降, 无受试者因血肌酸磷酸激酶升高导致永久停药, 其余与研究药物相关的不良事件整体转归良好, 临床试验中无 4-5 级与研究药物相关不良事件发生;

注 2: 传统化疗 3 级及以上药物相关不良事件比例较低, 主要系其为一线用药, 同时选取的不良反应标准有所差异, 因此与二线及以上治疗不具有可比性。

结合各疗法的有效性数据, 妥拉美替尼的核心疗效数据均明显优于化疗和免疫疗法。安全性方面, 妥拉美替尼临床试验中无 4-5 级与研究药物相关不良事件发生, 且导致研究药物永久停用的不良反应发生率较低, 这证明妥拉美替尼安全性整体可控可管理。

就价格而言, 妥拉美替尼作为靶向疗法, 平均年治疗费用相较于化疗和免疫疗法相对适中, 并未明显高于其他疗法; 妥拉美替尼已纳入医保, 对患者而言负担较轻, 而其他疗法均未获批用于 NRAS 基因突变黑色素瘤, 部分疗法医保纳入适应症亦不含黑色素瘤。

治疗线数	疗法类型	治疗方案	平均年治疗费用 (万元)	2025 医保状态
1 线	化疗	达卡巴嗪/替莫唑胺/紫杉醇/白蛋白紫杉醇+铂类+抗血管生成药物	12	达卡巴嗪、替莫唑胺、紫杉醇/白蛋白紫杉醇、铂类、抗血管生成药如恩度 ⁵ , 皆已纳入

治疗线数	疗法类型	治疗方案	平均年治疗费用（万元）	2025 医保状态
1 线	化疗+免疫	替莫唑胺+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗	19	阿帕替尼 ⁵ 、卡瑞利珠单抗 ⁵ 、替莫唑胺已纳入
1 线/2 线	免疫	特瑞普利单抗	0.9-1.3	已纳入
1 线/2 线	免疫	帕博利珠单抗	11.8-39.6	未纳入
2 线	靶向	妥拉美替尼	9.2	已纳入
2 线	免疫	伊匹木单抗+纳武利尤单抗	40.6	未纳入
2 线	免疫	普特利单抗	3.4	未纳入
2 线	化疗	福莫司汀	0.6	已纳入

注：1、指南推荐的药物，除妥拉美替尼外，表中其他疗法均未获批用于 NRAS 基因突变黑色素瘤，且缺乏针对该适应症的完整注册性临床试验数据，其疗效数据均来自未按基因突变状态筛选的黑色素瘤患者公开研究；

2、在临床治疗中，患者用药剂量会根据患者的疾病进展情况、个体反应差异、年龄、体重、肝功能状态、药物相互作用等多方面因素进行调整；

3、本表假设患者平均体重 60kg，药物每日平均剂量取药物推荐剂量范围的中间值，非每日给药的均换算为每日给药剂量，药物价格取医院公示价格和医保局挂网价格；

4、上述药物均采用原研厂家的价格进行计算；

5、纳入《国家基本医疗保险、生育保险和工伤保险药品目录（2025 年）》，但医保纳入适应症不含黑色素瘤。

资料来源：CSCO，药物说明书，北京大学第一医院，各省医保局，灼识咨询。

（二）结合附条件批准对该产品销售的影响等，分析说明发行人 HL-085 该适应症的商业化前景，市场空间是否受限

1、附条件批准对该产品销售的影响

2024 年 3 月，国家药监局根据《中华人民共和国药品管理法》及有关规定，通过优先审评审批程序审查，妥拉美替尼胶囊（商品名：科露平）符合药品注册的有关要求，附条件批准本品注册，用于含抗 PD-1/PD-L1 治疗失败的 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者。

妥拉美替尼在 2024 年 3 月附条件批准上市后，产品在五年药品注册证书有效期内可以正常销售，妥拉美替尼需于获附条件批准注册后四年内完成上述确证性 III 期临床试验，并以补充申请的形式递交完整的研究总结报告。根据目前工作进展和计划，公司预计妥拉美替尼可以按时完成 III 期临床试验，获得完全批准上市不存在障碍，具体情况详见本回复之“问题 2/一/（二）结合附条件批准

上市和适用条件限制的具体情况，说明该适应症是否存在无法按时完成 III 期临床试验或 III 期临床试验失败的风险”。因此，附条件批准预计对产品销售不会产生实质性影响。

2、HL-085 该适应症的商业化前景，市场空间是否受限

妥拉美替尼治疗 NRAS 突变黑色素瘤适应症的商业化前景明确，市场空间主要受限于中国患者总体人群数量。随着美国地区临床进一步开展，未来市场空间将进一步扩大。

(1) 从竞争格局而言：妥拉美替尼属于填补该适应症空白的创新靶向药物，在靶向疗法领域尚无竞品或在研竞品。根据灼识咨询统计，截至 2026 年 4 月，国内获批用于治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤的靶向药物疗法仅 1 款：MEK 抑制剂妥拉美替尼单药疗法，用于治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤，且中国暂无其他针对 NRAS 基因突变黑色素瘤的靶向疗法处于临床试验阶段；

(2) 从治疗有效性而言，妥拉美替尼治疗 NRAS 突变黑色素瘤适应症患者有效性数据显著优于传统化疗、PD-1 免疫治疗等治疗方式。目前 NRAS 突变黑色素瘤适应症患者传统化疗、PD-1 治疗等传统一线治疗方式效果有限，大部分患者亦会转入二线治疗，因此妥拉美替尼尽管仅适用于抗 PD-1/PD-L1 后的二线治疗，但市场空间并未因此受限；

(3) 从患者人群数量而言，NRAS 突变黑色素瘤在中国属于罕见病，每年患病人数较少。因此总体市场空间主要受限于患者总体人群数量，并非因附条件批准、二线及以上治疗等因素受限。随着美国地区临床进一步开展，未来市场空间将进一步扩大。

三、说明该适应症目前其他在研竞品情况，相关竞品在疗效等方面较发行人是否具有比较优势

妥拉美替尼是目前国内外唯一针对 NRAS 突变恶性黑色素瘤获批的 MEK 抑制剂。根据灼识咨询统计，截至 2026 年 4 月，国内获批用于治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤的靶向药物疗法仅 1 款：MEK 抑制剂妥拉美替尼单药疗法，用于治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤。且中国暂无其他针对 NRAS 基因突变黑色素瘤的

靶向疗法处于临床试验阶段。

妥拉美替尼治疗 NRAS 突变黑色素瘤适应症患者有效性数据显著优于传统化疗、PD-1 免疫治疗等治疗方式，具体情况详见本回复之“问题 2/二/（一）说明 NRAS 突变黑色素瘤适应症的患者人群、市场空间及测算依据，目前一线及二线用药或治疗方案及疗效、价格、现行医药政策（如是否纳入医保等）”。

四、说明该产品获批上市后的市场拓展模式及入院进展情况，上市后各季度的销量、单价、收入、销售费用情况及变动原因，分析说明上市后的商业化拓展是否达到预期

（一）该产品获批上市后的市场拓展模式及入院进展情况

1、市场拓展模式

公司主要通过自建专业学术团队，直接开展公司产品相关各类科学知识传播及信息沟通活动，加强临床医生对于公司产品的认知、并正确选择和使用公司产品，从而进行市场拓展。针对公司自营团队尚未能覆盖的部分市场区域，通过委托第三方推广服务商开展相应各类科学知识传播及信息沟通活动的方式进行市场拓展。

2、入院进展情况

截至本回复出具日，公司妥拉美替尼产品已完成全国约 90 家医院准入（包括正式入院和临时采购），已覆盖国内各地具有黑色素瘤诊疗能力的主要大型三甲医院。

（二）上市后各季度的销量、单价、收入、销售费用情况及变动原因

公司妥拉美替尼产品于 2024 年 3 月获批上市，并于 2024 年 5 月底完成首批生产开始销售后，各季度销售情况具体如下：

年度	季度	收入（万元）	销量（瓶）	单价（元/瓶）	销售费用（万元）
2024 年	第二季度	87.15	160	5,447.03	358.71
	第三季度	370.63	790	4,691.46	559.67
	第四季度	1,061.84	2,381	4,459.64	516.73
	合计	1,519.62	3,331	4,562.05	1,435.11

年度	季度	收入（万元）	销量（瓶）	单价（元/瓶）	销售费用（万元）
2025年	第一季度	1,396.35	3,230	4,323.06	611.18
	第二季度	890.75	2,099	4,243.70	760.14
	第三季度	348.15	818	4,256.08	622.07
	第四季度	889.20	2,153	4,130.06	830.59
	合计	3,524.45	8,300	4,246.33	2,823.99

1、收入和销量变动原因

公司产品上市销售后，随着市场拓展的持续推进逐步放量，销售规模不存在明显季节性，由于黑色素瘤患者人数整体不多，药品销售量不大，因此下游客户的采购时点会受其内部采购流程、资金安排以及终端患者情况等影响，进而在季度之间存在一定差异。

2024年第四季度以及2025年第一季度销量及销售收入金额相对较大，主要系公司妥拉美替尼产品于2024年11月纳入国家医保目录（2025年开始执行），预计下游市场需求提升，因此2024年底2025年初客户相应增加采购量，快速完成药品入院，销售进一步增长；2025年第三季度下游客户采购额阶段性减少，2025年第四季度显著回升。

2、单价变动原因

报告期内各季度，公司妥拉美替尼产品平均销售单价总体呈下降趋势，主要系因公司基于妥拉美替尼产品的福利购药政策，在各期销售收入中扣减按照当期实际发生福利购药数量计算的已发放福利药品对应销售金额，以及按照截至各期末参与福利购药项目患者的已购药数量状态计算的预计患者可享有福利购药权益对应销售金额；随着公司产品销售规模的持续扩大，各期末预计可享有福利购药权益的患者数量有所增加，相关应计提扣减收入金额相应增加，从而使得公司产品平均销售单价有所下降。

此外，公司妥拉美替尼产品纳入国家医保目录后，于2025年1月1日起开始执行医保价格，相比此前市场定价有所下降，进一步导致2025年度平均销售单价低于2024年度平均水平。

3、销售费用变动原因

公司产品上市销售后，各季度销售费用总体保持增长趋势，主要系因随着产品市场拓展的持续开展，公司稳步扩大销售团队规模，相应人员薪酬增加所致；同时学术推广活动举办费用、人员差旅及招待费用、委托推广服务费用等相应有所提升所致。

（三）分析说明上市后的商业化拓展是否达到预期

妥拉美替尼产品获批上市后，公司采用了与创新药品相匹配的以学术与科学知识传播为主的市场拓展模式，并持续推进销售团队建设和营销体系强化，在医院准入数量、市场教育等方面均取得了良好效果，商业化拓展符合预期。

五、中介机构核查情况

（一）核查范围及核查程序

针对上述事项，保荐机构执行的主要核查程序如下：

1、访谈公司管理层，了解公司 NRAS 基因突变的黑色素瘤适应症 III 期临床试验最新进展，审阅相关临床试验计划、入组数据等资料；

2、取得第三方机构出具的行业研究报告，了解 NRAS 基因突变黑色素瘤流行病学、市场空间及竞品情况，并通过公开渠道查询相关治疗方案的价格及政策情况；

3、通过公开渠道获取《CSCO 黑色素瘤诊疗指南》，了解黑色素瘤目前推荐的治疗方案；

4、通过公开渠道获取黑色素瘤治疗药品相关文献，了解各治疗方案的疗效数据；

5、访谈公司管理层，了解公司市场拓展模式以及产品上市后商业化进展等情况；

6、获取公司销售收入及销售费用明细，分析各季度变动情况。

（二）核查结论及核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、NRAS 基因突变的黑色素瘤适应症 III 期临床试验目前不存在实验障碍或实验结果不及预期的情况，预计获得完全批准上市不存在障碍；

2、妥拉美替尼治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤适应症的商业化前景明确，市场空间主要受限于患者总体人群数量；

3、妥拉美替尼是目前国内外唯一针对 NRAS 基因突变黑色素瘤获批的 MEK 抑制剂，且中国暂无其他针对 NRAS 基因突变黑色素瘤的靶向疗法处于临床试验阶段；妥拉美替尼治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤适应症患者有效性数据显著优于传统化疗、PD-1 免疫治疗等治疗方式；

4、公司产品上市后各季度的销量、单价、收入、销售费用变动情况具有合理性，商业化进展符合公司预期。

问题 3. HL-085 其他适应症的研发进展及商业化前景

根据申请文件：（1）发行人专注于 MAPK 信号通路的创新药的研发，核心在研管线产品妥拉美替尼（HL-085）除了已获批上市的适应症外，肺癌、结直肠癌等其他拓展适应症的联合用药疗法尚处于临床试验阶段。（2）妥拉美替尼联合维莫非尼治疗 BRAFV600E 基因突变非小细胞肺癌适应症处于关键注册临床阶段，已完成全部患者入组；治疗既往接受过系统性治疗的 BRAFV600E 突变的转移性结直肠癌（mCRC）成人患者已被国家药监局纳入“突破性治疗”药物。

（3）妥拉美替尼治疗其他适应症的同类已上市或同类在研竞品较多。

请发行人：（1）说明 HL-085 其他未获批适应症临床实验的开展过程、重要里程碑节点、实验统计结果及客观性，各环节实验开展的合规性、是否取得良好治疗效果；公司关于其他适应症的后续临床实验、NDA 申请、获批上市时间的预期情况，相关预测的依据，是否客观审慎，是否存在影响药品研发推进及注册获批的重大不利事项。（2）说明与药品监督管理部门关于 HL-085 其他未获批适应症的沟通及反馈情况、公司回应解决情况，药品监督管理部门对临床

开展情况的主要意见和判断等。（3）说明 HL-085 其他适应症的患者人群、市场空间及测算依据，其他适应症目前的主要治疗方案、已上市竞品及销售实现情况，发行人产品在治疗方案推荐、治疗效果及预期销售价格等方面是否具有比较优势；其他适应症目前的在研竞品情况，发行人在治疗效果、研发进度等方面是否具有比较优势；结合上述情况，分析说明发行人是否存在因研发进度缓慢、还未上市就面临相关药品迅速占领市场，导致在研产品丧失获取市场份额潜力的风险。（4）说明境内外 MEK 抑制剂小分子药物的研发情况、最新技术成果、同类药物商业化情况。（5）结合行业内新药研发成功后的主要业务和经营模式，说明肺癌、结直肠癌等其他拓展适应症的联合用药疗法商业化安排和计划，包括生产和销售模式、产业化生产的具体安排、营销规划、销售团队规模、经验、销售策略等，以及后续商业化预计投入和预计时间表等。

请发行人提交与药监部门历次沟通相关文件。

请保荐机构核查前述事项，说明核查范围、核查程序、核查结论，并发表明确意见。

回复：

一、说明 HL-085 其他未获批适应症临床实验的开展过程、重要里程碑节点、实验统计结果及客观性，各环节实验开展的合规性、是否取得良好治疗效果；公司关于其他适应症的后续临床实验、NDA 申请、获批上市时间的预期情况，相关预测的依据，是否客观审慎，是否存在影响药品研发推进及注册获批的重大不利事项

（一）说明 HL-085 其他未获批适应症临床实验的开展过程、重要里程碑节点、实验统计结果及客观性，各环节实验开展的合规性、是否取得良好治疗效果

1、HL-085 其他未获批适应症临床实验的开展过程、重要里程碑节点

序号	适应症名称	关键里程碑节点		
		I 期临床	II 期临床	III 期临床
1	BRAF V600E 基因突变肺癌（注 2）	（注 1）	2023 年 1 月启动 2024 年 2 月首例入组 2025 年 6 月完成入组	

序号	适应症名称	关键里程碑节点		
		I 期临床	II 期临床	III 期临床
2	BRAF V600E 基因突变结直肠癌 (二线及以上)	(注 1)	2021 年 11 月启动 2022 年 3 月首例入组 2022 年 7 月完成入组 2026 年 1 月完成临床试验	2023 年 5 月启动 2023 年 10 月首例入组 2025 年 12 月完成入组
3	BRAF V600E 基因突变结直肠癌 (一线)	(注 1)	已递交 IND 申请	尚未开展
4	BRAF V600 基因突变实体瘤	2017 年 11 月启动 2018 年 8 月首例入组 2022 年 6 月完成入组 2023 年 12 月完成临床试验	已与 CDE 沟通注册研究策略, 正在准备进入 II 期临床	尚未开展
5	BRAF V600E/V600K 基因突变黑色素瘤	(注 1)	2021 年 5 月启动 2021 年 10 月首例入组 2022 年 6 月完成入组 2025 年 10 月完成临床试验	尚未开展 (注 3)
6	NRAS 基因突变黑色素瘤 (美国)	2020 年 11 月启动 2021 年 1 月首例入组 2022 年 7 月完成入组 2022 年 12 月完成临床试验	尚未开展	尚未开展
7	成人丛状神经纤维瘤病 1 型 (NF-1)	(注 4)	2021 年 10 月启动 2021 年 11 月首例入组 2022 年 10 月完成入组	尚未开展

注 1: BRAF V600E 基因突变肺癌、BRAF V600E 基因突变结直肠癌、BRAF V600E/V600K 基因突变黑色素瘤适应症的 I 期临床试验即 BRAF V600 基因突变实体瘤适应症 I 期临床试验;

注 2: BRAF V600E 基因突变肺癌经过与 CDE 沟通, 将基于 II 期关键注册研究数据进行完全批准;

注 3: BRAF V600E/V600K 基因突变黑色素瘤适应症经沟通可开展 III 期随机对照试验, 公司计划合并入 BRAF V600 基因突变实体瘤队列;

注 4: 由于妥拉美替尼单药 I 期临床试验已于 NRAS 基因突变黑色素瘤适应症开展, 因此 NF-1 适应症 (单药) 无需再次开展 I 期临床试验。

2、实验统计结果及客观性

(1) BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌适应症

试验标题	一项评估 HL-085 胶囊联合维莫非尼治疗 BRAF V600E 突变不可切除局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者有效性和安全性的单臂、开放性、多中心 II 期临床研究
研究主要目的	评价 HL-085 联合维莫非尼治疗 BRAF V600E 突变不可切除局部晚期或转

	移性 NSCLC 患者的客观缓解率 (ORR)
计划入组人数	112 例 (其中 2 例基因检测阴性, 分析时剔除)
临床试验进度	已完成入组
临床试验方案	
<p>该临床试验是一项在中国开展的多中心、单臂、开放的关键注册临床研究。在本项研究中, 试验组受试者接受妥拉美替尼给药, 对照组受试者接受化疗给药, 直至疾病发生进展、患者死亡或出现不可耐受的毒性等, 临床主要终点为 IRC 评估的 ORR, 次要终点包括 DOR、DCR 和 PFS。目前已完成所有患者入组, 经初步观察疗效数据优于 I 期临床研究, 药物起效迅速且药效持久, 安全耐受性良好。</p> <p>在 BRAF V600 基因突变实体瘤的 I 期临床研究中, 针对妥拉美替尼 9mg BID 联合维莫非尼 720mg BID 剂量组的非小细胞肺癌患者, 3 级及以上药物相关不良事件的发生率为 35.3%, 药物相关不良事件导致的永久停药发生率为 0%, ORR 和 mPFS 分别为 60.0% 和 10.4 月, 与其他剂量组相比拥有更好的安全性和一致的疗效, 因此后续将该剂量组确定为 BRAF V600E 突变型非小细胞肺癌患者的推荐 II 期剂量。妥拉美替尼联合维莫非尼疗法治疗 BRAF V600E 基因突变肺癌关键注册临床已经完成入组, 初步观察疗效数据优于 I 期临床研究, 药物起效迅速且药效持久, 安全耐受性良好。</p> <p>化疗是非小细胞肺癌患者较为常用的治疗方法之一, 而 BRAF 基因突变非小细胞肺癌患者对于化疗的获益有限。一项中国的多中心回顾性临床研究显示, 使用含培美曲塞化疗方案和含紫杉醇化疗方案的 BRAF V600 基因突变非小细胞肺癌患者的 mPFS 分别为 5.4 个月和 1.5 个月。此外, 根据一项回顾性研究 IMMUNOTARGET, 数据显示 BRAF 基因突变非小细胞肺癌患者接受免疫治疗的 ORR 为 24%, mPFS 为 3.1 个月, 这意味着 BRAF 基因突变患者接受免疫治疗的获益亦可能有限。</p>	

(2) BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌适应症

① BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌适应症中国 II 期临床试验

试验标题	评价 HL-085 联合维莫非尼片治疗转移性结直肠癌 (mCRC) 患者的有效性和安全性的开放性、多中心 II 期临床试验
研究主要目的	评价 HL-085 联合维莫非尼片治疗 BRAF V600E 突变的 mCRC 患者的疗效
计划入组人数	19 例
临床试验进度	已完成
临床试验结果	
<p>该临床试验是一项在中国开展的多中心、开放的 II 期临床研究。该研究证明妥拉美替尼联合维莫非尼在推荐剂量可获得较为理想的疗效, 安全性和耐受性良好, 与 I 期研究中结直肠癌亚组疗效接近。</p> <p>在有效性方面: 结直肠癌有 19 例可评估病例, ORR 为 26.3%, mPFS 为 6.2 月;</p> <p>在安全性方面: 无与研究药物相关死亡不良事件发生, 且导致研究药物永久停用的不良反应发生率为 0。</p>	

CDE 同意基于 II 期临床研究结果开展 III 期随机对照注册研究，并于 2024 年 12 月宣布妥拉美替尼拟纳入“突破性治疗”品种，联合维莫非尼用于治疗既往接受过系统性治疗的 BRAF V600E 突变的转移性结直肠癌。

就 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌患者的二线及以上治疗而言，全球多中心的 BEACON 临床研究显示，恩考芬尼+西妥昔单抗联合靶向疗法的 ORR 和 mPFS 是对照组标准疗法（化疗+西妥昔单抗）的 10.8 倍（19.5% vs 1.8%）和 2.8 倍（4.2 个月 vs 1.5 个月）。恩考芬尼+西妥昔单抗联用是国内目前唯一获批用于 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌二线及以上治疗的靶向疗法。

②BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌适应症中国 III 期临床试验

试验标题	一项评价妥拉美替尼联合维莫非尼治疗 BRAF V600E 突变转移性结直肠癌患者有效性和安全性的随机、对照、开放性、多中心 III 期临床研究
研究主要目的	比较妥拉美替尼联合维莫非尼与研究者选择治疗（以化疗为基础）的有效性，基于独立影像评估委员会（IRRC）评估确定的无进展生存期（IRRC-PFS）
计划入组人数	165 例
临床试验进度	已完成入组
临床试验方案	
<p>该临床试验是一项在中国开展的多中心、随机对照、开放的 III 期临床研究。在本项研究中，试验组受试者接受妥拉美替尼联合维莫非尼给药，对照组受试者的治疗方案将基于研究者选择（化疗±贝伐珠单抗或化疗±西妥昔单抗），持续治疗直至疾病发生进展、死亡或出现不可耐受的毒性等，临床主要终点为 IRRC 评估的 PFS，关键次要终点为 OS，其他次要终点包括 ORR、DOR、安全性等疗效指标。</p> <p>该临床研究的最新进展将于 2026 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上进行口头报告，彰显该疗法在国际范围内的行业认可和突破性。</p>	

(3) BRAF V600 基因突变实体瘤（含肺癌、结直肠癌等实体瘤）适应症

试验标题	评估妥拉美替尼（HL-085）联合维莫非尼治疗 BRAF V600 突变晚期实体瘤患者安全性和药代动力学的单臂、剂量爬坡和扩展 I 期临床研究
研究主要目的	确定 HL-085 联合维莫非尼治疗 BRAF V600 突变的晚期实体瘤患者的耐受性、安全性、药代动力学特征和初步抗肿瘤疗效
计划入组人数	74 例
临床试验进度	已完成临床试验
临床试验结果	
<p>公司在 2023 年欧洲肿瘤内科学年会（ESMO）公布该研究摘要并以壁报形式展示相关临床试验结果，2024 年在《Experimental Hematology & Oncology》发表该临床研究全文，文章展示了妥拉美替尼剂量爬坡、剂量扩展、多个瘤种的安全性、有效性数据和 PK 结果。</p> <p>该试验共入组 74 例患者，癌种包括非小细胞肺癌、结直肠癌、甲状腺癌和胰腺癌。</p>	

有效性方面：非小细胞肺癌有 33 例可评估病例，ORR 为 60.6%，mPFS 为 10.5 个月。结直肠癌中有 24 例可评估病例，ORR 为 25%，mPFS 为 6.2 个月。在其他瘤种（甲状腺癌和胰腺癌）中妥拉美替尼也表现出明显的抗肿瘤效果。这表明妥拉美替尼在 BRAF V600 基因突变的晚期实体瘤中显示出良好的抗肿瘤活性。

安全性方面：临床试验结果表明妥拉美替尼整体安全性良好，常见的不良反应包括发热、贫血、血肌酸磷酸激酶升高，大多可逆，不良反应均可管可控。临床药代动力学特征显示妥拉美替尼在体内快速吸收，维莫非尼不影响妥拉美替尼暴露量，反之亦然，说明二者之间不存在药物相互作用。

妥拉美替尼联合维莫非尼疗法在 BRAF V600 基因突变的晚期实体瘤 I 期临床试验中显示出良好的抗肿瘤活性和安全性，这为其开展肺癌和结直肠癌等适应症后续的注册临床提供了有力的证据支持。

注：BRAF V600E 基因突变肺癌、BRAF V600E 基因突变结直肠癌、BRAF V600E/V600K 基因突变黑色素瘤适应症的 I 期临床试验即 BRAF V600 基因突变实体瘤适应症 I 期临床试验。

(4) BRAF V600E/V600K 基因突变黑色素瘤适应症

试验标题	评价 HL-085 联合维莫非尼治疗 BRAF V600E 或 V600K 突变的晚期黑色素瘤患者的有效性、安全性的单臂、多中心 IIa 期临床研究
研究主要目的	评价 HL-085 胶囊联合维莫非尼片在推荐的 IIa 期临床研究剂量或其他调整的剂量下治疗 BRAF V600E 或 BRAF V600K 突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者的客观缓解率 (ORR)
计划入组人数	19 例 (推荐剂量下 17 例, 探索剂量 2 例)
临床试验进度	已完成临床试验
临床试验结果	
<p>公司在 2024 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 公布摘要及相关临床试验结果。</p> <p>在有效性方面：在数据截止日 (2023 年 6 月 22 日) 评估的确认的 ORR 为 70.6%，mPFS 为 10.0 个月。研究结果显示针对 BRAF V600E 或 V600K 基因突变的黑色素瘤中国患者，妥拉美替尼联合维莫非尼获得的 ORR 和 mPFS 均明显优于维莫非尼单药临床试验数据。</p> <p>在安全性方面：研究结果显示 HL-085 的整体安全性可控，大多数不良反应无需特殊处理可缓解。严重不良反应通过暂停用药，对症治疗可逆转，未报告治疗相关死亡，未发现新的安全性问题。</p>	

(5) NRAS 基因突变黑色素瘤适应症 (美国)

试验标题	一项 I 期、开放、多中心剂量递增研究，旨在评估 HL-085 在晚期实体瘤患者中的安全性、药代动力学和初步疗效
研究主要目的	评估 HL-085 在美国晚期实体瘤患者中的耐受性、安全性、药代动力学和初步抗肿瘤活性
计划入组人数	28 例
临床试验进度	已完成

临床试验结果
<p>妥拉美替尼已经在美国完成了晚期实体瘤患者中的临床 I 期剂量爬坡研究，本研究共计入组 28 例患者，结果显示妥拉美替尼安全性良好，初步疗效数据显示具有显著的抗肿瘤活性，体内 PK 暴露呈近似剂量比例，预示药效的生物标志物底物的抑制率与剂量之间具有依赖关系。为后续的注册临床研究提供了数据支持。</p>

(6) 成人丛状神经纤维瘤 1 型 (NF-1) 适应症

试验标题	HL-085 胶囊治疗成人 NF-1 突变型、无法手术完整切除的丛状神经纤维瘤有效性和安全性的单臂、多中心 II 期临床研究
研究主要目的	评估 HL-085 9mg BID 剂量下或进一步探索 RP2D 剂量下治疗成人 NF-1 突变型、无法手术完整切除的丛状神经纤维瘤患者的客观缓解率 (ORR)
计划入组人数	15 例
临床试验进度	已完成入组
临床试验方案	
<p>该临床试验是一项在中国开展的多中心、单臂的 II 期临床研究。在本项研究中，试验组受试者接受妥拉美替尼给药。临床主要终点为 ORR，关键次要终点为 RP2D 剂量下的 DCR、DOR、PFS，及生活质量、疼痛、身体功能和其他丛状神经纤维瘤相关病症的改善情况和安全性指标。</p>	

(7) 临床试验结果客观性分析

① 统计指标客观性

公司开展的各个临床试验，试验方案设计遵循 CDE 发布的相关研究指导原则及法律法规要求，衡量有效性和安全性的指标均选取行业通用的客观指标（如衡量药物有效性的 ORR、DoR、PFS、OS 等；衡量安全性的 AE 发生率等），这些指标均是有明确定义且可量化的。公司会在临床试验方案中对相关指标的统计分析方法进行描述。

为了推动新药及早上市，解决患者未满足的临床急需，对于有效性结果十分突出的抗肿瘤药物，可以依据单臂设计试验结果支持上市申请。单臂设计虽无对照组，但是相关指标均为客观指标且得到 CDE 的认可，对于疗效指标的判定也会基于专门的行业标准。且在单臂注册临床试验中，肿瘤疗效指标的判定也采用独立影像评估 (IRC) 阅片的方式进行，IRC 独立于申办方和研究中心，其评价结果相对客观。

② 试验流程规范性

公司开展新适应症或增加新药物联合用药前，会提出新的药物临床试验申请 (IND)，经 NMPA 批准后方可开展新的药物临床试验，试验具体信息也会在监

管网站进行登记公示。对于已经获得临床试验批准通知书的适应症，研发关键点（如 EOP1, EOP2, Pre-NDA 等），公司与 CDE 就药物研发涉及的关键技术等问题进行沟通交流，并与 CDE 形成共识，指导后续药物研发。

公司在数据统计分析进行前，统计师会撰写针对各临床试验的统计分析计划（SAP），详细描述试验中各指标，各模块的数据衍生和统计分析方法。统计方法的选取均是符合相关指标类型的业内通用方法（如采用 Kaplan-Meier 法计算中位 PFS，中位 OS 等；采用 Cox 比例风险模型计算两组的相对风险比 HR[试验组 v.s.对照组]及其 95% 置信区间等）。且 SAP 会在进行统计分析之前定稿，数据统计分析严格按照 SAP 规定进行，不允许出现根据统计结果调整统计方法的情况，以确保数据分析的客观性。

在统计分析实施时，公司会基于业内公认的 SAS 软件编程进行相关工作，代码均进行留存，注册临床试验数据转换和衍生的规则也有专门的文档，因此数据结果可以进行溯源。

综上所述，公司临床试验结果具备客观性。

3、各环节实验开展的合规性、是否取得良好治疗效果

公司开展的临床试验严格遵循《药品注册管理办法》《药物临床试验质量管理规范（GCP）》（2020 版）及相关技术指导原则，建立了临床试验质量管理体系并制定配套的标准操作操作规程（SOP）文件，对临床试验各环节的执行进行明确规定，以保证药物临床试验过程规范，数据和结果的科学、真实、可靠，保护试验参与者的权益和安全，并在试验开展过程进行监督，保障和提升临床试验的执行效率与质量，具体而言：

（1）公司的临床试验质量管理体系

公司在药物临床试验适用法律法规及配套指导原则框架下建立临床试验质量管理体系，以《药物临床试验质量管理规范（GCP）》为核心，包含《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》《药品注册管理办法》等法律法规中临床试验适用部分以及《药物临床试验必备文件保存指导原则》等专业指导原则，以《世界医学大会赫尔辛基宣言》为基本原则，包含《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》等，同时考虑药物临床试验的一般流程、公司的组织架构、人员及管理要求，制定配套 SOP，保证覆盖临床试验开展

的全流程、合规且可执行，包含临床医学、项目管理与临床监查、数据管理、统计分析、药政注册、质量保证、药物警戒等环节。

①临床医学：包含试验方案的设计撰写、总结报告撰写以及试验过程医学监查等；

②项目管理与临床监查：包含临床试验的项目管理、风险管理、药物管理、样本管理、文件管理，以及研究中心的筛选与启动、常规监查直至研究中心关闭等，覆盖全部临床试验管理与研究中心执行全流程；

③数据管理：包含数据管理计划制定、数据库建立、试验过程中的数据核查至数据库锁锁定及报告的全部流程；

④统计分析：包含试验方案的统计学设计、样本量计算、统计分析计划制定、数据集划分、统计编程直至统计分析结果的全流程；

⑤药政注册：与监管沟通交流，监管文件递交与获批、临床试验登记、现场核查及注册检验等；

⑥质量保证：包含研究中心稽查、试验主文档稽查、供应商稽查等；

⑦药物警戒：包含不良反应收集、不良反应监测、药物警戒培训和药物警戒指标控制等。

(2) 临床试验管理与执行团队

公司的临床试验管理与执行团队均具备丰富的管理执行经验，并具有临床试验所需相关背景和经验，一线执行人员均取得了 GCP 资格证书，且经过相关法规、指导原则以及公司 SOP 培训。

公司选择的临床试验参研机构（研究中心）、专业均在 CDE 完成临床试验机构备案，并签署了临床试验协议，以明确各方职责要求。研究中心团队均具备临床试验经验、GCP 资格证书、执业资格并完成相关的培训，可保证临床试验的效率和质量。

(3) 试验参与者的权益保护

①伦理审查与伦理监督

公司选择的参研研究中心均设立独立的伦理委员会，并配备的伦理审查制度与流程，对临床试验设计的科学性和伦理性、研究团队以及试验参与者的权益保护等方面进行独立审查。公司试验执行团队按各研究中心伦理要求递交所需试验

资料并取得伦理批准后开展，伦理委员会在试验过程对临床试验执行情况以及试验参与者权益保护进行持续审查，研究团队按伦理要求及时或定时递交 SAE、SUSAR、DSUR、方案偏离以及年度进展情况提交伦理以供审查并获得伦理审查同意。

②试验参与者的知情同意

试验参与者进入临床试验前，研究医生向试验参与者充分知情，告知试验用药品的信息和试验流程、潜在的风险和可能的受益以及受试者的权益等，确保其理解研究的性质、风险和受益以及自身权利，获取试验参与的同意，并签署《知情同意书》，方开展试验相关流程，试验过程涉及方案变更、知情同意书变更或其他更新的信息可能影响试验参与者的风险和受益时，向其进行再知情并获取知情同意。

③试验参与者在过程中的风险监测

研究医生按方案的入选、排除标准充分评估试验参与者的符合性后决定是否进入研究，在临床试验期间，研究医生对试验参与用药的安全性进行充分监测，对出现的不良事件进行充分评估并进行及时、必要的医疗处理或给予医疗指导，并进行记录和跟踪，对于符合 SAE 标准的及时上报公司、伦理委员会。

(4) 临床试验过程中的质量控制

研究中心按方案要求筛选和入选合格的试验参与者进入研究，在试验过程中充分监测试验参与者的用药情况及不良事件，严格按照试验方案流程执行，对临床试验数据进行客观、准确的记录，并对试验过程的方案偏离情况进行评估、处理、预防及报告。研究中心均设立药物临床试验机构办公室，对临床试验的执行和记录进行定期质控，确保临床试验按方案执行、记录与数据真实、准确、可靠。

公司委派合格的监查员，制定明确的监查计划，对临床试验的入组、执行、记录和数据进行持续监督和监查，委派独立的质量保证人员对临床试验定期进行稽查，对研究中心管理、临床试验执行、记录和数据合规性、伦理性、真实性进行系统性检查和评估，评估和识别潜在风险，确保临床试验按方案执行、对试验参与者风险和权益的保障、记录与数据真实、准确、可靠。

综上所述，公司临床试验各环节、流程符合相关法律、法规要求和伦理规范，保障最终获取真实、可靠且科学的试验结果。公司产品临床试验取得了良好的治

疗效果，临床试验结果详见本回复之“问题 3/一/（一）/2、实验统计结果及客观性”。

（二）公司关于其他适应症的后续临床实验、NDA 申请、获批上市时间的预期情况，相关预测的依据，是否客观审慎，是否存在影响药品研发推进及注册获批的重大不利事项

1、公司关于其他适应症的后续临床实验、NDA 申请、获批上市时间的预期情况，相关预测的依据，是否客观审慎

（1）公司关于其他适应症的后续临床实验、NDA 申请、获批上市时间的预期情况

序号	适应症名称	目前临床阶段	预期情况			预测依据
			后续临床试验	NDA 时间	获批上市时间	
1	BRAF V600E 基因突变肺癌	关键注册临床	2026 年第二季度完成关键注册临床	2026 年第二季度	2027 年第二至第三季度	已完成 Pre-NDA 沟通交流，CDE 同意以关键注册临床研究数据递交 NDA 完全批准，根据目前随访进展，预计 2026 年第二季度递交 NDA 申请
2	BRAF V600E 基因突变结直肠癌（二线及以上）	III 期临床试验	2026 年第三季度完成 III 期临床试	2026 年第四季度	2027 年第三至第四季度	已于 2025 年 12 月完成入组，研究数据随访中，预计 2026 年第二季度达到主要研究终点，2026 年第四季度递交 NDA 申请
3	BRAF V600E 基因突变结直肠癌（一线）	申请 II 期临床试验	2027 年完成 II 期临床、2030 年完成 III 期临床	2030 年	2031 年	结直肠癌一线患者相对二线患者量更充足，患者身体基础情况更好，对抗肿瘤治疗的耐受性更好，充分结合了二线研究的入组进度进行评估
4	BRAF V600 基因突变实体瘤	筹备 II 期临床试验	2027 年完成探索研究，2029 年完成关键注册研究	2029 年	2030 年	基于 CDE 前期沟通交流，篮式试验前期开展各队列探索研究，取得一定数据后与 CDE 沟通交流，进入关键注册研究
5	BRAF V600E/V600K 基因突变黑色素瘤	II 期临床已完成	注 1	注 1	注 1	注 1

注：1、BRAF V600E/V600K 基因突变黑色素瘤适应症经沟通可开展 III 期随机对照试验，公司计划合并入 BRAF V600 基因突变实体瘤队列；

2、上述预期进度为公司产品管线在理想情况下的推进规划，实际情况视公司研发进展以及与有关药品评审部门沟通情况等因素综合确定。

此外，公司在美国开展的 NRAS 基因突变黑色素瘤适应症 I 期临床试验已完成，在中国开展的成人丛状神经纤维瘤病 1 型（NF-1）适应症正在开展 II 期临床试验。公司将综合考虑研发投入整体资金安排、市场竞争情况、潜在合作安排等因素适时推进上述适应症管线的后续临床试验。

（2）相关预测的依据，是否客观审慎

公司相关预测的依据，主要为各适应症临床进展、CDE 沟通交流情况、相关法律规定及近年来同行业可比公司同类药物获批上市的案例。

①各适应症临床进展和 CDE 沟通交流情况

各适应症临床进展及沟通交流情况详见本回复之“问题 3/一/(一)/1、HL-085 其他未获批适应症临床实验的开展过程、重要里程碑节点”和“问题 3/二、说明与药品监督管理部门关于 HL-085 其他未获批适应症的沟通及反馈情况、公司回应解决情况，药品监督管理部门对临床开展情况的主要意见和判断等”。

②相关法律规定

根据 CDE 的《突破性治疗药物审评工作程序（试行）》和《药品上市许可优先审评审批工作程序（试行）》相关规定，一般药物品种 NDA 审评时限为 200 日，纳入优先审评审批程序的药物 NDA 阶段的审评时限为 130 日，较一般药物品种大幅缩短。其中审评时限指 CDE 内部审评时间，不包括企业补充资料或回应问题的时间。

③近年来同类药物获批上市的案例

中国 MEK 抑制剂从 NDA 到获批上市的时间通常在 10~13 个月左右，具体情况如下：

药品名称	公司名称	首次 NDA 时间	首次获批时间	周期
曲美替尼	诺华	2019 年 1 月	2019 年 12 月	11 个月
司美替尼	阿斯利康/默沙东	2022 年 6 月	2023 年 4 月	10 个月
芦沃美替尼	复星医药	2024 年 5 月	2025 年 5 月	12 个月
妥拉美替尼	科州药物	2023 年 2 月	2024 年 3 月	13 个月

资料来源：国家药监局、Insight 数据库

综上所述，公司关于其他适应症的后续临床实验、NDA 申请、获批上市时间的预期情况客观审慎。

2、是否存在影响药品研发推进及注册获批的重大不利事项

截至本回复出具日，公司未发现影响药品研发推进及注册获批的重大不利事项。

二、说明与药品监督管理部门关于 HL-085 其他未获批适应症的沟通及反馈情况、公司回应解决情况，药品监督管理部门对临床开展情况的主要意见和判断等

根据 CDE 发布的《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》，在药物研发与注册申请技术审评过程中，申请人可以与药审中心审评团队就现行药物研发与评价指南不能涵盖的关键技术等问题进行沟通交流；申请人与审评团队在沟通交流过程中可就讨论问题充分阐述各自观点，形成的共识可作为研发和评价的重要参考。在妥拉美替尼（HL-085）其他适应症的研发过程中，公司与 CDE 进行了多次沟通交流，具体沟通情况如下：

（一）BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌

公司与 CDE 就 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌适应症召开过多次沟通交流会议，相关讨论议题与结论总结如下：

时间	主要讨论议题	CDE 主要意见和建议	发行人的应对措施和结果
2017.12	II 期临床研究是否需递交补充申请	不需要重新提交申请；建议在开始关键 II 期试验前申请沟通交流确定具体方案	公司与 CDE 达成一致，已按要求执行
2020.7	汇报 HL-085 的 I 期临床试验结果，就关键性注册临床研究方案设计进行沟通	基本认可 HL-085 的 I 期临床结果，建议申请人在收集联合治疗的安全性有效性数据后再次沟通，并对于后续临床方案设计提出了意见和建议	公司与 CDE 达成一致，已按要求执行
2022.9	汇报 HL-085 已完成的临床试验结果，就 II 期临床试验方案与 CDE 进行沟通，主要问题包括：（1）是否同意开展单臂 II 期临床作为关键注册研究；（2）就推荐剂量、主要研究终点、入组方案、析因分析、统计分析等临床方案设计进行沟通	同意单臂 II 期临床作为关键注册研究；基本同意 II 期临床试验方案并提出反馈和建议	公司与 CDE 达成一致，已按要求执行

时间	主要讨论议题	CDE 主要意见和建议	发行人的应对措施和结果
2024.7	汇报妥拉美替尼已完成的 II 期临床试验结果，沟通 II 期附条件批准上市、II/III 期联动临床试验方案相关问题，主要问题包括：（1）是否同意以肺癌 II 期研究中初治人群数据申请附条件批准上市；（2）是否同意在目前临床基础上继续入组，最终 II/III 期数据合并分析，以申请完全获批上市；（3）II/III 期临床样本量	就肺癌 II 期注册临床研究建议仍按原试验方案继续入组，获得初治和经治人群疗效数据后再与药审中心进行 Pre-NDA 沟通交流	公司与 CDE 达成一致，已按要求执行
2025.9	就妥拉美替尼联合维莫非尼用于 BRAF V600E 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的上市申请进行沟通交流	同意 HL-085 基于在目标人群中 112 例疗效数据及总体 592 例安全性汇总数据，递交完全批准上市申请；并针对药理、统计等其他方面提出了建议	公司与 CDE 达成一致，已按要求执行

（二）BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌

公司与 CDE 就 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌适应症召开过多次沟通交流会议，相关讨论议题与结论总结如下：

时间	主要讨论议题	CDE 主要意见和建议	发行人的应对措施和结果
2023.4	汇报妥拉美替尼已完成的临床试验结果并沟通 III 期临床试验方案相关问题，包括推荐剂量、对照组设计和主要研究中点等	同意公司开展 III 期临床试验，同意相关临床方案设计并对于后续临床方案设计提出了意见和建议	公司与 CDE 达成一致，已按要求执行
2025.11	沟通妥拉美替尼胶囊和维莫非尼片联合化疗用于未经系统性治疗的 BRAF V600E 突变转移性结直肠癌患者中开展 III 期随机对照研究（前期含安全性导入阶段）方案以及开展关键单臂研究的可行性，主要问题包括：（1）是否同意安全导入期的研究设计；（2）主要研究终点设计；（3）是否同意单臂研究设计	同意公司安全导入期的研究设计和主要研究终点设计，建议后续开展随机对照研究支持注册	公司与 CDE 达成一致，已按要求执行

2024 年 12 月 4 日，CDE 同意本品联合维莫非尼用于治疗既往接受过系统性治疗的 BRAF V600E 突变的转移性结直肠癌（mCRC）成人患者，同意纳入突破性治疗药物程序。

(三) BRAF V600 基因突变实体瘤

公司与 CDE 就 BRAF V600 基因突变实体瘤适应症召开过多次沟通交流会议，相关讨论议题与结论总结如下：

时间	主要讨论议题	CDE 主要意见和建议	发行人的应对措施和结果
2021.2	汇报妥拉美替尼已完成的临床试验结果并沟通 II 期临床试验方案相关问题，主要问题包括：（1）IND 申请相关程序问题；（2）是否同意临床研究设计	针对 IND 申请相关程序问题进行回应和解答，基本同意临床方案研究设计要点，并对于后续临床方案设计提出了意见和建议	公司与 CDE 达成一致，已按要求执行
2023.5	沟通罕见肿瘤篮式试验临床试验方案设计，以及是否同意该注册研究可作为确证性研究而获批	后续沟通关键研究时，将对不同适应症确证性临床试验进行逐个讨论，并对于后续临床方案设计提出了意见和建议	公司与 CDE 达成一致，已按要求执行
2026.3	是否同意不再额外开发此联合疗法的伴随诊断试剂	同意采用已批准的基因检测试剂盒进行受试者入组筛选，无需额外开发联合疗法的伴随诊断试剂	公司与 CDE 达成一致，已按要求执行

(四) BRAF V600/V600K 基因突变黑色素瘤

2022 年 12 月，公司计划基于 IIa 期数据与 CDE 进行沟通交流，但后续公司根据总体临床开发策略并结合该罕见肿瘤特点，计划不再单独开始一项研究，而将其纳入 BRAF V600 基因突变实体瘤整体研究中。

(五) NRAS 基因突变黑色素瘤（美国）

2022 年 12 月 23 日，公司向 FDA 递交关键注册临床研究 IND 申请，递交 HL-085-US-204 临床研究方案。

2023 年 4 月 14 日，公司向 FDA 递交 Type B 会议申请，就药学及关键注册临床研究 HL-085-US-204 临床研究的方案设计进行沟通。2023 年 9 月 5 日，FDA 与公司召开视频会议，双方达成一致意见。

公司计划在关键注册临床研究中，增加一个剂量优化导入临床研究，获得最优剂量的支持数据后，进一步跟 FDA 沟通后续研究方案。

沟通主题	FDA 建议	结果
起始物料选择是否可接受	同意当前路线起始物料	公司与 CDE 达成一致，已按要求执行

沟通主题	FDA 建议	结果
基因毒性杂质研究是否符合 ICH S9	同意按照 ICH S9 执行	公司与 CDE 达成一致, 已按要求执行
溶出曲线变异性问题	FDA 认为现在的变异性可以接受, 并对溶出研究提出建议	公司与 CDE 达成一致, 已按要求执行
ORR 作为替代终点, 支持附条件批准上市	接受 ORR 作为替代终点, 支持附条件批准上市, 但是提示将来用于支持获批的疗效终点 ORR 需要有明显的优势; 在启动关键注册临床研究前, 提交 III 期确证性研究方案	公司与 FDA 达成一致, 已按要求执行
剂量选择	FDA 建议再入组一些低于 12mg 剂量的患者, 以支持目标人群的剂量选择。建议考虑在目标人群中进行随机剂量探索试验	公司与 FDA 达成一致, 已按要求执行
在澳大利亚入组目标人群患者, 支持关键注册临床研究	同意多地区(含澳大利亚)的临床研究, 但是建议在美国入组大多数患者	公司与 FDA 达成一致, 已按要求执行

(六) 成人丛状神经纤维瘤病 I 型 (NF-1)

公司与 CDE 就成人丛状神经纤维瘤病 I 型 (NF-1) 适应症召开过多次沟通交流会议, 相关讨论议题与结论总结如下:

时间	主要讨论议题	CDE 主要意见和建议	发行人的应对措施和结果
2021.6	开展成人 NF-1 适应症 II 期临床试验	开展小样本探索性临床试验, 为进入关键研究积累安全有效性证据	公司与 CDE 达成一致, 已按要求执行
2022.2	开展儿童 NF-1 适应症的 I/II 期临床试验	在成人 NF-1 获得一定疗效安全性数据后再开展儿童 NF-1 适应症临床研究	公司与 CDE 达成一致, 已按要求执行
2024.7	成人 NF-1 适应症的 III 期临床试验	开展 9mg 和 12mg 的随机对照剂量优化探索性临床试验, 获得较为可靠的有效性 & 安全性数据, 然后再与 CDE 进行沟通交流, 讨论后续 III 期确证性临床研究。	公司与 CDE 达成一致, 已按要求执行

三、说明 HL-085 其他适应症的患者人群、市场空间及测算依据，其他适应症目前的主要治疗方案、已上市竞品及销售实现情况，发行人产品在治疗方案推荐、治疗效果及预期销售价格等方面是否具有比较优势；其他适应症目前的在研竞品情况，发行人在治疗效果、研发进度等方面是否具有比较优势；结合上述情况，分析说明发行人是否存在因研发进度缓慢、还未上市就面临相关药品迅速占领市场，导致在研产品丧失获取市场份额潜力的风险

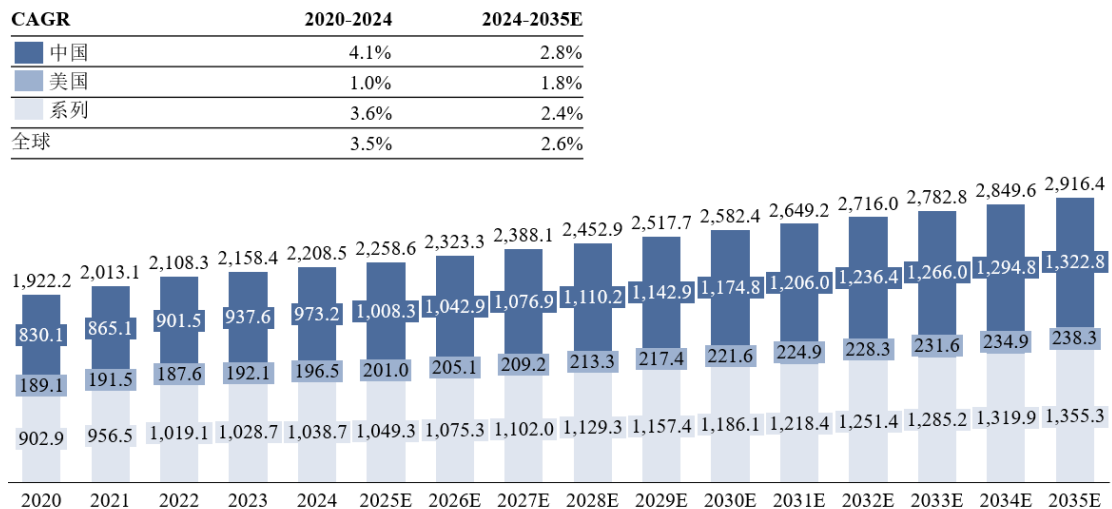
（一）BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌

1、患者人群、市场空间及测算依据

肺癌是全球恶性肿瘤发病率最高、死亡率最高的恶性肿瘤。死亡人数约占全球癌症死亡人数的三分之一。据国家癌症中心统计，2024 年我国新增约 114.5 万例肺癌患者，死亡病例约 75 万例，发病率和死亡率位居恶性肿瘤首位。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）是临床最常见的肺癌类型，占有肺癌的 85%。

根据国家癌症中心与 GLOBOCAN 数据，2024 年，全球非小细胞肺癌患者发病人数为 220.9 万人，中国发病人数为 97.3 万人，约占全球的 44%。预计未来，中国非小细胞肺癌发病人数将以约 2.8% 的年复合增长率，增长至 2035 年的 132.3 万人。

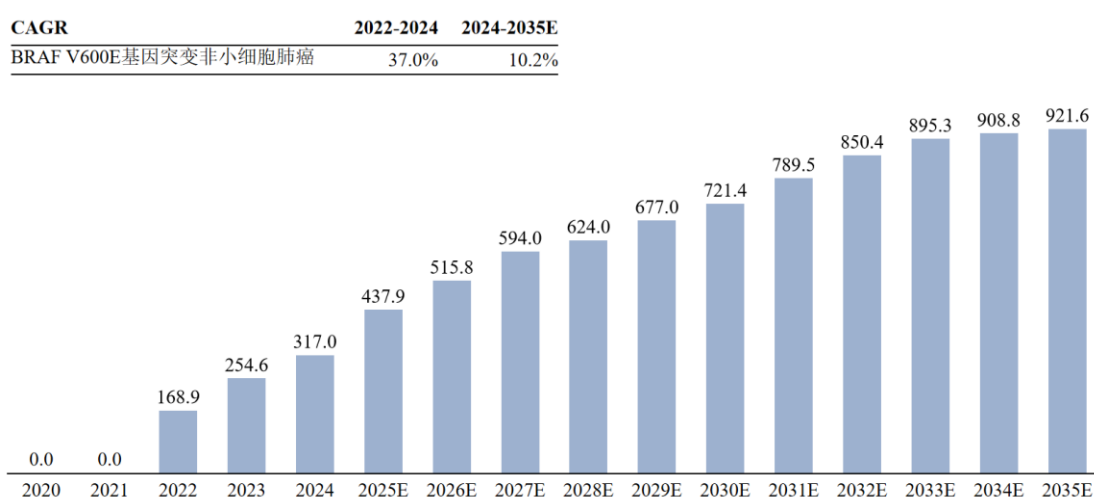
全球及中国非小细胞肺癌发病人数，2020-2035E（单位：千人）



数据来源：国家癌症中心、GLOBOCAN、灼识咨询

根据灼识咨询统计，总体而言，BRAF 基因突变在 NSCLC 中的发生率为 1.5%~5.5%，不同国家及人群有所差异；中国人群中，BRAF 基因突变频率为 2.26%，其中以 BRAF V600 突变最为常见，占有所有 BRAF 基因突变类型的约 50%，BRAF V600 突变又以 BRAF V600E 突变最为常见（约 90%）。BRAF 基因突变是晚期 NSCLC 患者的不良预后因子之一。根据灼识咨询统计，BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌 MEK 抑制剂市场空间如下：

**中国 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌特异性 MEK 抑制剂市场规模，
2020-2035（单位：百万元）**



注：市场规模系根据目前流行病学、指南推荐疗法和在研管线情况进行的估算，上述预测仅供参考

数据来源：国家癌症中心、GLOBOCAN、灼识咨询

妥拉美替尼对应晚期不可手术切除的 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌的市场空间测算假设：用药人群方面，妥拉美替尼对应晚期不可手术切除的 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌患者约占 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌患病整体人群的 66%；在市场渗透率方面，鉴于 MEK 抑制剂可用于肺癌一线治疗且目前尚无其他具备显著疗效的靶向疗法，MEK 抑制剂用药渗透率峰值约为 90%；在药物年花费方面，MEK 抑制剂药物平均年花费约为 18 万元。

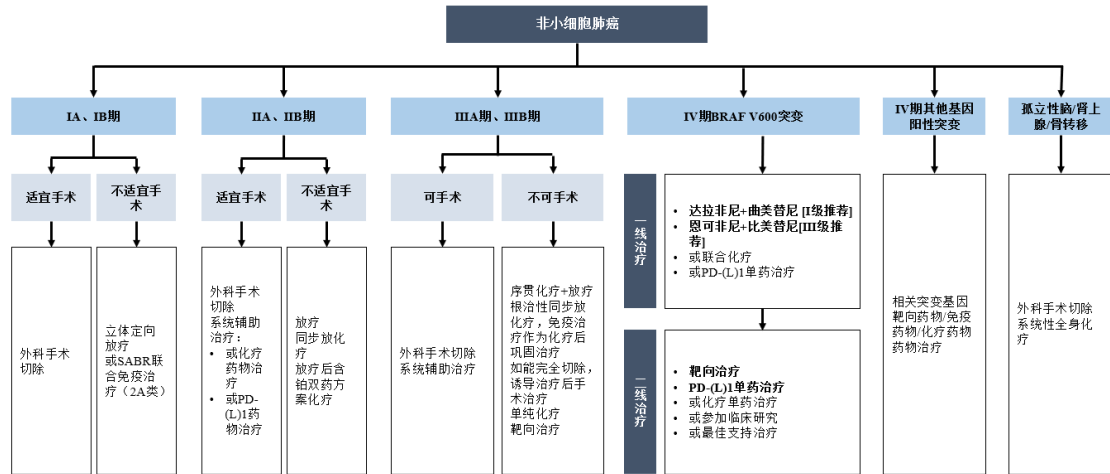
2、主要治疗方案、已上市竞品及销售实现情况

针对 BRAF V600 基因突变非小细胞肺癌患者，就一线治疗而言，指南优先推荐 MEK 抑制剂曲美替尼+BRAF 抑制剂达拉非尼联用（I 级推荐），其次推荐

化疗和免疫疗法（II级推荐），和 MEK 抑制剂比美替尼+BRAF 抑制剂恩考芬尼联用（III级推荐，NDA 中）。

针对 BRAF V600 基因突变非小细胞肺癌患者，就二线及以上治疗而言，若一线治疗未使用靶向疗法，指南推荐使用靶向治疗（具体疗法同上）或参考 IV 期无驱动基因 NSCLC 二线及以上策略（即化疗和免疫疗法），主要疗法包括帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、替雷利珠单抗、阿替利珠单抗等；若一线已使用靶向疗法，指南推荐参考 IV 期无驱动基因 NSCLC 二线及以上策略（即化疗和免疫疗法）。

非小细胞肺癌指南推荐治疗路径



数据来源：CSCO 2025、灼识咨询

研究显示，BRAF 基因突变与肿瘤不良预后有关，BRAF V600 基因突变非小细胞肺癌患者总生存期明显短于野生型。鉴于靶向疗法在临床试验展现的出色疗效，目前国内外指南对于非小细胞肺癌晚期患者，均建议先进行驱动基因检测，结合检测结果推荐治疗方案；对于驱动基因阳性的非小细胞肺癌患者，均优先推荐靶向药物。

就国内而言，目前已上市靶向药物仅曲美替尼与达拉非尼联用，根据灼识咨询统计二者 2024 年国内销售额合计约 9 亿元（包括 BRAF V600 突变的黑色素瘤和非小细胞肺癌适应症）。

3、发行人产品在治疗方案推荐、治疗效果及预期销售价格等方面是否具有比较优势

结合前述分析，针对 BRAF V600 基因突变非小细胞肺癌患者，主要推荐靶向疗法包括 MEK 抑制剂曲美替尼+BRAF 抑制剂达拉非尼联用（I 级推荐）和 MEK 抑制剂比美替尼+BRAF 抑制剂恩考芬尼联用（III 级推荐，NDA 中），考虑到 MEK 抑制剂比美替尼+BRAF 抑制剂恩考芬尼尚未获批上市，目前临床中仍急需更多安全有效的靶向疗法出现。公司妥拉美替尼治疗 BRAF V600 基因突变非小细胞肺癌适应症目前已经处于注册性临床阶段，有望成为该领域内首款国产的 MEK 抑制剂，可为患者带来更加有效可及的治疗方案。

妥拉美替尼联合维莫非尼疗法的有效性及其安全性数据与现有已获批/申请上市的治疗方案对比（非头对头，仅供参考）如下：

治疗方案	曲美替尼+达拉非尼 ^{1,2} (注 1)		比美替尼+恩考芬尼 ³ (注 1)		妥拉美替尼+维莫非尼 ⁴	
	一线	二线及以上	一线	二线及以上	一线	二线及以上
治疗线数	一线	二线及以上	一线	二线及以上	一线	二线及以上
临床分期	II 期		II 期		II 期（关键注册临床）	
人群	全球多中心		全球多中心		中国人群	
患者人数	36 例	57 例	59 例	39 例	72 例	30 例
主要有效性数据						
ORR	64%	63.2%	75%	46%	75.0%	73.3%
mPFS	14.6 月	8.6 月	NE（注 2）	9.3 月	12.4 月	NE（注 2）
主要安全性数据						
三级及以上药物相关不良事件	69% (注 3)	49% (注 3)	41%		55.8%（注 4）	
药物相关不良事件导致的永久停药	22% (注 3)	12% (注 3)	15%		2.9%（注 4）	

数据来源：

1. Planchard D, et al. Lancet Oncol 2016;17:984-993.
2. Planchard D, et al. Lancet Oncol 2017;18:1307-1316.
3. Riely GJ, et al. J Clin Oncol 2023;41:3700-3711.
4. 公司提供，数据截止日为 2025 年 6 月 10 日。

注 1：曲美替尼+达拉非尼和比美替尼+恩考芬尼数据均为在美国 NDA 申报数据（三种疗法的有效性数据均经 IRC 评估），其中曲美替尼+达拉非尼数据截止日为 2017 年 4 月 28 日（一线）和 2015 年 10 月 7 日（二线及以上），mPFS（研究者评估）经过 5 年随访更

新为 10.8 月（一线）和 10.2 月（二线及以上）（数据来源：Planchard D, et al. J Thorac Oncol 2022 Jan;17(1).）；比美替尼+恩考芬尼数据截止日为 2022 年 9 月 22 日，mPFS 经过 5 年随访更新为 30.2 月（一线）和 9.3 月（二线及以上）（数据来源：Riely GJ et al. J Thorac Oncol 2025 Oct;20(10).）；

注 2：截至日期前未获得该数据，相关数据通过随访更新；

注 3：曲美替尼+达拉非尼仅披露三级及以上不良事件和不良事件导致的永久停药，未披露三级及以上药物相关不良事件和药物相关不良事件导致的永久停药；

注 4：妥拉美替尼+维莫非尼安全性数据基于 104 例入组患者统计数据，其中 2 例患者因中心实验室基因检测确认为阴性，在有效性评估数据中剔除；三级及以上药物相关不良事件主要包括 CPK 升高、虚弱、贫血、淋巴细胞计数降低、皮疹、射血分数降低等，通过对症治疗、暂停给药或者剂量调整后转归良好，与同类产品的安全性特征类似。

结合各文献公开的有效性和安全性数据，妥拉美替尼+维莫非尼的核心疗效数据 ORR、PFS 与国内外已上市的曲美替尼+达拉非尼（中美已获批）、比美替尼+恩考芬尼疗法（美国已获批，中国 NDA）具备市场竞争力，安全性指标中药物相关不良事件导致的永久停药比例具有显著的优势。

在预期销售价格方面，目前曲美替尼联合达拉非尼月花费约 1.8 万元，公司预计妥拉美替尼 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌适应症获批后月花费约略低于曲美替尼联合达拉非尼方案（维莫非尼由于届时可使用仿制药，费用修昂对较低），具有一定价格优势。

4、在研竞品情况及发行人在治疗效果、研发进度等方面是否具有比较优势

根据灼识咨询统计，截至 2026 年 4 月，中国针对 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌适应症正在进行临床试验的靶向疗法管线如下：

中国针对 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌的靶向疗法在研管线

序号	疗法名称	靶点	公司	最新进展首次公示时间	适应症	临床试验进展	治疗线数
1	比美替尼+恩考芬尼	MEK+BRAF	辉瑞/皮尔法伯	2025 年 2 月	BRAF V600E 突变非小细胞肺癌	NDA	一线
2	妥拉美替尼+维莫非尼	MEK+BRAF	科州药物	2023 年 4 月	BRAF V600E 突变非小细胞肺癌	关键注册临床进行中	一线
3	HLX208+斯鲁利单抗	BRAF V600E+PD-1	复宏汉霖/润新生物	2022 年 11 月	BRAF V600E 突变非小细胞肺癌	II 期临床进行中	二线及以上

注：1. 临床在研管线不包括已获批该适应症的药物，不包括临床试验状态为终止、撤回、暂停和尚未开展临床试验的管线，不包括临床阶段尚处于 I 期且未明确具体瘤种和基因

型的管线：

2. 仅显示该候选药物在该适应症的最高临床阶段；
3. 截至 2026 年 4 月；

资料来源：国家药监局、灼识咨询

公司产品与比美替尼+恩考芬尼的临床试验结果比较详见本回复之“问题 3/三/（一）/3、发行人产品在治疗方案推荐、治疗效果及预期销售价格等方面是否具有比较优势”的相关内容。HLX208+斯鲁利单抗的方案暂未公开披露相关数据。总体而言，公司产品研发进展在国内位于前列。

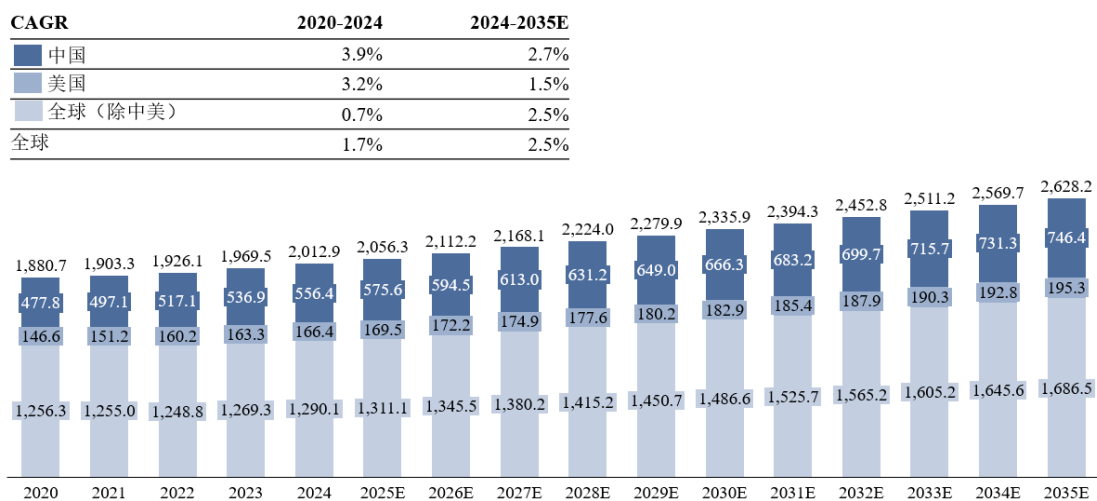
（二）BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌

1、患者人群、市场空间及测算依据

据灼识咨询统计，结直肠癌（CRC）是消化系统最常见的恶性肿瘤之一，8%~15%的患者存在 BRAF 基因突变，其中 V600E 是 BRAF 最常见的突变形式，占 BRAF 基因突变病例的约 90%。GLOBOCAN 数据显示全球范围内每年新增结直肠癌病例约 200 万例，发病率居所有癌症第三位，死亡率位居各类癌症第二位，是严重威胁人类生命健康的重大疾病之一。

根据国家癌症中心与 GLOBOCAN 数据，2024 年全球结直肠癌患者发病人数为约 201.3 万人，中国发病人数为 55.6 万人。预计未来，中国结直肠癌发病人数将以约 2.7% 的年复合增长率，增长至 2035 年的 74.6 万人。

全球及中国结直肠癌发病人数，2020-2035E（单位：千人）

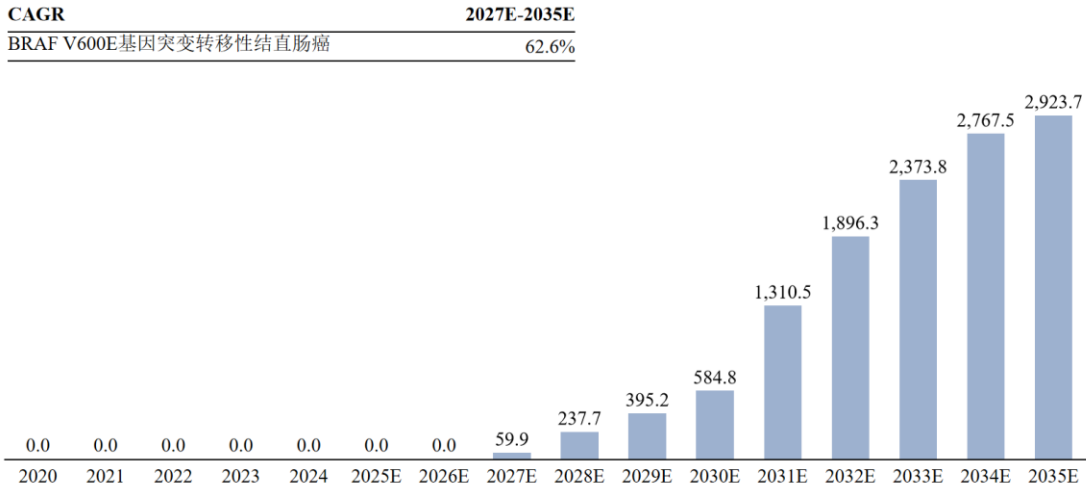


数据来源：国家癌症中心、GLOBOCAN、灼识咨询

根据灼识咨询统计，BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌 MEK 抑制剂市

场空间如下：

**中国 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌特异性 MEK 抑制剂市场规模，
2020-2035（单位：百万元）**



注：市场规模系根据目前流行病学、指南推荐疗法和在研管线情况进行的估算，上述预测仅供参考

数据来源：国家癌症中心、GLOBOCAN、灼识咨询

妥拉美替尼对应晚期不可手术切除的 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌的市场空间测算假设：用药人群方面，妥拉美替尼晚期不可手术切除的 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌患者约占 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌患者整体人群的 72%~90%；在市场渗透率方面，鉴于目前 MEK 抑制剂仅可用于结直肠癌二线及以上治疗，且患者人群基数较多，一线治疗尚处于临床阶段，MEK 抑制剂用药渗透率峰值预估约为 25%；在药物年花费方面，MEK 抑制剂药物平均年花费约为 9~10 万元。

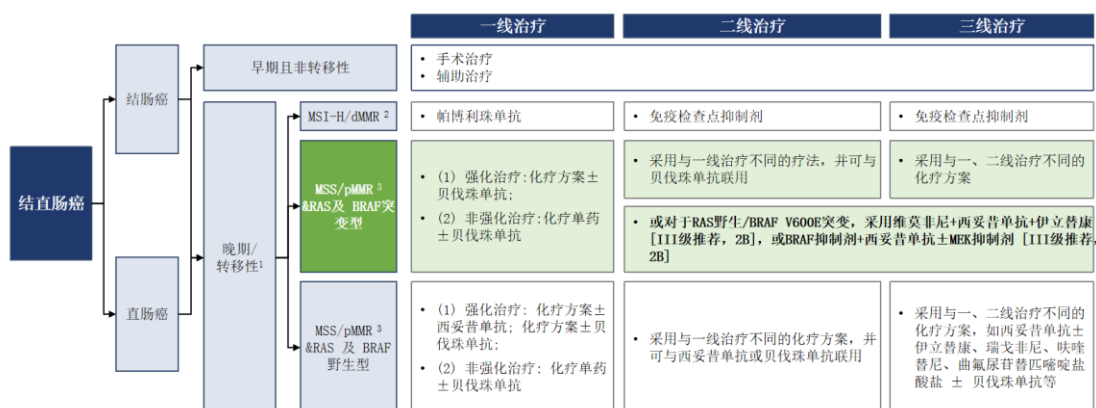
2、主要治疗方案、已上市竞品及销售实现情况

根据《CSCO 结直肠癌诊疗指南 2025》和灼识咨询统计，就 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌患者，目前推荐的一线药物治疗手段主要包括化疗±贝伐珠单抗。转移性结直肠癌中 BRAF V600E 突变是一种侵袭性极强的亚型，对标准化疗的反应较差，有研究表明 BRAF V600E 突变是结直肠癌患者的预后不良的标志，即使给予前述 FOLFIRI/FOLFOX（化疗）联合贝伐珠单抗治疗方案，V600E 突变型患者的 PFS 也仅为 4~6 个月。

就 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌患者的二线治疗而言，指南主要推荐 BRAF 抑制剂恩考芬尼+西妥昔单抗（III 级 2B 推荐），其全球多中心的 BEACON 临床研究显示 ORR 和 mPFS 是对照组标准疗法（化疗+西妥昔单抗）的 10.8 倍（19.5% vs 1.8%）和 2.8 倍（4.2 个月 vs 1.5 个月），这意味二线治疗标准疗法的疗效仍有很大的提升空间。此外，指南还推荐维莫非尼+西妥昔单抗+伊立替康（III 级 2B 推荐）用于二线治疗，但该疗法在国内尚未针对结直肠癌适应症进行注册性临床研究及上市申请。

由上可见，针对 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌患者，其可选择的治疗方案相对有限，目前临床中仍急需更多安全有效的靶向疗法。BRAF 抑制剂恩考芬尼+西妥昔单抗于 2025 年 7 月在国内获批该适应症，因此尚未有国内销售相关数据。

结直肠癌指南推荐治疗路径



注：1、对于可切除的晚期/转移性结直肠癌，手术切除是一种潜在的治愈性方案。对于所有初始不可切除且属于接受全身系统性治疗的晚期/转移性结直肠癌患者，可根据转移病灶是否具有切除可能性，划分为潜在切除组和姑息治疗组。本图所示的晚期/转移性结直肠癌诊疗路径，仅涵盖姑息治疗组的 CSCO 2025 指南推荐疗法，并重点强调 BRAF V600E 突变结直肠癌的治疗；

2、微卫星高度不稳定（MSI-H）/错配修复缺陷（dMMR），提示免疫检查点抑制剂单药治疗更易获益；

3、微卫星稳定（MSS）/错配修复完整（pMMR），提示免疫检查点抑制剂单药治疗获益有限，临床多采用化疗、靶向药、抗血管生成药物等。

数据来源：CSCO 2025、灼识咨询

3、发行人产品在治疗方案推荐、治疗效果及预期销售价格等方面是否具有比较优势

结合前述分析，对于 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌患者，化疗+贝伐珠单抗是推荐一线治疗方案，但总体疗效有限，且该疗法并非特异性针对 BRAF 基因突变型患者。二线疗法主要为靶向疗法 BRAF 抑制剂恩考芬尼+西妥昔单抗，而维莫非尼+西妥昔单抗+伊立替康在国内尚未针对结直肠癌适应症进行注册性临床研究及上市申请。因此该领域内仍需要更多安全有效的靶向用药出现，全球范围内尚未有特异性 MEK 抑制剂获批该适应症。

2024 年 12 月，MEK 抑制剂妥拉美替尼联合 BRAF 抑制剂维莫非尼治疗 BRAF V600E 基因突变的转移性结直肠癌适应症获得 CDE 突破性疗法认定，目前正在进行 III 期临床试验，已完成患者入组，有望成为该领域内的全球首款 MEK 抑制剂，为患者带来更加有效可及的治疗方案。此外，该疗法已入选 2026 美国临床肿瘤学会（ASCO）年会最新突破摘要（LBA）口头报告，彰显该疗法在国际范围内的行业认可和突破性。

上述治疗方案及妥拉美替尼联合维莫非尼疗法的有效性和安全性数据对比（非头对头，仅供参考）如下：

治疗方案	恩考芬尼+西妥昔单抗（注 2） ¹	妥拉美替尼+维莫非尼 ²
治疗线数	二线及以上	二线及以上
临床分期	II 期	II 期
人群	中国人群	中国人群
患者人数	65 例	19 例
主要有效性数据		
ORR	24.6%	26.3%
mPFS	4.2 月	6.2 月
主要安全性数据		
三级及以上药物相关不良事件	47.7%	63.2%（注 1）
药物相关不良事件导致的永久停药	9.2%	0%（注 1）

数据来源：

1、Wang, X., et al. J Clin Oncol 2024 Nov;42（17）:3559;

2、公司整理；

注 1: 结直肠癌人群中 3 级及以上与研究药物相关的不良事件主要为贫血, 系与原发疾病本身特点相关, 结直肠癌患者因肠道病变或手术导致肠道功能差, 整体营养状况较差; 经抗贫血治疗可纠正, 无受试者因贫血导致永久停药, 其余与研究药物相关的不良事件整体转归良好, 临床试验中无 4-5 级与研究药物相关不良事件发生;

注 2: 恩考芬尼+西妥昔单抗临床试验数据来自中国桥接临床试验 NAUTICAL; 根据 FDA 最终公布的恩考芬尼+西妥昔单抗在全球开展的 III 期临床试验 BEACON 的试验结果, 220 例患者人群中 ORR 为 19.5%, mPFS 为 4.2 月, 药物相关不良事件导致的永久停药比例为 10%;

注 3: CSCO 指南推荐的维莫非尼+西妥昔单抗+伊立替康临床试验数据来自 SWOG S1406, 其在国内尚未针对结直肠癌适应症进行注册性临床研究及上市申请, 因此未纳入对比。

结合各文献中公示的有效性数据, 妥拉美替尼的疗效数据 mPFS 在数值上显著优于恩考芬尼+西妥昔单抗联合疗法, 疗效数据 ORR 亦相对更优。安全性方面, 妥拉美替尼在结直肠癌 II 期临床试验中无与研究药物相关死亡不良事件发生, 且导致研究药物永久停用的不良反应发生率为 0, 这证明妥拉美替尼安全性良好。此外, 西妥昔单抗需要进行注射给药, 而妥拉美替尼和维莫非尼仅需口服给药, 在患者依从性和用药便捷性也具有一定优势。

在预期销售价格方面, 目前恩考芬尼联合西妥昔单抗月花费约 3.4 万元, 公司预计妥拉美替尼 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌适应症获批后月花费低于恩考芬尼联合西妥昔单抗方案 (维莫非尼由于届时可使用仿制药, 费用相对较低), 具有一定价格优势。

4、在研竞品情况及发行人在治疗效果、研发进度等方面是否具有比较优势

根据灼识咨询统计, 截至 2026 年 4 月, 中国针对 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌适应症正在进行临床试验的靶向疗法管线如下:

中国针对 BRAF V600E 转移性结直肠癌的靶向疗法在研管线

序号	疗法名称	靶点	公司	最新进展首次公示时间	适应症	临床试验进展	治疗线数
1	妥拉美替尼+维莫非尼	MEK+BRAF	科州药物	2023 年 7 月	BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌	III 期临床 (突破性治疗)	二线及以上
				-		申请 II 期临床	一线
2	HLX208+西妥昔单抗	BRAF V600E+EGFR	复宏汉霖/润新生物	2022 年 2 月	BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌	II 期临床进行中	二线及以上
3	HLX208	BRAF V600E	复宏汉霖/	2023 年 8 月	BRAF V600E	II 期临床	二线及以

序号	疗法名称	靶点	公司	最新进展首次公示时间	适应症	临床试验进展	治疗线数
			润新生物		基因突变转移性结直肠癌	已完成	上

注：1. 临床在研管线不包括已获批该适应症的药物，不包括临床试验状态为终止、撤回、暂停和尚未开展临床试验的管线，不包括临床阶段尚处于 I 期且未明确具体瘤种和基因型的管线；

2. 仅显示该候选药物在该适应症的最高临床阶段；

3. 截至 2026 年 4 月；

资料来源：国家药监局、灼识咨询

2024 年 12 月，国家药监局宣布妥拉美替尼拟被纳入突破性治疗品种，联合 BRAF 抑制剂维莫非尼用于治疗既往接受过系统性治疗的 BRAF V600E 突变的转移性结直肠癌（mCRC）成人患者。HLX208/HLX208+西妥昔单抗的方案暂未公开披露相关数据，因此暂无有效数据可与竞品对比。总体而言，发行人产品研发进度在国内处于领先地位。

（三）BRAF V600 基因突变实体瘤

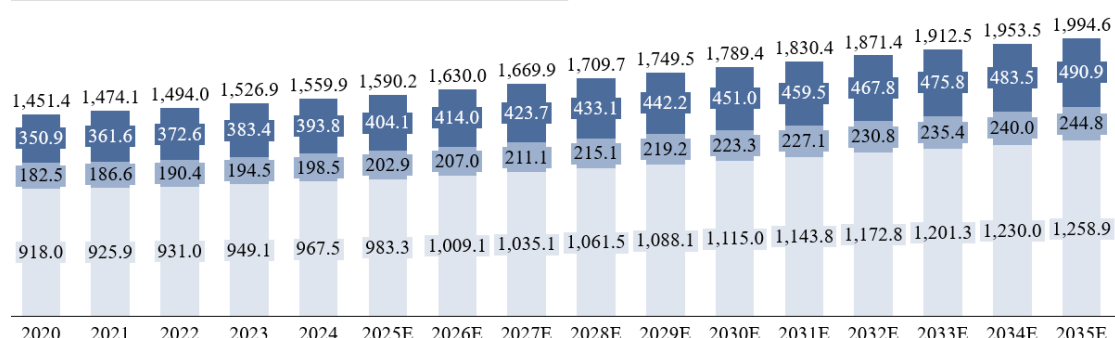
1、患者人群、市场空间及测算依据

据灼识咨询统计，BRAF 基因突变发生在多达 8% 的人类癌症中，包括黑色素瘤、结直肠癌、胶质瘤、甲状腺癌、NSCLC、胆管癌和多种血液系统恶性肿瘤。总体而言，BRAF V600 基因突变占全体瘤种约 4%，占 BRAF 基因突变瘤种比例的 50%。

根据国家癌症中心和 GLOBOCAN 数据，2024 年全球 BRAF 基因突变实体瘤发病人数高达 156.0 万人，其中，中国发病人数为 39.4 万人。预计未来，中国 BRAF 基因突变实体瘤发病人数将以 2.0% 的年复合增长率，增长至 2035 年的 49.1 万人。

全球及中国及 BRAF 基因突变实体瘤发病人数，2020-2035E（单位：千人）

CAGR	2020-2024	2024-2035E
中国	2.9%	2.0%
美国	2.1%	1.9%
全球（除中美）	1.3%	2.4%
全球	1.8%	2.3%



数据来源：灼识咨询，国家癌症中心，GLOBOCAN

根据灼识咨询统计，在 BRAF V600 基因突变实体瘤（除非小细胞肺癌、结直肠癌外）适应症中，中国 MEK 抑制剂目前仅获批用于 BRAF V600 基因突变黑色素瘤。MEK 抑制剂在 BRAF V600 基因突变实体瘤（除非小细胞肺癌、结直肠癌外）适应症的市场规模从 2020 年的约 0.6 亿元增长至 2024 年的 1.4 亿元，期间复合年增长率为 21.4%。预计到 2035 年，市场规模将进一步扩大至约 18.6 亿元，2024 年至 2035 年的复合年增长率预计为 26.8%。

妥拉美替尼对应中国其他 BRAF V600 基因突变实体瘤（除非小细胞肺癌、结直肠癌外）的市场空间测算假设：用药人群方面，妥拉美替尼对应的 BRAF V600 基因突变实体瘤患者约占所有实体瘤患者的 4%；在市场渗透率方面，考虑到中国实体瘤患者的疾病负担能力以及患者基数，MEK 抑制剂用药渗透率峰值约为 16%；在药物年花费方面，MEK 抑制剂药物在不同实体瘤中的中位无进展生存期（mPFS）因肿瘤类型而异。可参考的 MEK 抑制剂曲美替尼与达拉非尼联合用药在美国获批了 BRAF 突变实体瘤，mPFS 多为 6-12 个月。在中国，MEK 抑制剂已获批的 BRAF 突变实体瘤（除肺癌、结直肠癌外）为 BRAF V600 基因突变黑色素瘤，mPFS 约为 10 个月，患者平均年花费约为 13 万元。

2、主要治疗方案、已上市竞品及销售实现情况

截至 2026 年 4 月，全球仅 MEK 抑制剂曲美替尼与 BRAF 抑制剂达拉非尼联用获批治疗 1 岁及以上、携带 BRAF V600E 突变、不可切除或转移性实体瘤且既往治疗后进展、无其他满意治疗方案的成人和儿童患者（结直肠癌除外），但该疗法在国内尚未获批上市。国内暂无靶向疗法获批用于治疗 BRAF V600 基

因突变任意实体瘤患者。根据灼识咨询统计，曲美替尼与达拉非尼 2025 年全球销售额共 22.2 亿美元。

3、发行人产品在治疗方案推荐、治疗效果及预期销售价格等方面是否具有比较优势

由于发行人产品在 BRAF V600 基因突变实体瘤的试验处于 II 期临床试验筹备中，因此暂无有效数据可与竞品对比。国内暂无靶向疗法获批用于治疗 BRAF V600 基因突变任意实体瘤患者。

4、在研竞品情况及发行人在治疗效果、研发进度等方面是否具有比较优势

截至 2026 年 4 月，中国针对 BRAF V600 基因突变实体瘤（明确针对任意 BRAF V600 基因突变实体瘤，而非仅针对个别瘤种）适应症正在进行临床试验的靶向疗法管线如下：

中国针对 BRAF V600 基因突变实体瘤的靶向疗法在研管线

序号	疗法名称	靶点	公司	最新进展首次公示时间	适应症	临床试验进展	治疗线数
1	HLX208	BRAF V600E	复宏汉霖/润新生物	2022 年 9 月	BRAF V600 基因突变实体瘤	II 期临床进行中	二线及以上
2	妥拉美替尼+维莫非尼	MEK+BRAF	科州药物	2022 年 3 月	BRAF V600 基因突变实体瘤	筹备 II 期临床	二线及以上

注：1. 临床在研管线需明确针对任意 BRAF V600 基因突变实体瘤，而非仅针对个别瘤种；不包括已获批该适应症的药物，不包括临床试验状态为终止、撤回、暂停和尚未开展临床试验的管线，不包括适应症仅针对单一瘤种或未明确适用于任意实体瘤或主要实验目的为探索安全性及确定剂量的早期管线，下同；

2. 仅显示该候选药物在该适应症的最高临床阶段；

3. 截至 2026 年 4 月。

资料来源：国家药监局、灼识咨询

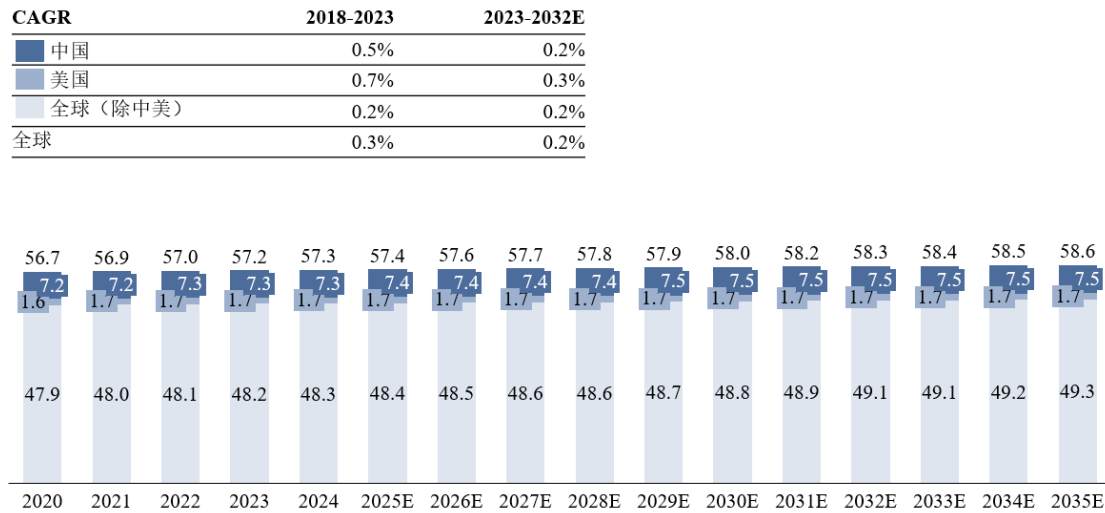
HLX208 方案暂未公开披露相关数据，因此暂无有效数据可与竞品对比。发行人产品在 BRAF V600 基因突变实体瘤 I 期临床实验中取得了良好的治疗效果和安全性数据，产品研发进度在国内位于前列。

（四）成人丛状神经纤维瘤病 I 型（NF-1）

1、患者人群、市场空间及测算依据

根据灼识咨询统计，1 型神经纤维瘤病是最常见的神经纤维瘤病形式，它约占该病症所有病例的 96%，估计新生儿发病率为 1/3000-1/2600。由于 NF-1 基因突变为染色体显性遗传，且死亡率逐年上升，预计未来，随着基因检测与优生优育的普及，以及全球人口出生率的下降，全球 1 型神经纤维瘤发病人数可能有所下降。根据灼识咨询统计，2024 年，全球 1 型神经纤维瘤发病人数约为 5.7 万人，美国发病人数为 0.2 万人，中国发病人数为 0.7 万人。

全球 1 型神经纤维瘤发病人数，2020-2035E（单位：千人）



资料来源：国家癌症中心、GLOBOCAN、灼识咨询

在中国，MEK 抑制剂在丛状神经纤维瘤病 1 型适应症首次获批于 2023 年 4 月，首年市场规模为约 1.6 千万元。2024 年，该市场规模达到约 1.6 亿元。预计未来市场规模将持续稳定增长，2035 年将达到约 7.4 亿元，2024 年至 2035 年的复合增长率为 14.9%。

妥拉美替尼对应中国成人 NF-1 的市场空间测算假设：用药人群方面，妥拉美替尼对应的成人 NF-1 患者约占神经纤维瘤发病人数的 30%~50%；在市场渗透率方面，MEK 抑制剂用药渗透率峰值约为 40%；在药物年花费方面，MEK 抑制剂药物的一般用药时长约 3-5 年，用药剂量取决于体表面积，患者平均年花费约为 14-57 万元不等。

2、主要治疗方案、已上市竞品及销售实现情况

2025年2月11日，美国FDA批准Spring Works Therapeutics公司旗下的MEK抑制剂Gomekli（mirdametinib，米达替尼）上市，用于治疗1型神经纤维瘤病（NF-1）伴症状性丛状神经纤维瘤（PN）且无法完全切除的2岁及以上儿童和成人患者，成为首个获批用于治疗成人和儿童NF-1-PN的药物。国内暂无获批用于治疗成人丛状神经纤维瘤1型的靶向药物。

2025年11月19日，美国FDA批准阿斯利康的司美替尼用于治疗有症状、无法手术的NF-1相关丛状神经纤维瘤（PN）的成人患者；2026年3月25日，中国国家药监局批准司美替尼用于伴有症状、不可手术的NF-1-PN成人患者的治疗。

3、发行人产品在治疗方案推荐、治疗效果及预期销售价格等方面是否具有比较优势

米达替尼、司美替尼和妥拉美替尼在成人受试者中的有效性数据对比（非头对头，仅供参考）如下：

治疗方案	客观缓解率（ORR）	中位治疗持续时间（mDOT）	中位至症状缓解时间（mTTR）
妥拉美替尼（注1）	60.0%#	30.4月	19.4月
米达替尼（注2）	41%*	21.8月	7.8月
司美替尼（注3）	54.5%	-	7.5月

#由研究者评估；*由盲态独立中心评估（BICR）

注1：数据截止日期为2025年10月17日

注2：Christopher L. Moertel et al. *JCO* 43, 716-729（2025）

注3：上海整形科技周-神经纤维瘤病专病论坛-KOMET研究中国亚组数据

目前，妥拉美替尼正在开展单药治疗成人NF-1突变型、无法手术完整切除的丛状神经纤维瘤的II期临床试验。公司现有最新临床数据显示，妥拉美替尼经确认的客观缓解率为60.0%，而米达替尼和司美替尼经确认的客观缓解率分别为41%和54.5%，且妥拉美替尼的中位至症状缓解时间明显高于米达替尼和司美替尼。妥拉美替尼展现出较高的成为一线治疗用药的潜力。

在预期销售价格方面，对于儿童患者而言，目前司美替尼月花费约2.26万元；对于成人患者，目前司美替尼月花费约4.82万元。公司预计妥拉美替尼获

批后价格将略低于司美替尼，具有一定价格优势。

4、在研竞品情况及发行人在治疗效果、研发进度等方面是否具有比较优势

截至 2026 年 4 月，中国针对成人 NF-1 适应症正在进行临床试验的靶向疗法管线如下：

中国针对成人 NF-1 的靶向疗法在研管线

序号	疗法名称	靶点	公司	最新进展首次公示时间	适应症	临床试验进展	治疗线数
1	芦沃美替尼	MEK	复星医药	2023 年 6 月	成人 NF-1	III 期临床进行中	一线
2	TQ-B3234	MEK	正大天晴	2026 年 2 月	成人 NF-1	III 期临床进行中	一线
3	妥拉美替尼	MEK	科州药物	2022 年 3 月	成人 NF-1	II 期临床进行中	一线

注：1. 仅显示该候选药物在该适应症的最高临床阶段；

2. 截至 2026 年 4 月。

资料来源：国家药监局、灼识咨询

与竞品的数据对比情况详见本回复之“问题 3/三/（一）/3、发行人产品在治疗方案推荐、治疗效果及预期销售价格等方面是否具有比较优势”。芦沃美替尼和 TQ-B3234 暂未披露 III 期临床试验数据。

综上，公司产品在其他适应症的治疗效果上具有一定优势，因研发进度缓慢、还未上市就面临相关药品迅速占领市场，导致在研产品丧失获取市场份额潜力的风险较小。

四、说明境内外 MEK 抑制剂小分子药物的研发情况、最新技术成果、同类药物商业化情况

（一）境内外 MEK 抑制剂小分子药物的研发情况、最新技术成果

根据 FDA、NMPA、CDE、Insight 数据和灼识咨询统计，科州药物是首款国产并获批上市的 MEK 抑制剂，且为首款获批用于治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤的 MEK 抑制剂。

截至 2026 年 4 月，包括妥拉美替尼在内的已进入 I 期及以上临床阶段的 MEK 特异性抑制剂药物国内进度如下：

序号	药品名称	公司名称	国内进度	国内获批/申请适应症	是否和公司在研产品适应症重叠
1	妥拉美替尼	科州药物	已上市	含抗 PD-1/PD-L1 治疗失败的 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者	-
2	曲美替尼	诺华	已上市	甲磺酸达拉非尼胶囊和曲美替尼片联合用于治疗 BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤；和甲磺酸达拉非尼胶囊联用，用于 BRAF V600 突变阳性的 III 期黑色素瘤患者完全切除后的辅助治疗；甲磺酸达拉非尼胶囊联合曲美替尼片用于治疗 BRAF V600 突变阳性转移性非小细胞肺癌	是
3	司美替尼	阿斯利康/默沙东	已上市	治疗 3 岁及 3 岁以上伴有症状、无法手术的丛状神经纤维瘤 (PN) 的 I 型神经纤维瘤病 (NF-1) 儿童及成人患者	是
4	芦沃美替尼	复星医药	已上市	朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (LCH) 和组织细胞肿瘤成人患者；2 岁及 2 岁以上伴有症状、无法手术的丛状神经纤维瘤 (PN) 的 I 型神经纤维瘤病 (NF-1) 儿童及青少年患者	否
5	比美替尼	辉瑞/皮尔法伯	NDA	BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌	是
6	TQ-B3234	正大天晴	III 期	成人丛状神经纤维瘤 I 型 (NF-1)	是
7	SHR-7390	恒瑞医药	II 期	前列腺癌	否

注：1. 临床管线竞争格局不包括已获批该适应症的药物，不包括临床试验状态为终止、撤回、暂停的管线；临床管线竞争格局仅含靶点为 MEK (MEK1/MEK2) 的管线，不包含如 RAF/MEK 等多靶点、MAPK 通路泛靶点管线；

2. 仅显示候选药物最高临床阶段；

3. 针对已上市药物，列示国内已获批适应症；针对未上市药物，列示国内最高临床阶段对应的适应症。

资料来源：FDA、NMPA、CDE、Insight 数据库、灼识咨询

(二) 同类药物商业化情况

根据灼识咨询统计，全球已获批的 MEK 抑制剂曲美替尼和 BRAF 抑制剂达拉非尼组合 2025 年全球销售额总和已达到 22.2 亿美元，MEK 抑制剂比美替尼和 BRAF 抑制剂恩考芬尼组合 2025 年全球销售额总和为 7.2 亿美元，MEK 抑制剂和 BRAF 抑制剂的联合疗法在全球范围内已受到广泛关注和认可，其针对多种肿瘤的疗效潜力和市场空间已经得到验证。

包括妥拉美替尼在内的全球已获批 MEK 特异性抑制剂药物商业化情况如下：

品牌名 (通用名)	公司	适应症	是否与妥拉美替 尼形成竞争	FDA/NMPA 首次批准日期	治疗线	单药/联 合疗法	国家/ 地区	是否国家医保品 种	2025 年总收入	
科露平® (妥拉美替 尼)	科州 药物	NRAS 突变的晚期黑色素瘤患 者	-	2024 年 3 月 12 日	2L+	单药	中国	纳入 2025 年医 保药品目录	3,524.45 万元	
迈吉宁® (曲美替 尼)	诺华	BRAF V600 突变的无法切除或 转移性黑色素瘤患者	是 (中国地区)	2019 年 12 月 18 日	1L+	与 达 拉 非 尼 联 用	中国	是	曲美替尼与达 拉非尼全球共 22.2 亿美元	
		BRAF V600 突变的 III 期黑色 素瘤	否	2020 年 3 月 6 日	术 后 辅 助 治 疗					
		BRAF V600 突变的转移性非小 细胞肺癌	是 (中国地区)	2022 年 3 月 22 日	1L+					
		BRAF V600E 或 V600K 突变的 不可切除或转移性黑色素瘤患 者	否	2013 年 5 月 29 日	1L+	单药	与 达 拉 非 尼 联 用	美国		不适用
		BRAF V600E 或 V600K 突变且 淋巴结受累黑色素瘤患者	否	2018 年 4 月 30 日	术 后 辅 助 治 疗					
		BRAF V600E 或 V600K 突变的 不可切除或转移性黑色素瘤患 者	是 (美国地区)	2014 年 1 月 8 日	1L+					
		BRAF V600E 突变的转移性非 小细胞肺癌患者	是 (美国地区)	2017 年 6 月 22 日	1L+					
		BRAF V600E 突变的局部晚期 或转移性甲状腺未分化癌患者	否	2018 年 5 月 4 日	/					
		1 岁及 1 岁以上的 BRAF V600E 突变的无法切除或转移性 (除 结直肠癌外) 实体瘤患者	否	2022 年 6 月 22 日	2L+					

品牌名 (通用名)	公司	适应症	是否与妥拉美替 尼形成竞争	FDA/NMPA 首次批准日期	治疗线	单药/联 合疗法	国家/ 地区	是否国家医保品 种	2025 年总收入
		1 岁及 1 岁以上的 BRAF V600E 突变且需全身治疗的低级别胶质瘤儿童	否	2023 年 3 月 16 日	/				
科赛优® (司美替 尼)	阿斯利康	2 岁及 2 岁以上伴有症状、无法手术的丛状神经纤维瘤的 1 型神经纤维瘤病的儿童患者	否	2020 年 4 月 10 日	1L+	单药	美国	不适用	全球 6.6 亿美元
		1 岁及 1 岁以上伴有症状、无法手术的丛状神经纤维瘤的 1 型神经纤维瘤病的儿童患者	否	2025 年 9 月 10 日	1L+	单药			
		伴有症状、无法手术的丛状神经纤维瘤的 1 型神经纤维瘤病的成人患者	否	2025 年 11 月 19 日	1L+	单药			
		3 岁及 3 岁以上伴有症状、无法手术的丛状神经纤维瘤的 1 型神经纤维瘤病的儿童患者	否	2023 年 4 月 28 日	1L+	单药	中国	纳入 2024 年医保药品目录	
		伴有症状、无法手术的丛状神经纤维瘤的 1 型神经纤维瘤病的成人患者	否	2026 年 3 月 25 日	1L+	单药		否	
MEKTOVI® (比美替 尼)	辉瑞 / 皮尔法伯	BRAF V600E 或 V600K 突变的无法切除或转移性黑色素瘤患者	是 (美国地区)	2018 年 6 月 27 日	1L+	与恩考芬尼联用	美国	不适用	恩考芬尼与比美替尼全球共 7.2 亿美元
		BRAF V600E 突变的转移性非小细胞肺癌成人患者	是 (美国地区)	2023 年 10 月 11 日	1L+				

品牌名 (通用名)	公司	适应症	是否与妥拉美替 尼形成竞争	FDA/NMPA 首次批准日期	治疗线	单药/联 合疗法	国家/ 地区	是否国家医保品 种	2025 年总收入
COTELLIC® (考比替 尼)	罗氏	BRAF V600E 或 V600K 突变的 无法切除或转移性黑色素瘤患者	是 (美国地区)	2015 年 11 月 10 日	1L+	与 维 莫 非 尼 联 用	美国	不适用	全球 0.5 亿瑞 郎
		组织细胞瘤成人患者	否	2022 年 10 月 28 日	1L+	单药			
复迈宁® (芦沃美替 尼)	复星 医药	朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (LCH) 和组织细胞肿瘤成人 患者	否	2025 年 5 月 27 日	1L+	单药	中国	否	未披露
		2 岁及 2 岁以上伴有症状、无法 手术的丛状神经纤维瘤 (PN) 的 I 型神经纤维瘤病 (NF-1) 儿童及青少年患者。	否		1L+	单药	中国	否	未披露
Gomekli® (米达替 尼)	Mer ck	患有 1 型神经纤维瘤病 (NF-1) 且患有症状性丛状神 经纤维瘤 (PN) 且无法完全切 除的成人和 2 岁及以上儿童 患者	是 (美国地区)	2025 年 2 月 11 日	1L+	单药	美国	不适用	未披露

注：1 患者年花费按药物治疗时间为 12 个月计算；患者年花费按药物原价计算；对仅获批适应症于儿童患者的药物，患者年花费计算过程中的剂量按国家医保局申报标准的儿童参数计算，否则患者年花费按成人标准剂量计算；

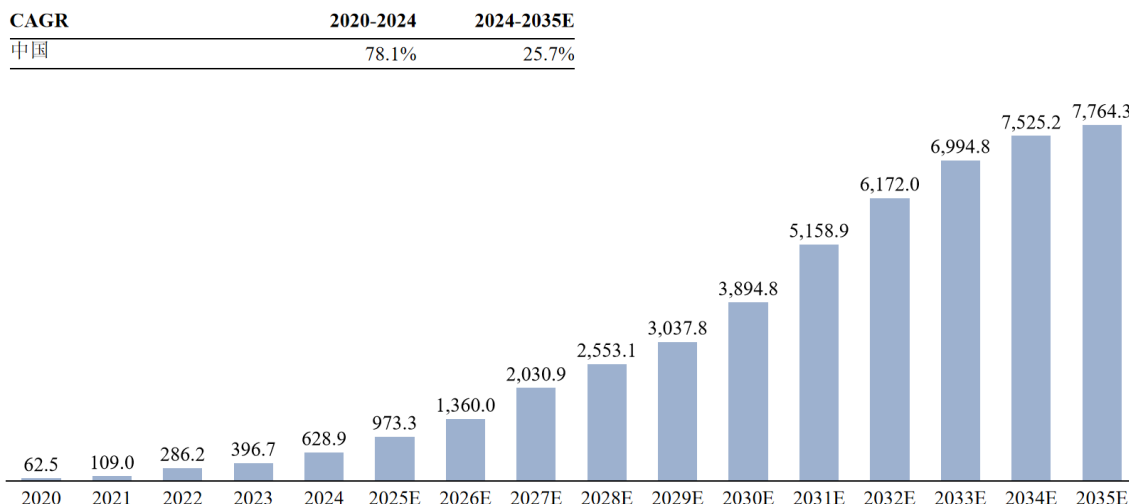
2 依国家医疗保障局医保申报惯例，假设司美替尼儿童患者平均体表面积 0.8 m²，成人患者平均体表面积 1.7 m²；

3 国家/地区栏仅展示中国/美国地区。

资料来源：灼识咨询、NMPA、CDE、FDA

根据灼识咨询统计，2024 年中国特异性 MEK 抑制剂药物市场规模约为 6.29 亿元，预计未来将以 25.7% 的年复合增长率在 2035 年增长至 77.64 亿元。

中国特异性 MEK 抑制剂药物市场规模（单位：百万元）



注：市场规模系根据目前流行病学、指南推荐疗法和在研管线情况进行的估算，上述预测仅供参考

数据来源：国家癌症中心、GLOBOCAN、灼识咨询

五、结合行业内新药研发成功后的主要业务和经营模式，说明肺癌、结直肠癌等其他拓展适应症的联合用药疗法商业化安排和计划，包括生产和销售模式、产业化生产的具体安排、营销规划、销售团队规模、经验、销售策略等，以及后续商业化预计投入和预计时间表等

（一）行业内新药研发成功后的主要业务和经营模式

在行业内新药研发成功后，企业的产品生产模式通常包括自有产线生产或者委托外部第三方生产（如具有相关生产资质的 CDMO 公司）两种。例如：盟科药业委托华海药业生产康替唑胺制剂，诺诚健华在招股说明书中披露在自建生产设施投产之前，主要与 CDMO 合作进行奥布替尼的商业供应。

产品销售模式通常包括自建销售团队，或者通过委托外部第三方开展商业化销售的两种模式。例如：泽璟制药通过自营团队销售其首个商业化药品多纳非尼片，艾力斯则通过委托专业 CSO 在部分区域推广其首个商业化药品伏美替尼。

公司采用自建销售团队+CSO 推广的销售模式以及委托 CDMO 公司进行产

品生产的生产模式进行后续商业化活动。

(二) 肺癌、结直肠癌等其他拓展适应症的联合用药疗法商业化安排和计划，包括生产和销售模式、产业化生产的具体安排、营销规划、销售团队规模、经验、销售策略等，以及后续商业化预计投入和预计时间表等

1、生产和销售模式

公司采用自建销售团队+CSO 推广的销售模式以及委托 CDMO 公司进行产品生产的生产模式进行后续商业化活动。

2、产业化生产的具体安排

生产模式方面商业化妥拉美替尼胶囊委托康龙化成（宁波）科技发展有限公司生产，康龙化成宁波厂区的产能为 5000 万粒/年，满足商业化产能。如有必要，后期会根据销售情况选择合适的时间，增加第二供应商。

3、营销规划、销售团队规模、经验、销售策略

妥拉美替尼的营销策略是自营+CSO 模式。在妥拉美替尼首个适应症商业推广的过程中，公司已经自建了一支在肿瘤领域具有丰富经验的专业化市场医学、商业推广及销售团队，并配套完善的销售合规体系。团队人员主要包括上市后医学、市场推广、商务、销售及合规运营人员。同时，公司与多家经验丰富的医药 CSO 团队达成全方位、合规化市场推广与学术推广合作，由该团队依据国家医药行业监管规定，为我司妥拉美替尼产品提供区域市场覆盖、学术推广执行、渠道合规维护等专业服务。

根据妥拉美替尼产品的其他适应症如肺癌、肠癌等的商业计划，公司将有序推进后续关键自营团队成员的扩充、遴选和接触工作。公司计划在妥拉美替尼产品肠癌、肺癌上市后 1-2 年内将销售团队进行扩充，覆盖至重点的地区和县级等下沉医院，增加对重点医院的覆盖，同时同步加强 CSO 的合作，以增加自营团队不能覆盖的下沉医院的覆盖。整体规模将保证妥拉美替尼肠癌、肺癌上市后覆盖中国主要的三甲医院及其他重点地区性医院。

在销售策略方面，公司会继续坚持以专业化的学术推广为主，通过参加国内外学术会议、各类展会及学术活动的形式对产品进行推广。在妥拉美替尼前期推

广的基础上，进一步加深产品的准入、市场医学等工作。公司已经建立了配套的销售合规体系、培训制度、以及完善的团队管理和考核系统，为合规化的推广保驾护航。

4、后续商业化预计投入和预计时间表

公司将根据肺癌、结直肠癌 NDA 及获批的时间表，组织营销团队针对肺癌和肠癌的开展市场营销活动。公司计划于妥拉美替尼相关适应症获批前 3 个月开始进行产品上市筹备工作。此外，公司预计投入 5,147.00 万元，持续进行营销人才的招募、营销网点的建设等，以支持公司管线产品的商业化进程，构建与公司研发管线和发展战略相匹配的专业化全国营销体系。

六、请发行人提交与药监部门历次沟通相关文件

发行人已于提交本问询函回复同时提交 HL-085 其他未获批适应症与药监部门历次沟通相关文件。

七、中介机构核查情况

（一）核查范围及核查程序

针对上述事项，保荐机构执行的主要核查程序如下：

1、访谈公司管理层，了解公司其他未获批适应症临床实验的开展过程、重要里程碑节点、实验统计结果及客观性，以及关于其他适应症的后续临床实验、NDA 申请、获批上市时间的预期情况；通过公开渠道查阅药品注册审批相关法律法规规定及同类药物审评审批案例；

2、取得并审阅公司临床试验质量管理体系相关文件、产品相关文献及临床试验结果；

3、取得并审阅公司与药监部门历次沟通相关文件；

4、取得第三方机构出具的行业研究报告，了解 HL-085 其他适应症的流行病学、市场空间及竞品情况，并通过公开渠道查询相关治疗方案的价格及政策情况，以及境内外 MEK 抑制剂小分子药物的研发情况、最新技术成果、同类药物商业化情况；并通过公开渠道查询相关文献资料；

5、通过公开渠道查询行业内创新药公司的商业化路径；访谈公司管理层，了解公司肺癌、结直肠癌等其他拓展适应症的联合用药疗法商业化安排和计划。

（二）核查结论及核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、HL-085 其他未获批适应症临床实验正在计划推进中，相关实验开展合规，并取得良好治疗效果；相关预测客观审慎，不存在影响药品研发推进及注册获批的重大不利事项；

2、公司与药品监督管理部门关于 HL-085 其他未获批适应症的意見均达成一致；

3、发行人产品在其他适应症的治疗效果上具有一定优势；发行人因研发进度缓慢、还未上市就面临相关药品迅速占领市场，导致在研产品丧失获取市场份额潜力的风险较小；

4、境内外已有多款 MEK 抑制剂小分子药物实现商业化，市场空间广阔；

5、发行人针对未获批适应症已制定完善的商业化安排和计划。

问题 4.其他在研管线产品的研发及商业化风险

根据申请文件，除了 HL-085 产品外，发行人同步推动其他管线产品的研发工作，1 款产品处于 I 期临床阶段，2 款产品处于临床前研究阶段。其中，HL-003 项目已开展了 I 期临床实验，各期研发费用金额分别为 828.39 万元、59.74 万元、114.14 万元、138.13 万元。

请发行人：（1）说明 HL-003 项目临床前及临床实验的开展过程、临床实验结果情况，报告期内该项目研发投入大幅减少的具体原因，研发项目推进是否受阻，后续的研发进度安排；HL-003 项目的市场空间及同类已上市或在研竞品情况，公司产品是否具有比较优势及后续市场拓展潜力。（2）说明对于尚未进入临床试验阶段的在研管线，是否存在属于市场中较为早期的药物或者是否为已经比较成熟的产品，说明候选药物的研发周期、先进性水平、市场竞争情

况、是否存在较高的替代性风险、较大的研发失败风险。

请保荐机构核查前述事项，说明核查范围、核查程序、核查结论，并发表明确意见。

回复：

一、说明 HL-003 项目临床前及临床实验的开展过程、临床实验结果情况，报告期内该项目研发投入大幅减少的具体原因，研发项目推进是否受阻，后续的研发进度安排；HL-003 项目的市场空间及同类已上市或在研竞品情况，公司产品是否具有比较优势及后续市场拓展潜力

(一)说明 HL-003 项目临床前及临床实验的开展过程、临床实验结果情况，报告期内该项目研发投入大幅减少的具体原因，研发项目推进是否受阻，后续的研发进度安排

1、HL-003 项目临床前及临床实验的开展过程、临床实验结果情况、后续的研发进度安排

公司在完成 HL-003 项目立项后，持续开展 HL-003 床前评价工作，主要包括药学研究和非临床相关评价。通过临床前研究，优化并确定了 HL-003 的生产工艺路线，完成了 HL-003 注册批次生产，并获得相应的稳定性研究数据；同时在动物体内确证 HL-003 对放疗防护的有效性及其安全性，获得了 HL-003 在啮齿类及非啮齿动物中的最大耐受量及最大无毒性反应剂量。研究显示 HL-003 无遗传毒、生殖毒风险，对神经系统、心血管系统及呼吸系统无潜在影响，具有良好的安全性。

公司于 2022 年 7 月正式递交 IND 申请，于 2022 年 12 月取得药物临床试验批准通知书，I 期临床试验于 2025 年 1 月通过苏州大学第一医院的伦理委员会审查，2025 年 2 月完成研究中心启动。

截至 2026 年 3 月 31 日，本项目已完成爬坡研究，已基本确定给药剂量上限。临床阶段主要不良反应为恶心/呕吐，药物安全性良好。

公司计划于 2026 年第二季度开展多次给药剂量探索研究。

2、报告期内该项目研发投入大幅减少的具体原因，研发项目推进是否受阻

报告期内，该项目研发投入大幅减少主要系该项目在 2022 年主要开展了临床前研究，并于 2022 年取得了临床批件，2023 年至 2024 年期间处于临床方案筹备阶段，相关支出较少，2025 年启动 I 期临床后，相关研发支出有所增加。研发项目推进并未受阻。

(二) HL-003 项目的市场空间及同类已上市或在研竞品情况，公司产品是否具有比较优势及后续市场拓展潜力

目前主要用于放化疗保护的药物可分为广谱保护剂和特异性保护剂两大类。氨磷汀是目前唯一一种已获批的广谱放化疗防护药物，其通过清除自由基等机制对多种正常组织器官提供保护。目前国内已获批的氨磷汀共计有 5 款，其中原研药为克林根旗下于 1995 年获 FDA 批准的 Ethyol，但目前已撤市。特异性放化疗防护药物则主要针对特定化疗药物相关毒性或器官损伤发挥作用，包括亚叶酸钙、美司钠和右雷佐生等。这类药物作为常用支持治疗用药，市场已形成较为成熟的仿制药竞争格局，在中美获批的产品数量众多。

目前在国内临床中应用的放疗辐射防护剂仅为氨磷汀，其他药物包括除氨磷汀外含硫化合物、细胞因子、蛋白抑制剂、激素类药物并未在临床中被常规使用。氨磷汀的使用局限性在于其存在明显的副作用包括低血压、恶心/呕吐、头晕、嗜睡、乏力、面部潮红、发热、味觉改变（金属味）、低血钙等，其中低血压发生率约 15-30%，严重低血压 3%；在氨磷汀使用之前需静脉补液充分水化，用药过程中需 3-5 分钟监测血压；氨磷汀有高致吐性，联合放化疗使用时 2-3 级恶心/呕吐发生率 10-40%，用药前后常使用强效止吐方案。因此注射前该药物前需要做补液和止吐的预处理，且静脉给药方式也增加了治疗的不便，患者依从性较低。尽管如此，氨磷汀仍有广泛的市场空间，根据灼识咨询统计，2024 年氨磷汀的国内销售额超过 5 亿元，随着未来更加安全有效的产品获批上市，市场规模有望进一步扩大。

HL-003 药理学机制为自由基清除剂，与氨磷汀作用机制一致。相较于氨磷汀，公司在研的 HL-003 具有高效低毒、可口服、副作用更小等优点，通过清除放化疗产生的过多自由基起到保护正常组织、降低不良反应作用，具有改善临床

肿瘤患者治疗后的生活质量的潜力。截至 2026 年 4 月，放化疗防护药物新药研发势头仍然强劲，中、美两国于 2020 年后开展的临床试验管线分别有 35 个和 22 个，主要集中在某一不良反应的预防和保护。目前明确适应症为“放化疗防护”的在研广谱放化疗防护剂创新药物仅 HL-003。HL-003 凭借其高效低毒、可口服、副作用小等优势在放化疗保护领域有较好的开发潜力和优势。

二、说明对于尚未进入临床试验阶段的在研管线，是否存在属于市场中较为早期的药物或者是否为已经比较成熟的产品，说明候选药物的研发周期、先进性水平、市场竞争情况、是否存在较高的替代性风险、较大的研发失败风险

（一）说明对于尚未进入临床试验阶段的在研管线，是否存在属于市场中较为早期的药物或者是否为已经比较成熟的产品

公司目前尚未进入临床试验阶段的在研管线，分别为 KRAS G12C 抑制剂（HL-7186）和 KRAS G12D 抑制剂（HL-9173），亦属于公司专注研究的 MAPK 通路靶点小分子肿瘤抑制剂，目前正在进行临床前试验，在分子结构设计上，公司临床前管线相比竞品具有差异化优势。其中 KRAS G12C 抑制剂目前市场上已有较为成熟的商业化产品，KRAS G12D 抑制剂尚无已获批上市的产品，具体情况详见下文。

（二）说明候选药物的研发周期、先进性水平、市场竞争情况、是否存在较高的替代性风险、较大的研发失败风险

1、HL-7186（KRAS G12C 抑制剂）

截至本回复出具日，全球范围内共 6 款 KRAS G12C 抑制剂药物陆续获批上市，适应症包括非小细胞肺癌和结直肠癌，分别为安进制药的 Sotorasib（2021 年美国获批，中国未获批上市）；百时美施贵宝的 Adagrasib（2022 年美国获批，中国未获批上市）；信达生物/劲方生物的氟泽雷塞（Fulzerasib，2024 年中国获批，美国未获批上市）；正大天晴/益方生物的格索雷塞（Garsorasib，2024 年中国获批，美国未获批上市）；加科思/艾力斯的戈来雷塞（Glecirasib，2025 年中国获批，美国未获批上市）；济民可信集团的索西美雷塞（Sosimerasib，2026 年中国获批，美国未获批上市）。

科州药物临床前管线 KRAS G12C 抑制剂（HL-7186）研发周期为 3-4 年，其在 H358 和 Miapaca2 肿瘤细胞的抑制活性相比于 Sotorasib 和 Adagrasib 提高了近 10 倍，相对于氟泽雷塞和格索雷塞在 H358 细胞抑制活性分别提高近 10 倍和 5 倍。在小鼠 H358 肿瘤模型中，其在与 Sotorasib 和 Adagrasib 相同剂量下（30mpk, po, QD）表现出更好的药效。在经该分子 100mpk 剂量下治疗 28 天后，导致治疗的 8 只小鼠中有 7 只小鼠的肿瘤治愈（肿瘤完全消失），且小鼠的体重变化不大，具有出色的药效和耐受性。相比于已上市的 Sotorasib 和 Adagrasib，公司在研管线潜在具有更好的药效和安全性，有望成为同类更优的 KRAS G12C 抑制剂。

虽然该靶点已有同类产品上市，但是 HL-7186 活性较高，未来临床研发方向是与妥拉美替尼联合使用，以提高针对 G12C 基因突变肿瘤的药效，临床前研究已经显示妥拉美替尼和 HL-7186 的联合用药具有非常好的协同作用，又由于 G12C 的有效性已获得充分验证，因此该管线研发失败风险和替代性风险相对较小。

2、HL-9173（KRAS G12D 抑制剂）

截至本回复出具日，全球范围内暂无 KRAS G12D 抑制剂获批上市。国内有恒瑞医药、艾力斯、劲方医药、艾欣达伟等公司正在推进 KRAS G12D 抑制剂研发。目前已有 3 款 KRAS G12D 抑制剂进入 III 期临床，适应症均为胰腺癌，分别为恒瑞医药的 HRS-4642、劲方医药的 GFH375 和安斯泰来制药的 Setidegrasib（ASP3082）。

科州药物临床前管线 KRAS G12D 抑制剂（HL-9173）研发周期为 3-4 年，候选药物具有全新的化合物结构，初步结果显示，科州药物临床前管线 KRAS G12D 抑制剂具有较好的药效和安全性，目前正在开展临床前研究。

目前全球范围内尚无 KRAS G12D 抑制剂获批上市，属于较具有创新性的靶点，竞争格局良好且替代性风险相对较小，同时该管线存在一定研发失败风险。

三、中介机构核查情况

（一）核查范围及核查程序

针对上述事项，保荐机构执行的主要核查程序如下：

- 1、访谈公司管理层，了解 HL-003 项目研发历程和最新临床进展；
- 2、取得并审阅 HL-003 临床试验相关资料；
- 3、取得第三方机构出具的行业研究报告，了解 HL-003 的流行病学、市场空间及竞品情况，并通过公开渠道查询相关治疗方案的价格及政策情况；
- 4、取得并审阅 HL-7186 和 HL-9173 临床前试验研究资料，并通过公开渠道查询相关靶点的竞品情况；访谈公司管理层，了解上述产品的研发历程和研发计划。

（二）核查结论及核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、HL-003 项目临床试验结果良好，研发项目推进未受阻，报告期内该项目研发投入大幅减少主要与项目进展所处阶段相关；发行人产品具有一定比较优势及后续市场拓展潜力；

2、尚未进入临床试验阶段的在研管线中，HL-7186 已有同类靶点产品上市，但该产品在临床前实验中已充分验证有效性，管线研发失败风险相对较小；HL-9173 尚无同类靶点产品获批上市，属于较具有创新性的靶点，竞争格局良好，同时存在一定研发失败风险。

问题 5.持续经营能力及未来业绩相关的前瞻性信息披露充分性

根据申请文件：（1）发行人尚未盈利，截至 2025 年 6 月 30 日，累计未弥补亏损为 33,116.70 万元。（2）发行人持续加大研发投入，各期经营活动产生的现金流量净额分别为-6,386.86 万元、-6,779.08 万元、-7,375.45 万元、-4,066.98 万元。（3）截止 2025 年 6 月 30 日，发行人固定资产账面价值 183.97 万元，均为相关设备；发行人货币资金与交易性金融资产扣除短期借款后的合计余额为 30,712.14 万元。

请发行人：（1）结合预计形成规模收入的时间及规模、成本费用、在研产品未来投入等预测情况，说明发行人的盈亏平衡条件、盈亏平衡点及预期实现

时间，相关预测的依据及合理性。（2）说明各在研项目累计投入资金情况，主要研发项目的未来五年预计成本费用支出；说明发行人历史上是否存在因现金周转困难导致面临资金断链的情形，结合发行人目前货币资金金额、银行授信、融资计划、预计收支金额等，说明发行人现金流可持续性，是否存在较大资金缺口。（3）说明公司自创始以来核心研发及管理团队的稳定性，是否存在核心人员离职等情况及对发行人研发进展的影响，研发成果是否依赖于个别研发人员，发行人保持核心管理及研发团队稳定性的具体措施。（4）按照《北京证券交易所向不特定合格投资者公开发行股票并上市业务规则适用指引第2号》（以下简称《适用指引第2号》）2-19的相关要求，进一步完善招股书中关于未盈利的原因、趋势、影响及风险因素的相关信息披露。（5）说明发行人应对持续亏损的措施及有效性，现有融资渠道、融资能力是否足以支持发行人正常开展研发活动及生产经营，是否具有持续经营能力，投资者保护的具体措施及相关安排。（6）在重大事项提示和风险因素部分明确提示产品研发进度及商业化不及预期等相关风险。

请保荐机构及申报会计师：（1）核查上述事项并发表明确意见。（2）按照《适用指引第2号》2-19的相关规定进行核查并发表明确意见。

回复：

一、结合预计形成规模收入的时间及规模、成本费用、在研产品未来投入等预测情况，说明发行人的盈亏平衡条件、盈亏平衡点及预期实现时间，相关预测的依据及合理性

（一）预计形成规模收入的时间及规模、成本费用、在研产品未来投入等预测情况，说明发行人的盈亏平衡条件、盈亏平衡点及预期实现时间

根据公司当前管线临床进度，公司预计2028年在以下假设基础的前提下可达到盈亏平衡点：

1、核心产品收入：妥拉美替尼治疗NRAS基因突变黑色素瘤适应症已于2024年3月附条件批准上市，公司预计妥拉美替尼治疗BRAF V600E基因突变非小细胞肺癌适应症于2026年上半年提交NDA，2027年上半年获批上市，并于2027年纳入医保目录（2028年1月1日起正式执行）；同时BRAF V600E基因突变

转移性结直肠癌适应症于 2026 年下半年提交 NDA，2027 年下半年获批上市。在上述管线研发及商业化进展符合预期的情况下，公司谨慎预计 2028 年可实现 4~4.4 亿元收入。

2、研发费用：公司目前主要的在研项目包括妥拉美替尼 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌适应症、BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌（二线及以上）适应症、BRAF V600 基因突变实体瘤适应症、BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌（一线）适应症、NRAS 基因突变黑色素瘤适应症（中国 III 期临床和美国）、HL-003 等；预计到 2028 年，肺癌和结直肠癌适应症均已获批上市，同时已完成 NRAS 基因突变黑色素瘤的中国 III 期临床试验，因此主要投入的研发项目包括妥拉美替尼 BRAF V600 基因突变实体瘤、BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌（一线）、NRAS 基因突变黑色素瘤（美国）、HL-003 等，预计将产生 1.4~1.8 亿元研发费用。

3、其他成本及费用：公司预计 2028 年毛利率、管理费用及销售费用等与同行业可比公司基本处于同一水平，2028 年公司预计其他成本及费用合计为 2.0~2.4 亿元。

4、行业及公司稳定：公司所处行业与市场环境不会发生重大变化，且公司无重大经营决策失误或足以严重影响公司正常运转的重大人事变动，未发生对公司正常经营造成重大不利影响的突发性事件或其它不可抗力因素。

考虑到目前公司各管线预计获批时间、潜在患者规模、市场竞争格局、在研产品未来投入以及行业内类似适应症人群规模及市场竞争的类似产品的销售数据，若能满足上述假设条件，且公司在研管线研发、产业化及商业化进程顺利，经公司谨慎测算，预计 2028 年公司营业收入达到 4~4.4 亿元，研发费用为 1.4~1.8 亿元，其他成本费用为 2.0~2.4 亿元时，基本具备达到盈亏平衡点的条件。

（二）相关预测的依据及合理性

上述营业收入的预测主要依据为公司目前在研适应症的市场空间及临床进展，其中市场空间详见本回复之“问题 3/三、说明 HL-085 其他适应症的患者人群、市场空间及测算依据，其他适应症目前的主要治疗方案、已上市竞品及销售实现情况，发行人产品在治疗方案推荐、治疗效果及预期销售价格等方面是否具

有比较优势；其他适应症目前的在研竞品情况，发行人在治疗效果、研发进度等方面是否具有比较优势；结合上述情况，分析说明发行人是否存在因研发进度缓慢、还未上市就面临相关药品迅速占领市场，导致在研产品丧失获取市场份额潜力的风险。”；临床进展详见“问题 3/一/（二）公司关于其他适应症的后续临床实验、NDA 申请、获批上市时间的预期情况，相关预测的依据，是否客观审慎，是否存在影响药品研发推进及注册获批的重大不利事项”；研发费用的预测主要依据为公司未来临床开发计划，具体详见下文；其他成本费用预测的依据主要与产品商业化情况相关。因此相关预测具有合理性。

二、说明各在研项目累计投入资金情况，主要研发项目的未来五年预计成本费用支出；说明发行人历史上是否存在因现金周转困难导致面临资金断链的情形，结合发行人目前货币资金金额、银行授信、融资计划、预计收支金额等，说明发行人现金流可持续性，是否存在较大资金缺口

（一）说明各在研项目累计投入资金情况，主要研发项目的未来五年预计成本费用支出

发行人各在研项目累计投入资金情况详见本回复之“问题 7/（二）说明报告期内主要产品管线的研发情况，含立项时间、主要研发内外部人员及机构、各年投入金额、累计投入金额及主要支出类别、目前进度及未来预计进度，研发投入是否与实验进展相符；结合主要项目的研发进展及研发投入情况，分析说明报告期内研发费用波动较大的原因及合理性”。

发行人主要研发项目的未来五年预计成本费用支出如下：

单位：万元

序号	产品管线		目前研发阶段	预计未来五年投入
1	HL-085 妥拉美替尼 (联合 维莫非尼)	BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌	关键注册临床试验	3,000.00
2		BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌（二线及以上）	III期临床试验	4,000.00
3		BRAF V600 基因突变实体瘤	筹备 II 期临床试验	10,000.00
4		BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌（一线）	递交 II 期临床试验申请	20,000.00
5	HL-085 妥拉美替尼	NRAS 基因突变黑色素瘤	附条件批准上市	5,000.00
6		NRAS 基因突变黑色素瘤（美国）	NRAS 基因突变黑	20,000.00

序号	产品管线		目前研发阶段	预计未来五年投入
	(单药)		色素瘤(美国)	
7	HL-003	放疗/化疗保护剂	I期临床试验	10,000.00
合计				72,000.00

注:

- 1、上述未来五年为 2026 年至 2030 年;
- 2、以上预计投入受研发进度变化、市场竞争格局、政策变动等因素影响,存在调整的可能性;
- 3、妥拉美替尼治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤的美国 I 期临床试验于 2022 年 12 月完成,公司当前基于优先推进国内临床管线进度的考虑,适当放缓美国后续阶段临床试验的推进,集中资金及人力资源重点保障国内管线的研发进度,同时,未来公司亦可能通过 License-out 等合作开发模式推进该管线进度,当前投入资金依据自主研发模式测算,不代表最终投入金额。

发行人上述研发管线的研发投入资金主要由研发材料费用、研发人员工资、临床试验费用等组成。发行人未来投入的资金系综合考虑了研发管线的难易程度、不同研发阶段的工作内容和历史数据等多方面因素后作出的预测,产品的研发投入规模符合行业惯例,与研发阶段进展和实际工作需要相匹配。上述预测将随公司战略、行业变化、产品研发进展和市场情况等因素动态调整。

(二) 说明发行人历史上是否存在因现金周转困难导致面临资金断链的情形,结合发行人目前货币资金金额、银行授信、融资计划、预计收支金额等,说明发行人现金流可持续性,是否存在较大资金缺口

1、说明发行人历史上是否存在因现金周转困难导致面临资金断链的情形

发行人属于未盈利创新药企业,历史上主要通过一级市场融资、定向发行募集资金、银行贷款等支持药物研发工作。发行人根据现金保有量、融资进展以及各研发项目的管线进度和资金需求的轻重缓急合理安排资金投入,稳健经营。根据公司信用报告、过往财务报告,发行人银行资信情况良好,未发生过信贷违约,历史上不存在因现金周转困难导致公司面临资金断链的情形。

2、结合发行人目前货币资金金额、银行授信、融资计划、预计收支金额等,说明发行人现金流可持续性,是否存在较大资金缺口

(1) 发行人目前货币资金金额、银行授信情况

发行人现金储备主要由货币资金和交易性金融资产组成，交易性金融资产均为银行结构性存款。截至报告期末，发行人货币资金和交易性金融资产分别为 0.68 亿元和 2.35 亿元，合计 3.03 亿元。发行人不存在长期借款，截至报告期末，发行人短期借款为 0.60 亿元，货币资金和交易性金融资产扣除短期借款后的余额为 2.43 亿元。

发行人资信状况良好，截至报告期末，发行人授信额度为 1.30 亿元（其中已使用额度为 0.60 亿元，未使用额度 0.70 亿元，下同）。

（2）发行人融资计划

后续发行人将积极推进北交所 IPO，进一步拓宽融资渠道，提升公司的融资能力，以进一步推进各项管线进展。

（3）发行人预计收支金额

根据公司当前管线临床进度、未来各项投入和已获批产品的商业化情况，2026 年至 2027 年，预计公司合计亏损额在 2 亿元上下，2028 年可实现盈亏平衡。

综上，截至报告期末，发行人货币资金余额加上交易性金融资产（均为结构性存款）扣除短期借款金额合计为 2.43 亿元，银行授信额度为 1.30 亿元，公司预计未来两年合计亏损额在 2 亿元上下，公司目前在手资金及银行授信额度可覆盖公司短期内的资金需求。发行人未来计划通过北交所上市融资来进一步扩大公司经营规模，预计 2028 年可基本实现盈亏平衡，公司现金流具有可持续性，具备持续经营能力。

但鉴于创新药研发周期长、资金投入高，且存在一定不确定性，随着发行人产品管线研发以及商业化的不断推进，发行人未来仍需持续进行研发投入以保证相关研发和生产工作的顺利推进。为保证发行人的稳健经营，预计发行人将存在一定的资金缺口，具体分析详见本回复之“问题 11/五、结合生产经营计划、营运资金需求，报告期各期末货币资金情况、应收账款管理政策、资产负债率情况以及资金需求的测算过程与依据，说明补充流动资金及资金规模的必要性、合理性”。

三、说明公司自创始以来核心研发及管理团队的稳定性，是否存在核心人员离职等情况及对发行人研发进展的影响，研发成果是否依赖于个别研发人员，发行人保持核心管理及研发团队稳定性的具体措施

(一) 说明公司自创始以来核心研发及管理团队的稳定性，是否存在核心人员离职等情况及对发行人研发进展的影响，研发成果是否依赖于个别研发人员

1、核心研发人员

公司核心研发人员由核心技术人员和核心产品专利的主要发明人组成，核心技术人员为 HONGQI TIAN、程瑛、蔺晓娜，核心产品 HL-085 相关专利的主要发明人为 HONGQI TIAN、程瑛、黄功超，核心产品 HL-003 相关专利的主要发明人为 HONGQI TIAN、程瑛、刘雅红。因此，公司核心研发人员为 HONGQI TIAN、程瑛、蔺晓娜、黄功超、刘雅红。

公司核心研发人员任职经历及对公司业务贡献如下：

核心研发人员	任职经历	对公司业务贡献
HONGQI TIAN	1990 年至 1993 年，在化学工业部感光化工研究院担任助理工程师；1993 年至 1998 年，在中国科学院上海有机化学研究所攻读并取得博士学位；1998 年至 2001 年，美国科罗拉多州立大学化学系博士后；2001 年至 2009 年，任职于美国艾瑞（Array）生物医药公司；2009 年至 2018 年，在天津滨江担任执行董事；2015 年至 2021 年，在放射所担任研究员；2014 年至今，在公司担任董事长，2024 年至今担任公司总经理	公司董事长、总经理、核心技术人员，全面负责公司战略及运营管理工作。领导公司新药研发项目，包括妥拉美替尼、HL-003 等创新药项目
程瑛	2012 年至 2014 年，在天津国际生物医药联合研究院担任药物研发专员；2014 年至 2016 年，在公司担任总经理助理；2016 年至 2019 年，在北京协和医学院攻读并取得博士学位；2019 年至 2021 年，在澳大利亚弗林德斯大学攻读并取得博士学位；2021 年至今在公司担任临床药理和 BD 总监，2018 年至今担任公司董事	公司董事、核心技术人员、临床药理和 BD 总监，负责临床药理和转化医学工作，参与妥拉美替尼、HL-003 等项目
蔺晓娜	2008 年至 2009 年，在天津药明康德新药开发有限公司担任研究员；2009 年至 2012 年，在天津大学材料化学与工程专业攻读博士学位；2012 年至 2015 年，在三星高新电机	公司核心技术人员、注册与项目管理总监，负责公司新药研发项目的分析开发工作，负责科州药物分析室的

核心研发人员	任职经历	对公司业务贡献
	(天津)有限公司担任经理; 2015年至2019年, 在天津凯莱英制药有限公司担任QC高级主管; 2019年至2021年, 在放射所担任博士后; 2021年至今担任公司注册与项目管理总监	整体管理, 负责CMO质量控制及质量事件整体管理等
黄功超	2007年至2009年, 在天津药明康德新药开发有限公司担任有机化学合成研究员; 2009年至2011年, 从事自由职业; 2011年至2021年, 在天津滨江担任药物化学副高级研究员; 2021年至今担任公司药物化学副高级研究员, 2023年至今担任公司董事	公司董事、药物化学副高级研究员, 核心产品专利主要发明人之一
刘雅红	2017年至2019年, 在天津滨江担任高级生物活性测试员; 2019年至2021年, 在放射所担任放射医学博士后; 2021年至今在公司历任临床前研发负责人、上市后医学总监/高级研究员; 2024年至2025年8月, 在公司担任监事	公司上市后医学总监/高级研究员, 核心产品专利主要发明人之一

自创始以来, 公司核心研发团队保持稳定, 不存在核心技术人员离职等情况。

2、核心管理人员

公司核心管理人员由总经理、财务负责人、董事会秘书组成。公司2024年7月股改前, 作为创业型公司, 管理架构较为扁平, 未正式聘任总经理、财务负责人、董事会秘书等核心管理岗位人员, 由董事长 HONGQI TIAN 实际履行总经理职责, 行政负责人李扬实际执行董事会秘书相关工作, 赵艳萍负责处理财务相关事宜, 2024年2月, 公司预期产品即将获批上市, 同时为保证IPO工作的顺利推进, 通过社会化招聘李璐负责财务工作。2024年7月, 公司召开成立大会暨2024年第一次临时股东会, 审议通过整体变更设立股份公司的相关议案, 并正式聘任 HONGQI TIAN、李扬、李璐分别担任公司总经理、董事会秘书、财务负责人。2025年6-7月, 财务负责人李璐因个人原因辞任, 公司同步聘任赵艳萍为新任财务负责人。因此, 公司核心管理人员为 HONGQI TIAN、李扬、赵艳萍、李璐。

公司核心管理人员任职经历如下:

核心管理人员	具体职务	任职经历
HONGQI TIAN	总经理	1990年至1993年, 在化学工业部感光化工研究院担任助理工程师; 1993年至1998年, 在中国科学院上海有机化学研

核心管理人员	具体职务	任职经历
		究所攻读并取得博士学位；1998年至2001年，美国科罗拉多州立大学化学系博士后；2001年至2009年，任职于美国艾瑞（Array）生物医药公司；2009年至2018年，在天津滨江担任执行董事；2015年至2021年，在放射所担任研究员；2014年至今，在公司担任董事长，2024年至今担任公司总经理
李扬	董 事 会 秘 书、行政负责人	2009年至2017年，在中国移动通信集团广东有限公司深圳分公司担任市场策划主管/产品经理；2017年至2019年，在科罗拉多大学博尔德分校攻读MBA；2019年至今，在公司担任行政负责人；2024年至今在公司担任董事会秘书
赵艳萍	财 务 负 责 人	2008年至2010年，在天津宝地农业科技发展有限公司担任会计；2010年至2016年，在格林比特（天津）生物信息技术有限公司担任总账会计；2016年至2017年，在凡高（天津）家畜设备贸易有限公司担任财务经理；2018年至2020年，在天津狮桥国际物流有限公司担任成本税务总管；2020年至2025年6月在公司担任会计；2025年7月至今在公司担任财务负责人
李璐	财 务 负 责 人（已离任）	2008年至2012年，任职于普华永道中天会计师事务所有限公司；2012年至2014年，在卡特彼勒（天津）有限公司担任内部控制主管；2014年至2020年，在卡特彼勒（中国）投资有限公司担任高级财务经理；2020年至2023年，在康希诺生物股份公司担任财务部总监；2024年至2025年6月在公司担任财务负责人

自创始以来，公司核心管理团队保持稳定，除原财务负责人李璐外，不存在其他核心管理人员离职等情况。

公司原财务负责人李璐系因个人及家庭原因辞任，公司已同步聘任内部培养产生的赵艳萍为新任财务负责人，公司财务管理及生产经营运行稳健，原财务负责人李璐离任未对发行人生产经营产生重大不利影响，亦不会对发行人研发进展产生影响。

经过十余年的积累和发展，公司汇聚了一支兼具国际化视野与科学前瞻力的研发团队，其中公司创始人、董事长兼总经理 HONGQI TIAN 博士曾参与多款临床阶段新药研发，国内外申请专利 80 余项，发表文章 40 余篇，在药物研发领域的学术研究和技术创新方面作出了重要贡献。公司现已构筑了覆盖药物研发全流程的体系，包括药物机制研究、临床前研究、工艺开发、质量管理、临床试验、法规与注册申报的完整研发体系。各研发部门融合成有机整体，使公司的新药研发工作得以高效率地展开和进行。公司拥有一支集发现、临床开发及注册为一体

的综合研发团队，全面的研发团队紧密无缝合作，包含了从药物发现阶段、临床前研究阶段及临床研究阶段的药物化学、生物、医学、注册、药物警戒、项目管理等各方面的技术人才，在各自领域具有丰富的实践经验。截至报告期末，公司研发人员占员工总数比例为 41%，公司及其子公司总计拥有境内发明专利 23 项，拥有境外发明专利 18 项（在欧盟范围内，同一专利号在不同成员国登记的专利合并视为一项专利进行统计），专利等研发成果的实现均为创始人 HONGQI TIAN 领导下的整个研发团队共同协作的结果，除 HONGQI TIAN 本人外，不存在依赖于其他个别研发人员的情形。

（二）发行人保持核心管理及研发团队稳定性的具体措施

公司所处行业具有较强的人才密集型特征，行业内企业的人才团队需具备全球化视野、专业的医学背景和丰富的企业管理经验。因此，公司高度重视核心管理及研发团队稳定性，并采取多维度的措施建立人才优势、保持核心管理及研发团队稳定，具体措施如下：

1、公司为员工提供有市场竞争力的薪酬，并实施股权激励

报告期各期，公司员工平均年薪酬为 59.74 万元、65.58 万元和 52.65 万元，按公司所处地域比较，约为上海市平均工资的 4.05 倍（2023 年）、4.40 倍（2024 年）（以各年度上海市全口径城镇单位就业人员平均工资计算，2025 年度暂未公布），核心管理及研发团队人员工资则更高。因此，公司向核心管理及研发团队人员提供的薪酬具有市场竞争力。

同时，公司通过员工持股平台上海昶学向包括核心团队人员在内的员工实施股权激励，与之共同分享公司的发展成果。截至报告期末，公司核心管理及研发团队人员均通过员工持股平台上海昶学间接持有发行人股份，具体情况如下：

序号	人员姓名	通过上海昶学间接持股数量（股）
1	HONGQI TIAN	2,315,140
2	程瑛	174,612
3	蔺晓娜	60,000
4	黄功超	36,000
5	刘雅红	40,000
6	李扬	70,000

序号	人员姓名	通过上海昶学间接持股数量（股）
7	赵艳萍	20,000

公司还将持续进行股权激励，对于核心骨干、关键人才及做出突出贡献的员工等充分给予参与共享企业经营成果的机会。

2、加强制度建设，健全激励机制

报告期内，公司制定、修订了《董事会薪酬与考核委员会工作细则》《人力资源管理制度》等相关制度，建立了较为完善的人员招聘、培养、考核、激励制度，不断优化人力资源配置、健全激励机制，通过内部培养和外部招聘，目前已经打造了一支由核心研发和管理团队领导的专业、稳定、高效的人才队伍。

3、建设良好的企业文化，提高团队凝聚力

公司的使命是“为患者提供具有同类最佳疗效的创新药”，专注于自主研发、科学创新，并建设了“创新驱动、诚信为本”的企业文化，提高了团队的凝聚力。

四、按照《北京证券交易所向不特定合格投资者公开发行股票并上市业务规则适用指引第2号》（以下简称《适用指引第2号》）2-19的相关要求，进一步完善招股书中关于未盈利的原因、趋势、影响及风险因素的相关信息披露

发行人已在招股说明书之“第十节 其他重要事项”之“一、尚未盈利企业”之“（一）公司尚未盈利并存在累计未弥补亏损”中补充披露如下：

报告期内，公司归属于母公司股东的净利润分别为-7,140.31万元、-11,017.87万元以及**-25,178.38万元**，扣除非经常性损益后归属于母公司股东的净利润分别为-7,833.63万元、-11,920.52万元以及-12,836.68万元。截至报告期末，公司累计未弥补亏损为**-40,133.62万元**。

1、原因分析

公司尚未实现盈利且存在累计未弥补亏损，主要原因是公司自设立以来一直从事创新药物产品研发，项目周期长、资金投入大；公司核心产品妥拉美替尼已在中国附条件获批上市并纳入医保，但目前尚处于市场导入阶段，其他拓展适应症尚处于临床试验阶段。此外，公司对核心员工的股权激励亦产生了较大的股份支付费用。综上所述，报告期内公司累计未弥补亏损不断增加。

2、影响分析

报告期内，公司主要通过股权融资方式获得现金流，用来满足持续增加的研发投入和其他日常经营支出，并通过股权激励等方式引进优秀人才、保障公司现有团队的稳定。报告期内，公司经营规模与营业收入快速增长，在研项目持续推进。截至 2025 年 12 月 31 日，公司货币资金与交易性金融资产扣除短期借款后的合计余额为 24,341.09 万元，公司资产负债率为 36.97%，短期偿债能力较强。

3、趋势分析

公司是一家专注于抗肿瘤等治疗领域小分子创新药物研发，并已迈入商业化阶段的创新医药企业，致力于解决重大未被满足的临床需求，为广大患者提供更有效、安全的治疗方案。

公司核心产品 MEK 抑制剂妥拉美替尼 (Tunlametinib, 商品名: 科露平®) 为我国自主研发创新、全球首个且目前唯一获批用于治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤的精准靶向治疗药物，也是我国首款拥有 100% 自主知识产权并获批上市的国产 MEK 抑制剂。妥拉美替尼亦是国产小分子靶向药物中针对 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌和转移性结直肠癌临床进展最快，且唯一分别进入关键注册临床试验和 III 期临床试验的 MEK 抑制剂，在行业中处于领先地位。基于妥拉美替尼突出的临床价值、显著的创新优势以及确切的治疗获益，国家药监局经优先审评审批程序于 2024 年 3 月批准妥拉美替尼的附条件批准上市，用于治疗含抗 PD-1/PD-L1 治疗失败的 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者，填补了该适应症靶向治疗药物的空白。2024 年 11 月，妥拉美替尼成功纳入国家医保目录，并在国家医保局 2024 年度医保药品目录解读活动中被列为“临床价值大，创新程度高，价格合理，填补空白”的重点创新药品种之一。

此外，妥拉美替尼与 BRAF 抑制剂维莫非尼 (Vemurafenib, 商品名: 佐博伏®) 的联合疗法治疗 BRAF V600E 基因突变的非小细胞肺癌适应症正在开展关键注册临床试验；联合疗法治疗 BRAF V600E 基因突变的转移性结直肠癌适应症正在开展 III 期临床试验，该联合疗法已被国家药监局纳入“突破性治疗”药物认定。妥拉美替尼还在同步拓展 BRAF V600 基因突变实体瘤、BRAF V600E/V600K 基因突变黑色素瘤、成人丛状神经纤维瘤病 1 型 (NF-1) 等适应症，未来将拥有更加广阔的应用前景。

除 MEK 抑制剂妥拉美替尼外，公司在研的肿瘤治疗过程中的放化疗保护剂 HL-003 正处于 I 期临床阶段，同时还有多个 MAPK 通路上的靶点抑制剂新药项目处于临床前研发阶段。

报告期内，公司核心产品妥拉美替尼已实现商业化，公司主营业务收入主要来源于妥拉美替尼的销售。公司其他管线的研发进展及未来获批上市后的商业化情况，是影响公司未来收入的主要因素。若相关在研管线顺利获批并实现商业化，将进一步为公司收入带来积极贡献。

随着研发投入的持续增加，预计公司未来一定期间内的累计未弥补亏损可能继续扩大。公司将综合考量业务发展需求、流动资金状况及产品销售现金流预测等因素，制定风险可控的研发投入计划。

若公司产品研发进展不及预期，或市场环境、生产经营要素发生重大变化，则未来的研发投入、产品销售及业绩表现均可能受到相应影响。发行人特此提醒投资者，在做出投资决策时，应仔细阅读并特别关注本公司披露的各类风险因素及重大事项提示。

4、风险因素

创新药研发存在较高不确定性，需要大量资金投入，且面临在研药物无法取得监管批准或不具有商业可行性的风险，公司未盈利状态可能持续存在，导致累计未弥补亏损可能继续扩大，具体详见“第三节 风险因素”。

五、说明发行人应对持续亏损的措施及有效性，现有融资渠道、融资能力是否足以支持发行人正常开展研发活动及生产经营，是否具有持续经营能力，投资者保护的具体措施及相关安排

（一）发行人应对持续亏损的措施及有效性

公司应对持续亏损的措施及有效性如下：

1、加速核心产品妥拉美替尼商业化进展，并积极推进拓展适应症管线

妥拉美替尼于 2024 年 3 月上市后，公司随即于 2024 年 4 月进行生产及销售准备工作，并于 2024 年 5 月首张处方落地成功实现销售，2024 年度和 2025 年度该产品销售收入已分别达到 1,519.62 万元和 3,524.45 万元。公司持续加速核心产品妥拉美替尼商业化进展，目前“妥拉美替尼胶囊”已于 2024 年 11 月正式纳

入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2024年）》（2025年1月1日起执行），医保谈判协议有效期为2025年1月1日至2026年12月31日。

公司积极推进拓展适应症管线，妥拉美替尼与维莫非尼联合用药用于治疗结直肠癌、非小细胞肺癌适应症分别处于 III 期、II 期临床试验阶段，上述临床试验均为关键注册临床试验，适应症布局最为全面且进度全国领先。2024年12月4日，妥拉美替尼联合维莫非尼治疗既往接受过系统性治疗的 BRAF V600E 基因突变的转移性结直肠癌（mCRC）成人患者被 CDE 纳入突破性治疗药物认定。

2、控制各项费用支出，提升资源利用效率，尽早实现盈亏平衡

公司将在有限的预算下尽可能提升各项资源的利用效率，在控制各项费用支出的前提下积极推进各项管线的临床试验和已上市产品的商业化进展，尽早实现盈亏平衡。

3、积极推进资本运作，拓宽融资渠道

后续公司将积极推进北交所 IPO，进一步拓宽融资渠道，提升公司的融资能力，以进一步推进各项管线进展。

（二）现有融资渠道、融资能力是否足以支持发行人正常开展研发活动及生产经营，是否具有持续经营能力

截至报告期末，发行人货币资金余额加上交易性金融资产（均为结构性存款）扣除短期借款金额合计为 2.43 亿元，银行授信额度为 1.30 亿元，未来计划通过北交所上市融资来进一步扩大公司经营规模，预计 2028 年在完成计划研发及商业化销售的情况下可实现盈亏平衡，公司现金流具有可持续性，足以支持发行人正常开展研发活动及生产经营，具备持续经营能力。

（三）投资者保护的具体措施及相关安排

公司已制定相应的投资者保护机制，公司本次发行完成前的累计未弥补亏损，由本次发行后登记在册的新老股东按其所持股份比例并以各自持有的公司股份为限相应承担，详见招股说明书之“重大事项提示”之“四、本次发行前滚存利润的分配安排”，具体内容如下：

“公司本次公开发行股票前不存在滚存未分配利润，因此本次公开发行完成后不涉及滚存未分配利润的享有分配问题。公司本次发行完成前的累计未弥补亏损，由本次发行后登记在册的新老股东按其所持股份比例并以各自持有的公司股份为限相应承担。”

关于保护投资者合法权益规定的各项措施，详见招股说明书之“第十一节 投资者保护”相关内容。关于控股股东、实际控制人和董事、高级管理人员按照相关规定作出的关于减持股份的特殊安排或承诺，详见招股说明书之“第四节/九、重要承诺”。

六、在重大事项提示和风险因素部分明确提示产品研发进度及商业化不及预期等相关风险

公司已在招股说明书“重大事项提示”之“三、特别风险提示”部分明确提示产品研发进度及商业化不及预期的风险，具体披露如下：

“（一）核心产品研发进展及后续商业化不确定性风险

公司是一家创新药研发企业，聚焦于肿瘤等重大疾病领域的创新药物研发，目前公司核心产品妥拉美替尼已在中国附条件获批上市并纳入医保，用于治疗含抗 PD-1/PD-L1 治疗失败的 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者，但其他拓展适应症尚处于临床试验阶段。若公司的核心产品在其他适应症临床试验中未能获取良好的临床数据、临床开发速度落后、无法获得监管部门批准，均会对公司未来的盈利能力造成重大不利影响。此外，公司产品上市需要经历市场拓展过程，上市初期的销售收入可能增长缓慢且存在营销不及预期的风险。

.....

（四）临床试验的相关风险

临床试验的完成进度取决于主管部门审批、与临床试验机构等第三方的合作、临床试验中心的启动、试验所需资金的筹集情况、研究过程中方案执行、药物供应、数据处理及统计分析、过程中与监管机构沟通等多方面的因素，任何监管机构政策变动、临床方案调整或变更、临床试验效果不及预期或失败等，都可能对临床试验和在研药物开发造成不利影响。公司临床试验在患者入组和确定临床试

验机构时可能因患者人群的人数、性质、竞争对手同时进行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，对推进在研药品的开发造成不利影响。”

此外，公司已在招股说明书“第三节 风险因素”之“一、经营风险”部分补充提示产品附条件批准后确证性临床试验及完全获批的风险，具体披露如下：

“（七）附条件批准后的确证性临床试验及完全获批风险

2024年3月，公司的核心产品妥拉美替尼已获得国家药监局附条件批准上市用于治疗含抗PD-1/PD-L1治疗失败的NRAS突变的晚期黑色素瘤患者。公司需要在妥拉美替尼上市后四年内完成III期确证性临床试验，在完成上述确证性临床试验后，妥拉美替尼方能获得完全批准。创新药的研发受到患者入组、政策变动等多方面因素的影响，临床试验能否如期完成存在一定的不确定性，若公司无法满足国家药监局在附条件批准妥拉美替尼上市时提出的有关要求，则可能存在药品批准文号有效期届满后不能申请药品再注册、药品监管机构撤销附条件上市许可等风险。”

七、中介机构核查情况

（一）核查上述事项并发表明确意见

1、核查程序

针对上述事项，保荐机构及申报会计师执行的主要核查程序如下：

（1）获取发行人未来三年各管线临床试验进展情况、销售情况及其他成本费用支出情况等资料，综合分析其盈亏平衡条件、盈亏平衡点及预期实现时间并评估上述相关预测的合理性；

（2）获取并复核发行人报告期内研发费用分项目明细表及报告期前研发分项目累计投入明细表，了解发行人各在研累计项目投入资金情况；获取发行人未来五年研发投入预算情况，了解其主要研发项目未来五年预计成本费用支出；了解发行人历史上是否存在因现金周转困难导致面临资金断链的情形；获取发行人报告期末货币资金和交易性金融资产明细表、银行借款明细表、银行授信资料、信用报告、融资计划及公开信息披露文件，结合上述情况，综合评估发行人现金

流可持续性，是否存在较大资金缺口；

(3) 获取发行人员工花名册、核心产品相关专利的主要发明人名单、核心研发及管理团队成员的调查表，核查公司自创始以来核心研发及管理团队的稳定性；获取核心人员离职的辞任报告，了解其辞任原因；了解发行人保持核心管理及研发团队稳定性的具体措施，查阅相关人员薪酬和股权激励的相关资料；

(4) 了解发行人应对持续亏损的具体措施，结合报告期末货币资金（含交易性金融资产）余额、银行借款余额、银行授信等情况评估发行人现有融资渠道、融资能力是否足以支持发行人正常开展研发活动及生产经营；评估发行人是否具有持续经营能力、应对持续亏损的措施是否有效；查阅发行人投资者保护的具体措施及相关安排。

2、核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

(1) 基于发行人假设情形及预测情况，发行人预计 2027 年非小细胞肺癌和结直肠癌适应症均获批上市且非小细胞肺癌适应症纳入医保并正式执行后，2028 年可实现扭亏为盈具有合理性；受研发进度、医保政策变动等因素影响，发行人盈利预测可能存在相应调整；

(2) 发行人历史上不存在因现金周转困难导致公司面临资金断链的情形；发行人报告期末货币资金余额加上交易性金融资产余额扣除短期借款余额合计为 2.43 亿元，银行授信额度为 1.30 亿元，发行人报告期末在手资金及银行授信额度可覆盖公司短期内的资金需求；但鉴于创新药研发周期长、资金投入高，且存在一定不确定性，随着发行人产品管线研发以及商业化的不断推进，发行人未来仍需持续进行研发投入以保证相关研发和生产工作的顺利推进，预计发行人将存在一定的资金缺口；

(3) 发行人自创始以来，核心研发及管理团队保持稳定，除原财务负责人李璐外，不存在其他核心人员离职等情况；发行人原财务负责人李璐系因个人及家庭原因辞任，发行人已同步聘任赵艳萍为新任财务负责人，未对发行人研发进展产生影响。发行人专利等研发成果的实现系在创始人 HONGQI TIAN 领导下的

整个研发团队共同协作的结果，除 HONGQI TIAN 本人外，不存在依赖于其他个别研发人员的情形；发行人已为员工提供较有市场竞争力的薪酬，并采取实施股权激励等举措以保持核心管理及研发团队稳定性；

（4）发行人通过加速核心产品妥拉美替尼商业化进展、积极推进拓展适应症管线、控制各项费用支出、积极推进资本运作等方式应对持续亏损，相关措施积极有效；发行人目前在手资金及银行授信额度可覆盖公司短期内的资金需求；发行人已制定相应的投资者保护机制，并已在招股说明书进行披露；

（5）发行人已在招股说明书中已明确提示产品研发进度及商业化不及预期的相关风险。

（二）按照《适用指引第 2 号》2-19 的相关规定进行核查并发表明确意见

1、核查程序

按照《适用指引第 2 号》2-19 的相关规定，保荐机构及申报会计师执行的主要核查程序如下：

（1）查阅《北京证券交易所向不特定合格投资者公开发行股票并上市业务规则适用指引第 2 号》2-19 的相关要求以及发行人在招股说明书中披露的未盈利的原因、趋势、影响及风险因素等情况，提示的相关风险；

（2）访谈公司管理层人员，了解公司尚未盈利的原因、趋势、影响及风险因素等情况。

2、核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

发行人已在招股说明书中披露公司尚未盈利的原因、趋势、影响及风险因素等情况，并提示相关风险。

三、公司治理与独立性

问题 6.关于财务内控规范性

根据申请文件：（1）2023 年 3 月，发行人将美国子公司存放于硅谷银行账户资金暂时转至实际控制人个人 HONGQI TIAN 账户，相关资金于 2024 年 1 月转回至公司账户。（2）发行人报告期内存在不同研发项目之间工时分配核算不严谨、合同审批不严谨、重要数据备份管理不规范等事项。（3）报告期内，发行人存在向自然人支付大额资金的情况，如 2024 年向某外部顾问转账金额 254.2 万元。

请发行人：（1）说明报告期内上述内控不规范情形的具体情况，逐项说明针对上述事项的整改措施、整改效果、整改完成时点，是否存在其他财务内控不规范情形，是否符合《适用指引第 2 号》2-10 规定。（2）说明实控人将发行人美国分公司资金转至个人账户的行为，是否履行决策程序，是否涉嫌资金占用，转移资金的过程是否符合公司财务管理制度，是否存在内控缺失的风险。

（3）说明报告期内向自然人转让大额顾问服务费的具体背景及合理性，相关资金的用途是否真实。

请保荐机构、申报会计师：（1）核查上述事项并发表明确意见。（2）按照《适用指引第 2 号》2-18 的相关要求对发行人及相关主体的资金流水进行核查，并提交专项核查报告。

回复：

一、说明报告期内上述内控不规范情形的具体情况，逐项说明针对上述事项的整改措施、整改效果、整改完成时点，是否存在其他财务内控不规范情形，是否符合《适用指引第 2 号》2-10 规定

（一）说明报告期内上述内控不规范情形的具体情况，逐项说明针对上述事项的整改措施、整改效果、整改完成时点

1、2023 年 3 月，发行人将美国子公司存放于硅谷银行账户资金暂时转至实际控制人个人 HONGQI TIAN 账户，相关资金于 2024 年 1 月转回至公司账户

（1）具体情况

2023年3月，美国硅谷银行突发破产风险。为规避风险，公司于2023年3月13日将美国子公司存放于硅谷银行账户资金39.82万美元暂时转至公司实际控制人HONGQI TIAN个人账户。上述资金转至HONGQI TIAN个人账户后，未发生交易支出，HONGQI TIAN亦未动用上述资金。硅谷银行风险解除后，HONGQI TIAN分别于2024年1月4日和5日将上述资金转回至美国子公司账户。基于谨慎性考虑，公司已计提相应利息，HONGQI TIAN已于2024年12月完成利息支付。

上述折合人民币282.02万元资金暂时转至实际控制人账户事项已根据公司制定的《货币资金管理制度》，在履行相应审批程序后付款；同时已经公司于2025年1月6日召开的第一届董事会第四次会议以及于2025年1月6日召开的2025年第一次临时股东会审议确认。

(2) 整改情况

上述资金划转系公司为应对硅谷银行破产风险采取的紧急避险措施，相关资金转至实际控制人个人账户期间，未发生交易支出，公司实际控制人亦未动用该等资金，不属于资金拆借或实质性资金占用。

上述事项发生在公司股改之前，2024年7月公司股改后，公司进一步完善了《公司章程》《关联交易管理制度》等相关制度，同时公司实际控制人、董监高以及持股5%以上股东均出具了《关于避免资金占用的承诺函》，确保公司按照内控制度开展各项经营活动。此外，基于谨慎性考虑，公司已计提相应利息，HONGQI TIAN已于2024年12月完成利息支付。

公司于2025年1月6日召开第一届董事会第四次会议，于2025年1月6日召开2025年第一次临时股东会，审议通过确认关联交易的相关议案，其中确认上述事项符合《公司法》《公司章程》等相关法律、法规、规范性文件及公司内部制度的规定，履行了必要的决策程序，遵循了平等、自愿、有偿的原则，不存在损害公司及其他股东利益的情况。

综上，公司美国子公司存放于硅谷银行账户资金暂时转至实际控制人个人账户的情况具有合理性以及必要性，不存在损害公司利益的情形，相关事项已履行公司内部审批程序，并由公司全体股东进行确认。公司已建立了健全的资金管理

及关联交易相关制度。报告期内截至 2025 年 6 月底存在的相关问题已得到整改。

2、发行人报告期内存在不同研发项目之间工时分配核算不严谨、合同审批不严谨、重要数据备份管理不规范等事项

(1) 不同研发项目之间工时分配核算不严谨

①具体情况

报告期内，公司研发人员按照实际参与的工作内容及研发项目情况各自填写相应工时数据，提交审核及复核。经审批完成后的工时数据每月进行汇总，并作为相关人员当月工资薪酬在各类费用科目及具体研发项目之间分摊入账处理的依据。

经对报告期内全部工时记录的汇总检查发现，存在个别人员在同一天重复记录等情况，主要系因相关人员在工时填报时误填日期或工时数据重复提交等原因导致。报告期内，该等情况涉及的工时数占公司工时记录总数的比例低于 0.20%，占比较低，对报告期各期工时划分及准确核算不构成重大影响。

②整改情况

公司已针对上述工时填报中出现的常见失误对 OA 系统的工时填报流程进行了优化升级，与考勤系统进行关联匹配，并加入系统自动校验功能（在工时填报提交时，自动比对同一员工是否已有同日工时记录），在校对发现异常情况时进行自动提示。同时，加强工时填报复核要求，进一步避免工时填报错误。报告期内截至 2025 年 6 月底存在的相关问题已得到整改。

(2) 合同审批不严谨

①具体情况

报告期内，公司存在一单销售合同签订日期为“2025 年 1 月 6 日”但合同中约定的发货日期为“2024 年 1 月 13 日”的情况，系因合同起草时临近跨年，业务人员在合同中填写发货日期时误将“2025 年 1 月 13 日”填写为“2024 年 1 月 13 日”，公司及客户在合同审批时亦未能意识到该笔误。

上述销售合同的审批签署系在 2025 年，同时亦约定有“本合同其他未尽事

宜，可根据双方签订的《2025 年度经销协议》执行”等内容，相关发货日期笔误事项未影响该合同的实际效力及执行。该合同含税金额为 8.58 万元，其中销售数量、单价、金额等核心条款准确，相关发货日期笔误事项不涉及相关方的实际权益。该笔销售合同经各方审批签署后于 2025 年 1 月发货并签收，已正常履行完毕，各方不存在争议纠纷。

②整改情况

上述事项经检查发现后，公司已通报相关业务部门以及审批人员，作为典型案例引以为戒，强调进一步加强合同审核，避免再次出现类似错误。报告期内截至 2025 年 6 月底存在的相关问题已得到整改。

(3) 重要数据备份管理不规范

①具体情况

公司成立早期团队规模较小，研发项目处于前期阶段，数据量不大，同时资金较为有限，因此主要采用人工方式进行业务数据的管理和备份：每月初由行政部门使用公司硬盘统一找相关员工拷贝其上月的工作文件，未形成相应的明确制度安排。公司核心的重要数据均有留存，但无法从机制上保障相关数据的全量备份，存在个别数据可能由于人工遗漏等因素未形成备份的风险。

②整改情况

2021 年以来，随着公司研发项目将陆续进入关键注册临床阶段，人员规模亦逐步增大，公司招标选定了信息化建设项目供应商，开始搭建自有服务器，对办公设备和业务数据进行统一管理。公司服务器于 2022 年 7 月投入使用，此后核心岗位员工电脑均需接入服务器确保业务数据自动上传，形成了完善的办公设备管理和数据备份机制。同时，公司于 2022 年 8 月正式出台《IT 系统使用规范》，针对办公设备使用、数据管理备份以及监督与处理等方面进行了明确制度规定，相关数据管理要求亦已体现到员工劳动合同、员工行为准则等文件中，从而形成制度化约束。报告期内截至 2025 年 6 月底存在的相关问题已得到整改。

3、报告期内，发行人存在向自然人支付大额资金的情况，如 2024 年向某外部顾问转账金额 254.2 万元

(1) 具体情况

公司于 2014 年成立，创始人 HONGQI TIAN 为药物化学背景，为尽快推进创新药研发，公司急需临床研究等相关的各领域的专业人才，因此公司聘任该自然人作为科学顾问为临床研究提供服务。2024 年公司核心产品妥拉美替尼成功获批上市并进入医保，考虑到该顾问在妥拉美替尼的研发和上市中做出的贡献，同时结合前期合作安排，经协商，公司决定给予其顾问奖励费。

(2) 资金支付履行的相关审批程序

上述 254.20 万元顾问奖励支付事项按照公司制定的《货币资金管理制度》履行了相应的内部审批程序，经过出纳、财务负责人、总经理审批后付款。相关事项系具有真实合理的背景，并按照相关内控制度履行了审批程序，不存在内控不规范情形。

(二) 是否存在其他财务内控不规范情形，是否符合《适用指引第 2 号》2-10 规定

公司在内控持续规范的过程中，由于外部突发紧急情况或公司内部对内控制度的理解和执行细致程度不够，导致出现了美国子公司硅谷银行账户资金暂时存放于实际控制人个人账户、部分研发项目之间工时分配核算不严谨、个别合同审批不严谨等内控不规范情形。上述内控不规范情形对各期财务报表数字的准确性不构成重大影响。公司已对相关事项及时进行整改。

公司不存在《适用指引第 2 号》2-10 规定所列示的其他重大财务内控不规范情形，符合《适用指引第 2 号》2-10 相关规定，具体对照如下：

序号	财务内控不规范情形	公司情况
1	无真实业务支持情况下，通过供应商等取得银行贷款或为客户提供银行贷款资金走账通道（简称“转贷”行为）	不存在
2	向关联方或供应商开具无真实交易背景的商业票据，通过票据贴现获取银行融资	不存在

序号	财务内控不规范情形	公司情况
3	与关联方或第三方直接进行资金拆借	不存在 (公司将资金暂时转至实际控制人个人账户具有真实合理背景,不属于资金拆借)
4	频繁通过关联方或第三方收付款项,金额较大且缺乏商业合理性	不存在
5	利用个人账户对外收付款项	不存在
6	出借公司账户为他人收付款项	不存在
7	违反内部资金管理规定对外支付大额款项、大额现金收支、挪用资金	不存在 (公司资金支付已按照内部资金管理规定履行了相应审批程序,涉及关联交易已经过董事会及股东会审议确认)
8	被关联方以借款、代偿债务、代垫款项或者其他方式占用资金	不存在
9	票据与印章管理不规范	不存在
10	会计账簿及凭证管理不规范,存在账外账	不存在
11	在销售、采购、研发、存货管理等重要业务循环中存在财务内控重大缺陷	不存在

二、说明实控人将发行人美国分公司资金转至个人账户的行为,是否履行决策程序,是否涉嫌资金占用,转移资金的过程是否符合公司财务管理制度,是否存在内控缺失的风险

公司美国子公司存放于硅谷银行账户资金暂时转至实际控制人个人账户的具体情况详见本问题回复之“一/（一）/1、2023年3月,发行人将美国子公司存放于硅谷银行账户资金暂时转至实际控制人个人 HONGQI TIAN 账户,相关资金于 2024 年 1 月转回至公司账户”部分。

相关资金划转具有合理性以及必要性,已履行公司内部审批程序,并由公司全体股东进行确认。该资金划转系公司为应对硅谷银行破产风险采取的紧急避险措施,相关资金转至实际控制人个人账户期间,未发生交易支出,公司实际控制人亦未动用该笔资金,不属于资金拆借或实质性资金占用。基于谨慎性考虑,公司美国子公司已计提相应利息,实际控制人已完成利息支付,不存在损害公司利

益的情形。

2024年7月公司股改后，公司进一步完善了《公司章程》《关联交易管理制度》等相关制度，同时公司实际控制人、董事、高管以及持股5%以上股东均出具了《关于避免资金占用的承诺函》，确保公司按照内控制度开展各项经营活动。公司已建立了健全的资金管理及关联交易相关制度，不存在内控缺失的风险。

三、说明报告期内向自然人转让大额顾问服务费的具体背景及合理性，相关资金的用途是否真实

公司向外部顾问支付顾问奖励费的具体背景及合理性详见本问题回复之“一/（一）/3、报告期内，发行人存在向自然人支付大额资金的情况，如2024年向某外部顾问转账金额254.2万元”部分。

相关事项及款项支付具有真实合理的背景，已按照公司相关内控制度履行公司内部审批程序，相关资金的用途具有真实性。

四、中介机构核查情况

（一）核查上述事项并发表明确意见

1、核查程序

针对上述事项，保荐机构、申报会计师执行的主要核查程序如下：

（1）查阅公司美国子公司将存放于硅谷银行账户资金暂时转至实际控制人个人账户、实际控制人转回以及支付利息、公司向外部顾问支付顾问奖励费的相关会计凭证、审批流程以及转账回单等；

（2）取得公司实际控制人个人账户报告期内流水明细，核查公司美国子公司资金转至实际控制人个人账户期间，实际控制人是否动用该笔资金；

（3）查阅公司《公司章程》《货币资金管理制度》《关联交易管理制度》《IT系统使用规范》等相关内控制度；

（4）取得公司报告期内工时记录，并进行汇总分析，核查是否存在异常情况；

(5) 查阅公司出现发货日期笔误的相关销售合同以及相关审批流程，并获取对应的发货签收记录，实地走访相关客户，了解业务合作是否存在争议纠纷；

(6) 访谈公司财务负责人，了解公司美国子公司将存放于硅谷银行账户资金暂时转至实际控制人个人账户、研发项目工时分配核算、合同审批、数据备份管理、向外部顾问支付顾问奖励费等相关事项背景以及相关自查或整改情况；

(7) 取得公司实际控制人、董事、高管以及持股 5% 以上股东出具的《关于避免资金占用的承诺函》。

2、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

(1) 公司前述涉及的内控不规范情形均已完成整改；报告期内，公司不存在《北京证券交易所向不特定合格投资者公开发行股票并上市业务规则适用指引第 2 号》2-10 规定所列示的其他重大财务内控不规范情形，符合相关规定；

(2) 公司美国子公司存放于硅谷银行账户资金暂时转至实际控制人个人账户事项已履行公司内部审批程序，已完成资金归还及利息收取，并通过股东会审议确认相关事宜，本质上不属于资金占用；符合公司财务管理制度，不存在内控缺失的风险；

(3) 报告期内公司向前述外部顾问支付顾问奖励费具有合理的背景，相关资金的用途具有真实性。

(二) 按照《适用指引第 2 号》2-18 的相关要求对发行人及相关主体的资金流水进行核查，并提交专项核查报告

保荐机构、申报会计师已按照《北京证券交易所向不特定合格投资者公开发行股票并上市业务规则适用指引第 2 号》2-18 的相关要求对公司及相关主体的资金流水进行核查，并出具专项核查报告。

四、财务会计信息与管理层分析

问题 7.研发费用核算准确性及内控有效性

根据申请文件：（1）报告期各期发行人研发费用分别为 10,888.54 万元、5,196.06 万元、7,614.05 万元、4,729.35 万元，以向合同研发服务公司（CRO）支付的临床前及临床试验阶段的委托研发服务费用、向医院支付的临床试验费用、临床试验用药采购费用、研发人员薪酬为主。（2）发行人 HL-085 黑色素瘤适应症 2024 年已获批上市，报告期内不存在研发费用资本化的情形。（3）报告期各期，发行人研发费用中临床试验和研发服务费金额分别为 6,229.00 万元、2,339.78 万元、5,194.69 万元、3,407.92 万元，波动较大。（4）报告期各期，发行人研发费用中职工薪酬分别为 3,966.22 万元、2,164.66 万元、1,790.92 万元、1,021.26 万元，研发人员职工薪酬持续减少。发行人 2024 年 2 月以前采用纸质审批单记录工时，2024 年 2 月启用线上工时系统。

（1）临床试验和研发服务费的构成及确认依据。请发行人：①说明临床试验和研发服务费的明细构成，各项费用的主要合作机构、费用支出金额及占研发支出的比例；结合发行人与各类临床试验和研发服务供应商的合同约定、合作模式及业务开展流程等，说明各明细费用的确认时点及具体依据，是否符合合同约定及《企业会计准则》相关要求，是否涉及费用暂估，是否存在费用跨期情形。②结合各研发项目具体的临床前研究、临床试验进展、患者入组的进度、项目管理、现场管理、临床中心等相关费用支出情况以及各期工作量或进度等具体指标，说明报告期各期临床试验和研发服务费变动较大的原因及合理性。③说明各项目的研发费用构成情况，其中向第三方的采购内容及金额、由发行人自主完成的具体研究活动及发生的研发费用金额等；结合发行人研发人员在各项目中参与的具体研发活动等，说明发行人各主要在研产品的研发是否依赖于第三方，是否具备自主开发创新药物的能力。

（2）研发人员职工薪酬逐年降低的原因及费用核算合规性。请发行人：①说明各期研发人员数量和人均薪酬变化情况，报告期内研发费用中职工薪酬逐年降低的原因及合理性。②说明发行人研发人员的认定标准及是否符合相关法律法规规定，是否存在研发人员兼职从事其他非研发工作等情况，各期专职研

发人员及兼职从事研发活动人员的数量、占比及变动的原因。③说明报告期内研发工时的内部控制制度及实际执行情况，工时填报及统计的具体形式、复核把关过程、内控流程及实际执行情况、各类单据留存情况，工时能否清晰划分并准确核算；研发人员薪酬在研发费用、其他成本费用以及研发费用不同研发项目之间的分配依据及合理性。

(3) 研发资本化政策及费用波动较大的原因。请发行人：①补充披露公司的研发资本化政策，是否符合行业惯例及《企业会计准则》相关要求，HL-085黑色素瘤适应症获批上市后相关研发投入情况、会计核算方式及合规性。②说明报告期内主要产品管线的研发情况，含立项时间、主要研发内外部人员及机构、各年投入金额、累计投入金额及主要支出类别、目前进度及未来预计进度，研发投入是否与实验进展相符；结合主要项目的研发进展及研发投入情况，分析说明报告期内研发费用波动较大的原因及合理性。③说明妥拉美替尼胶囊的临床试验用药量情况及变动原因，与销售用药是否存在混同的情形，相关费用的发生情况，报告期内相关会计处理是否符合《企业会计准则》相关要求。④说明研发购料或领料的具体情况，计入研发费用时点、依据及会计处理过程，与生产领料如何区分；妥拉美替尼胶囊临床试验用药按合同履行进度及加权平均法计价确认研发费用的确认依据、计算过程及会计处理过程。⑤说明对于研发用药采购费用在物流公司从国药处采购入库时即计入研发费用，是否符合行业惯例及《企业会计准则》相关要求，报告期各期末库存情况及变化原因，是否存在通过调节采购药物的数量进而调节研发费用的情形。

请保荐机构、申报会计师：（1）核查上述事项并发表明确意见。（2）结合临床前和临床试验服务机构提供技术服务的不同内容、协议主要条款、支付方式及交易对手方的收入确认政策等情况，说明该类研发费用结转、确认与计量的标准、获取的外部凭据及实际执行情况，是否符合《企业会计准则》相关规定，发行人报告期各期确认的费用与研发实际进度、成果是否匹配。（3）说明对发行人研发人员认定准确性、研发工时记录相关内控完备性、各类从事研发活动人员薪酬核算准确性等的核查程序、覆盖比例及核查结论。（4）说明对发行人研发设备、无形资产的投入使用情况、折旧摊销计提情况的核查程序、比例及核查结论；对发行人研发材料投入的领料及结转情况的核查程序、比例

及核查结论。（5）就发行人报告期内是否建立完备的研发投入内部控制制度，研发投入核算是否真实、准确、完整发表明确意见。

回复：

一、临床试验和研发服务费的构成及确认依据

（一）说明临床试验和研发服务费的明细构成，各项费用的主要合作机构、费用支出金额及占研发支出的比例；结合发行人与各类临床试验和研发服务供应商的合同约定、合作模式及业务开展流程等，说明各明细费用的确认时点及具体依据，是否符合合同约定及《企业会计准则》相关要求，是否涉及费用暂估，是否存在费用跨期情形

1、临床试验和研发服务费的明细构成，各项费用的主要合作机构、费用支出金额及占研发支出的比例

（1）发行人临床试验和研发服务费的明细构成

报告期内，研发费用中的临床试验和研发服务费主要包括委托 CRO 公司提供的药效研究、药代动力学研究、安全性评价、药品工艺开发、生物样本检测、第三方独立阅片等技术服务费用以及临床试验现场管理（SMO）、临床协调员（CRC）、临床监查员（CRA）等临床研究服务费用，向医院支付的临床试验中心费用，自有产品的原料药和制剂委托加工采购、联合用药所需维莫非尼片的外购等试验用药采购费用等。各期临床试验和研发服务费的明细构成具体如下：

单位：万元

临床试验和研发服务费明细费用项目	2025 年度		2024 年度		2023 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
试验用药采购	2,853.68	37.29%	2,052.74	39.52%	963.40	41.18%
临床中心费用	2,511.76	32.83%	1,413.13	27.20%	411.94	17.61%
临床 CRO 服务	1,481.88	19.37%	1,137.51	21.90%	485.05	20.73%
研发技术服务	542.31	7.09%	322.77	6.21%	259.30	11.08%
其他	262.23	3.43%	268.55	5.17%	220.08	9.41%
合计	7,651.86	100.00%	5,194.69	100.00%	2,339.78	100.00%

（2）各项费用的主要合作机构、费用支出金额及占研发支出的比例

如上所述，公司临床试验和研发服务费以临床中心费用、临床 CRO 服务、研发技术服务以及试验用药采购为主，各期金额合计占临床试验和研发服务费总金额的比例在 95%左右。该等主要明细费用项目的各期前五大合作机构（同一控制下合并口径）、费用支出金额及占研发支出的比例具体如下：

报告期间	明细费用类型	前五大合作机构	费用发生金额 (万元)	占临床试验和研发服务费比例	占整体研发费用比例
2025 年度	临床中心费用	首都医科大学附属北京友谊医院	378.54	4.95%	3.63%
		北京肿瘤医院	256.99	3.36%	2.46%
		华中科技大学同济医学院附属同济医院	162.48	2.12%	1.56%
		福建省肿瘤医院	153.24	2.00%	1.47%
		苏州大学附属第一医院	143.70	1.88%	1.38%
		小计	1,094.95	14.31%	10.50%
	临床 CRO 服务	比逊（广州）医疗科技有限公司	395.95	5.17%	3.80%
		博纳西亚（杭州）医药科技股份有限公司	381.57	4.99%	3.66%
		杭州泰格医药科技股份有限公司	207.72	2.71%	1.99%
		康龙化成（北京）新药技术股份有限公司	155.87	2.04%	1.49%
		北京徕慈医药科技有限公司	59.53	0.78%	0.57%
		小计	1,200.64	15.69%	11.51%
	研发技术服务	比逊（广州）医疗科技有限公司	146.08	1.91%	1.40%
		江苏万略医药科技有限公司	113.49	1.48%	1.09%
		北京吉因加医学检验实验室有限公司	70.75	0.92%	0.68%
		深圳市海普洛斯生物科技有限公司	64.38	0.84%	0.62%
		杭州泰格医药科技股份有限公司	34.96	0.46%	0.34%
		小计	429.66	5.62%	4.12%
	试验用药采购	国药控股股份有限公司	1,611.34	21.06%	15.45%
		药源药物化学（上海）有限公司	641.80	8.39%	6.16%
		江苏慧聚药业股份有限公司	541.58	7.08%	5.19%
聊城高新生物技术有限公司		35.00	0.46%	0.34%	
山东大学齐鲁医院		31.70	0.41%	0.30%	
小计		2,861.41	37.39%	27.44%	
合计			5,586.66	73.01%	53.58%
2024 年度	临床中心费用	北京肿瘤医院	302.17	5.82%	3.97%
		河南省肿瘤医院	143.25	2.76%	1.88%

报告期间	明细费用类型	前五大合作机构	费用发生金额 (万元)	占临床试验和研发服务费比例	占整体研发费用比例
2023 年度		中山大学附属第六医院	89.60	1.72%	1.18%
		福建省肿瘤医院	71.08	1.37%	0.93%
		华中科技大学同济医学院附属同济医院	62.88	1.21%	0.83%
		小计	668.98	12.88%	8.79%
	临床 CRO 服务	杭州泰格医药科技股份有限公司	312.78	6.02%	4.11%
		博纳西亚（杭州）医药科技股份有限公司	224.20	4.32%	2.94%
		比逊（广州）医疗科技有限公司	172.34	3.32%	2.26%
		深圳市海普洛斯生物科技有限公司	145.28	2.80%	1.91%
		康龙化成（北京）新药技术股份有限公司	117.16	2.26%	1.54%
		小计	971.76	18.71%	12.76%
	研发技术服务	深圳市海普洛斯生物科技有限公司	165.12	3.18%	2.17%
		比逊（广州）医疗科技有限公司	82.09	1.58%	1.08%
		杭州泰格医药科技股份有限公司	30.98	0.60%	0.41%
		江苏万略医药科技有限公司	13.15	0.25%	0.17%
		北京六合宁远医药科技股份有限公司	10.60	0.20%	0.14%
		小计	301.94	5.81%	3.97%
	试验用药采购	国药控股股份有限公司	1,439.37	27.71%	18.90%
		江苏慧聚药业股份有限公司	370.91	7.14%	4.87%
		药源药物化学（上海）有限公司	65.49	1.26%	0.86%
		广州玻思韬控释药业有限公司	60.38	1.16%	0.79%
		康龙化成（北京）新药技术股份有限公司	40.61	0.78%	0.53%
小计		1,976.75	38.05%	25.96%	
合计			3,919.44	75.45%	51.48%
2023 年度	临床中心费用	北京肿瘤医院	146.70	6.27%	2.82%
		上海交通大学医学院附属第九人民医院	79.44	3.40%	1.53%
		湖南省肿瘤医院	45.08	1.93%	0.87%
		南京鼓楼医院	31.35	1.34%	0.60%
		天津市肿瘤医院	20.56	0.88%	0.40%
		小计	323.13	13.81%	6.22%
	临床 CRO 服务	诺思格（北京）医药科技股份有限公司	226.06	9.66%	4.35%
		杭州泰格医药科技股份有限公司	74.27	3.17%	1.43%
		上海药明津石医药科技有限公司	30.63	1.31%	0.59%

报告期间	明细费用类型	前五大合作机构	费用发生金额(万元)	占临床试验和研发服务费比例	占整体研发费用比例
		浙江太美医疗科技股份有限公司	30.24	1.29%	0.58%
		WorldwideClinicalTrials,Inc.	26.70	1.14%	0.51%
		小计	387.90	16.58%	7.47%
	研发技术服务	深圳市海普洛斯生物科技有限公司	61.27	2.62%	1.18%
		杭州泰格医药科技股份有限公司	51.58	2.20%	0.99%
		苏州晶云药物科技股份有限公司	44.52	1.90%	0.86%
		比逊(广州)医疗科技有限公司	42.57	1.82%	0.82%
		Syneos Healthclinique Inc.	36.40	1.56%	0.70%
		小计	236.34	10.10%	4.55%
	试验用药采购	国药控股股份有限公司	620.64	26.53%	11.94%
		康龙化成(北京)新药技术股份有限公司	272.77	11.66%	5.25%
		江苏慧聚药业股份有限公司	61.79	2.64%	1.19%
		上海美迪西生物医药股份有限公司	8.20	0.35%	0.16%
		小计	963.40	41.18%	18.54%
	合计			1,910.77	81.66%

注：上表中费用发生金额按照同一控制下合作机构合并列示，具体包括：

- 1、比逊(广州)医疗科技有限公司为其自身以及同受思派健康产业投资集团有限公司控制的广州骁影科技有限公司、比逊(上海)医疗科技有限公司合并列示；
- 2、杭州泰格医药科技股份有限公司为其自身及其控制的杭州思默医药科技有限公司、杭州英放生物科技有限公司合并列示；
- 3、康龙化成(北京)新药技术股份有限公司为其自身及其控制的康龙化成(宁波)科技发展有限公司、康龙化成(成都)临床研究服务有限公司、北京联斯达医药科技发展有限公司、康龙化成(南京)临床医学研究有限公司、康龙化成(杭州)医学研究有限公司合并列示；
- 4、深圳市海普洛斯生物科技有限公司为其控制的深圳海普洛斯医学检验实验室以及同受海普洛斯生物科技有限公司控制的深圳市海普洛斯医疗系统科技有限公司合并列示；
- 5、诺思格(北京)医药科技股份有限公司为其自身及其控制的圣兰格(北京)医药科技开发有限公司合并列示；
- 6、上海美迪西生物医药股份有限公司为其自身及其控制的美迪西普亚医药科技(上海)有限公司合并列示。

报告期内，公司临床试验和研发服务费各项明细费用项目的合作机构数量较多且相对分散；各期受当年临床试验进度等因素的影响，各明细费用项目前五大合作机构的合计采购金额占临床试验和研发服务费总金额的比例总体在 75%-80% 左右，占整体研发费用的比例在 40%-50% 左右。

2、结合发行人与各类临床试验和研发服务供应商的合同约定、合作模式及业务开展流程等，说明各明细费用的确认时点及具体依据，是否符合合同约定

及《企业会计准则》相关要求，是否涉及费用暂估，是否存在费用跨期情形

(1) 发行人与各类临床试验和研发服务供应商的合同约定、合作模式及业务开展流程等

报告期内，公司各类临床试验和研发服务费的供应商类型以及典型代表性合同约定、合作模式、业务开展流程情况具体如下：

主要明细费用项目	支付对象	典型代表性合同样本				
		供应商	合同名称	约定的主要合作内容	业务开展流程	付款条款
临床中心费用	医院	北京肿瘤医院	临床试验工作订单	公司委托医院对公司研制的妥拉美替尼胶囊进行“一项评价妥拉美替尼联合维莫非尼治疗 BRAF V600E 突变转移性结直肠癌患者有效性和安全性的随机、对照、开放性、多中心III期临床研究”，约定主要研究者、研究开始时间、预计持续时间、医院承担的预计受试者数量、研究费用构成，包括每例受试者的计划治疗周期、访视安排、检查项目、样本采集安排以及相应费用标准等	该项临床试验在该研究中心启动后，采用竞争入组方式进行受试者筛选入组，受试者按照临床试验方案进行给药治疗，每个受试者预计完成 7 个治疗周期，期间按照约定安排进行访视、肿瘤评估、样本采集以及生存随访等	首付款：协议签订后 10 个工作日内支付 30% 研究总费用和 50% 研究牵头费用的预付款；后续费用：试验进行中每三个月结算支付一次所需的研究者观察费等合同约定的费用；尾款：根据双方共同核算确定的病例数以及相应研究费用，确定尾款数额，在总结报告和分中心小结表盖章出具前付清
临床 CRO 服务	临床 CRO 公司	北京联斯达医药科技发展有限公司（康龙化成（北京）新药技术股份有限公司下属子公司）	技术服务合同	对方向公司“一项评价妥拉美替尼联合维莫非尼治疗 BRAF V600E 突变转移性结直肠癌患者有效性和安全性的随机、对照、开放性、多中心III期临床研究”项目临床研究中心提供 CRC 现场管理工作，帮助研究者完成试验相关的、非医学性判断的事务性工作，提供在研究中心进行的公司临床研究相关的临床研究协调服务；约定该项目的预计研究中心数量及名称、目标病例数、研究期限、对方派遣的 CRC 人员资质要求、具体工作内容、服务费用预算等	合同约定具体 CRC 服务任务清单，包括 CRC 现场访视服务（受试者管理等），研究中心管理（协助完成中心筛选、研究者会议等），SMO 项目管理费用（包括准备期、入组期、治疗随访期、数据库锁库、中心关闭等），其他（现场质量访视、现场项目稽查等）	首付款：合同签订后支付总费用的 20%；后续付款：在完成累计入组 30%、50%、70%、90%、100%（或申办方要求停止入组）以及完成受试者出组 50%、100% 时分别支付总费用的 10%；项目数据库锁定后、完成中心关闭时分别支付总费用的 5%，完成尾款支付
研发技术服务	药学研究及工艺开发	临床前 CRO 公司	技术服务合同	公司委托对方提供“测试物在辐照引起的口腔黏膜干燥症模型中的药效及机制研究”服务，在小鼠中评估公司指定化合物对辐照引起的唾液腺功能损伤的保护作用及机制探索，约定实验动物分组、处理方式、检测指标、数据统计、报告交付等具体实验方案以及费用支付安排	对方按照合同约定的实验方案开展相应实验，进行检测及数据统计，并按照约定要求标准交付相应实验数据及报告	合同签订取得发票后 2 周内支付项目总费用的 50%；体内实验结束取得发票后 2 周内支付项目总费用的 40%；报告终稿提交取得发票后 2 周内支付项目总费用的 10%
	生物样本检测	检验实验室	深圳海普洛斯医学	技术服务协议书	公司委托对方针对 NRAS 药物的伴随诊断项目提供人 28 基因突变联合检测试剂盒	由公司提供足量合格的组织样本，对方完成试剂盒验证及临

主要明细费用项目	支付对象	典型代表性合同样本					
		供应商	合同名称	约定的主要合作内容	业务开展流程	付款条款	
第三方独立阅片	阅片中心	检验实验室（深圳市海普洛斯生物科技有限公司下属子公司）		（联合探针锚定聚合测序法）检测及临床一致性服务，约定具体服务内容及范围、预计样本量、交付标准、项目周期以及服务费用等	床一致性研究，并基于试剂盒完成样本检测，交付检测结果报告等	30%；临床一致性研究启动会召开后支付 20%；完成约定数量样本检测，出具检测报告后支付 30%；项目结题后支付 15%	
		广州骁影科技有限公司	工作订单	公司委托对方为“一项评估 HL-085 胶囊联合维莫非尼治疗 BRAFV600E 突变不可切除局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者有效性和安全性的单臂、开放性、多中心II期临床研究”项目提供影像终点盲化独立评审服务，约定工作内容、项目计划以及报价参数和付款安排等	合同约定项目具体工作计划，包括启动前进行独立评审章程撰写、系统设计及数据标准验证、数据库搭建、对独立评审员进行培训等准备工作，运行期从参与该临床试验的研究中心和/或放射科室对接并跟踪图像、进行数据质量控制、对临床试验影像及相关临床数据进行盲化独立中心评估分析等	协议签署后支付 20%；完成 5 例、30 例、73 例受试者入组后分别各支付 10%；完成 30 例、73 例受试者阅片评估后分别支付 25%、20%；完成工作订单项下阅片及数据整理后支付 5%并据实结算尾款	
试验用药采购	自有产品委托生产	CDMO 公司	江苏慧聚药业股份有限公司	购销合同	公司向对方采购 HL-085 原料药 3 批，约定规格、质量标准、技术要求、交付时间、交货地点以及单价费用等	公司下单后，对方按照 HL-085 药品原料工艺进行三批生产，并按照相应的检测要求检测、进行合规样品留样和定期留样检测，要求三批连续生产合格，生产出符合中美申报质量标准的样品	合同签订 30 日内支付预付款 40%；供方完成 N453 生产并提供检测报告，经需方确认后支付 10%；供方完成 3 批 API 生产并提供检测报告、生产记录、生产报告等，经需方验收合格后支付 50%
	联合用药外购	药品批发企业	国药控股股份有限公司	销售合作协议	公司向对方采购维莫非尼片，约定规格、数量、单价等	公司下单后，对方发货并运输至公司指定地点，由公司指定人员签收	付款后发货

(2) 各明细费用的确认时点及具体依据，是否符合合同约定及《企业会计准则》相关要求，是否涉及费用暂估，是否存在费用跨期情形

报告期内，公司临床试验和研发服务费各明细费用的核算方式、确认时点及具体依据如下：

主要明细费用项目	核算方式	确认时点及具体依据
临床中心费用	<p>药物临床试验项目需由医院作为研究中心机构进行开展，公司需向合作医院支付临床试验中心费用，具体包括受试者筛选入组、用药治疗、跟踪观察、临床检查、伦理审查等相关费用；</p> <p>临床试验项目相关合同的周期较长，金额相对较大，通常根据临床试验项目方案具体约定受试者数量以及每例患者的计划访视次数等涉及的相关预计工作量指标；</p> <p>公司基于合同约定条款，一般以实际发生的受试者访视次数为基础评估项目进度，确定合同履行进度，于资产负债表日根据合同金额以及履约进度计算并确认相应研发费用</p>	<p>公司开展的临床试验项目均采用 EDC 临床研究数据管理系统，其中记录有各项目受试者入组、治疗周期、访视次数等项目进度信息；</p> <p>公司各临床试验项目负责人定期收集跟进项目实际发生的受试者访视次数等系统数据；</p>
临床 CRO 服务	<p>公司委托临床 CRO 公司提供临床试验现场管理（SMO）/临床协调员（CRC）/临床监查员（CRA）等服务，由其委派具有资质的人员在临床试验中心现场协助研究者进行受试者筛选、项目进展跟进、数据收集统计、文件档案整理、稽查监查等工作；</p> <p>临床试验项目相关合同的周期较长，金额相对较大，通常根据临床试验项目方案具体约定受试者数量以及每例患者的计划访视次数等涉及的相关预计工作量指标；</p> <p>公司基于合同约定条款，由公司项目执行人员对 CRO 公司的工作进展和质量、合同履行进度进行跟进，于资产负债表日根据合同金额以及履约进度计算并确认相应研发费用</p>	<p>公司于资产负债表日依据相关合同中约定的人数、工时、访视次数等工作量指标，与供应商核对确认各合同履行进度，据此进行会计处理</p>
研发技术服务	<p>公司委托 CRO 公司提供包括药效研究、药代动力学研究、安全性评价、药品工艺开发、生物样本检测、第三方独立阅片等在内的技术服务，签订合同约定具体服务内容以及主要工作流程和重要节点事项；</p> <p>合同执行过程中，由公司项目执行人员对 CRO 公司的工作进展和质量、合同履行进度进行跟进；</p> <p>公司于资产负债表日与供应商核对合同履行进度，基于合同金额计算并确认相应研发费用</p>	<p>公司于资产负债表日依据相关合同中的约定条款、工作量指标、核心工作节点事项以及 CRO 公司交付的报告等工作成果，与供应商核对确认各合同履行进度，据此进行会计处理</p>
试验用药采购	<p>公司临床试验项目所需使用的药品包括自有产品以及联合用药涉及的维莫非尼片；</p> <p>1) 对于公司自有产品：公司产品获批上市后，临床试验用药自商业化生产批次产品中领用，并在包装上加贴临床用药标识，公司在领用时将相应库存商品按加权平均法计价确认研发费用；公司产品获批上市前，公司委托 CDMO 公司进行原料药及制</p>	<p>1) 公司自有产品：获批上市后于领用时依据出库单进行会计处理；</p> <p>获批上市前于资产负债表日与 CDMO 公司核对确认合同履行进度，据此进行会计处理；</p>

主要明细费用项目	核算方式	确认时点及具体依据
	剂的工艺开发及生产，公司于资产负债表日与CDMO 公司核对合同履行进度，基于合同约定金额计算并确认相应研发费用； 2) 对于维莫非尼片：公司直接向药品批发企业采购，在验收时根据采购成本确认研发费用	2) 外购维莫非尼片：于验收时依据验收单进行会计处理

报告期内，公司结合不同明细费用的特点以及相应合同约定条款，对于服务类采购采用基于合同履行进度的核算方式，以项目工作量指标或进度数据、工作里程碑节点成果、合同履行进度对账单等作为费用确认依据；对于实物类采购采用单项确认的核算方式，以领用出库单或验收入库单等作为费用确认依据，与公司研发活动的实际开展情况相匹配，及时公允地反映了公司各期临床试验和研发服务费的支出状况，符合同行业会计处理惯例，符合相关合同约定以及《企业会计准则》关于权责发生制和费用计量的规定。

基于上述核算方式，公司临床试验和研发服务费的主要明细费用项目已根据上述工作里程碑节点成果资料、合同履行进度对账单等单据及时进行暂估，不存在费用跨期的情形。

(二) 结合各研发项目具体的临床前研究、临床试验进展、患者入组的进度、项目管理、现场管理、临床中心等相关费用支出情况以及各期工作量或进度等具体指标，说明报告期各期临床试验和研发服务费变动较大的原因及合理性

1、报告期各期临床试验和研发服务费整体变动情况以及与各研发项目进展情况的匹配性

报告期各期，公司临床试验和研发服务费整体变动情况如下：

单位：万元

临床试验和研发服务费明细费用项目	2025 年度		2024 年度		2023 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
试验用药采购	2,853.68	37.29%	2,052.74	39.52%	963.40	41.18%
临床中心费用	2,511.76	32.83%	1,413.13	27.20%	411.94	17.61%
临床 CRO 服务	1,481.88	19.37%	1,137.51	21.90%	485.05	20.73%
研发技术服务	542.31	7.09%	322.77	6.21%	259.30	11.08%
其他	262.23	3.43%	268.55	5.17%	220.08	9.41%
合计	7,651.86	100.00%	5,194.69	100.00%	2,339.78	100.00%

公司在推进药物研发管线研发过程中，需要基于不同研发阶段的工作需求，向外部机构采购不同类型的服务。报告期内，公司 2023 年度临床试验相关费用规模相对较小，主要原因为：

(1) 公司核心产品管线“妥拉美替尼治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤”国内关键注册临床试验已完成，2023 年 2 月即已提交 NDA 申请，2023 年内主要进行产品上市申报注册工作；

(2) 公司在美国开展的“妥拉美替尼治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤”美国 I 期临床试验于 2022 年底完成，公司基于集中资金及人力资源优先推进并重点保障国内临床管线进度的考虑，适当放缓美国后续阶段临床试验的推进，因此境外临床试验投入有所下降。

2024 年和 2025 年，随着“妥拉美替尼联合维莫非尼治疗 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌”关键注册临床试验以及“妥拉美替尼联合维莫非尼治疗 BRAF V600E 基因突变结直肠癌”III 期临床试验等规模较大的临床试验项目陆续启动并持续推进，公司临床中心费用、临床 CRO 服务、试验用药采购等临床试验相关费用规模持续回升。

报告期各期，公司主要研发项目的核心研发进展情况具体如下：

主要在研管线		报告期内研发进展情况		
药物品种	适应症	2023 年	2024 年	2025 年
妥拉美替尼 (HL-085)	NRAS 基因突变黑色素瘤	NDA 申请（2 月）+启动 III 期临床试验（11 月首例入组）	附条件批准上市（3 月）+同步推进 III 期临床试验	III 期临床试验
	BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌	-	关键注册临床试验（2 月首例入组）	关键注册临床试验（6 月完成入组）
	BRAF V600E 基因突变结直肠癌（二线）	III 期临床试验（10 月首例入组）	III 期临床试验	III 期临床试验完成入组（12 月完成入组）
	BRAF V600E 基因突变结直肠癌（一线）	-	-	递交 II 期临床试验申请
	BRAF V600E/V600K 基因突变黑色素瘤	II 期临床试验	II 期临床试验完成	-
	BRAF V600 基因突变实体瘤	I 期临床试验完成	-	递交 II 期临床试验申请
	成人丛状神经纤维瘤病 1 型（NF-1）	II 期临床试验	II 期临床试验	II 期临床试验
HL-003	放疗/化疗保护	临床前研究	临床前研究	I 期临床试验（2 月首例入组）

2、各研发项目费用支出情况以及与各期工作量或进度的匹配性

报告期各期，公司主要研发项目临床试验和研发服务费支出情况及其变动原因

因具体如下：

主要在研管线		临床试验和研发服务费支出 (万元)			变动原因
药物品种	适应症	2025 年度	2024 年度	2023 年度	
妥拉美替尼 (HL-085)	NRAS 基因突变黑色素瘤	691.68	534.96	552.13	关键注册临床试验于 2022 年基本完成，2023 年 2 月即提交 NDA 申请，并于 2024 年 3 月附条件批准上市；该适应症获批后还需同步开展 III 期确证性研究，2025 年相关费用支出有所提升
	NRAS 基因突变黑色素瘤 (美国)	-	-	65.03	美国 I 期临床试验于 2022 年底完成，2023 年主要为少量收尾工作，公司基于集中资金及人力资源优先推进并重点保障国内临床管线进度的考虑，适当放缓美国后续阶段临床试验的推进，因此 2024 年后未再发生相关费用支出
	BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌	2,714.54	2,163.94	526.51	关键注册临床试验于 2024 年 2 月首例入组，随着关键注册临床试验推进，2024 年以来临床试验相关费用支出规模明显提升
	BRAF V600E 基因突变结直肠癌	2,165.60	1,793.02	550.09	II 期临床试验工作主要集中在 2022 年度，完成后于 2023 年下半年启动 III 期临床试验(于 2023 年 10 月首例入组)，因此 2023 年度相关费用支出规模较小，2024 年以来随着 III 期临床试验推进相关费用支出规模明显提升
	BRAF V600E/V600K 基因突变黑色素瘤	22.35	30.42	198.41	II 期临床试验于 2022 年 6 月完成入组，主要工作至 2023 年基本完成，公司尚未针对该适应症单独开展 III 期临床试验，因此相关费用支出规模有所下降
	BRAF V600 基因突变实体瘤	70.80	13.31	228.87	I 期临床试验主要工作于 2023 年基本完成，2024 年主要进行后续临床试验方案的研判确定，未发生临床试验相关费用支出，2025 年确定后续临床试验方案后已递交 II 期临床试验申请
	成人丛状神经纤维瘤病 1 型 (NF-1)	-65.73	87.62	181.36	II 期临床试验主要工作至 2024 年上半年基本完成，公司尚未针对该适应症开展 III 期临床试验，因此相关费用支出规模有所下降；2025 年因公司与供应商进行费用调整结算，相关支出为负
	临床前及其他研究	54.81	15.56	13.82	报告期内妥拉美替尼各适应症管线均已进入临床阶段，临床前及其他研究费用支出规模较小，2024 年产品获批上市后，公司开展部分 IIT 研究，因此 2025 年相关费用支出略有提升
HL-003		304.91	9.97	8.80	I 期临床试验于 2025 年 2 月首例入组，因此 2025 年临床试验相关费用支出规模增加
其他项目		1,692.90	545.89	14.76	随着公司维莫非尼仿制药等项目启动，相关费用支出有所增加
合计		7,651.86	5,194.69	2,339.78	-

(三) 说明各项目的研发费用构成情况，其中向第三方的采购内容及金额、由发行人自主完成的具体研究活动及发生的研发费用金额等；结合发行人研发人员在各项目中参与的具体研发活动等，说明发行人各主要在研产品的研发是否依赖于第三方，是否具备自主开发创新药物的能力

1、各项目的研发费用构成情况，其中向第三方的采购内容及金额、由发行人自主完成的具体研究活动及发生的研发费用金额等

(1) 各项目的研发费用构成情况

报告期各期，公司分项目的研发费用构成情况具体如下：

主要在研管线		研发费用（万元）		
药物品种	适应症	2025 年度	2024 年度	2023 年度
妥拉美替尼 (HL-085)	NRAS 基因突变黑色素瘤	918.58	909.60	1,390.13
	NRAS 基因突变黑色素瘤（美国）	-	-	174.58
	BRAFV600E 基因突变非小细胞肺癌	3,572.77	2,881.05	779.04
	BRAFV600E 基因突变结直肠癌	2,781.59	2,379.23	1,028.58
	BRAFV600E/V600K 基因突变黑色素瘤	31.02	47.90	470.51
	BRAFV600 基因突变实体瘤	76.88	49.31	395.33
	成人丛状神经纤维瘤病 1 型（NF-1）	-46.55	176.38	457.57
	临床前及其他研究	291.96	67.34	74.21
HL-003		497.15	114.17	59.74
其他项目		2,303.61	989.09	366.36
合计		10,427.01	7,614.05	5,196.06

注：妥拉美替尼（HL-085）NRAS 基因突变黑色素瘤项目 2023 年除临床试验和研发服务费支出外，NDA 注册申报费、人员薪酬分摊等支出亦较多，整体费用支出规模较大；成人丛状神经纤维瘤病 1 型（NF-1）项目 2025 年因公司与供应商进行费用调整结算，相关费用支出金额为负。

(2) 各研发项目费用支出中向第三方采购内容和金额以及由发行人自主完成的活动和费用发生金额

报告期内，公司研发费用明细项目中，相关费用支出涉及的工作内容具体如下：

支出类型	对应研发费用明细项目	费用支出的主要内容
向第三方采购	临床试验和研发服务费	包括试验用药采购（自有产品委托生产、联合用药外购）、临床中心费用（向医院支付的临床试验中心费用等）、临床 CRO 服务（委托临床 CRO 公司提供临床试验现场管理（SMO）/临床协调员（CRC）/临床监查员（CRA）等服务）、研发技术服务（委托 CRO 公司提供包括药效研究、药代动力学研究、安全性评价、药品工艺开发、生物样本检测、第三方独立阅片等在内的技术服务）等
	药品注册申报费	委托第三方机构提供的医学写作、申报咨询服务等费用以及向国家药监局支付的药品注册费用
由公司自主完成的研发活动相关费用	职工薪酬	公司研发人员工资薪酬
	折旧及摊销	固定资产、使用权资产折旧及长期待摊费用、无形资产摊销
	差旅费	公司研发人员发生的差旅费用
	专利费用	公司申请专利支付的知识产权中介及专利申请费
	试剂耗材	公司采购试验相关试剂耗材费用
	其他	包括软件系统使用费、保险费等，主要为公司自主开展研发活动相关的费用

按照上述口径划分，报告期各期，公司各研发项目费用支出中向第三方采购金额以及由公司自主完成的研发活动相关费用金额具体如下：

主要在研管线		研发费用支出（万元）		
		2025 年度	2024 年度	2023 年度
妥拉美替尼 (HL-085)	NRAS 基因突变黑色素瘤	918.58	909.60	1,390.13
	其中：向第三方采购	691.68	544.58	693.99
	公司自主完成	226.90	365.02	696.14
	NRAS 基因突变黑色素瘤(美国)	-	-	174.58
	其中：向第三方采购	-	-	72.71
	公司自主完成	-	-	101.88
	BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌	3,572.77	2,881.05	779.04
	其中：向第三方采购	2,779.47	2,165.02	559.57
	公司自主完成	793.30	716.03	219.48
	BRAF V600E 基因突变结直肠癌	2,781.59	2,379.23	1,028.58
	其中：向第三方采购	2,165.60	1,793.78	562.44
	公司自主完成	616.00	585.45	466.14
BRAF V600E/V600K 基因突变黑色素瘤	31.02	47.90	470.51	

主要在研管线	研发费用支出（万元）		
	2025 年度	2024 年度	2023 年度
其中：向第三方采购	22.35	30.49	204.95
公司自主完成	8.66	17.42	265.55
BRAF V600 基因突变实体瘤	76.88	49.31	395.33
其中：向第三方采购	70.80	13.41	236.88
公司自主完成	6.08	35.90	158.45
成人丛状神经纤维瘤病 1 型 (NF-1)	-46.55	176.38	457.57
其中：向第三方采购	-65.73	87.89	192.91
公司自主完成	19.19	88.49	264.67
临床前及其他研究	291.96	67.34	74.21
其中：向第三方采购	54.81	18.58	15.81
公司自主完成	237.15	48.76	58.40
HL-003 项目	497.15	114.17	59.74
其中：向第三方采购	304.91	9.97	8.80
公司自主完成	192.24	104.20	50.93
其他项目	2,303.61	989.09	366.36
其中：向第三方采购	1,692.90	545.89	14.76
公司自主完成	610.71	443.20	351.60
合计	10,427.01	7,614.05	5,196.06

注：妥拉美替尼（HL-085）成人丛状神经纤维瘤病 1 型（NF-1）项目因公司与供应商进行费用调整结算，2025 年向第三方采购相关费用支出为负。

公司进入临床阶段后期的研发管线，相关研发费用支出以向医院支付的临床中心费用、向临床 CRO 公司支付的临床 CRO 服务费用以及试验用药采购为主，因此向第三方采购金额占比较高，符合公司研发活动开展的实际情况，具有合理性。

2、结合发行人研发人员在各项目中参与的具体研发活动等，说明发行人各主要在研产品的研发是否依赖于第三方，是否具备自主开发创新药物的能力

公司新药研发的主要流程包括药物发现、药学研究、药物评价、临床研究、新药上市申报及上市后监测等阶段。其中，公司主导药物分子结构的设计及优化、化合物的合成、活性筛选及初步成药性评估等具有较高技术壁垒并体现公司差异化竞争优势的核心环节，相应研发成果（如分子结构、合成工艺等）均由公司独

立申请专利。

公司委托 CRO 公司以及其他外部第三方机构进行的研发服务内容主要包括部分临床前实验研究和技术服务（如工艺开发、药效研究、药代研究、安全性评价、原料药中试和方法验证、样本分析、基因检测等）以及临床试验服务（如研究者服务、临床试验现场管理、数据收集与监查等）。该部分委托研发服务内容均为药物研发过程中标准化、重复性高的工作环节，且部分工作（如毒理试验等）需由具备相应专业资质（如 GLP/GCP 认证）的机构完成，相关工作仅执行公司制定的技术标准，不涉及核心技术决策或数据生成，委托环节成果由公司验收。该部分工作公司委托外部专业化机构开展系充分发挥医药产业链上下游相关机构专业化优势的体现，为创新药开发的常见模式。公司通过自主掌控药物研发的核心环节与知识产权，并采用行业通行的委托研发模式充分利用产业资源，在保障核心技术独立性的同时提升研发效率，符合行业惯例。并且，国内 CRO 等医药研发服务行业已较为成熟，公司上述委托研发服务的供应商同质化程度较高、可替代性较强，公司可根据项目需求灵活选择委托方。

综上所述，公司委托研发的相关工作不涉及公司的核心技术以及知识产权产生的核心研发步骤。在研产品的核心研发环节由公司自主完成，且相关成果已形成专利保护。公司研发不依赖于第三方，公司具备独立自主的创新药物研发能力。

二、研发人员职工薪酬逐年降低的原因及费用核算合规性

（一）说明各期研发人员数量和人均薪酬变化情况，报告期内研发费用中职工薪酬逐年降低的原因及合理性

报告期内，公司研发人员多数为专职研发人员，相关薪酬全部计入研发费用，按照研发费用中职工薪酬总额以及各期期初和期末研发人员平均值作为当期研发人员平均数量的口径，计算报告期各期人均薪酬情况具体如下：

项目	2025 年度	2024 年度	2023 年度
期末研发人员数量（人）	45	38	30
当期研发人员平均数量（人）（A）	41.50	34.00	37.50
研发费用中职工薪酬金额（万元）（B）	2,064.63	1,790.92	2,164.66
研发人员人均薪酬（万元/人/月）（B/A/12）	4.15	4.39	4.81

报告期内，公司研发人员数量总体呈持续上升趋势，主要系因 2023 年医药

领域一级市场融资环境较为困难，彼时公司产品尚未获批上市，为提高资金使用效率，公司结合研发项目进度，于 2023 年缩减了高薪酬水平的境外研发团队，并陆续减少公司研发人员规模。2023 年底及 2024 年初，公司完成了 D 轮及 D+ 轮融资，资金相对充裕，因此从 2024 年下半年以来，公司结合在研项目推进情况，适当重新扩大研发团队，研发人员数量持续回升，但 2024 年全年平均研发人员数量仍少于 2023 年全年平均，同时由于境外研发团队缩减，使得 2024 年研发人员薪酬低于 2023 年。2025 年公司进一步增加研发团队以推进产品研发，使得研发人员数量及研发薪酬同比增加，人均薪酬受不同研发人员职级及年限等因素影响，整体同比略有下降。

综上，报告期内，公司研发费用中职工薪酬规模与各期研发人员数量及人均薪酬变化情况相匹配，具有合理性。

（二）说明发行人研发人员的认定标准及是否符合相关法律法规规定，是否存在研发人员兼职从事其他非研发工作等情况，各期专职研发人员及兼职从事研发活动人员的数量、占比及变动的的原因

1、发行人研发人员的认定标准及是否符合相关法律法规规定，是否存在研发人员兼职从事其他非研发工作等情况

公司依据员工所属部门、实际从事工作内容及性质、各类型工作工时占比、专业背景及资质胜任能力等对研发人员进行认定。公司研发人员包括药物发现、临床研发、CMC/QC 等研发部门中从事研发和相关技术活动的员工，其均具备相关行业背景和专业能力，直接从事研发活动并作出实际贡献。

报告期内，公司存在部分研发人员兼职从事其他非研发工作的情况。其中多数为 2024 年公司妥拉美替尼产品进入商业化生产阶段后，CMC/QC 部门部分人员同时承担产品商业化生产的质控工作；此外，还包括个别药物发现及临床研发部门人员同时协助公司股权融资、BD 交易洽谈、招聘面试、市场营销医学专业支持以及日常运营性工作等。对于该部分人员，公司通过工时填报进行严格区分，将研发工时占比不低于 50% 的人员认定为研发人员。

2、各期专职研发人员及兼职从事研发活动人员的数量、占比及变动的的原因

报告期各期末，公司研发人员数量及结构具体如下：

研发人员类型	2025年12月31日		2024年12月31日		2023年12月31日	
	人数	占比	人数	占比	人数	占比
专职研发人员	32	71.11%	22	57.89%	30	100.00%
兼职研发人员	13	28.89%	16	42.11%	-	-
其中：研发工时占比90%以上人员	7	15.56%	12	31.58%	-	-
研发工时占比60%-90%人员	6	13.33%	4	10.53%	-	-
合计	45	100.00%	38	100.00%	30	100.00%

2023年，公司产品尚未获批上市，研发相关部门人员均全部投入研发工作，均为专职研发人员。

2024年，公司兼职研发人员为16人，主要系因公司妥拉美替尼产品于2024年3月获批上市，进入商业化生产阶段，CMC/QC部门部分人员同时承担产品商业化生产的质控工作；同时，公司于2023年基于市场融资环境以及研发项目进度和资金使用安排等考虑，阶段性减少了公司整体人员规模，为充分利用人力资源，部分研发相关人员同时协助参与了少量BD交易洽谈、招聘面试等公司日常运营性工作，该部分人员仍以研发工作为主，多数研发工时占比在90%以上。

2025年，公司适当扩大了整体人员规模，需同时协助公司日常运营性工作的研发人员数量减少，重新回归为专职研发人员，因此兼职研发人员数量减少至13人。同时，随着公司产品商业化生产规模的逐步扩大，公司CMC/QC部门人员同时承担产品商业化生产质控工作的工时占比有所提升，因此兼职研发人员中研发工时占比90%以上人员比例下降，研发工时占比90%以下人员数量有所增加。

(三) 说明报告期内研发工时的内部控制制度及实际执行情况，工时填报及统计的具体形式、复核把关过程、内控流程及实际执行情况、各类单据留存情况，工时能否清晰划分并准确核算；研发人员薪酬在研发费用、其他成本费用以及研发费用不同研发项目之间的分配依据及合理性

1、报告期内研发工时的内部控制制度及实际执行情况

公司制定了《研发管理制度》《工时与考勤管理办法》等内部控制制度，对研发工时的填报及审批进行规范管理。

报告期内，公司研发人员工时的填报审批流程具体如下：

(1) 从事研发活动的人员按照实际参与的工作内容及研发项目情况填写工

时信息后提交至项目/部门负责人审核确认（关注工时填报是否真实、准确、是否涉及与研发项目无关的工时等）；

（2）部门负责人审批通过后，再由公司人力资源部门进行复核审批；

（3）人力资源部门每月汇总经审批完成后的工时数据，根据当月工资薪酬发生情况计算相关薪酬费用分摊计入各类费用科目及具体研发项目的金额，并递交财务部进行入账处理。

综上，公司已按照内部控制基本规范等要求建立了规范的研发工时相关内部控制制度并有效执行。

2、工时填报及统计的具体形式、复核把关过程、内控流程及实际执行情况、各类单据留存情况，工时能否清晰划分并准确核算

公司工时系统于2024年2月上线后，工时填报及审批均通过OA系统进行；此前采用线下填报及审批的方式。除工时填报及审批的具体形式不同外，报告期内公司对于工时填报的复核把关过程、内控流程相同，具体如上所述。

报告期内，公司留存OA系统工时数据、前期线下工时填报审批单据以及考勤记录、工时汇总和工资分摊表等相关支持性材料予以备查。

报告期内，存在个别人员在同一天重复记录等情况，主要系因相关人员在工时填报时误填日期或工时数据重复提交等原因导致。报告期内，该等情况涉及的工时数占公司工时记录总数的比例低于0.20%，占比较低，对报告期各期工时划分及准确核算不构成重大影响。详见本回复“问题6/一/（一）/2/（1）不同研发项目之间工时分配核算不严谨”部分。

综上，公司针对工时填报及统计已建立规范的相关内部控制制度并有效执行，工时能够清晰划分并准确核算。

3、研发人员薪酬在研发费用、其他成本费用以及研发费用不同研发项目之间的分配依据及合理性

报告期内，公司研发人员薪酬包括研发人员相关的基本工资、奖金、社会保险和住房公积金等。相关研发人员薪酬按照经审批确认的工时数据分摊至对应的费用科目以及具体研发项目，据此核算研发费用中的职工薪酬，具备合理性，符合《企业会计准则》的相关规定。

三、研发资本化政策及费用波动较大的原因

(一) 补充披露公司的研发资本化政策，是否符合行业惯例及《企业会计准则》相关要求，HL-085 黑色素瘤适应症获批上市后相关研发投入情况、会计核算方式及合规性

1、补充披露公司的研发资本化政策，是否符合行业惯例及《企业会计准则》相关要求

(1) 公司的研发资本化政策

公司在招股说明书“第七节 财务会计信息”之“四、会计政策、估计”之“5、无形资产与开发支出”之“(5) 开发阶段支出资本化的具体条件”披露具体的研发资本化政策如下：

“公司具体的研发费用资本化时点为：以研发药品取得中国国家药品监督管理局或国外同类监管机构颁发的正式药品注册批件或其他使得药品可以进入生产和商业化环节的批准（不包括附条件上市的药品注册批件）作为研发费用资本化的起点，以所研发产品达到上市销售状态作为公司研发费用资本化的终点。”

(2) 是否符合行业惯例及《企业会计准则》相关要求

公司的研发费用资本化政策与同行业研发费用资本化政策的比对如下表：

名称	研发费用资本化政策
艾力斯 (688578.SH)	<p>内部研究开发项目支出根据其性质以及研发活动最终形成无形资产是否具有较大不确定性，被分为研究阶段支出和开发阶段支出。研究阶段的支出，于发生时计入当期损益；开发阶段的支出，同时满足下列条件的，予以资本化。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 就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) 管理层具有完成该无形资产并使用或出售的意图；3) 能够证明该无形资产将如何产生经济利益；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。 <p>不满足上述条件的开发阶段的支出，于发生时计入当期损益。以前期间已计入损益的开发支出不在以后期间重新确认为资产。已资本化的开发阶段的支出在资产负债表上列示为开发支出，自该项目达到预定用途之日起转为无形资产。</p> <p>公司以取得新药上市批准作为研发费用资本化起点，以所研发产品达到上</p>

名称	研发费用资本化政策
迪哲医药-U (688192.SH)	<p>市可销售状态作为研发费用资本化终点。</p> <p>研究阶段的支出，于发生时计入当期损益。开发阶段的支出同时满足下列条件的，确认为无形资产，不能满足下述条件的开发阶段的支出计入当期损益：</p> <ol style="list-style-type: none"> (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。 <p>无法区分研究阶段支出和开发阶段支出的，将发生的研发支出全部计入当期损益。</p> <p>具体研发项目的资本化条件：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 就完成药品研发的开发已经技术团队进行充分论证； (2) 管理层已批准药品研发工艺开发的预算； (3) 前期市场调研的研究分析说明药品研发工艺所生产的产品具有市场推广能力； (4) 有足够的技术和资金支持，以进行药品研发工艺的开发活动及后续的大规模生产； (5) 药品研发工艺开发的支出能够可靠地归集； <p>资本化开始时点：具体以研发药品取得中国国家药品监督管理局或国外同类监管机构颁发的正式药品注册批件或其他使得药品可以进入生产和商业化环节的批准（不包括有条件上市的药品注册批件）作为公司研发费用资本化的起点，以所研发产品达到上市销售状态作为公司研发费用资本化的终点。</p>
泽璟制药-U (688266.SH)	<p>内部研究开发项目支出根据其性质以及研发活动最终形成无形资产是否具有较大不确定性，被分为研究阶段支出和开发阶段支出。研究阶段的支出，于发生时计入当期损益；开发阶段的支出，同时满足下列条件的，予以资本化：</p> <ol style="list-style-type: none"> (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) 管理层具有完成该无形资产并使用或出售的意图； (3) 能够证明该无形资产将如何产生经济利益； (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。不满足上述条件的开发阶段的支出，于发生时计入当期损益。 <p>前期已计入损益的开发支出在以后期间不再确认为资产。已资本化的开发阶段的支出在资产负债表上列示为开发支出，自该项目达到预定可使用状态之日起转为无形资产列报。</p>

名称	研发费用资本化政策
益方生物-U (688382.SH)	<p>1、划分研究阶段和开发阶段的具体标准 公司内部研究开发项目的支出分为研究阶段支出和开发阶段支出。 研究阶段：为获取并理解新的科学或技术知识等而进行的独创性的有计划调查、研究活动的阶段。 开发阶段：在进行商业性生产或使用前，将研究成果或其他知识应用于某项计划或设计，以生产出新的或具有实质性改进的材料、装置、产品等活动的阶段。</p> <p>2、开发阶段支出资本化的具体条件 研究阶段的支出，于发生时计入当期损益。开发阶段的支出同时满足下列条件的，确认为无形资产，不能满足下述条件的开发阶段的支出计入当期损益： (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。 无法区分研究阶段支出和开发阶段支出的，将发生的研发支出全部计入当期损益。</p>
首药控股-U (688197.SH)	<p>内部研究开发项目研究阶段的支出，于发生时计入当期损益。 内部研究开发项目开发阶段的支出，同时满足下列条件的，确认为无形资产： (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。</p> <p>公司划分内部研究开发项目研究阶段支出和开发阶段支出的具体标准:本公司内部研究开发项目开发阶段系指公司新药开发完成 III 期临床研究至获取生产批件的阶段，开发阶段发生的相关支出作为开发支出资本化。</p>
亚虹医药-U (688176.SH)	<p>1、划分研究阶段和开发阶段的具体标准 公司内部研究开发项目的支出分为研究阶段支出和开发阶段支出。 研究阶段：为获取并理解新的科学或技术知识等而进行的独创性的有计划调查、研究活动的阶段。 开发阶段：在进行商业性生产或使用前，将研究成果或其他知识应用于某项计划或设计，以生产出新的或具有实质性改进的材料、装置、产品等活动的阶段。</p>

名称	研发费用资本化政策
	<p>2、开发阶段支出资本化的具体条件</p> <p>研究阶段的支出，于发生时计入当期损益。开发阶段的支出同时满足下列条件的，确认为无形资产，不能满足下述条件的开发阶段的支出计入当期损益：</p> <p>a.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；</p> <p>b.具有完成该无形资产并使用或出售的意图；</p> <p>c.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；</p> <p>d.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；</p> <p>e.归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。</p> <p>无法区分研究阶段支出和开发阶段支出的，将发生的研发支出全部计入当期损益。</p>
公司	<p>研究阶段的支出，于发生时计入当期损益。开发阶段的支出同时满足下列条件的，确认为无形资产，不能满足下述条件的开发阶段的支出计入当期损益：</p> <p>(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；</p> <p>(2) 具有完成该无形资产并使用或出售的意图；</p> <p>(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；</p> <p>(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；</p> <p>(5) 归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。</p> <p>无法区分研究阶段支出和开发阶段支出的，将发生的研发支出全部计入当期损益。</p> <p>公司具体的研发费用资本化时点为：以研发药品取得中国国家药品监督管理局或国外同类监管机构颁发的正式药品注册批件或其他使得药品可以进入生产和商业化环节的批准（不包括附条件上市的药品注册批件）作为研发费用资本化的起点。</p>

综上所述，公司研发资本化会计政策与同行业可比公司迪哲医药基本一致，与其他可比公司不存在较大差异。

基于公司目前已取得的批件为附条件上市，批件有效期 5 年，所附条件要求为：“上市后继续完成研究：评价妥拉美替尼胶囊对比研究者选择的联合化疗在既往接受过免疫治疗的 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者中的有效性和安全性的开放、随机对照、多中心 III 期临床研究（方案编号：HL-085-301），请于本品获附条件批准注册后四年内完成上述临床试验，并以补充申请的形式递交完整

的研究总结报告。”结合药品注册管理办法对附条件的相关规定“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。第六十七条 对附条件批准的药品，持有人逾期未按照要求完成研究或者不能证明其获益大于风险的，国家药品监督管理局应当依法处理，直至注销药品注册证书。”公司不排除由于符合该临床研究要求的患者数量少或其他研究过程中正常存在的研发风险等因素，导致公司 4 年内无法完成该 III 期临床研究的情况，因此，基于同行业公司会计处理情况及基于谨慎性考虑，公司未予以资本化。

综上，公司研发支出未予资本化符合行业惯例及《企业会计准则》相关要求。

2、HL-085 黑色素瘤适应症获批上市后相关研发投入情况、会计核算方式及合规性

公司妥拉美替尼产品治疗 NRAS 突变黑色素瘤适应症已于 2024 年 3 月 12 日获批上市，获批上市后公司在该适应症的相关研发投入情况具体如下：

单位：万元

项目名称	临床期	项目状态	研发投入	
			2025 年度	2024 年 3-12 月
妥拉美替尼对比化疗在接受过免疫治疗 NRAS 突变黑色素瘤患者的 III 期临床研究	III 期	进行中	897.01	658.95
HL-085 单药治疗 NRAS 突变的黑色素瘤 II 期临床研究	II 期	进行中	21.58	222.32
HL-085 单药治疗 NRAS 突变的黑色素瘤 I 期临床研究	I 期	已结束	-	-48.63
合计			918.59	832.64

公司妥拉美替尼产品治疗 NRAS 突变黑色素瘤适应症获批上市后，公司与该适应症相关的在研项目主要为“妥拉美替尼对比化疗在接受过免疫治疗 NRAS 突变黑色素瘤患者的 III 期临床研究”，该项目系根据 HL-085 黑色素瘤适应症上市批件所附条件要求：“上市后继续完成研究：评价妥拉美替尼胶囊对比研究者选择的联合化疗在既往接受过免疫治疗的 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者中的有效性和安全性的开放、随机对照、多中心 III 期临床研究（方案编号：HL-085-301），请于本品获附条件批准注册后四年内完成上述临床试验，并以补

充申请的形式递交完整的研究总结报告”而进行。根据公司研发资本化政策，公司继续将该 III 期临床研究支出按权责发生制在发生当期计入研发费用。

针对 HL-085 单药治疗 NRAS 突变的黑色素瘤 I 期临床研究、HL-085 单药治疗 NRAS 突变的黑色素瘤 II 期临床研究项目，除存在个别患者因具备一定的研究价值而继续在组研究外，公司已逐步组织临床研究中心、CRO 等供应商进行中心关闭、结算工作，因此 2024 年度及 2025 年度仍有少量发生额；2024 年度 HL-085 单药治疗 NRAS 突变的黑色素瘤 I 期临床研究项目发生额为负值主要系与研究中心、CRO 等供应商最终沟通后结算金额小于以前年度各期按权责发生制暂估确认金额，差额在结算当期冲销研发费用所致。该 I 期临床研究已于 2024 年 12 月完成结项。

综上所述，公司妥拉美替尼产品治疗 NRAS 突变黑色素瘤适应症获批上市后公司在该适应症相关的主要投入在研项目为该适应症的 III 期临床研究，相关研发支出在发生当期计入研发费用，会计核算符合《企业会计准则》及公司相关会计政策的规定，具有合规性。

(二) 说明报告期内主要产品管线的研发情况，含立项时间、主要研发内外部人员及机构、各年投入金额、累计投入金额及主要支出类别、目前进度及未来预计进度，研发投入是否与实验进展相符；结合主要项目的研发进展及研发投入情况，分析说明报告期内研发费用波动较大的原因及合理性

1、报告期内主要产品管线的研发情况，含立项时间、主要研发内外部人员及机构、各年投入金额、累计投入金额及主要支出类别、目前进度及未来预计进度，研发投入是否与实验进展相符

报告期内，公司主要产品研发管线具体情况如下：

产品管线		立项时间	目前研发进度	预计获批上市时间	主要合作机构	主要研发人员	报告期内研发投入金额（万元）			累计研发投入金额（亿元）
							2025 年度	2024 年度	2023 年度	
妥拉美替尼（HL-085）	NRAS 基因突变黑色素瘤	2017 年 1 月	已附条件批准上市	2024 年 3 月已获批	CRO: 诺思格（北京）医药科技股份有限公司 医院: 北京肿瘤医院	公司内部项目主管: HONGQITIAN/赵欢 首席临床研究医生: 郭军	918.58	909.60	1,390.13	1.40
	NRAS 基因突变黑色素瘤（美国）	2020 年 8 月	筹备关键注册临床	待定	CRO: PRECISION FOR MEDICINE, LLC 医院: ONCOLOGY CONSULTANTS, PA	公司内部项目主管: HONGQITIAN 首席临床研究医生: Dr.NashGabrail; Dr.JulioPeguero 等	-	-	174.58	0.57
	BRAF V600E 基因突变结直肠癌	2021 年 9 月	III 期临床（二线及以上）	2027 年（二线及以上）	CRO: 杭州思默医药科技有限公司 医院: 北京肿瘤医院	公司内部项目主管: 刘文斌/赵欢 首席临床研究医生: 沈琳	2,781.59	2,379.23	1,028.58	0.78
	BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌	2022 年 10 月	关键注册临床	2027 年	CRO: 杭州思默医药科技有限公司 医院: 中国医学科学院肿瘤医院	公司内部项目主管: 张熙/赵欢 首席临床研究医生: 石远凯	3,572.77	2,881.05	779.04	0.77
	BRAF V600 基因突变实体瘤	2017 年 8 月	筹备 II 期临床	2030 年	CRO: 南京方腾医药技术有限公司 医院: 中国医学科学院肿瘤医院	公司内部项目主管: 张熙/赵欢	76.88	49.31	395.33	0.95
	BRAF V600E/V600K 基因突变黑色素瘤	2021 年 2 月	II 期临床已完成	2030 年	CRO: 北京贝思康医药科技有限公司 医院: 北京肿瘤医院	公司内部项目主管: 刘文斌/赵欢 首席临床研究医生: 郭军	31.02	47.90	470.51	0.18

产品管线	立项时间	目前研发进度	预计获批上市时间	主要合作机构	主要研发人员	报告期内研发投入金额（万元）			累计研发投入金额（亿元）
						2025 年度	2024 年度	2023 年度	
成人丛状神经纤维瘤病 1 型 (NF-1)	2021 年 4 月	II 期临床	待定	CRO: 西斯比亚 (北京) 医药技术研究有限责任公司 医院: 上海交通大学医学院附属第九人民医院	公司内部项目主管: 徐艳军/赵欢 首席临床研究医生: 李青峰	-46.55	176.38	457.57	0.15
临床前研究	2014 年 6 月	临床前	不涉及	不适用	公司内部项目主管: HONGQITIAN	56.81	23.88	14.46	0.15
其他研究	-	-	-	-	-	235.15	43.46	59.75	0.21
小计						7,626.26	6,510.80	4,769.97	5.18
HL-003	2019 年 4 月	I 期临床	2029 年	CRO: 上海美迪西生物医药股份有限公司 医院: 苏州大学附属第一医院	公司内部项目主管: 张熙 首席临床研究医生: 缪丽燕	497.15	114.17	59.74	0.28
HL-09	2021 年 4 月	临床前	-	不适用	公司内部项目主管: 高旭光	233.43	212.17	218.89	0.10
其他	-	-	-	-	-	2,070.18	776.92	147.47	0.44
合计						10,427.01	7,614.05	5,196.06	6.01

注 1: 主要合作 CRO 为各项目报告期内合同金额最高的合作 CRO 公司。

注 2: 妥拉美替尼 (HL-085) 的 BRAF V600E 基因突变结直肠癌、BRAF V600E 基因突变肺癌、BRAF V600E/V600K 基因突变黑色素瘤、成人丛状神经纤维瘤病 1 型 (NF-1) 等适应症管线立项时间为其对应 II 期临床试验项目的立项时间。

公司研发投入的主要支出类别为临床试验及技术服务费和职工薪酬, 合计占累计研发投入金额的 90% 以上。公司主要产品管线的研发投入与所处的进展阶段相符。

2、结合主要项目的研发进展及研发投入情况，分析说明报告期内研发费用波动较大的原因及合理性

报告期内，公司主要研发项目的进展情况详见本问题回复之“一/（二）/1、报告期各期临床试验和研发服务费整体变动情况以及与各研发项目进展情况的匹配性”部分。各研发项目的研发投入情况详见本问题回复之“一/（三）/1/（1）各项目的研发费用构成情况”部分。

公司研发投入的主要支出类别为临床试验及技术服务费、职工薪酬，合计占累计研发投入金额的90%以上，报告期内研发费用波动主要由临床试验及技术服务费、职工薪酬的规模变动导致，具有合理性。其中，报告期内临床试验及技术服务费的规模变动分析详见本问题回复之“一/（二）/2、各研发项目费用支出情况以及与各期工作量或进度的匹配性”部分；职工薪酬的规模变动分析详见本问题回复之“二/（一）说明各期研发人员数量和人均薪酬变化情况，报告期内研发费用中职工薪酬逐年降低的原因及合理性”部分。

（三）说明妥拉美替尼胶囊的临床试验用药量情况及变动原因，与销售用药是否存在混同的情形，相关费用的发生情况，报告期内相关会计处理是否符合《企业会计准则》相关要求

1、妥拉美替尼胶囊的临床试验用药量情况及变动原因，与销售用药是否存在混同的情形

（1）妥拉美替尼胶囊的临床试验用药量情况及变动原因

报告期内，妥拉美替尼胶囊由公司临床试验用药仓储物流服务商生生物流发往医院的临床试验用药量具体如下：

项目	2025 年度	2024 年度	2023 年度
发往医院的临床试验用药量（盒）	5,485	5,217	2,524

2023 年，随着妥拉美替尼治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤国内关键注册临床试验完成、美国 I 期临床试验完成，当年公司主要进行妥拉美替尼产品的上市申请注册工作，因此妥拉美替尼临床试验用药量规模相对较小。2024 年以及 2025 年，随着妥拉美替尼的非小细胞肺癌关键注册临床试验以及结直肠癌 III 期临床试验等规模较大的临床试验项目陆续启动并持续推进，妥拉美替尼临床试验用药

量回升。

(2) 临床试验用药与销售用药是否存在混同的情形

妥拉美替尼胶囊于 2024 年 3 月获批上市并开始商业化生产后，产成品除满足销售使用外，还同时用于临床试验用药。

对于临床试验用药，公司从库存商品中领用后，需在其包装上加贴临床用药的相关标识，并在全国药品追溯系统中将该部分药品流向调整为临床用药。按照药品监管相关规定，该部分临床试验用药在完成贴标及系统登记后，无法再调整为上市流通药品并对外销售。因此，公司商业化批次生产的库存产品领用为临床试验用药后，该过程不可逆。公司临床试验用药与销售用药能够严格区分，符合药品监管相关规定，不存在混同的情形。

2、相关费用的发生情况，报告期内相关会计处理是否符合《企业会计准则》相关要求

公司产品获批上市前后，妥拉美替尼临床试验用药投入相关费用的核算及会计处理方式具体如下：

阶段	临床试验用药投入相关费用核算方式
产品获批上市前	公司委托 CDMO 公司进行原料药及制剂的工艺开发及生产，公司于资产负债表日与 CDMO 公司核对合同履行进度，基于合同约定金额计算并进行会计处理，确认相应研发费用
产品获批上市后	临床试验用药自商业化生产批次产品中领用，并在包装上加贴临床用药标识，公司于领用时依据出库单进行会计处理，将相应库存商品按加权平均法计价确认研发费用

报告期内，妥拉美替尼临床试验用药投入相关费用的发生情况具体如下：

单位：万元

妥拉美替尼临床试验用药投入相关费用明细	2025 年度	2024 年度	2023 年度
CDMO 费用	21.03	55.80	334.56
其中：原料药	6.60	15.19	61.79
制剂	14.42	40.61	272.77
商业化生产库存领用	51.17	42.93	-
合计	72.19	98.73	334.56

由于公司系与 CDMO（合同研发生产）企业签订整体合同委托其开展包括妥拉美替尼原料药及制剂的生产工艺开发及优化、技术标准标定、稳定性研究以及药物正式获批前的样品药和临床试验用药生产等在内的全流程工作，并以整体

合同履行进度核算相关费用支出，因此无法明确区分其中技术服务类以及实物生产类的相应金额。因此上表中列示的 CDMO 费用并非全部为原料药或药品制剂生产的相关费用。尤其是 2023 年，其中包含的前期工艺研究开发及优化等相关技术服务类费用金额较大，导致 CDMO 费用金额较高。2024 年及 2025 年，随着妥拉美替尼获批上市后生产工艺固化，CDMO 费用金额明显下降，临床试验用药投入相关费用逐步转变为以商业化生产库存领用为主。

综上，报告期内，公司妥拉美替尼胶囊临床试验用药相关费用规模具有合理性，相关会计处理符合《企业会计准则》相关要求。

（四）说明研发购料或领料的具体情况，计入研发费用时点、依据及会计处理过程，与生产领料如何区分；妥拉美替尼胶囊临床试验用药按合同履行进度及加权平均法计价确认研发费用的确认依据、计算过程及会计处理过程

1、说明研发购料或领料的具体情况，计入研发费用时点、依据及会计处理过程，与生产领料如何区分

（1）研发购料或领料的具体情况

报告期内，公司涉及的研发物料主要为委托 CDMO 公司进行原料药及制剂的工艺开发、生产、自商业化生产批次领用以及外购的联合用药类物料，各类物料购料及领料的具体情况：

①产品获批上市前的临床用药（包括原料药和制剂）：

A. 购料：公司通过邮件等方式对 CDMO 合格供应商下达原料药/制剂生产指令，生产完成后经供应商及公司质量人员检验合格后放行验收入库，公司根据 COA 证书或检测报告填制入库单（经 CMC 部门领导审批）并登记研发物料收发存台账；

B. 领料：公司根据研发项目需求，通过邮件等方式对 CDMO 合格供应商下达原料药/制剂的发货指令，并根据供应商出库记录、物流运输单及签收方的签收记录填制出库单（经 CMC 部门领导审批）并登记研发物料收发存台账，原料药出库后流转至负责制剂的 CDMO 公司，制剂出库后流转至第三方物流仓储公司。

②产品获批上市后的临床用药：

产品获批上市后，临床试验用药自商业化生产批次产品中领用，并在包装上加贴临床用药标识，公司于领用时编制出库单，依据出库单（经临床部门领导审批）登记研发物料收发存台账，相应的在存货收发存台账中进行登记出库。

③临床用药终端配送：

第三方物流仓储公司收到研发用药后，公司通过管理系统对第三方物流仓储公司下达贴标及存放指令存放于此。公司根据研发项目需求，通过管理系统对第三方物流仓储公司下达发货指令，第三方物流仓储公司收到指令后将贴标后的研发用药发往各研究中心，公司根据对第三方物流仓储公司发出的指令、物流仓储公司出入库记录及单据填制出入库单（经临床部门领导审批）并登记研发物料收发存台账。

④外购联合用药：

A. 购料：公司直接向外外部公司采购的联合用药通常会直接运往第三方物流仓储公司，第三方物流仓储公司收到外购联合用药后，公司通过管理系统对第三方物流仓储公司下达贴标及存放指令存放于此并于签收入库时编制入库单（经临床部门领导审批）、登记研发物料收发存台账。

B. 领料：公司根据研发项目需求，通过第三方物流仓储公司管理系统对其下达发货指令，第三方物流仓储公司收到指令后将贴标后的外购联合用药发往各研究中心，公司根据对第三方物流仓储公司发出的指令、第三方物流仓储公司出入库记录及单据填制出入库单（经临床部门领导审批）并登记研发物料收发存台账。

（2）计入研发费用时点、依据及会计处理过程

产品获批上市前，公司委托 CDMO 公司进行原料药及制剂的工艺开发及生产，公司于资产负债表日与 CDMO 公司核对合同履行进度，基于合同约定金额计算并进行会计处理，确认相应研发费用。具体确认依据为：公司以供应商生产放行后的 COA 证书或检测报告、入库单、对账单等作为费用确认依据，在供应商完成生产并提供 COA 证书或检测报告时计入研发费用。

产品获批上市后，临床试验用药自商业化生产批次产品中领用，并在包装上加贴临床用药标识，公司于领用时依据出库单进行会计处理，将相应库存商品按加权平均法计价确认研发费用。

对于公司直接外购的联合用药，在物料运至第三方物流仓储公司并完成验收入库时，根据入库单计入研发费用。

公司研发物料的会计处理过程具体如下：

借：研发费用

贷：应付账款/预付账款

(3) 与生产领料如何区分

公司委托 CDMO 公司生产的原料药、制剂等均存放于第三方供应商仓库，2024 年 3 月取得药监局下发的注册批件后开始进行商业化生产，因此在 2024 年 3 月之前，公司不存在生产领料的情况；妥拉美替尼胶囊在进入商业化生产后，产成品除满足销售使用外，还同时用于临床试验用药，公司未再单独进行 HL-085 妥拉美替尼胶囊临床用药生产，而是按批次委托 CDMO 公司进行商业化用药的生产，生产完成并经双方检验合格后统一存放，实际领用时根据销售/临床研究等用途在出库单注明并经 CMC 部门审批后出库。

对于临床试验用药，公司领用后需在其包装上加贴临床用药的相关标识，并在全国药品追溯系统中将该部分药品流向调整为临床用药。按照药品监管相关规定，该部分临床试验用药在完成贴标及系统登记后，无法再调整为上市流通药品并对外销售。因此，公司商业化批次生产的库存产品领用为临床试验用药后，该过程不可逆。公司临床试验用药与销售用药能够严格区分，符合药品监管相关规定，不存在混同的情形。

2、妥拉美替尼胶囊临床试验用药按合同履行进度及加权平均法计价确认研发费用的确认依据、计算过程及会计处理过程

报告期内，产品获批上市前公司仅完成 1 批妥拉美替尼胶囊临床试验用药的生产，主要情况为：

合同约定内容	合同金额	付款条款	完工时间	入库数量	费用的确认依据	计算过程	会计处理过程
StageI: 完成 1 批 6 mg 规商业规模的 HL-085 胶囊生产, 供 NMPA 现场核查; StageII: 留样进行稳定性研究	116.00 万元 其中, StageI 费用合计 94.28 万元, StageII 费用 27.16 万元	阶段一: 合同签订生效后, 甲方应于收到发票后 10 个工作日内, 向乙方支付首付款, 合计人民币 40.60 万元; 阶段二: 乙方完成本合同约定的 StageI 工作、提供相关批记录和检测记录, 并且经浙江省局确认后满足 GMP 核查后开具发票, 甲方应于收到发票后 10 个工作日内向乙方支付合计人民币 73.23 万元; 阶段三: 乙方完成本合同工作, 递交报告并经甲方确认后, 甲方应于收到发票后 10 个工作日内向乙方支付合计人民币 2.17 万元。	2023 年 6 月 9 日	5,313 瓶	StageI: 根据药品 COA 报告、放行单药品、分析证书、入库单确认研发费用; StageII: 按合同约定的留样时长确认履约进度	每粒胶囊 单价=该批 胶囊生产 费用/完工 数量	StageI: 在妥拉美替尼胶囊完工时按合同约定的生产该批胶囊发生的费用金额确认研发费用; StageII: 按履约进度确认各期研发费用

报告期内, 产品获批上市后公司发生 3 次领用商业化生产批次妥拉美替尼胶囊用于临床试验的情形, 具体为:

出库日期	盒数	金额 (万元)	费用的确认依据	计算过程	会计处理过程
2024-11-14	2,220.00	42.93	出库单	单价*数量	依据出库单按出库金额确认研发费用
2025-6-25	602.00	11.49	出库单	单价*数量	
2025-10-28	2,028.00	39.09	出库单	单价*数量	

综上所述，产品获批上市前，公司与委托供应商进行妥拉美替尼胶囊临床试验用药的加工通常在药品加工完成并通过双方质量检测时按供应商完成生产对应的 COA 报告、放行单药品、分析证书、入库单等资料作为确认研发费用的依据，按合同约定的生产该批胶囊发生的费用金额确认研发费用。产品获批上市后，临床试验用药自商业化生产批次产品中领用，并在包装上加贴临床用药标识，公司于领用时依据出库单进行会计处理，将相应库存商品按加权平均法计价确认研发费用。

（五）说明对于研发用药采购费用在物流公司从国药处采购入库时即计入研发费用，是否符合行业惯例及《企业会计准则》相关要求，报告期各期末库存情况及变化原因，是否存在通过调节采购药物的数量进而调节研发费用的情形

1、对于研发用药采购费用在物流公司从国药处采购入库时即计入研发费用，是否符合行业惯例及《企业会计准则》相关要求

由于公司采购的临床试验中联合用药所需的维莫非尼片仅用于研发活动，公司无法对外销售（根据药品监管相关规定，若销售非自产药品，须取得药品销售许可证以及 GSP 资质），因此，公司外购的研发用药维莫非尼片在到货时不满足未来经济利益“很可能流入”的定义，不满足存货确认的条件。同时，外购研发用药会导致企业的经济利益流出，同时其成本能够可靠计量。因此，公司基于谨慎性原则，在外购的维莫非尼片到货并由仓储物流服务商验收入库时一次性计入当期研发费用。

公司上述会计处理方式符合行业惯例，并符合《企业会计准则》相关要求。根据《上海证券交易所会计监管动态 2021 年第 3 期（年报审阅发现主要会计问题）》之问题 2【医药企业对照药的会计处理】相关内容，“由于临床试验对照药只能用于研发，其不存在以合法的方式对外销售的可能性，也不属于在生产商品或提供劳务过程中耗用的物料，因此不满足存货定义，不应确认为存货。”

同行业公司中，部分披露外购临床试验用药会计处理方式的案例亦采用上述会计处理方式，相关披露内容具体如下：

上市公司	外购临床试验用药会计处理方式	披露报告期内采购费用规模
艾力斯 (688578)	艾力斯严格按照《临床试验药物管理制度》等法规的要求，采购临床对照药仅用于研发活动，不对外销售。艾力斯外购的临床对照用药，在到货时不满足未来经济利益“很可能流入”的定义，不满足存货确认的条件。另外，外购临床对照用药会导致企业的经济利益流出，同时其成本能够可靠计量，因此艾力斯在临床对照用药到货后计入当期损益，即材料费。	2020年1-6月：708.35万元 2019年：510.05万元
百奥泰 (688177)	在临床对照药到货时，一次性计入当期损益，即确认为研发费用。基于谨慎性的考虑，临床对照药到货后采取直接计入损益的账务处理方式，符合相关会计准则的要求。	2019年1-6月：9,741.49万元 2018年度：9,394.82万元 2017年度：1,614.67万元
前沿生物 (688221)	对于使用目的明确、用于研发的物料，在采购时将相应耗材费用直接计入开发支出或研发费用。因此根据临床研发项目的需要购入研发用耗材发生的费用，直接计入当期开发支出和研发费用。	研发费用中试验耗材金额： 2020年1-6月：140.89万元 2019年度：447.21万元 2018年度：69.49万元
微芯生物 (688321)	研究者发起的临床试验（IITs）提供试验药、对照药，系临床研究者自发开展的不以药品注册上市为目的的临床试验，目的是为了探索新适应症研究，并未取得临床批件，属于研究阶段的范畴，在发生时计入研发费用。	研发费用中试验耗材费金额： 2018年度：602.46万元 2017年度：750.40万元 2016年度：581.04万元
新通药物 (取得注册)	考虑到采购研发用料、临床对照药及原料药仅用于研发活动，不存在对外销售的情况。公司外购的研发用料、临床对照药及原料药在到货时不满足未来经济利益“很可能流入”的定义，不满足存货确认的条件。另外，外购研发用料、临床对照药及原料药会导致企业的经济利益流出，同时其成本能够可靠计量，因此公司基于谨慎性原则，在研发用料、临床对照药及原料药到货后一次性计入当期损益。	2022年度：176.49万元 2021年度：548.18万元 2020年度：762.66万元

2、报告期各期末库存情况及变化原因，是否存在通过调节采购药物的数量进而调节研发费用的情形

报告期内，公司对于维莫非尼的外购和领用至医院数量，以及各期末在临床试验用药仓储物流服务商生物流的库存情况具体如下：

项目	2025年度	2024年度	2023年度
采购金额（万元）	1,670.99	1,439.37	620.64
采购单价（元/盒）	4,119.79	5,172.00	5,172.00
外购数量（盒）	4,056	2,783	1,200
使用数量（盒）	2,642	2,763	394
期末库存（盒）	2,668	1,254	1,234

注：罗氏于 2025 年下调维莫非尼片的国内销售价格，因此 2025 年采购单价有所下降。

2025 年，由于维莫非尼的采购周期明显拉长（维莫非尼均为海外的罗氏工厂生产，需通过进口方式采购运输至国内，受罗氏供应链和排产安排以及物流因素影响，2025 年自公司向国药控股提交订购计划意向至产品送达的周期由 2023-2024 年的一般 2 个月左右延长至 4-5 个月），为保障公司正在开展的联合用药临床试验项目的顺利推进，避免受试患者用药受到维莫非尼供应不及时的影响，从而影响临床试验的整体进度，公司基于在研临床试验项目进度以及相应的维莫非尼后续预计使用需求量，进一步提高了对维莫非尼的备用库存水平。

公司近期密集开展的妥拉美替尼与维莫非尼联合用药治疗 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌（二线及以上）III 期临床试验、联合用药治疗 BRAF V600 基因突变实体瘤 II 期临床试验、联合用药治疗 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌（一线）II 期和 III 期临床试验等在研项目对于维莫非尼的需求量均较大，预估合计还需使用超过 4,500 盒。综上所述，公司采购研发用药系根据临床试验项目进度、预计未来需求使用量、库存数量以及相关药品的供货周期等因素合理确定，不存在通过调节采购药物的数量进而调节研发费用的情形。

四、中介机构核查情况

（一）核查上述事项并发表明确意见

1、核查程序

针对上述事项，保荐机构、申报会计师执行的主要核查程序如下：

（1）访谈研发部门及财务部门的相关人员，了解研发相关的内部控制流程、内控制度和相关会计核算方法；评价管理层从研发立项到研发费用确认相关的内部控制，并对其是否有效运行进行测试；

（2）取得发行人报告期内研发费用支出明细表，了解各期研发费用构成，对主要明细科目各期金额及结构变动进行复核分析，并与发行人研发项目进展情况进行比对；识别各期各类型费用主要合作机构并抽查主要研发供应商与发行人签订的合同、交付的服务成果资料、EDC 系统记录的访视明细、医院供应商台账、对账单、发票、付款凭证等，评价其费用确认时点及依据是否符合合同约定及《企业会计准则》相关要求，研发费用暂估是否准确；

(3) 对研发费用进行截止测试，关注是否存在跨期事项；

(4) 访谈研发负责人，了解发行人委托研发和自主研发的主要内容，评价发行人各主要在研产品的研发是否依赖于第三方，是否具备自主开发创新药物的能力；

(5) 获取报告期各期员工花名册、研发人员工资薪酬明细，分析各期研发费用中职工薪酬逐年降低的原因并评价其合理性；获取报告期各期发行人研发人员数量、工时统计表、工时分摊表等资料，评价发行人对研发人员的认定是否符合相关法律法规的规定；向管理层了解兼职研发人员变动情况及其原因；抽取部分研发人员工时填报记录，核查相关审批流程，关注其主要工作内容是否与职位相匹配；抽查工资分摊表，复核相关研发人员薪酬在不同科目、不同研发项目之间分配的依据及合理性；

(6) 访谈财务负责人，了解公司研发费用资本化政策，评价其是否符合行业惯例及《企业会计准则》相关要求；获取 HL-085 黑色素瘤适应症获批上市后相关研发投入相关的会计核算方式，评价其合规性；

(7) 获取报告期内研发项目台账，了解主要管线的研发情况，分析研发投入是否与实验进展相符及报告期内研发费用波动较大的原因、合理性；

(8) 访谈研发和财务负责人，了解临床试验药品、商业化生产药品的购买、领用相关的实物流转、管理储存模式及相关的会计处理方式等，评价其是否可能存在临床和销售混同的情形、会计处理是否符合《企业会计准则》相关要求；获取报告期各期临床试验用药收发存台账，分析各期临床用药变动的原因及合理性；

(9) 抽查临床试验用药相关的采购申请单、合同、出入库单、发行人和第三方仓储单位收发明细、付款申请单、银行回单，检查是否与账面处理一致；执行存货计价测试，检查研发领用出库金额核算是否准确；对临床用药库存实施监盘程序，核对实物库存与临床用药收发存台账记录是否一致，并分析报告期各期末库存变化原因；

(10) 查询同行业可比公司关于临床试验用药的会计处理方式，评价发行人相关会计处理是否符合行业惯例及《企业会计准则》相关要求；

(11) 对报告期内发行人主要合作 CRO 公司、CDMO 公司、医院等供应商进行函证和走访程序，复核合同履行进度以及款项支付和往来余额情况、核查研发费用主要交易对方与发行人交易背景、具体内容、结算模式等信息。

2、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

(1) 公司临床试验和研发服务费各明细费用的确认时点及具体依据符合发行人合同约定及《企业会计准则》相关要求，发行人已根据合同约定的里程碑节点成果资料、合同履行进度对账单等单据及时进行暂估，不存在费用跨期的情形；报告期各期临床试验和研发服务费变动与各研发项目的进展、各期工作量及进度等相匹配，具有合理性；发行人向第三方采购研发服务的相关工作不涉及发行人的核心技术以及知识产权产生的核心研发步骤，发行人研发不依赖于第三方，发行人具备自主开发创新药物的能力；

(2) 报告期内，发行人研发费用中职工薪酬规模与各期研发人员数量及人均薪酬变化情况相匹配，年度间变动原因具有合理性；发行人研发人员的认定标准符合相关法律法规规定，兼职从事其他非研发工作的研发人员研发工时占比均不低于 50%；各期专职研发人员及兼职从事研发活动人员变动与公司研发进度匹配；公司已建立《研发管理制度》《工时与考勤管理办法》等研发工时相关内部控制制度，报告期内，发行人存在前述个别人员在同一天重复记录工时等不严谨情况，对报告期各期工时划分及准确核算不构成重大影响；研发人员薪酬在研发费用、其他成本费用以及研发费用不同研发项目之间按照参与研发项目工时进行分配，具有合理性；

(3) 发行人研发支出资本化政策符合行业惯例及《企业会计准则》相关要求，HL-085 黑色素瘤适应症获批上市后相关研发投入会计核算方式合规；报告期内发行人研发投入与主要产品管线的研发进展相符，研发费用波动具有合理性；妥拉美替尼胶囊的临床试验用药与销售用药不存在混同的情形，报告期内相关会计处理符合《企业会计准则》相关要求；报告期各期末库存情况变化具有合理性，不存在通过调节采购药物的数量进而调节研发费用的情形。

(二) 结合临床前和临床试验服务机构提供技术服务的内容、协议主要条款、支付方式及交易对手方的收入确认政策等情况，说明该类研发费用结转、确认与计量的标准、获取的外部凭据及实际执行情况，是否符合《企业会计准则》相关规定，发行人报告期各期确认的费用与研发实际进度、成果是否匹配

1、临床前和临床试验服务机构提供技术服务的内容、协议主要条款、支付方式

公司合作的临床前和临床试验服务机构提供技术服务的内容、协议主要条款、支付方式详见本问题回复之“一/（一）/2/（1）发行人与各类临床试验和研发服务供应商的合同约定、合作模式及业务开展流程等”部分。

2、交易对手方的收入确认政策

根据检索，部分可查询到公开披露信息的公司报告期内临床试验和研发服务供应商的收入确认政策如下：

公司名称	公司向其采购服务主要类型	交易对手方收入确认政策
康龙化成 (300759.SZ)	临床 CRO 服务	在某一时间段内履行的履约义务，本集团按照履约进度，在一段时间内确认收入。 本集团确认履约进度的方法：（1）产出法，即根据已转移给客户商品或服务对于客户的价值确定履约进度；（2）投入法，即根据本集团为履行履约义务的投入确定履约进度。当履约进度不能合理确定时，已经发生的成本预计能够得到补偿的，本集团按照已经发生的成本金额确认收入，直到履约进度能够合理确定为止。
泰格医药 (300347.SZ)	临床 CRO 服务	本公司的结算模式主要有两种：按服务收费模式（FFS）和按全职等量模式（FTE）。在两种结算模式下，本公司通常与客户签订总服务协议，并按照总服务协议的预先约定付款时间表收取款项。根据 FFS 模式，本公司按照有关合同或工作订单列明的付款时间表收取款项。根据 FTE 模式，本公司为项目指定员工，按每名 FTE 员工每段时间固定费率收取费用。 临床试验相关服务及实验室服务根据 FFS 模式确认若干收入，而有关收入于本公司在某时间点转移服务/可交付单位的控制权并有权于完成后就所履行服务获取客户付款时，或于交付及接纳可交付单位时确认。 临床试验技术服务、临床试验相关服务及实验室服务根据 FFS 模式确认若干收入，而由于本公司履行服务已产生无其他用途的资产且对迄今已完成履行服务的付款具有可强制执行的权力，故收入随时间确认。 临床试验技术服务、临床试验相关服务及实验室服务根

公司名称	公司向其采购服务主要类型	交易对手方收入确认政策
		据 FTE 模式确认若干收入。对于根据 FTE 模式确认的服务，本公司为项目指定员工，按每名 FTE 员工每段时间固定费率收取费用。客户同时获得并使用本公司履行服务所带来的利益。因此，本公司按有权就迄今已完成履行服务开出发票的金额（即 FTE 可计费金额，按分配予有关项目的员工人数及员工工作时数计算）随时间确认收入（通常以月结单形式）。
六合宁远 (874834.NQ)	研发技术服务	化学合成 CRO（FFS 模式境内销售）：完成合同约定的研发服务，将研发成果（少量化合物样品、合成报告）交付给客户、送至指定地点或取得客户出具的确认文件，相关控制权转移时确认收入
诺思格 (301333.SZ)	临床 CRO 服务	公司的临床试验运营服务业务、数据管理与统计分析服务业务，在履约义务时间内按照履约进度确认收入，履约进度根据公司为履行履约义务的投入确定。 公司的临床试验现场管理服务业务，合同分别约定各单项履约义务的，按单项履约义务完成时点分别确认收入；履约进度不能合理确定时，公司已经发生的成本预计能够得到补偿的，按照已经发生的成本金额确认收入，直到履约进度能够合理确定为止。 公司的生物样本检测服务业务、临床药理学服务业务，临床试验咨询服务业务包括注册申报业务、临床研发与医学事务业务、药物警戒业务，以履约义务完成时点确认收入。

上述可公开查询到的主要临床试验和研发服务供应商的收入确认政策显示，其根据合同条款按时点法或时段法确认收入，其中时段法根据合同履约进度确认收入。公司主要根据合同执行进度情况（合同履约进度）确认相应费用，与主要供应商的收入确认政策相符。

3、该类研发费用结转、确认与计量的标准、获取的外部凭据及实际执行情况，是否符合《企业会计准则》相关规定

公司临床试验和研发服务费结转、确认与计量的标准、获取的外部凭据及实际执行情况，是否符合《企业会计准则》相关规定详见本问题回复之“一/（一）/2/（2）各明细费用的确认时点及具体依据，是否符合合同约定及《企业会计准则》相关要求，是否涉及费用暂估，是否存在费用跨期情形”部分。

4、发行人报告期各期确认的费用与研发实际进度、成果是否匹配

公司报告期各期确认的费用与研发实际进度、成果的匹配性分析详见本问题回复之“一/（二）结合各研发项目具体的临床前研究、临床试验进展、患者入

组的进度、项目管理、现场管理、临床中心等相关费用支出情况以及各期工作量或进度等具体指标,说明报告期各期临床试验和研发服务费变动较大的原因及合理性”部分。

(三)说明对发行人研发人员认定准确性、研发工时记录相关内控完备性、各类从事研发活动人员薪酬核算准确性等的核查程序、覆盖比例及核查结论

1、核查程序及覆盖比例

针对发行人研发人员认定准确性、研发工时记录相关内控完备性、各类从事研发活动人员薪酬核算准确性,保荐机构、申报会计师执行的主要核查程序如下:

(1) 获取公司《研发管理制度》、《研发核算管理制度》、《工时管理细则》等与研发工时相关的管理制度,了解公司研发工时填报及核算相关的流程及内部控制并评价其完备性;

(2) 获取公司组织结构图、主要部门及岗位职责,访谈公司管理层了解研发活动、部门及人员的界定标准并评价相关标准是否合理;

(3) 查阅公司研发人员认定的依据,获取报告期内研发人员花名册、部门和人员工时统计表,通过学历、年龄、任职年限、专业背景等信息分析研发人员是否具备从事研发活动的的能力,通过研发人员各期工时占比,确认研发人员认定的合理性,覆盖核查比例为 100%;

(4) 访谈管理层了解公司研发工时记录的方式、记录的人员范围以及审批流程等信息,抽查部分月份的工时填报记录,检查填报工时的人员是否符合公司界定的范围之内、其填报的工作内容是否与研发项目开展情况进度匹配、工时填报是否按公司制度规定经恰当审批等,覆盖核查比例为 66.67%;

(5) 访谈管理层了解公司研发薪酬核算的方式并评价其合理性;抽取部分月份的工时分摊表复核薪酬分摊的准确性并与财务账面进行比对是否存在异常,覆盖核查比例为 66.67%。

2、核查结论

经核查,保荐机构、申报会计师认为:

报告期内,发行人研发人员认定准确;报告期内,发行人存在前述个别人员在同一天重复记录工时等不严谨情况,对报告期各期工时划分及准确核算不构成

重大影响；研发人员薪酬在研发费用、其他成本费用以及研发费用不同研发项目之间按照参与研发项目工时进行分配，具有合理性。

（四）说明对发行人研发设备、无形资产的投入使用情况、折旧摊销计提情况的核查程序、比例及核查结论；对发行人研发材料投入的领料及结转情况的核查程序、比例及核查结论

1、针对发行人研发设备、无形资产的投入使用情况、折旧摊销计提情况的核查程序、比例及核查结论

（1）核查程序及比例

针对公司研发设备、无形资产的投入使用情况、折旧摊销计提情况，保荐机构、申报会计师执行的主要核查程序如下：

1) 获取报告期各期的固定资产、无形资产清单，并结合盘点情况检查实际使用单位/人员、用途与清单登记是否相符；2024 年度至 2025 年度，各期监盘比例为 57.48%、96.52%；

2) 抽查报告期各期研发设备折旧和无形资产摊销表并进行测算，检查其计提、摊销和在各成本费用之间的分配是否存在异常；

3) 获取报告期各期研发费用明细表，分析各期折旧摊销金额的变动原因是否与实际情况相符。

（2）核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

报告期内，公司研发设备主要为研发实验室设备，无形资产主要为临床研究所使用的软件，其投入使用与公司研发活动开展情况相匹配；各期折旧摊销计提准确。

2、针对发行人研发材料投入的领料及结转情况的核查程序、比例及核查结论

（1）核查程序及比例

针对公司研发材料投入的领料及结转情况，保荐机构、申报会计师执行的主要核查程序如下：

1) 获取报告期各期研发材料收发存台账，抽查研发领料出库单是否与研发项目情况匹配、是否经恰当审批等，2023 年度至 2025 年度，各期检查比例为：原料药及制剂各期检查比例均为 100.00%；临床用药及联合用药各期检查比例为 71.00%、83.00%、91.00%；

2) 2024 年末及 2025 年末，对尚未发放的材料以及已回收待处置的材料进行实地监盘，检查其数量及状态等信息是否与研发材料收发存台账或回收药备查簿相符；各期监盘比例分别为：原料药及制剂各期末监盘比例均为 100.00%；临床用药及联合用药各期末监盘比例分别为 55.00%、20.26%；

3) 访谈研发负责人、医院中心 CRC 人员，了解各类研发材料的去向并检查相应的台账或单据，并抽查第三方仓储单位发出明细与医院接收记录进行比对，关注是否存在异常情况；2023 年度至 2025 年度，各期检查比例分别为：71.00%、83.00%、91.00%；

4) 获取报告期各期的研发费用明细表，分析材料投入的波动是否与各期研发项目进度相匹配；

5) 了解公司针对研发领料的内控流程并进行测试，评价其内控执行的有效性；了解公司针对研发材料投入的会计核算方式及其结转费用时点，评价其是否符合《企业会计准则》及相关规定；

6) 了解公司针对研发领料结转依据以及结转金额的确认方式，评价其是否符合相关合同约定；并抽查上述结转依据、抽样复核结转金额计算的准确性。

(2) 核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

报告期内，公司研发投入材料主要为委托 CDMO 公司进行原料药及制剂的工艺开发、生产、自商业化生产批次领用的临床用药以及外购的联合用药类物料，其领用情况与公司在研项目相匹配，费用结转情况符合《企业会计准则》及相关规定。

(五) 就发行人报告期内是否建立完备的研发投入内部控制制度, 研发投入核算是否真实、准确、完整发表明确意见

经核查, 保荐机构、申报会计师认为: 公司报告期内已建立完备的研发投入内部控制制度, 研发投入核算真实、准确、完整。

问题 8. 股权激励具体情况及会计核算合规性

根据申请文件: (1) 报告期内, 发行人因股权激励产生的股份支付费用分别为 223.09 万元、1,484.32 万元、2,142.34 万元、14,128.57 万元, 2025 年上半年确认金额大幅增加。(2) 截至报告期末, 公司已实施授予的股权激励包括 2019 年股权激励、2025 年第一次股权激励以及新药批准上市股权激励。(3) 2025 年 10 月, 发行人向员工进行股权激励, 实际控制人 HONGQI TIAN 拟将其所持有的不超过 3 万元上海昶学份额转让给 41 名公司员工。

请发行人: (1) 说明发行人历次股权激励的具体内容、主要条款等, 历次股份支付相关权益工具公允价值的确认依据及结果是否合理, 进一步说明各次股份支付费用的具体摊销期限及其确定依据, 相关会计处理方法是否符合《企业会计准则》等相关规定, 与可比公司会计处理是否存在明显差异。(2) 说明历次股权激励选取的授予日、等待期及其确定依据及合理性, 结合股权激励方案及相关决议、入股协议、服务合同、发行人回购权的期限及回购价格(如有)等有关等待期的约定及实际执行情况, 分析是否实质上构成隐含的可行权条件; 说明各期股份支付的计算过程及会计处理情况, 股权激励的授予、回购、行权等过程中的会计处理是否合规, 2025 年确认大额股份支付的原因及合理性。(3) 说明员工持股平台内员工离职的具体情况, 相关员工离职后股份处理方式等, 股份处理方式是否符合合伙协议及股权激励协议相关条款, 是否符合《企业会计准则》相关规定。(4) 说明 2025 年 10 月, 实际控制人将持有的员工持股平台内激励份额转让给其他员工的具体情况, 人员构成及在发行人的任职情况, 涉及的股份数量、金额及会计处理方式, 是否符合《企业会计准则》相关规定, 对发行人未来年度损益的影响等。

请保荐机构、申报会计师核查上述事项并发表明确意见, 说明对上述问题

的核查方法、核查过程、核查范围和核查结论。

回复：

一、说明发行人历次股权激励的具体内容、主要条款等，历次股份支付相关权益工具公允价值的确认依据及结果是否合理，进一步说明各次股份支付费用的具体摊销期限及其确定依据，相关会计处理方法是否符合《企业会计准则》等相关规定，与可比公司会计处理是否存在明显差异

（一）说明发行人历次股权激励的具体内容、主要条款等

截至本回复出具日，公司已实施授予的股权激励包括 2019 年股权激励、2025 年第一次股权激励、新药批准上市股权激励以及 2025 年第二次股权激励。

其中，2019 年股权激励、2025 年第一次股权激励以及新药批准上市股权激励的具体内容、主要条款等具体如下：

项目	历次股权激励			
	员工持股计划			其他股权激励安排
	2019 年股权激励	2025 年第一次股权激励—财产份额确认	2025 年第一次股权激励—合格 IPO 股权激励	新药批准上市股权激励
激励对象	HONGQI TIAN、程瑛（注）	HONGQI TIAN	HONGQI TIAN	HONGQI TIAN
具体情况	2019 年 10 月 25 日，HONGQI TIAN、程瑛分别与科州药物、上海昶学签署《限制性股权授予协议》，约定公司向程瑛、HONGQI TIAN 所激励的份额对应科州药物的注册资本为人民币 11.46 万元、40.39 万元	2025 年 1 月 6 日，公司召开董事会和股东会，审议通过了《关于确认上海昶学企业管理中心（有限合伙）财产份额的议案》，同意公司将上海昶学层面的预留股权激励份额对应公司股份 228.20 万股全部授予 HONGQI TIAN 持有	公司与各方股东于 2023 年 9 月签订的《合资合同》第 5.5 条约定：如公司实现合格 IPO，则合资公司应以人民币 1 元/出资额的价格向创始人另行增发合资公司 41.33 万元的注册资本。鉴于公司股票拟向全国中小企业股份转让系统申请挂牌，2025 年 1 月 6 日，公司召开董事会和股东会，审议通过了《关于定向增发股份暨确认创始人 HONGQI TIAN 激励股权的议案》，同意公司以 1 元/股的价格向上海昶学定向发行 41.33 万股，该新增 41.33 万股对应上海昶学的合伙份额由 HONGQI TIAN 持有	公司与各方股东于 2023 年 9 月签订的《合资合同》第 5.5 条约定：如公司研发的抗癌新药 HL-085 获得相关药品监督管理部门的批准上市，则公司应以人民币 1.00 元/出资额的价格向创始人 HONGQI TIAN 另行增发公司 40.92 万元的注册资本。鉴于公司研发的抗癌新药 HL-085 已获批上市，2025 年 1 月 6 日，公司召开董事会和股东会，审议通过了《关于定向增发股份暨确认创始人 HONGQI TIAN 激励股权的议案》，同意公司以 1.00 元/股的价格向 HONGQI TIAN 定向发行 40.92 万股
锁定期	60 个月	1、各方一致确认并同意，公司实现合格 IPO 之前，除实施股权激励计划之外，HONGQI TIAN 不得转让和出售其上海昶学持有的份额。		

项目	历次股权激励			
	员工持股计划			其他股权激励安排
	2019 年股权激励	2025 年第一次股权激励—财产份额确认	2025 年第一次股权激励—合格 IPO 股权激励	新药批准上市股权激励
		2、各方一致确认并同意，自公司实现合格 IPO 后满三年之前（36 个月锁定期），HONGQI TIAN 不得转让和出售其直接或间接持有的公司股份。		
行权条件	1、HONGQI TIAN：自 2019 年 8 月 28 日起持续为公司服务不少于五年（服务期限），并在服务期限内将其全部工作时间投入到公司中； 2、程瑛：自 2014 年 9 月 1 日起持续为公司服务不少于五年（服务期限），并在服务期限内将其全部工作时间投入到公司中	无	初始行权条件为如公司实现合格 IPO，后鉴于公司股票拟向全国中小企业股份转让系统申请挂牌，公司于 2025 年 1 月该部分股权激励份额提前授予 HONGQI TIAN	公司研发的抗癌新药 HL-085 获得相关药品监督管理部门的批准上市
内部股权转让、离职或退休后股权处理的相关约定以及股权管理机制	1、对于已解锁的目标份额，被授予人可自愿要求转让该等目标份额，但是仅能转让给公司或公司指定的主体所指定的受让方。对于未解锁的目标份额，被授予人不得以任何方式出售、抵押或以其他方式进行处置，或在该等未解锁的目标份额上设置任何权利负担。 2、目标份额的终止及股份的回购及转出	1、各方一致确认并同意，公司实现合格 IPO 之前，除实施股权激励计划之外，HONGQI TIAN 不得转让和出售其上海昶学持有的份额。 2、各方一致确认并同意，自公司实现合格 IPO 后满三年之前（36 个月锁定期），HONGQI TIAN 不得转让和出售其直接或间接持有的公司股份。		
员工发生不适合持股计划情况时所持相关权益的处置办法	（1）非因被授予人的过错离职 在被授予人无以下所述的“过错”的前提下，如果被授予人与公司协商一致解除劳动关系，或由于被授予人死亡或伤残导致与公司劳动关系终止，则该被授予人的目标份额中尚未解锁的部分将自被授予人与公司劳动关系终止之日（“离职日”）自动终止。 对于被授予人在离职日前已经解锁的目标份额，如经被授予人要求，公司可以选择指定相关主体在离职日后 90 日内根据公司与被授予人友好协商确定的公允价格（“回购价格”）回购该被授予人已解锁的全部目标份额。	无		

项目	历次股权激励			
	员工持股计划			其他股权激励安排
	2019 年股权激励	2025 年第一次股权激励 —财产份额确认	2025 年第一次股权激励 —合格 IPO 股权激励	新药批准上市股权激励
	<p>如被授予人因死亡或丧失行为能力而导致其与公司的劳动关系终止，则回购价格应支付给被授予人或其继承人或监护人。被授予人应配合完成回购，包括但不限于签署相关文件。为上述目的，被授予人在此不可撤销地指定公司及其授权的高级管理人员作为被授予人的全权代表以被授予人的名义并代替被授予人签署任何文件，以及为一切合法的行为，其法律效力等同于被授予人亲自为这些行为。被授予人一经签署本协议，即视同为其已将本协议之规定告知其继承人或监护人，其继承人或监护人届时会予以配合办理。目标份额终止和/或回购完成后，被授予人对于目标份额所享有的任何权利和权益均立即失效。</p> <p>(2) 因被授予人的过错离职</p> <p>如果被授予人由于严重违反公司的章程、规章制度或其与公司签署的劳动合同、保密、知识产权和不竞争协议等协议，或严重违反法律法规，或有不忠实于公司的行为，或损害公司的利益或者声誉，或其他故意渎职或重大过失等行为（以上行为合称“过错”）导致其被公司终止劳动关系，则该被授予人的所有目标份额（无论是否解锁）将自离职日起自动终止。公司有权（但无义务）指定相关主体在被授予人离职日后 90 日内按照零对价或法律允许的最低价格回购该被授予人所有目标份额（无论是否解锁）。</p> <p>若被授予人因过错原因终止劳动关系而需对公司承担任何赔偿责任的，公司有权从回购价格中扣除该等赔偿金额。被授予人应配合完成目标份额的终止和/或回购，包括但不限于签署相关文件，并完成必要的工商变更登记（如适用）。为上述目的，被授予人在此不可撤销地指定公司及其授权的高级管理人员作</p>			

项目	历次股权激励			
	员工持股计划			其他股权激励安排
	2019 年股权激励	2025 年第一次股权激励 —财产份额确认	2025 年第一次股权激励 —合格 IPO 股权激励	新药批准上市股权激励
	<p>为被授予人的全权代表以被授予人的名义并代替被授予人签署任何文件，以及为一切合法的行为，其法律效力等同于被授予人亲自为这些行为。目标份额的终止和/或回购完成后，被授予人对于目标份额所享有的任何权利和权益均立即失效。</p> <p>(3) 公司交易 如果公司发生合并、对外整体出售等情形（“公司交易”），则公司有权在公司交易发生前决定对被授予人目标份额的处置方式，包括但不限于要求被授予人将目标份额置换为其他实体的期权和/或股权、指定相关方收购被授予人的目标份额等，被授予人应按照公司的要求行事、签署所有相关文件并提供积极有效的配合。</p> <p>(4) 公司首次公开发行股票并上市 为实现公司首次公开发行股票并上市（包括直接或间接、在境内或在境外上市）的目的，公司或其指定的主体有权在筹划上市阶段自行决定对被授予人的目标份额的处理方式，包括但不限于指定相关的主体收购被授予人获得的目标份额等，被授予人应按照公司或其指定的主体的要求行事，包括签署所有相关文件并提供一切积极有效的配合。</p>			

注：2016 年 9 月，程瑛与 ESOP 平台（彼时员工持股平台上海昶学尚未成立）签署《出资份额确认协议》，授予程瑛科州药物 0.5% 股权。2019 年 10 月，程瑛与科州药物、上海昶学重新签署《限制性股权授予协议》，约定向程瑛激励的份额对应科州药物的注册资本为人民币 11.46 万元，同时终止 2016 年 9 月签署的《出资份额确认协议》。授予程瑛激励股权对应的股份支付已在报告期前分摊完毕。

公司 2025 年第二次股权激励的具体内容、主要条款等如下：

激励对象	41 名公司员工
具体情况	2025 年 8 月 20 日和 2025 年 9 月 12 日，公司分别召开董事会和股东会，审议通过了《关于员工持股平台合伙份额转让的议案》，根据公司战略发展需要，为进一步强化公司的长效激励机制，充分调动公司骨干员工的积极性，公司拟将员工持股平台上海昶学普通合伙人 HONGQI TIAN 所持有的不超过 3 万元上海昶学份额转让给相关员工，并提请公司股东会授权董事会制定、修改、变更、解释本次员工持股平台合伙份额转让计划，授权董事长组织实施本次员工持股平台合伙份额转让相关事宜。
锁定期	分五期按年解锁，每期解锁 20%，解除限售时点为自授予日起满 12 个月、24 个月、36 个月、48 个月、60 个月
行权条件	持有人只有在每一限售期公司层面经营目标达成和个人层面考核达标的前提下，才可解锁。持有人当期实际解锁份额数量=持有人当期计划解锁份额数量×公司层面解锁比例×个人层面解锁比例
内部股权转让、离职或退休后股权处理的相关约定以及股权管理机制	<p>转让计划对象个人情况发生变化的处理</p> <p>转让计划对象如因出现以下情形之一而失去参与本持股份额转让计划的资格，转让计划对象所持份额无论是否解除限售，均由董事长统一安排转让：</p> <p>（一）最近 12 个月内被股转公司认定为不适当人选；</p> <p>（二）最近 12 个月内被中国证监会及其派出机构认定为不适当人选；</p> <p>（三）最近 12 个月内因重大违法违规行为被中国证监会及其派出机构行政处罚或者采取市场禁入措施；</p> <p>（四）具有《公司法》规定的不得担任公司董事、高级管理人员情形的；</p> <p>（五）法律法规规定不得参与公司激励的；</p> <p>（六）中国证监会或股转公司认定的其他情形。</p> <p>转让计划对象发生职务变更，但仍在公司内，或在公司控股子公司内任职的，其获授的份额可按照职务变更前本持股份额转让计划规定的程序进行；但转让计划对象因不能胜任岗位工作、触犯法律、违反职业道德、泄露公司机密、失职或渎职等行为损害公司利益或声誉而导致的职务变更，或因前列原因导致公司解除与转让计划对象劳动关系的，转让计划对象全部份额由董事长统一安排转让，转让价格为授予价格。</p> <p>转让计划对象因辞职、公司裁员、劳动合同期满、退休、丧失劳动能力而离职，转让计划对象所持份额无论是否解除限售，均由董事长统一安排转让，转让价格为授予价格×（1+2%×持有年限），持有年限为自授予日至签署相关转让协议之日。如转让计划对象退休后立刻返聘，继续就职于公司或公司控股子公司，转让计划对象已解除限售的份额继续保留，转让计划对象未解除限售的份额由董事长决定是否解除限售或转让。</p> <p>转让计划对象身故，转让计划对象所持份额无论是否解除限售，均由董事长统一安排转让，转让价格为授予价格×（1+2%×持有年限），持有年限为自授予日至转让计划对象指定的财产继承人或法定继承人签署相关转让协议之日</p>

（二）历次股份支付相关权益工具公允价值的确认依据及结果是否合理，进一步说明各次股份支付费用的具体摊销期限及其确定依据，相关会计处理方法是否符合《企业会计准则》等相关规定，与可比公司会计处理是否存在明显差异

公司历次股份支付相关权益工具公允价值的确定依据均为外部投资者增资入股/股权转让的每股价值。公司作为非上市公司，非关联外部投资人的增资价

格基本反映了公司的估值情况，并符合行业惯例。因此以非关联外部投资人增资价格作为股权激励公允价值的参照具备合理性。

报告期内，公司股份支付费用涉及的相关权益工具公允价值的参照依据如下所示：

股权激励	授予项目	授予对象	授予日	成本价	授予数量 (股)	公允单价 (元/股)	公允价值参照
2019年股权激励	员工持股计划股权激励	HONGQI TIAN	2019/10/25	0.00 元/股	403,851.00	27.62	2019年10月 增资价格
2025年第一次股权激励	合格IPO股权激励	HONGQI TIAN	2023/10/17	1.00 元/股	413,286.52	53.23	2023年10月 增资价格
	财产份额确认	HONGQI TIAN	2025/01/06	总价 109 万元	2,282,003.00	57.83	2025年1月股 权转让价格
其他股权激励安排	新药批准上市股权激励	HONGQI TIAN	2023/10/17	1.00 元/股	409,153.65	53.23	2023年10月 增资价格
2025年第二次股权激励	员工持股计划股权激励	41 名公司 员工	2025/09/25	6.00 元/股	794,000.00	57.83	2025年5月增 资价格

根据《企业会计准则第 11 号——股份支付》的规定，股份支付分为以权益结算的股份支付和以现金结算的股份支付。以权益结算的股份支付换取职工提供服务的，以授予职工权益工具的公允价值计量。授予后立即可行权的，在授予日按照公允价值计入当期损益，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，在等待期内每个资产负债表日，根据最新取得的可行权职工人数变动、是否达到规定业绩条件等后续信息对可行权权益工具数量作出最佳估计，并以此为基础，按照授予日的公允价值，将当期取得的服务计入当期损益。

报告期内，公司实施股权激励均为以权益结算的股份支付进行核算。根据上述规定，公司结合股权激励协议的条款约定，将公司股权激励产生的股份支付费用按照授予日的公允价值在服务期内分摊确认。上述股份支付费用均计入管理费用。报告期内，公司股份支付费用涉及的相关权益工具摊销期限的参照依据如下所示：

单位：万元

股权激励	授予项目	授予对象	应计股份支付费用总金额	服务总期数(月)	2023年股份支付费用	2024年股份支付费用	2025年股份支付费用
2019年股权激励	员工持股计划股权激励	HONGQI TIAN	1,115.44	60	223.09	148.72	-
2025年第一次股权激励	合格IPO股权激励	HONGQI TIAN	2,158.60	28 [注 2]	192.73	925.11	1,040.75
	财产份额确认	HONGQI TIAN	13,087.82	-	-	-	13,087.82
其他股权激励安排	新药批准上市股权激励	HONGQI TIAN	2,137.01	5 [注 1]	1,068.50	1,068.50	-
2025年第二次股权激励	员工持股计划股权激励	41名公司员工	4,115.30	自授予日起满12个月、24个月、36个月、48个月、60个月	-	-	618.55
合计					1,484.32	2,142.34	14,747.13

注 1：公司预计 MEK 抑制剂妥拉美替尼（HL-085，商品名：科露平®）单药用于治疗 NRAS 基因突变的黑色素瘤适应症预计于 2024 年 3 月通过国家药监局优先审评审批获批上市，故等待期为 5 个月；

注 2：初始行权条件为如公司实现合格 IPO，公司根据 IPO 进程估计的上市日期为 2026 年 2 月，故等待期为 28 个月。后鉴于公司股票拟向全国中小企业股份转让系统申请挂牌，公司于 2025 年 1 月该部分股权激励份额提前授予 HONGQI TIAN。

综上，报告期内，公司对于存在服务期的股权激励，股份支付费用按服务期进行分摊确认计入各期损益且计入经常性损益，并相应增加资本公积，符合企业会计准则及相关规定，与可比公司会计处理一致，不存在明显差异。

二、说明历次股权激励选取的授予日、等待期及其确定依据及合理性，结合股权激励方案及相关决议、入股协议、服务合同、发行人回购权的期限及回购价格（如有）等有关等待期的约定及实际执行情况，分析是否实质上构成隐含的可行权条件；说明各期股份支付的计算过程及会计处理情况，股权激励的授予、回购、行权等过程中的会计处理是否合规，2025 年确认大额股份支付的原因及合理性

（一）说明历次股权激励选取的授予日、等待期及其确定依据及合理性

报告期内，公司股份支付费用涉及的相关股权激励选取的授予日、等待期及

其确定依据具备合理性，具体如下：

股权激励	授予项目	授予对象	授予日	等待期	确定依据及合理性
2019 年股权激励	员工持股计划股权激励	HONGQI TIAN	2019/10/25	2019 年 10 月至 2024 年 8 月	授予日： 相关事项协议签署日和董事会审议通过日期均为 2019 年 10 月 25 日，因此以 2019 年 10 月 25 日为授予日，具备合理性； 等待期： 确定依据为《限制性股权授予协议》所约定的服务期限：自 2019 年 8 月 28 日起持续服务不少于五年，因此等待期为 2019 年 10 月至 2024 年 8 月，具备合理性
2025 年第一次股权激励	合格 IPO 股权激励	HONGQI TIAN	2023/10/17	初始等待期为 2023 年 10 月至 2026 年 2 月，后于 2025 年 1 月提前一次性授予	授予日： 相关事项协议签署日为 2023 年 9 月 26 日，董事会审议通过日期为 2023 年 10 月 17 日，因此以 2023 年 10 月 17 日为授予日，具备合理性； 等待期： 初始行权条件为如公司实现合格 IPO，公司根据 IPO 进程估计的上市日期为 2026 年 2 月，故初始等待期为 2023 年 10 月至 2026 年 2 月。后鉴于公司股票拟向全国中小企业股份转让系统申请挂牌，公司于 2025 年 1 月该部分股权激励份额提前授予 HONGQI TIAN
	财产份额确认	HONGQI TIAN	2025/01/06	-	授予日： 确定依据为相关事项股东会和董事会审议通过日期和授予协议签署日期：2025 年 1 月 6 日，因此授予日为 2025 年 1 月 6 日具备合理性； 等待期： 该授予属于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，可行权日即为 2025 年 1 月 6 日，不涉及等待期
其他股权激励安排	新药批准上市股权激励	HONGQI TIAN	2023/10/17	2023 年 10 月至 2024 年 3 月	授予日： 相关事项协议签署日为 2023 年 9 月 26 日，董事会审议通过日期为 2023 年 10 月 17 日，因此以 2023 年 10 月 17 日为授予日，具备合理性； 等待期： 公司预计 MEK 抑制剂妥拉美替尼（HL-085，商品名：科露平®）单药用于治疗 NRAS 基因突变的黑色素瘤适应症预计于 2024 年 3 月通过国家药监局优先审评审批获批上市，故等待期为 2023 年 10 月至 2024 年 3 月，具备合理性
2025 年第二次股权激励	员工持股计划股权激励	41 名公司员工	2025/9/25	自授予日起满 12 个月、24 个月、36 个月、48 个月、	授予日： 相关事项董事会和股东会审议通过日期分别为 2025 年 8 月 20 日和 2025 年 9 月 12 日，授予协议签署日为 2025 年 9 月 25 日，因此以 2025 年 9 月 25 日作为授予日，具备合理性； 等待期： 激励计划及授予协议均约定分五期

股权激励	授予项目	授予对象	授予日	等待期	确定依据及合理性
				60个月	按年解锁，每期解锁20%，解除限售时点为自授予日起满12个月、24个月、36个月、48个月、60个月，故等待期为自授予日2025年9月起满12个月、24个月、36个月、48个月、60个月，具备合理性

(二) 结合股权激励方案及相关决议、入股协议、服务合同、发行人回购权的期限及回购价格（如有）等有关等待期的约定及实际执行情况，分析是否实质上构成隐含的可行权条件

公司历次股权激励的具体内容详见本问题回复之“一/（一）说明发行人历次股权激励的具体内容、主要条款等”。报告期内，公司股份支付费用涉及的相关股权激励中，与股权所有权或收益权等相关的限制性条件均在与激励对象签署的股权激励协议中予以明确约定，相关条件真实、可行，不存在实质上构成隐含的可行权条件。具体如下：

股权激励	授予项目	授予对象	与股权所有权或收益权等相关限制性条件
2019年股权激励	员工持股计划股权激励	HONGQI TIAN	自2019年8月28日起持续为公司服务不少于五年（服务期限），并在服务期限内将其全部工作时间投入到公司中
2025年第一次股权激励	合格IPO股权激励	HONGQI TIAN	初始限制条件为公司实现合格IPO。后鉴于公司股票拟向全国中小企业股份转让系统申请挂牌，公司于2025年1月该部分股权激励份额提前授予HONGQI TIAN，不涉及相关限制性条件，不存在实质上构成隐含的可行权条件
	财产份额确认	HONGQI TIAN	该授予属于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，不涉及相关限制性条件，不存在实质上构成隐含的可行权条件
新药批准上市股权激励	新药批准上市股权激励	HONGQI TIAN	公司研发的抗癌新药HL-085获得相关药品监督管理部门的批准上市
2025年第二次股权激励	员工持股计划股权激励	41名公司员工	分五期按年解锁，每期解锁20%，解除限售时点为自授予日起满12个月、24个月、36个月、48个月、60个月。持有人只有在每一限售期公司层面经营目标达成和个人层面考核达标的前提下，才可解锁。持有人当期实际解锁份额数量=持有人当期计划解锁份额数量×公司层面解锁比例×个人层面解锁比例

（三）说明各期股份支付的计算过程及会计处理情况，股权激励的授予、回购、行权等过程中的会计处理是否合规，2025 年确认大额股份支付的原因及合理性

报告期内，公司各期股份支付的计算过程系根据相关激励协议约定的行权条件、行权价格按服务期进行分摊确认计入各期损益，授予权益工具的公允价值系根据外部投资者增资入股/股权转让的每股价值计算得出，具备合理性，股权激励的授予、回购、行权等过程中的会计处理合规，具体如下：

单位：万元

股权激励	授予对象	授予项目	授予日	行权条件	行权价格	应计股份支付费用总金额	计算过程	服务总数(月)	2023年股份支付费用	2024年股份支付费用	2025年股份支付费用
2019年股权激励	HONGQI TIAN	员工持股计划股权激励	2019/10/25	自2019年8月28日起持续为公司服务不少于五年(服务期限),并在服务期限内将其全部工作时间投入到公司中	0.00元/股	1,115.44	根据授予股份的公允价值,按服务期进行分摊确认	60	223.09	148.72	-
2025年第一次股权激励	HONGQI TIAN	合格IPO股权激励	2023/10/17	初始行权条件为如公司实现合格IPO,后鉴于公司股票拟向全国中小企业股份转让系统申请挂牌,公司于2025年1月该部分股权激励份额提前授予HONGQI TIAN	1.00元/股	2,158.60	前期根据授予股份的公允价值,按预估的等待期进行分摊确认,2025年1月提前授予后将剩余部分一次性计入当期股份支付费用	28	192.73	925.11	1,040.75
	HONGQI TIAN	财产份额确认	2025/1/6	无	总价109万元	13,087.82	根据授予股份的公允价值,一次性计入当期股份支付费用	-	-	-	13,087.82

股权激励	授予对象	授予项目	授予日	行权条件	行权价格	应计股份支付费用总金额	计算过程	服务总数(月)	2023年股份支付费用	2024年股份支付费用	2025年股份支付费用
其他股权激励安排	HONGQITIAN	新药批准上市股权激励	2023/10/17	公司研发的抗癌新药 HL-085 获得相关药品监督管理部门的批准上市	1.00元/股	2,137.01	根据授予股份的公允价值，按预估的等待期进行分摊确认	5	1,068.50	1,068.50	-
2025年第二次股权激励	41名公司员工（其中1名员工于2025年12月离职）	员工持股计划股权激励	2025/9/25	分五期按年解锁，每期解锁20%，并需满足公司层面和个人层面考核要求	6.00元/股	4,115.30	根据授予股份的公允价值，按预估的等待期进行分摊确认	自授予日起满12个月、24个月、36个月、48个月、60个月	-	-	618.55
合计									1,484.32	2,142.34	14,747.13

2025年1月，科州药物召开董事会、股东会，审议通过了《关于确认上海昶学企业管理中心（有限合伙）财产份额的议案》，同意公司将上海昶学层面的预留股权激励份额对应公司股份228.20万股全部授予 HONGQI TIAN 持有。

该授予属于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，可行权日即为2025年1月6日。根据《企业会计准则第11号——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。因此，公司将财产份额确认所对应的股份支付费用在2025年1月一次性计入当期管理费用，涉及金额13,087.82万元，导致公司2025年确认大额股份支付费用，具备合理性，符合《企业会计准则》的相关规定。

三、说明员工持股平台内员工离职的具体情况，相关员工离职后股份处理方式等，股份处理方式是否符合合伙协议及股权激励协议相关条款，是否符合《企业会计准则》相关规定

截至报告期末，公司员工持股平台（上海昶学）内曾签署股权激励相关合伙协议的离职员工为龚**（2025年12月离职）。具体情况如下：

（一）基本情况

龚**于2024年6月入职公司临床研发部。2025年9月，公司开展员工股权激励计划，实际控制人 HONGQI TIAN 将持有的员工持股平台内部分份额转让给其他员工，其中龚**受让1.00万股。根据公司《授予协议》约定，其所持股份设置5个解除限售期，在各解除限售时点，解除限售条件达成后可完成解除限售。

根据公司《授予协议》约定，龚**离职后，由 HONGQI TIAN 回购股份，回购价格为授予价格 \times （1+2% \times 持有年限）。2025年12月，龚**因其个人原因主动离职，HONGQI TIAN 与其签署《财产份额转让协议》，龚**退出员工持股平台，并于同月完成股权转让款的支付和办理工商登记，相关股份处理方式符合合伙协议及股权激励协议相关条款。

（二）涉及股份支付的会计处理

根据《企业会计准则第11号——股份支付》第六条规定：“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的公允价值，将当期取得的服务计入相关成本或费用和资本公积。在资产负债表日，后续信息表明可行权权益工具的数量与以前估计不同的，应当进行调整，并在可行权日调整至实际可行权的权益工具数量。”鉴于该员工已于 2025 年 12 月离职，公司于 2025 年底依据其未能完成服务期的实际情况，应将其对应的可行权权益工具数量以及应确认股份支付金额调整至 0 元。

其次，根据《企业会计准则解释第 3 号》之问答五：“只要职工或其他方满足了所有可行权条件中的非市场条件（如服务期等），企业应当确认已得到服务相对应的成本费用。”相反，如果不满足可行权条款中的非市场条件，则不应当确认对应的成本费用。鉴于该员工截至 2025 年底（授予当年）前已离职，不满足关于非市场条件中关于服务期的要求，因此公司已确认的相关股份支付费用已在当期冲回（授予当期离职，全年度来看不涉及相关股份支付费用）。

综上，员工持股平台内离职员工龚**离职后股份处理方式符合合伙协议及股权激励协议相关条款，符合《企业会计准则》相关规定。

四、说明 2025 年 10 月，实际控制人将持有的员工持股平台内激励份额转让给其他员工的具体情况，人员构成及在发行人的任职情况，涉及的股份数量、金额及会计处理方式，是否符合《企业会计准则》相关规定，对发行人未来年度损益的影响等

（一）说明 2025 年 10 月，实际控制人将持有的员工持股平台内激励份额转让给其他员工的具体情况，人员构成及在发行人的任职情况

2025 年 8 月 20 日和 2025 年 9 月 12 日，公司分别召开董事会和股东会，审议通过了《关于员工持股平台合伙份额转让的议案》，根据公司战略发展需要，为进一步强化公司的长效激励机制，充分调动公司骨干员工的积极性，公司拟将员工持股平台上海昶学普通合伙人 HONGQI TIAN 所持有的不超过 3 万元上海昶学份额转让给相关员工，并提请公司股东会授权董事会制定、修改、变更、解释本次员工持股平台合伙份额转让计划，授权董事长组织实施本次员工持股平台合伙份额转让相关事宜。

2025 年 10 月，全体激励对象完成《授予协议》的签署。同月，上海昶学完成本次股权激励的工商变更。本次份额转让完成后，上海昶学合伙人构成情况如

下:

合伙人名称	合伙人类型	合伙人职位	出资额 (万元)	出资比例
HONGQI TIAN	普通合伙人	董事长、总经理、核心技术人员	7.17	71.73%
程瑛	有限合伙人	董事、核心技术人员、武汉分公司总经理/临床药理和 BD 总监/高级研究员	0.54	5.43%
黄功超	有限合伙人	高级研究员	0.11	1.12%
王蕊	有限合伙人	天津分公司办公室负责人和合规经理	0.06	0.62%
王兴凯	有限合伙人	副高级研究员	0.08	0.78%
刘雅红	有限合伙人	上市后医学总监/高级研究员	0.12	1.24%
李扬	有限合伙人	董事会秘书	0.22	2.18%
赵欢	有限合伙人	临床运营总监	0.03	0.31%
高旭光	有限合伙人	副总监/高级研究员	0.09	0.93%
杨阳	有限合伙人	临床运营经理	0.03	0.31%
李小燕	有限合伙人	高级临床监查员	0.02	0.16%
尹越铭	有限合伙人	临床运营高级经理	0.03	0.31%
张熙	有限合伙人	临床医学总监	0.16	1.56%
赵艳萍	有限合伙人	财务负责人	0.06	0.62%
白雪君	有限合伙人	北京分公司办公室负责人	0.02	0.16%
杨徐佳	有限合伙人	临床数统总监	0.12	1.24%
张碧辉	有限合伙人	质量副总监	0.06	0.62%
高倩	有限合伙人	HR 主管	0.02	0.16%
蔺晓娜	有限合伙人	核心技术人员、天津分公司总经理/副总裁主管 CMC&QA/高级研究员	0.19	1.87%
陈娜	有限合伙人	高级临床监查员	0.02	0.16%
刘文斌	有限合伙人	临床医学总监	0.12	1.24%
卢焯	有限合伙人	董事长助理	0.02	0.16%
苗龙飞	有限合伙人	高级研究员/API 负责人	0.06	0.62%
汪清	有限合伙人	采购经理	0.02	0.16%
高想	有限合伙人	临床运营经理	0.02	0.16%
赵丽珺	有限合伙人	临床数统/高级程序员	0.02	0.16%

合伙人名称	合伙人类型	合伙人职位	出资额 (万元)	出资比例
王礼鹏	有限合伙人	CMC 质量经理	0.03	0.31%
谢承希	有限合伙人	财务经理	0.03	0.31%
汪丹妮	有限合伙人	临床监查员	0.02	0.16%
毕洪书	有限合伙人	CMC 总监/制剂负责人	0.06	0.62%
徐艳军	有限合伙人	临床医学高级经理	0.03	0.31%
贾广成	有限合伙人	CMC 质量高级经理	0.02	0.16%
程显奎	有限合伙人	临床 QA 高级经理	0.06	0.62%
夏祥颖	有限合伙人	副高级研究员	0.06	0.62%
张雪	有限合伙人	临床 PV 经理	0.01	0.09%
王晓东	有限合伙人	商务渠道经理	0.03	0.31%
龚丽霞	有限合伙人	临床注册高级经理	0.03	0.31%
杨辉	有限合伙人	临床医学经理	0.03	0.31%
丛树芬	有限合伙人	高级财务顾问	0.06	0.62%
范莉	有限合伙人	销售东区总监	0.06	0.62%
秦铁军	有限合伙人	招商总监	0.03	0.31%
郝江叶	有限合伙人	临床 PV 副总监	0.03	0.31%
合计	-	-	10.00	100.00%

(二) 涉及的股份数量、金额及会计处理方式，是否符合《企业会计准则》相关规定，对发行人未来年度损益的影响等

本次股权激励通过将员工持股平台上海昶学普通合伙人 HONGQI TIAN 所持有上海昶学份额转让给 41 名员工，实际授予的股份数量对应科州药物的股份合计为 79.40 万股，后 1 名员工于 2025 年 12 月离职，涉及股份数量为 1.00 万股。本次股权激励授予价格为 6.00 元/股，参照公司最新一次增资价格 57.83 元/股计算，本次授予的 79.40 万股股份的权益工具公允价值为 4,115.30 万元。

本次股权激励的授予日为 2025 年 9 月 25 日，分五期按年解锁，每期解锁 20%，解除限售时点为自授予日起满 12 个月、24 个月、36 个月、48 个月、60 个月，股份支付费用按服务期进行分摊确认计入各期损益且计入经常性损益，相应增加资本公积，符合企业会计准则及相关规定，在不考虑未来人员离职、业绩不达标等特殊情形下，预计对公司未来年度损益（未考虑企业所得税影响）的影响金额测算如下：

单位：万元

年度	2025年 度	2026年 度	2027年 度	2028年 度	2029年 度	2030年 度	合计
影响额	618.55	1,584.75	907.51	546.31	297.99	108.36	4,063.47

五、中介机构核查情况

（一）核查范围及核查程序

针对上述事项，保荐机构、申报会计师执行的主要核查程序如下：

1、查阅发行人报告期内股份支付费用涉及的历次股权激励相关股东会、董事会会议文件，相关激励计划、激励协议；向管理层了解股份支付实施的背景和实施范围，了解涉及股份支付相关的价格及其确定方法，检查权益工具公允价值是否已得到正确计量和分摊；重新计算股份支付费用，包括评价参数运用的合理性以及复核计算过程的准确性；分析 2025 年度确认大额股份支付的原因及合理性；检查股份支付会计处理是否符合《企业会计准则》相关规定、是否与同行业可比公司存在明显差异；

2、获取报告期内，发行人员工持股平台内离职员工名单、签订的《合伙协议》《授予协议》《财产份额转让协议》等资料，了解员工离职的具体情况；查询员工持股平台股权变动情况，了解员工离职后股权处理方式及会计处理，评价其是否符合合伙协议及授予协议等相关条款，是否符合《企业会计准则》相关规定；

3、查阅发行人 2025 年 9 月股权激励的股东会、董事会会议文件，查阅相关激励计划及名单、激励协议、银行回单以及员工持股平台上海昶学工商变更资料，复核本次股权激励的会计处理是否符合《企业会计准则》相关规定，并复核对发行人未来年度损益的影响。

（二）核查结论及核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、报告期内，发行人股份支付费用涉及的历次股权激励相关权益工具公允价值的确定依据均为外部投资者增资入股/股权转让的每股价值，具备合理性；相关摊销期限确定依据及相关会计处理方法符合《企业会计准则》及相关规定，与可比公司会计处理不存在明显差异；

2、报告期内，发行人股份支付费用涉及的历次股权激励选取的授予日、等待期的确定依据具备合理性；股权激励相关的会计处理合规；2025 年确认大额股份支付主要系发行人向实际控制人授予了立即可行权的股权激励所致，具备合理性；

3、报告期内，发行人员工持股平台内前述离职员工的股份处理方式符合合伙协议及授予协议相关条款的约定，符合《企业会计准则》相关规定；

4、发行人 2025 年 9 月向员工授予股权激励的会计处理符合《企业会计准则》相关规定，在不考虑未来人员离职等特殊情形下，预计对公司未来年度损益（未考虑企业所得税影响）的影响金额如下：

单位：万元

2025 年度	2026 年度	2027 年度	2028 年度	2029 年度	2030 年度	合计
618.55	1,584.75	907.51	546.31	297.99	108.36	4,063.47

问题 9.销售模式及收入确认合规性

根据申请文件：（1）发行人妥拉美替尼产品于 2024 年 3 月获得国家药监局附条件批准上市，并于 2024 年 5 月底完成首批生产开始销售，2024 年及 2025 年上半年主营业务收入分别为 1,519.62 万元、2,287.1 万元。（2）发行人选定国药控股分销中心有限公司为妥拉美替尼的全国总经销商，由国药控股下属三家企业负责各区域的经销及配送工作，并最终销往 DTP 药房或医院终端。报告期内，发行人存在赠药的情况，2024 年、2025 年上半年赠药数量分别为 695 瓶、192 瓶，占销量的比例分别为 20.86%、3.6%。（3）报告期内，发行人向国药控股采购罗氏的维莫非尼片作为临床试验用药，各期采购金额分别为 646.50 万元、620.64 万元、1,454.07 万元、974.45 万元。（4）报告期内，发行人存在为罗氏提供其维莫非尼在中国大陆地区的独家市场推广服务而取得的推广服务收入，2022 年至 2024 年其他业务收入金额分别为 342.11 万元、224.51 万元、228.02 万元。

请发行人：（1）说明妥拉美替尼获批上市后的具体销售模式，发行人与国药控股在物流发货、销售定价、款项结算等具体约定情况，国药控股的下游及终端客户构成情况、终端销售实现情况；目前选择国药控股及下属企业作为总

经销商的背景，是否符合行业惯例，是否对国药控股存在重大依赖。（2）说明向患者赠药的具体方案及审批制度、报告期内赠药的数量及金额，相关会计处理的合规性；结合发行人与国药控股下属企业签订的退换货及款项支付等合同条款内容，说明妥拉美替尼销售收入确认时点是否合规。（3）说明国药控股为发行人客户兼供应商的原因，购销的具体内容、定价机制及公允性，购销定价的结算模式、是否存在收支相抵的情况，相关会计处理是否合规。（4）说明发行人与罗氏的合作背景、合作方式，市场推广服务协议的主要条款、双方权利义务约定情况、定价及费用结算方式，推广业务是否存在外包情况，发行人实际承担推广服务的具体内容、频次，推广活动的合规性，毛利率为负的原因，收入成本费用是否跨期或者归集不准确。（5）说明妥拉美替尼与佐博伏联合用药研发项目与上述推广服务合作的关系，是否为一揽子交易，独家推广权终止对发行人收入及在研药物商业化的影响，发行人仿制佐博伏的商业行为是否涉及潜在商业纠纷，佐博伏仿制药项目的进展情况及预计获批时间。

请保荐机构、申报会计师：（1）核查上述事项并发表明确意见。（2）按照《适用指引第 2 号》2-15 经销模式的相关要求进行核查，并提交专项核查报告。

回复：

一、说明妥拉美替尼获批上市后的具体销售模式，发行人与国药控股在物流发货、销售定价、款项结算等具体约定情况，国药控股的下游及终端客户构成情况、终端销售实现情况；目前选择国药控股及下属企业作为总经销商的背景，是否符合行业惯例，是否对国药控股存在重大依赖

（一）妥拉美替尼获批上市后的具体销售模式

公司妥拉美替尼产品获批上市后，采用经销模式进行销售。公司选定国药控股分销中心有限公司作为妥拉美替尼的全国总经销商，由其负责全国各区域的分销及配送工作（仅福建地区由于当地药品流通管理政策无法将国药体系内部公司之间的购销不计入“两票制”认定范围，因此由公司直接向负责当地终端医院及药房配送的国药控股福州有限公司、国药控股福建有限公司供货），通过国药体系渠道将妥拉美替尼最终销往终端医院或 DTP 药房。

（二）发行人与国药控股在物流发货、销售定价、款项结算等具体约定情况

公司妥拉美替尼产品于 2024 年 3 月获批并于 2024 年 5 月底开始正式上市销售，报告期内产品销售客户为国药控股下属三家公司。公司与其在物流发货、销售定价、款项结算等方面的具体约定情况如下：

客户名称	合同年度	物流发货	销售定价	款项结算
国药控股分销中心有限公司 (乙方)	2024 年度	<p>1) 乙方如需甲方供应产品,应当以书面、电子邮件、专用电子系统、电话等方式向甲方提出要求供货的品规、数量、收货地点、交货时间以及要求甲方作出回复的时间等。实际订购应当以双方最终签订的采购订单为准。甲方应在乙方要求的时间内与乙方确认是否供货。</p> <p>2) 甲方应按双方约定的运输方式、期限和交货地点向乙方交付产品。</p> <p>3) 甲方可自行承担产品的运输或委托第三方物流将产品托运至乙方指定的收货地点,无论以前述何种方式运输,甲方应自行承担一切费用,包括但不限于中转费、运输费、保险费及卸货费等。</p> <p>4) 在到达乙方仓库或收货地点并由乙方填写收货确认单完成交付之前,产品的灭失风险由甲方承担,到达目的地经验收交付后,相关风险由乙方承担。</p>	8,638.80 元/瓶 (含税)	<p>1) 自乙方收到甲方开具的符合国家法律法规要求的发票之日起或乙方签发收货确认书之日起(以两者中较晚的日期为准)60 天内(以下简称“信用期限”),乙方应向甲方指定的收款账户支付产品货款。</p> <p>2) 甲方同意,如产品出现库存超出合理水平、不动销、滞销等情况的,乙方可以延迟支付相应产品的货款,直至库存降至合理水平范围内。</p>
	2025 年度	<p>1) 当乙方提出要货需求时,甲方需在三个工作日内确认接受或拒绝,乙方的任何需求或订单未经甲方书面确认接受不得视为生效协议且对甲方无任何约束力。</p> <p>2) 甲方将采用符合法律法规的运输方式,利用第三方有产品运输资质的物流公司将货物运往双方约定的目的地。</p> <p>3) 在货物到达目的地前的一切费用(包括中转费、运输保险费)由甲方承担(合同另有约定的除外),到达目的地后的费用由乙方承担。</p> <p>4) 因乙方仓储不合格造成甲方产品质量问题或毁损损失,责任由乙方全部承担并且应当在前述事项发生后及时通知甲方。</p>	出库金额 < 5,000 万元: 5,088.80 元/瓶 (含税); 出库金额 ≥ 5,000 万元: 5,116.30 元/瓶 (含税)	乙方自甲方产品实际交付至乙方仓库并完成验收之日起六十(60)个自然日内向甲方履行付款义务。
国药控股福州有限公司 (乙方)	2024 年度	<p>1) 乙方如需甲方供应产品,应当以书面、电子邮件、专用电子系统、电话等方式向甲方提出要求供货的品规、数量、收货地点、交货时间以及要求甲方作出回复的时间等。实际订购应当以双方最终签订的采购订单为准。甲方应在乙方要求的时间内与乙方确认是否供货。</p> <p>2) 甲方应按双方约定的运输方式、期限和交货地点向乙方交付产品。</p> <p>3) 甲方可自行承担产品的运输或委托第三方物流将产品托运至乙方指定的收货地点,无论以前述何种方式运输,甲方应自行承担一切费用,包括但不限于中转费、运输费、保险费及卸货费等。</p> <p>4) 在到达乙方仓库或收货地点并由乙方填写收货确认单完成交付之前,产品的灭失风险由甲方承担,到达目的地经验收交付后,相关风险由乙方承担。</p>	8,826.6 元/瓶 (含税)	甲方收到乙方订购数量全额货款后,应在双方约定的时间内送至乙方指定地点。
	2025 年度		5,171.32 元/瓶 (含税)	
国药控股福建有限公司 (乙方)	2025 年度	<p>4) 在到达乙方仓库或收货地点并由乙方填写收货确认单完成交付之前,产品的灭失风险由甲方承担,到达目的地经验收交付后,相关风险由乙方承担。</p>	5,226.33 元/瓶 (含税)	甲方给予乙方的最长回款信用期限为 60 天,乙方应在甲方给予的最长回款信用期限内按时回款。

（三）国药控股的下游及终端客户构成情况、终端销售实现情况

1、国药控股下属三家公司的下游及终端客户构成情况

公司妥拉美替尼产品作为肿瘤治疗药品，销售终端主要为大型公立医院等医疗机构以及 DTP 药房等药店。公司向国药控股下属的国药分销、国药福州、国药福建三家公司销售产品后，由其向其可直接触达的终端医疗机构及药店直接供货，或通过国药控股体系在各地区设立的负责当地药品配送的区域性公司等下游经销商销往终端医疗机构及药店。因此，国药控股下属三家公司的直接下游客户包括下游经销商、医疗机构、药店，终端客户为医疗机构、药店，报告期内具体构成情况如下：

国药控股下属三家公司	客户类型	2025 年度		2024 年度	
		数量	占比	数量	占比
直接下游客户	下游经销商	41	80.39%	34	94.44%
	医疗机构	8	15.69%	1	2.78%
	药店	2	3.92%	1	2.78%
	合计	51	100.00%	36	100.00%
终端客户	医疗机构	64	21.84%	7	7.37%
	药店	229	78.16%	88	92.63%
	合计	293	100.00%	95	100.00%

2、终端销售实现情况

公司向国药控股下属三家公司的销售数量及其终端销售数据具体如下：

项目	2025 年度	2024 年度
公司向国药控股下属三家公司销售数量（瓶）	8,300	3,331
终端销售数量（瓶）	7,588	1,862

注：本表终端销售数量按照国药控股下属三家公司或其下游经销商销至医院的数量以及终端药店向患者销售的数量统计。

报告期内，公司产品的终端销售数量占向国药控股下属三家公司销售数量的比例合计达到 80% 以上，终端销售实现情况良好。

（四）目前选择国药控股下属企业作为总经销商的背景，是否符合行业惯例，是否对国药控股存在重大依赖

1、目前选择国药控股下属企业作为总经销商的背景

公司产品上市初期销售规模相对有限，为方便管理并提高效率，采用全国总经销的模式进行前期的商业化销售。公司于 2023 年底对产品的全国总经销商进行招标遴选，综合考虑渠道覆盖率、市场占有率、综合服务能力、报价等因素后选定国药控股分销中心有限公司作为妥拉美替尼的全国总经销商。针对福建地区，根据当地政策由公司直接向负责当地终端医院及药房配送的国药控股福州有限公司、国药控股福建有限公司供货。

国药控股系国药集团下属上市公司，其作为国内医药流通领域龙头企业，拥有行业内覆盖度领先的药品分销及零售渠道，既具备向医院的配送能力，也建设有自有药店体系，渠道能力全面，布局广泛，综合实力较强且资信情况良好。公司产品选用国药控股下属企业作为总经销商具有商业合理性。

2、是否符合行业惯例

药品的销售终端主要为国内各地的医疗机构及药店，数量众多且分布较为分散；同时国内公立医院基于采购效率以及仓储配送、货款支付便利性等方面考虑，通常仅通过其选定的少数几家医药商业企业进行药品采购，极少出现分别向各品种药品的生产企业直接采购的情况。因此，经销模式系医药行业惯常采用的销售模式。国内医药行业亦发展形成了较为成熟的药品流通产业，专职从事药品经销配送的产业链环节。公司采用经销模式进行妥拉美替尼产品销售符合行业惯例。

3、是否对国药控股存在重大依赖

国内药品流通产业发展较为成熟，代表性的大型医药商业企业包括国药控股（1099.HK）、华润医药（3320.HK）、上海医药（601607.SH）、华东医药（000963.SZ）、九州通（600998.SH）、南京医药（600713.SH）、英特集团（000411.SZ）等，可供选择的医药商业企业数量较多。

公司系通过对妥拉美替尼胶囊产品全国总经销商的招标遴选，最终确定与国药控股下属公司建立合作。同时，公司产品的销售推广由公司自主负责。公司对国药控股不存在重大依赖。

二、说明向患者赠药的具体方案及审批制度、报告期内赠药的数量及金额，相关会计处理的合规性；结合发行人与国药控股下属企业签订的退换货及款项支付等合同条款内容，说明妥拉美替尼销售收入确认时点是否合规

(一) 向患者赠药的具体方案及审批制度、报告期内赠药的数量及金额，相关会计处理的合规性

由于公司产品 2024 年尚未执行医保价格，纳入国家医保目录（自 2025 年 1 月 1 日起执行）后，亦存在部分患者无法满足医保条件，需全自费购药。为了降低该部分患者的用药成本负担，积极彰显公司社会担当，公司给予非医保支付患者福利购药政策，患者正价购药达到一定累积次数后获得福利购药权益。

基于上述背景，公司与上海宸汐健康科技有限公司合作进行福利购药项目，由上海宸汐健康科技有限公司负责福利购药项目的整体管理和运营，由其基于其线上平台，根据福利购药政策标准对申请患者进行管理统计和审核。满足福利购药兑换条件的患者经审核通过后可在药店兑换领取相应药品。公司以及国药控股下属三家公司、项目运营方上海宸汐健康科技有限公司三方每月共同确认当月发生的福利购药数据，并在后续批次发货时通过票折方式将相应金额从向国药控股下属三家公司销售金额中扣除。

患者获得的福利药品系通过正价购药的药店渠道领取，该活动自 2024 年 5 月开始，2025 年 12 月 31 日已结束。报告期内，公司实际发放的福利药品数量及其对应的货值金额具体如下：

项目	2025 年度	2024 年度
福利药品实际发放数量（瓶）	429	695
对应货值金额（万元）	182.17	317.06

注：上表中货值金额按照各期福利药品实际发放数量以及当期产品销售平均单价测算。

公司在各期销售收入中，除按照当期实际发生福利购药数量对应金额冲减当期营业收入外，已按照截至各期末参与福利购药项目患者的已购药数量估计计算其预计可享有的福利购药权益对应金额，并在当期收入中进行扣除。相关会计处理符合《企业会计准则》相关要求。

(二) 结合发行人与国药控股下属企业签订的退换货及款项支付等合同条款内容, 说明妥拉美替尼销售收入确认时点是否合规

报告期内, 公司妥拉美替尼产品销售的客户为国药控股下属三家公司。公司与其签订的销售合同中, 退换货及款项支付相关主要条款内容具体如下:

客户名称	合同年度	退换货条款	货款支付条款
国药控股分销中心有限公司 (乙方)	2024 年度	<p>1) 除因乙方储存、运输不当等由乙方导致的质量问题外, 若产品本身存在质量问题, 甲方应无条件退换货并承担由此产生的一切费用, 退货的情况下甲方应退还乙方已经支付的货款并赔偿乙方因此产生的一切直接和间接损失。因产品质量问题导致的所有纠纷及赔偿由甲方承担相应责任。</p> <p>2) 甲方供货符合质量验收的标准, 但是在乙方收货的当天, 产品的剩余有效期不符合本协议附件一《药品供需质量保证协议》的约定, 乙方及其全部渠道下的各级经销商、医疗机构和零售药店在乙方签发收货确认单后的 5 个工作日内有权要求甲方对这类产品作出退货或换货的处理。</p> <p>3) 除非产品属于首营品种药品并且乙方销售该产品未超过 3 个月, 任何产品如在协议履行期间的某季度销售额为零或其剩余有效期小于等于 6 个月的 (以下简称“不动销产品”) 乙方及其全部渠道下的各级经销商、医疗机构和零售药店有权向甲方要求或通过乙方向甲方要求不动销产品的全部退货。</p> <p>4) 乙方以适当的价格进行销售的甲方供货产品, 除非属于首营品种药品并且乙方销售该产品未超过 3 个月, 如果该产品在 3 个月内的累计销售量未能超过该产品剩余库存数量的 (以下简称“滞销产品”), 乙方及其全部渠道下的各级经销商、医疗机构和零售药店可要求甲方对滞销产品库存进行退货。</p>	<p>1) 自乙方收到甲方开具的符合国家法律法规要求的发票之日起或乙方签发收货确认书之日起 (以两者中较晚的日期为准) 60 天内 (以下简称“信用期限”), 乙方应向甲方指定的收款账户支付产品货款。</p> <p>2) 甲方同意, 如产品出现库存超出合理水平、不动销、滞销等情况的, 乙方可以延迟支付相应产品的货款, 直至库存降至合理水平范围内。</p>
	2025 年度	<p>1) 乙方发现甲方产品出现质量问题, 须进行退、换货处理的, 应对有问题货物进行妥善保管且不得擅自扣减货款。在经甲方书面或邮件确认核实属实后方可进行退、换、补货处理。</p> <p>2) 对于非产品质量问题引起的退、换货, 甲方将不予接受。未经甲方同意, 乙方不得将产品退回甲方。乙方应当及时支付所欠甲方货款, 否则甲方有权按本协议约定要求乙方承担责任或通过法律途径予以解决。</p>	乙方自甲方产品实际交付至乙方仓库并完成验收之日起六十 (60) 个自然日内向甲方履行付款义务。
国药控股福州有限公司 (乙方)	2024 年度	<p>1) 产品本身存在质量问题, 甲方应无条件退换货并承担由此产生的一切费用退货的情况下甲方应退还乙方已经支付的货款并赔偿乙方因此产生的一切直接损失; 若因乙方储存、运输不当等由乙方导致的质量问题, 应有乙方承担相应责任。</p> <p>2) 甲方供货符合质量验收的标准, 但是在乙方收货的当天, 产品的剩余有效期不符合本协议附件</p>	甲方收到乙方订购数量全额货款后, 应在双方约定的时间内送至乙方指定地点。
	2025 年度		

客户名称	合同年度	退换货条款	货款支付条款
国药控股福建有限公司 (乙方)	2025 年度	《药品供需质量保证协议》的约定，乙方及其全部渠道下的各级经销商、医疗机构和零售药店在乙方签发收货确认单后的 5 个工作日内有权要求甲方对这类产品作出退货或换货的处理。	甲方给予己方的最长回款信用期限为 60 天，乙方应在甲方给予的最长回款信用期限内按时回款。

其中，公司与国药分销首次合作签订的合同（2024 年度）约定了部分对于对方权益的保护性条款，主要系因公司选定国药分销作为妥拉美替尼的全国总经销商，通过国药渠道体系销售配送至终端医院及药房（仅福建地区根据当地政策由公司直接向负责当地终端医院及药房配送的国药福州、国药福建供货）；鉴于公司妥拉美替尼尚处于市场导入初期，实际销售情况难以准确预计，为控制自身风险，国药分销在与公司签订的初版合同中，约定了较为强势的不动销或滞销产品无条件退货条款。实际销售过程中，公司产品销售情况良好，2024 年仅发生 1 瓶因包装破损的退货。2024 年度，公司对国药分销的销售货款已在当年全部收回，2024 年末对国药分销不存在应收账款。因此，公司在与国药分销商定 2025 年度框架合同时，协商取消了上述无条件退货条款。

基于上述情况，公司采用“公司与客户签订销售合同后按照订单量发货，客户签收确认，产品销售收入金额已确定，取得收款权利且相关的经济利益很可能流入时确认收入”的收入确定政策，以公司销售产品完成签收作为收入确认时点，符合《企业会计准则》相关要求。

三、说明国药控股为发行人客户兼供应商的原因，购销的具体内容、定价机制及公允性，购销定价的结算模式、是否存在收支相抵的情况，相关会计处理是否合规

（一）国药控股为发行人客户兼供应商的原因，购销的具体内容

公司客户国药控股分销中心有限公司、国药控股福州有限公司、国药控股福建有限公司均为公司供应商国药控股股份有限公司的下属全资子公司。

公司向国药控股股份有限公司采购罗氏的维莫非尼片作为临床试验用药，向国药控股分销中心有限公司、国药控股福州有限公司、国药控股福建有限公司销售妥拉美替尼产品。采购、销售的具体合作主体以及交易内容均存在区别。

国药控股股份有限公司系中国医药集团下属企业，为港股上市公司，同时下属有国药股份、国药一致两家 A 股上市公司，系中国医药流通领域龙头企业，

拥有遍布全国的涵盖药品、医疗保健产品、医疗器械的分销和零售网络。国药控股系罗氏的维莫非尼片产品在境内的经销商，公司自联合用药在研项目进入临床研究开始，即向国药控股购买维莫非尼用于临床试验用药。公司妥拉美替尼产品上市后，通过对妥拉美替尼胶囊产品全国总经销商的招标遴选，最终确定与国药控股下属公司建立合作。二者系根据市场化原则独立开展的购销业务，具有合理的商业背景。

（二）购销的定价机制及公允性，购销定价的结算模式、是否存在收支相抵的情况，相关会计处理是否合规

公司向国药控股采购维莫非尼片的价格系按照罗氏对于其维莫非尼片产品的统一终端零售定价，执行维莫非尼片的境内统一销售价格政策，与普通患者购药价格一致。公司向国药控股下属三家公司销售妥拉美替尼胶囊的价格系基于医保谈判确定的终端销售价格以及对方应收取的中间经销环节的合理仓储物流配送费用等因素由双方按照市场化原则协商谈判确定。相关购销定价具有公允性。

上述购销业务系独立开展，且合作主体不同（维莫非尼由国药控股向公司供货，妥拉美替尼系公司向国药分销、国药福州、国药福建销售），相关货款分别按照相应购销合同约定与各合作主体独立结算，不存在收支相抵的情况；销售和采购分别进行收入及费用的独立核算，相关会计处理合规。

四、说明发行人与罗氏的合作背景、合作方式，市场推广服务协议的主要条款、双方权利义务约定情况、定价及费用结算方式，推广业务是否存在外包情况，发行人实际承担推广服务的具体内容、频次，推广活动的合规性，毛利率为负的原因，收入成本费用是否跨期或者归集不准确

（一）发行人与罗氏的合作背景、合作方式

公司于 2021 年 7 月与罗氏签订药品推广服务协议，罗氏委托公司作为维莫非尼片（商品名：佐博伏）在中国大陆地区的独家推广服务商，由公司向罗氏提供其维莫非尼片产品的市场推广服务，合作期至 2024 年底；罗氏基于维莫非尼片在中国大陆地区的销售额及其对应的固定费率向公司支付推广服务费。

2024 年底公司与罗氏的推广业务合作到期后，公司出于自有妥拉美替尼产品已获批上市，工作重心转移至自有产品推广销售等方面考虑，未再与其续期。

因此，公司推广服务业务至 2024 年底终止。

公司与罗氏建立上述业务合作的主要考虑因素如下：

1、公司专注于 MAPK 信号通路中 RAS、RAF、MEK、ERK 等靶点的靶向药物研发，其中首款产品妥拉美替尼胶囊为 MEK 抑制剂，而罗氏的维莫非尼片为 BRAF 抑制剂；并且，公司亦在推进妥拉美替尼胶囊与维莫非尼片联合用药治疗结直肠癌、非小细胞肺癌等多个适应症的临床试验；因此，公司对于维莫非尼片的药品特性、市场前景等较为熟悉；同时，罗氏对于公司的专业能力亦较为认可，公司与罗氏具有天然的合作基础；

2、公司的妥拉美替尼胶囊与罗氏的维莫非尼片均为黑色素瘤治疗药物，对应的医院终端销售科室基本重合；公司基于维莫非尼片的推广业务可提前建立和锻炼商业化团队，为后续妥拉美替尼胶囊上市后销售积累药品商业化销售渠道以及市场推广经验；

3、罗氏作为成熟的国际化大型药企，公司在与其合作的过程中，可参考借鉴其相关经验，有利于公司业务体系和管理架构的建设和完善，促进公司由药品研发企业向全产业链药企转型。

（二）市场推广服务协议的主要条款、双方权利义务约定情况、定价及费用结算方式

公司与罗氏签订的维莫非尼片推广服务协议主要条款如下：

1、委托关系

在协议期限内，公司独家为罗氏提供维莫非尼片（商品名：佐博伏）在中国大陆地区的销售推广服务。公司不得在上述区域内为任何第三方推广任何竞争产品，罗氏不得指定任何第三方在上述区域内推广维莫非尼片产品。

2、协议期限

合同签署日为 2021 年 7 月，有效期至 2024 年 12 月 31 日。

3、最低年度销售量要求

单位：盒	2021（8-12月）	2022	2023	2024
佐博伏®（240mg*56）	3,667	7,200	5,600	8,000

如果产品实现的销售数量未能达到上述各年度最低销售数量，公司将无权获得当年的推广服务费。

4、定价及费用结算方式

推广服务费用=罗氏 DDI 系统确认的实际销售数量×产品基础价格或调整后的价格×服务费率×（1+6%增值税）

（三）推广业务是否存在外包情况，发行人实际承担推广服务的具体内容、频次，推广活动的合规性

公司自建专业学术推广团队从事罗氏维莫非尼片产品的市场推广，不存在外包给其他推广服务商的情况。

公司主要通过自行举办学术会议、拜访医院相关科室、赞助学术活动、在专业媒体平台投放非广告性质的专题文稿等方式介绍维莫非尼片的临床研究数据、产品适应症等产品信息，进行维莫非尼片的市场推广。其中，科室拜访、文章投放等推广活动较为零散，2022 年至 2024 年学术会议的开展频次分别为 220 次、7 次及 0 次。

2023 年，公司举办学术会议次数较少，主要系因公司基于 2022 年推广服务业务仍未形成毛利的实际情况，以控制相关业务成本为导向调整推广活动开展策略：尽量压缩会议预算规划，主要通过科室拜访过程中的口头和书面材料宣介等低成本方式开展推广活动。2024 年，公司未再针对维莫非尼片推广举办学术会议。公司推广活动开展情况变化与相关业务成本变动相对应，具有合理性。

公司针对维莫非尼片推广举办的学术会议、拜访、学术活动赞助、媒体文稿投放等推广活动均基于学术推广目的，具有合规性。

（四）毛利率为负的原因，收入成本费用是否跨期或者归集不准确

1、公司推广服务业务毛利率为负的原因

2022 年至 2024 年，公司推广服务业务毛利率分别为-288.24%、-5.38%、1.06%。公司于 2021 年至 2023 年开展相关业务毛利率持续为负，主要系因相关销售人员薪酬以及推广活动开展费用等成本高于其产生的相应收入。尤其是 2022 年及以前，由于当时尚处于维莫非尼的市场开拓期，需大量投入进行持续的市场教育及

渗透拓展；同时公司亦处于药品商业化团队及体系建设的探索期，初期组建的销售团队核心人员主要来源于大型跨国药企，拥有多年的药品销售经验和大型跨国药企工作背景，且职级相对较高，因此相关人员薪酬成本较高，导致报告期内2022年推广服务业务亏损规模较大。2023年以后，公司基于推广服务业务实际运行以及绩效情况，着力压降推广服务业务成本，一方面缩减销售团队人员规模，且保留人员以中基层人员为主，销售人员薪酬成本显著下降；另一方面调整推广活动开展策略，以拜访推介等小型推广活动为主，逐步减少学术会议等大型推广活动的开展频次，相关直接费用成本亦有明显降低，从而实现2023年推广服务业务亏损规模明显减小，并于2024年实现小额盈利。

公司开展推广服务业务主要基于罗氏维莫非尼片与公司妥拉美替尼胶囊的目标适应症存在一定重合，且公司正在开展两种药物联用治疗多个适应症的相关研发项目，具有较好的协同合作基础，同时公司亦可借助此业务培育销售团队、建立销售合规体系、积累商业化经验等考虑，亦并非完全出于盈利导向。

综上，报告期内，公司推广服务业务负毛利的情况具有真实合理的商业背景。

2、公司收入成本费用不存在跨期或者归集不准确的情形

公司自2024年上半年妥拉美替尼胶囊产品开始销售后产生相应销售费用，此前销售团队及其开展的推广活动均主要与罗氏维莫非尼片的推广服务业务相关，相关人员薪酬及推广活动费用等支出均计入推广服务业务成本。公司自有妥拉美替尼产品获批开始上市销售后，自有产品推广对应的销售费用与罗氏维莫非尼片推广对应的推广服务成本亦能够有效区分以及分别核算，不存在混同或归集不准确的情形。

公司推广服务业务产生的相关收入以及支付销售人员薪酬和开展推广活动形成的相关成本费用，均按照权责发生制原则确认在相应期间，不存在跨期的情形。

五、说明妥拉美替尼与佐博伏联合用药研发项目与上述推广服务合作的关系，是否为一揽子交易，独家推广权终止对发行人收入及在研药物商业化的影响，发行人仿制佐博伏的商业行为是否涉及潜在商业纠纷，佐博伏仿制药项目的进展情况及预计获批时间

（一）妥拉美替尼与佐博伏联合用药研发项目与上述推广服务合作的关系，是否为一揽子交易

妥拉美替尼胶囊与维莫非尼片联合用药治疗结直肠癌、非小细胞肺癌等适应症系公司独立自主开展的研发项目，未与罗氏进行合作，亦不存在与推广服务合作业务挂钩的情况；相关临床试验所使用的维莫非尼片系公司按照市场价格从国药控股独立采购，并非由罗氏直接向公司提供。自公司联合用药临床试验项目于2018年开始后，公司即通过国药控股采购罗氏维莫非尼作为临床试验用药，而公司同罗氏的推广服务合作系自2021年开始。联合用药研发项目与推广服务合作系独立事项，互不影响，并非一揽子交易。

（二）独家推广权终止对发行人收入及在研药物商业化的影响

公司妥拉美替尼胶囊产品已形成稳定销售，且相关收入规模远超推广服务收入规模。随着公司产品市场推广拓展的持续推进，公司产品销售规模将逐步放量。推广服务收入缺失对于公司收入的影响相对较小。

公司妥拉美替尼胶囊产品与罗氏维莫非尼片产品虽然均为黑色素瘤治疗药物，但获批适应症不同：妥拉美替尼胶囊已获批适应症为NRAS突变黑色素瘤，维莫非尼片已获批适应症BRAF突变黑色素瘤，现阶段二者不存在直接竞争。此外，公司目前正在开展妥拉美替尼胶囊与维莫非尼片联合用药治疗BRAF突变黑色素瘤的研发项目，基于现有临床数据，二者联用的治疗效果优于维莫非尼片单药，后续联合用药的市场前景良好。因此，即使公司与罗氏推广服务业务合作终止，对于公司收入和在研管线商业化亦不存在显著不利影响。

（三）发行人仿制佐博伏的商业行为是否涉及潜在商业纠纷，佐博伏仿制药项目的进展情况及预计获批时间

佐博伏原料药专利于2026年到期，公司与罗氏合作2024年12月31日亦已到期，仿制药的研发不涉及潜在商业纠纷。

公司维莫非尼仿制药项目已于 2025 年 8 月进入 BE 试验阶段，预计 2028 年上半年获批上市。

六、中介机构核查情况

（一）核查上述事项并发表明确意见

1、核查程序

针对上述事项，保荐机构、申报会计师执行的主要核查程序如下：

（1）查阅公司与国药分销、国药福州、国药福建签订的购销协议，与国药控股签订的销售合作协议，与罗氏（上海）医药贸易有限公司签订的推广服务协议，与上海宸汐健康科技有限公司签订的福利购药项目合作协议等；

（2）查阅公司妥拉美替尼产品全国总经销招标遴选的相关材料；

（3）对收入进行细节测试，检查其合同、订单、发货单/结算单、物流单、签收单（随货同行单）、发票、回款等资料；检查公司与国药控股及其下属公司、与国药控股的结算方式及相关会计处理，关注是否存在收支相抵的情况；

（4）对国药控股、国药分销、国药福州、国药福建、罗氏进行函证，确认相关业务交易金额等；

（5）实地走访国药控股、国药分销、国药福州、罗氏（上海）医药贸易有限公司等，了解相关业务合作背景、交易情况、退换货、信用政策、付款方式、下游客户情况、产品进销存情况等；

（6）取得国药分销、国药福州、国药福建确认的进销存数据；

（7）访谈公司管理层人员，了解公司销售模式以及商业背景，与国药控股及其下属公司的合作情况、定价机制、结算模式，与罗氏推广服务合作的背景以及业务开展情况等；

（8）获取公司与推广服务相关的推广活动支出明细表，了解服务内容评价推广服务的合规性；了解推广服务成本归集方法，并对收入、成本进行截止测试，关注是否存在跨期事项。

2、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

（1）公司妥拉美替尼产品采用经销模式，并选定国药控股下属企业作为总经销商具有商业合理性，符合行业惯例；药品推广由公司主导负责，公司对国药控股不存在重大依赖；

（2）公司对福利购药项目的相关会计处理以及妥拉美替尼销售收入确认时点符合《企业会计准则》相关规定；

（3）公司向国药控股及其下属企业采购、销售的具体合作主体以及交易内容均存在区别，二者系根据市场化原则独立开展的购销业务，具有合理的商业背景，定价具有公允性；相关货款分别按照相应购销合同约定独立结算，不存在收支相抵的情况；销售和采购分别进行收入及费用的独立核算，相关会计处理合规；

（4）公司与罗氏合作的推广服务业务不存在外包情况，实际承担开展的推广服务活动具有合规性，毛利率为负具有真实合理的商业背景，收入成本费用不存在跨期或者归集不准确的情况；

（5）妥拉美替尼与佐博伏联合用药研发项目与上述推广服务业务系独立事项，互不影响，并非一揽子交易；独家推广权终止对公司收入及在研药物商业化不存在显著不利影响；公司仿制佐博伏的商业行为不涉及潜在商业纠纷。

（二）按照《适用指引第 2 号》2-15 经销模式的相关要求进行核查，并提交专项核查报告

保荐机构、申报会计师已按照《北京证券交易所向不特定合格投资者公开发行股票并上市业务规则适用指引第 2 号》2-15 经销模式的相关要求进行核查，并出具专项核查报告。

问题 10.市场推广模式及销售费用真实完整性

根据申请文件：（1）报告期内，发行人销售费用分别为 0 万元、0 万元、1,498.34 万元、1,371.33 万元。（2）发行人销售费用以销售人员薪酬为主，此外还包括公司医保申报服务费、销售团队的差旅费、宣传费、会议费以及向第三

方专业推广服务商支付的市场推广费等,其中 2024 年及 2025 年上半年市场推广费金额分别为 119 万元、159.95 万元。(3) 报告期各期,发行人月均销售人员数量分别为 14 人、6 人、21 人、36 人,2022 年及 2023 年销售人员主要开展维莫非尼片推广服务业务,相关人员薪酬计入推广业务成本。

请发行人:(1) 说明报告期各期销售人员人数、薪资情况,与同行业可比公司销售人员规模、人均工资比较情况及差异原因;结合销售人员类型、薪酬、奖金、分红计提发放标准等,说明销售人员数量及平均薪酬变动原因及合理性,目前销售人员平均薪酬较高的商业合理性。(2) 说明销售人员从事的具体市场推广活动情况,公司的相关内控制度情况,销售人员从事各类推广活动所需留存的具体单据、审批流程、报告期内的实际执行情况,销售人员差旅报销是否有真实销售业务支持,发票是否验真等。(3) 说明报告期内与推广服务商合作的主要内容及模式,各期推广活动的开展次数、单次金额、活动区域等,同类活动不同推广服务商的价格差异情况,交易的公允性,推广服务商的具体情况,推广服务活动开展的合规性。(4) 说明销售人员是否同时为罗氏的佐博伏及发行人的妥拉美替尼从事营销活动,销售费用与市场推广业务成本的划分依据,是否存在销售费用与市场推广业务成本混同的情形。(5) 说明销售费用中宣传费、平台服务费、医保申报服务费的具体内容,主要交易对手方是否为关联方、定价依据和结算方式,相关服务的合规性及真实性。(6) 说明市场推广活动的相关内控建立健全情况,相关内部控制是否能够有效防范商业贿赂等相关风险。

请保荐机构、申报会计师:(1) 核查上述事项,并发表明确意见。(2) 说明对发行人销售人员资金流水核查的具体执行情况,结合销售人员资金流向,说明销售人员开展市场推广活动是否合规,是否存在代垫成本费用等情况。(3) 说明对市场推广活动相关费用的真实完整性、流向合规性、相关内控的健全有效性采取的核查程序、覆盖范围、取得的核查证据及核查结论。如对销售人员费用报销依据、对学术会议等各类市场推广活动实际开展情况及费用确认依据等的核查情况,是否已穿透核查至相关会议实际开展的活动照片、签字记录等过程资料,是否对各类费用的支付对象进行访谈、函证等。

回复:

一、说明报告期各期销售人员人数、薪资情况，与同行业可比公司销售人员规模、人均工资比较情况及差异原因；结合销售人员类型、薪酬、奖金、分红计提发放标准等，说明销售人员数量及平均薪酬变动原因及合理性，目前销售人员平均薪酬较高的商业合理性

(一) 说明报告期各期销售人员人数、薪资情况，与同行业可比公司销售人员规模、人均工资比较情况及差异原因

报告期各期，公司月均销售人员数量以及截至期中的构成情况（鉴于年底人员流动性较大，期中人员情况可更好地体现当期日常状态）具体如下：

销售人员数量	2025 年度	2024 年度	2023 年度
当年月均人数	39	21	6
期中销售人员结构	2025 年 6 月 30 日	2024 年 6 月 30 日	2023 年 6 月 30 日
市场部	4	3	-
销售部	31	17	4
商务部	2	1	-
招商部	1	2	-
合计	38	23	4

注：为计算平均薪酬，上述人员数量系包含劳务派遣在内的人员总数。

报告期内，公司销售人员平均薪酬情况如下：

销售人员	2025 年度	2024 年	2023 年度
薪酬总额（万元）	1,579.39	1,075.63	213.51
当年月均人数（人）	39	21	6
人均年薪（万元）	40.50	51.22	35.59

注：人均年薪=销售人员薪酬总额/当年月均人数

公司销售人员平均薪酬水平与行业整体水平不存在显著差异，具有合理性。同行业可比上市公司 2025 年度销售人员平均薪酬情况具体如下：

证券代码	公司简称	2025 年度销售费用中薪酬金额（万元）	截至 2025 年底销售人员数量（人）	人均年薪（万元）
688578.SH	艾力斯	73,751.45	1,516	48.65
688192.SH	迪哲医药	32,723.89	591	55.37
688266.SH	泽璟制药	14,963.11	407	36.76
688382.SH	益方生物	不适用	不适用	不适用
688197.SH	首药控股	不适用	不适用	不适用

证券代码	公司简称	2025 年度销售费用中薪酬金额（万元）	截至 2025 年底销售人员数量（人）	人均年薪（万元）
688176.SH	亚虹医药	9,519.85	251	37.93

（二）结合销售人员类型、薪酬、奖金、分红计提发放标准等，说明销售人员数量及平均薪酬变动原因及合理性，目前销售人员平均薪酬较高的商业合理性

公司销售人员主要由销售总监、销售经理及销售代表组成。销售人员薪酬包括固定薪酬和绩效薪酬两部分，其中绩效薪酬的考核指标，主要为学术知识传播开展效果以及市场调研成果等。报告期内，公司按照实际绩效考核情况向销售人员计提或发放相应薪酬，销售人员实际薪酬水平与公司薪酬制度具有匹配性。

序号	分类	主要项目	说明
1	固定薪酬	基本工资	参考当地工资水平设置，通过员工出勤情况进行考核
		补贴	主要为业务开展所必要的通讯费及市内交通费的补贴，根据岗位级别不同确定发放金额
2	绩效薪酬		每季度根据当季度学术知识传播开展效果以及市场调研成果等情况综合评定后确定发放金额

公司在开展维莫非尼片推广服务业务之初组建的销售团队核心人员主要来源于大型跨国药企，拥有多年的药品销售经验和大型跨国药企工作背景，且职级相对较高，因此人均薪酬水平较高。2023 年，公司基于推广服务业务实际运行情况，大幅压降推广服务业务成本，缩减销售团队人员规模，保留人员以中基层人员为主，因此销售人员数量以及人均薪酬相对较低。2024 年开始，公司为妥拉美替尼上市后销售重新组建商业化团队，销售人员数量回升，同时重新招聘部分管理人员，人均薪酬亦有所提高。2025 年，公司持续扩充销售团队，新招聘中基层销售人员数量较多，人均薪酬有所回落。

综上，公司销售人员数量变动与公司经营策略匹配，平均薪酬水平与行业整体水平不存在显著差异。

二、说明销售人员从事的具体市场推广活动情况，公司的相关内控制度情况，销售人员从事各类推广活动所需留存的具体单据、审批流程、报告期内的实际执行情况，销售人员差旅报销是否有真实销售业务支持，发票是否验真等

（一）销售人员从事的具体市场推广活动情况

公司销售人员从事的具体市场推广活动主要包括举办学术会议、拜访医院相

关科室、赞助学术活动等形式，具体如下：

1、举办学术会议

公司自行组织各类学术会议进行产品推介，会议形式包括区域性学术交流会、城市级学术会议、科室级医学小会等，通过学术会议介绍公司产品的临床优势及相关数据、纳入诊疗指南及医保目录的相关情况、常见不良反应及处置经验等方面信息，提高公司产品的市场认知度。

2、临床学术拜访

公司销售人员拜访产品临床应用相关的医院科室，介绍药品特性和临床用药经验，并通过一对一方式解答临床医生重点关注问题，了解医生用药习惯，获取医生用药反馈等，进一步加强临床医生对于公司产品的认知。

3、学术活动赞助

赞助区域性或全国性肿瘤学会等组织举办的相关学术活动，获得活动冠名权、会议发言机会或会场展台等，从而利用学术活动机会渠道，加强公司产品的认可度。

4、推广服务商管理与支持

公司针对自营团队尚未能覆盖的部分市场区域，通过委托第三方推广服务商开展相应市场推广活动的方式进行市场拓展。公司销售人员负责推广服务商的遴选及日常管理，并根据推广活动需求提供相关学术支持和产品资料。

（二）公司的相关内控制度情况，销售人员从事各类推广活动所需留存的具体单据、审批流程、报告期内的实际执行情况

上述公司销售人员从事的各类市场推广活动形成的相应费用类型主要为职工薪酬、会议费、招待费、差旅费、宣传费等。公司制定了《销售管理制度》《药品推广管理制度》《药品推广管理制度实施细则》等内控制度，对相关费用报销和支付进行了制度化和规范化约定，除职工薪酬外的各类费用所需具体单据、审批流程如下：

费用类型		主要对应推广活动	需留存的具体单据	审批流程
会议费	自办会议	公司自行组织举办的各类学术会议	1) 会议申请单（包含会议通知/邀请、议程安排及其他会议资料、参会人员	1) 事前审批：根据人员规模及预算金额等，由公司董事

费用类型	主要对应推广活动	需留存的具体单据	审批流程
		名单、预算费用明细、合同或协议（如有）等事前审批相关信息）； 2）会议举行证明（包括签到表、会议现场照片、会议纪要（如有）等）； 3）费用审批单（包含费用明细，并附相关发票、上述会议举行证明等）。	长或部门负责人审批； 2）报销付款审批：由部门负责人、合规部门、财务人员、财务部负责人、总经理（大额适用）审批。
	三方赞助	公司赞助的学术活动 1）活动申请单（包含会议通知/邀请、议程安排及其他会议资料、拟签署的合同或协议等事前审批相关信息）； 2）活动履行证明（包括体现冠名或其他赞助权益的相关物料或现场照片等）； 3）费用审批单（附相关合同或协议正式签署版、上述活动履行证明等）。	
差旅费	举办或参与学术会议、临床学术拜访	1）出差流程（需写明出差时间、事由、地点等）； 2）差旅费用审批单（包含费用明细，并附相应车票/行程单/发票等，关联上述出差流程）。	1）出差审批：由部门负责人审批； 2）报销付款审批：由部门负责人、合规部门、财务人员、财务部负责人、总经理（大额适用）审批。
招待费	临床学术拜访	1）招待费用申请单（需写明招待时间、对象、人数、事由、陪同人员、费用预算等）； 2）招待费用审批单（附相应发票、水单或小票、支付记录等，关联上述招待费用申请单）。	1）事前申请：由部门负责人、财务人员、财务部负责人、总经理（大额适用）审批； 2）报销付款审批：由部门负责人、合规部门、财务人员、财务部负责人、总经理（大额适用）审批。
宣传费	媒体文稿投放、宣传物料制作等	1）费用审批单； 2）相关合同或协议（如有）； 3）发票； 4）推广成果交付资料。	由部门负责人、合规部门、财务人员、财务部负责人、总经理（大额适用）审批。

报告期内，公司严格按照相关内控制度的规定要求，针对销售人员从事各类推广活动发生的各类型费用，履行相应的审批程序，并审核相应支持性单据，相关制度在报告期内得到较为有效的执行。

（三）销售人员差旅报销是否有真实销售业务支持，发票是否验真等

公司销售人员差旅报销主要发生于销售人员外出开展会议组织举办、学术拜访、参与行业活动等场景，均有真实销售业务支持。公司《差旅费报销管理制度》等内控制度明确了差旅费用的报销标准以及报销单据的填报和审批要求。销售人员差旅报销均需履行事前申请，并在费用报销审批单附上与出差申请一致的附件资料，包括与出差申请行程相符的车票或行程单等交通费用凭证、酒店水单和相应金额一致的发票等住宿费用凭据，按照相关制度要求履行审批程序。

公司销售人员差旅报销相关的发票、车票、行程单等凭证均是税务局或国家相关部门监制的合法原始凭证。公司财务部门基于销售人员开展业务活动的具体情况对相关凭证进行审核，对于不真实、不合法的原始凭证不予受理；对于违反国家相关规定和公司财务制度的支出拒绝报销；对于销售人员报销的发票，2025年9月之前，财务人员随机抽样登录国家税务总局等相关网站进行验真；自2025年9月开始，公司完善报销系统后，系统会自动将每张报销发票进行验真。

三、说明报告期内与推广服务商合作的主要内容及模式，各期推广活动的开展次数、单次金额、活动区域等，同类活动不同推广服务商的价格差异情况，交易的公允性，推广服务商的具体情况，推广服务活动开展的合规性

（一）报告期内与推广服务商合作的主要内容及模式

公司针对自营团队尚未能覆盖的部分市场区域，通过委托第三方推广服务商开展相应市场推广活动的方式进行市场拓展。公司营销部门商务团队负责推广服务商的遴选并基于相关区域的市场拓展效果进行推广服务商的考核，与符合条件的推广服务商签署年度产品推广合作协议，就推广区域、推广形式、费用标准等进行约定。

报告期内，公司合作推广服务商开展的市场推广活动具体形式包括举办学术会议、进行学术拜访、开展市场调研和信息收集、销售终端渠道建设及维护等。推广服务商自主开展市场推广活动，公司可根据推广服务商推广活动需求提供相关学术支持和产品资料等。

推广服务商原则上每月向公司提供市场推广活动的开展明细以及相应证明性材料，并按照产品推广合作协议约定的标准与公司结算相应费用。

（二）各期推广活动的开展次数、单次金额、活动区域等，同类活动不同推广服务商的价格差异情况，交易的公允性

1、各期推广活动的开展次数、单次金额、活动区域等

公司妥拉美替尼产品于2024年3月获批上市，公司自2024年度开始产生销售费用。2024年度和2025年度，公司向推广服务商支付的推广服务费发生金额相对较小，分别为119.00万元和290.63万元，占销售费用总金额的比例分别为7.94%和10.29%。公司合作推广服务商开展的各类推广活动次数、单次金额具体

如下：

推广活动类型		2025 年度			2024 年度		
		开展频次	费用金额 (万元)	平均单价	开展频次	费用金额 (万元)	平均单价
学术会议	城市/区域会	2 场	12.20	6.10 万元/场	-	-	-
	医院/学术沙龙会	2 场	6.50	3.25 万元/场	-	-	-
	科室会	178 场	201.54	1.13 万元/场	89 场	89.78	1.01 万元/场
学术拜访		902 次	49.69	550.87 元/次	146 次	8.13	556.85 元/次
市场调研和信息收集	市场调研报告	2 份	8.00	4.00 万元/份	4 份	16.12	4.03 万元/份
	医生用药习惯及临床反馈问卷	60 条	1.70	283.33 元/条	195 条	4.97	254.87 元/条
终端建设及维护		4 家	11.00	2.75 万元/家	-	-	-

报告期内，随着公司产品获批上市后销售规模持续放量，公司合作推广服务商开展推广活动频次相应有所增加，各年度不同推广活动平均结算费用单价基本保持稳定。

公司合作推广服务商开展市场推广活动的区域系公司自营团队尚未能覆盖的市场区域，主要集中在陕西、湖南、广西、安徽、甘肃等省份。

2、同类活动不同推广服务商的价格差异情况，交易的公允性

报告期内，公司与不同推广服务商签订产品推广合作协议约定的参考费用标准相同，同类活动不同推广服务商的结算价格基本一致，具体如下：

推广活动类型		参考费用标准
学术会议	城市/区域会（50-100 人）	北上广深：2,000 元/人； 省会城市：1,500 元/人； 其他城市：1,000 元/人
	医院/学术沙龙会（20-50 人）	北上广深：1,500 元/人； 省会城市：1,200 元/人； 其他城市：1,000 元/人
	科室会（5-20 人）	北上广深：1,000 元/人； 省会城市：800 元/人； 其他城市：500 元/人
学术拜访		北上广深：700 元/次； 省会城市：600 元/次； 其他城市：500 元/次
市场调研和信息收集	市场调研报告	区县级：0.5-1 万元/次； 地市级：1-3 万元/次； 省级：3-5 万元/次 （基于报告实际工作量结算）
	医生用药习惯及临床反馈问卷	200-300 元/份

推广活动类型		参考费用标准
终端建设及维护	医疗机构终端开发	三级医院：1.5-3.5 万元/家 二级医院：0.8-1.2 万元/家 社区基层及其他：0.3-0.6 万元/家
	医疗机构终端维护	三级医院：0.36-0.72 万元/家 二级医院：0.12-0.36 万元/家 社区基层及其他：0.04-0.12 万元/家

如上所示，公司基于推广活动类型、开展城市、活动规模、服务对象体量等因素与推广服务商商定各类推广活动的费用标准，与推广活动的实际开展难度及成本相匹配，定价具有公允性。

（三）推广服务商的具体情况

报告期各期，公司支付市场推广费金额前五大的推广服务商基本情况具体如下：

单位：万元

公司名称	成立日期	注册地址	注册资本	法定代表人	主要负责市场区域	市场推广业务金额	
						2025 年度	2024 年度
陕西柏融医药科技有限公司	2023-12-26	陕西省西安市高新区丈八一路 1 号汇鑫中心-A 座 1403 室 Q0336	100.00	苏彤	陕西省	75.00	14.43
湖南浩茵生物科技有限公司	2022-02-11	湖南省长沙市天心区芙蓉南路三段 29 号中信凯旋蓝岸花园 13 栋 201-02 室	200.00	刘琼	湖南省	66.70	15.02
广西鸿展商务服务有限公司	2024-03-01	南宁市青秀区双拥路 36-1 号绿城画卷 A 座 16 层 A1706 号房	20.00	韦艳秋	广西省	51.79	10.15
安徽俊义医疗管理咨询有限公司	2017-02-22	合肥市包河经济开发区上海路 3 号安徽华源盛铭药业有限公司院内 405 室	100.00	李来治	安徽省	40.12	8.77
甘肃诺海医药信息科技有限公司	2018-10-31	甘肃省兰州市城关区白银路街道庆阳路 161 号民安大厦 B 塔 23 楼 2311 室	200.00	田焯	甘肃省	19.90	0.42
烟台腾志企业咨询服务有限公司	2022-05-12	山东省烟台市芝罘区南大街 9 号金都大厦 1008 室	30.00	孙维波	山东省	-	31.70

上述推广服务商均为其所在区域内专业从事药品市场推广的公司，其人员团队具有较为丰富的渠道资源和行业经验，具备相应的推广服务能力。上述推广服务商与公司均不存在关联关系。

（四）推广服务活动开展的合规性

公司制定了《推广服务商推广行为准则》，对推广服务商开展市场推广活动的合规要求、反商业贿赂事项、违约责任等进行了明确规定。公司与推广服务商

签订的《产品推广合作协议》均包含反商业贿赂条款，并将上述《推广服务商推广行为准则》作为协议附件由推广服务商进行明确承诺确认。

公司与推广服务商结算市场推广服务费用时，均会审核推广服务商出具的相关推广活动开展成果性文件（如活动照片、签到表、打卡定位、调研报告等），验证活动真实性、材料齐备性后，按照协议约定的价格标准支付相应费用。公司向推广服务商支付的市场推广服务费用均有真实商业背景支撑。

四、说明销售人员是否同时为罗氏的佐博伏及发行人的妥拉美替尼从事营销活动，销售费用与市场推广业务成本的划分依据，是否存在销售费用与市场推广业务成本混同的情形

公司市场推广活动涉及的支出类型主要包括人员薪酬、差旅费、学术会议等推广活动费用、折旧及摊销等，其在销售费用与其他业务成本的划分方式如下：

1、人员薪酬

2024年3月公司妥拉美替尼胶囊产品获批之前，销售团队及其开展的推广活动均主要与罗氏维莫非尼片的推广服务业务相关，相关人员薪酬及推广活动费用等支出均计入推广服务业务成本，不涉及销售费用与市场推广业务成本的划分。

2024年3月公司妥拉美替尼胶囊产品获批后，公司销售团队人员薪酬根据其填报的工时信息在妥拉美替尼胶囊推广产生的销售费用和维莫非尼片推广产生的业务成本之间进行分摊。公司根据员工填报的工时能够对销售人员从事不同产品推广活动的工时信息进行有效区分。

2、推广活动费用

公司举办学术会议、赞助学术活动、投放宣介文稿等推广活动开展产生的直接费用，能够较为明确的对应到具体推广产品，从而划分计入销售费用或推广服务业务成本。

3、差旅费

2024年公司妥拉美替尼胶囊产品获批上市销售后，公司销售团队差旅活动均以自有产品推广为主，相关差旅费用全部计入销售费用。2024年存在计入推广服务业务成本的少量差旅费均为公司自有产品获批上市前以罗氏产品推广为

主的相关差旅费用。

4、折旧及摊销

公司销售部门相关固定资产、租赁场所等产生的折旧及摊销亦按照销售人员工时信息分摊至销售费用或推广服务业务成本。

综上，公司销售费用与市场推广业务成本能够按照上述方式进行有效划分及核算，不存在销售费用与市场推广业务成本混同的情形。

五、说明销售费用中宣传费、平台服务费、医保申报服务费的具体内容，主要交易对手方是否为关联方、定价依据和结算方式，相关服务的合规性及真实性

（一）宣传费

2024年及2025年，公司销售费用中的宣传费分别为32.65万元及64.26万元，系公司向第三方服务商支付的宣传费及宣传册等推广物料的零星报销。

公司与该等服务商均不存在关联关系，上述宣传费对应的主要交易对方具体如下：

年度	序号	交易对方名称	宣传内容	金额（万元）
2025年	1	浙江交通旅游传媒有限公司	市场推广物料制作及宣发	42.45
	2	上海梅斯医药科技有限公司	市场推广物料制作及宣发	17.27
	3	观澜网络（杭州）有限公司	市场推广物料制作及宣发	4.54
	合计			64.26
2024年	1	上海梅斯医药科技有限公司	市场推广物料制作及宣发	27.37
	2	北京英诺英沃广告有限公司	市场推广物料制作及宣发	4.72
	3	其他零星报销	宣传册等推广物料报销	0.56
	合计			32.65

公司严格遵守《采购管理制度》与第三方服务商签署服务协议。根据公司与服务商签订的服务协议，服务商在市场推广物料制作及宣发完成后，向公司提供相应的宣发物料及宣传活动开展的相关证明材料，并经公司审核确认后，向公司开具发票，公司与其结算费用，相关服务具备合规性及真实性。

（二）平台服务费

2024 年及 2025 年，公司销售费用中的平台服务费分别为 19.01 万元及 14.15 万元，系公司向第三方服务商支付的平台的运营和管理费用。

公司与该等服务商均不存在关联关系，上述平台服务费对应的主要交易对方具体如下：

年度	序号	交易对方名称	平台服务内容	金额（万元）
2025 年	1	上海宸汐健康科技有限公司	福利购药活动平台	7.32
	2	江苏医百聚智科技有限公司	营销管理平台	5.87
	3	阿里健康科技（中国）有限公司	码上放心平台	0.68
	合计			13.87
2024 年	1	上海宸汐健康科技有限公司	福利购药活动平台	12.75
	2	南京易联智信信息技术有限公司	易联招采网	5.64
	3	阿里健康科技（中国）有限公司	码上放心平台	0.62
	合计			19.01

公司严格遵守《采购管理制度》与第三方服务商签署服务协议。根据公司与服务商签订的服务协议，服务商向公司提供平台账号、平台活动实施进度报告等，并经公司审核确认后，向公司开具发票，公司与其结算费用，相关服务具备合规性及真实性。

（三）医保申报服务费

2024 年，公司销售费用中的医保申报服务费 121.89 万元，均为公司向艾昆纬企业管理咨询（上海）有限公司支付的医保准入申报相关评审沟通材料制作和咨询服务费用。

2024 年 11 月，国家医保局、人力资源社会保障部印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2024 年）》，妥拉美替尼胶囊进入《2024 年药品目录》，自 2025 年 1 月 1 日起纳入医保支付范围，且公司其他管线尚处研发阶段，故 2025 年未发生医保申报服务费。

医保准入申报过程中，公司需递交药物经济学研究报告（包括药品成本效果模型测算分析、对于医保预算影响测算分析等）、药品价值证据材料（需充分证明阐述公司产品在安全性、有效性、经济性、创新性、公平性等方面的临床价值，并基于参照药以及现有治疗方法进行定量评估）等评审沟通材料，并提前制定谈

判定价策略。艾昆纬（IQVIA）系医药行业知名的大型跨国咨询机构，具有较为丰富的医保准入咨询服务经验，可提供覆盖医保准入申报和谈判阶段的全流程材料制作和咨询服务。因此，公司聘请其协助准备上述医保准入申报所需的相关文件材料，并提供医保谈判价格分析和策略建议、模拟谈判演练等服务。

公司与艾昆纬企业管理咨询（上海）有限公司不存在关联关系。其主要收费项目具体如下：

服务项目	关键任务	金额（万元）
成本效果研究（CEA）	文献回顾及案头研究	42.63
	成本效果分析模型搭建（Excel）	
	临床医生访谈问卷及提纲设计、访谈开展	
	撰写成本效果分析报告（Word 及 PPT）	
	潜在参照药的差异化特征及价值优势对比	
预算影响分析（BIA）	预算影响分析模型搭建（Excel）	23.85
	访谈问卷设计、临床专家访谈	
	撰写预算影响分析报告（Word 及 PPT）	
专家研讨会	组织开展专家研讨会（约 3 小时）	18.79
医保价值证据材料	医保申报网申完整信息填写	16.62
	医保申报摘要 PPT	
	谈判报送材料的药品自评报告以及其他完整内容	
医保专家 1 对 1 咨询	药学/药经/医保等核心专家 1 对 1 咨询	20.00
医保谈判咨询	医保谈判价格分析和策略建议	-
	模拟谈判演练	
合计		121.89

公司严格遵守《采购管理制度》与第三方服务商签署服务协议。根据公司与服务商签订的服务协议，服务商向公司提供成本效果分析模型、研究报告等，并经公司审核确认后，向公司开具发票，公司与其结算费用，相关服务具备合规性及真实性。

六、说明市场推广活动的相关内控建立健全情况，相关内部控制是否能够有效防范商业贿赂等相关风险

公司制定了《员工行为准则》《反腐败及反贿赂管理制度》《推广服务商推广行为准则》等一系列制度，明确了公司反商业贿赂的要求，对腐败和贿赂行为

零容忍，严格禁止公司任何董事、高管、监事、员工、商业伙伴或其他任何代表公司开展商业行为的个人或实体在与公司有关的商业活动中，直接或间接地向医疗卫生专业人士、公共部门或私营企业的任何人员提议、承诺、给予、授权给予金钱或其他任何有价物，不当地影响接受方的职责或决策，以获取或保持业务或商业行为中的不当利益。公司要求员工在从事采购、销售等各项工作时，应当严格遵守相关法律法规、准则以及公司内部各项规定，保证交易公平公正。

在销售环节，公司建立了《招商工作管理制度》《药品推广管理制度》《药品推广管理制度实施细则》等制度，规范公司药品销售及推广活动，明确了销售审批流程、CSO 公司的选择标准及行为管理、反商业贿赂要求等。

通过检索中国执行信息公开网、信用中国以及启信慧眼等，公司合作的推广服务商报告期内不存在因违反商业贿赂相关法律、法规而受到行政处罚的情形，亦不存在因商业贿赂行为被立案调查或受到刑事处罚的情形。

综上，公司已建立了完善的市场推广活动相关内控制度，能够有效防范商业贿赂等相关风险。

七、中介机构核查情况

（一）核查上述事项，并发表明确意见

1、核查程序

针对上述事项，保荐机构、申报会计师执行的主要核查程序如下：

（1）获取公司员工花名册及工资薪酬数据，分析销售人员数量及人均薪资变动原因；查阅同行业可比公司人均薪酬情况；

（2）获取公司销售相关的内控制度，并进行测试了解内控执行的有效性，评价公司市场推广活动相关内控的建立健全情况及是否能够有效防范商业贿赂等相关风险；

（3）针对公司销售人员直接从事的市场推广活动以及公司合作推广服务商开展的市场推广活动的核查情况，详见后述“（三）说明对市场推广活动相关费用的真实完整性、流向合规性、相关内控的健全有效性采取的核查程序、覆盖范围、取得的核查证据及核查结论”部分；

(4) 了解公司销售费用和市场推广业务成本的确认依据、核算方法和归集原则，关注其是否存在混同的情形；

(5) 查阅公司销售费用中宣传费、平台服务费以及医保申报服务费的具体合同，了解销售费用确认依据、核算方法和归集原则，抽查销售费用会计凭证；通过启信慧眼等公开渠道查询主要交易对手方的基本情况，检查其与公司及其关联方是否存在关联关系；

(6) 获取销售费用明细表，分析销售费用构成及变动情况；对大额销售费用进行合同查验，获取相关合同/协议、过程性资料或成果交付资料、发票、付款回单等，关注其定价方式是否具有合理性，结算方式是否与合同约定相符、费用发生的真实性、核算准确性。

2、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

(1) 公司销售人员数量及平均薪酬变动原因具有合理性；公司销售人员数量变动与公司经营策略匹配，平均薪酬水平与行业整体水平不存在显著差异；

(2) 针对公司销售人员从事的市场推广活动，公司已建立相关内控制度，并在报告期内有效执行；销售人员从事各类推广活动已按公司相关制度要求进行恰当的审批、相关单据已留存；报告期内公司销售人员差旅报销均有真实销售业务支持，2025年9月之前，财务人员随机抽样登录国家税务总局等相关网站进行发票验真；自2025年9月开始，公司完善报销系统后，系统会自动将每张报销发票进行验真；

(3) 报告期内与推广服务商合作的主要内容及模式包括举办学术会议、进行学术拜访、开展市场调研和信息收集、销售终端渠道建设及维护等；针对公司合作推广服务商开展的市场推广活动的费用标准，与推广活动的实际开展难度及成本相匹配，定价具有公允性；公司已制定《推广服务商推广行为准则》，并在合作协议中与推广服务商约定有反商业贿赂条款约束推广服务活动合规开展；

(4) 公司销售费用与市场推广业务成本能够有效划分及核算，不存在销售费用与市场推广业务成本混同的情形；

(5) 销售费用中宣传费、平台服务费、医保申报服务费的主要交易对手方均为无关联关系的第三方供应商，相关服务具备合规性及真实性；

(6) 公司市场推广活动的相关内控制度健全，能够有效防范商业贿赂等相关风险。

(二) 说明对发行人销售人员资金流水核查的具体执行情况，结合销售人员资金流向，说明销售人员开展市场推广活动是否合规，是否存在代垫成本费用等情况

1、核查范围

保荐机构和申报会计师核查了符合以下标准的在职销售人员：（1）级别为“高级地区经理”及以上；（2）月度薪酬金额超过 3 万元。

保荐机构、申报会计师针对发行人主要在职销售人员资金流水的核查范围为前述人员在报告期内任职期间存续的所有借记银行卡账户。

为确保核查对象资金流水账户的完整性，保荐机构、申报会计师在流水核查中进行了交叉核对，执行的核查程序包括：（1）检查被核查对象的工资卡是否已提供；（2）通过云闪付获取被核查对象的开户清单，核查账户的完整性；（3）检查被核查对象已提供银行流水中交易对手方为自身的账户，从而识别是否存在遗漏的银行账户；（4）获取由被核查对象出具的关于账户完整性的《承诺函》。

2、核查方式

保荐机构、申报会计师亲自获取了云闪付查询截图或录屏，取得了被核查对象出具的关于账户完整性的《承诺函》，并在亲自控制下通过银行网点、网银 APP 等形式陪同前述人员获取了报告期内银行流水。

综合考虑公司主要销售人员的薪资水平和个人经济实力，保荐机构、申报会计师摘录了金额在 3 万元以上的所有大额流水，包括银行账户信息、交易日期、交易金额、交易对手方、交易摘要及附言等；以及 1 万元以上的存取现交易。

针对达到核查标准的资金流水，保荐机构、申报会计师将流水中的交易对手方与发行人报告期内员工花名册、发行人客户及其主要人员清单、发行人供应商及其主要人员清单、关联方名单等进行了比对，识别异常对手方，同时关注了摘

要附言是否存在异常、大额存取现等情形。并通过访谈相关人员，了解与交易对手关系、交易实质，核查交易对手是否为公司员工、客户、供应商、关联方等，逐笔核实交易原因及背景，必要时补充获取对应的额外支持性证据。

3、核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

报告期内公司销售人员资金流水中与公司之间存在的资金往来，主要系工资薪酬、费用报销；与公司实际控制人之间的资金往来主要系员工持股平台投资款项；部分销售人员存在存取现情形，主要系个人及家庭积蓄或消费、资金周转等；此外，公司销售人员大额资金流水主要系投资理财、保险、个人银行卡间转账、家庭自有资金划转、银行借贷及还款、资金拆借及归还、车房更新及买卖、个人生意经营往来、家庭及个人日常生活开销等事项。

前述公司销售人员开展市场推广活动合规，不存在代公司垫付成本费用等情况。

（三）说明对市场推广活动相关费用的真实完整性、流向合规性、相关内控的健全有效性采取的核查程序、覆盖范围、取得的核查证据及核查结论。如对销售人员费用报销依据、对学术会议等各类市场推广活动开展情况及费用确认依据等的核查情况，是否已穿透核查至相关会议实际开展的活动照片、签字记录等过程资料，是否对各类费用的支付对象进行访谈、函证等

1、核查程序、覆盖范围、取得的核查证据

针对市场推广活动相关费用的真实完整性、流向合规性、相关内控的健全有效性，保荐机构、申报会计师执行的主要核查程序如下：

（1）内部控制核查

查阅公司市场推广活动相关费用的相关内部控制制度文件，具体包括《销售管理制度》《药品推广管理制度》《药品推广管理制度实施细则》《差旅费报销管理制度》《推广服务商推广行为准则》等，关注市场推广活动相关费用的范围、标准、要求单据、审批程序等内部控制规定，并测试相关内部控制运行的有效性。

（2）穿行测试、细节测试和截止性测试（包括费用报销支付依据核查）

取得公司销售人员直接开展以及合作推广服务商开展的市场推广活动台账，抽取费用发生金额较大的凭证，核对相关审批文件、活动成果或活动开展的证明性资料、发票、付款单据等支持性文件，核查确认活动开展和费用发生的真实性、完整性、是否履行审批程序。

基于重要性原则并结合随机抽样方式进行测试，2024年度和2025年度针对市场推广费用抽取测试金额分别为258.20万元和482.50万元，占销售费用（除职工薪酬、折旧及摊销外）总金额的比例分别为40.99%和40.02%；选取资产负债表日前后各1个月的大额费用对各期销售费用进行截止测试，关注是否存在费用跨期的情形。

针对公司自营团队直接开展以及合作推广服务商开展的学术会议等各类市场推广活动实际开展情况及费用确认依据、销售人员差旅费、招待费等费用报销依据，取得的核查证据具体如下：

活动开展主体	形成销售费用类型	市场推广活动	核查具体单据
公司销售人员	会议费	公司自行组织举办的各类学术会议	1) 会议申请单（包含会议通知/邀请、议程安排及其他会议资料、参会人员名单、预算费用明细、合同或协议（如有）等事前审批相关信息）； 2) 会议举行证明（包括签到表、会议现场照片、会议纪要（如有）等）； 3) 费用审批单（包含费用明细，并附相关发票、上述会议举行证明等）。
		公司赞助的学术活动	1) 活动申请单（包含会议通知/邀请、议程安排及其他会议资料、拟签署的合同或协议等事前审批相关信息）； 2) 活动履行证明（包括体现冠名或其他赞助权益的相关物料或现场照片等）； 3) 费用审批单（附相关合同或协议正式签署版、上述活动履行证明等）。
	差旅费	销售人员举办或参与学术会议、临床学术拜访产生的差旅费用	1) 出差流程（需写明出差时间、事由、地点等）； 2) 差旅费用审批单（包含费用明细，并附相应车票/行程单/发票等，关联上述出差流程）。
	招待费	销售人员开展临床学术拜访等产生的招待费用	1) 招待费用申请单（需写明招待时间、对象、人数、事由、陪同人员、费用预算等）； 2) 招待费用审批单（附相应发票、水单或小票、支付记录等，关联上述招待费用申请单）。
推广服务商	市场推广费	宣传费	1) 费用审批单； 2) 相关合同或协议（如有）； 3) 发票； 4) 推广成果交付资料。
		学术会议	与CSO签署的合同、学术会议通知、会议资料、

活动开展主体	形成销售费用类型	市场推广活动	核查具体单据
			签到表、会议照片、会议总结、审批单、发票等
		学术拜访	与 CSO 签署的合同、打卡照片、拜访记录表、审批单、发票等
		市场调研和信息收集	与 CSO 签署的合同、调研分析报告、问卷、审批单、发票等
		终端建设及维护	与 CSO 签署的合同、公司产品进院相关订单等证明性文件、费用结算单、审批单、发票等

(3) 函证

2024 年和 2025 年，公司向第三方推广服务商支付的市场推广费分别为 119.00 万元和 290.63 万元，金额整体较小。对公司合作的主要推广服务商执行函证程序，确认交易金额以及往来余额。2024 年和 2025 年，已回函相符的推广服务商期末应付账款余额占各期末公司应付市场推广费总额的比例分别为 94.61% 和 93.39%。

(4) 走访

对公司合作的主要推广服务商进行实地走访，了解推广服务商的基本情况、与公司的具体合作模式、服务内容、结算机制等。2024 年度和 2025 年度，经访谈的推广服务商对应公司市场推广费发生金额占当期公司市场推广费总额的比例分别为 46.87% 和 89.10%。其中，2024 年度走访比例相对较低，主要系因公司基于市场推广效果考核等因素，与 2024 年部分推广服务商终止合作，相关服务商未接受访谈，具有商业合理性。

(5) 推广服务商合同协议核查

查阅公司与报告期内合作的全部推广服务商签订的《产品推广合作协议》及其所附经推广服务商盖章确认的《推广服务商推广行为准则》，了解公司与推广服务商合作的主要内容及结算模式、反商业贿赂相关约定等，覆盖公司报告期内合作的全部推广服务商。

(6) 推广服务商背景核查

通过百度搜索、企查查、中国裁判文书网、中国执行信息公开网等网站检索，对公司报告期内合作的全部推广服务商进行网络核查，查询服务商的工商信息及背景情况，核查是否与公司存在关联关系、是否存在违法违规行为或其他异常情

形，覆盖公司报告期内合作的全部推广服务商。

2、核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

报告期内，公司市场推广活动相关费用真实完整、流向合规，公司已制定较为健全的相关内控制度并有效执行。

五、募集资金运用及其他事项

问题 11.募投项目必要性、合理性

根据申请文件：（1）发行人本次发行拟募集资金 60,000 万元，拟投向“新药研发项目”“营销网络建设项目”“补充流动资金”。（2）新药研发项目拟投入募集资金 49,000.00 万元，主要投入至公司妥拉美替尼治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤、联合维莫非尼治疗 BRAFV600E 基因突变非小细胞肺癌、BRAFV600E 基因突变转移性结直肠癌以及 HL-003 等管线的临床研究、其他临床前研究等。

请发行人：（1）说明新药研发项目募集资金对妥拉美替尼、HL-003 各适应症的资金分配情况，结合前期临床研究资金使用情况、研发项目预计进展情况、未来临床研发各节点资金需求，说明发行人关于募集资金使用的具体分期规划，各项目的具体投资构成明细、各项支出的必要性。（2）结合本次募投项目规划产品的竞品研发进展情况、投入市场情况，说明本次募投项目规划产品是否存在募投项目研发完成、正式投产后失去技术先进性与市场竞争力的风险。

（3）说明募集资金投入临床前研究的具体安排，说明各项支出的必要性及合理性。（4）结合现有业务规模、技术实力、销售团队建设情况、核心产品预计上市情况、新增营销网点涉及区域的市场容量、行业政策情况、市场竞争情况等进一步说明营销网络建设的必要性及合理性。（5）结合生产经营计划、营运资金需求，报告期各期末货币资金情况、应收账款管理政策、资产负债率情况以及资金需求的测算过程与依据，说明补充流动资金及资金规模的必要性、合理性。说明发行人通过募集资金补充流动资金的后续管理、使用的制度安排，是否存在明确的使用时长计划及各年度明确的使用计划，以及防范资金不当使用的安排。

请保荐机构核查上述事项并发表明确意见。

回复：

一、说明新药研发项目募集资金对妥拉美替尼、HL-003 各适应症的资金分配情况，结合前期临床研究资金使用情况、研发项目预计进展情况、未来临床研究各节点资金需求，说明发行人关于募集资金使用的具体分期规划，各项目的具体投资构成明细、各项支出的必要性

（一）说明新药研发项目募集资金对妥拉美替尼、HL-003 各适应症的资金分配情况

结合公司战略计划和研发投入测算，公司新药研发项目募集资金对 HL-085、HL-003 等管线及其不同适应症的资金分配情况如下所示：

单位：万元

序号	项目名称		目前研发阶段	预计研发进度			募投项目资金投入（未来临床研发各节点资金需求）				具体投资构成明细
				2026年	2027年	2028年	2026年	2027年	2028年	合计	
1	HL-085 妥拉美替尼（联合维莫非尼）	BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌	关键注册临床试验	NDA 申请	获批上市	-	1,575.31	934.06	343.10 (注2)	2,852.47	临床试验以及注册申报过程产生的各项支出，主要包括研发人员费、研究者费、临床试验费（含受试者入组相关费用、临床用药成本、SMO 服务费、基因检测费等）、中心阅片费、稽查费、伦理费及申报注册费等
2		BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌（二线及以上）	III期临床试验	III期临床试验及NDA申请	获批上市	-	2,121.89	1,331.47	619.52 (注2)	4,072.88	
3		BRAF V600 基因突变实体瘤	筹备II期临床试验	II期临床试验	II期临床试验	关键注册临床试验	1,392.72	5,156.14	3,209.66	9,758.52	
4		BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌（一线）	递交II期临床试验申请	II期临床试验	III期临床试验	III期临床试验	2,969.55	10,387.39	4,996.06	18,352.99	
5	HL-085 妥拉美替尼（单药）	NRAS 基因突变黑色素瘤	附条件批准上市	III期临床试验	III期临床试验	完全上市申请	1,583.76	1,542.56	1,481.32	4,607.65	申请完全获批所需的III期确证性临床试验相关费用，主要包括研发人员费、研究者费、临床试验费（含受试者入组相关费用、对照药成本、SMO 服务费、基因检测费等）、试剂盒开发、中心阅片费、稽查费、伦理费及注册费等

序号	项目名称		目前研发阶段	预计研发进度			募投项目资金投入（未来临床研发各节点资金需求）				具体投资构成明细
				2026年	2027年	2028年	2026年	2027年	2028年	合计	
6	HL-003	放疗/化疗保护剂	I期临床试验	II期临床试验	II期临床试验	NDA申请	1,254.63	1,622.23	1,290.37	4,167.24	临床试验以及注册申报过程产生的各项支出，主要包括研发人员费、研究者费、临床试验费（含受试者入组相关费用、临床用药成本、SMO服务费等）、稽查费、伦理费及申报注册费等
7	HL-9173	实体瘤	临床前	IND申请	I期临床试验	II期临床试验	-	1,387.68	1,504.42	2,892.10	临床前研发及临床试验过程产生的各项支出，主要包括研发人员费、药学研究费用、药理研究费用、安全性评价、IND注册费、专利费等
8	其他临床前		临床前	临床前	临床前	IND申请	-	1,021.30	1,766.57	2,787.87	
合计							10,897.88	23,382.82	15,211.02	49,491.71	-

注 1：上述预期未来研发进度/各节点资金需求为公司产品管线在理想情况下的推进规划，实际情况视公司研发进展以及与有关药品评审部门沟通情况等因素综合确定；

注 2：募投项目资金投入按照实际支付时点计算，2028 年投入 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌和 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌（二线及以上）项目的资金主要为部分合同尾款。

（二）结合前期临床研究资金使用情况、研发项目预计进展情况、未来临床研发各节点资金需求，说明发行人关于募集资金使用的具体分期规划，各项目的具体投资构成明细、各项支出的必要性

1、前期临床研究资金使用情况

截至报告期末，HL-085、HL-003 等管线及其不同适应症的前期临床研究资金使用情况详见本回复之“问题 7/三/（二）说明报告期内主要产品管线的研发情况，含立项时间、主要研发内外部人员及机构、各年投入金额、累计投入金额及主要支出类别、目前进度及未来预计进度，研发投入是否与实验进展相符；结合主要项目的研发进展及研发投入情况，分析说明报告期内研发费用波动较大的原因及合理性”。

2、研发项目预计进展情况、未来临床研发各节点资金需求

公司研发项目预计进展情况、未来临床研发各节点资金需求详见本问题回复之“（一）说明新药研发项目募集资金对妥拉美替尼、HL-003 各适应症的资金分配情况”。

3、发行人关于募集资金使用的具体分期规划，各项目的具体投资构成明细、各项支出的必要性

公司募集资金使用的具体分期规划，各项目的具体投资构成明细均按照前期临床研究已使用资金情况、研发项目未来预计的进展情况和未来临床研发各节点资金需求进行测算，具体分期规划和投资构成明细详见本问题回复之“（一）说明新药研发项目募集资金对妥拉美替尼、HL-003 各适应症的资金分配情况”。

公司本次发行募集资金扣除发行费用后，除营销网络建设项目和补充流动资金外，均用于新药研发项目。新药研发项目的具体投资主要由临床试验以及注册申报过程产生的各项支出构成，主要包括研发人员费、研究者费、临床试验费（含受试者入组相关费用、临床用药成本、SMO 服务费、基因检测费等）、中心阅片费、稽查费、伦理费及申报注册费等，该等费用均为药物研发环节中必要且合理的支出费用。公司相关费用参照过往临床试验可比支出、拟入组患者人数、已签订的相关合同或报价以及同行业公司平均水平进行测算，具有合理性。

考虑到公司作为一家小分子创新药企业，使用募集资金用于覆盖重要临床管线的各项费用支出具备合理性及必要性。

二、结合本次募投项目规划产品的竞品研发进展情况、投入市场情况，说明本次募投项目规划产品是否存在募投项目研发完成、正式投产后失去技术先进性与市场竞争力的风险

截至报告期末，本次募投项目规划产品的竞品研发进展情况、投入市场情况以及与竞品在安全性、有效性等方面的对比情况具体如下：

序号	项目名称		目前研发阶段	竞品研发进展情况、投入市场情况以及与竞品在安全性、有效性等方面的对比情况
1	HL-085 妥拉美替尼（联合维莫非尼）	BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌	关键注册临床试验	详见本回复之“问题 3/三、说明 HL-085 其他适应症的患者人群、市场空间及测算依据，其他适应症目前的主要治疗方案、已上市竞品及销售实现情况，发行人产品在治疗方案推荐、治疗效果及预期销售价格等方面是否具有比较优势；其他适应症目前的在研竞品情况，发行人在治疗效果、研发进度等方面是否具有比较优势；结合上述情况，分析说明发行人是否存在因研发进度缓慢、还未上市就面临相关药品迅速占领市场，导致在研产品丧失获取市场份额潜力的风险”
2		BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌（二线及以上）	III 期临床试验	
3		BRAF V600 基因突变实体瘤	筹备 II 期临床试验	
4		BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌（一线）	递交 II 期临床试验申请	
5	HL-085 妥拉美替尼（单药）	NRAS 基因突变黑色素瘤	附条件批准上市	详见本回复之“问题 2/三、说明该适应症目前其他在研竞品情况，相关竞品在疗效等方面较发行人是否具有比较优势”
6	HL-003	放疗/化疗保护剂	I 期临床试验	详见本回复之“问题 4/一、说明 HL-003 项目临床前及临床实验的开展过程、临床实验结果情况，报告期内该项目研发投入大幅减少的具体原因，研发项目推进是否受阻，后续的研发进度安排；HL-003 项目的市场空间及同类已上市或在研竞品情况，公司产品是否具有比较优势及后续市场拓展潜力”
7	HL-9173	实体瘤	临床前	详见本回复之“问题 4/二、说明对于尚未进入临床试验阶段的在研管线，是否存在属于市场中较为早期的药物或者是否为已经比较成熟的产品，说明候选药物的研发周期、先进性水平、市场竞争情况、是否存在较高的替代性风险、较大的研发失败风险”
8	其他临床前		临床前	

根据目前公司管线的临床数据和市场竞争情况，本次募投项目规划产品存在募投项目研发完成、正式投产后失去技术先进性与市场竞争力的风险可能性较低。

三、说明募集资金投入临床前研究的具体安排，说明各项支出的必要性及合理性

本次发行募集资金投入临床前研究的产品包括 HL-9173 和其他管线临床前阶段的研究，总体安排如下：

单位：万元

序号	项目名称		目前研发阶段	预计研发进度			募投项目资金投入			
				2026年	2027年	2028年	2026年	2027年	2028年	合计
1	HL-9173	实体瘤	临床前	IND申请	I期临床 试验	II期临床 试验	-	1,387.68	1,504.42	2,892.10
2	其他临床前		临床前	临床前	临床前	IND申请	-	1,021.30	1,766.57	2,787.87
合计							-	2,408.98	3,270.99	5,679.96

本次发行募集资金投入临床前研究的具体投资主要包括研发人员费、药学研究费用、药理研究费用、安全性评价、IND注册费、专利费等，具体投入预计如下：

(一) HL-9173

HL-9173 为科州药物临床前管线 KRAS G12D 抑制剂，候选药物具有全新的化合物结构，初步结果显示，科州药物临床前管线 KRAS G12D 抑制剂具有较好的药效和安全性，目前正准备开展临床前研究。本次发行募集资金投入 HL-9173 各项费用组成具体预计如下：

单位：万元

序号	项目名称	具体研究内容	拟投入金额（万元）			
			2026年	2027年	2028年	合计
1	研发人员费	-	-	384.68	464.42	849.10
2	创新药物开发	新药分子的持续优化，探寻备选分子，扩大专利保护范围，后续的耐药研究	-	20.00	-	20.00
3	药学研究	原料药工艺研究及质量研究及	-	350.00	390.00	740.00

序号	项目名称	具体研究内容	拟投入金额（万元）			
			2026年	2027年	2028年	合计
		原料药生产				
		临床用原料药生产及稳定性研究	-	100.00	230.00	330.00
		制剂工艺研究及质量研究	-	150.00	270.00	420.00
		临床用制剂生产及稳定性研究	-	50.00	150.00	200.00
4	药理研究	临床前药效\机制研究	-	60.00	-	60.00
		临床前药代研究	-	75.00	-	75.00
5	安全性评价	安全药理、一般毒理、遗传毒性	-	110.00	-	110.00
6	注册费	临床试验申请（IND）	-	66.00	-	66.00
7	专利费用	律所代理费、翻译、申请费等	-	22.00	-	22.00
合计			-	1,387.68	1,504.42	2,892.10

（二）其他临床前管线

公司围绕 MAPK 通路上的靶点，不断推动候选药物分子进入临床前开发阶段，丰富公司研发管线，由此产生的各项费用组成具体预计如下：

单位：万元

序号	项目名称	具体研究内容	拟投入金额（万元）			
			2026年	2027年	2028年	合计
1	研发人员费	-	-	147.30	685.57	832.87
2	创新药物开发	新药分子的发现	-	40.00	-	40.00
		临床前预实验	-	30.00	-	30.00
3	药学研究	原料药工艺研究及质量研究及原料药生产	-	350.00	350.00	700.00
		临床用原料药生产及稳定性研究	-	100.00	230.00	330.00
		制剂工艺研究及质量研究	-	200.00	130.00	330.00
		临床用制剂生产及稳定性研究	-	150.00	50.00	200.00
4	药理研究	临床前药效\机制研究	-	-	60.00	60.00
		临床前药代研究	-	-	75.00	75.00
5	安全性评价	安全药理、一般毒理、遗传毒性	-	-	100.00	100.00
6	注册费	临床试验申请（IND）	-	-	66.00	66.00
7	专利费用	律所代理费、翻译、	-	4.00	20.00	24.00

序号	项目名称	具体研究内容	拟投入金额（万元）			
			2026年	2027年	2028年	合计
		申请费等				
合计			-	1,021.30	1,766.57	2,787.87

综上，本次发行募集资金投入临床前研究的具体投资由临床试验过程产生的各项支出构成，主要包括研发人员费、药学研究费用（含原料药、制剂的工艺及质量研究和生产及稳定性研究等）、药理研究费用、安全性评价、IND注册费、专利费等，相关费用参照过往临床前试验可比支出已签订的相关合同或报价以及同行业公司水平进行测算，具有合理性。

考虑到公司目前进入临床阶段的管线仅包括妥拉美替尼和 HL-003，存在单一核心产品依赖的市场风险。公司需利用所拥有的基于靶点、结构的药物化学设计及开发平台，围绕 MAPK 通路上的靶点，不断推动候选药物分子进入临床前开发阶段，丰富公司研发管线。因此，使用募集资金用于临床前管线的各项费用支出，具备必要性。

四、结合现有业务规模、技术实力、销售团队建设情况、核心产品预计上市情况、新增营销网点涉及区域的市场容量、行业政策情况、市场竞争情况等进一步说明营销网络建设的必要性及合理性

（一）现有业务规模、技术实力、销售团队建设情况、核心产品预计上市情况、新增营销网点涉及区域的市场容量、行业政策情况、市场竞争情况

1、现有业务规模、核心产品预计上市情况

公司主要从事小分子化学创新药的研发、生产和销售。截至本回复出具日，公司创新药物管线中 1 款产品妥拉美替尼已在国内获批上市，同时其适应症拓展/境外拓展管线共有 2 个适应症处于 III 期或关键注册临床阶段，2 个适应症处于 II 期临床阶段，3 个适应症处于 II 期临床或关键注册临床的准备阶段；另有 1 款产品处于 I 期临床阶段，2 款产品处于临床前研究阶段。

报告期内，公司核心产品妥拉美替尼已实现商业化，公司主营业务收入主要来源于妥拉美替尼的销售。报告期内，公司妥拉美替尼的销售收入具体如下：

单位：万元

项目	2025 年度	2024 年度	2023 年度	2022 年度
----	---------	---------	---------	---------

	金额	比例 (%)	金额	比例 (%)	金额	比例 (%)	金额	比例 (%)
妥拉美替尼胶囊	3,524.45	100.00	1,519.62	100.00	-	-	-	-
主营业务收入合计	3,524.45	100.00	1,519.62	100.00	-	-	-	-

自公司核心产品妥拉美替尼于 2024 年 3 月通过优先审评审批附条件获批上市、并于上市当年纳入医保目录以来，公司业务规模实现较为快速增长，2025 年公司主营业务收入为 3,524.45 万元，同比增长 131.93%。

此外，妥拉美替尼与 BRAF 抑制剂维莫非尼的联合疗法治疗 BRAF V600E 基因突变的非小细胞肺癌适应症正在开展关键注册临床试验，已完成全部患者入组，预计于 2027 年获批上市；联合疗法治疗 BRAF V600E 基因突变的转移性结直肠癌适应症正在开展 III 期临床试验，该联合疗法已被国家药监局纳入“突破性治疗”药物认定，已完成全部患者入组，预计于 2027 年获批上市。公司核心产品预计上市情况详见本回复之“问题 7/（二）说明报告期内主要产品管线的研发情况，含立项时间、主要研发内外部人员及机构、各年投入金额、累计投入金额及主要支出类别、目前进度及未来预计进度，研发投入是否与实验进展相符；结合主要项目的研发进展及研发投入情况，分析说明报告期内研发费用波动较大的原因及合理性”。

公司业务规模处于快速增长状态，为推动已获批以及未来三年内拟获批产品的商业化进展，公司需要建设与之相匹配的营销网络。

2、技术实力

基于在医学研究方面的坚实基础，公司建立了基于靶点、结构的药物化学设计及开发平台、抗肿瘤联合治疗平台、工艺开发和产业化平台、临床方案设计及开发平台和生物活性测试平台，涵盖了从药物发现到开发的全流程，具有持续的创新能力和较强的技术实力。

公司核心产品妥拉美替尼为我国自主研发创新、全球首个且目前唯一获批用于治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤的精准靶向治疗药物，也是我国首款拥有 100% 自主知识产权并获批上市的国产 MEK 抑制剂。妥拉美替尼单药治疗 NRAS 基因突变的黑色素瘤上市申请纳入优先审评审批程序，并于 2024 年 3 月获批上市，上市当年即被纳入医保目录。妥拉美替尼亦是国产小分子靶向药物中针对 BRAF

V600E 基因突变非小细胞肺癌和转移性结直肠癌临床进展最快的 MEK 抑制剂，在行业中处于领先地位。2024 年 12 月，妥拉美替尼联合维莫非尼治疗既往接受过系统性治疗的 BRAF V600E 基因突变的转移性结直肠癌成人患者获国家药监局“突破性治疗”认定，这表明其具有《药品注册管理办法》中关于突破性疗法应当符合“用于防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病，且尚无有效防治手段”或“与现有治疗手段相比有足够证据表明具有明显临床优势”的特点，具有创新性和临床价值。

报告期内，公司研发投入金额累计为 2.32 亿元，保持较高的研发投入水平，核心产品妥拉美替尼已获批上市，取得了显著的研发成果。公司业务具有较强的创新属性，截至报告期末，公司研发人员占员工总数比例为 40.91%，本科及以上学历人员占员工总数比例 87.27%。截至报告期末，公司及其子公司总计拥有境内发明专利 23 项，拥有境外发明专利 18 项（在欧盟范围内，同一专利号在不同成员国登记的专利合并视为一项专利进行统计）。

因此，公司在核心技术、产品研发等方面均取得创新成果，具备显著的创新特征和较强的技术实力。

3、销售团队建设情况

妥拉美替尼的营销策略是自营+CSO 模式。在妥拉美替尼首个适应症商业推广的过程中，公司已经自建了一支在肿瘤领域具有丰富经验的专业化市场医学、商业推广及销售团队，并配套完善的销售合规体系。团队人员主要包括上市后医学、市场推广、商务、销售及合规运营人员。同时，公司与多家经验丰富的医药 CSO 团队达成全方位、合规化市场推广与学术推广合作，由该团队依据国家医药行业监管规定，为我司妥拉美替尼产品提供区域市场覆盖、学术推广执行、渠道合规维护等专业服务。

根据妥拉美替尼产品的其他适应症如肺癌、肠癌等的商业计划，公司将有序推进后续关键自营团队成员的扩充、遴选和接触工作。公司计划在妥拉美替尼产品肠癌、肺癌上市后 1-2 年内将销售团队进行扩充，覆盖至重点的地区和县级等下沉医院，增加对重点医院的覆盖，同时同步加强 CSO 的合作，以增加自营团队不能覆盖的下沉医院的覆盖。整体规模将保证妥拉美替尼肠癌、肺癌上市后覆

盖中国主要的三甲医院及其他重点地区性医院。

4、新增营销网点涉及区域的市场容量

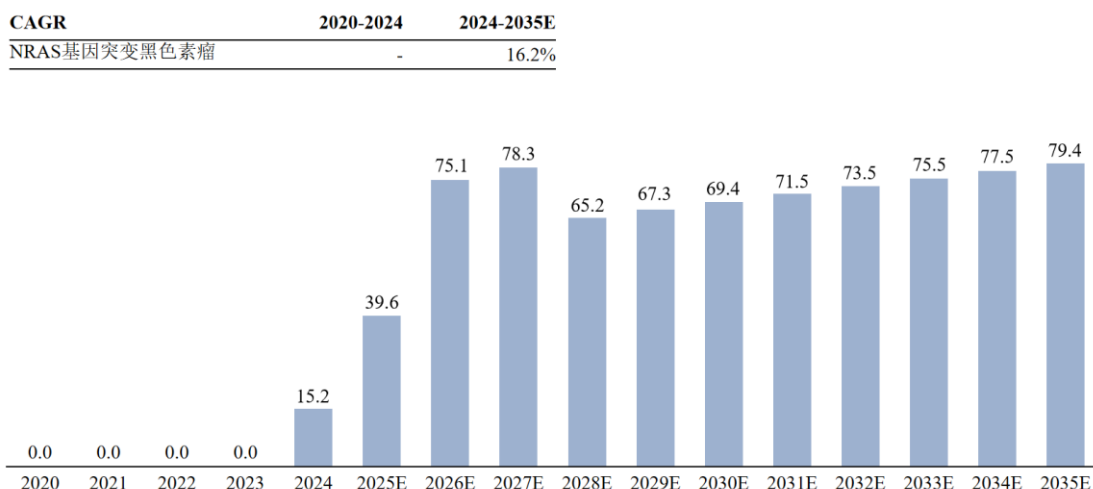
公司拟于北京、武汉、上海、广州建设营销网点，以分别覆盖公司在我国北部、中部、东部、南部地区的市场推广工作，预计能够覆盖中国主要的三甲医院及其他重点地区性医院。

公司新增营销网点主要为推动已获批以及未来三年内拟获批产品的商业化进展，包括妥拉美替尼治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤适应症、妥拉美替尼与 BRAF 抑制剂维莫非尼的联合疗法治疗 BRAF V600E 基因突变的非小细胞肺癌适应症、联合疗法治疗 BRAF V600E 基因突变的转移性结直肠癌适应症。根据前文测算，该等适应症的市场空间如下：

(1) NRAS 基因突变黑色素瘤适应症

根据国家癌症中心与 GLOBOCAN 数据，2024 年全球黑色素瘤患者发病人数为 34.4 万人，其中，中国发病人数为 0.9 万人，美国发病人数为 10.6 万人。根据灼识咨询统计，中国 15%~20% 的黑色素瘤患者存在 NRAS 基因突变，因此估算 2024 年中国 NRAS 基因突变黑色素瘤适应症的患者人群在 1,400~1,900 人左右。根据灼识咨询统计，NRAS 基因突变黑色素瘤 MEK 抑制剂市场空间如下：

中国 NRAS 基因突变黑色素瘤特异性 MEK 抑制剂市场规模，2020-2035(单位：百万元)



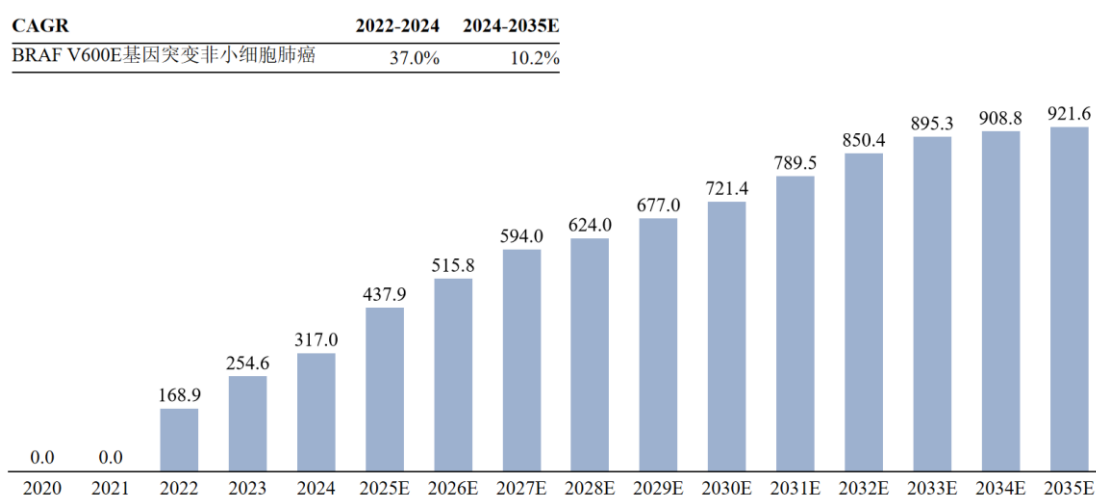
(2) BRAF V600E 基因突变的非小细胞肺癌适应症

肺癌是全球恶性肿瘤发病率最高、死亡率最高的恶性肿瘤。死亡人数约占全球癌症死亡人数的三分之一。据国家癌症中心统计，2024 年我国新增约 114.5 万例肺癌患者，死亡病例约 75 万例，发病率和死亡率位居恶性肿瘤首位。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）是临床最常见的肺癌类型，占有所有肺癌的 85%。

根据国家癌症中心与 GLOBOCAN 数据，2024 年，全球非小细胞肺癌患者发病人数为 220.9 万人，中国发病人数为 97.3 万人，约占全球的 44%。预计未来，中国非小细胞肺癌发病人数将以约 2.8% 的年复合增长率，增长至 2035 年的 132.3 万人。

根据灼识咨询统计，总体而言，BRAF 基因突变在 NSCLC 中的发生率为 1.5%~5.5%，不同国家及人群有所差异；中国人群中，BRAF 基因突变频率为 2.26%，其中以 BRAF V600 突变最为常见，占有所有 BRAF 基因突变类型的约 50%，BRAF V600 突变又以 BRAF V600E 突变最为常见（约 90%）。BRAF 基因突变是晚期 NSCLC 患者的不良预后因子之一。根据灼识咨询统计，BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌 MEK 抑制剂市场空间如下：

中国 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌特异性 MEK 抑制剂市场规模，2020-2035（单位：百万元）



(3) BRAF V600E 基因突变的转移性结直肠癌适应症

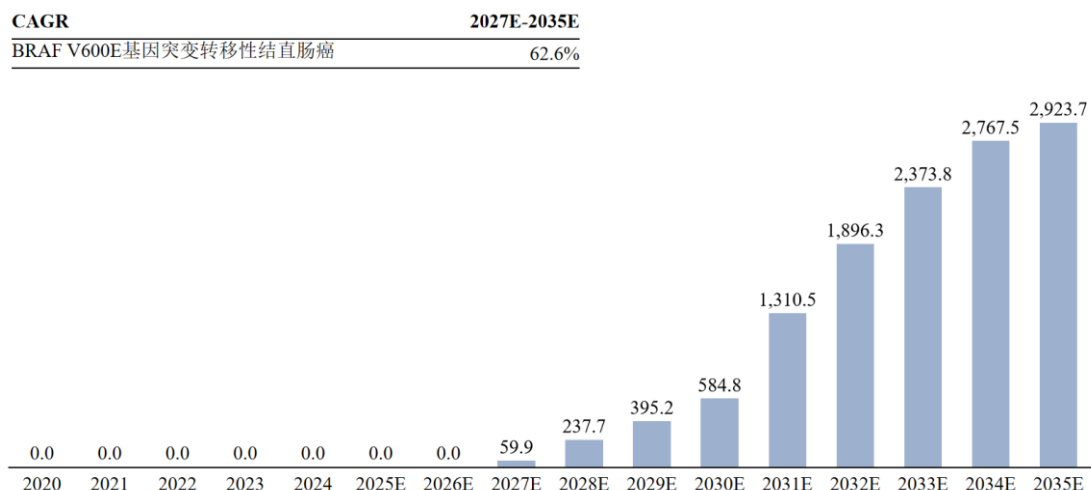
据灼识咨询统计，结直肠癌（CRC）是消化系统最常见的恶性肿瘤之一，8%~15% 的患者存在 BRAF 基因突变，其中 V600E 是 BRAF 最常见的突变形式，占

BRAF 基因突变病例的约 90%。GLOBOCAN 数据显示全球范围内每年新增结直肠癌病例约 200 万例，发病率居所有癌症第三位，死亡率位居各类癌症第二位，是严重威胁人类生命健康的重大疾病之一。

根据国家癌症中心与 GLOBOCAN 数据，2024 年全球结直肠癌患者发病人数为约 201.3 万人，中国发病人数为 55.6 万人。预计未来，中国结直肠癌发病人数将以约 2.7% 的年复合增长率，增长至 2035 年的 74.6 万人。

根据灼识咨询统计，BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌 MEK 抑制剂市场空间如下：

中国 BRAF V600E 基因突变转移性直肠癌特异性 MEK 抑制剂市场规模，2020-2035（单位：百万元）



5、行业政策情况

医药行业是关系国计民生、经济发展和国家安全的战略性产业，是健康中国建设的重要基础。为支持医药行业健康发展，国家相关部门出台了一系列产业政策，主要如下：

序号	文件名	文号	颁布单位	颁布时间	主要内容
1	《支持创新药高质量发展的若干措施》	医保发（2025）16号	国家医保局、国家卫健委	2025年7月	进一步完善全链条支持创新药发展举措，推动创新药高质量发展，更好满足人民群众多元化就医用药需求。
2	《关于全面深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高	国办发（2024）53号	国务院	2024年12月	深入贯彻落实总书记关于药品医疗器械监管和医药产业发展的重要指示批示精神，全面深化药品医疗器械监管改革，促进医药产业高质量

序号	文件名	文号	颁布单位	颁布时间	主要内容
	质量发展的意见》				发展。
3	《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2024年版）》	医保发（2024）33号	国家医疗保障局、人力资源和社会保障部	2024年11月	《药品目录》是基本医疗保险、工伤保险和生育保险基金支付药品费用的标准。
4	《关于印发优化创新药临床试验审评审批试点工作方案的通知》	国药监药注（2024）21号	国家药品监督管理局	2024年7月	加快发展新质生产力的工作部署，持续深化药品审评审批制度改革，提升药品审评审批效能，支持创新药研发。
5	《全链条支持创新药发展实施方案》	-	国务院	2024年7月	为了统筹用好价格管理、医保支付、商业保险、药品配备使用、投融资等政策，优化审评审批和医疗机构考核机制，合力助推创新药突破发展。调动各方面科技创新资源，强化新药创制基础研究，夯实我国创新药发展根基。
6	《产业结构调整指导目录》	中华人民共和国国家发展和改革委员会令 第7号	国家发改委	2023年12月	“新药开发与产业化：拥有自主知识产权的创新药和改良型新药、儿童药、短缺药、罕见病用药……”为鼓励类项目。
7	《药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范（试行）》	-	国家药品监督管理局	2023年3月	鼓励研究和创制新药，满足临床用药需求，结合抗疫应急审评过程中“早期介入、研审联动、滚动提交”等宝贵经验及监管科学行动计划形成的新工具、新方法、新标准，以制度形式转化、巩固和扩大抗疫成果，鼓励儿童用药、罕见病用药创新研发进程，加快创新药品审评审批速度。
8	《卫生与健康科技创新专项规划》	国科发社（2022）235号	国家科技部、国家卫健委	2022年11月	系统部署应用基础研究、前沿核心技术突破、常见多发疾病防控、重大传染病应对、医药健康产品研发、新型主动健康服务等六大战略任务。
9	《“十四五”医药工业发展规划》	工信部联规（2021）217号	工业和信息化部、国家发展和改革委员会等九部门	2021年12月	《规划》围绕发展目标，提出了五项重点任务。一是加快产品创新和产业化技术突破，促进医药工业发展向创新驱动转型。二是提升产业链稳定性和竞争力，维护产业链供应链稳定畅通。三是增强供应保障能力，强化重点产品保障能力，提高保障质量和水平。四是推动医药制造能力系统升级，提高全行业质量效益和核心竞争力。五是创造国

序号	文件名	文号	颁布单位	颁布时间	主要内容
					际竞争新优势，更高水平融入全球创新网络和产业体系。
10	《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要》	-	全国人民代表大会	2021年3月	全面推进健康中国建设，完善创新药物、疫苗、医疗器械等快速审评审批机制，加快临床急需和罕见病治疗药品、医疗器械审评审批，促进临床急需境外已上市新药和医疗器械尽快在境内上市。
11	《关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告》	国家药监局2018年第23号	国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会	2018年5月	提高创新药上市审批效率，科学简化审批程序。
12	《关于推进药品上市许可持有人制度试点工作有关事项的通知》	食药监药化管(2017)68号	国家药品监督管理局	2017年8月	加快推进持有人制度试点工作，进一步探索持有人的权利义务和法律责任、委托生产中的质量管理体系和生产销售全链条的责任体系、跨区域药品监管机构监管衔接、职责划分以及责任落地等事宜。

各项支持政策的陆续出台，为创新药研发及产业化进程提供了有力支持，更为公司本次募投项目的顺利实施提供了良好的政策环境。

6、市场竞争情况

公司新增营销网点主要为推动已获批以及未来三年内拟获批产品的商业化进展，包括妥拉美替尼治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤适应症、妥拉美替尼与 BRAF 抑制剂维莫非尼的联合疗法治疗 BRAF V600E 基因突变的非小细胞肺癌适应症、联合疗法治疗 BRAF V600E 基因突变的转移性结直肠癌适应症等。

就 BRAF V600E 基因突变的非小细胞肺癌适应症：目前指南推荐一线疗法包括曲美替尼+达拉非尼联用，其次推荐化疗和免疫疗法、比美替尼+恩考芬尼联用（NDA 中）。目前化疗及免疫疗法对患者的疗效不佳，鉴于靶向疗法在临床试验展现的出色表现，目前国内外指南对于非小细胞肺癌晚期患者，均建议先进行驱动基因检测，结合检测结果推荐治疗方案；对于驱动基因阳性的非小细胞肺癌患者，均优先推荐靶向药物。就国内而言，目前已上市靶向药物仅曲美替尼与达拉非尼联合疗法，比美替尼+恩考芬尼联合疗法尚未获批，临床中仍急需更加有效的靶向用药，市场竞争格局相对良好。公司妥拉美替尼有望成为该领域内国内首款获批的 MEK 抑制剂。

就 BRAF V600E 基因突变的结直肠适应症：目前指南推荐一线疗法包括化

疗联合靶向药物（总体疗效有限，且并非针对 BRAF 基因突变型患者），针对 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌患者的二线疗法推荐 BRAF 抑制剂恩考芬尼+西妥昔单抗联用以及维莫非尼+西妥昔单抗+伊立替康联用（国内尚未开展注册性临床申请药品批准），目前全球范围内尚无针对该领域的 MEK 抑制剂获批。由上可见，临床中仍急需更加有效的靶向用药，市场竞争格局相对良好，公司妥拉美替尼有望成为该领域内全球首款获批的 MEK 抑制剂。

（二）营销网络建设的必要性及合理性

1、为管线产品奠定商业化基础，推动公司战略转型

科州药物致力于在肿瘤等治疗领域开发创新药物。公司所有在研项目均为新化合物结构的原创新药，旨在瞄准中国乃至全球患者尚未满足的临床需求，研发具有 Best-in-Class（同类最优）潜力的国际新型原创小分子药物，以填补国内外临床空白。公司核心管线 MEK 抑制剂妥拉美替尼单药用于治疗 NRAS 基因突变的黑色素瘤适应症已于 2024 年 3 月 15 日通过国家药监局优先审评审批获批上市，成为首款获批上市的国产 MEK 抑制剂以及全球首个获批上市的针对 NRAS 基因突变的黑色素瘤的靶向药物。同时，公司将积极拓展适应症，例如 BRAF V600E 基因突变的转移性结直肠癌和非小细胞肺癌等大适应症，进一步推进该产品在国内的商业化进程。

本项目紧密围绕公司核心战略，是推动公司从“研发型创新药公司”向“研发与商业双轮驱动的创新药企业”战略转型的关键一步，对实现公司产品价值最大化具有重大意义。

2、扩大营销网络覆盖范围，实现公司新产品的快速推广

近年来，公司积极开展营销网络建设，已在上海、北京、武汉、天津等地设立办事处并匹配营销人员，并通过区域学术会议、学术拜访等方式加大产品推广力度。随着公司研发投入的不断增加，公司在研产品临床试验进程不断加快。在此背景下，公司亟需扩大营销网络覆盖范围，加强目标客户所在区域的市场服务力度和辐射强度，提升公司产品的市场可及性。

通过本项目的实施，公司拟招募并培养一支高素质、专业化的营销人才队伍，进而扩大营销网络覆盖范围，使得各个辖区的营销人员可以根据各地具体情况，

针对性地策划、组织相关市场促销活动，执行及跟进市场推广计划，及时准确收集及反馈市场信息，与关键客户建立并保持良好的关系，实现新产品的快速推广，确立领先地位。

3、完善公司营销管理体系，提升运营效率

随着销售的产品种类和收入规模持续增加，未来公司业务范围及客户群体将不断扩大。通过建立健全的营销管理体系，公司可以更好地了解市场及客户需求，做出更准确的市场定位，从而提升客户满意度，提高公司产品的市场竞争力。此外，完善的营销体系可以加强公司内部的沟通与协作，促进市场信息和知识共享，避免资源浪费，有效控制营销成本。

本项目实施后，公司将通过优化营销部门人员配置，引进客户管理系统、预算费控系统等方式，进一步完善营销管理体系，为公司确立明确的营销目标和策略，建立更好的客户关系管理体系，控制成本及提升整体运营效率提供有力保障。

同时，如上文所述，公司业务规模处于快速增长状态，具有持续的创新能力和较强的技术实力，当前已经自建了一支在肿瘤领域具有丰富经验的销售团队，但仍需为已获批、拟获批产品持续扩充销售团队、完善营销网络建设。除妥拉美替尼治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤适应症已获批上市外，妥拉美替尼与 BRAF 抑制剂维莫非尼的联合疗法治疗 BRAF V600E 基因突变的非小细胞肺癌适应症、联合疗法治疗 BRAF V600E 基因突变的转移性结直肠癌适应症也预计将于 2027 年获批上市。公司新增营销网点预计能够覆盖中国主要的三甲医院及其他重点地区性医院，市场容量较大、竞争格局良好。国家相关部门出台了一系列产业政策支持医药行业健康发展，为创新药研发及产业化进程提供了有力支持。

综上，结合公司现有业务规模、技术实力、销售团队建设情况、核心产品预计上市情况、新增营销网点涉及区域的市场容量、行业政策情况、市场竞争情况等方面综合分析，本次募集资金投向营销网络建设项目具备必要性及合理性。

五、结合生产经营计划、营运资金需求，报告期各期末货币资金情况、应收账款管理政策、资产负债率情况以及资金需求的测算过程与依据，说明补充流动资金及资金规模的必要性、合理性。说明发行人通过募集资金补充流动资金的后续管理、使用的制度安排，是否存在明确的使用时长计划及各年度明确的使用计划，以及防范资金不当使用的安排

（一）结合生产经营计划、营运资金需求，报告期各期末货币资金情况、应收账款管理政策、资产负债率情况以及资金需求的测算过程与依据，说明补充流动资金及资金规模的必要性、合理性

1、生产经营计划、营运资金需求

公司主要从事小分子化学创新药的研发、生产和销售，自成立以来持续进行产品研发。创新药研发具备研发技术要求高、研发周期长、前期投入资金大的特点，且存在一定不确定性。截至本回复出具日，公司尚未盈利且存在累计未弥补亏损。报告期内，公司扣除非经常性损益后归属于母公司股东的净利润分别为-7,833.63万元、-11,920.52万元以及-12,802.45万元。未来一段时间内，公司预计仍将保持一定研发投入并处于亏损状态，可能导致公司未来持续处于未盈利状态或累计未弥补亏损继续扩大，从而对公司的日常经营和财务状况等造成不利影响，为保证公司的稳健经营，预计发行人将存在一定的营运资金缺口。

2、报告期各期末货币资金情况、应收账款管理政策、资产负债率情况

报告期各期末，公司货币资金情况、应收账款管理政策、资产负债率情况如下：

单位：万元

项目	2025-12-31	2024-12-31	2023-12-31
货币资金	6,821.74	6,110.24	14,384.89
交易性金融资产	23,513.65	22,129.69	21,024.63
短期借款	5,994.30	-	-
货币资金与交易性金融资产扣除短期借款后的合计余额	24,341.09	28,239.93	35,409.52
应收账款	625.45	231.51	231.01
资产负债率（%）	36.97	17.49	11.06

（1）货币资金情况

报告期各期末，公司货币资金与交易性金融资产扣除短期借款后的合计余额分别为 35,409.52、28,239.93 万元和 24,341.09 万元。公司货币资金以银行存款为主，交易性金融资产均为结构性存款。

(2) 应收账款管理政策

报告期各期末，公司应收账款账面价值分别为 231.01 万元、231.51 万元和 625.45 万元。2023 年末以及 2024 年末，公司应收账款系对罗氏的应收推广服务款，随着公司产品上市，公司销售工作重心全面聚焦自身产品，与罗氏的推广服务业务合作于 2024 年底到期后未再续约，相关款项已收回；2025 年 12 月末，公司应收账款系对国药分销的应收药品销售款。

公司制定了《销售管理制度》，根据公司针对销售品种定位、客户战略合作定位、客户付款期、运输距离等因素，确定合适的信用账期；根据信用账期和销售预算确定信用额度，具体情况如下：

客户名称	合同年度	货款支付条款
国药控股分销中心有限公司 (乙方)	2024 年度	1、自乙方收到甲方开具的符合国家法律法规要求的发票之日起或乙方签发收货确认书之日起（以两者中较晚的日期为准）60 天内（以下简称“信用期限”），乙方应向甲方指定的收款账户支付产品货款。 2、甲方同意，如产品出现库存超出合理水平、不动销、滞销等情况的，乙方可以延迟支付相应产品的货款，直至库存降至合理水平范围内。
	2025 年度	乙方自甲方产品实际交付至乙方仓库并完成验收之日起六十（60）个自然日内向甲方履行付款义务。
国药控股福州有限公司 (乙方)	2024 年度、 2025 年度	甲方收到乙方订购数量全额货款后，应在双方约定的时间内送至乙方指定地点。
国药控股福建有限公司 (乙方)	2025 年度	甲方给予己方的最长回款信用期限为 60 天，乙方应在甲方给予的最长回款信用期限内按时回款。

公司目前应收账款较小，未来随着公司业务规模的扩大，预计公司应收账款金额也将升高，本次募集资金用于补充流动资金可以降低公司因应收账款金额上升而带来的资金压力。

(3) 资产负债率情况

报告期各期末，公司资产负债率分别为 11.06%、17.49%和 36.97%，呈现上升态势，主要系公司持续开展研发活动和商业化团队建设，相关支出增加，同时

公司增加银行借款用于日常经营资金需求，因此资产负债率有所上升。

3、资金需求的测算过程与依据

公司 2023 年未有产品销售，2024 年 3 月核心产品妥拉美替尼获批上市后于 2024 年 5 月底完成首批生产销售，但尚未纳入医保，2025 年 1 月 1 日起，妥拉美替尼纳入医保支付范围。

鉴于 2023 年、2024 年公司收入成本结构较 2025 年及以后年度差异较大，本次测算依据不考虑 2023 年、2024 年公司流动资金需求情况，以 2025 年度经营性流动资产占营业收入的比例和经营性流动负债占成本费用的比例为基准，测算 2026 年至 2028 年公司流动资金需求增加额。

以 2028 收入及成本费用预测区间的中值作为测算依据，假定未来经营性流动资产占营业收入的比例和经营性流动负债占成本费用的比例与 2025 年占比保持一致，具体测算过程如下：

单位：万元

分类	项目	2025 年 /2025.12.31	占比	2028 年 /2028.12.31
	营业收入	3,524.45	营业收入占比	42,000.00
经营性流动资产	应收票据及应收账款、应收款项融资	625.45	17.75%	7,453.30
	预付账款	377.94	10.72%	4,503.80
	存货	544.82	15.46%	6,492.44
	其他应收款	67.16	1.91%	800.29
	经营性流动资产合计 A	1,615.36	45.83%	19,249.83
	成本费用	17,443.54	成本费用占比	38,000.00
经营性流动负债	应付票据及应付账款	4,779.85	27.40%	10,412.71
	合同负债（预收账款）	0.93	0.01%	2.02
	其他应付款	164.21	0.94%	357.73
	经营性流动负债合计 B	4,944.99	28.35%	10,772.45
	流动资金占用额（A-B）	-3,329.63	-	8,477.38
	2026 年至 2028 年流动资金需求增加额（相较于 2025 年底）			11,807.01

注 1：2025 年成本费用已扣除于 2025 年 1 月一次性确认大额股份支付费用 13,087.82 万元；

注 2：以上数据仅为公司流动资金测算预测数据，不构成盈利预测或业绩承诺。

经测算，公司 2026 年至 2028 年预计流动资金需求增加额为 11,807.01 万元，

本次补充流动资金的金额为 6,000.00 万元，未超过未来三年新增流动资金需求，与公司的生产经营计划、营运资金需求相匹配。此外，本次补充流动资金占整体募集资金规模的 10%，符合同行业募集资金项目情况惯例。

医药行业具有行业周期长、研发投入大、投资回报周期久等特点；同时，创新药行业需维持资金持续投入，以保持企业的高成长性和合理的资金周转速度，企业需要具备充足的流动资金。募集资金为企业的流动资金提供补充，有助于为企业研发、销售及其他运营环节的开支提供进一步支持，降低经营风险，为公司的长远发展提供必要的资金保障，故项目具备必要性。公司将持续推动产品临床及注册环节，并加大在产品商业化过程中的投入，以保证公司产品在市场竞争中处于优势地位。由此，公司在一定时间内可能无法达到盈亏平衡。募集资金用于补充公司流动资金，有助于保持经营灵活性，并提高财务安全性，故项目具备合理性。

（二）说明发行人通过募集资金补充流动资金的后续管理、使用的制度安排，是否存在明确的使用时长计划及各年度明确的使用计划，以及防范资金不当使用的安排

1、发行人通过募集资金补充流动资金的后续管理、使用的制度安排

在募集资金管理方面，公司于 2025 年第五次临时股东会审议通过《募集资金管理制度（北交所上市后适用）》，相关制度对募集资金的存放、使用及变更均作了严格规定。本次募集资金到位后，公司将根据监管要求将募集资金存放于董事会指定的募集资金专户集中管理，严格按照《北京证券交易所股票上市规则》《北京证券交易所上市公司持续监管指引第 9 号——募集资金管理》《募集资金管理制度（北交所上市后适用）》等规定使用募集资金，做到专款专用，并接受中国证监会、北交所、保荐人和开户银行的监督。

2、是否存在明确的使用时长计划及各年度明确的使用计划

公司此次补充流动资金主要用于未来业务开展的日常资金需求，将主要用于研发、采购、生产和销售各环节日常运营的资金支出。后续公司将根据业务发展及经营计划，制定明确的流动资金日常经营使用计划。

3、防范资金不当使用的安排

公司将严格按照《北京证券交易所股票上市规则》《北京证券交易所上市公司持续监管指引第9号——募集资金管理》《募集资金管理制度（北交所上市后适用）》等规定，设立募集资金专项账户，并将该专户作为认购账户，该专户仅用于存放与使用募集资金，不得存放非募集资金或用于其他用途。同时，公司将按照相关规定与商业银行、保荐人签订三方监管协议，公司关于募集资金的使用均将在募集资金专户进行，由公司、保荐人和银行三方共同监管，以有效控制募集资金使用的合规性，对募集资金的使用加强监管。

公司将对募集资金的使用情况设立台账，详细记录募集资金的支出情况，如改变募集资金用途的，必须经董事会审议通过后，报股东会批准后方可变更。公司董事会、董事会审计委员会、内部审计机构定期对募集资金的存放与使用进行自查，出具自查报告并披露，确保公司积极有效管理和使用募集资金。

综上，公司已制定相关制度对募集资金的存放、使用及变更均作了严格规定，能有效防范募集资金的不当使用。公司补充流动资金主要满足公司日常经营研发、采购、生产和销售各环节日常运营的资金支出，后续公司将根据业务发展及经营计划，制定明确的流动资金日常经营使用计划。

六、中介机构核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构执行的主要核查程序如下：

1、获取可研机构编制的《可行性研究报告》和发行人提供的各管线、适应症的募投项目资金投入明细、具体分期规划，参照过往临床试验可比支出、拟入组患者人数、已签订的相关合同或报价以及同行业公司水平，复核相关测算过程及测算依据的合理性。获取发行人报告期内研发费用分项目明细表及报告期前研发分项目累计投入明细表，了解发行人各主要管线投入资金情况，核算发行人各主要管线的累计临床试验投入资金情况。结合发行人所在行业特点，各管线、适应症前期临床研究资金使用情况、预计进展情况、未来临床研发各节点资金需求，分析新药研发项目的具体投资构成明细、各项支出的必要性；

2、查阅行业顾问出具的行业报告，核查公司募投规划产品的竞品研发进展

情况、投入市场情况，分析其研发完成、正式投产后失去技术先进性与市场竞争力的风险；

3、查阅本次募集资金投入临床前研究的具体管线和明细费用，分析各项支出的必要性及合理性；

4、获取发行人现有业务规模、技术实力、销售团队建设情况、核心产品预计上市情况、新增营销网点涉及区域的市场容量、行业政策情况、市场竞争等情况的相关资料，分析营销网络建设的必要性及合理性；

5、了解发行人生产经营计划、营运资金需求，获取审计报告等资料，测算发行人流动资金需求，分析补充流动资金及资金规模的必要性、合理性；获取发行人《募集资金管理制度》等制度文件，了解补充流动资金的后续管理、使用的制度安排以及防范资金不当使用的安排。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、公司本次发行募集资金扣除发行费用后，除营销网络建设项目和补充流动资金外，均用于新药研发项目。新药研发项目的具体投资由临床试验以及注册申报过程产生的各项支出构成，主要包括研发人员费、研究者费、临床试验费（含受试者入组相关费用、临床用药成本、SMO 服务费、基因检测费等）、中心阅片费、稽查费、伦理费及申报注册费等，该等费用均为药物研发环节中必要且合理的支出费用。公司相关费用参照过往临床试验可比支出、拟入组患者人数、已签订的相关合同或报价以及同行业公司平均水平进行测算，具有合理性。

考虑到公司作为一家小分子创新药企业，使用募集资金用于覆盖重要临床管线的各项费用支出具备合理性及必要性；

2、根据目前公司管线的临床数据和市场竞争情况，发行人认为本次募投项目规划产品存在募投项目研发完成、正式投产后失去技术先进性与市场竞争力的风险可能性较低；

3、本次发行募集资金投入临床前研究的具体投资由临床试验过程产生的各项支出构成，主要包括研发人员费、药学研究费用（含原料药、制剂的工艺及质

量研究和生产及稳定性研究等)、药理研究费用、安全性评价、IND注册费、专利费等,相关费用参照过往临床前试验可比支出已签订的相关合同或报价以及同行业公司平均水平进行测算,具有合理性。

考虑到公司目前进入临床阶段的管线仅包括妥拉美替尼和 HL-003,存在单一核心产品依赖的市场风险。公司需利用所拥有的基于靶点、结构的药物化学设计及开发平台,围绕 MAPK 通路上的靶点,不断推动候选药物分子进入临床前开发阶段,丰富公司研发管线。因此,使用募集资金用于临床前管线的各项费用支出,具备必要性;

4、公司业务规模处于快速增长状态,具有持续的创新能力和较强的技术实力,当前已经自建了一支在肿瘤领域具有丰富经验的销售团队,但仍需为已获批、拟获批产品持续扩充销售团队、完善营销网络建设。除妥拉美替尼治疗 NRAS 基因突变黑色素瘤适应症已获批上市外,妥拉美替尼与 BRAF 抑制剂维莫非尼的联合疗法治疗 BRAF V600E 基因突变的非小细胞肺癌适应症、联合疗法治疗 BRAF V600E 基因突变的转移性结直肠癌适应症也预计将于 2027 年获批上市。公司新增营销网点预计能够覆盖中国主要的三甲医院及其他重点地区性医院,市场容量较大、竞争格局良好。国家相关部门出台了一系列产业政策支持医药行业健康发展,为创新药研发及产业化进程提供了有力支持。

结合公司现有业务规模、技术实力、销售团队建设情况、核心产品预计上市情况、新增营销网点涉及区域的市场容量、行业政策情况、市场竞争情况等方面综合分析,本次募集资金投向营销网络建设项目具备必要性及合理性;

5、经测算,公司 2026 年至 2028 年预计流动资金需求增加额为 11,807.01 万元,本次补充流动资金的金额为 6,000.00 万元,未超过未来三年新增流动资金缺口,与公司的生产经营计划、营运资金需求相匹配。此外,本次补充流动资金占整体募集资金规模的 10%,符合同行业募集资金项目情况惯例。本次募集资金投入 6,000.00 万元用于补充流动资金的,具备必要性、合理性。

公司已制定相关制度对募集资金的存放、使用及变更均作了严格规定,能有效防范募集资金的不当使用。公司补充流动资金主要满足公司日常经营研发、采购、生产和销售各环节日常运营的资金支出,后续公司将根据业务发展及经营计

划，制定明确的流动资金日常经营使用计划。

问题 12.其他问题

(1) 服务采购模式及预付款的期后结转情况。根据申请文件，发行人研发需要向第三方机构采购与临床前研究及临床试验相关的研发技术服务，需要 CRO、SMO 和医院等根据公司需求提供研发技术支持及服务。发行人各期末预付账款余额分别为 563.07 万元、780.93 万元、669.39 万元、550.28 万元。请发行人：①说明各期采购的具体类型、金额及占比情况，各类采购的主要供应商基本情况、与发行人的合作历史、合作模式、各期采购金额及变动原因，与发行人是否存在关联关系等。②说明各类采购的采购定价及结算机制，结合各类服务采购的内容（如涉及的病例数、观察周期、每例每周服务费等）、合同价格等情况，说明不同服务合同采购价格是否存在较大差异，采购价格是否公允。③说明各期末预付账款支付对象的名称、金额及占比，预付款项支付对象是否与发行人及其实际控制人、控股股东、董监高及核心技术人员等存在关联关系；预付账款相关商品或服务的期后实现情况，是否与合同约定时点相符，结转成本费用是否真实、准确、完整，是否存在跨期的情形；是否存在提前付款的情况，说明提前付款的必要性。④说明 1 年以上预付款项大幅增加的原因及合理性，预付款对象与主要供应商存在较大差异的原因。

(2) 货币资金与交易性金融资产的具体情况。根据申请文件，发行人各期末货币资金余额分别为 14,354.54 万元、14,384.89 万元、6,110.24 万元、13,681.55 万元；各期末交易性金融资产账面价值分别为 0 万元、21,024.63 万元、22,129.69 万元、21,033.25 万元，主要为结构性存款。请发行人：说明货币资金及交易性金融资产的具体构成，资金规模与日常经营开支是否匹配；各期理财产品及底层资产标的情况，相关会计核算是否合规，是否存在异常资金流向。

(3) 关于委托生产。根据申请文件，公司已上市产品采取委托生产方式，委托康龙化成（宁波）科技发展有限公司进行生产。请发行人：①说明发行人委托生产方式是否符合法律法规要求，是否符合行业监管要求。②结合委托生产合同约定及公司制定的约束委托生产方的业务制度，说明对核心技术保护、产品质量控制、产品质量责任划分、被委托方生产经营合规性的约定，是否符

合合法经营要求。

(4) 关于报告期内增资和申报前 12 月内新增股东。根据申请文件，报告期内，公司增资 5 次，其中挂牌后于 2025 年定增 1 次，存在申报前 12 月新增股东情形。请发行人说明报告期内各股东入股发行人的背景，入股资金是否为自有资金，入股价格是否公允，是否存在股权代持等利益安排。

请保荐机构、申报会计师核查上述事项（1）（2）并发表明确意见，请保荐机构、发行人律师核查上述事项（3）（4）并发表明确意见。

一、服务采购模式及预付款的期后结转情况

（一）说明各期采购的具体类型、金额及占比情况，各类采购的主要供应商基本情况、与发行人的合作历史、合作模式、各期采购金额及变动原因，与发行人是否存在关联关系等

1、发行人各期采购的具体类型、金额及占比情况

报告期内，公司专注于肿瘤治疗领域小分子创新药的研发及商业化，主要采购内容为临床试验和研发服务、原料药以及制剂委托生产。其中临床试验和研发服务在公司采购总额中占比较大，包括试验用药、临床中心服务、临床 CRO 服务和研发技术服务等。

单位：万元

采购类别		2025 年度		2024 年度		2023 年度	
		金额	占比	金额	占比	金额	占比
产 品 生 产 销 售 相 关 采 购	原料药	355.04	4.19%	0.30	0.01%	133.81	4.78%
	制剂委托生产	260.62	3.07%	127.37	2.32%	-	0.00%
研 发 投 入 相 关 采 购	临床试验和研发服务费	7,603.26	89.68%	5,143.81	93.77%	2,307.56	82.52%
	其中：试验用药	2,802.51	33.06%	2,009.81	36.64%	963.40	34.45%
	临床中心服务	2,513.09	29.64%	1,413.13	25.76%	411.94	14.73%
	临床 CRO 服务	1,481.88	17.48%	1,137.51	20.74%	485.05	17.35%
	研发技术服务	545.58	6.43%	322.40	5.88%	259.28	9.27%
	其他	260.20	3.07%	260.97	4.76%	187.88	6.72%
	药品注册申报费	64.93	0.77%	14.91	0.27%	223.04	7.98%

采购类别	2025 年度		2024 年度		2023 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
其他	194.45	2.29%	199.28	3.63%	131.96	4.72%
总计	8,478.30	100.00%	5,485.67	100.00%	2,796.37	100.00%

2、发行人各类采购的主要供应商基本情况，与发行人的合作历史、合作模式、各期采购金额及变动原因，与发行人是否存在关联关系等

(1) 发行人各类采购的主要供应商基本情况，与发行人的合作历史、合作模式，与公司是否存在关联关系等

公司主要采购内容为临床试验和研发服务、原料药以及制剂委托生产，基于报告期内合计采购金额口径，临床试验和研发服务各子项前五大供应商（单体口径）、原料药以及制剂委托生产前五大供应商（单体口径）的基本情况，与发行人的合作历史、合作模式，与公司是否存在关联关系情况如下表所示：

采购内容	单位名称	成立时间	注册资本 (万元)	股权结构 (主要股东及持股比例)	首次合作 时间	合作模式	与发行人 是否存在 关联关系
临床 CRO 服务	博纳西亚（杭州）医药科技股份有限公司	2004-05-25	1,154.62	赵敏 64.2039%;合肥市博达创新股权投资合伙企业（有限合伙） 12.9913%	2024	委托研究	否
	比逊（广州）医疗科技有限公司	2019-04-29	29,000.00	比逊（上海）医药科技有限公司 100.00%	2019	委托研究	否
	杭州思默医药科技有限公司	2011-05-27	1,762.70	北京泰默医药科技有限公司 100.00%	2021	委托研究	否
	北京联斯达医药科技发展有限公司	2012-07-19	25,000.00	康龙化成（成都）临床研究服务有限公司 100.00%	2023	委托研究	否
	诺思格（北京）医药科技股份有限公司	2008-08-22	9,658.13	ACE UNION HOLDING LIMITED 28.51%;宁波凯虹创业投资合伙企业（有限合伙） 12.15%;宁波康运福股权投资有限公司 11.93%	2017	委托研究	否
临床中心 费用	北京肿瘤医院	-	17,709.00	-	2017	委托研究	否
	首都医科大学附属北京友谊医院	-	48,416.00	-	2025	委托研究	否

采购内容	单位名称	成立时间	注册资本 (万元)	股权结构 (主要股东及持股比例)	首次合作时间	合作模式	与发行人 是否存在 关联关系
	河南省肿瘤医院	-	374,077.00	-	2018	委托研究	否
	福建省肿瘤医院	-	67,637.00	-	2019	委托研究	否
	华中科技大学同济医学院附属同济医院	-	78,005.00	-	2023	委托研究	否
试验用药	国药控股股份有限公司	2003-01-08	312,065.62	国药产业投资有限公司 50.3598%	2018	委托采购	否
	江苏慧聚药业股份有限公司	2000-03-23	9,996.00	黄华 21.2435%;杭州富悦亦泽股权投资合伙企业(有限合伙) 20.00%;湖州富悦信泽实业投资合伙企业(有限合伙) 14.4938%;湖州富悦柏泽实业投资合伙企业(有限合伙) 12.8006%;邹平 12.2609%;南通慧平科技合伙企业(有限合伙) 10.0349%	2018	CDMO	否
	药源药物化学(上海)有限公司	2003-09-28	2,603.96	上海皓元医药股份有限公司 100.00%	2024	CDMO	否
	康龙化成(北京)新药技术股份有限公司	2004-07-01	177,819.55	香港中央结算(代理人)有限公司 16.96%;深圳市信康成投资合伙企业(有限合伙) 12.07%;PHARMARON HOLDINGS LIMITED 10.15%	2014	CDMO	否
	广州玻思韬控释药业有限公司	2013-07-15	24,767.66	Bristol Holdings International Limited 23.9272%;南京华泰信医疗投资合伙企业(有限合伙) 12.9051%;广州高新区投资集团有限公司 12.4424%	2024	CDMO	否
研发技术服务	深圳海普洛斯医学检验实验室	2015-10-14	1,100.00	深圳市海普洛斯生物科技有限公司 100.00%	2019	委托研究	是
	广州骁影科技有限公司	2021-03-24	3,000.00	思研(广州)医疗科技有限公司 100.00%	2023	委托研究	否
	江苏万略医药科技有限公司	2015-11-30	4,000.00	北京亦度正康健康科技有限公司 60.00%;南京塞马医药科技有限公司 22.50%;南京泓畅医药科技有限公司 17.50%	2020	委托研究	否

采购内容	单位名称	成立时间	注册资本 (万元)	股权结构 (主要股东及持股比例)	首次合作时间	合作模式	与发行人是否存在关联关系
	杭州英放生物科技有限公司	2013-01-04	466.67	杭州泰格医药科技股份有限公司 67.50%;LUXIALIANG22.50%;嘉兴英放股权投资合伙企业(有限合伙) 10.00%	2020	委托研究	否
	北京吉因加医学检验实验室有限公司	2015-10-30	2,142.86	西藏吉因加实业有限公司;北京吉因加科技有限公司	2025	委托研究	否
制剂委托生产	康龙化成(宁波)科技发展有限公司	2015-01-12	110,000.00	康龙化成(北京)新药技术股份有限公司 88.6364%;康龙化成(宁波)新药技术有限公司 11.3636%	2024	委托生产	否
原料药	江苏慧聚药业股份有限公司	2000-03-23	9,996.00	黄华 21.2435%;杭州富悦亦泽股权投资合伙企业(有限合伙) 20.00%;湖州富悦信泽实业投资合伙企业(有限合伙) 14.4938%;湖州富悦柏泽实业投资合伙企业(有限合伙) 12.8006%;邹平 12.2609%;南通慧平科技合伙企业(有限合伙) 10.0349%	2022	委托采购	否
	上海生生物流有限公司	2009-10-28	5,000.00	上海生生医药冷链科技股份有限公司 100.00%	2017	委托采购	否

注 1: 主要股东指持有供应商 10% 以上股份的股东;

注 2: 工商数据数据来源于启信慧眼, 北京吉因加医学检验实验室有限公司未披露主要股东持股比例。

(2) 发行人各类采购的主要供应商各期采购金额及变动原因

公司主要采购内容为临床试验和研发服务、原料药以及制剂委托生产, 基于报告期内合计采购金额口径, 临床试验和研发服务各子项前五大供应商(单体口径)、原料药以及制剂委托生产前五大供应商(单体口径)的各期采购金额及变动原因如下表所示:

单位: 万元

采购内容	单位名称	2025 年度	2024 年度	2023 年度	变动原因
临床 CRO 服务	博纳西亚(杭州)医药科技股份有	381.57	224.20	-	公司向其采购的主要内容为 NRAS 基因突变黑色素瘤和 BRAF V600E 基因突变结直肠癌项目的 CRO 服务。报告期内, 相关采购

采购内容	单位名称	2025 年度	2024 年度	2023 年度	变动原因
	限公司				金额随该临床试验项目的进度而相应发生变动。
	比逊（广州）医疗科技有限公司	371.29	172.34	20.29	公司向其采购的主要内容为 NRAS 基因突变黑色素瘤和 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌项目的 CRO 服务。报告期内，相关采购金额随该临床试验项目的进度而相应发生变动。
	杭州思默医药科技有限公司	184.09	312.62	15.33	公司向其采购的主要内容为 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌和 BRAF V600E 基因突变结直肠癌的 CRO 服务。报告期内，相关采购金额随该临床试验项目的进度而相应发生变动。
	北京联斯达医药科技发展有限公司	121.42	99.62	3.11	公司向其采购的主要内容为 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌和 BRAF V600E 基因突变结直肠癌的 CRO 服务。报告期内，相关采购金额随该临床试验项目的进度而相应发生变动。
	诺思格（北京）医药科技股份有限公司	2.53	-	182.19	公司向其采购的主要内容为 NRAS 基因突变黑色素瘤项目的 CRO 服务。报告期内，相关采购金额随该临床试验项目的进度而相应发生变动。
临床中心费用	北京肿瘤医院	256.99	302.17	146.70	公司向其采购的主要内容为 NRAS 基因突变黑色素瘤和 BRAF V600E 基因突变结直肠癌项目的临床中心服务。报告期内，相关采购金额随该临床试验项目的进度而相应发生变动。
	首都医科大学附属北京友谊医院	378.54	0.50	-	公司向其采购的主要内容为维莫非尼片生物等效性试验项目的临床中心服务。报告期内，相关采购金额随该临床试验项目的进度而相应发生变动。
	河南省肿瘤医院	133.34	143.25	5.67	公司向其采购的主要内容为 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌、BRAF V600E 基因突变结直肠癌等项目的临床中心服务。报告期内，相关采购金额随该临床试验项目的进度而相应发生变动。
	福建省肿瘤医院	153.24	71.08	15.54	公司向其采购的主要内容为 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌、BRAF V600E 基因突变结直肠癌等项目的临床中心服务。报告期内，相关采购金额随该临床试验项目的进度而相应发生变动。
	华中科技大学同济医学院附属同济医院	162.48	62.88	2.16	公司向其采购的主要内容为 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌、BRAF V600E 基因突变结直肠癌等项目的临床中心服务。报告期内，相关采购金额随该临床试验项目的进度而相应发生变动。

采购内容	单位名称	2025 年度	2024 年度	2023 年度	变动原因
试验用药	国药控股股份有限公司	1,611.34	1,439.37	620.64	公司向其采购的主要内容为联合用药使用的维莫非尼片。报告期内，相关采购金额随联合用药项目的进度而相应发生变动。
	江苏慧聚药业股份有限公司	541.58	370.91	61.79	公司向其采购的主要内容为临床试验用妥拉美替尼原料药。报告期内，相关采购金额随公司临床试验样药需求量而相应发生变动。
	药源药物化学（上海）有限公司	641.80	65.49	-	公司向其采购的主要内容为维莫非尼仿制药的生产技术服务。报告期内，相关采购金额随该工艺技术开发投入而相应变动。
	康龙化成（北京）新药技术股份有限公司	14.42	40.61	272.77	公司向其采购的主要内容为临床试验用妥拉美替尼样药。报告期内，相关采购金额随公司临床试验样药需求量而相应发生变动。
	广州玻思韬控释药业有限公司	-	60.38	-	公司向其采购的主要内容为维莫非尼仿制药的生产技术服务。报告期内已完成合同约定内容。
研发技术服务	深圳海普洛斯医学检验实验室	64.38	165.12	61.27	公司向其采购的主要内容为 NRAS 基因突变黑色素瘤和 BRAF V600E 基因突变结直肠癌等项目的基因检测服务。报告期内，相关采购金额随项目进展而相应发生变动。
	广州骁影科技有限公司	146.08	82.09	42.57	公司向其采购的主要内容为 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌和 BRAF V600E 基因突变结直肠癌的中心阅片服务。报告期内，相关采购金额随项目进展而相应发生变动。
	江苏万略医药科技有限公司	111.60	13.15	1.89	公司向其采购的主要内容为 NRAS 基因突变黑色素瘤和 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌等项目的临床生物样品分析。报告期内，相关采购金额随项目进展而相应发生变动。
	杭州英放生物科技有限公司	34.96	30.98	51.58	公司向其采购的主要内容为 NRAS 基因突变黑色素瘤的中心阅片服务。报告期内，相关采购金额随项目进展而相应发生变动。
	北京吉因加医学检验实验室有限公司	70.75	-	-	公司向其采购的主要内容为 NRAS 基因突变黑色素瘤项目的基因检测服务。报告期内，相关采购金额随项目进展而相应发生变动。
制剂委托生产	康龙化成（宁波）科技发展有限公司	260.62	127.37	-	公司向其采购的主要内容为妥拉美替尼制剂的生产服务。报告期内，相关采购金额随妥拉美替尼制剂的市场需求而相应发生变动。

采购内容	单位名称	2025 年度	2024 年度	2023 年度	变动原因
原料药	江苏慧聚药业股份有限公司	355.04	-	133.81	公司向其采购的主要内容为妥拉美替尼原料药。报告期内，相关采购金额随妥拉美替尼制剂生产需求而相应发生变动。
	上海生生物流有限公司	-	0.30	-	公司向其采购的主要内容为妥拉美替尼原料药运输服务。报告期内，相关采购金额随原料药运输需求而相应发生变动。

(二) 说明各类采购的采购定价及结算机制, 结合各类服务采购的内容 (如涉及的病例数、观察周期、每例每周服务费等)、合同价格等情况, 说明不同服务合同采购价格是否存在较大差异, 采购价格是否公允

1、发行人各类采购的采购定价及结算机制

公司主要采购内容为临床试验和研发服务、原料药以及制剂委托生产, 不同类别的定价方式和结算机制如下:

采购类别	采购内容	采购定价方式	结算机制
临床试验和研发服务费	临床 CRO 服务	公司通过询价多家供应商进行比较, 与供应商谈判后定价, 定价中综合考虑受试者数量、研究中心数量、服务周期、受试者方式次数等因素。	1、预付款: 签订合同后, 通常需要支付一定比例的预付款, 作用是确保项目的启动资金。 2、后续付款: 在临床试验项目推进过程中, 根据预先设定的关键里程碑或阶段目标, 公司会按照一定比例向 CRO 机构支付进度款至项目结束。
	临床中心费用	公司通常结合医疗机构规模和知名度、受试者数量、研究周期、访视频率和试验方案设计等相关因素定价。	1、预付款: 合同签订后, 公司通常会向临床中心支付一定比例的预付款, 用于临床中心启动试验相关的前期准备工作。 2、进度款: 根据临床试验的阶段进展, 在达到关键里程碑时支付相应款项。 3、尾款支付: 临床试验全部完成, 包括所有患者随访结束、最终报告提交且经公司验收合格后, 支付剩余的尾款。
	试验用药	对于自有产品的试验用样药, 公司根据市场情况、服务内容、历史经验等与供应商进行询价和谈判, 最终确定合同价格; 对于联合用药 (维莫非尼片), 公司向国药控股采购维莫非尼系根据罗氏对于维莫非尼片的统一终端零售定价进行采购, 与普通患者购药价格一致。	1、对于自有产品的试验用样药: (1) 预付款: 合同签订后, 通常需要支付一定比例的预付款, 作用是确保项目的启动资金。 (2) 后续付款: 供应商根据公司要求, 按批次生产, 待公司验收合格后支付进度款。 2、对于联合用药 (维莫非尼片), 公司一次性支付全额货款。

采购类别	采购内容	采购定价方式	结算机制
	研发技术服务	公司通过询价多家供应商进行比较，与供应商谈判后定价，定价中综合考虑检测试验项目的复杂程度、技术难度、所需时间等因素来定价。	1、预付款：合同签订后，通常需要支付一定比例的预付款，作用是确保项目的启动资金。 2、后续付款：根据检测试验的阶段进展，公司验收合格后支付进度款。
制剂委托生产		对于原料药以及制剂委托生产，公司根据市场情况、服务内容、历史经验等与供应商进行询价和谈判，最终确定合同价格	1、预付款：合同签订后，通常需要支付一定比例的预付款，作用是确保项目的启动资金。 2、后续付款：供应商根据公司要求，按批次生产，待公司验收合格后支付进度款。
原料药			

2、结合各类服务采购的内容（如涉及的病例数、观察周期、每例每周服务费等）、合同价格等情况，说明不同服务合同采购价格是否存在较大差异，采购价格是否公允

（1）服务模式较为定制化的采购分析

公司采购的部分服务模式相对定制化，不同合同间的采购内容、合同价格可比性较低，公司在进行相关服务采购时，根据市场情况、服务内容、历史经验等与供应商进行询价和谈判，最终确定合同价格。具体如下表所示：

采购类别	采购内容	具体内容	合同价格
临床试验和研发服务费	试验用药	公司临床试验项目所需使用的药品主要包括自有产品以及联合用药涉及的维莫非尼片： 1) 对于公司自有产品：公司产品获批上市后，临床试验用药自商业化生产批次产品中领用；公司产品获批上市前，公司委托 CMO 公司进行制剂加工； 2) 对于维莫非尼片：公司直接向药品批发企业采购，在签收时根据采购成本确认研发费用	公司采购的部分服务模式相对定制化，不同合同间的采购内容、合同价格可比性较低，公司在进行相关服务采购时，根据市场情况、服务内容、历史经验等与供应商进行询价和谈判，最终确定合同价格。 此外对于维莫非尼片，公司根据罗氏对于维莫非尼片的统一终端零售定价向国药控股采购，与普通患者购药价格一致
	研发技术服务	公司委托 CRO 公司提供包括药效研究、药代动力学研究、安全性评价、药品工艺开发、生物样本检测、第三方独立阅片等在内的技术服务	
制剂委托生产		公司委托康龙宁波生产妥拉美替尼制剂	
原料药		公司向江苏慧聚采购妥拉美替尼原料药、委托生生物物流运输原料药	

(2) 服务模式较为标准化的采购分析

公司临床 CRO、以及临床中心的服务模式相对标准化，以报告期内公司 HL-085 主要临床试验的临床 CRO 和临床中心服务合同为例（选取各临床试验前五大合同，如不超过五家，则全部列示），其合同单价具体情况如下：

①HL-085 主要临床试验的临床中心情况

单位：元

药物品种	适应症	临床试验阶段	供应商	合同单价（合同单价=合同总金额/入组例数/访视次数）
妥拉美替尼 (HL-085)	NRAS 基因突变黑色素瘤	II 期	南京鼓楼医院	9,774.09
			北京肿瘤医院	9,328.49
			复旦大学附属肿瘤医院	8,435.50
			中山大学附属肿瘤医院	8,126.55
			郑州市第三人民医院	7,944.87
		III 期	中山大学附属肿瘤医院	11,123.94
			北京肿瘤医院	10,643.03
			华中科技大学同济医学院附属协和医院	10,035.11
			南京鼓楼医院	9,203.11
			郑州市第三人民医院	6,240.91
	BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌	关键注册临床	中国医学科学院肿瘤医院	10,254.12
			华中科技大学同济医学院附属同济医院	8,841.05
			广州医科大学附属第一医院	8,806.75
			福建省肿瘤医院	7,082.19
			云南省肿瘤医院	5,931.45
	BRAF V600E 基因突变结直肠癌	II 期	北京肿瘤医院	12,033.97
			天津市肿瘤医院	11,344.52
郑州大学第一附属医院			8,525.14	
湖南省肿瘤医院			8,038.89	
浙江大学医学院附属第二医院			6,167.47	
III 期		北京肿瘤医院	14,761.35	

药物品种	适应症	临床试验阶段	供应商	合同单价（合同单价=合同总金额/入组例数/访视次数）
			华中科技大学同济医学院附属同济医院	13,094.44
			山东省肿瘤防治研究院	10,983.51
			四川大学华西医院	9,835.33
			中山大学附属第六医院	8,142.68

如上表所列示，公司与各临床中心的合同价格存在一定差异。该等差异主要受对应临床试验项目的临床方案设计、入组病例数量要求、访视次数安排、服务周期及项目定价规则等多重因素综合影响；此外，各临床中心的行业知名度、综合诊疗实力、所属区域市场环境及运营成本水平等因素，亦会对合同定价产生影响。例如北京肿瘤医院地处北京市，肿瘤专科综合实力位居全国前列，市场议价能力相对较强，对应合同价格相对较高；云南省肿瘤医院位于我国西南地区，当地运营成本及费用水平相对较低，对应合同价格相对较低。

②HL-085 主要临床试验的临床 CRO 情况

单位：元

药物品种	适应症	临床试验阶段	供应商	合同单价（合同单价=合同总金额/入组例数/访视次数）
妥拉美替尼（HL-085）	NRAS 基因突变黑色素瘤	II 期	诺思格（北京）医药科技股份有限公司	3,615.91
			山西铜人科创医药科技有限公司	3,445.00
			浙江太美医疗科技股份有限公司	3,347.67
		III 期	比逊（广州）医疗科技有限公司	3,675.71
			浙江太美医疗科技股份有限公司	3,215.36
			比逊（广州）医疗科技有限公司	3,299.64
	BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌	关键注册临床	柏康（湖北）医药科技有限公司	2,893.80
			杭州思默医药科技有限公司	2,440.46
			圣兰格（北京）医药科技开发有限公司	4,175.83
	BRAF V600E 基因突变结直肠癌	II 期	杭州思默医药科技有限公司	3,076.56
			柏康（湖北）医药科技有限公司	3,931.75
III 期		比逊（上海）医疗科技有限公司	3,908.95	
		艾瑞嘉医药研发（上海）有限公司	3,502.54	

药物品种	适应症	临床试验阶段	供应商	合同单价（合同单价=合同总金额/入组例数/访视次数）
			北京联斯达医药科技发展有限公司	3,300.00
			杭州思默医药科技有限公司	2,418.44

注：鉴于不同合同中受试者访视管理制度存在差异，为保障数据的可比性，访视次数以治疗阶段对应的访视次数为基准进行核算。

如上表所列示，公司与各临床 CRO 服务商签署的服务合同定价，受对应临床试验项目的临床方案设计、入组病例数量要求、访视次数安排、服务周期及项目定价规则等多重因素综合影响，不同合同之间的定价存在一定差异；但就同一临床试验项目而言，公司就同类临床 CRO 服务向不同服务商采购的合同定价不存在较大差异。

综上所述，报告期内，公司各类采购合同的定价主要受采购服务类型、服务内容与实施范围、服务商资质及综合服务实力、项目执行难度、市场公允定价水平等多重因素综合影响。不同采购合同之间的定价存在一定差异，具备真实合理的商业背景与商业逻辑，公司报告期内各类采购定价公允。

（三）说明各期末预付账款支付对象的名称、金额及占比，预付款项支付对象是否与发行人及其实际控制人、控股股东、董监高及核心技术人员等存在关联关系；预付账款相关商品或服务的期后实现情况，是否与合同约定时点相符，结转成本费用是否真实、准确、完整，是否存在跨期的情形；是否存在提前付款的情况，说明提前付款的必要性

1、发行人各期末预付账款支付对象的名称、金额及占比，预付款项支付对象是否与发行人及其实际控制人、控股股东、董监高及核心技术人员等存在关联关系

报告期各期末，公司预付账款余额前五名支付对象的名称、金额及占比，和支付对象的主要股东（人员）及是否与公司关联关系情况如下：

（1）2025 年 12 月 31 日

序号	单位名称	期末预付账款（万元）	占比	主要股东/负责人	是否与公司及其实际控制人、控股股东、董监高及核心技术人员等存在关联关系
1	湖南省肿瘤医院	30.29	8.01%	负责人向华	否
2	吉林大学第一医院	20.84	5.51%	负责人刘彬	否
3	包头市肿瘤医院	15.51	4.11%	负责人王振锋	否
4	浙江普洛家园药业有限公司	15.38	4.07%	普洛药业股份有限公司 100%	否
5	浙江太美医疗科技股份有限公司	14.74	3.90%	赵璐 16.50%	否
合计		96.76	25.60%	-	-

(2) 2024年12月31日

序号	单位名称	期末预付账款（万元）	占比	主要股东/负责人	是否与公司及其实际控制人、控股股东、董监高及核心技术人员等存在关联关系
1	江苏慧聚药业股份有限公司	104.80	15.66%	黄华 21.2435%；杭州富悦亦泽股权投资合伙企业（有限合伙）20%；湖州富悦信泽实业投资合伙企业（有限合伙）14.4938%；湖州富悦柏泽实业投资合伙企业（有限合伙）12.8006%；邹平12.2309%；南通慧平科技合伙企业（有限合伙）10.0349%	否
2	药源药物化学（上海）有限公司	51.96	7.76%	上海皓元医药股份有限公司100%	否
3	湖南省肿瘤医院	37.15	5.55%	负责人向华	否
4	康龙化成（宁波）科技发展有限公司	27.14	4.05%	康龙化成（北京）新药技术股份有限公司 88.6364%；康龙化成（宁波）新药技术有限公司 11.3636%	否
5	江苏万略医药科技有限公司	25.05	3.74%	北京亦度正康健康科技有限公司60%；南京塞马医药科技有限公司22.50%；南京泓畅医药科技有限公司17.50%	否
合计		246.10	36.76%	-	-

(3) 2023年12月31日

序号	单位名称	期末预付账款（万元）	占比	主要股东/负责人	是否与公司及其实际控制人、控股股东、董监高及核心技术人员等存在关联关系
1	北京肿瘤医院	172.06	22.03%	负责人李子禹	否
2	江苏慧聚药业股份有限公司	122.19	15.65%	黄华 21.24%；杭州富悦亦泽黄华 21.2435%；杭州富悦亦泽股权投资合伙企业（有限合伙） 20%；湖州富悦信泽实业投资合伙企业（有限合伙） 14.4938%；湖州富悦柏泽实业投资合伙企业（有限合伙） 12.8006%；邹平 12.2309%；南通慧平科技合伙企业（有限合伙） 10.0349%	否
3	湖南省肿瘤医院	76.84	9.84%	负责人向华	否
4	杭州思默医药科技有限公司	59.48	7.62%	北京泰默医药科技有限公司 100%	否
5	比逊（广州）医疗科技有限公司	54.33	6.96%	比逊（广东）医疗科技有限公司 100%	否
合计		484.90	62.10%	-	-

2、预付账款相关商品或服务的期后实现情况，是否与合同约定时点相符，结转成本费用是否真实、准确、完整，是否存在跨期的情形；是否存在提前付款的情况，如存在，进一步说明提前付款的必要性

(1) 预付账款相关商品或服务的期后实现情况，与合同约定时点相符

截至 2026 年 3 月 31 日，公司 2025 年末余额前五大预付款项的结转情况如

下：

序号	单位名称	期末预付账款（万元）	合同内容	期后结转金额（万元）	期后结转依据	与合同约定是否相符
1	湖南省肿瘤医院	30.29	临床中心服务	-	按照 EDC 临床研究数据管理系统数据，结转至研发费用	是
2	吉林大学第一医院	20.84	临床中心服务	8.35		是
3	包头市肿瘤医院	15.51	临床中心服务	-		是
4	浙江普洛家园药业有限公司	15.38	HL-003 原料药委托研发生产	15.38	按照产品研发生产进度结转至研发费用	是
5	浙江太美医疗科技	14.74	研发技术服务	1.36	按照合同中的工	是

序号	单位名称	期末 预付账款 (万元)	合同内容	期后 结转金额 (万元)	期后结转依据	与合同约定 是否相符
	股份有限公司				作量指标、核心 工作节点事项等 工作成果, 结转 至研发费用	
	合计	96.76	-	25.09	-	-

截至 2026 年 3 月 31 日, 公司 2024 年末余额前五大预付款项的结转情况如

下:

序号	单位名称	期末 预付账款 (万元)	合同内容	期后 结转金额 (万元)	期后结转依据	与合同 约定是 否相符
1	江苏慧聚药业股份有限公司	104.80	采购妥拉美替尼 原料药	104.80	原料药验收后 结转至存货	是
2	药源药物化学(上海)有限公司	51.96	维莫非尼仿制药 委托研发	51.96	按照产品开发 进度结转至研 发费用	是
3	湖南省肿瘤医院	37.15	临床中心服务	6.87	按照 EDC 临床 研究数据管理 系统数据, 结转 至研发费用	是
4	康龙化成(宁波) 科技发展有限公司	27.14	妥拉美替尼制剂 委托生产	27.14	制剂验收后结 转至存货	是
5	江苏万略医药科技 有限公司	25.05	研发技术服务	13.06	按照合同中的 工作量指标、核 心工作节点事 项等工作成果, 结转至研发费 用	是
	合计	246.10	-	203.83	-	-

截至 2026 年 3 月 31 日, 公司 2023 年末余额前五大预付款项的结转情况如

下:

序号	单位名称	期末 预付账款 (万元)	合同内容	期后 结转金额 (万元)	期后结转依据	与合同 约定是 否相符
1	北京肿瘤医院	172.06	临床中心服务	172.06	按照 EDC 临床研 究数据管理系统	是

序号	单位名称	期末 预付账款 (万元)	合同内容	期后 结转金额 (万元)	期后结转依据	与合同 约定是 否相符
					数据，结转至研发费用	
2	江苏慧聚药业股份有限公司	122.19	采购妥拉美替尼原料药	122.19	原料药验收后结转至存货	是
3	湖南省肿瘤医院	76.84	临床中心服务	46.55	按照 EDC 临床研究数据管理系统数据，结转至研发费用	是
4	杭州思默医药科技有限公司	59.48	临床 CRO 服务	59.48		是
5	比逊（广州）医疗科技有限公司	54.33	临床 CRO 服务	54.33		是
合计		484.90	-	454.61	-	-

(2) 结转成本费用真实、准确、完整，不存在跨期的情形，不存在提前付款的情况

公司为创新药研发企业，预付账款主要为临床中心服务费、临床 CRO 服务费、研发技术服务费、药品注册申报费以及原料药及制剂委托生产费。根据合同履行进度对预付款项进行账务处理，具体如下：

①临床中心服务及临床 CRO 服务：各资产负债表日，公司根据 EDC 临床研究数据管理系统数据，并与 CRO 公司核对各合同履行进度，确认研发费用，若已支付款项超过按履约进度确认的研发费用金额，将超出部分确认预付账款；若按履约进度确认的研发费用金额超过已支付款项，将超出部分确认为应付账款。

②研发技术服务及药品注册申报服务：各资产负债表日公司依据相关合同中的约定条款、工作量指标、核心工作节点事项以及供应商交付的报告等工作成果，并与供应商核对各合同履行进度，确认研发费用，若已支付款项超过按履约进度确认的研发费用金额，将超出部分确认预付账款；若按履约进度确认的研发费用金额超过已支付款项，将超出部分确认为应付账款。

③原料药及制剂委托生产：各资产负债表日，公司与 CDMO 公司核对合同履行进度，确认研发费用或存货；若已支付款项超过按履约进度确认的研发费用或存货金额，将超出部分确认预付账款；若按履约进度确认的研发费用或存货金

额超过已支付款项，将超出部分确认为应付账款。

综上，除 2025 年末预付账款因期后时间较短相关商品或服务在期后未完全实现外，其余报告期各期末预付账款相关商品或服务已基本在期后实现，与合同约定、履约情况匹配，结转成本费用真实、准确、完整，不存在跨期的情形，不存在提前付款的情况。

（四）说明 1 年以上预付款项大幅增加的原因及合理性，预付款对象与主要供应商存在较大差异的原因

1、说明 1 年以上预付款项大幅增加的原因及合理性

报告期内，公司预付款项的账龄分布如下：

单位：万元

账龄	2025.12.31		2024.12.31		2023.12.31	
	金额	比例	金额	比例	金额	比例
1 年以内	181.29	47.97%	425.73	63.60%	589.37	75.47%
1 至 2 年	113.34	29.99%	99.95	14.93%	191.35	24.50%
2 至 3 年	50.81	13.44%	143.71	21.47%	0.21	0.03%
3 年以上	32.51	8.60%	-	-	-	-
合计	377.94	100.00%	669.39	100.00%	780.93	100.00%

报告期内，公司总体预付款项金额较小，1 年以上预付款项分别为 191.55 万元、243.66 万元、196.66 万元，其款项性质主要为预付的临床中心服务费、原料药及制剂委托生产费。2024 年末，公司 1 年以上预付款项较 2023 年末有所增长，主要原因为 2024 年度公司妥拉美替尼与维莫非尼联合用药治疗 BRAF V600E 基因突变转移性结直肠癌进入 III 期临床试验阶段，治疗 BRAF V600E 基因突变非小细胞肺癌进入关键注册临床试验阶段，预付临床中心服务费有所增长。随着研发项目的进展和费用结转，2025 年末 1 年以上预付账款金额下降，与 2023 年末基本持平。

综上，公司款项结转进度与公司研发项目及生产活动的实施进度相匹配。

2、预付款对象与主要供应商存在较大差异的原因

2025年12月31日/2025年度					
序号	单位名称	期末预付账款 (万元)	占比	采购金额	是否为前二十大供应商
1	湖南省肿瘤医院	30.29	8.01%	122.80	是
2	吉林大学第一医院	20.84	5.51%	25.91	否
3	包头市肿瘤医院	15.51	4.11%	1.74	否
4	浙江普洛家园药业有限公司	15.38	4.07%	-	否
5	浙江太美医疗科技股份有限公司	14.74	3.90%	22.58	否
合计		96.76	25.60%	173.03	-
2024年12月31日/2024年度					
序号	单位名称	期末预付账款 (万元)	占比	采购金额	是否为前二十大供应商
1	江苏慧聚药业股份有限公司	104.80	15.66%	370.91	是
2	药源药物化学(上海)有限公司	51.96	7.76%	65.49	是
3	湖南省肿瘤医院	37.15	5.55%	57.73	是
4	康龙化成(宁波)科技发展有限公司	27.14	4.05%	127.37	是
5	江苏万略医药科技有限公司	25.05	3.74%	13.15	否
合计		246.10	36.76%	634.65	-
2023年12月31日/2023年度					
序号	单位名称	期末预付账款 (万元)	占比	采购金额	是否为前二十大供应商
1	北京肿瘤医院	172.06	22.03%	146.70	是
2	江苏慧聚药业股份有限公司	122.19	15.65%	217.34	是
3	湖南省肿瘤医院	76.84	9.84%	45.08	是
4	杭州思默医药科技有限公司	59.48	7.62%	15.33	否
5	比逊(广州)医疗科技有限公司	54.33	6.96%	20.29	否
合计		484.90	62.10%	444.74	-

注：供应商排名按单体口径统计。

报告期内，预付款项前五名供应商部分属于公司前二十大供应商，存在差异的供应商主要系当期向其采购规模较小，未进入公司前二十大供应商名单。

（五）中介机构核查情况

1、核查程序

针对上述事项，保荐机构、申报会计师执行的主要核查程序如下：

（1）通过启信慧眼等途径，核查主要供应商的成立时间、注册资本、注册地址、股权结构等基本情况，确认其与公司是否存在关联关系；

（2）对主要供应商进行实地走访，了解其基本情况、与公司的合作历史、定价和结算机制等，结合供应商的经营情况与报告期内公司的采购情况，分析合作的合理性；

（3）了解公司的采购流程、供应商的合作模式和选择标准，采购定价和结算机制，报告期各期末预付款的变动原因等；

（4）查阅报告期内主要供应商采购合同，查阅合同内容、权利义务条款，以及合同履行进度，评估期末预付账款余额是否与相关合同执行情况相符；

（5）获取报告期内预付账款明细表，结合公司研发进展及药品生产计划，检查大额预付款在期后结转的准确性；

（6）取得报告期内公司银行流水等付款凭证，核查期末预付款的真实性，核对支付对手方名称及金额与账面记录是否一致；

2、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

（1）报告期内，公司专注于肿瘤治疗领域小分子创新药的研发及商业化，主要采购内容为临床试验和研发服务、原料药以及制剂委托生产。除深圳海普洛斯医学检验实验室外，主要供应商与公司不存在关联关系。

（2）报告期内，公司各类采购合同的定价主要受采购服务类型、服务内容与实施范围、服务商资质及综合服务实力、项目执行难度、市场公允定价水平等多重因素综合影响。不同采购合同之间的定价存在一定差异，具备真实合理的商

业背景与商业逻辑，公司报告期内各类采购定价公允；

(3) 预付款的账务处理匹配业务及经营过程，结转成本费用真实、准确、完整，不存在跨期的情形，不存在提前付款的情况；

(4) 公司预付款项的结算方式与结算周期符合行业惯例，款项结转进度与公司研发项目及生产活动的实施进度相匹配；报告期内，预付款项前五名供应商部分属于公司前二十大供应商，存在差异的供应商主要系当期向其采购规模较小，未进入公司前二十大供应商名单。

二、货币资金与交易性金融资产的具体情况

(一) 说明货币资金及交易性金融资产的具体构成，资金规模与日常经营开支是否匹配；各期理财产品及底层资产标的情况，相关会计核算是否合规，是否存在异常资金流向

1、货币资金及交易性金融资产的具体构成，资金规模与日常经营开支是否匹配

(1) 货币资金及交易性金融资产的具体构成

报告期各期末，公司货币资金及交易性金融资产的具体构成如下：

单位：万元

项目	2025年12月31日		2024年12月31日		2023年12月31日	
	余额	占比	余额	占比	余额	占比
货币资金：	6,821.74	22.49%	6,110.24	21.64%	14,384.89	40.63%
其中：银行存款	6,821.74	22.49%	6,110.24	21.64%	14,382.67	40.62%
其他货币资金	-	-	-	-	2.22	0.01%
交易性金融资产：	23,513.65	77.51%	22,129.69	78.36%	21,024.63	59.37%
其中：结构性存款	23,513.65	77.51%	22,129.69	78.36%	21,024.63	59.37%
合计	30,335.39	100.00%	28,239.93	100.00%	35,409.52	100.00%

报告期各期末，公司货币资金主要为银行存款，2023年末因存在银行账户长期未使用导致其冻结，期末余额 2.22 万元在其他货币资金列报，此外公司不存在其他因抵押、质押或冻结等对使用有限制、有潜在回收风险的款项；交易性金融资产各期末余额具体构成为招商银行、浦发银行等大型商业银行发售的结

构性存款，在不影响公司日常生产经营的前提下，为提高资金的使用效率，公司使用暂时闲置资金购买保本浮动收益型结构性存款。

报告期各期末，公司结构性存款的具体构成如下：

单位：万元

截止日	产品名称	产品类型	银行	购买日	投资期限	风险等级	期末余额
2025 年末	利多多公司稳利 25JG4160 期(3 个月早鸟款) 人民币对公结构性存款	保本浮动收益	浦发银行张江科技支行	2025/11/24	90 天	低风险	15,010.79
	招商银行点金系列看涨两层区间 33 天结构性存款	保本浮动收益	招商银行上海张江支行	2025/12/15	33 天	R1 (谨慎型)	2,000.62
	利多多公司稳利 25JG4201 期(3 个月早鸟款) 人民币对公结构性存款	保本浮动收益	浦发银行张江科技支行	2025/12/10	91 天	低风险	2,001.17
	利多多公司稳利 25JG4223 期(6 个月早鸟款 A) 人民币对公结构性存款	保本浮动收益	浦发银行张江科技支行	2025/12/22	180 天	低风险	4,501.07
	合计						
2024 年末	利多多公司稳利 24JG3354 期(6 个月早鸟款) 人民币对公结构性存款	保本浮动收益	浦发银行张江科技支行	2024/07/04	180 天	低风险	14,099.24
	利多多公司稳利 24JG3471 期(6 个月早鸟款) 人民币对公结构性存款	保本浮动收益	浦发银行张江科技支行	2024/09/18	180 天	低风险	5,019.50
	招商银行点金系列看涨两层区间 92 天结构性存款	保本浮动收益	招商银行上海张江支行	2024/10/21	92 天	R1 (谨慎型)	3,010.95
	合计						
2023 年末	招商银行点金系列看跌两层区间 32 天结构性存款	保本浮动收益	招商银行上海张江支行	2023/12/06	32 天	R1 (谨慎型)	3,009.93
	招商银行点金系列看跌两层区间 32 天结构性存款	保本浮动收益	招商银行上海张江支行	2023/12/14	32 天	R1 (谨慎型)	5,003.70
	利多多公司稳利 23JG3519 期(3 个月早鸟款) 人民币对公结构性存款	保本浮动收益	浦发银行张江科技支行	2023/11/02	90 天	低风险	5,004.11
	利多多公司稳利 23JG3603 期(6 个月早鸟款) 人民币对公结构性存款	保本浮动收益	浦发银行张江科技支行	2023/12/08	180 天	低风险	8,006.89
	合计						

(2) 资金规模与日常经营开支是否匹配

报告期各期末，公司货币资金及交易性金融资产持有金额与各期经营活动产生的现金流出净额匹配情况如下：

单位：万元

项目	2025 年末/2025 年度	2024 年末/2024 年度	2023 年末/2023 年度
货币资金及交易性金融资产金额①	30,335.39	28,239.93	35,409.52
经营活动产生的现金流出净额②	10,116.61	7,375.45	6,779.08
①/②	3.00	3.83	5.22

报告期各期末，公司货币资金及交易性金融资产持有金额分别为当期经营活动产生的现金流出净额的 5.22 倍、3.83 倍和 3.00 倍；2023 年末资金持有量较高系 2023 年底公司完成新一轮股权融资收到投资款 2.85 亿元所致；其余各期期末资金持有量保持在当期经营活动产生的现金流出净额的 3-4 倍主要系公司尚未实现盈利，研发管线投入需要大量资金支持，因此公司资金持有量保持在较高的水平，资金规模与日常经营开支具有匹配性。

2、各期理财产品及底层资产标的情况，相关会计核算是否合规，是否存在异常资金流向

(1) 各期理财产品及底层资产标的情况

①2025 年度

单位：万元

产品名称	发行机构/管理人	金额	底层资产标的	购买日期	到期日期
利多多公司稳利 25JG3008 期(3 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	13,000.00	欧元兑美元汇率	2025/01/13	2025/04/14
招商银行点金系列看涨两层区间 21 天结构性存款	招商银行上海张江支行	3,000.00	黄金	2025/02/05	2025/02/26
招商银行点金系列看跌两层区间 28 天结构性存款	招商银行上海张江支行	2,000.00	黄金	2025/03/03	2025/03/31
招商银行点金系列看跌两层区间 28 天结构性存款	招商银行上海张江支行	2,000.00	黄金	2025/04/01	2025/04/29
利多多公司稳利 25JG3162 期(3 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	13,000.00	欧元兑美元汇率	2025/04/21	2025/07/21
利多多公司稳利 25JG3182 期(3 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	6,000.00	欧元兑美元汇率	2025/05/06	2025/08/06
招商银行点金系列看涨两层区间 92 天结构性存款	招商银行上海张江支行	2,000.00	黄金	2025/05/06	2025/08/06
招商银行点金系列看涨两层区间 91 天结构性存款	招商银行上海张江支行	2,000.00	黄金	2025/08/11	2025/11/10
利多多公司稳利 25JG3321 期(3 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	13,000.00	欧元兑美元汇率	2025/08/04	2025/11/04
利多多公司稳利 25JG3353 期(3 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	3,500.00	欧元兑美元汇率	2025/08/25	2025/11/25
利多多公司稳利 25JG3359 期(3 个月看涨网点专属)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	1,000.00	欧元兑美元汇率	2025/08/29	2025/11/28
利多多公司稳利 25JG3520 期(月月滚利特供款 B)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	2,000.00	欧元兑美元汇率	2025/10/09	2025/10/31
利多多公司稳利 25JG4160 期(3 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	15,000.00	欧元兑美元汇率	2025/11/24	2026/02/24
招商银行点金系列看涨两层区间 33 天结构性存款	招商银行上海张江支行	2,000.00	黄金	2025/12/10	2026/01/12
利多多公司稳利 25JG4201 期(3 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	2,000.00	欧元兑美元汇率	2025/12/15	2026/03/16
利多多公司稳利 25JG4223 期(6 个月早鸟款 A)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	4,500.00	欧元兑美元汇率	2025/12/22	2026/06/22
合计		86,000.00			

②2024 年度

单位：万元

产品名称	发行机构/管理人	金额	底层资产标的	购买日期	到期日期
招商银行点金系列看跌三层区间 36 天结构性存款	招商银行上海张江支行	5,000.00	黄金	2024/01/23	2024/02/28
招商银行点金系列看跌两层区间 9 天结构性存款	招商银行上海张江支行	2,000.00	黄金	2024/02/20	2024/02/29
招商银行点金系列看跌三层区间 34 天结构性存款	招商银行上海张江支行	2,000.00	黄金	2024/02/08	2024/03/13
招商银行点金系列看涨三层区间 94 天结构性存款	招商银行上海张江支行	5,000.00	黄金	2024/03/01	2024/06/03
利多多公司稳利 24JG3128 期(6 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	5,000.00	欧元兑美元汇率	2024/03/11	2024/09/11
利多多公司稳利 24JG3159 期(春季特供 3 个月)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	6,000.00	欧元兑美元汇率	2024/03/25	2024/06/25
招商银行点金系列看涨两层区间 92 天结构性存款	招商银行上海张江支行	5,000.00	黄金	2024/06/19	2024/09/19
招商银行点金系列看涨两层区间 7 天结构性存款	招商银行上海张江支行	1,000.00	黄金	2024/06/21	2024/06/28
招商银行点金系列看跌两层区间 25 天结构性存款	招商银行上海张江支行	1,000.00	黄金	2024/08/05	2024/08/30
利多多公司稳利 24JG3354 期(6 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	14,000.00	欧元兑美元汇率	2024/07/08	2025/01/08
利多多公司稳利 24JG3471 期(6 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	5,000.00	欧元兑美元汇率	2024/09/18	2025/03/18
招商银行点金系列看涨两层区间 92 天结构性存款	招商银行上海张江支行	3,000.00	黄金	2024/10/21	2025/01/21
合计		54,000.00			

③2023 年度

单位：万元

产品名称	发行机构/管理人	金额	底层资产标的	购买日期	到期日期
利多多公司稳利 23JG5422 期(三层看涨)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	8,000.00	欧元兑美元汇率	2023/03/17	2023/03/31
利多多公司稳利 23JG3169 期(1 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	1,000.00	欧元兑美元汇率	2023/04/10	2023/05/10
利多多公司稳利 23JG3170 期(3 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	7,000.00	欧元兑美元汇率	2023/04/10	2023/07/10
利多多公司稳利 23JG6277 期(三层看涨)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	6,000.00	欧元兑美元汇率	2023/08/01	2023/08/31
利多多公司稳利 23JG3411 期(1 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	6,000.00	欧元兑美元汇率	2023/09/04	2023/10/07
利多多公司稳利 23JG3470 期(1 个月看涨网点专属)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	6,000.00	欧元兑美元汇率	2023/10/11	2023/11/10
利多多公司稳利 23JG3519 期(3 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	5,000.00	欧元兑美元汇率	2023/11/06	2024/02/06
招商银行点金系列看跌两层区间 32 天结构性存款	招商银行上海张江支行	3,000.00	黄金	2023/12/07	2024/01/08
招商银行点金系列看跌两层区间 32 天结构性存款	招商银行上海张江支行	5,000.00	黄金	2023/12/15	2024/01/16
利多多公司稳利 23JG3603 期(6 个月早鸟款)人民币对公结构性存款	浦发银行张江科技支行	8,000.00	欧元兑美元汇率	2023/12/11	2024/06/11
合计		55,000.00			

(2) 相关会计核算是否合规，是否存在异常资金流向

根据《企业会计准则第 22 号——金融工具确认和计量》（2017 年修订）相关规定，公司购买的理财产品应确认为金融资产，同时应当根据管理金融资产业务模式和金融资产的合同现金流量特征，将金融资产划分为以下三类：

序号	金融资产分类名称	分类依据
1	以摊余成本计量的金融资产	企业管理该金融资产的业务模式是以收取合同现金流量为目标；该金融资产的合同条款规定，在特定日期产生的现金流量，仅为对本金和以未偿付本金金额为基础的利息的支付
2	以公允价值计量且其变动计入其他综合收益的金融资产	企业管理该金融资产的业务模式既以收取合同现金流量为目标又以出售该金融资产为目标；该金融资产的合同条款规定，在特定日期产生的现金流量，仅为对本金和以未偿付本金金额为基础的利息的支付
3	以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产	除 1、2 外，企业应当将其分类为以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产

公司购买的保本浮动收益型理财产品，其合同现金流量不仅仅代表对本金和以未偿本金为基础的利息的支付，不符合上述分类为“以摊余成本计量的金融资产”及“以公允价值计量且其变动计入其他综合收益的金融资产”的条件。因此，公司将理财产品计入以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产，根据其流动性特征作为交易性金融资产（1 年以内）在资产负债表列示。

在持有期间后续计量上，各报告期末，公司将理财产品公允价值与账面价值差额计入公允价值变动损益；理财产品处置时，将取得的处置收益扣除已确认的公允价值变动损益差额计入投资收益，会计核算符合《企业会计准则》的相关规定。

报告期内，公司使用闲置自有资金购买的理财产品均由信用等级较高的九家股份制商业银行中的上海浦东发展银行股份有限公司和招商银行股份有限公司自主发行并管理，公司与上述金融机构不存在关联关系。经查阅相关商业银行给出的产品介绍、产品说明书及购买合同，公司购买的理财产品均具有购买期限较短、风险低、底层资产投向明确的特点。根据已到期产品的资金回收情况，理财产品到期后均已全额收回本金及收益。

综上，公司上述理财产品具体资金流向不存在异常资金流向。

（二）中介机构核查情况

1、核查程序

针对上述事项，保荐机构、申报会计师执行的主要核查程序如下：

（1）获取公司各期末货币资金和交易性金融资产明细表，了解其主要构成，并与公司各期经营活动产生的现金流量净额进行对比，分析其匹配性；

（2）独立对公司所有已开立银行账户的银行发出银行函证，核查银行账户信息完整性以及各期末银行存款、理财产品的存在性及准确性；

（3）陪同公司实地前往基本存款账户开立银行打印《已开立银行结算账户清单》，实地走访全部开户银行打印报告期内全部银行账户资金流水（包括报告期内已注销账户）；

（4）向管理层了解公司是否存在未在财务核算中全面反映的银行账户，并取得公司出具的银行账户完整性声明；

（5）查阅并取得公司报告期内购买理财产品说明书、风险揭示书和银行回单等资料，核理财产品的种类、发行方、产品期限、底层资产标的等内容，识别是否存在基础资产投资于存在违约风险或预期无法回收资产的情形，并结合金融资产的产品说明书判断资金流向是否异常；

（6）向管理层了解公司交易性金融资产核算方式，并评价其是否符合《企业会计准则》及其相关规定。

2、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

报告期各期末，公司货币资金主要为银行存款、交易性金融资产为结构性存款，其持有量与公司业务特征及日常经营支出相匹配；各期理财产品底层资产标的明确；相关会计核算符合《企业会计准则》相关规定；公司购买的理财产品到期后均已全额收回本金及收益，不存在异常资金流向。

三、关于委托生产

（一）说明发行人委托生产方式是否符合法律法规要求，是否符合行业监管要求

根据《中华人民共和国药品管理法》《药品生产监督管理办法》规定，国家对药品管理实行药品上市许可持有人制度（即 MAH 制度）。在 MAH 制度下，药品上市许可持有人可以委托药品生产企业生产，并应当监督受托方持续具备质量保证和控制能力、与受托方签订委托协议与质量协议，监督受托方履行有关协议约定的义务。

根据国家药监局《关于加强药品受托生产监督管理工作的公告（2025 年第 134 号）》，委托生产的药品上市许可持有人和受托生产企业共同履行保障药品质量安全的主体责任。

公司自成立以来，始终致力于创新药物的研发工作。考虑到当前小分子药物的生产工艺已趋于成熟，且我国具备扎实的药品生产制造产业基础和可保障质量与产能的优质企业，公司综合评估自身研发优势及关于药品上市许可持有人（MAH）制度的政策导向，决定采用委托生产的 MAH 模式开展商业化生产。

目前，公司核心产品妥拉美替尼已在中国附条件获批上市并纳入医保，适用于治疗含抗 PD-1/PD-L1 治疗失败的 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者，其余拓展适应症尚处于临床试验阶段。在此背景下，公司采用 MAH 模式，委托具备资质的药品生产企业生产具有双重优势：第一、可有效规避自建规模化生产基地所带来的高额资本性支出，从而保障研发资金的持续性与集中度，强化创新管线推进能力；第二、依托具备药品生产资质及成熟商业化生产经验的合作方，可显著提升产品上市初期的供应链稳定性与质量可控性，降低厂房建设周期、工艺验证、产能爬坡等环节带来的运营不确定性与合规风险。

MAH 模式有助于创新药企业聚焦研发核心环节，提升资源配置效率。自该制度实施以来，已有多家创新药企在药品上市早期阶段采用此模式，例如同行业可比公司迪哲医药、泽璟制药、艾力斯等，均采用或者曾经采用 MAH 模式生产。

综上，发行人委托生产方式符合法律法规要求，符合行业监管要求。

(二) 结合委托生产合同约定及公司制定的约束委托生产方的业务制度，说明对核心技术保护、产品质量控制、产品质量责任划分、被委托方生产经营合规性的约定，是否符合合法经营要求

根据公司与康龙化成（宁波）科技发展有限公司（以下简称“康龙宁波”）签署的《药品供应合同》及《药品委托生产质量协议》，双方对委托商业化生产妥拉美替尼胶囊的核心技术保护、产品质量控制、责任划分及合规性作出了系统约定，这些约定共同构成了符合合法经营要求的合同与制度基础。

1、关于核心技术的保护，合同与质量协议通过知识产权归属、保密义务及文件管理进行了全方位约定

(1) 在知识产权与成果归属方面，合同明确任何一方在合同生效日前已拥有的背景知识产权仍归该方所有。康龙宁波仅能在合同有效期内为履行合同目的的必要范围内使用公司提供的背景知识产权资料。同时，康龙宁波基于履行合同过程中产生的任何技术成果，自产生之日起即归公司单独所有，康龙宁波须配合完成技术成果的转让及相关专利申请。

(2) 在保密义务与信息使用方面，合同禁止康龙宁波未经公司书面同意发表与妥拉美替尼胶囊制造相关的任何文章。质量协议进一步规定，康龙宁波应对所有协议涉及产品的注册资料和技术文件进行保密。所有涉及公司的相关记录和技术资料应尽保全、保密义务，未经公司授权，不允许第三方接触。

(3) 在关键文件控制方面，质量协议以附件形式明确了需由公司书面批准的文件清单，包括工艺规程、批记录、各类验证方案与报告、质量标准、变更控制文件等，确保核心技术文件处于公司的最终审核控制之下。

2、关于产品质量控制，质量协议建立了一套贯穿物料、生产、检验、储存全链条，并包含变更、偏差、审计等质量保证要素的详细体系

(1) 在物料与供应商管理方面，质量协议明确公司负责物料供应商的选择、管理和审核，并提供合格供应商目录给康龙宁波。康龙宁波负责物料的采购、检验、放行与储存等，且不得擅自将相关活动外包。所有物料来源变更需提前通知对方。

(2) 在生产过程与文件管理方面，康龙宁波必须根据药品监督管理部门核准的生产工艺和质量标准，起草并经双方批准生产工艺规程、空白批记录等相关质量文件，并严格按照批准的文件组织生产。所有生产和检验记录的所有权归公司所有。

(3) 在质量控制实验室管理方面，康龙宁波需按照经公司批准的质量标准和取样、检验方案执行。所有中间产品、成品的分析方法验证方案和报告需经公司批准。对于检验中发现的 OOS/OOT 结果，需进行调查并在规定时间内通知公司。

(4) 在变更控制与偏差管理方面，质量协议规定未经公司书面同意，康龙宁波不得对产品处方、生产工艺、质量标准和分析方法做出任何变更。康龙宁波发起的可能影响产品的变更，需及时书面通知公司评估批准。对于生产、检验中发生的偏差，特别是可能影响产品安全性的严重和主要偏差，康龙宁波须在规定时间内书面通知公司，并由双方共同参与调查。

(5) 在监督与审计机制方面，合同与质量协议赋予公司充分的监督权。公司有权对康龙宁波的生产检验活动进行指导和现场监督。质量协议要求公司每年对康龙宁波进行一次现场审计，发现严重风险时可进行有因审计。康龙宁波需对审计发现的缺陷项制定整改计划。

3、关于产品质量责任划分，合同条款明确了清晰的责任主体与违约后果

(1) 合同规定康龙宁波应对其供应的任何被发现有不符项的妥拉美替尼胶囊药品负责。

(2) 合同进一步约定了康龙宁波的生产质量责任：若因康龙宁波的原因（公司过错除外），其生产的产品存在验收不合格、潜在缺陷、不符项、被召回或其他质量问题，康龙宁波不仅需按问题产品货款的一倍向公司支付质量责任违约金，违约金不足以赔偿公司损失的，还需承担由此造成的全部损失之应赔偿责任。

(3) 在放行责任分工上，质量协议明确了康龙宁波的质量授权人负责审核产品的各项记录，并做出是否出厂放行的决定；而公司的质量授权人负责依据规程对出厂放行的产品进行全面审核，由公司作出是否上市放行的最终决定。

4、关于被委托方生产经营合规性的约定，合同与质量协议从资质保证、法规遵守到监管配合进行了全面约束

(1) 在资质与合规承诺方面，合同要求康龙宁波声明并保证其拥有完成工作任务所需的足够资源和有效资质，且该资质在合同履行期内持续有效；声明其未被取消药品生产、经营等相关资格；承诺其所有制造活动均遵照 GMP 规范及任何适用法律。

(2) 在遵守法规的具体义务方面，合同规定康龙宁波需自费获得制造和供应所需的任何由政府颁发的许可证。质量协议则要求双方至少遵循《中华人民共和国药品管理法》《药品生产监督管理办法》《药品生产质量管理规范》等一系列法律法规，并及时就法规变化相互书面通知。

(3) 在监管配合方面，质量协议规定在接到监管部门监督检查通知时，需及时告知对方并配合检查，按要求提供资料。

综上所述，通过《药品供应合同》与《药品委托生产质量协议》，公司对康龙宁波的委托生产活动在核心技术保护、产品质量控制、产品质量责任划分、被委托方生产经营合规性等方面构建了严密且可操作的约定框架。该框架全面响应了药品上市许可持有人制度下委托生产的法定责任要求，符合合法经营的要求。

(三) 中介机构核查情况

1、核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行的主要核查程序如下：

(1) 查阅《中华人民共和国药品管理法》《药品生产监督管理办法》等法律法规，了解国家对药品管理实行药品上市许可持有人制度（即 MAH 制度）；

(2) 查阅发行人出具的说明、核心产品妥拉美替尼药物临床批件及相关临床试验资料、NDA 受理通知书、境内生产药品注册证书等，了解发行人采用委托生产方式是否符合法律法规要求，是否符合行业监管要求；

(3) 查阅发行人与康龙化成（宁波）科技发展有限公司（以下简称“康龙宁波”）签署的《药品供应合同》及《药品委托生产质量协议》，确定发行人约

束委托生产方的业务制度、对核心技术保护、产品质量控制、产品质量责任划分等约定是否符合合法经营要求；

2、核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

（1）发行人委托生产方式符合法律法规要求，符合行业监管要求；

（2）通过《药品供应合同》与《药品委托生产质量协议》，公司对康龙宁波的委托生产活动在核心技术保护、产品质量控制、产品质量责任划分、被委托方生产经营合规性等方面构建了严密且可操作的约定框架。该框架全面响应了药品上市许可持有人制度下委托生产的法定责任要求，符合合法经营的要求。

四、关于报告期内增资和申报前 12 月内新增股东

（一）报告期内各股东入股发行人的背景，入股资金是否为自有资金，入股价格是否公允，是否存在股权代持等利益安排

2022 年以来，各股东入股发行人的相关情况如下：

增资/股转日期	增资/股转轮次	增资方	股权转让方	股权受让方	入股背景	入股价格 (元/注册资本)	定价依据	款项支付情况	资金来源
2022年1月	第四次股权转让	-	国投创业	招盈创投	双方协商一致进行股权转让	44.32	协商确认，系老股转让，在C+轮估值基础之上存在一定折扣	已支付	自有资金
				深创投					
				和悦谷雨					
				万容红土					
2022年7月	第五次股权转让	-	万容红土	东吴创新资本	双方协商一致进行股权转让	52.88	协商确认，根据公司发展情况，较C+轮估值略有上浮	已支付	自有资金
2022年12月	第七次增资 (债转股)	招盈创投	-	-	看好公司发展，对公司投资	50.36	协商确认，本次为C+轮债转股，实际打款时间为2021年底	已支付	自有资金
		苏信君诺							
2023年11月	第八次增资	德同合心	-	-	看好公司发展，对公司投资	53.23	协商确认	已支付	自有资金
		上海德濮							
		天禾大健康							
		荷塘创投							
		东方汇昇							
		张江燧锋							
		常州中关村							
		北京中关村							
		台州仲达							
		浦东基金							
英飞海正									
2024年2月	第九次增资	万联广生		-	看好公司发展，对	53.23	协商确认	已支付	自有资金

增资/股转日期	增资/股转轮次	增资方	股权转让方	股权受让方	入股背景	入股价格 (元/注册资本)	定价依据	款项支付情况	资金来源
		天泽瑞发			公司投资				
2024年7月	股改	股份有限公司全体发起人	-	-	-	-	-	-	-
2024年9月	股改后第一次股份转让	-	LAV Link	荷塘创投	双方协商一致进行股份转让	44.32	协商确认，系老股转让，在D轮估值基础之上存在一定折扣	已支付	自有资金
			上海礼安						
2025年1月	股改后第二次股份转让	-	上海德濮	HONGQI TIAN	双方协商一致进行股份转让	57.83	协商确认，临近提交新三板挂牌，按照本次拟定向发行的估值进行定价	已支付	自有资金
2025年1月	股改后第一次增资	HONGQI TIAN	-	-	向HONGQI TIAN进行股权激励	1.00	第八、九次增资相关协议已约定本次激励价格	已支付	自有资金
		上海昶学							
2025年5月	挂牌同时定向发行	荷塘创投	-	-	看好公司发展，对公司投资	57.83	公司最近一轮融资投后估值已达24.85亿元，公司参考最近一轮融资股份价格，并综合考虑目前市场融资环境、公司所处行业、业务发展情况及前景、每股净资产等多种因素，确定此次发行定价	已支付	自有资金
		张江燧锋							
		浦东基金							
2025年10月	大宗交易	-	上海礼安	中信建投投资	看好公司发展，对公司投资	58.77	参考公司最近一轮融资投后估值27.65亿元，并结合公司经营情	已支付	自有资金
				开源证券					

增资/股转日期	增资/股转轮次	增资方	股权转让方	股权受让方	入股背景	入股价格 (元/注册资本)	定价依据	款项支付情况	资金来源
				赣州润信 赣州国惠润信 南京润信			况、盈利预测、同行业可比公司市场估值等协商定价		
2025年10月	大宗交易	- - - -	LAV Link	中信建投投资 赣州润信 赣州国惠润信 南京润信	看好公司发展，对公司投资	58.77	参考公司最近一轮融资投后估值 27.65 亿元，并结合公司经营情况、盈利预测、同行业可比公司市场估值等协商定价	已支付	自有资金
2025年11月	大宗交易	-	万容红土	上海汉国	看好公司发展，对公司投资	62.74	参考公司最近一轮融资投后估值 27.65 亿元，并结合公司经营情况、盈利预测、同行业可比公司市场估值等协商定价	已支付	自有资金

综上，报告期内各股东入股发行人的背景原因主要系相关投资方看好公司发展，入股资金均为自有资金，入股价格主要由交易双方根据公司发展情况协商确认，相关方均为市场化投资机构，定价具备合理性及公允性，不存在股权代持等利益安排。

（二）中介机构核查情况

1、核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行的主要核查程序如下：

查阅发行人报告期内的工商登记资料、历次股权转让、增资的相关协议、股东出资凭证、股东调查表，访谈公司股东，了解报告期内各股东入股发行人的背景，入股资金是否为自有资金，入股价格是否公允，是否存在股权代持等利益安排。

2、核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

报告期内各股东入股发行人的背景原因主要系相关投资方看好公司发展，入股资金均为自有资金，入股价格主要由交易双方根据公司发展情况协商确认，相关方均为市场化投资机构，定价具备合理性及公允性，不存在股权代持等利益安排。

六、补充说明

除上述问题外，请发行人、保荐机构、申报会计师、发行人律师对照《北京证券交易所向不特定合格投资者公开发行股票注册管理办法》《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 46 号——北京证券交易所公司招股说明书》《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 47 号——向不特定合格投资者公开发行股票并在北京证券交易所上市申请文件》《北京证券交易所股票上市规则》等规定，如存在涉及股票公开发行并在北交所上市条件、信息披露要求以及影响投资者判断决策的其他重要事项，请予以补充说明。

回复：

经核查，发行人、保荐机构、申报会计师、发行人律师认为：截至本回复出具日，发行人不存在涉及股票公开发行并在北交所上市条件、信息披露要求以及影响投资者判断决策的其他重要事项。

（以下无正文）

(本页无正文,为上海科州药物股份有限公司关于《关于上海科州药物股份有限公司向不特定合格投资者公开发行股票并在北京证券交易所上市申请文件的审核问询函的回复》之签字盖章页)

法定代表人:



HONGQI TIAN



上海科州药物股份有限公司

2026年4月23日

发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于上海科州药物股份有限公司向不特定合格投资者公开发行股票并在北京证券交易所上市申请文件的审核问询函的回复》的全部内容，确认本次审核问询函的回复不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对审核问询函回复内容的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应的法律责任。

董事长：



HONGQI TIAN



（本页无正文，为中信建投证券股份有限公司关于《关于上海科州药物股份有限公司向不特定合格投资者公开发行股票并在北京证券交易所上市申请文件的审核问询函的回复》之签字盖章页）

保荐代表人： 王辉

王 辉

杨慧泽

杨慧泽



保荐机构（主承销商）法定代表人、董事长声明

本人已认真阅读上海科州药物股份有限公司本次问询意见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，问询意见回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

法定代表人/董事长：  _____
刘 成

