

# 成都康弘药业集团股份有限公司

## 公开发行可转换公司债券募集资金运用可行性分析报告

(修订稿)

为了提升成都康弘药业集团股份有限公司(以下简称“公司”、“康弘药业”)的核心竞争力,提高公司国际化研发能力、国际化生产能力和国际影响力,公司拟公开发行可转换公司债券(以下简称“本次发行”)募集资金,并用于投资本公司主营业务相关项目。

### 一、本次募集资金投资计划

公司本次发行拟募集资金总额不超过16.30亿元,扣除发行费用后将按照轻重缓急顺序全部投入以下项目:

单位:万元

项目名称	总投资金额	拟投入募集资金金额
KH系列生物新药产业化建设项目	29,999.32	21,000.00
康柏西普眼用注射液国际III期临床试验及注册上市项目	169,241.40	42,642.00
康弘国际生产及研发中心建设项目(一期)	122,829.46	97,658.00
济生堂技改配套生产项目	8,700.00	1,700.00
合计	<b>330,770.18</b>	<b>163,000.00</b>

在本次发行募集资金到位之前,公司将根据项目需要以自筹资金先行投入,在募集资金到位之后予以置换。在不改变本次募投项目的前提下,公司可根据项目的实际需求,对上述项目的募集资金投入顺序和金额进行适当调整。募集资金到位后,如扣除发行费用后的实际募集资金净额低于募集资金拟投入金额,不足部分公司将通过自筹资金解决。

### 二、本次募集资金投资项目情况

#### (一) 项目建设背景和目的

##### 1、生物医药是全球各国争相发展的重点领域之一

当前,生物技术在引领未来经济社会发展中的战略地位日益凸显,生物技术

产业正加速成为继信息产业之后的又一个新的主导产业。以发达国家为主的各国政府先后制定了发展生物技术的国家战略，美国发布了《国家生物经济蓝图》，欧洲推出《工业生物技术路线图》，德国政府发布《生物经济战略》，韩国制定了面向 2016 年的《生物经济基本战略》，日本政府将“绿色技术创新和生命科学的创新”作为国家的重点战略。

在各国政策支持下，随着医疗保健需求增加、研发能力加强和新药上市加速，生物医药行业成为近年来全球医药行业发展最快的细分行业之一。2012 年-2017 年，全球药物销售额排名前十的药物中，生物制品的比例逐渐上升，2017 年全球药物销售额前十的药物中，超过一半的药物为生物制品。根据 Evaluate Pharma 的预测，生物制品将会继续维持强势的市场地位，预计生物制品的市场份额将会从 2016 年的 25%（2,020 亿美元）上升至 2022 年的 30%（3,260 亿美元）。

## **2、生物医药产业是我国战略性新兴产业的主攻方向之一，我国大力支持生物医药产业发展**

生物医药产业是 21 世纪创新最为活跃、影响最为深远的新兴产业，也是我国战略性新兴产业的主攻方向之一，我国出台了多项政策大力支持生物医药产业发展。

《中国制造 2025》将“生物医药和高性能医疗器材”作为未来十年十大重大发展领域之一；《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》提出“构建生物医药新体系。加快开发具有重大临床需求的创新药物和生物制品……推动产业国际化发展，加快建设生物医药强国……开发新型抗体和疫苗、基因治疗、细胞治疗等生物制品和制剂”。《战略性新兴产业分类（2018）》中将“生物药品制造”列为战略性新兴产业；《2016-2020 年生物医药产业振兴规划》提出“加快推进生物产业作为国民经济的支柱产业，加快生物产业与其他产业融合，加快靶向药物、细胞治疗、智能型医疗器械等新技术的发展”；2017 年 5 月，科技部发布了《“十三五”生物技术创新专项规划》，要求重点突破抗体制备等关键技术，抢占生物医药产业战略制高点，力争到 2020 年实现我国生物医药整体由“跟跑”到“并跑”、部分领域“领跑”的转变。

在国家政策大力支持下，生物医药正逐渐成为我国经济发展的重点建设行业

和高新技术支柱产业，特别是在一些经济、科技发达地区，正在积极建设国家生物产业基地，生物医药产业聚集区也已初具规模，有力地带动了我国生物医药产业的发展。

2016年11月，工业和信息化部、国家发展和改革委员会、科学技术部、商务部、国家卫生和计划生育委员会、国家食品药品监督管理总局联合发布的《医药工业发展规划指南》提出，“支持建设一批高标准制剂生产基地，通过欧美 GMP 认证。鼓励开展新药.....国际注册，实现 3-5 个新药和 200 个以上化学仿制药在发达国家市场上市。鼓励企业提升国际市场运营能力，建立面向国际市场的销售渠道，培育中国制造品牌。”

### **3、生物制品是公司主营业务的重点发展方向，眼科是公司持续专注的核心治疗领域**

公司始终坚持“以临床需求为导向，在核心治疗领域，深入研究、专业创新、专业服务”的经营理念，致力于生物制品、中成药及化学药的研发、生产和销售。生物制品是公司主营业务的重点发展方向，生物制品业务销售收入占公司主营业务收入的比例由 2016 年的 18.75% 提升到 2018 年的 30.25%，占比不断提升。

公司持续在眼科、脑科、肿瘤等领域加大投入，深入研究、专业创新，经过十余年的研发布局、生产布局、人才储备的积累，公司在眼科领域已经形成了可与国际同类品种直接竞争的产品优势。

### **4、本次募投项目是公司国际化发展战略关键步骤之一，有利于提升我国生物医药产业的国际竞争力**

康柏西普眼用注射液是公司历时近 10 年自主研发的全球新一代用于治疗湿性 AMD 的中国原创生物 1 类新药，是国家“十一五”重大新药创制专项的代表性成果。该产品于 2013 年 11 月获得国家食药总局批准的新药证书与药品注册批件，是国内企业可生产的第 10 个抗体药物，填补了国产眼底黄斑变性治疗药物的市场空白。2018 年，公司“国家一类新药康柏西普眼用注射液的研制”项目荣获“中国工业大奖”，是首个获得“中国工业大奖”的生物创新药。

康柏西普眼用注射液在全球范围内拥有独立的自主知识产权，其活性蛋白一

—FP3 蛋白（抑制血管新生的融合蛋白）的国际非专有名称（即“国际通用名”）“Conbercept”和中文通用名“康柏西普”已分别由世界卫生组织（WHO）和中国药典委员会收录和批准，为其国际市场开发奠定了坚实基础。

康柏西普眼用注射液活性蛋白——FP3 蛋白（抑制血管新生的融合蛋白）为新一代抗 VEGF 融合蛋白（Vascular Endothelial Growth Factor，血管内皮生长因子），结构上为 100% 人源化，能有效地结合 VEGF-A，VEGF-B，PLGF 等多个病理性新生血管相关的靶点。康柏西普眼用注射液国内临床试验过程完整，在国内已累计使用超过六十万人次，其安全性、有效性已经充分验证。公司实施康柏西普眼用注射液国际 III 期临床试验及注册上市项目、康弘国际生产及研发中心建设项目是公司国际化发展战略关键步骤之一，并将带动我国生物医药产业的国际影响力和国际竞争力提升。

## （二）KH 系列生物新药产业化建设项目

### 1、项目基本情况

本项目实施主体为本公司全资子公司康弘生物。

KH 系列生物新药产业化建设项目（即康弘生物 II 期建设项目）主要在康弘生物 I 期建设项目基础上，新建制剂生产车间及其动力等配套公用系统及辅助设施，仅用于提升康柏西普眼用注射液（KH902）制剂生产能力。

本项目建成完全达产后预计每年将生产 KH902 制剂约 56 万支。

本项目建设期 41 个月。

### 2、项目建设必要性和可行性

#### （1）项目建设的必要性

##### ①国内眼底新生血管疾病类药物市场空间广阔

眼底新生血管疾病主要包括年龄相关性黄斑变性（AMD）、糖尿病黄斑水肿（DME）、病理性近视（PM）、视网膜静脉阻塞（RVO）等。

根据上海交通大学附属第一人民医院所做的流行病学研究，我国 60 岁以上人群 AMD 的患病率约为 13.36%，AMD 可分为干性（非新生血管性，dAMD）

和湿性（新生血管性，wAMD）两种，AMD 患者中湿性 AMD 患者占比约 14%。

CNV（脉络膜新生血管）是病理性近视（PM）的继发证，是中青年视力丧失的主要原因，其发病率大约占 PM 的 5%-10%。在欧美，生理性近视与病理性近视的比例分别为 23%与 2%。亚洲人群生理性近视发病率高达 40%-50%，相应的病理性近视比例也将高于欧美。

DME（糖尿病视网膜病变）是糖尿病常见的并发症之一，多发于病程较长的糖尿病患者。近年来，糖尿病发病率迅速增加，我国现有糖尿病患者众多，其中最严重和最常见的并发症之一就是 DME。根据上海交通大学附属第一人民医院所做的流行病学研究，上海市糖尿病患者平均并发 DME 比例为 10%。

RVO（视网膜静脉阻塞）是最常见的视网膜血管病之一，大部分病例发生在中年以上。在我国，抽样调查显示视网膜静脉阻塞 50 岁以上的总体发病率约为 1.5%。

随着人们对于眼部疾病的重视程度提高，社会竞争对大众用眼要求的提高，以及老龄化影响，眼底新生血管疾病市场扩容潜力较大。

2016 年 11 月，工业和信息化部、国家发展和改革委员会、科学技术部、商务部、国家卫生和计划生育委员会、国家食品药品监督管理总局联合发布的《医药工业发展规划指南》提出，“推动临床需求量大的生物类似药大品种产业化，重点是针对...VEGF...等靶点的产品，提高患者用药可及性。”公司康柏西普眼用注射液为基于 VEGF 因子相关生物技术的原创 1 类生物新药产品。

### ③康柏西普眼用注射液多个适应症产品国内生产需要

康弘生物主要致力于生物制品的研发、生产和销售，目前有多个 KH 系列生物新药在产/在研，其中，康柏西普眼用注射液治疗 wAMD、pmCNS 适应症产品已经在国内获批上市；治疗 DME 适应症产品在国内已经完成临床 III 期试验，其注册申请已经由国家食品药品监督管理总局受理，正在审评中；治疗 RVO 适应症产品（包括 BRVO、CRVO）目前在国内正处于临床 III 期试验阶段。

公司围绕康柏西普眼用注射液修建的康弘生物 I 期生产基地已获得药品生产许可证和新版 GMP 证书。但伴随着康柏西普眼用注射液治疗 wAMD、pmCNS

适应症产品国内销量的不断增加,以及未来 DME、RVO 新适应症国内获批上市,未来康柏西普眼用注射液生产需求将进一步扩大。

## (2) 项目建设的可行性

### ①公司掌握相关生物制品从研发到产业化的核心技术

康柏西普眼用注射液是公司历时近 10 年自主研发的全球新一代用于治疗湿性 AMD 的中国原创生物 1 类新药,是我国第一个拥有国际通用名的生物新药,在全球范围内拥有独立的自主知识产权,是国家“十一五”重大新药创制专项的代表性成果。该产品于 2013 年 11 月获得国家食药总局批准的新药证书与药品注册批件,是国内企业可生产的第 10 个抗体药物,填补了国产眼底黄斑变性治疗药物的市场空白。

公司掌握康柏西普眼用注射液从研发到产业化的核心技术。公司拥有“国家企业技术中心”、“生物大分子蛋白药物四川省重点实验室”、以及“康弘博士后科研工作站”等技术平台,构建起了具备核心竞争力的生物制品重点技术——生物制品中以动物细胞表达体系为平台的药物的产业化技术,重点开发基于 VEGF 因子的相关生物技术的 KH 系列生物药产品。该技术采用细胞悬浮培养工艺制备蛋白药物,细胞表达量达到国外同类产品的生产水平。

### ②公司拥有相关生物制品从研发到产业化的专业团队

截至 2018 年 12 月 31 日,康弘药业拥有研发人员 433 人,其中研究生及以上学历 280 人,形成了一支年龄及知识结构合理、研究与开发并重、具有较高产业化能力的研发团队;其中从事生物制品相关研发、生产工作的团队已经掌握康柏西普眼用注射液从研发、生产、流通及使用全过程工艺、技术标准。

### ③公司积累了相关生物制品项目建设的丰富经验

公司通过原康弘赛金(成都)药业有限公司生产线建设积累了国际先进设计理念经验。2008 年,康弘生物以国内最新 GMP 规范要求为标准,开始新建康弘生物生产基地,其 I 期工程于 2011 年完工,2013 年 12 月通过新版 GMP 认证,主要用于康柏西普眼用注射液生产。成都康弘生物生产基地被成都市政府列为成都市重大项目和成都市生物产业示范基地。通过该项目建设,公司积累了生物制

品项目建设的丰富经验。

#### ④公司将按国内外 GMP 标准要求推进项目质量控制

公司传承“质量源于设计、质量源于控制、质量源于创新”的质量理念，建立了以 QbD (Quality by Design, 质量源于设计) 为中心，以 QTPP (Quality Target Product Profile, 目标产品的质量概况) 为主线，贯穿研发、生产、流通及使用全过程的药品质量管理系列规范控制体系。

本项目根据国际国内 GMP (中国、美国、欧盟、日本等) 质量管理规范要求进行设计，项目设计按照相关洁净厂房施工规范并参考 ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering, 国际制药工程协会) 规范进行施工及安装、调试。工程建成后硬件设施将达到国内外 GMP 标准。项目将依照国内外 GMP 标准，并参照 FDA 工艺验证指南、PDA TR42 蛋白质生产工艺验证指南，对建成后的生产设施设备、工艺管道和生产工艺进行验证。该项目建成后将具备 KH 系列生物新药制剂产业化能力，且符合国际标准的生物制品单抗类制剂车间。

### 3、项目投资计划

本项目计划总投资 29,999.33 万元，其中项目建设投资 26,999.33 万元，铺底流动资金 3,000 万元。

### 4、项目经济效益

本项目预计实现年均净利润 22,095.70 万元，预计投资回收期 (税后) 8.12 年 (含建设期)，内部收益率 (税后) 为 27.41%。

### 5、项目建设用地

本项目建设地点位于成都市金牛区金泉街道，总用地面积 57,187.2 平方米，项目用地已经取得土地使用权证书 (“成国用 (2011) 第 436 号”、“成国用 (2015) 第 218 号”)。

### 6、项目涉及报批事项情况

本项目已经成都市金牛区发展和改革局备案 (备案证号：川投资备【2017-510106-27-03-213693】FGQB-0196 号)，已经取得成都市金牛区环境保护

局《关于成都康弘生物科技有限公司 KH 系列生物新药产业化建设项目环境影响报告表的审查批复》（金牛环建[2017]138 号）。

### （三）康柏西普眼用注射液国际 III 期临床试验及注册上市项目

#### 1、项目基本情况

公司产品康柏西普眼用注射液拟在北美、欧洲等国际地区开展治疗湿性年龄相关性黄斑变性（wAMD）的 III 期临床试验，并向美国 FDA、欧洲 EMA 及其他国家的监管机构申请注册上市许可。

项目实施主体为公司全资子公司康弘生物。

#### 2、项目建设必要性和可行性

##### （1）wAMD 适应症国际市场空间大

AMD 是导致老年人视力下降的主要原因之一，并在全球范围内逐渐成为影响公众健康的重要疾病。在中早期 AMD 患者中，大约有 15%-20% 的患者会发展成为 wAMD，并且导致视力丧失。wAMD 患者病情发展迅速，并且造成 AMD 患者中大部分的视力丧失。

Global Data 数据显示，截至 2016 年美国、法国、德国、意大利、西班牙、英国和日本等 7 个主要发达国家的 wAMD 患者人数为 267.73 万人，预计到 2026 年患者人数将增加至 320.57 万人，市场规模将达到 85 亿美元。wAMD 国际市场空间大。

（2）康柏西普眼用注射液治疗 wAMD 适应症国内临床试验过程完整，在国内已累计使用超过六十万人次，安全性、有效性已经充分验证

康柏西普眼用注射液是公司历时近 10 年自主研发的全球新一代用于治疗 wAMD 的原创生物 1 类新药，其国内临床试验过程完整。2005 年开始临床前研究；2007 年 11 月获得 I 期临床批件；2008 年 4 月启动 I 期临床试验；2010 年 3 月获得后续临床试验批件，并启动后续临床研究；2012 年 1 月，递交关于 wAMD 适应症的上市申请；2013 年 11 月，获得国家食品药品监督管理局颁发的治疗 wAMD 适应症新药证书和注册批件。



康柏西普眼用注射液的药理、毒理研究充分，临床药理学及人体安全性、治疗作用和有效性在国内临床试验和商业应用过程中已经充分验证。

(3) 康弘生物已经聘请专业 CRO 公司负责本项目国际 III 期临床试验，已制定了全面、可行的临床试验方案

2016 年 10 月，康弘生物获得美国 FDA 准许直接在美国开展康柏西普眼用注射液治疗 wAMD 适应症 III 期临床试验，是国内极其罕见的在美国跳过 I 期、II 期临床试验，直接获批开展 III 期临床试验的生物新药，在我国国产创新药发展中具有重要意义。

2017 年 11 月，康弘生物与美国 CRO 公司 INC Research,LLC（简称“INC Research”，于 2019 年 1 月 2 日更名为 Syneos Health, LLC）及其母公司 INC Research Holdings Inc. 签署了临床试验研究相关服务协议，聘请 INC Research 为公司提供在康柏西普眼用注射液治疗国际 III 期临床试验服务。INC Research（NASDAQ 股票代码为“INCR”）为国际知名 CRO 公司，擅长眼科领域生物制药的研发；过去五年超过 90% 的由美国 FDA 批准的新分子结构（New Molecular Entity, NME）均有其的参与。

康弘生物与 INC Research 共同制定了全面、可行的临床试验方案，方案采用国际多中心、随机、双盲、阳性对照、平行、剂量范围试验方式，整个国际多中心临床研究包括两个独立、相似的试验，每个试验计划入组约 1,140 名受试者，以 1:1:1 的比例分组接受 0.5 mg 康柏西普、1.0 mg 康柏西普和 2.0 mg 阿柏西普的玻璃体腔注射，试验主要目标是测试每 2 月注射一次 0.5 mg 康柏西普或每 3 月注射一次 1.0 mg 康柏西普的疗效是否非劣效于每 2 月注射一次 2.0 mg 阿柏西普的疗效。

2018 年 4 月，康弘生物收到美国 FDA 关于审核通过康柏西普眼用注射液在美国开展新生血管性年龄相关性黄斑变性临床试验特别方案评审（Special Protocol Assessment）的通知，其临床方案已经获得美国 FDA 认可。

2018 年 5 月，康弘生物正式在欧美开展国际多中心 III 期临床试验。

### 3、项目主要流程及投资计划

结合美国 FDA 及其他国家有关监管机构的相关规定，以及本项目临床试验方案，本项目包括试验准备、受试者筛选与招募、受试者治疗、锁定数据库并分析数据、临床试验总结、注册申请及获批上市等六个主要流程环节。各流程环节主要工作内容如下：

(1) 试验准备：

■ 临床试验申请及审批：向目标国提交临床注册申请，获得临床研究开展批准

■ 中心识别与筛选：识别并筛选目标中心，考察中心是否符合研究条款，具有参与研究的一项

■ 伦理审批：递交伦理申请，获得研究是否符合伦理的审评意见

(2) 受试者筛选招募：

■ 中心认证、培训及启动

■ 识别并筛选受试者

■ 通过纳排标准后成功入组受试者

(3) 受试者治疗：

■ 医生按照治疗方案对受试者进行检查及注射

■ 研究监查与质量稽查：定期开展针对研究的方案符合性、可溯源性、真实性等方面的监查和质量稽查，动态研究实施质量，保障受试者安全

■ 不良反应的监测及报告：对研究过程中出现的严重不良事件和非预期严重不良事件进行及时的报告

(4) 锁定数据库、进行数据分析：根据方案在治疗周期给药结束后，锁定数据库，进行数据分析

(5) 临床试验总结：揭盲、根据数据分析结果，形成研究总结，明确该试验是否达到方案预定的目标

(6) 注册申请及获批上市：向美国 FDA、欧洲 EMA 及其他有关国家的监管机构申请产品上市许可，接受审核，并在获批后上市

本项目计划总投资约 169,241.40 万元人民币（约 25,371.35 万美元，按 2016 年-2018 年人民币对美元汇率中间价平均值 1 美元=6.6706 元人民币折算）。

#### 4、项目市场前景

Global Data 数据显示，截至 2016 年美国、法国、德国、意大利、西班牙、英国和日本等 7 个主要发达国家的 wAMD 患者人数为 267.73 万人，预计到 2026 年患者人数将增加至 320.57 万人，市场规模将达到 85 亿美元。wAMD 适应症国际市场空间大。

康柏西普眼用注射液竞争产品阿柏西普（适应症包括 wAMD、RVO、DME 等）2018 年全球销售金额约 67.46 亿美元；雷珠单抗（适应症包括 wAMD、RVO、DME、CNV 等）2018 年全球销售金额约 37.15 亿美元。康柏西普眼用注射液国际市场空间广阔。

#### 5、项目实施进度

本项目计划在全球多中心开展 III 期临床试验，计划招募受试者人数较多，治疗过程所需时间较长，预计国际 III 期临床试验全部过程需 5-6 年。

本项目全球多中心临床试验数据可用于美国、欧盟、日本等主要国际地区的上市申请，将加快康柏西普眼用注射液全球布局进程。其中向美国 FDA 提交生物制品许可申请（BLA）及 FDA 审批需约 1 年。

#### 6、项目涉及报批事项情况

本项目不涉及固定资产投资，不涉及境外投资，不需要履行发改部门的核准或者备案程序，亦不需要履行商务部门的核准或者备案程序。

### **（四）康弘国际生产及研发中心建设项目（一期）**

#### 1、项目基本情况

本项目实施主体为本公司全资子公司北京康弘。

康弘国际生产及研发中心建设项目实施过程将分为两期（一期、二期）进行建设，本项目为一期建设内容。本项目建设内容包括研发实验楼 A、B，生产车间 1 号、2 号，综合楼及配套附属设施。项目将建设一条 2,500L 批次流加生产线、一条 2,500L 灌流生产线和一条制剂生产包装线。

本项目将满足国家 1 类新药康柏西普眼用注射液全球研发和国际市场商业化生产，以及国家重大专项、新一代抗新生血管肿瘤药物 KH903 临床样品供应和上市后商业化生产。

本项目建设期 36 个月。

## 2、项目建设必要性和可行性

### （1）项目建设必要性

#### ①康柏西普眼用注射液国际市场空间广阔

AMD 是导致老年人视力下降的主要原因之一，并在全球范围内逐渐成为影响公众健康的重要疾病。在中早期 AMD 患者中，大约有 15%-20% 的患者会发展成为 wAMD，并且导致视力丧失。wAMD 患者病情发展迅速，并且造成 AMD 患者中大部分的视力丧失。

Global Data 数据显示，截至 2016 年美国、法国、德国、意大利、西班牙、英国和日本等 7 个主要发达国家的 wAMD 患者人数为 267.73 万人，预计到 2026 年患者人数将增加至 320.57 万人，市场规模将达到 85 亿美元。wAMD 国际市场空间大。

据 IMS 公司预测，2020 年全球眼底病抗 VEGF 市场约 120 亿美元。目前全球在该治疗领域仅有雷珠单抗（Lucentis）、阿柏西普（Eylea）和康柏西普眼用注射液三个在销产品。其中，阿柏西普（适应症包括 wAMD、RVO、DME 等）2018 年全球销售金额约 67.46 亿美元；雷珠单抗（适应症包括 wAMD、RVO、DME、CNV 等）2018 年全球销售金额约 37.15 亿美元。康柏西普眼用注射液国际市场空间广阔。

#### ②VEGF 靶向疗法已成为治疗恶性肿瘤的有效手段之一

恶性肿瘤是全球疾病负担日益加重的最重要因素之一，并且已经成为我国最

大的公共卫生问题。肿瘤的生长及转移依赖于血管的生成。其中，血管内皮生长因子（VEGF）是促血管新生的关键物质，且已被证实是迄今最有效、特异性最高的促血管生成因子。以此作为肿瘤治疗靶点，其主要优点是：（1）VEGF 靶向治疗可防止信号传导通路中所有因 VEGF 激活引起的血管生成，阻断 VEGF 下游信号的传导，进而导致肿瘤细胞死亡；（2）血管生成抑制剂直接作用于血管内皮细胞，而抗癌药物经组织扩散时受到组织坏死、纤维化、组织内高压的影响，常常在组织内达不到有效浓度；（3）肿瘤血管内皮细胞的增殖速度较正常组织快许多倍，血管生成抑制剂对正常组织的影响轻微；（4）血管生成抑制剂不引起严重的胃肠道反应及骨髓抑制。所以，通过抑制肿瘤血管生成，从而抑制肿瘤的生长，已经成为不同于常规肿瘤治疗的研究热点。以抗 VEGF 药物贝伐珠单抗（Avastin）为例，其已获批用于治疗结直肠癌、非小细胞肺癌、恶性胶质瘤等适应症，2018 年全球销售额达到 68.5 亿瑞士法郎（约合 68.4 亿美元）。

KH903 是公司基于 VEGF 因子相关生物技术研发的新一代抗新生血管肿瘤药物。它可高效、专一地与血管内皮生长因子特异结合，抑制肿瘤血管的生成，阻断肿瘤营养供应，达到杀死肿瘤的目的。2009 年启动临床研究后，KH903 相继完成单药爬坡和联合给药爬坡试验的耐受性和安全性观察，目前正在开展 II 期临床试验。

## ②本项目是公司国际化战略重要组成部分

公司通过战略布局和持续专业创新，不断拓展国际视野，持续进行国际市场的探索和进入国际高端医药市场的尝试。

2016 年 10 月，康弘生物获得美国 FDA 准许直接在美国开展康柏西普眼用注射液治疗 wAMD 适应症 III 期临床试验，是国内极其罕见的在美国跳过 I 期、II 期临床试验，直接获批开展 III 期临床试验的生物新药。

2017 年 11 月，康弘生物与美国 CRO 公司 INC Research 签署了临床试验研究相关服务协议，聘请 INC Research 为公司提供在康柏西普眼用注射液治疗国际 III 期临床试验服务。

本项目将主要负责为康柏西普眼用注射液提供国际 III 期临床试验后期样品和国际销售产品，是公司国际化战略重要组成部分。

## （2）项目建设可行性

### ①公司掌握相关生物制品研发、产业化的核心技术

康柏西普眼用注射液是公司历时近 10 年自主研发的全球新一代用于治疗湿性 AMD 的中国原创生物 1 类新药，是我国第一个拥有国际通用名的生物新药，在全球范围内拥有独立的自主知识产权，是国家“十一五”重大新药创制专项的代表性成果。该产品于 2013 年 11 月获得国家食药总局批准的新药证书与药品注册批件，是国内企业可生产的第 10 个抗体药物，填补了国产眼底黄斑变性治疗药物的市场空白。

公司掌握康柏西普眼用注射液从研发到产业化的核心技术。公司拥有“国家企业技术中心”、“生物大分子蛋白药物四川省重点实验室”、以及“康弘博士后科研工作站”等技术平台，构建起了具备核心竞争力的生物制品重点技术——生物制品中以动物细胞表达体系为平台的药物的产业化技术，重点开发基于 VEGF 因子的相关生物技术的 KH 系列生物药产品。该技术采用细胞悬浮培养工艺制备蛋白药物，细胞表达量达到国外同类产品的生产水平。

### ②公司拥有相关生物制品研发、产业化的团队

截至 2018 年 12 月 31 日，康弘药业研发人员 433 人，现有研究生及以上学历 280 人，形成了一支年龄及知识结构合理，研究与开发并重，具有较高产业化能力的研发团队。其中从事生物制品相关研发、生产工作的团队已经掌握康柏西普眼用注射液从研发、生产、流通及使用全过程工艺、技术标准。

同时，本项目实施地点位于北京经济技术开发区，生物工程和医药产业系北京经济技术开发区四大主导产业之一，北京经济技术开发区拥有良好的产业基础和人力资源基础，为北京康弘招聘研发、生产人员提供了有利条件。

### ③公司积累了相关生物制品项目建设的丰富经验

公司通过原康弘赛金（成都）药业有限公司生产线建设积累了国际先进设计理念经验。2008 年，康弘生物以国内最新 GMP 规范要求为标准，开始新建康弘生物生产基地，其 I 期工程于 2011 年完工，2013 年 12 月通过新版 GMP 认证，主要用于康柏西普眼用注射液生产。成都康弘生物生产基地被成都市政府列为成

都市重大项目和成都市生物产业示范基地。通过该项目建设，公司积累了相关生物制品项目建设的丰富经验。

#### ④公司将按国际先进质量管理体系标准推进项目质量控制

公司传承“质量源于设计、质量源于控制、质量源于创新”的质量理念，建立了以 QbD (Quality by Design, 质量源于设计) 为中心，以 QTPP (Quality Target Product Profile, 目标产品的质量概况) 为主线，贯穿研发、生产、流通及使用全过程的药品质量管理系列规范控制体系。

本项目实施过程将参照欧美 cGMP 要求和 ICH (International Council for Harmonization, 人用药品注册技术要求国际协调会) 质量体系，按照国际先进的技术指南及管理标准进行项目建设，保障药品质量控制管理与国际接轨，满足产品国际供应要求。

### 3、项目投资计划

本项目计划总投资 122,829.46 万元，其中项目建设投资 97,658.00 万元，铺底流动资金 25,171.46 万元。

### 4、项目经济效益

本项目预计将实现年均净利润 125,778.14 万元，预计投资回收期(税后)8.85 年(含建设期)，内部收益率(税后)为 30.42%。

### 5、项目建设用地

本项目建设地点位于北京经济技术开发区 X55M1 地块，占地面积 73,230.3 平方米，北京康弘已与北京市国土资源局经济技术开发区分局签署了《国有建设用地使用权出让合同》。

### 6、项目涉及报批事项情况

本项目已经北京市经济技术开发区管理委员会备案(备案证号：京技管项备字[2018]154 号)，已经取得北京市生态环境局《关于康弘国际生产及研发中心建设项目环境影响报告书的批复》(京环审[2018]164 号)。

## (五) 济生堂技改配套生产项目

## 1、项目基本情况

本项目实施主体为本公司全资子公司济生堂。

本项目拟新建 4 个库房、1 间前处理车间及配套设施，新建仓储库房建筑面积共 13,765.22 平方米、前处理车间（含部分仓储功能）建筑面积约 8,384.33 平方米。项目达成后，可满足 30 亿粒胶囊的储存量以及 5,000 吨/年中药材处理量。

本项目建设期 24 个月。

## 2、项目建设必要性和可行性

### （1）适应济生堂进一步发展需要，释放整体产能

济生堂通过对提取车间的扩能以及制剂车间的技术改造，生产能力已有效提升，但未对中药材前处理车间和仓储进行扩能，济生堂前处理生产能力和仓储能力已经非常饱和，已经不能满足其生产需求。通过本项目建设，新建仓储库房建筑面积共 13,765.22 平方米、前处理车间（含部分仓储功能）建筑面积约 8,384.33 平方米，以适应济生堂进一步发展需要，释放整体产能。

### （2）项目将采用先进技术和设备，有利于提高产品质量

本目前处理车间通过购置自动化的先进生产设备，提高中成药产品生产的现代化水平，并能够适应不同产品的生产需求。同时项目依据“质量源于设计”的最先进生产管理理念，首先对生产线进行概念设计，然后再进行施工设计和建设，严格按照国家新版 GMP 标准组织生产，有利于提升产品质量。

## 3、项目投资计划

项目计划总投资 8,700 万元，其中建设投资 8,500 万元，铺底流动资金 200 万元。

## 4、项目经济效益

本项目系仓储及前处理车间配套建设，不产生直接经济效益。

## 5、项目建设用地

本项目建设地点位于四川省彭州市天彭街道金彭东路社区，占地面积约



23,539.62 平方米，项目用地已经取得《不动产权证书》（川（2018）彭州市不动产权第 0003619 号）。

#### 6、项目涉及报批事项情况

本项目已经彭州市经济科技和信息化局备案（备案证号：彭经科信开[2017]2 号），已经取得彭州市环境保护局《关于四川济生堂药业有限公司技改配套生产项目环境影响报告表审查批复》（彭环审[2017]154 号）。

### 三、本次发行可转债对公司的影响

#### （一）对公司业务的影响

公司主营业务为生物制品、中成药及化学药的研发、生产和销售。本次募投项目均与公司主营业务有关，不会导致公司主要业务发生变化。

本次募投项目的实施，将大幅提高公司生物制品的生产能力，将大幅提高公司国际化研发能力、国际化生产能力和国际影响力，为公司国际化发展提供有力的支持。

#### （二）对公司财务的影响

##### 1、本次发行对公司财务状况的影响

本次可转债发行完成后，公司的总资产和总负债规模将有所增长，公司资产负债率将有所提升，但仍在安全的资产负债率水平之内。随着将来可转债持有人将所持债券转换为公司股份，公司净资产规模将不断扩大，资产负债率将逐步降低，财务状况将更加优化。

##### 2、本次发行对公司盈利能力的影响

本次发行的募投项目投产后，公司的产品结构将得到优化，生物制品业务占比将进一步提升，公司的市场地位及国际竞争力将得到进一步提升，从而增强公司的整体盈利能力。

成都康弘药业集团股份有限公司董事会

二〇一九年四月二十六日