

广东众生药业股份有限公司

关于控股子公司一类创新药 ZSP1273 片

II 期临床试验初步结果的公告

本公司及董事会全体成员保证信息披露内容的真实、准确和完整，没有虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。

特别提示：

ZSP1273 片 II 期临床试验的入组结束和获得顶线数据（Top-line Data）初步结果，对公司的财务状况、经营业绩不构成重大影响。公司预计该项目短期内对公司财务状况、经营业绩不会产生重大影响。

ZSP1273 片 II 期临床研究揭盲结果仅是顶线数据的初步统计分析结果，完整的有效性和安全性结果将以最终的临床总结报告为准。

众生睿创正组织实施 ZSP1273 片用于治疗成人和青少年急性单纯性流感患者以及重症流感住院患者等 III 期临床试验，包括考虑适时启动美国 FDA 的临床试验申报，鉴于临床试验研究具有周期长、投入大的特点，且甲型流感具有季节性、区域性、流行性或散发性特征，存在研发项目推进及研发效果不达预期的风险，ZSP1273 片的临床试验进度、审评和审批的结果以及未来产品市场竞争格局都具有一定的不确定性。

药品能否获批上市以及获批上市的时间、上市后的生产和销售情况存在不确定性，ZSP1273 片对公司业绩产生影响的时间不确定。

近日，广东众生药业股份有限公司（以下简称“公司”）控股子公司广东众生睿创生物科技有限公司（以下简称“众生睿创”）组织开展的用于预防和治疗甲型流感及人禽流感的一类创新药物 ZSP1273 片已结束 II 期临床研究入组，完成数据库清理、盲态数据审核、揭盲和统计分析，于 2020 年 6 月 27 日收到统计分析报告。顶线数据初步分析表明，试验获得了积极结果，支持 ZSP1273 片继续开展 III 期临床试验。相关内容公告如下：

一、ZSP1273的基本情况

药物名称：ZSP1273片

剂型：片剂

规格：50 mg，200 mg

注册分类：化学药品第1类

适应症：预防和治疗甲型流感及人禽流感

试验信息登记号：CTR20191373，NCT04024137

申请人：广东众生睿创生物科技有限公司

二、ZSP1273片研究进展情况

ZSP1273片是具有明确作用机制和全球自主知识产权的一类创新药物，临床上拟用于甲型流感及人禽流感的预防和治疗，是国内首个获批临床试验的治疗甲型流感的小分子RNA聚合酶抑制剂。钟南山院士作为ZSP1273项目II/III期临床试验的总项目负责人（PI），负责主导ZSP1273的临床研究工作。目前ZSP1273片已完成II期临床试验，是国内首个完成II期临床试验的治疗甲型流感的小分子RNA聚合酶抑制剂。

ZSP1273片II期临床研究主要内容是初步评估ZSP1273片治疗成人单纯性甲型流感患者的安全性和疗效，确定III期临床试验的拟用剂量及给药方案。本项目共4个治疗组别，研究主要终点指标为七项流感症状的缓解时间(TTAS)，计划入组单纯性甲型流感成人患者400例，每组100例。首例受试者于2019年12月入组。由于新型冠状病毒肺炎的影响，结合方案相关规定，众生睿创与主要研究者钟南山院士讨论后，于2020年4月共同决定提前终止受试者入组，2020年5月完成末例受试者随访。

三、ZSP1273片II期临床研究顶线数据初步分析

截止2020年5月，本项目共入组172例，完成计划例数的43%。临床研究的主要有效性和安全性结果如下：

（一）有效性方面

基于意向性治疗（ITT，本研究表达为“意向性感染”）人群，在主要终点指标-七项流感症状缓解时间(TTAS)，ZSP1273三个剂量组TTAS时间均短于安慰剂，其中600 mg QD组中位缓解时间较安慰剂组中位缓解时间明显缩短22.82小时（ $P < 0.05$ ），采用Cox风险模型计算的风险比（HR）为1.78(95% CI 1.14-2.77， $P < 0.05$)。

在重要的次要终点指标-发热缓解（体温 $< 37.0^{\circ}\text{C}$ ）时间，ZSP1273三个剂量组发热缓解时间均显著早于安慰剂组且均达到统计学显著性差异（P值均小于0.05）。

在重要的次要终点指标-病毒学相关指标的改变：（1）病毒可测的持续时间（病毒“转阴”时间），ZSP1273三个剂量组均显著早于安慰剂组（P值均小于0.05）；（2）病毒浓度较基线变化（病毒下降速度）较安慰剂组更快，在给药后24小时就达到显著的统计学差异（P值均小于0.05）；（3）基线至给药后6天的病毒浓度对数（ \log_{10} ）的时间曲线下面积，ZSP1273三个剂量组与安慰剂组也有显著性差异（P值均小于0.05）。

在其他次要终点指标，包括7项流感症状总分较基线变化、日常活动评分较基线变化、欧洲五维五级健康量表（EQ-5D-5L）的VAS评分较基线变化等方面，ZSP1273 600 mg QD 组都明显优于安慰剂组。

在符合方案集（PPS）人群中，上述主要终点指标与次要指标变化趋势与ITT集基本一致。可以认为，ZSP1273 600 mg QD组较安慰剂组能快速降低和清除体内流感病毒，缩短发热时间和TTAS。

（二）安全性方面

本研究未发生严重不良事件（SAE）、未发生导致死亡的治疗期间出现的不良事件（TEAE）。ZSP1273三个剂量组腹泻发生率高于安慰剂组，而其他不良反应发生率ZSP1273三个剂量组与安慰剂相当。腹泻主要表现为大便性状变软或频次增加，一般持续1~2天，所有腹泻患者结局均为症状消失，无后遗症，没有患者因此停止研究用药或退出研究。研究表明ZSP1273具有良好的安全性和耐受性。

因本试验入组人数只有计划入组人数的43%（172例/400例），在进行多重

性分析比较时，不能提供足够的把握度检验出ZSP1273各剂量试验组与安慰剂组在TTAS上的统计学差异。但II期临床研究主要目的是进行不同给药剂量的有效性和安全性的探索，为III期确证性临床研究提供依据。已经获得的II期临床研究的有效性和安全性结果表明，在仅完成43%目标入组病例下，ZSP1273治疗成人急性单纯性流感的II期临床研究仍取得了积极的有效性结果：ZSP1273 600 mg QD组较安慰剂组，能缩短TTAS和发热缓解时间，在病毒学相关的次要指标均达到统计学显著性差异，同时，安全性和耐受性良好，基本达到本项目II期临床研究剂量探索的目的和预期。众生睿创正在临床研究总负责人钟南山院士指导下，积极准备与药品审评中心进行的沟通与交流会议（EOP2会议），以迅速推进本品III期临床试验进程。

四、风险提示

ZSP1273片II期临床试验的入组结束和获得顶线数据初步结果，对公司的财务状况、经营业绩不构成重大影响。公司预计该项目短期内对公司财务状况、经营业绩不会产生重大影响。

ZSP1273片II期临床研究揭盲结果仅是顶线数据的初步统计分析结果，完整的有效性和安全性结果将以最终的临床总结报告为准。

作为聚焦呼吸系统和肝病治疗领域的创新型研发公司，致力于为解决重大公共卫生事件提供更多有效治疗手段，众生睿创将按照《预防和或治疗流感药物临床研究指导原则》，结合国内临床治疗实践，参考同类流感治疗药物临床开发经验，组织实施好ZSP1273片用于治疗成人和青少年急性单纯性流感患者以及重症流感住院患者等III期临床试验，包括考虑适时启动美国FDA的临床试验申报。鉴于临床试验研究具有周期长、投入大的特点，且甲型流感具有季节性、区域性、流行性或散发性特征，存在研发项目推进及研发效果不达预期的风险，ZSP1273片的临床试验进度、审评和审批的结果以及未来产品市场竞争格局都具有一定的不确定性。

药品能否获批上市以及获批上市的时间、上市后的生产和销售情况存在不确定性，ZSP1273片对公司业绩产生影响的时间不确定。公司将按规定对后续进展情况履行信息披露义务，敬请投资者注意投资风险。

特此公告。

广东众生药业股份有限公司董事会

二〇二〇年六月二十八日