

## 广东众生药业股份有限公司投资者关系活动记录表

投资者关系活动类别	<input checked="" type="checkbox"/> 特定对象调研 <input type="checkbox"/> 分析师会议 <input type="checkbox"/> 媒体采访 <input type="checkbox"/> 业绩说明会 <input type="checkbox"/> 新闻发布会 <input type="checkbox"/> 路演活动 <input type="checkbox"/> 现场参观 <input type="checkbox"/> 一对一沟通 <input type="checkbox"/> 其他（请文字说明其他活动内容）
参与单位名称及人员姓名	1、东兴证券股份有限公司    胡博新 2、恒生前海基金管理有限公司    鲁娜 3、恒泰证券股份有限公司    胡云川 4、深圳华德投资咨询有限公司    谭智汭 5、华美国际投资集团    齐全
时间	2020年07月02日 10:30~12:00
地点	公司会议室
上市公司接待人员	1、众生睿创高级副总裁    李海军 2、证券事务代表    陈子敏
投资者关系活动主要内容介绍	<p style="text-align: center;"><b>1、ZSP1273项目的最新进展。</b></p> <p>答：公司控股子公司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。</p> <p>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</p>

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。

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。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。

## 2、ZSP1273项目II期临床研究结果分析。

答：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(log10)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点指标变化趋势与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。

### 3、ZSP1273项目的后续推进计划及公司与钟南山院士的合作情况。

答：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，参与了ZSP1273片II期临床试验研究方案设计的全过程，并对项目细节进行把控。目前，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。

公司已于2018年与国家呼吸系统疾病临床医学研究中心（钟南山院士团队）签订战略合作框架协议，双方除了在ZSP1273项目上开展II/III期临床研究合作之外，还将围绕ZSP1273共同开发吸入剂型。

### 4、ZSP1273项目的市场前景。

答：根据世界卫生组织（WHO）估计，每年流感的季节性流行可导致全球300万至500万例的重症病例，29万至65万病例死亡，每一次流感大流行都给全球公共卫生、经济造成极大破坏。目前国内主要作用于流感病毒本身的药物为神经氨酸酶抑制剂奥司他韦，查阅米内网中国城市公立医院化学药终端竞争格局数据库显示，奥司他韦2017至2019年销售总额分别为15.0072亿元、26.3494亿元以及55.8300亿元，逐年增长非常明显。

流感病毒具有突变率高、病毒间重组现象多的特点，现有的抗流感药物难以应对多变的流感病毒，疫苗作用也常被流感病毒逃逸。WHO西太平洋地区的监测数据也显示中国的季节性甲型H1N1流感病毒（2008-2009年度）的奥司他韦耐药株的比例已达28%，近年在日本和美国上市的巴洛沙韦在成人和青少年人群III期临床研究中耐药率为11.1%，在儿童人群临床研究中耐药率高达25.6%。流感病毒的耐药性影响现有抗流感病毒药物的治疗效果，因此，急需研发新型作用机制抗流感药物

满足临床上未被满足的对于流感病毒药物的需求。

### 5、公司研发体系介绍。

答：公司多年来不断加强研发平台建设，打造了一支超过400人，由博士、硕士、学士等不同学历层次构成，并且具有丰富药品研发经验的研发队伍，搭建了“国家博士后科研工作站”、“广东省创新药物产业化工程技术研究中心”、“广东省企业技术中心”、“广东省中药制剂工程技术研究开发中心”等专门从事药物研发的科研机构 and 平台。

公司拥有多层次高创新性的产品管线，包括：

(1) 积极持续开展中药大品种的上市后再评价及二次开发，开展药效学研究和真实世界研究，为中成药的临床应用提供物质基础证据和循证医学证据，建立产品的学术影响力和学术地位，驱动产品销量增长；

(2) 稳步推进仿制药一致性评价工作，一致性评价工作开展的项目数量和质量在国内生产企业排名前列。截至目前，公司全资子公司华南药业累计有盐酸二甲双胍片、异烟肼片、头孢拉定胶囊、氢溴酸右美沙芬片、盐酸乙胺丁醇片和格列齐特片6个产品通过仿制药一致性评价；

(3) 依托营销优势领域，在眼科、心脑血管、呼吸、消化及老年性退行性病变布局仿制药品种，构建公司未来两年内的新增长点；

(4) 以具有高技术壁垒特征的改良型新药为抓手，完善公司研发平台的建设，建立聚合物胶束载药平台。公司的注射用紫杉醇聚合物胶束、注射用多西他赛聚合物胶束已获药物临床试验批件，其中注射用多西他赛聚合物胶束已经获得伦理批件，即将开展I期临床试验。公司将继续深入开展吸入制剂、乳剂、控缓释制剂、复方制剂等改良型新药研究，为公司创新研发另辟蹊径；

(5) 整合内外部资源，以满足未被满足的临床需求为目

标，前瞻性地开展相关创新药的研究。公司创新药研发主要聚焦眼科、肝病、呼吸系统疾病和肿瘤四个疾病领域，截至目前，已有6个创新药项目完成临床前研究工作，均获得临床试验批件或临床试验通知件，分别处于I/II期临床试验的不同阶段，未来将陆续进入II/III期临床研究，创新药研发持续取得突破性进展。

#### 6、公司新药研发管线的介绍。

答：公司致力于建立多模式良性循环的研发生态体系，构建自主研发和合作研发并重的研发模式，主要聚焦眼科、肝病、呼吸系统疾病和肿瘤四个疾病领域，打造一类创新药、改良型新药、特色仿制药的多层次研发管线。截至目前，公司已有6个一类创新药项目及2个改良型新药项目完成临床前研究工作，均获得临床试验批件或临床试验通知件，分别处于临床研究的不同阶段。

肝病研发管线，公司布局了四个治疗NASH的创新药，分别是ZSP1601、ZSP0678、ZSYM008及RCYM001，其中ZSP1601片目前处于Ib/IIa期临床试验，是国内第一个获批临床用于NASH治疗的小分子创新药物，作用机制新颖，有望成为First-In-Class药物，目前处于Ib/IIa期。ZSP0678已在首都医科大学附属北京友谊医院启动I期临床试验，首例受试者已入组；ZSP0678项目公司于2019年12月提交了用于原发性胆汁性胆管炎的新适应症申请，并于2020年3月收到国家药品监督管理局核发的《临床试验通知书》。

呼吸系统研发管线，用于预防和治疗甲型流感及人禽流感的一类创新药物ZSP1273项目、用于治疗特发性肺纤维化创新药物ZSP1603项目，均已获批临床，分别处于I/II期临床试验的不同阶段。公司与国家呼吸系统疾病临床医学研究中心签订战略合作协议，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。ZSP1273项目作为国内第一个获批临床试验的甲型流感病毒RNA聚合酶抑制剂，ZSP1273片的体外抗流感病毒活性约为奥司他韦的1000倍以上，具备成为Best-In-Class药物的潜力。目前，目前ZSP1273片已完成II期临床试验，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。

肿瘤研发管线，用于治疗肝癌、胃癌等恶性肿瘤的一类创新药ZSP1241及用于治疗恶性肿瘤的一类创新药ZSP1602项目，目前正开展I期临床试验。同时，公司研发两个纳米制剂，治疗卵巢癌、肺癌等恶性肿瘤的注射用多西他赛聚合物胶束和治疗乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤的注射用紫杉醇聚合物胶束已获药物临床试验批件，其中注射用多西他赛聚合物胶束已经获得伦理批件，即将开展I期临床试验。

眼科研发管线，“治疗糖尿病黄斑水肿（DME）的一类新药ZSYM011”，是公司在眼科领域创新药物的重要布局，该项目靶点验证相对完整，可口服或者滴眼给药，在临床前中度、重度DME动物模型上展现良好药效。

#### 7、公司NASH方面的新药情况及进展。

答：公司布局治疗非酒精性脂肪肝炎一类创新药时间较早，针对非酒精性脂肪肝炎病因复杂多样、病程较长的特点，公司同时布局了四个作用于不同药理机制和病程阶段的治疗非酒精性脂肪肝炎小分子创新药。

（1）ZSP1601片是具有全新作用机制和全球自主知识产权的用于治疗NASH的一类创新药物，属于First-in-class药物，是国内第一个获得临床试验批件并具有全新作用机制用于治疗NASH的创新药物，也是首个完成健康人药代及安全性临床试验的用于治疗NASH的国内创新药项目，并且是首个进入评价NASH患者早期药效学临床试验的国内创新药项目。临床前多个NASH动物药效模型研究结果表明，ZSP1601在改善肝

组织炎症、水样变性和坏死，以及改善纤维化方面，药效结果与对照药物奥贝胆酸相当或更优，其强效抗肝纤维化作用是该领域治疗的最重要关注点，未来可能成为NASH联合用药治疗的基石药物。

ZSP1601片现阶段已完成的Ia临床试验达到预期试验目的，其安全性耐受性良好，药代动力学特征理想，并为后续临床试验的开展提供充分的依据。

ZSP1601片为国家重大新药创制项目，也是首个完成健康人药代及安全性临床试验的用于治疗NASH的国内创新药项目，已经完成I期临床试验并获得临床试验总结报告；ZSP1601片并且是首个进入评价NASH患者早期药效学临床试验的国内创新药项目，除获得组长单位吉林大学第一医院Ib/IIa期临床试验伦理批件，也获得了分中心首都医科大学附属北京友谊医院和南方医科大学南方医院伦理委员会的批准，目前用于治疗非酒精性脂肪性肝炎患者的Ib/IIa期正在进行中。

(2)ZSP0678是众生睿创研发的具有明确作用机制和全球自主知识产权的用于治疗非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的一类创新药物。目前，ZSP0678片获得首都医科大学附属北京友谊医院I期临床试验伦理批件,完成首例入组；2019年12月提交了用于原发性胆汁性胆管炎的新适应症申请，并于2020年3月收到国家药品监督管理局核发的《临床试验通知书》。

(3) 众生睿创除了已获批临床的ZSP1601、ZSP0678外，NASH在研管线产品还包括ZSYM008和RCYM001，这些项目作用不同靶点，未来可能成为NASH联合用药治疗的基石，市场前景巨大。

(4) 公司与四川大学合作共建NASH药效评价平台，目前已经初步建立药效评价模型，并开始联合给药的探索性研究，助力NASH产品的创新研发。

#### 8、公司与药明康德的合作模式。

	<p>答：药明康德是专业的 CRO 公司，公司与药明康德形成战略合作，在创新药临床前研究阶段，共同组建项目委员会和项目团队，公司研发团队负责疾病领域选定、选题立项和过程管理，药明康德负责临床前研究的具体实施。基于公司选定的肿瘤、非酒精性脂肪性肝炎、心脑血管、流感等疾病领域，已经陆续开展了多个项目的合作开发。</p> <p><b>9、公司与爱尔眼科战略合作的具体情况。</b></p> <p>公司与爱尔眼科签署了《战略合作框架协议》，双方主要围绕眼科医疗领域、眼科投资领域、眼科药品研发领域、眼科药品推广领域等多方面开展深度合作，具体包括：爱尔眼科将众生药业眼科产品列入其旗下医院的基本用药目录，双方合作开展学术推广及患者教育；结合众生药业的创新药开发经验及爱尔眼科的药物药效评价、临床开发经验，双方共同探求新药开发机会，共同打造具有全球竞争力的眼科创新药物；双方就众生药业已开发的眼科药物进行临床评价和临床开发合作，并针对公司在研眼科产品探讨进一步合作投资事宜；同时双方在眼科医疗服务领域形成深度合作。</p> <p>公司与爱尔眼科建立密切、可持续发展的战略合作关系，充分挖掘和发挥双方各自核心资源优势，实现优势互补和业务联动发展，共同促进技术、产品与服务的延伸和发展。同时通过双方在产业链上的深度合作，在各自做专做强的同时进一步扩大“朋友圈”，创造更大的合作商业价值，以期共同实现双方在眼科领域的战略愿景。</p>
附件清单	无
日期	2020 年 07 月 02 日