

广州白云山医药集团股份有限公司关于开展 治疗性双质粒 HBV DNA 疫苗 IIc 期临床研究的公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其内容的真实性、准确性和完整性承担个别及连带责任。

释义：

HBV DNA	指	乙型肝炎病毒基因
HBeAg	指	乙型肝炎 E 抗原
HBsAg	指	乙型肝炎表面抗原

重要内容提示：

● 广州白云山医药集团股份有限公司（“本公司”）持股 60%的控股子公司广州广药益甘生物制品股份有限公司（“益甘公司”）拟开展治疗性双质粒 HBV DNA 疫苗 IIc 期临床研究（“本期临床研究”）。本期临床研究预计 2016 年 5 月启动受试者入组，2018 年 3 月完成受试者随访，2018 年 9 月完成临床数据统计、揭盲及总结；预计总投资约 3,850 万元。为支持本期临床研究，本公司拟现金出资 2,040 万元与益甘公司其他股东共同对益甘公司同比例增资；

● 上述事项已经本公司 2016 年第二次战略发展与投资委员会审议通过；

● 新药研制具有高风险、高投入、周期长的特性。本临床研究项目为探索性临床试验，研究结果及是否进行后续研究或继续推进均存在重大

不确定性，敬请广大投资者注意投资风险。

兹提述本公司日期为 2014 年 3 月 13 日的《关于治疗性双质粒 HBV DNA 疫苗 II b 期临床试验 总结会得出的试验结果的公告》（编号：2014-011），内容有关本公司治疗性双质粒 HBV DNA 疫苗项目 II b 期临床试验结果及试验总结会的相关内容，并提及本公司将在与相关方及专家进行沟通及综合权衡后决定下一步的方向。经论证权衡，本公司控股子公司益甘公司拟开展治疗性双质粒 HBV DNA 疫苗 II c 期临床研究。

一、前期研究及论证相关情况

2000 年 10 月，本公司前身广州药业股份有限公司（“广州药业”）与解放军第四五八医院签订合作协议，共同开发治疗性双质粒 HBV DNA 疫苗项目（“本项目”）。2012 年 11 月，广州药业、广东共创经济发展有限公司及广东皓泓投资有限公司共同发起成立益甘公司承接本项目的后续研究和产业化，持股比例分别为 60%、20%和 20%。

本项目于 2006 年 9 月获得 SFDA 颁发的《药物临床试验批件》；2007 年 12 月至 2008 年 12 月开展 I 期临床研究；2009 年 1 月至 2010 年 12 月开展 II a 期临床研究；2011 年 3 月至 2014 年 3 月开展 II b 期临床研究。本项目 II b 期临床研究试验结果详见本公司日期为 2013 年 12 月 13 日的《关于治疗性双质粒 HBV DNA 疫苗 II b 期临床研究工作初步结果的公告》（编号：2013-057）

基于 II b 期临床研究结果，益甘公司开展了多方论证工作，包括：（1）于 2014 年 12 月委托北京大学临床研究所对 II b 期临床数据进行分层（亚组）分析；（2）于 2015 年 1 月在北京召开本项目专家咨询研讨会，会议邀请了乙肝临床专家、药政专家及导入系统的专家对前期临床试验结果进

行评价；(3) 于 2015 年 6 月 28 日在重庆召开了本项目 IIc 期临床试验方案讨论会等。综合前期论证情况，(1) 本项目 IIb 期临床试验虽然显示疫苗在提高病毒学应答方面具有一定作用（64 周 HBV DNA 阴转率达 41.43% 优于对照组的 23.81%），但没有达到预期的试验结果。亚组分析结果显示对于病毒学应答良好的受试者，疫苗在提高其 HBeAg 血清学转换方面具有显著的效果（72 周 HBeAg 血清转换率达 54.55% 优于对照组的 15.79%），具有较大的临床价值和研究价值，开展下一步临床研究非常有必要；(2) 亚组分析符合条件的只有 30 例受试者，试验组仅有 11 例，数量太少，需要进一步扩大研究数量进行确证性研究；(3) 下一步临床研究的联合用药建议由拉米夫定调整为恩替卡韦。

新药的临床试验一般需要 I、II、III、IV 期四个临床阶段。II 期临床是初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，也包括为 III 期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。综合前期论证情况，需要在试验方案的设计上进行较大的修改，直接开展 III 期临床试验风险较大，故益甘公司拟继续开展 II 期临床试验。

二、本期临床研究的相关情况

（一）方案相关情况

本期临床研究计划实施 2 个研究方案：

1、方案 A

试验名称：治疗性双质粒 HBV DNA 疫苗序贯性联合恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者的临床试验。

试验设计：随机、双盲、对照、多中心设计，计划入组 240 例经恩替卡韦连续治疗 1 年以上 HBeAg 未发生血清学转换的慢性乙型肝炎受试者，试验周期为 72 周。

试验目的：通过试验组与对照组的 HBeAg 血清学转换率比较，评价在体电脉冲介导的疫苗序贯性联合恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者的疗效及安全性。

2、方案 B

试验名称：治疗性双质粒 HBV DNA 疫苗序贯性联合恩替卡韦治疗 HBeAg 血清学转换的慢性乙型肝炎患者的临床试验。

试验设计：随机、双盲、对照、多中心设计，计划入选 60 例经恩替卡韦治疗 HBeAg 已发生血清学转换、HBsAg 阳性的慢性乙型肝炎受试者，试验周期为 72 周。

试验目的：通过试验组与对照组的 HBsAg 消失率比较，评价在体电脉冲介导的疫苗序贯性联合恩替卡韦治疗 HBeAg 已发生血清学转换、HBsAg 阳性的慢性乙型肝炎患者的疗效及安全性。

(二) 本期临床研究预计 2016 年 5 月启动受试者入组，2018 年 3 月完成受试者随访，2018 年 9 月完成临床数据统计、揭盲及总结。

(三) 本期临床研究预计投入约 3,850 万元。益甘公司拟增资 3,400 万元，本公司以现金出资 2,040 万元与其他股东同比例增资。

(四) 益甘公司拟进行本期临床研究及本公司拟对益甘公司增资事宜已经本公司 2016 年第二次战略发展与投资委员会审议通过。

三、本项目市场前景及对上市公司的影响

慢性乙型病毒性肝炎是我国重大传染性疾病，患者达 2,000 万人，发病数和发病率居全球之首。目前的治疗药物虽然有一定的疗效，但存在病毒耐药变异、长期或终身服药、不良反应明显、依从性差，未能根本解决患者特异性细胞免疫功能低下的问题，难以达到临床治愈的目的，且市场

已有的抗病毒药物在 HBeAg 血清学转换方面年转换率不超过 20%。本项目拟研发的疫苗的特点是提高特异性细胞免疫，联合抗病毒治疗，能有效提高患者的 HBeAg 血清学转换，达到临床治愈，是临床迫切需要的药物。如本项目能研发成功，将拥有广阔的市场前景。

目前国内外尚无同类产品的生产及批文。

本期临床研究预计对本公司本年度经营业绩不产生重大影响。

四、风险因素

新药研制具有高风险、高投入、周期长的特性。本期临床研究为探索性临床试验，研究结果及是否进行后续研究或继续推进均存在重大不确定性，敬请广大投资者注意投资风险。

特此公告。

广州白云山医药集团股份有限公司董事会

2016年3月29日