

## 舒泰神调研纪要

时 间：2021年05月19日 15:30-16:30

形 式：线上投资者说明会

参会单位：国盛证券研究所、中信资管、长盛基金、燕园资本、新华基金、西部利得、天治基金、天弘、申九资产、钦沐资产管理、绿地金融、聚鸣投资、九泰基金、交银施罗德、交银理财、汇添富基金、汇安基金、华夏久盈、华商基金、国寿养老、国联安基金、富国基金、东方自营、东方证券衍生品自营、东方证券、创金合信基金、财通资管、博时基金、北信瑞丰、Dymon Asia

接 待 人：董事、董事会秘书、副总经理 马莉娜女士

副总经理 王超先生

### 一、公司整体研发进展

舒泰神这几年一直在深耕创新生物医药研发、生产、销售。近期有不少产品推进到临床 I、II 期和关键临床。

近期的主要研发项目进展（2018 年以后 3 个拿到批件的项目，5 个适应症在 I/II 期和关键临床，苏肽生糖尿病足适应症也在做）

1. BDB-001 注射液，化脓性汗腺炎适应症已完成 I 期临床启动 II 期。计划近期 Q2-Q3 申请 AAV（安卡相关性血管炎适应症），预计会直接从 II 期临床开始。

2. 小核酸药物 STSG-0002 注射液，创新 I 类基因治疗产品。立项比较早，在国内处于领先，在北大医院开启临床，完成部分受试者入组。

3. 凝血 X 因子抑制剂，适应症是伴抑制物的血友病 A/B 患者出血按需治疗，现在在 I 期尾声，很快推进到下一步。

4.临床 II 期的还包括苏肽生糖尿病足溃疡适应症，在 II 期已完成超过 30 例入组。

5.今年下半年两个项目计划向 FDA 申报临床。后续也会在 CFDA 申请临床。

6.今年预计上市舒泰清儿童型（12 岁以下儿童便秘）、舒泰清的口服溶液（便秘适应症）。

已经建立了单抗和基因/细胞治疗的研发、中试、技术平台能力。在技术平台上还有更多项目，未来会陆续进入收获期。

销售方面：舒泰清虽然在 2020 年受疫情影响，但是舒泰清销售情况下半年比上半年大幅度增长（60%），全年 2.86 亿销售收入，与 2019 年比不到 10% 的下降，2021 年对舒泰清有信心。苏肽生在下半年疫情好转之后，增长也不错。还有阿司匹林肠溶片等等，现有产品比较有信心。

## 二、投资者互动问答

**1、舒泰神是基因治疗非常领先的公司，行业在技术上、资本方面有哪些变革和进展？**

**回答：**公司很早就在做基因治疗筹备，最早是在 2003 非典的时候就开始申请基因治疗项目的专利。回过头看，前面 10-20 年里面，受制于美国临床试验中受试者去世，FDA 很谨慎，基因治疗领域并不活跃。这里面也有基础和技术研究不充分，不具备产业化条件的因素存在。长期以来我们做了持续的努力。当下时点来看，病毒载体作为手段的基因治疗有两个核心点：

第一是病毒载体的递送效率。目前的递送手段主要包括合成类小核酸药物（用类脂质体和化学修饰等）和病毒载体递送两大类。核心都在于将靶序列高效、特异、安全的递送到靶部位。小核酸类已经迭代了 3-4 大代，病毒载体的也逐渐从腺病毒到慢病毒和 AAV 上，做了很多努力。在病毒载体本身，包括对 AAV 的不同血清型研究、人工进化、定向改造，都做了特别多的工作，使得现在产业化基础越来越好，资本也开始快步入场。

第二个问题是产业化。基因治疗，特别是靶向罕见病的，机理比较清晰，比如单基因缺乏，一般是补充策略，科学上风险比较小，比较直接，靶点成药性相对小一些。但是产业化和 CMC 这块挑战比较大。病毒载体的大规模生产制备，虽然有产品上市，但距离类似成熟的单抗产业有特别大的差异。是整个行业面临的挑战。

AAV 举例，目前主流的产业化生产有两条路径。第一个是三质粒的体系。另外一个是最早基因治疗获批的药物（Glybera）是以杆状病毒体系作为生产体系。两个体系各有优劣。杆状病毒在于产量非常高，面临对需要高剂量给药或广泛应用人群的病种是不可或缺的。比如有的罕见病给到  $10^{16}$ vg/人，这个用三质粒很难实现。另外是生产成本，杆状病毒比三质粒系统低很多。但是三质粒体系有优势，三质粒系统在质量控制方面，不涉及到杆状病毒的质量控制和质量放行，相对会简化一些。三质粒系统目前也分两种，第一种是贴壁细胞（用的多），另一种是悬浮细胞，问题都在于放大比较困难，对于低剂量的病种比较合适，比如眼科剂量低。三质粒产量低，成本高，其中发酵、纯化的成本可能差不多，很大的是在于 GMP 级别的质粒的制备和转染。如果是三质粒体系做瞬转，每一个批次的生产都要有大量的质粒提供用于转染，其中质粒的生产制备/质量控制/放行/转染体系控制等环节，都是比较挑战的。

目前大家是从罕见病入手的多，相对而言三质粒在国内做的多一些，CDMO 也喜欢三质粒。但是整个体系、未来规模化生产和成本控制，可能产业界还需要改进。

杆状病毒这块有 Glybera 在前，uniQure 这个公司还是做了很好的能力建设和储备。整个能力体系非常完整，给业界提供了借鉴。产量、成本、面向大病种（HBV 这种），高剂量的情况下，杆状病毒有优势。

高兴地看到随着行业成熟度高，国家政策鼓励创新，所以在 Glybera 获批之后，产业资本在国际和国内投入都比较大。国内同行拿到了比较好的估值，大家对基因细胞治疗药物关注也越来越高，前景也越来越看好。希望能够一起把产业做大，产品做得更安全有效。

**2、海外由 biotech 做，后来罗氏诺华都以收购的形式进入基因疗法，是否代表着管线越来越多，大药企重视？**

**回答：**SMA 诺华这个项目，花了 87 亿美金收购 AveXis，数目惊人。

当下个人角度判断，看药物的发展形势从基于表型的盲筛到靶向筛选化合物和抗体类药物，以及现在对抗体类药物的诸多革新，可以看到药物类型的创新始终是业界的发展方向。从这个角度，基因治疗药物和细胞治疗可能代表未来的一个方向。大家在这块的探索会越来越多。大公司也在布局，特别是在现有药物类型不好成药的靶点，通过在 DNA 水平/RNA 水平/外泌体/细胞水平提供新的解决方案，代表着新的药物研发趋势。

**3、RNAi 做罕见病多，疾病机理比较简单。我们就选择了乙肝大病种，RNAi 在乙肝未来国际研发形式，我们在全球的研发进度处于什么梯队？**

**回答：**RNAi 做 HBV 治疗的越来越多了。说明大家还是看好这个理念。进度大家相差不多，主流两个方案的差别是在递送方式的差异，一个是化学合成的方式进行递送，另一个是病毒载体递送，当下还不太好说哪个更好。

AAV 本身的优势是小核酸化学合成不太好比拟的。就在于 AAV 有长效性，安全性也会很好。我们看到 ARROWHEAD 早期（现在做了新一代改型）做到 II 期停掉就是安全性问题。

基础研究来看，小核酸的安全性和递送效率以及进入细胞之后溶酶体释放的效率有影响。

J&J 发了一些临床进展，但是还是短期重复使用的，仍然缺乏长期安全和有效性数据。

对 AAV 来说，优势是一次给药之后长期有效，在临床前和临床研究中都已经得到证实，这是明确优势。具体的还要等业界数据出来才能比较。

**4、舒泰神的 AAV 和强生，ARROWHEAD 和国内其他的去比，设计上有什么迭代，最新的技术特点？**

**回答：**内部做了多次迭代，也有针对性的设计。第一个是内部结构和靶序列的选择。

我们是选的最保守的序列，高保守的序列意味着不容易被逃逸，也意味着对 HBV 生活史非常重要，效率会好一些。

AAV 载体的选择我们也做了迭代。原来选择的是天然的载体，后面找到了一个临床前数据来看递送效率提高了好几倍的载体，做了替换，这个替换带来了比较大的改变。

生产体系方面一开始做的也是三质粒，做到接近申报，考虑到 HBV 的广阔人群，后面转到了杆状病毒系统。主要还是考虑未来面对 HBV 广阔人群的产业化的可能性。

在以上基础上，我们把整个质量体系做了调整，目前自己认为做到了理想的状态才推到了临床。

业界里面 AAV 大家因为适应症的不同，靶器官不同，载体都不一样。早先都是野生型的 AAV2/5/8/9/10 都比较多，最近更多的早期公司有意愿对载体本身做筛选和改造包括定向进化，提升效率和安全性，还是在革新和变革中。大家对载体越来越熟悉，对优化的方向也越来越清楚。

**5、技术路径比较多，不同适应症选择的不一样，如果平台做其他适应症，整套技术还要更新么？**

**回答：**目前对于 2 个生产体系都做了系统的研究，都比较熟悉。如果做不同血清型产品，工艺细节可能不同，比如眼科做 AAV9 的话，或者目前常用的 AAV8 做肝脏，发酵工艺和纯化工艺有条件差异，但大的工艺流不会有调整。不同血清型保守性 80-90%，共性多一些。三质粒/杆状病毒不太挑类型，但是要根据不同血清型做一些针对性优化，大致跟做单抗的 A 抗体和 B 抗体差不多。

**6、后续适应症选择从哪些角度考虑？HIV 罕见病都放缓，后续选哪些方向？**

**回答：**HIV 代表基因编辑的细胞治疗，HBV 是经典的基因治疗。这两个作为平台搭建。能力建完之后，是通用型的东西，后续复制比较容易。

基因治疗方面跟重点领域相关，抗感染、神经系统、自身免疫，都有比较多的想法，都可以尝试。RNAi 用 AAV 递送，靶向外源性靶序列安全

性高一些。靶向内源性靶点看到业界有尝试，如针对 AMD 的针对 VEGF 干扰的有人在做，但是针对自身靶点做长期抑制，安全性仍需观察。这块考虑如果能做一些控制和“关机”机制的话可能更好些。外源性靶点的可以铺开。罕见病类针对缺的去补充也没有限制。主要取决于载体的效率是不是比其他的高，如果是的话，会全面铺开。

当前是肝靶向的，未来方向比较开阔。

### **7、C5a 品种海外原研公司开展的适应症？**

**回答：**海外 inflarx 开展的是 HS 化脓性汗腺炎，II 期已经结束。

第二个适应症在不少国家在做 III 期临床试验，根据 Inflarx 年报有 179 例入组。预计 Q3 有一个中期分析。

第三个适应症是安卡相关性血管炎在做 II 期临床，已经完成了 19 例的入组和分析。

还有一个坏疽性脓皮病也在临床，后续还有 Merck PD-1 联用肿瘤免疫方向上做探索试验。海外推进 5 个适应症。具体信息在 Inflarx 的官网和年报可以找到。

### **8、公司未来 C5a 在肿瘤这块会推进么？**

**回答：**目前没有开展 C5a 靶点的肿瘤方向的具体工作，可能海外是联用的，我们本土要考虑药物经济学的情况，评估再做。但是我们关注到 C5a 和 PD-1 联用有很多临床前研究，比单药效果好很多，如果 Inflarx 有数据的话，后续会考虑推进。

### **9、单抗生产方面的规划？**

**回答：**现在已经有 500L 生产线，去年 4 月过了欧盟 QP 认证，临床试验的产品有保证。

眉山有基地，未来在建 2000L 生产线，根据临床进度推进。后续还可以 CDMO 委托。

**10、SiRNA 跟 moderna 等技术路径上的差异？目前主流是 GalNAc 靶向肝，我们递送系统上的差异？内分泌逃逸和精准到核糖体翻译方面怎么做的？**

**回答：**我们不做疫苗，化学合成 siRNA 策略跟 moderna 一样，递送 RNA 序列到靶器官后发挥作用。做 HBV 是靶向肝脏，内吞到溶酶体再翻译。我们采取的是不同的技术路径，我们是用病毒载体，里面包裹了 DNA 序列，通过静脉给药，病毒载体有肝脏嗜性，然后进入细胞，脱去蛋白衣壳，释放核酸。对 AAV 来说长期存在，转录变成小干扰 RNA，实际上肝细胞变成药物的生产工厂。这两个策略里面从递送类型来说一个是 RNA 一个是 DNA，一个是通过化学修饰靶向，另一个是病毒载体嗜性靶向。一个是在细胞质内直接发挥作用，一个是进入细胞核后通过转录后产生 siRNA 再发挥作用。AAV 一次给药可以持续多年发挥作用，动物中至少有 5-8 年的报道。化学合成 RNA 本身靶向性不那么好，释放效率也比较低，有半衰期，需要反复给药。

**11、靶向肝脏，是否治疗的领域有局限性？有些要靶向其他的，是不是就不行了？在临床 II 期，打算入组多少患者，入组多少了？药物工艺和生产成本？**

**回答：**针对不同的靶器官，会选择不同的 AAV 血清型。神经系统 AAV9，肝脏选 AAV8，眼科用的是 AAV2/5/8/9/10 都有，在这里是基于病种的不同选择不同的血清型，实现特异性靶向。Gal 修饰，ARROWHEAD 放胆固醇分子增强肝靶向性。病毒载体特异性好一些。病毒载体也并不是每个器官都可以，也并不是每个器官都能找到高度特异性的血清型。所以看适应症需求选择不同的血清型。血友病补充凝血因子的话以肝脏表达分泌也可以。根据不同项目来探讨。

目前在 I 期正常入组，数据还没有收集全。生产成本这块两个体系目前我们是杆状病毒，成本比三质粒体系还是明显低一些。

**12、临床 I 期爬坡怎么样？**

**回答：**目前在开展的是单次多剂量爬坡安全性研究，方案在监管平台有公布。进度要等到结束之后再公开。

专利是完整的，但是我们是乙肝大国，所以首先立足于国内展开。未来在华人聚集的地方，亚裔人群都可以做。

I 期影响因素比较多，特别是疫情等等不好确定，现在在努力推进。

**13、现在整体生产壁垒比较高，也有 CDMO 公司，产业化打算怎么进行？**

**回答：**I 期中试车间在建设中，做到 200L 规模，对基因治疗临床研究足够了。产业化之后考虑放到成都眉山园区。

**14、政策监管，海外有挺多进展，国内 CDE 在沟通方面有没有更新？**

**回答：**CDE 很长一段时间是制度不够完善，产业界做起来也有些困难。我们是第一个推动临床的，跟 CDE 的监管沟通很顺畅。HBV pre IND 的时候，监管给了很多专业指导意见。随着海外基因治疗产业的快速进展，监管机构和产业界也都在吸收海外的经验。随着海外越来越多产品获批之后，可参考的越来越多。目前监管友好，支持力度比较大。

**15、一个剂量一个剂量做，已经做到最高剂量了么？**

**回答：**现在已经完成了部分入组。作为第一个基因治疗产品，还是比较小心，希望更稳妥的进行。方案是开放性的，还是希望明确尽可能高的安全剂量，也会跟监管保持密切沟通。

**16、凝血因子激活剂临床进展和后续进度？**

**回答：**目前申报的伴抑制物的血友病，与八因子、九因子作用机制不同，对血友病整个市场，以及应急出血，手术出血预防都可以，可应用场景广泛。当前用危重的适应症来做首个适应症，从审批和项目进度角度更有利。未来关键临床方案设计、入组数量都存在着跟监管机构探讨的空间。

临床 I 期入组做完，等待分析收尾，希望尽快启动 II 期。

### 17、单抗跟基因治疗两块投入的比例？

回答：单抗和基因治疗是两个团队在做。整个技术平台和研发背景都不一样。药学和分析质控、中试都是两个团队。临床之后的工作合并到一个团队来做。

目前单抗团队更大一些，项目多一些。

### 18、研发投入力度大，后续研发投入的资金来源保证？

回答：目前有自有资金，今年 2 月拿到再融资批文，后面会启动再融资发行，投资者们可以关注，主要方向之一是 3 个多亿的投入把目前风险小的临床项目进一步推进。

研发起家，公司投入研发是舍得。其他花钱的时候还是比较谨慎。自有的销售也会贡献自己的现金流。更多的保障研发。

### 19、舒泰清当前的推广策略，品种看到多大规模的空间？儿童型预计什么时候获得批件？

回答：儿童型现在根据国家政策，已经完成了资料的提交，现在在等国家相关政策下来。舒泰清在体内没有吸收，没有对照的原研药物，所以国家在一致性评价方面有细化的政策出台之后，再批准。预计今年拿到生产批件。

有两个市场，一个是大量使用的清肠。胃肠道的手术/肠镜检查是需要的。随着国内清肠需求增加，是比较大的稳定的市场。

另一个是治疗便秘，舒泰清是体内不吸收的，产生的是容积性作用。可以解决三类特殊人群，包括儿童、孕妇、老年人特别是心血管疾病的老年人便秘，没有很好的药物可以解决。舒泰清解决便秘方面市场空间比较大。也有一些竞品在，不仅包括了中成药、还有酸奶之类的，我们未来一段时间会用更贴近老百姓的用药规则规律的方式做成品牌产品。

过去十几年时间舒泰清增长比较好，每年保持两位数持续增长，过往的增长奠定了未来增长的基础。

**20、曲司氯铵胶囊当前销售情况如何？公司目前销售团队做了哪些调整？**

**回答：**销售团队把主要精力还是放在了苏肽生和舒泰清上，曲司氯铵受到了一定影响。我们做处方药有进医院的流程，招投标等等有一定的时间。后面会把曲司氯铵的销售提上来。

之前以代理为主，未来会同步加强自身的力量，与合作伙伴一起下沉，也要做院外销售。