公司代码:688488　　公司简称:艾迪药业

江苏艾迪药业股份有限公司

2023 年度报告摘要

第一节 重要提示

1本年度报告摘要来自2023年度报告全文,为全面了解本公司的经营成果、财务状况及未来发展规划,投资者应当到http://www.sse.com.cn/网站仔细阅读2023年年度报告全文。

2重大风险提示

公司已在2023年年度报告全文中详细阐述生产经营中可能面临的各种风险因素,敬请参阅2023年年度报告第三节“管理层讨论与分析”之“四、风险因素”相关内容。敬请投资者注意投资风险,审慎作出投资决定。

3本公司董事会、监事会及董事、监事、高级管理人员保证年度报告内容的真实性、准确性、完整性,不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏,并承担个别和连带的法律责任。

4公司全体董事出席董事会会议。

5公证天业会计师事务所(特殊普通合伙)为本公司出具了标准无保留意见的审计报告。

6公司上市时未盈利且尚未实现盈利

□是 √否

7董事会决议通过的本报告期利润分配预案或公积金转增股本预案

公司2023年度利润分配预案为:不派发现金股利,不送红股,不以资本公积金转增股本。以上利润分配预案已经公司第二届董事会审计委员会第十七次会议、第二届董事会第二十一次会议以及公司第二届监事会第二十次会议审议通过,尚需公司股东大会审议通过。

8是否存在公司治理特殊安排等重要事项

□适用 √不适用

第二节 公司基本情况

1公司简介

公司股票简况

√适用 □不适用

公司股票简况				
股票种类	股票上市交易所及板块	股票简称	股票代码	变更前股票简称
A股	上海证券交易所科创板	艾迪药业	688488	不适用

公司存托凭证简况

□适用 √不适用

联系人和联系方式

联系人和联系方式	董事会秘书(信息披露境内代表)	证券事务代表
姓名	刘艳	周炜轩
办公地址	扬州市邗江区新甘泉西路69号	扬州市邗江区新甘泉西路69号
电话	0514-82090238	0514-82090238
电子信箱	ad@aidea.com.cn	ad@aidea.com.cn

2报告期公司主要业务简介

(一)主要业务、主要产品或服务情况

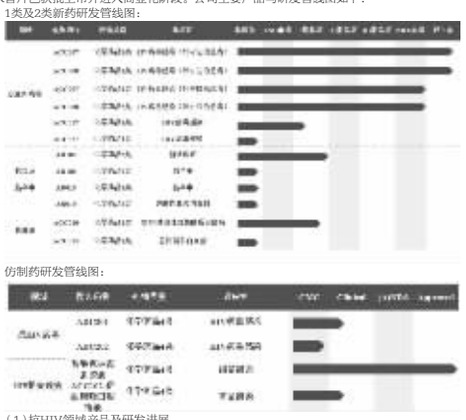
1、公司的主要业务

公司从自身核心优势出发,主要业务聚焦于抗HIV及人源蛋白领域,公司通过不断积累与持续投入,在这两个优势赛道上进一步优化在研管线、提升商业化运营能力,取得了阶段性成果,公司核心竞争力不断增强。

2、公司的主要产品或服务情况

截至报告期末,公司在研项目18项,核心包括8个1类新药和4个2类新药;公司两款抗艾滋病1类创新药艾诺韦林片、艾诺米替片已获批上市并进入商业化阶段。公司主要产品与研发管线图如下:

1类及2类新药研发管线图:



仿制药研发管线图:

(1)抗HIV领域产品及研发进展

1)已上市产品

①艾邦德?(艾诺韦林片)

艾诺韦林片于2021年6月获批上市,2021年10月被纳入《中国艾滋病诊疗指南2021版》,2021年12月被纳入《国家医保目录》(2021年),2023年4月其Ⅲ期临床试验数据首次登上国际临床医学顶刊——《柳叶刀——区域健康(西太平洋)》。报告期内,艾诺韦林片正在开展包括真实世界研究、药物相互作用研究及致癌性研究共三方面的上市后研究工作。

艾诺韦林片是全新结构的非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI),获批用于治疗HIV-1感染初治患者。作为公司首个获批上市的抗艾滋病1类新药,艾诺韦林片目前处于商业化运营阶段,并正在开展上市后研究工作,以对社会人群中的真实疗效、不良反应、稳定性及费用等是否符合有效、安全、经济的合理用药原则做出进一步科学评价。艾诺韦林片Ⅲ期临床结果被国际临床医学顶刊《The Lancet Regional Health - Western Pacific》收录,Ⅲ期临床研究试验结果显示其具有独特的产品优势:

- 有效性

艾诺韦林片半衰期约为26小时,每日仅需服药1次,其抑制病毒水平等效于一线用药依非韦伦,且对高低病毒载量均有效;

- 安全性

艾诺韦林片Ⅲ期临床数据显示,相比传统非核苷方案可降低血脂代谢、中枢神经、肝脏等不良反应发生率,改善免疫重建;

- 药物相互作用少

艾诺韦林片经CYP2C19通路代谢,临床上不会引起基于代谢抑制的明显药物相互作用。

②复邦德?(艾诺米替片)

艾诺米替片于2022年12月获批上市,是公司继艾诺韦林片后第二款获批上市的1类新药,也是首款国产口服单片复方创新药,用于治疗HIV-1感染初治患者,报告期内已启动上市后研究,目前处于商业化运营早期阶段。

艾诺米替片系三联单片复方抗HIV-1感染化学药品1类新药,是在公司抗HIV-1感染化学药品1类新药一新型非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)艾诺韦林片的基础上,加入两个核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs)一富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)和拉米夫定(3TC)所组成的复方制剂。根据艾诺米替片(转换治疗经治获得病毒抑制的HIV-1感染者)Ⅲ期临床试验总结报告显示,其具有以下产品优势:

- 有效性

与进口原研抗艾药物一——艾考恩丙替片(捷扶康?)相比,艾诺米替片对于经治获得病毒抑制的HIV感染者可以持久维持病毒抑制且有效性相当;

- 安全性

与捷扶康?相比,两者在肝脏和肾脏安全性方面相当,而艾诺米替片在血脂、体重及尿酸等心血管代谢安全性指标方面具有优势;

作为完整抗HIV方案,艾诺米替片口服单片复方制剂的组合方案系国际国内抗HIV临床实践指南推荐的标准治疗方案,将进一步填补该细分领域国产空白。HIV-1感染者仅需每天服用艾诺米替片1片,无需再服用其他抗HIV药物,可以显著减轻患者服药负担,改善依从性,提高疗效,减少耐药发生,为中国HIV患者提供与国际同步的平稳转换新选择。

2)商业化进程

2023年,通过对国内外HIV诊疗现状及趋势进行研判,通过多种创新且“接地气”的途径将公司创新药的优势和差异化与市场需求进行匹配,公司继续强化HIV商业化运营力度。在国内市场,创新业务模式,确定了“医学引领、市场拉动、销售落地”的营销思路,建立自营+招商的创新型营销模式。通过医学、市场、销售“三驾马车”紧密协作、齐头并进,助力公司品牌、产品的专业化推广。2023年全年,HIV新药合计实现销售收入约7,357.88万元,同比增长119.67%,截至2023年12月31日,30个省、自治区、直辖市的艾滋病患者已覆盖于艾诺韦林片家,医院覆盖范围稳步扩大中;此外,使用艾诺韦林片和艾诺米替片的新增患者数增速明显,服药粘性提高,患者积累呈“滚雪球”式增长。

在国外市场,公司拥有抗HIV创新药在海外进行独家商业化开发和推广的权利,公司将努力推动抗艾产品海外商业化进程;公司积极开展在尼日利亚、纳米比亚、坦桑尼亚、南非等地的注册筹备工作,目前与尼日利亚上市医药企业非森(Fidson)药业已正式签署战略合作协议,与非洲公共卫生基金会进行合作洽谈等。推进海外市场战略布局的实施,有助于公司形成抗HIV创新药海外业务新的增长点,有利于进一步增强公司品牌影响力和整体竞争力。

3)抗HIV在研管线

在抗HIV病毒领域,公司紧跟药物研发国际发展趋势,深度开发抗艾滋病在研管线,不断完善产品架构,打造系列抗艾产品,为HIV患者提供全方位治疗方案。

①艾诺米替片(新增适应症:转换治疗经治获得病毒抑制的HIV-1感染者)

报告期内,公司取得艾诺米替片(转换治疗经治获得病毒抑制的HIV-1感染者)与进口原研药物整合酶抑制剂捷扶康?头对头III期临床研究结果。数据显示,艾诺米替片对于经治获得病毒抑制的HIV-1感染者可以持久维持病毒抑制且有效性相当,肝脏和肾脏安全性方面相当,而在血脂、体重及尿酸等心血管代谢安全性指标方面具有优势。目前已向国家药品监督管理局药品审评中心递交新适应症(针对经治HIV-1感染者)上市许可申请并获受理。

艾诺米替片治疗成年经治HIV-1感染者新适应症若顺利获批上市,将为国内经治HIV-1感染者提供一个与国际方案同步的新选择,同时将为经治患者提供平稳转换的新选择。

②艾诺韦林片(新增适应症:转换治疗经治获得病毒抑制的HIV-1感染者)

艾诺韦林片是中国首个批准上市的治疗HIV-1感染者的口服1类新药,2021年6月获批上市时的适应症为“适用于与核苷类抗逆转录病毒药物联合使用,治疗成人HIV-1感染初治患者”。目前已向国家药品监督管理局药品审评中心递交新适应症(针对经治HIV-1感染者)上市许可申请并获受理。

③ACC2017

公司紧跟国际主流用药趋势,为国内HIV感染者提供紧跟国际一线水平的治疗手段,布局了新一代抗HIV病毒整合酶抑制剂ACC2017。报告期内,ACC2017绵内生产药品临床试验申请获得批准,进入Ⅰ期临床试验,临床试验工作按计划开展中。

④ACC027

公司在抗艾滋病领域瞄准国际最新研发方向,针对HIV病毒生命周期不同阶段的治疗手段,正在研发HIV治疗长效药物ACC027,力求满足国内艾滋病治疗升级的迫切需求。

截至报告期末,已完成多轮化合物设计、制备,累计完成多个化合物的活性测试与体外成药性试验,获得多个活性类似于阳性对照的新分子。目前针对前期多轮筛选的分子,持续优化临床候选分子的药性及类药性等性能。

⑤ADC201(多替拉韦纳伐制研发)

本项目为整合酶抑制剂仿制项目,报告期内完成原料药和片剂药学研究与注册批次生产,持续开展原料和片剂的长期稳定性研究;现已完成BE试验的备案,继续推进BE(生物等效性)试验。

⑥ADC202(达芦那韦仿制研发)

HIV蛋白酶是一种参与HIV生命全周期的病毒特异性酶,通过阻断病毒成熟而发挥作用,公司开发此项目,以进一步满足临床患者用药,丰富公司抗HIV病毒药品及多种治疗方案。报告期内已完成原料药和片剂的工程批生产,持续推进原料和制剂的技术转移及验证批生产。目前已进入预BE(生物等效性)研究阶段。

⑦其他HIV相关疾病

公司致力于为HIV患者提供全方位的治疗方案,针对HIV患者常伴随的细菌感染、真菌感染等症状,公司启动盐酸克林霉素胶囊及ACC102-伊曲康唑口服溶液(抗真菌制剂)仿制药研发工作,其中盐酸克林霉素胶囊已通过仿制药一致性评价,ACC102正在进行正式BE研究。

(2)抗炎及脑卒中领域产品及研发进展

公司积极延伸人源蛋白产业链,推进人源蛋白成品制剂的研发工作。

1)人源蛋白创新药

①AD105

本项目已于2021年末完成I期临床试验,评估注射用乌司他丁在中国健康成人中的单中心、随机、双盲、安慰剂对照、单次及多次剂量递增的安全性及耐受性。I期临床试验显示注射用乌司他丁具有良好的安全性和耐受性。2022年以来,公司在I期临床试验基础上积极开展后续临床试验方案设计验证、外围专家论证以及CDE沟通工作,讨论拟选择的适应症及其对应的给药剂量、给药时机、疗效评价指标等。由于乌司他丁系从人体尿液中提取所得,物质基础复杂,国家对于此类注射剂产品审评标准日趋严格;虽然公司补充完善了乌司他丁物质基础相关的系统科学研究,产品质量控制策略以及非临床安全性研究等工作并取得了相关进展,但截至目前,CDE仍建议在已开展研究及论证的基础上,进一步评估和论证。进一步地,2023年7月27日,国家药监局药审中心发布了《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则(试行)》《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则(试行)》《以患者为中心的药物获益-风险评估技术指导原则(试行)》,对药物临床试验提出了更高的要求。

综合以上最新情况,本项目实施进度晚于预期,无法于2023年内完成。公司于2024年4月15日召开第二届董事会第二十一次会议、第二届监事会第二十次会议,审议通过了《关于部分募投项目延期的议案》,同意公司将该募投项目的“达到预定可使用状态日期”调整至2025年6月30日,详见2024年4月16日公告。未来公司将密切跟踪项目进展、继续与审评机构保持积极沟通,严格按照有关规定及时履行信息披露义务。

②AD018、AD108、AD010

脑卒中领域在研新药AD018及AD108均为尤瑞克林制剂改良升级项目,报告期内处于临床前研究阶段,其中AD018已完成工艺开发和初步药效药代验证;AD108已经完成药学研究和非临床研究工作,临床研究的方案设计也已完成,未来将递交新药临床试验申请;AD010为血凝调节制剂,报告期内正在进行工艺开发和优化。

2)人源蛋白仿制药

自2023年10月国家药监局发布关于无参比制剂品种仿制研究的公告(2023年第130号)后,公司对人源蛋白仿制药项目进行布局,计划启动人源蛋白无参比制剂仿制项目,按相关要求对各品种展开临床价值自评估,已向CDE递交了沟通交流申请。

(3)抗肿瘤领域产品及研发进展

基于公司对整体战略规划的布局调整考虑,抗肿瘤领域相关项目ACC010及ACC015的研发进度已放缓,未来拟采取License out或者寻求合作方共同开发的形式推进项目,2023年,ACC010项目处于I期临床阶段、ACC015项目处于临床前药学研究中。

(二)主要经营模式

1、采购模式

公司拥有独立的生产采购体系,制定了供应商准入管理、物料采购管理、合同管理等规章制度。公司原材料采购主要包括乌司他丁、尤瑞克林、尿激酶等人源蛋白相关的原料采购,艾诺韦林片、艾诺米替片、蜡样芽孢杆菌片、番泻叶颗粒等药品制剂品种的原辅料采购。公司根据供应商遴选与管理规程,对供应商进行全面评估后方纳入合格供应商名单,并对合作供应商定期进行评估或现场质量审计,实施持续动态管理;同时,严格遵循采购需求编制安排和进货检验等程序执行采购及结算。对人源蛋白产品的原料采购,与关键物料供应商签署年度采购协议,年度内按协议约定由供应商自主供货,最终根据双方确认的效价检测报告进行结算支付;对药品制剂生产相关的原辅材料采购,则实施计划管理,由销售部门提出产品需求计划,生产调度安排生产任务,采购部门根据生产计划和部门物料采购申请,按采购管理制度及内控要求执行采购,经审核通过后方可向合格供应商签订合同或下达订单进行采购,经验收合格后入库并按照约定进行结算支付。

2、生产模式

(1)人源蛋白产品生产模式

公司自成立以来,主要人源蛋白产品可分为利用传统工艺生产和利用树脂吸附工艺生产。

公司设立之初即使用传统工艺生产人源蛋白粗品。在传统工艺下,需要首先对收集的新鲜尿液进行过滤除杂,然后加入硅胶搅拌吸附,过滤完成后获得硅胶固体和滤液。对于滤液,可加入尤聚糖搅拌吸附,过滤洗脱后得洗脱液经硫酸铵沉淀后干燥可得乌司他丁原料;对于硅胶固体,经洗脱得洗脱液经硫酸铵沉淀后干燥可得尿激酶原料。供应商通过上述步骤制得乌司他丁原料和尿激酶原料供货给公司。公司采购原料后,经过进一步加工处理后形成比活性、效价更加均一稳定的乌司他丁粗品和尿激酶粗品,销售给下游客户。

由于传统工艺需要稀装收集尿液并对其进行多次酸碱调节,易对环境造成污染。随着我国城市化进程推进、劳动力成本上升以及环境卫生要求提高,利用传统工艺生产人源蛋白粗品愈发受限。

在树脂吸附工艺下,公司开发出人源蛋白在线吸附技术,向供应商提供经特殊处理的树脂材料并采用在线吸附专用装置;尿液流过树脂材料时,树脂材料可即时高效吸附尿液中的乌司他丁、尤瑞克林等蛋白。供应商对此已吸附蛋白的树脂进行初步处理后,将此树脂吸附形态存在的乌司他丁原料供货给公司。公司经装柱、冲洗、洗脱、超滤浓缩、层析分离纯化后在不同条件下分别获得乌司他丁洗脱液和尤瑞克林洗脱液,再分别经超滤浓缩、硫酸铵沉淀、过滤、干燥、过筛等程序制得乌司他丁粗品和尤瑞克林粗品,销售给下游客户。而上述洗脱后的树脂经再生处理后,公司可再将其提供给供应商用于人源蛋白在线吸附。树脂可以反复洗脱再生循环使用,每年会在运输、洗脱过程中平均损耗20%左右。

树脂吸附工艺及专用装置攻克了环境污染,同时吸附物在储存、运输环节保鲜难题的解决,突破了人源蛋白原料收集瓶颈,使得大规模工业化生产成为可能。

(2)药品生产模式

报告期内,公司遵循国家药品管理相关法律法规和规范组织开展生产活动,并制定了生产管理相关制度,不断加强对生产活动的内部控制。公司拥有现代化的药物制剂和原料药车间,厂房的布局、结构、设备、管道、通风空调、照明均按GMP要求设计和布置。生产区域按生产工艺合理布局,减少流转、差错和污染的同时也有利于生产管理。

公司严格按照GMP要求组织生产活动,其厂房设施、仪器设备、工艺流程、分析方法、清洁方式等均严格经过验证;同时企业建有变更控制体系,对所有影响产品质量的变更进行评估和管理,明确了原辅料、包装材料、质量标准、检验方法、操作规程、厂房、设施、设备、仪器、生产工艺和计算机软件变更的申请、评估、审核、批准和实施程序。通过上述对关键工艺条件、主要技术参数的持续监控,能够保证工艺和方法的稳定性、可靠性和重现性,使得公司产品及生产工艺始终处于受控状态。

公司根据市场需求和销售计划编制生产计划,生产部造部门据此组织生产活动。生产车间根据生产指令,申请向仓储部门领用物料。生产车间根据批准的生产工艺规程实施生产,每批生产结束后将产品入库并进入待验状态,公司质量管理保证部门将全面核验批生产记录、批包装记录、检验报告单、生产过程质量监督记录等,审核确认符合要求的,准予放行。生产过程或质量检验发现存在偏差的,则依据偏差调查操作规程进行处理,经审核确认无误后方可放行。

公司拥有完整的药品质量管理体系,设立了独立的质量管理部门,履行质量保证和质量控制的职责;通过目标管理、职责设定、资源配置、过程控制等方式,对物料采购、生产验证、检验检测、成品放行、贮存发运等药品质量形成的全过程进行内部控制,同时辅以年度质量回顾、供应商审计计划、定期自检验证等程序,最大限度地避免或降低药品质量偏差、污染以及混淆、差错等风险,确保生产活动持续动态符合GMP的要求。

3、销售模式

(1)人源蛋白产品销售模式

报告期内,公司人源蛋白产品目前主要销售给南大药业及天普生化。

南大药业主要销售产品为注射用尿激酶以及小分子肝素钠原料药,其中注射用尿激酶国内市场占有率较高,并且拥有注射用尿激酶原料药到制剂完整的生产链,公司通过对其投资及签订《战略合作协议》进行长期合作。双方基于市场化原则签署尿激酶粗品购销协议或者订单,在艾迪药业供货价不高于市场同类产品供货价的前提下,南大药业应优先向艾迪药业采购尿激酶粗品。

天普生化系国内独家拥有注射用乌司他丁等人源蛋白注射剂品种的国有大型生物医药制造企业,公司能够向其提供比提供乌司他丁粗品等人源蛋白产品,双方形成了良好的上下游战略合作关系。报告期内,公司与天普生化在签订的年度框架协议以约定的采购产品总额为基础,由天普生化根据自身需要向公司发出采购订单、公司按要求执行采购订单方式完成销售。

(2)药品销售模式

报告期内,公司药品制剂品种主要包括艾诺韦林片、艾诺米替片、蜡样芽孢杆菌片(常复康?)、番泻叶颗粒等。

1)创新药(艾诺韦林片、艾诺米替片)

公司创新药产品均为国家1类新药,属于处方药,采用直营为主结合招商模式进行推广。直营模式,即自建营销团队,针对全国核心重点医院做到专人负责,对于周边市场,能基本覆盖,建立了中央市场、医学等职能部门,“多核”同步驱动;公司自建网上药房模式,通过公司自有慢病管理的药品直送平台——“诺康大药房平台”,为患者提供私密、专业、及时、有效的健康咨询、用药指导、药物销售等服务。招商模式,兼顾区域情况与资源分布,是对自营模式的有力补充。公司结合学术地位、市场潜力等情况综合评定,将学术地位较高、有一定市场潜力的区域自主直营管理,而相对较偏远、成立基础较弱的区域则采用招商模式。

2)其他药品

蜡样芽孢杆菌片(常复康?)参加各省组织的药品集中采购招投标;在产品中标后,公司通过医药流通企业将产品最终销售至终端医院。番泻叶颗粒为非处方药,主要需求来自OTC终端;公司销售团队与当地有较强推广能力的经销商进行合作,由经销商负责终端推广并最终销售至终端药店。

公司药品制剂品种客户主要为具有药品经营资质的医药流通企业。公司根据各地医药经营环境、行业惯例及不同客户的资信情况,给予客户一定的信用期限,到期以银行汇款、承兑汇票等收回货款。

4、研发模式

公司人源蛋白产品主要采用自主研发模式,即掌握核心技术、巩固优势地位并同时延伸产业链向下游制剂品种拓展,开展相关新适应症开发研究等;目前对于抗病毒领域小分子化合物创新产品采用自主研发等方式。

公司主要围绕人源蛋白产品领域和抗病毒创新药物领域开展研发工作,并建立了人源蛋白研发平台和小分子药物研发平台。

人源蛋白研发平台主要依靠公司力量开展蛋白分离纯化工艺研究、制剂工艺研究、药物分析及质量研究、原料药和制剂中试、生产、注册申报以及项目方案设计、规划、计划、统筹协调等项目管理工作。

公司小分子药物研发平台以具体开发药物为单位,组成项目团队,开展项目方案设计、规划、计划、统筹协调等项目管理和技术开发工作。在公司完成的事项主要包括合成工艺研究、制剂研究、药物分析及质量研究、制剂中试和生产、注册申报以及项目方案设计、规划、计划、统筹协调等项目管理工作。其他诸如药理、毒理、化学原料药中试及生产、临床试验等部分研究工作,按照行业惯例,由公司在总体把控并参与的原则下,委托具有GMP、GLP、GCP等相关资质的研究机构开展。

(三)所处行业情况

1.行业的发展阶段、基本特点、主要技术门槛

公司从自身核心优势出发,主要业务聚焦于抗HIV领域及人源蛋白领域:在抗HIV领域,公司两款创新药艾诺韦林片(艾邦德?)及艾诺米替片(复邦德?)分别于2021年、2022年获批,处于商业化运营阶段;同时正布局抗HIV药物系列在研管线,包括新一代抗HIV病毒整合酶抑制剂ACC017、HIV治疗长效药物ACC02Z7,公司同时开展了达芦那韦片(Darunavir)仿制药及多替拉韦钠片(Dolutegravir,DTG)仿制药的开发;在人源蛋白领域,人源蛋白粗品生产、销售为公司目前的主要收入来源,同时正布局人源蛋白制剂产品在研管线;除此之外,公司亦开展少量特色品种的药品生产及销售业务。

1、抗艾滋病药物领域行业特点

艾滋病,全称“获得性免疫缺陷综合征”(Acquired Immunodeficiency Syndrome,AIDS),是由人类免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus,HIV)感染引起的高病死率恶性传染病。HIV病毒能够特异性地攻击和破坏人体免疫细胞,造成人类免疫系统损害、相关免疫功能逐步丧失、逐渐成为许多疾病的攻击目标,进而导致各种严重的机会性感染、肿瘤等发生。时至今日,艾滋病尚无有效的治愈方法,仍是严重威胁人类健康的重大恶性传染病,但“鸡尾酒疗法”(HAART)的应用将艾滋病由致死性疾病逐渐转变为一种需要终生用药的慢性疾病。

(1)HIV病毒感染机制

HIV选择性地识别和侵犯表面带有CD4分子的免疫细胞(CD4+淋巴细胞),通过其表面蛋白与CD4分子相互作用进入宿主细胞。一旦进入宿主细胞,HIV的遗传物质单链RNA即被用作模板,在逆转录酶作用下形成互补双链DNA进入宿主细胞核中,经整合酶催化后整合至宿主细胞基因组中,随后转录、翻译并在蛋白酶的作用下裂解成新的病毒蛋白,最终形成新的成熟病毒颗粒释放到细胞外,侵染更多的宿主细胞,周而复始。

HIV病毒具有严格的胞内寄生特性,利用宿主细胞的代谢系统进行寄生和增殖,一旦进入人宿主细胞立即开始循环式感染;同时,在其不断复制的过程中还会因出现错误而形成新的变异体。基于上述病毒分子生物学特点,理想的抗病毒药物应既能有效地干扰病毒复制,又不影响正常细胞代谢,但遗憾的是至今还没有一种抗病毒药物可完全达此目标。许多抗病毒药物在达到治疗剂量时对人体亦产生毒性,目前抗病毒药物的发展远没有抗细菌、抗寄生虫及抗真菌药物快。

HIV病毒感染分为急性感染期、临床潜伏期、艾滋病期。在HIV急性感染期,患者一般会出现诸如感冒等症状,若不进行专门检测则难以察觉已被感染。HIV的感染人侵会激发人体免疫反应以消除病毒,机体进入潜伏期,该过程持续几年甚至几十年,此时患者被称为HIV携带者。待患者人体免疫系统已经无法对抗HIV病毒时,机体免疫力低下(CD4+淋巴细胞(200个/微升)导致无法抵御细菌、病毒等侵染时产生各种严重的并发症,此时进入了艾滋病发病期,成为艾滋病患者。HIV病毒感染期的主要症状及诊断标准如下表所示。

HIV病毒感染期	主要症状
急性感染期	感染后2-4周左右,HIV病毒通过CD4+淋巴细胞复制,并在这个过程中摧毁CD4细胞,导致大量病毒的产生和CD4+淋巴细胞数量的下降。患者会出现包括但不限于感冒等症状,若不到医院进行检测确认极变已被感染。
临床潜伏期	在急性感染期之后,HIV病毒携带者进入临床潜伏阶段,在该阶段患者没有明显症状,或只有轻微的症状,HIV病毒继续在较低的水平上复制。对于不接受抗病毒治疗的病毒携带者,临床潜伏期通常会持续十年。
艾滋病期	在该阶段,患者免疫力低下产生各种并发症,包括细菌感染(结核、白色念珠菌感染)及病毒感染(带状疱疹、乳头瘤病毒引起的宫颈癌)等。

(2)治疗手段及药物类别

目前抗艾滋病药物作用于HIV感染细胞并进行复制的过程的各个阶段,阻止病毒与宿主细胞的结合,阻止病毒RNA向DNA的逆转录,阻止病毒的包装和释放等,达到治疗和缓解疾病的目的。在此过程中,逆转录酶、整合酶和蛋白酶是关键的三个酶,任何一个酶的失活都将会阻碍病毒的复制。目前绝大部分抗HIV药物都是与作用于其中某一个酶有关,包括核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs),非核苷反转录酶抑制剂(NNRTIs)和蛋白酶抑制剂(PIs)三类。此外,一些整合酶抑制剂(INSTIs)、融合抑制剂(FIs)、CCR5抑制剂也已上市。

药物类别	代表药物
核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs)	齐多夫定、拉米夫定、替诺福韦、恩曲他滨、丙酚替诺福韦
非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)	依非韦伦、奈韦拉平、利匹韦林、艾诺韦林、艾诺米替
蛋白酶抑制剂(PIs)	达芦那韦、利托那韦、替拉那韦、阿扎那韦、洛匹那韦
整合酶抑制剂(INSTIs)	必妥维、多替拉韦、拉替拉韦、艾维雷韦
融合抑制剂(FIs)	恩夫韦肽、艾博韦泰
CCR5抑制剂	马拉韦罗

目前临床上大多采用三种或三种以上的药物联合使用,每一种药物具有不同的作用机理或针对HIV病毒复制周期中的不同环节,从而避免单一用药产生的抗药性,即为鸡尾酒疗法,亦被称为“高效抗逆转录病毒治疗”(Highly Active Antiretroviral Therapy,HAART)。该疗法可最大限度地抑制病毒的复制,延缓病程进展。

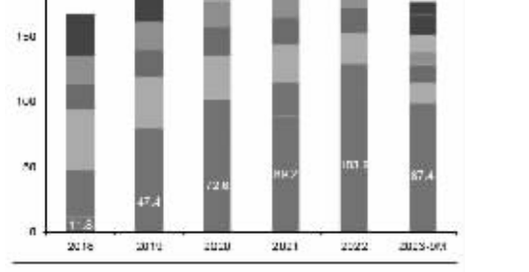
早期抗艾药物研发主要集中在三个关键酶(即逆转录酶、蛋白酶、整合酶),药物核苷类逆转录酶抑制剂、非核苷类反转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂仍是当前的主要用药。随着研究的愈发深入,整合酶抑制剂、融合抑制剂、辅助受体拮抗剂等药物的出现为鸡尾酒组合提供了更多的可能性。鸡尾酒疗法的不断完善使得治疗效果逐渐提升、副作用得到一定控制、用药费用逐步降低,患者能接受更好的治疗、拥有更多的用药选择。

未来,全球抗艾滋病药物研发方向将主要集中在以下几个方向:1)现有已知作用靶点下开发具有更优疗效、更佳安全性、更低药物毒性、更好依从性的新化合物,目前绝大部分研究属于此类范畴;2)研究真正意义上的可单剂治疗使用的长效化药物,从根本上改善病人依从性;3)探索新的作用靶点和治疗方式(如基因治疗、免疫治疗等),寻求能够治愈艾滋病的新药或疗法;4)开发艾滋病疫苗,实现预防感染,但是存在相当大难度,目前研究基本属于临床早期。

(3)全球艾滋病药物市场规模

1)全球艾滋病感染情况不容乐观,感染人数持续增长

根据联合国艾滋病规划署(UNAIDS)2023年流调统计显示,2022年全球预估有3900万艾滋病感染者,其中2980万人正接受抗逆转录病毒治疗,约有920万感染者仍未能获得治疗;全球HIV病毒新发感染130万人;63万人死于艾滋病相关疾病。如下图所示:

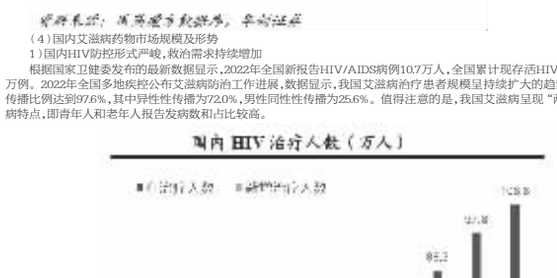


联合国艾滋病规划署于2022年7月发布《2022全球艾滋病防治进展报告:危急关头》,数据表明,在全球危机的影响下,艾滋病大流行的应对进展在过去两年停滞不前,资源不断减少,导致数百万人的生命面临威胁。

2)口服HIV药物市场规模不断扩大

根据Frost & Sullivan报告,全球抗HIV药物市场规模2017年为325亿美元,至2021年为380亿美元,复合年增长率为4.0%。预计2025年将达到479亿美元,2030年将达到575亿美元,2021年至2025年的复合年增长率为6.0%,2025年至2030年的复合年增长率为3.7%。

根据医药魔方数据库及华创证券数据,海外HIV用药特别是口服药物市场巨大,其中吉利德的biktarvy(比克恩丙诺)因疗效好、安全性高、耐药率低已经成为超100亿美元重磅品种,市占率近半。如下图所示:

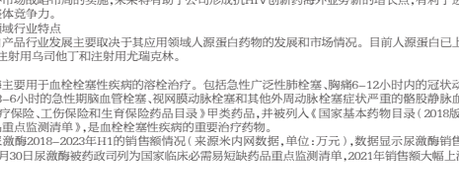


资料来源:医药魔方数据库,华创证券

(4)国内艾滋病药物市场规模及形势

1)国内HIV防控形式严峻,救治需求持续增加

根据国家卫健委发布的最新数据显示,2022年全国新报告HIV/AIDS病例10.7万人,全国累计现存活HIV感染者122.3万例。2022年全国多地疾控公布艾滋病防治工作进展,数据显示,我国艾滋病治疗患者规模呈持续扩大的趋势,其中经性传播比例达到97.6%,其中异性性传播为72.0%,男性同性性传播为25.6%。值得注意的是,我国艾滋病呈现“两头翘”的发病特点,即青年人和老年人报告发病数和占比较高。



资料来源:国家卫生健康委员会,华创证券

总体而言,经多年努力我国艾滋病防控工作取得了显著成效,性传播已成为HIV主要传播途径,HIV感染流行情况控制在低流行水平,患者治疗意愿及理念虽有所提升,但国内现存HIV感染者基数大,每年仍有一定数量的新发感染者,与联合国提出的“4个95的目标”存在一定差距。未来,仍需持续提升防控意识、提供更多高效安全的防治药物、提高感染者治疗率并达到有效控制,全面遏制HIV的流行,对公众健康具有重大意义。

2)我国医保及自费抗HIV病毒药物市场将迎来较快发展

目前,国家免费抗HIV药物方案包括3种不同作用机制下的8种抗HIV药物,主要为NRTI、NNRTI和IPI类药物,以传统抗逆转录药物为主。然而,目前国家免费用药范围属于较为早期的抗艾药,在药物使用便利性、药物相互作用等方面往往难以满足艾滋病患者日益增长的差异性需求。抗HIV病毒药物从以往由国家集中采购免费治疗正在向政府免费治疗+医保支付+自费市场相结合转变,将是满足不同患者群体需求、提升临床用药可及性和优先进性的重要趋势。近年来,随着国家医保目录动态调整机制的逐步建立,更多抗HIV病毒药物被纳入医保,HIV患者可以通过医保报销部分用药费用,减轻自费购药的经济负担。

中国艾滋病市场目前规模和未来增长的预测依据有:1)我国存活患者人数持续扩大,长期用药需求仍有较大增长空间;2)医保范围逐渐扩大,出现疗效及安全性更佳的新药;3)国内外药企加速布局中国抗HIV病毒自费药物市场,自费市场发展前景广阔;4)患病人群支付能力提升;5)党和政府高度重视、政策保障充分有力。

3)国产创新药物得到国内权威推荐

《中国艾滋病治疗指南(2021版本》中初治患者推荐方案为2种NRTIs类骨干药物联合第三类药物治疗,第三类药物可以为NNRTIs或者增强型PIs(含利托那韦或考比司他)或者INSTIs;也可以选用复方单片制剂(STR)。WHO艾滋病用药指南给出推荐的一线方案和二线方案,和我国的推荐的初治方案类似,一线方案为2种NRTIs类骨干药物联合第三类药物治疗。WHO在2019年第十届国际艾滋病大会上发布了HIV感染者抗病毒治疗方案的最新调整建议,主要为:①一线治疗首选方案中使用多替拉韦(DTG);②一线治疗替代方案中使用400mg的依非韦伦(EFV)。

在上述行业权威推荐方案中,艾诺韦林片(NNRTI)已被纳入《中国艾滋病治疗指南(2021版本》,以艾诺韦林片为核心的口服单片复方制剂艾诺米替片,系国际国内抗HIV临床实践指南推荐的标准治疗方案;此外,WHO推荐初治方案中,以DTG为代表的整合酶抑制剂为主,公司自主研发的整合酶抑制剂ACC017已进入临床研究阶段,公司亦在开展DTG的仿制研发工作。

4)国内HIV创新药未来有望走上国际舞台

目前国际上抗HIV病毒药物共有6大类30多种药物,国际主流抗HIV病毒药物主要有必妥维、多伟托、绥美凯、捷扶康等,多为复方制剂。我国抗HIV病毒药物市场主要以国产仿制药、进口药为主、自主创新药物较为稀缺。与发达国家市场相比,中国市场的相关主流药物主要为仿制国外上市已久、作用机制相对老旧的品种,国内艾滋病患者差异化用药诉求未能满足,药物结构提升空间及国产创新替代市场较大。

随着前沿生物长效融合抑制剂艾可宁、艾迪药业全新结构的非核苷类逆转录酶抑制剂艾诺韦林片、口服单片复方制剂艾诺米替片等国产创新药的陆续获批上市,凭借着竞争优势在临床应用中获得医生及患者广泛认可,有助于提高临床用药的先进性和可及性、推动国内抗HIV治疗方案的整体提升。目前,相关企业已在国际市场上开展注册、营销等相关工作,艾迪药业亦推进海外市场战略布局的实施,未来将有助于公司形成抗HIV创新药海外业务新的增长点,有利于进一步增强公司品牌影响力和整体竞争力。

2、人源蛋白领域行业特点

公司人源蛋白产品行业发展主要取决于其应用领域人源蛋白药物的发展和市场情况。目前人源蛋白已上市主要药物为注射用尿激酶、注射用乌司他丁和注射用尤瑞克林。

(1)尿激酶:

注射用尿激酶主要用于血栓栓塞性疾病的溶栓治疗。包括急性广泛性肺栓塞、胸痛6-12小时内的冠状动脉栓塞和心肌梗死、症状短于3-6小时的急性期脑血管栓塞、视网膜动脉栓塞和其他外周动脉栓塞症状严重的