公司代码:688238　　公司简称:和元生物

和元生物技术(上海)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/网站仔细阅读年度报告全文。

2重大风险提示

本公司已在本年度报告中详细阐述在生产经营过程中可能面临的相关风险,敬请查阅第三节“管理层讨论与分析”之“四、风险因素”部分的相关内容。公司提请投资者特别关注如下风险:

报告期内,主要受生物医药领域投融资放缓,国内细胞和基因治疗行业下游客户融资不畅等不利影响,公司CDMO业务订单规模及业务收入下降,且公司因新技术研发投入增加,项目执行周期拉长、临港产业基地一期正式投产、团队规模扩大等因素,导致运营成本大幅增长,公司CDMO业务毛利率和净利润出现负值。细胞与基因治疗是生物医药行业未来的重点发展方向,国家产业政策亦持续支持及规范本行业的发展,随着行业调整的逐步完成,公司临港产业基地产能持续爬坡,公司将继续发挥业务全面性、技术多样化、项目成功经验丰富等优势,并积极采取拓展新客户、布局新业务领域、降本增效等应对措施,进一步拓展国内外市场,推动公司订单数量及规模的增长,不断提升自身竞争力和盈利能力,以更好满足全球细胞和基因治疗客户需求。

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天健会计师事务所(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

公司于2024年4月23日召开公司第三届董事会第十三次会议、第三届监事会第九次会议,审议通过了《关于(2023年度利润分配方案)的议案》,根据《公司法》《公司章程》的相关规定,公司2023年度净利润及累计未分配利润均为负值,未满足《公司章程》规定的公司实施利润分配的条件,2023年度公司不派发现金股利,不送红股,不进行资本公积金转增股本。本次分配预案尚需经股东大会审议通过。

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	和元生物	688238	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	徐鲁媛	赵雯
办公地址	上海市浦东新区紫萍路908弄19号楼	上海市浦东新区紫萍路908弄19号楼
电话	021-58180909	021-58180909
电子信箱	zhengquanbu@obiosh.com	zhengquanbu@obiosh.com

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.主营业务

和元生物是一家聚焦细胞与基因治疗领域的生物科技公司,专注于为细胞与基因治疗的基础研究提供基因治疗载体研制、基因功能研究等CRO服务,以及为细胞与基因药物的研发提供IND-CMC药学研究、临床样品GMP生产等CDMO服务。

基因治疗是继小分子、大分子靶向疗法之后的新一代精准疗法,为肿瘤、罕见病、慢病及其他难治性疾病提供了新的治疗理念和手段,具备了一般药物可能无法企及的长期性、治愈性疗效。2017年以来,随着Kymriah、Luxturna、Zolgensma等里程碑产品获FDA批准上市,基因治疗持续取得突破性进展,成为最具发展潜力的全球性前沿医药领域之一;2019年以来,国内基因治疗行业加快发展,CAR-T产品、溶瘤病毒产品、AAV产品等基因治疗临床试验持续增加。

基因治疗由于其复杂的技术机制、高门槛的工艺开发和大规模生产、严苛的法规监管要求、有限的产业化经验、差异化的适应症药物用量,相比传统药物更加依赖于研发和生产外包服务。近年来,随着国家和各省市高度重视生物医药创新发展,在“十三五”、“十四五”的规划下出台了系列产业政策,对基因治疗及其CRO/CDMO行业进行支持,以CDMO为核心的基因治疗服务快速兴起,产业投融资不断增加,市场规模持续增长。

公司以“赋能基因治疗,共守生命健康”为使命,围绕病毒载体研发和大规模生产工艺开发,打造了核心技术集群,建立了适用于多种基因药物的大规模、高灵活性GMP生产体系。通过提供:①质粒、腺相关病毒、慢病毒等载体产品;②溶瘤痘修病毒、溶瘤腺病毒等多种溶瘤病毒产品;③CAR-T、CAR-NK、干细胞等细胞治疗产品;④mRNA等其他产品的技术研究、工艺开发和GMP生产服务,公司或为于国内外提供治疗的基础研究、药物发现、药学研究、临床和商业化进程,推动基因治疗产业整体发展,实现“以客户为中心,以提供专业服务为己任,成为国际领先的基因和细胞治疗CXO集团企业”的愿景。

2.主要产品及服务

公司聚焦并深耕基因和细胞治疗CRO/CDMO领域多年,具备丰富的覆盖腺相关病毒、溶瘤病毒、细胞治疗等领域主流基因治疗的载体技术、工艺和GMP生产经验,公司围绕病毒载体研发和大规模生产工艺开发打造形成了两大核心技术集群,为科研院所、医院、药企等提供全方位基因和细胞治疗CRO和CDMO服务。此外,公司还从事少量生物制剂及试剂的生产与销售。

图1.公司主营业务介绍图

公司提供的基因治疗相关服务与产品情况如下:

业务类别	服务类型	具体服务	说明
基因治疗CRO	基因治疗载体研制服务	质粒构建、病毒包装等服务	提供实验室阶段的基因治疗载体包装服务,包括质粒构建、腺相关病毒包装、慢病毒包装、腺病毒包装、其他载体构建等服务
	基因功能研究服务	细胞实验服务、动物实验服务、检测服务及其他服务等	提供实验室阶段细胞株构建、细胞功能学实验、动物模型构建、指标检测等服务,以及外泌体、CRISPR/Cas9文库、非编码RNA等其他特色服务
基因治疗CDMO	新药Pre-IND服务	Non-IND服务	在中试车间完成质粒、病毒、mRNA药物及细胞治疗产品制备,用于非注册临床研究服务
		IND-CMC服务	根据实验室规模工艺进行中试放大,并在GMP车间完成用新药临床申报的中试样品生产,可提供撰写CMC材料服务
		Pre-IND配套服务	质粒、细胞或毒株三级建库服务、制剂灌装服务、稳定性研究服务、AAV血清型筛选服务等临床前研究配套服务
	新药Post-IND服务	临床I&II期生产服务	GMP生产的技术转移和工艺放大,并在GMP车间完成临床Ⅰ/Ⅱ期样品生产服务
		临床III期生产服务	在GMP车间完成临床Ⅲ期样品生产服务
		商业化生产服务	在GMP车间完成大规模商业化样品生产服务
		Post-IND配套服务	技术转移咨询、工艺表征、制剂灌装等临床及商业化生产配套服务
生物制剂、试剂及其他	生物制剂	质粒、病毒等现货生物制剂	质粒、病毒等现货生物制剂
	试剂及试剂盒等	转染试剂、细胞功能检测试剂盒等	自行研发的用于开展基因功能研究、病毒助感染、质粒转染等实验的试剂及检测类试剂盒产品

(二)主要经营模式

1.商业模式

公司采取了“院校合作+基因治疗先导研究+基因治疗产业化”模式不断满足客户不同的需求。1)通过服务科研院所,加强对基础科学、基因治疗先导研究发展趋势的追踪,保持自身技术的先进性;2)通过覆盖先导研究,从基因治疗的理论基础和转化源头出发,提升CRO/CDMO业务布局和技术研发、储备方向的精准性,同时关注市场动态和业务机会;3)通过提供临床大规模制备工艺开发和GMP生产服务,在助力基因治疗药物开发和产业化的同时,能够深入把握前沿技术工艺的发展方向,持续积累技术诀窍Knowhow,不断提高核心技术竞争力。

该商业模式下,公司在提供从基因治疗先导研究到药物商业化的服务上良好协同,技术研发基础不断巩固,市场竞争力持续提升。

2.研发模式

公司高度重视研发效率,研发需求主要来源:1)根据市场需求趋势发起的新型或改良型基因治疗载体开发;2)根据基因治疗行业技术趋势发起的新型载体开发;3)项目运行过程中产生的产品和技术研发需求。公司围绕研发需求开展基因治疗载体的研发和大规模生产技术研究,并不断形成自有知识产权、专利保护性强、技术壁垒高,可以持续强化基础底层技术水平及产业化基因治疗行业服务能力。

3.采购模式

公司采用合格供应商制度,对潜在供应商的基本概况、经营状况、质量管理体系等方面进行审查,并将审查合格的供应商纳入采购范围,所需物料均在合格范围内采购。公司采购模式主要为自主采购,采购方式包括询价、竞价、招标等。

4.销售模式

由于基因治疗CRO/CDMO服务技术门槛高,高度定制化,公司主要采用直接销售模式。1)面向科研类客户:公司主要通过拜访上述机构的课题组、召开技术研讨会等方式,了解各课题组的研究重难点,以及需要CRO机构提供的技术服务内容,形成订单;2)面向新药开发企业:公司通过参加行业展会、收集整理行业动态、销售人员直接拜访客户等方式了解客户需求,明确技术服务类型;再由公司技术服务人员提供定制化的详细技术方案和报价,经公司QA、GMP生产和财务等部门确认,最终与客户达成一致后,签订商务合同,形成订单。

(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

公司主要从事细胞与基因治疗CRO和CDMO业务。根据中国证监会发布的《上市公司行业分类指引(2012年修订)》,公司所处行业为“M73研究和试验发展”和“C27医药制造业”。根据国家统计局发布的《国民经济行业分类与代码》(GB/T4754-2017),公司所处行业为“M73研究和试验发展”中的“M731自然科学研究和试验发展”和“M734医学研究和试验发展”,以及“C27医药制造业”中的“C276生物药品制品制造”。根据发改委发布的《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录(2016版)》,公司产品属于“4生物业”之“4.1生物医药产业”之“4.1.6生物医药服务”。

1.1细胞与基因治疗行业仍处于成长期

近年来,在基础生命科学和前沿生物科技进步的推动下,全球创新药行业的发展达到新的爆发点,以基因疗法为代表的新一代先进疗法快速兴起,在更好满足临床需求的同时,对以小分子和大分子药物为主的创新药市场起到了重要的选代、开拓作用。2015年之后,中国、美国、欧盟、日本等主要医药市场中,总计超过30款细胞与基因治疗产品陆续获批上市,为肿瘤、罕见病、神经系统、肌肉骨骼系统、免疫系统等严重危害患者生命的疾病治愈带来希望,也正是由于上市药物的加速获批,基因疗法正经历从实验室概念到临床应用的快速发展阶段。

作为前沿创新疗法的细胞与基因治疗仍处于行业成长期,相比于成熟疗法更容易受到宏观经济、产业投融资环境、技术发展、临床应用进程的因素影响,而出现阶段性调整;此外,细胞与基因治疗行业存在大量初创公司,其资金实力、技术水平、运营能力、产品管线存在较大差异,因此,必然导致行业的出清及再发展,此亦属于高成长性行业发展的“阵痛期”典型特征。

然而,作为已经成功实现多种不同产品最新业化的细胞与基因治疗行业,仍具有明确的广阔发展前景。未来,随着技术进步和临床经验积累,细胞与基因治疗行业必然在治疗肿瘤、中枢神经系统疾病、血液疾病、心血管疾病等领域发挥越来越重要的作用。

(1)细胞与基因治疗相关产品正在大规模走向临床

2023年,细胞与基因治疗领域的相关产品正在大规模走向临床。根据美国基因和细胞治疗协会(ASGCT)近期发布的“Gene, Cell, & RNA Therapy Landscape: Q4 2023 Quarterly Data Report”报告显示,截止2023年末,全球已拥有累计超过3,951个基因治疗(包括基因治疗及基因修饰的细胞治疗)、非基因修饰的细胞疗法与RNA疗法领域,其中在基因治疗的2,111条管线中,313个项目处于III期及之后。同时,随着大量和细胞与基因治疗产品临床试验的开展与推进,获批药物不断增加。随着进入临床中后期的管线数量快速上升,基因和细胞治疗产品正逐步从大量概念验证阶段进入大量临床应用阶段。未来在产业政策持续支持和规范的前提下,在越来越多未被满足临床需求的引领下,基因和细胞治疗产品将进入发展的快车道。

(2)细胞与基因治疗新产品不断获批上市,商业化进程加速

细胞与基因治疗产品在2023年迎来产品上市潮,报告期内,根据相关统计数据显示,全球共12款细胞与基因治疗产品在不同国家获批上市:

获批上市时间	产品名称	商品名	所属公司	获批国家	适应症	备注
2023年2月	etranacogene dezaparvovec	Hemgenix	uniQure	欧盟	中度和重度B型血友病	2022年11月在美国首次上市
2023年3月	新型冠状病毒mRNA疫苗(SYS6006)	度思泰	石药集团	中国	于预防新型冠状病毒感染引起的疾病	
2023年4月	omidubicel	Omisirge	Gamida Cell	美国	降低因干细胞移植所发生的感染	
2023年5月	beremagene geperpavec	Vyjuvek	Krystal Biotech	美国	营养不良型大疱性表皮松解症	首款可重复给药的基因疗法
2023年6月	valoctocogene roxaparvovec	Roctavian	BioMarin	美国	严重血友病A	2022年3月在欧盟首次上市
2023年6月	delandistrogene moxeparvovec	Elevidys	Sarepta Therapeutics	美国	杜氏肌营养不良症	全球首款
2023年6月	伊基奥仑赛注射液	福可苏	驯医生物、信达生物	中国	复发或难治性多发性骨髓瘤	首款在中国获批的BCMA靶向CAR-T疗法
2023年6月	donislecel	Lantidra	CellTrans	美国	1型糖尿病	
2023年11月	exagamglogene autotemcel	Casgevy	Vertex Pharmaceuticals、CRISPR Therapeutics	美国、英国	罕见血液疾病	全球首款利用CRISPR基因治疗药物
2023年11月	纳基奥仑赛注射液	源瑞达	合源生物	中国	B细胞急性淋巴细胞白血病(r/r B-ALL)	首款在中国获批的治疗白血病的CAR-T疗法
2023年12月	lovotibeglogene autotemcel	Lyfgenia	bluebird bio	美国	镰刀型细胞贫血病(SCD)	
2023年12月	新型冠状病毒mRNA疫苗(SYS6006.32)	度思泰	石药集团	中国	针对XBB.1.5+BQ.1毒株的二价疫苗产品	二代疫苗

(3)全球细胞与基因治疗商业化进程基本符合预期

细胞与基因治疗大量新产品、新技术的出现,以及在多种适应症应用的开拓,推动细胞与基因治疗市场发展。根据Evaluate数据库的分析,全球基因和细胞治疗领域产品的销售额有望在2023年达到74亿美元,并以超过43.5%的复合增长率(2021-2028年),有望增长到2028年的近500亿美元销售额。不同适应症的基因和细胞治疗产品销售额也将逐步呈现百花齐放的态势,除肿瘤以外,神经系统疾病、血液疾病、肌肉疾病、心血管疾病、皮肤病、感觉系统疾病的基因和细胞治疗产品将为人类健康带来更多希望。

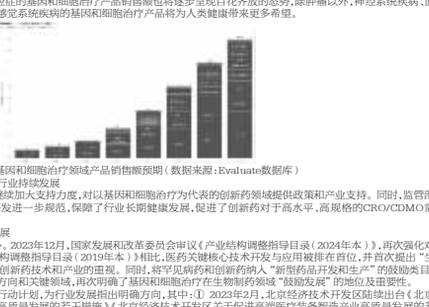

图2.全球基因和细胞治疗领域产品销售额预期(数据来源:Evaluate数据库)

(4)国内政策鼓励细胞与基因治疗行业持续发展

2023年,国家政策和各地产业发展继续加大支持力度,对以基因和细胞治疗为代表的创新药领域提供政策和产业支持。同时,监管部门出台的一系列指南对于本领域药物开发进一步规范,保障了行业长期健康发展,促进了创新药对于高水平、高规格的CRO/CDMO需求。

1)继续鼓励细胞与基因治疗行业发展

政策端持续向好,提升产业发展信心。2023年12月,国家发展和改革委员会审议《产业结构调整指导目录(2024年本)》,再次强化对基因和细胞治疗领域的鼓励,与《产业结构调整指导目录(2019年本)》相比,医药关键核心技术开发与应用被排在首位,并首次提出“生物医药配套产业”的概念,体现了国家对创新药技术和产业的重视。同时,将罕见病药和创新药纳入“新型药品开发和生产”的鼓励类目,体现了新药研发仍然是行业发展的长期方向和关键领域,再次明确了基因和细胞治疗在生物制药领域“鼓励发展”的地位及重要性。

各地方政府陆续出台了一系列具体行动计划,为行业发展指出明确方向,其中:① 2023年2月,北京经济技术开发区陆续出台《北京经济技术开发区关于促进医药健康产业高质量发展的若干措施》《北京经济技术开发区关于促进高端医疗装备智造产业高质量发展的若干措施》《北京经济技术开发区关于促进细胞与基因和细胞治疗产业高质量发展的若干措施》,措施明确以政策鼓励、补贴奖励、平台建设费用减免等方式大力支持基因和细胞治疗与细胞治疗产业;北京市政府公布的《政府工作报告重点任务清单》第124条明确表明“加强布局细胞基因治疗、合成生物制造等前沿新兴领域,推进疗程集群化发展态势”;② 2023年下半年,上海市科委、市经信委、市卫健委联合印发《上海市促进基因治疗科技创新与产业发展行动方案(2023-2025年)》,包含4个方面12条重大任务和30项保障措施,旨在增强基因治疗领域创新策源和临床研究转化能力,提升基因治疗产品可及性和产业发展能级;③ 河北省、山东省、吉林省、浙江省、天津、深圳、苏州等多个省市也在2023年纷纷白促进生物医药产业集群发展的措施,从政策和实际措施中支持包括基因和细胞治疗和细胞治疗产业在内的先进疗法开发及制造。

2)支付端政策向好,提振创新药发展信心

医保支付端政策持续向好,促进创新药行业长期健康发展。国家医保局发布《谈判药品续约规则》及《非独家药品竞价规则》公开征求意见,并于2023年7月21日正式发布实施,相比于2022年《谈判药品续约规则》,本次谈判规则体现创新药医保支付价清晰化,且续约降幅不断趋于温和。其中,且谈纳入范围得到扩展,且连续4年纳入医保的药品续约降幅趋小,有利于创新药的合理价格预期。

2023年7月28日,上海市医保局与经信委等部门联合发布了《上海市进一步完善多元支付机制支持创新药械发展的若干措施》,旨在通过商保价格增强、价格形成机制完善、临床应用加速及医保支付的特别支持来促进创新药械的整体发展。措施包括支持创新药械纳入商业健康保险支付范围,优化价格形成机制,调整医疗机构考核以促进其使用,并在DRG/DIP支付模式下特别支持创新药械。

2023年8月21日,广东省医保局发布《关于做好医保药品单独支付保障工作的通知》,强调了单独支付机制的实施,旨在提高因谈药品在医院端的实际应用速度。这些政策共同标志着创新药械及其支付环境的重大改进,预示着未来更多类似的积极措施的实施。

2024年4月7日,北京市等发布《北京市支持创新药高质量发展若干措施(2024年)(征求意见稿)》等支持医药创新发展的政策或征求意见稿,鼓励探索和拓展创新药支付渠道,加强医保、商业保险、医院端的协同。

支付端的调整规则有助于创新药品种长期稳定放量增长,有助于提升创新药企业研发热情和商业化动力,以服务创新药物开发为核心的CRO/CDMO企业亦将获得稳定增长的基础和信心。

3)国家多部委密集出台政策保障基因和细胞治疗药物良性发展

2023年国家药品监督管理局、科学技术部、卫健委等部委陆续出台发布相关政策,对于正在加速进入商业化阶段的基因和细胞治疗领域,不仅提高了产品开发的技术和安全标准,也加强了全球监管框架的一致性,促进了这一新兴领域的健康和有序发展。

主要相关政策包括如下:

政策文件	发文时间	主管部门	主要内容或支持方向
《基因治疗血友病临床试验设计技术指导原则》	2023年4月	国家药品监督管理局	为基因治疗血友病临床试验设计的提供技术指导和建议
《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》	2023年4月	国家药品监督管理局	规范和指导人源干细胞产品的药学研发、生产和注册
《人类遗传资源管理条例实施细则》	2023年5月	科学技术部	我国人类遗传资源的监管日益标准化及常规化,对于发挥人类遗传信息的基因和细胞治疗行业健康发展起到促进作用
《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》	2023年6月	国家药品监督管理局	对人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品开展临床试验提供技术指导和建议
《自体CAR-T细胞治疗产品药学变更研究问题与解答(征求意见稿)》	2023年6月	国家药品监督管理局	进一步规范和指导CAR-T类产品的变更研究和申报
《体细胞临床研究工作指引(试行)》	2023年8月	中国医药生物技术协会、卫健委	规范了开展非注册临床试验研究的药品制备要求

(5)全球细胞与基因治疗产业化进程基本符合预期

细胞与基因治疗大量新产品、新技术的出现,以及在多种适应症应用的开拓,推动细胞与基因治疗市场发展。根据Evaluate数据库的分析,全球基因和细胞治疗领域产品的销售额有望在2023年达到74亿美元,并以超过43.5%的复合增长率(2021-2028年),有望增长到2028年的近500亿美元销售额。不同适应症的基因和细胞治疗产品销售额也将逐步呈现百花齐放的态势,除肿瘤以外,神经系统疾病、血液疾病、肌肉疾病、心血管疾病、皮肤病、感觉系统疾病的基因和细胞治疗产品将为人类健康带来更多希望。

相较于传统药物,基因治疗与生物医学基础研究关联紧密,转化机制亦有所区别:基因治疗先导研究主要由高校、科研院所和医疗机构推动,基因治疗药物的技术孵化通常源于实验室研究。根据JAMA的分析,在纳入统计的341项美国基因治疗临床试验中,接近50%的临床I期与II期试验项目获得过来自学术界的资助,表明基因治疗药物研发具有较强的基础研究临床转化特点。

同时,中小型生物技术公司仍然是细胞与基因治疗行业的主要研发力量。根据麦肯锡的数据分析,全球前20的药企仅发起了2%和5%的GCT临床前与临床试验研究,并且仅拥有4%和13%的细胞与基因治疗资产,其余管线均由中小型初创生物技术公司或高等院校引领。随着新技术、新靶点的不断出现,初创生物技术公司持续进入基因治疗赛道,源自基础研究或创新技术开发的动能将不断推动细胞与基因治疗行业的快速成长。

(3)CRO/CDMO公司是推动细胞与基因治疗行业发展的中坚力量

研发和生产外包服务(CRO/CDMO)组织能够以专业技术和丰富经验加速新药开发流程、降低新药开发失败风险,已逐步成为制药产业链的关键环节。在基因治疗领域,由于产品开发具有高度复杂的技术体系、高难度的工艺开发要求、高标准的质量体系、严苛的法规监管要求和规模化生产需求,基因治疗CRO/CDMO的全方位、高水准的服务需求旺盛。此外,相较传统药物开发,细胞与基因治疗行业产业化、商业化的经验有限,但研发管线丰富、药物用法用量多变,且初创生物技术公司容易受到工艺开发能力、GMP生产经验、临床申报相关法规知识的限制,因而专业的、经验丰富的CRO/CDMO成为推动行业发展的中坚力量。

全球基因治疗企业的选择亦如此,据2023年ERB调研数据显示,所调研的细胞与基因治疗企业有GMP生产外包意愿及需求占比54%,远超传统生命科学企业的34%。基因治疗领域的公司通常更倾向于选择外包给专业的CRO/CDMO进行药物研究与生产,主要基于以下几个维度的因素:

1)加速药品开发上市速度:高质量专业的CRO/CDMO具备充足的即丰富的产能、能够提供清晰准确的项目执行及交付计划并做出可达成的保证,拥有大量成功的项目管理经验及稳定的供应链能保障细胞与基因治疗企业管线的顺利推进。

2)全面的技术能力及端到端的专业服务能力:细胞与基因治疗药物产品种类繁多并处于高速发展的节奏中,技术迭代和需求变化速度快并且所涉及的生产工艺及分析方法复杂多样。通过委托专业的CRO/CDMO公司可以避免或解决①不必要的工艺变更风险;②产品质量的潜在影响;③专利权使用费及许可费成本;④同品类药物工艺开发竞争能力不足等问题。此外,专业外包机构往往能够提供从早期细胞株选择、剂化、工艺开发、质量方法开发、临床样品生产到商业化生产等全流程解决方案,从而极大地提升效率并能够有效降低开发及生产成本。

3)全方位的质量管理体系与规范标准:细胞与基因治疗产品生产涉复杂及专业的监管要求和标准,专业的外包机构建立有符合标准的质量体系来确保生产的质量和合规性。

1.3 行业主要技术门槛

细胞与基因治疗药物的成功与否,在很大程度上取决于载体的性能和工艺的开发能力。基因治疗载体作为传递基因的工具,对于基因传递的效率、靶向性以及临床给药方式等关键属性起着决定性的作用,也直接影响药物的临床疗效、安全性以及商业化成本。

基因治疗载体种类繁多,不同产品之间存在显著的工艺差异,同时载体的生产过程非常复杂,包括质粒转染和纯化、细胞大规模培养、质粒转染、病毒纯化、制剂、灌装等多个环节。过程控制方面要求非常严苛,需要开发相应的工艺和质量控制方法且容错率较低,这给整个工艺开发过程带来了较高的挑战。

因此,载体研发能力、工艺开发能力、GMP生产和质量控制能力是基因治疗领域的核心关键,也是基因治疗CDMO的技术门槛所在,是企业竞争力的主要依托。

(1)基因治疗载体研发能力是底层技术门槛

基因治疗适应症广泛,产品种类繁杂,不同治疗方式需要不同靶向性的基因治疗载体,持续研发具有特定属性的基因治疗载体能够加速细胞与基因治疗行业发展。以基因治疗常用的腺相关病毒载体(AAV)为例,其病毒衣壳蛋白的组成和结构决定了病毒载体靶向性和体内基因递送效果,基因治疗领域科学家已陆续发现特异性靶向肺、视网膜特定细胞层、肌肉组织的新AAV;在产业界,大量生物技术公司专注于开发新AAV载体,如Dyno Therapeutics借助人工智能算法辅助AAV研发,其服务已获得罗氏制药、诺华等大型药企数十亿美元的合作。对基因治疗载体的创新突破是细胞与基因治疗行业的刚性需求,也是企业核心技术竞争力。

(2)基因治疗载体及细胞生产工艺开发技术门槛高

基对于基因治疗载体生产工艺,除细胞转染、酶核发酵等核心的底层技术外,创新大规模细胞培养技术(例如固定床反应器等)、大规模质粒转染技术、创新下游纯化技术等生产工艺的开发持续为行业带来挑战和机遇。同时,不同种类基因治疗药物的生产工艺各不相同,大量个性化生产工艺的需求,以及随之而来的更为复杂的质量检测和放行标准体系对于CDMO的综合技术能力提出极高的要求。此外,新的非病毒基因递送技术如新型脂质纳米粒(Lipid Nanoparticle,LNP)、外泌体递送系统的出现也为基因治疗载体的工艺开发带来新的挑战。

对于细胞治疗产品生产工艺,其同样具有产品种类多样、细胞类型多样、作用机制多样性、高度个性化等特点。目前,已上市细胞治疗产品以自体回输基因修饰的细胞为主,此类药物从供体样品采集到生产、回输较为复杂,全过程对细胞活性、功能、安全性及有效性有着严苛的控制要求,给生产工艺开发及质量控制带来更多的技术挑战,对于生产设施的设计和运营管理也提出了更高要求。上述挑战形成了进入细胞治疗领域的高门槛。

建设全面的技术平台,形成自有的核心技术是从事基因治疗CDMO业务的必由之路,但技术平台与核心技术的建设不仅需要长期的技术研发投入,还需要通过大量项目实践积累技术诀窍和工艺经验。在国内基因治疗CDMO行业加快发展的趋势下,行业新进入者将面临较高的技术壁垒。

(3)GMP生产体系壁垒

符合GMP标准的生产是基因治疗药物研发的关键步骤,随着候选产品研发推进,申报IND、临床试验和商业化生产对于GMP生产的要求逐步提高。由于近年来基因治疗新药研发投入的快速增加,管线开发向临床中后期及商业化阶段推进,市场对大规模、高灵活性的GMP生产平台的需求日益增多,该能力也逐步成为细胞和基因治疗CDMO公司的重要竞争力。

高标准GMP生产平台的建成涉及定制化载体构建、先进生产工艺开发、基因药物质量管理体系搭建、供应链整合等多个领域,不仅需要大额资金投入,还要求基因治疗CDMO企业对于上下游生产工艺与质量控制、法规监管体系、GMP平台建设及验证具备深刻理解,强调企业的技术实力和项目执行经验。对于行业新进入者而言,由于缺乏综合积累,将面临较高的GMP体系壁垒。

2.公司所处的行业地位分析及其变化情况

公司是行业内为数不多专注于细胞与基因治疗CRO到CDMO提供一站式服务的企业,并在不断积累的核心技术集群加持下,持续为行业发展和基因治疗药物开发提供全方位支持。

2.1 基因治疗CRO/CDMO行业地位分析

(1)基因治疗CRO服务领域

基因治疗CRO服务覆盖药物发现、临床前研究、临床研究阶段。其中,药物发现阶段,主要提供基因靶点筛选和确证、基因功能研究、载体开发、包装及测试等服务;临床前研究阶段,主要提供目的基因动物模型构建、药理药效学研究、药代动力学研究、毒理学研究等;临床研究阶段,主要提供I-III期临床试验、临床试验现场管理、数据管理与生物统计等服务。鉴于基因治疗偏早期的行业发展特点,该等服务现阶段多集中于临床前及更早期研究阶段,所服务客体为科研院所和基因治疗开发公司的基因治疗先导研究。

公司积极拓展基因治疗CRO服务,在研究级基因递送载体生产服务和基因功能研究服务方面持续扩大客户群体。截至2023年末,累计服务10,000+家研发实验室客户,较截至2022年末累计数增长超过20%,在该领域的市场覆盖率不断扩大,进一步巩固了公司的行业地位。

(2)细胞与基因治疗CDMO服务领域

细胞与基因治疗CDMO服务提供临床前研究阶段、临床研究阶段、商业化生产阶段的相关工艺开发和生产服务,是解决基因治疗载体生产难题的核心供应环节。其中,临床前研究阶段主要包括生产用材料研究、制备工艺开发与过程控制、稳定性研究、质量研究与控制等服务;临床研究阶段主要包括临床级样品的GMP生产服务;商业化生产阶段主要包括大规模GMP生产服务等。

随着基因治疗药物开发管线的发展,培育出快速成长的市场及多家不同规模的CDMO公司。全球范围内,欧美发达地区的基因治疗CDMO行业发展相对更为成熟,参与者主要包括Lonza、Catalent、Oxford BioMedica、Fujifilm等。国内基因治疗CDMO行业处于发展初期,近年来加快成长,市场规模不断放大。

行业快速发展的背景下,基因治疗CDMO服务市场规模持续增长,根据海通国际测算,2016年至2020年,全球基因治疗CDMO行业的市场规模从7.7亿美元增长到17.2亿美元,年复合增长率达22.4%,预计到2025年,将达到114亿美元规模,2021年至2025年的年复合增长率将高达37%。同时,中国基因治疗CDMO行业经过近年的持续增长,预计到2025年达到17亿美元(约合113亿人民币)的市场规模。

截至2023年末,公司累计协助客户获得中美IND批件32项,涉及溶瘤病毒产品、AAV基因治疗产品、腺病毒产品、质粒及mRNA产品等多个领域。公司已累计承接细胞与基因治疗细胞与基因治疗CDMO项目数量超过330项,服务经验位居国内行业前列。同时,公司积极开拓海外市场,通过行业展会、客户拜访、学术演讲不断扩大公司在美国的行业影响力,为公司的全球化布局打下基础。报告期内,公司CDMO业务位于国内行业细分领域第一梯队。

2.2 基因治疗CRO/CDMO服务市场变化情况

提供研发和生产外包服务(CRO/CDMO)的组织能够以专业技术和丰富经验加速新药开发流程、降低新药开发失败风险,已逐步成为制药产业链的关键环节。在基因和细胞治疗领域,由于产品开发具有高度复杂的技术体系、高难度的工艺开发要求、高标准的质量体系、严苛的法规监管要求和规模化生产需求,基因和细胞治疗CRO/CDMO的全方位、高水准的服务及产能需求旺盛。

(1)全球资本市场逐步回暖

根据医药魔方报告,截至2023年12月,全球创新药融资事件及融资总额逐步回暖,整体呈现一定的复苏迹象。但是从月度融资事件、融资金额来看,中国区域的创新药融资仍处于低位。

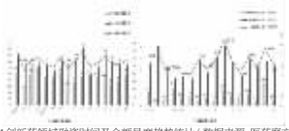

图4.创新药领域融资时间及金额月度趋势统计(数据来源:医药魔方)

此外,根据BioWorld统计,2023年全球生物医药基金的规模较2022年存在一定提升,尤其后续融资(follow-ons)的规模有明显提升。资金水平的回暖为生物医药产业的长期发展奠定了良好基础,整个行业有望在2024年-2025年迎来更多机遇。

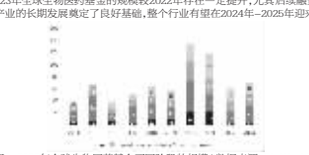

图5. 2023年全球生物医药基金不同阶段的规模(数据来源:BioWorld)

(2)全球范围内生物医药领域并购交易增加

近年来在大量生物技术公司估值触底的契机下,制药界并购交易的步伐正在加快,大型制药企业正在经济低迷时期持续储备和扩充优质药物研发管线,完善卓有潜力的新兴技术和品种,寄望上亦提升了基因治疗领域的资产价值。根据IQVIA Institute for Human Data Science的数据,在生物医药产业并购(M&A)支出方面,2023年已达到890亿美元,较2022年超过100亿美元。并购交易的数量也由2022年的114件上升为2023年的136件,增幅近20%。

图6. 生物医药产业并购(M&A)支出方面及并购交易数量

(数据来源:IQVIA Institute for Human Data Science)

大型药企亦持续增强基因和细胞治疗领域布局,如:2023年5月,强生旗下杨森公司与西比曼生物科技(CBMG)达成全球合作和许可协议,获得西比曼双特异性CAR-T疗法管线;2023年6月,阿斯利康通过合作授权方式,引入Quell Therapeutics针对T型糖尿病/炎症性肠病(包括克罗恩病)的Treg细胞治疗产品;礼来收购糖尿病细胞疗法公司Sigilon,获得其在各种急性和慢性疾病细胞治疗及转诱性管线等,2023年12月,阿斯利康宣布与百喜生物(Gracell Biotechnology)达成收购协议,为阿斯利康公司不断扩充的细胞治疗管线增加了基于FasTCAR技术平台核心管线。

大型药企对创新药生物技术公司的并购为生物技术公司的研发带来更多的退出选择,将有助于激活创新药物研发热情。

(3)基因和细胞治疗CRO市场多集中于临床前及更早期研究

基因和细胞治疗CRO服务覆盖药物发现、临床前研究、临床研究阶段等实验服务,以及基因递送载体制备服务。鉴于基因和细胞治疗偏早期的行业发展特点,该等服务现阶段多集中于临床前及更早期研究阶段,所服务客体为科研院所、基因和细胞治疗开发公司。根据弗若斯特沙利文最新的分析报告,2017年至2021年,全球基因载体CRO市场规模从8.7亿美元增长至15.7亿美元,年复合增长率为16%;预计于2025年增至34.3亿美元,于2030年有望突破70亿美元的规模。

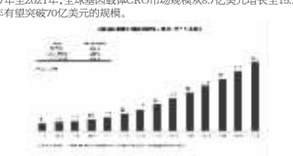

图7. 全球基因载体CRO市场规模及预测(数据来源:弗若斯特沙利文)

(4)基因和细胞治疗CDMO市场规模持续增长但面临更多挑战

基因和细胞治疗CDMO服务提供基因和细胞治疗产品的工艺开发和GMP生产服务,是解决基因和细胞治疗载体生产难题的核心环节。全球范围内,欧美发达地区的基因和细胞治疗CDMO行业发展相对成熟,参与者主要包括Lonza、Catalent、Oxford BioMedica、Fujifilm等。国内基因和细胞治疗CDMO行业处于发展初期,近年来加快成长,市场规模快速扩大。在资本大量投入早期创新项目的前提下,初创企业工艺和生产能力不足的问题凸显,大量创新产品需要CDMO企业完成药物生产的关键环节,市场需求将持续扩大。

根据弗若斯特沙利文最新的分析报告,基因和细胞治疗CDMO服