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 2022 年年度报告摘要

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

报告期内不存在对公司生产经营产生实质性影响的重大风险,公司已在报告中详细描述可能存在的相关风险,敬请查阅第三节“管理层讨论与分析”之“四、风险因素”部分内容。

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

2022 年度利润分配预案如下:

经天健会计师事务所(特殊普通合伙)审计,公司 2022 年度实现归属于母公司所有者的净利润为 3,902.52 万元,为了保证公司正常资金需求,2022 年度公司拟不进行现金分红,不送红股, 拟以资本公积金向全体股东每 10 股转增 3 股。截至 2022 年 12 月 31 日, 公司总股本 493,189,000 股,合计拟转增 147,956,700 股,转增后公司总股本变更为 641,145,700 股。

上述 2022 年度资本公积转增股本预案中转增股本的数额暂按 2022 年 12 月 31 日公司总股本计算,实际转增股本总额将以 2022 年度权益分派股权登记日的总股本计算为准。若在实施权益分派的股权登记日前公司总股本因股份回购、股权激励行权、再融资新增股份上市等原因而发生变化的,公司拟维持每股转增比例不变,调整转增股本总额,并将另行公告具体调整情况。

以上利润分配预案已经公司第三届董事会第六会议审议通过, 尚需提交股东大会审议通过。

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基因治疗领域的生物科技公司,专注于为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。

基因治疗是通过修正小分子、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,相比传统制药更加依赖于研发和生产外包服务。近年来,随着国家的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溶瘤痘疹病毒、溶瘤痘病毒等多种溶瘤病毒产品;③CAR-T、CAR-NK 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,公司致力于加快基因治疗的基础研究、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。

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	提供实验室阶段稳定株构建、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 车间完成用于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	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)通过提供载体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开发服务能力。

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。公司采购模式为自主采购,采购方式包括按料下单和策略备料。

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)面向科研院类客户: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)面向新药研发企业: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 生产和财务等部门审批,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 生物企业”之“4.1 生物医药产业”之“4.1.6 生物医药服务”。

1.1 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迭代、开拓作用。2015 年之后,中国、美国、欧盟、日本已有超过 20 款产品获批上市,为血液瘤、血友病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。同时,处于成长期的基因治疗行业并不成熟,容易受到资本环境、技术发展瓶颈等影响,促使发展路线的理性调整;且基因治疗行业存在的大量初创公司运营水平参差不齐,产品管线多样丰富,必然存在一定的发展波折和淘汰,上述现状即行业发展的“阵痛期”典型特征。然而,作为已经完成多种产品形态商业化的基因治疗行业具有明确的广阔发展前景,随着技术进步和临床经验积累,基因治疗行业必然在治疗癌症、遗传性疾病等领域发挥越来越重要的作用。

(1)基因治疗产品研发管线和药物开发者持续增多,波折向上

根据 Pharmaprojects 数据库统计,截至 2022 年末,全球已有超过 2053 个进展中的基因疗法开发管线,其中 284 个项目处于 II 期及之后,6 个项目处于上市前注册阶段。此外,1515 个基因治疗产品处于临床前研究阶段,比 2021 年同期增加超过 100 个产品管线。总体上看,基因治疗行业的研发管线数量持续增长,但相对 2021 年增速放缓。

图 1 2021-2022 年基因治疗产品管线增长情况(数据来自 Pharmaprojects)

与此同时, 基因治疗药物开发者持续增多。一方面, 根据 The Alliance for Regenerative Medicine(ARM)的统计,截至 2022 年 6 月底,全球已有 1369 家基因和细胞治疗药物开发公司,比 2021 年增加 5%,药物开发者群体的扩大为行业发展注入活力。中国基因治疗药物管线同时也在快速增加,根据 Pharmaprojects 及 CDE 官网统计,截至 2023 年 1 月 12 日,国内基因治疗管线超过 600 个,累计获得 IND 批件 133 个,正在全力追赶国际趋势。

图 2 中国临床试验申报情况(数据来源 www.cde.org.cn)

传统大型药物研发企业同样高度重视基因治疗行业发展。根据 Informa 数据库数据显示,罗氏制药、诺华等传统大型跨国药企在过去数年内纷纷通过兼并、收购、自主研发等方式进入基因治疗药物开发行业,TOP18 大型跨国药企在基因治疗行业均开展超过 8 类的产品开发。大举进入基因治疗领域的同时, 大型药企也在根据经营状况和技术发展情况, 调整其自身管线发展, 例如 GSK 根据自身战略布局, 自 2022 年 10 月起陆续终止与 Lyell Immunopharm、Adaptimmune、Immatics 三家公司在细胞免疫疗法上的合作;而强生、传奇生物(Legend Biotech)联合开发的西达基奥仑赛(Carvykti)免疫细胞治疗产品则供不应求,正在与诺华合作以提升产能。

整体上来看,基因治疗行业短期内出现的管线增速减缓,药企战略调整,多属于行业、企业在发展过程中的再布局,整个行业自 2015 年 -2022 年的高速发展后,进入波折向上的理性调整阶段。

(2)基因治疗产品不断获批上市,基因治疗行业商业化进程加速

基因治疗产品在 2022 年迎来产品上市的小高潮。截至 2022 年末,全球已有 24 款基因治疗药物进入临床应用,其中 20 款药物的上市发生在 2015 年之后。此外,截止 2022 年末,6 款药物处于基因治疗药物上市注册阶段,基因治疗产品商业化进程正在加速。报告期内,全球共 5 款基因治疗产品获批上市:

1)基因治疗产品领域迎来上市热潮。7 月,PTC 公司用于中枢神经系统疾病的腺相关病毒(AAV)基因治疗产品 Upstaza 在欧盟上市,这是全球首个脑内给药的 AAV 基因治疗产品,市场售价约为 200 万欧元;8 月,BioMarin 开发的用于重型 A 型血友病的 AAV 基因治疗产品 ROCTAVIAN 在欧盟获批附条件上市许可,这是全球首个针对血友病的 AAV 基因治疗治疗产品, 市场售价约为 150 万欧元;11 月,CSL Behring 与 uniQure 共同开发的用于 B 型血友病的 AAV 基因治疗药物 Hemgenix 在美国 FDA 获批上市, 成为首个针对 B 型血友病的基因治疗产品,市场售价约为 350 万美元。

2)细胞治疗领域同样迎来多个商业化进展。在免疫细胞治疗方向,3 月,美国 FDA 批准传奇生物(Legend Biotech.)与强生合作开发的 BCMA 靶点的 CAR-T 产品在美国上市,成为首个在美国进入市场的中国基因治疗产品;5 月,诺华的 CAR-T 基因治疗产品 Kymriah 获得新适应症(滤泡性淋巴瘤)使用的批准;5 月起,BMS 公司的 CAR-T 产品 Breyanzi 陆续在欧盟、英国和加拿大获批上市。在干细胞基因治疗方向,8 月,美国 FDA 批准 Bluebird Bio 开发的针对 β- 地中海贫血患者的基因修饰细胞疗法 Zynteglo 上市,该药物已于 2019 年在欧盟上市,市场售价约为 280 万美元;9 月, 美国 FDA 批准 Bluebird Bio 开发的针对 CALD 患者的基因修饰细胞疗法 SKYSONA 上市,该药物已于 2021 年在欧盟上市,市场售价约为 300 万美元。

3)腺病毒基因疗法迎来商业化新产品。12 月,美国 FDA 批准了 Ferring Pharmaceuticals 开发的腺病毒基因治疗药物 Adstiladrin 上市,成为首款上市的用于治疗对于合并黏膜无侵入性膀胱癌(NMIBC)的基因治疗药物,该药物基于非复制型腺病毒载体,通过导管进行膀胱内给药,递送干扰素 alfa-2b 基因至膀胱壁细胞。

随着越来越多基因治疗产品进入临床中后期或获批上市销售, 基因治疗市场不断扩大,根据弗若斯特沙利文分析,2016 年到 2020 年,基因治疗市场规模从 5,040 万美元增长到 20.8 亿美元, 预计到 2025 年全球基因治疗市场规模将达到近 305.4 亿美元,2020-2025 年的复合增长率高达 70%。同时,弗若斯特沙利文分析预测,未来中国 CGT 市场规模仍保持快速增长趋势,于 2025 年整体市场规模为 25.9 亿美元,2020 到 2025 年中国 CGT 市场 CAGR 高达 276%。

(3)政策大力支持,法规要求逐步完善,引领行业规范成长

作为新兴生物医药产业,政策扶持和法规规范是行业成长的重要推动因素。

1)政策鼓励基因治疗行业发展

2016 年以来,国家和各级政府持续出台产业鼓励政策,支持基因治疗 CDMO 及基因治疗产业发展。国家级政策方面,《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要》提出加强基因组学的研究应用;《十四五生物经济规划》提出重点发展基因诊疗、干细胞治疗、免疫细胞治疗等新技术,强化产学研用协同联动,加快相关技术产品转化和临床应用,推动形成再生医学和精准医学治疗新模式,并将建设干细胞和细胞免疫治疗产品、基因治疗产品、外泌体治疗产品质量及安全性评价技术平台列入“生物经济创新能力提升工程”中。

上海市作为重要的生物医药产业集群地,在《上海市建设具有全球影响力的科技创新中心“十四五”规划》中提出,“建立从实验室到临床阶段的细胞治疗及基因治疗关键技术体系,覆盖载体研发、生产工艺、质量控制等核心技术以及临床转化等多个环节,满足国内和国际市场日益扩大的细胞与基因治疗产业化需求, 推动细胞治疗与基因治疗产品的技术创新与产业化进程”,明确了基因治疗产业化作为生物医药领域关键核心技术攻关的高度重要性。

2)法规监管逐步完善,行业规范性提升

全球药监机构都在加强基因治疗产品的规范管理。据不完全统计,FDA 截至 2021 年共发布了 11 个针对特定疾病领域基因治疗的政策,涉及神经退行性疾病、血友病、罕见病等,为各类基因治疗产品的设计、试验、分析以及各国开展的基因治疗研究及临床试验提供了重要指导意见。同时,国家也在通过法规限制,对行业发展提出规范化要求。2023 年 1 月,商务部服务贸易和商贸服务业司发布《关于<中国禁止出口限制出口技术目录>修订公开征求意见的通知》,进一步针对“用于人的细胞克隆和基因编辑技术、CRISPR 基因编辑技术、合成生物学技术”等的出口进行限制,以保障安全。在规范行业发展的同时,对基因治疗行业产生一定冲击,但总体上对行业的未来成长起到重要的保障作用。

(4)基因治疗行业短期遇到波折,但仍将长期向好

随着多款基因治疗药物在 2022 年获批上市,全球基因治疗产品,尤其是得到临床验证的产品开发热潮并未降低,这也带来监管机构工作量的大幅度上升。2022 年,美国食品和药物管理局(FDA)将其组织和先进疗法办公室(OTAT)提升并重组为生物制品研究和评估中心 (CBER)内的“超级办公室”(OTP),以满足其不断增长的需求细胞和基因治疗工作量,并通过增强新细胞和基因疗法的专业知识提升基因治疗产品开发审评能力, 此项改变对于全球基因治疗产品开发者而言都是增强信心的重要举措。

同时,随着医疗保险、商业保险制度的优化和经验探索,基因和细胞治疗产品可及性也在逐步提升,例如国内多地惠民保已将细胞治疗产品纳入报销范围,部分地区对于罕见病也给予了较好的医疗费用保障措施,这对于降低患者自付部分,提高细胞和基因治疗的可及性也将起到很好的帮助。

从原理上讲, 基因治疗产品是从疾病发生的底层原理上治疗疾病, 是药物开发的必然趋势,结合监管机构对未来工作量剧增的判断,以及需求端的支付问题改善举措,即便短期遭遇部分调整,但基因治疗行业发展的长期发展向好,未来发展前景广阔。

1.2 基因治疗行业的特点

(1)基因治疗产品的种类丰富,适应症范围广

基因治疗产品主要包括基于 AAV 病毒载体的基因治疗、基因修饰的细胞治疗(如 CAR-T 免疫细胞治疗、基因修饰的干细胞疗法)、溶瘤病毒产品,高度多样性的产品种类为行业发展带来多方位发展机遇。同时,随着 mRNA 产品、外泌体药物载体、非病毒载体、再生医学等大量新技术的出现,基因治疗产品的种类也在不断丰富。与此同时,先进疗法的联合治疗不断出现,诸如溶瘤病毒结合 CAR-T 免疫细胞治疗、PD-1 抗体药物联合免疫细胞治疗, 在为患者带来更好疗效的同时,也为行业健康发展带来支撑。

以临床价值为导向,基因治疗产品的适应症不断拓展,根据 Pharmaprojects 统计,目前进展中的基因治疗产品涵盖抗肿瘤药物、罕见病药物、神经系统药物、感觉系统药物、代谢疾病、肌肉骨骼系统、免疫系统、心血管、抗感染等十余个药物开发热门领域。

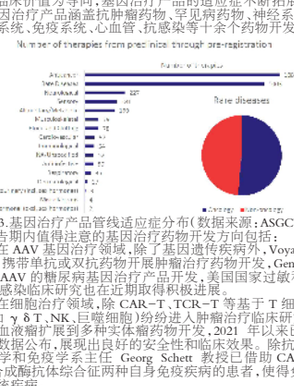

图 3.基因治疗产品管线适应症分布(数据来源:ASGCT)

报告期内值得注意的基因治疗药物开发方向包括:

1)在 AAV 基因治疗领域,除了基因递传疾病外,Voyager Therapeutics 等公司正在致力于借助 AAV 携带单抗或双抗药物开展肿瘤治疗药物开发,Genprex、Kriya Therapeutics 等公司正在开展基于 AAV 的糖尿病基因治疗产品开发,美国国家过敏和传染病研究所(NIAID)开展的 AAV 抗 HIV 感染临床研究也在近期取得积极进展。

2)在细胞治疗领域,除 CAR-T、TCR-T 等基于 T 细胞的免疫细胞疗法外,多种免疫细胞疗法(如 γδT、NK、巨噬细胞)纷纷进入肿瘤治疗临床研究;同时,针对肿瘤的细胞疗法已从主要针对血液瘤扩展到多种实体瘤药物开发,2021 年以来已经陆续有多款实体瘤 CAR-T 产品的临床数据公布,展现出良好的安全性和临床效果。除抗肿瘤外,德国埃尔朋根 - 纽伦堡大学风湿病学和免疫学系主任 Georg Schett 教授已借助 CAR-T 疗法成功治愈了系统性红斑狼疮、抗合成酶抗体综合征两种自身免疫疾病的患者,使得免疫细胞疗法的适应症进一步扩展到免疫系统疾病。

在溶瘤病毒领域,联合疗法开发成为行业发展的重要方向之一,2022 年 1 月,PersonGen 与 Transgene 合作开展 CAR-T 与溶瘤病毒疗法联合的肿瘤治疗开发,2022 年 4 月,亦诺微医药与 Roche 合作开展溶瘤病毒产品与 MEK 抑制剂 Cobimetinib 的临床联合用药研究。

3)在核酸药物领域,mRNA 成为核酸药物开发领域最炙手可热的产品类型, 随着 mRNA 疫苗开发热潮,人们在 mRNA 制备、递送等方面积累大量经验,正在针对罕见病、肿瘤疫苗等多疾病领域开展 mRNA 产品开发。

对临床适应症的广泛覆盖是基因治疗长期发展的坚实保障,也是基因治疗领域区别于传统小分子和大分子药物的显著特点。

(2)学术推动产业发展,初创生物技术公司是重要力量

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。根据 The Alliance for Regenerative Medicine (ARM)的分析,截止 1H2022,全球进展中的 2093 个基因治疗管线中,52%的试验来自非药企资助, 且大量实验处于临床 I 期或临床前开发阶段。

同时, 中小型生物技术公司仍然是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 GCT 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。根据 ARM 报告、弗若斯特沙利文分析,截至 2020 年 12 月 31 日,受调研的 500 家基因治疗公司中,79.1%的基因治疗公司为初创公司;截至 2021 年 7 月 20 日,在中国 CDE 有基因治疗产品临床试验公示的 48 家基因治疗公司中,75.0%为初创公司。此外,2022 年中国投融资数据显示,在医疗健康领域投资环境收紧的情况下,创新药仍然高居投资金额首位,且基因和细胞治疗领域的投资多集中于种子轮至 A 轮, 整体投资事件数未显著下降, 说明初创生物技术公司正在加速进入基因治疗赛道。随着新技术、新靶点的不断出现,源自基础研究或创新技术开发的动能将不断推动基因治疗行业的快速成长。

(3)快速发展的基因治疗 CRO/CDMO 服务成为推动行业发展的重要力量

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,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重要力量。

全球基因治疗企业的选择也是如此,据 J.P.Morgan 统计,基因治疗的整体外包渗透率超过 65%,远超传统生物制剂的 35%。在上市产品中,截至 2021 年末,FDA 批准的 8 款基因治疗药物(包括 CAR-T 疗法、干细胞疗法、溶瘤病毒疗法和基因疗法)中,有 5 款采用 CDMO 生产,商业化产品外包率超过 55%。在研产品中,基因治疗外包渗透率接近 80%,根据 CRB 针对 500 余家基因治疗企业的调研显示, 仅 23%的企业选择完全自主生产, 其余企业均选择至少与一家 CDMO 合作;同时,根据 Informa Intelligence 开展的调研报告显示,78%的受访基因治疗企业正在与 CDMO 合作,其中 90%的公司正在与多家 CDMO 开展合作。

1.3 基因治疗 CDMO 行业的主要技术门槛

基因治疗药物的核心是将治疗性基因片段递送至特定细胞,因而,负责递送基因的基因治疗载体属性决定了基因递送效率、靶向性、以及临床给药方式等基因治疗药物的关键属性,并最终影响药物的临床药效、安全性和商业化成本。然而,基因治疗载体种类繁多,不同产品工艺差异大,带来工艺开发的挑战;同时,载体生产过程复杂,涉及质粒转染和纯化、细胞大规模培养、质粒转染、病毒纯化、制剂、灌装等多个环节的工艺开发和质控方法开发,容错率低,对于过程控制的要求非常严苛,整体难度较大。

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的核心,也是基因治疗 CDMO 的技术门槛,也是企业竞争力的主要所在:

(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)基因治疗载体生产工艺开发技术门槛高

基因治疗产品的开发和生产系以病毒载体技术为核心,涉及细胞驯化、细胞培养、菌株发酵在内的基础技术和大规模生产工艺,且不同种类基因治疗药物的细胞、载体研发生产过程具有个性化特点,极大提高了对于 CDMO 综合技术能力的要求。此外,基因治疗对于药物质量的稳定性、安全性要求严格,需要检测方法和质量控制技术等辅助性技术的配合。此外,非病毒载体,如脂质纳米粒(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。

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

进行符合 GMP 标准的生产是基因治疗药物研发的关键步骤, 且随着候选产品的研发与推进,申报 IND、临床试验和商业化生产对于 GMP 产能的需求逐步提高。近年来,由于基因治疗新药研发投入的快速增加,全球范围内的病毒载体 GMP 产能接近瓶颈,具备大规模、高灵活性的 GMP 生产平台已成为基因治疗 CDMO 企业的重要竞争优势。

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。

1.4 基因治疗行业发展的现实挑战

细胞与基因治疗是当今生物医药领域极具潜力的新赛道,是继小分子、大分子之后又一重磅药物类型,在治疗肿瘤和罕见疾病方面具有巨大潜力。近年来,中国 CGT 临床试验数量爆发式增长,数量仅次于美国,但同时基因治疗行业发展也面临一些挑战。

(1)经济波动趋势下,基因治疗行业融资难度增大

细胞和基因治疗作为新一代的治疗方法为患者带来了巨大的希望,也成为全球投资界的宠儿。据 CrunchbaseNews 的数据,从 2007 年至 2016 年,全球总计有 23 亿美元的资金涌向该领域的私有;根据 Mckinsey 数据显示,2021 年,整个创新药生物技术公司的资本投入达到高峰的 91 亿美元,其后逐步趋缓。此外,在基因治疗领域,2019 年 -2021 年期间,总计超过 150 亿美元投资进入细胞治疗或基因治疗领域,这为行业的早期快速成长带来源动力。

进入 2022 年,在地缘政治和冲突等综合因素的影响下,全球经济发展放缓,连带性对创新药的投融资带来重大影响。据研发客户数据的统计,与 2021 年相比,生物制药开发公司获得融资的笔数和披露的融资总金额都出现了下滑,融资总金额下滑尤为严重,从 2021 年 145 亿美元下跌至去年的 81 亿美元。然而, 在低迷的生物制药融资市场中, 细胞和基因治疗融资金额与去年持平,且融资交易数出现较大幅度的增长,但这同时意味着单笔融资金额发生下降。根据研发客数据库统计,2022 年,基因治疗领域主要集中在早期融资阶段,特别是 Pre-A 轮和 A 轮,此类融资占了当年基因治疗领域的 54%, 偏早期的融资轮次和并不显高的投资额说明投资圈对于细胞和基因治疗融资相对谨慎看好的态度, 同时也意味着大量新兴或初创基因治疗公司正在积极进入基因治疗领域。

综合起来, 在整个投资环境相对放缓的大背景下, 基因治疗领域仍是资本看好的重点行业,虽然短期遭遇资本收紧,但大量初创公司的产生也意味着行业蓬勃发展的未来,同时也意味着基因治疗行业对更专业、更高效率的外包服务需求在未来持续大量存在。

(2)全球范围内的产业化外包竞争激烈,推动行业新格局

目前,欧美发达国家的基因治疗及外包服务发展领先,医疗体系成熟,产业化程度高。领先的基因治疗 CDMO 公司如 Lonza、Catalent、Oxford BioMedica 等为国外知名新药外包服务机构,具有尖端病毒载体技术工艺能力;此外, 国外已获批上市了十数款针对血液瘤、罕见病的 CAR-T 和腺相关病毒载体药物, 代表性产品 Zolgensma 与 Kymriah 在 2020 年的合计销售额已达到 14 亿美元,其中 Zolgensma 已纳入美国、英国、日本等多国医保体系。

与欧美相比,国内基因治疗在药物审批、医保体系、行业融资及整合等产业化发展上存在差距,短期内可能构成对基因治疗 CDMO 行业的挑战。

此外,基于临床效果、资本现状以及发展策略调整,全球基因治疗企业正在发生新一轮洗牌,部分药企调整基因治疗布局方向,部分小型创业生物技术公司也因资金问题暂停基因治疗管线开发,这导致行业需求发生增速减缓或者需求减少。短期内的需求降低对于 CDMO 行业产生不利因素,因而具备一站式服务能力和良好运营及成本控制能力,更加成为 CDMO 持续发展下去的核心能力。但是,基于初创基因治疗公司仍在大量投入本领域的现状,以及基因治疗技术坚实的科学基础和临床效果,波动后的蓬勃向上发展必然出现。

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能够从基因治疗 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 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。根据弗若斯特沙利文分析,2016 年至 2020 年,全球基因治疗 CRO 市场规模从 4.0 亿美元增长至 7.1 亿美元,预计于 2025 年增至 17.4 亿美元。

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,已累计服务来自不同研究机构的 8,000+ 个研发实验室。报告期内,公司提供的市场覆盖率不断扩大,2022 年共服务 4,000+ 个研发实验室, 比 2021 年增长 29.3%,为公司巩固行业地位奠定基础。

2.2 基因治疗 CDMO 服务领域

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,该类服务的需求不断放大,培育出快速成长的市场和多家成熟的 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,但近年来加快成长,市场规模快速扩大,增长态势良好。

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