

行业分析

全球细胞治疗 CMO/CDMO 行业发展态势分析*

毛开云 赵若春 王跃 范月蕾 江洪波**

(中国科学院上海生命科学信息中心 上海 200031)

摘要 目的:通过全球细胞治疗 CMO/CDMO 行业发展现状和主要企业进行分析,揭示 CMO/CDMO 行业发展存在的质量评估问题,提出质量评估相关建议。方法:利用定量分析法和对比分析法进行分析,揭示全球免疫细胞和干细胞治疗产品开发现状和细胞治疗 CMO/CDMO 行业发展现状。结果:随着细胞治疗行业的发展,越来越多机构显示对细胞治疗 CMO/CDMO 行业的兴趣,其通过创建、收购、投资等方式介入进来。目前已经确定提供合同细胞或基因治疗制造服务的 48 家公司。结论:细胞治疗行业发展导致了 CMO/CDMO 合同制造协议的繁荣,鉴于细胞治疗的特殊性和复杂性,对细胞治疗 CMO/CDMO 质量评估也充满挑战。

关键词 细胞治疗 细胞制造 CMO CDMO

中图分类号 Q819

细胞治疗作为一种里程碑式的新型治疗手段,细胞治疗突破了传统手术和药物治疗的局限,为癌症等疾病提供了全新的治疗思路和途径。近年来,随着大量优秀的临床数据呈爆发式涌现,细胞治疗的疗效已经获得全面共识^[1-3]。2011 年 11 月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了脐带血药物 Hemacord,由美国血液中心生产,这也是世界第一个得到批准的造血祖脐带细胞(HPC-C)细胞疗法。2012 年加拿大卫生部(Health Canada)批准奥西里斯诊疗公司(Osiris)的 Prochymal 药物用于治疗儿童急性移植抗宿主疾病(GvHD),成为全球首个获准用于治疗全身性疾病的干细胞药物。2017 年 8 月 31 日美国 FDA 批准了诺华公司的 CAR-T 细胞产品 Kymriah 上市,用于治疗用于 25 岁以下青少年难治或复发急性淋巴细胞白血病和 2017 年 10 月 18 日,美国 FDA 批准 Kite Pharma 公司的 CAR-T 细胞产品 Yescarta 上市,用于治疗复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤的成人患者,两种药物上市标志着全球免疫细胞治疗

产业化阶段即将到来。此外,2016 年 2 月美国国家细胞制造协会(National Cell Manufacturing Consortium, NCMC)宣布了《面向 2025 年大规模、低成本、可复制、高质量的细胞制造技术路线图》,此路线图以及更新文件对于今后细胞治疗大规模制造技术的发展具有重要指导意义。

随着细胞治疗产业化发展,合同生产组织(Contract Manufacturing Organization, CMO)的需求预计也将迅速增长。传统的 CMO 企业(以海外成熟 CMO 企业为代表)基本上是沿着“技术转移+定制生产”的经营模式。而近些年来,一些海外大型 CMO 及新兴市场快速成长的 CMO 企业为了增强客户粘性、培养长期战略合作关系等目的,从药物开发临床早期阶段就参与其中,形成“定制研发+定制生产”的合同定制研发生产(contract development and manufacturing organization, CDMO)模式,依托自身积累的强大技术创新能力为客户进行临床阶段和商业化阶段的药物工艺开发和生产,并能不断进行工艺优化,持续降低成本。与传统 CMO 业务模式相比,CDMO 业务技术创新、项目管理等综合壁垒更高,符合产业未来发展趋势。

收稿日期:2020-01-12 修回日期:2020-04-01

* 上海市软科学研究计划(19692116304)资助项目

**通讯作者,电子邮箱:hbjiang@sibs.ac.cn

1 全球细胞治疗 CMO/CDMO 行业发展现状

1.1 全球细胞治疗行业进入关键时期

细胞治疗作为一种突破性的新型治疗方式,对重大难治性疾病的治疗具有革命性的意义。当前世界主要国家都在加紧布局,资本市场持续升温,全球细胞治疗产业发展已经进入了关键阶段。通过对科睿唯安 (Clarivate Analytics) Cortellis 数据库统计,截止 2019 年

12 月底,目前全球正在开发的免疫细胞治疗产品和干细胞治疗分别有 836 个和 892 个,其中干细胞治疗产品开发进程较快些,目前已经有 14 个产品上市,另外还有 3 个处于注册阶段,1 个产品处于预注册阶段,而免疫细胞治疗产品尽管只有 2 个产品上市,预注册产品有 1 个,但处于临床阶段的产品较多,临床Ⅲ期有 9 个(图 1)。

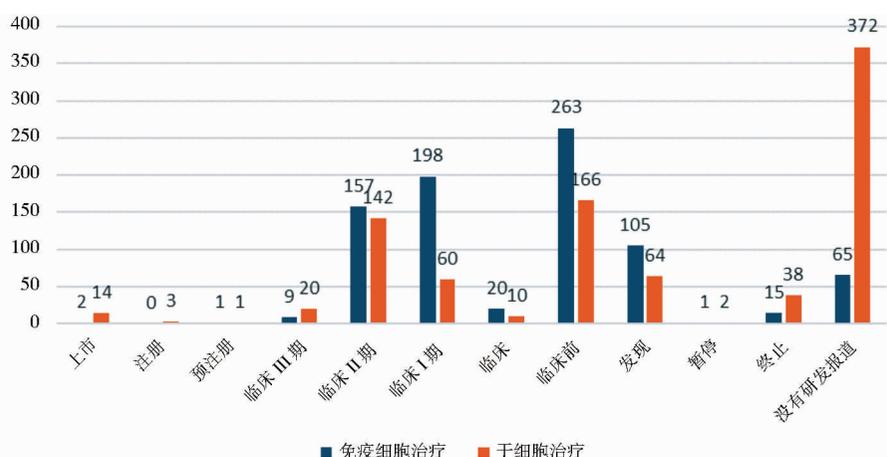


图 1 全球免疫细胞治疗和干细胞治疗产品开发现状

Fig. 1 Development status of global immunotherapy and stem cell therapy products

Source: Cortellis database

1.2 商业化发展需要规模化生产和供应

随着全球各国经济发展、人口老龄化、科技进步、医疗开支上升、鼓励医药创新等新政策不断发展,有望驱动全球细胞治疗市场的规模持续增长。根据 Coherent Market Insights 的估测,全球细胞与基因治疗市场将从 2017 年的 60 亿美元增长至 2026 年的 350 亿美元,年均复合增长率达 22%。另一方面,拥有领先技术的细胞与基因治疗公司加快药物上市速度和降低成本的需求促进了细胞及基因治疗的 CMO/CDMO 服务的发展。

另一方面,CAR-T 疗法及干细胞疗法、基因疗法具有诸多地方又不同于化药和单抗类生物药,主要体现在以下几个方面:一是细胞数量和治疗,由于细胞是 CAR-T 与干细胞疗法的基础,细胞的质量及数量对治疗起决定性作用,一旦细胞数量和质量不能规模化和标准化,将会增加治疗成本和治疗效果;二是细胞的稳定性,在研发与生产具有特定功能的细胞过程中,需要大规模的细胞增殖,在此过程中可能发生基因及核型不稳定的情况,影响治疗效果;三是细胞治疗与基因治疗,对于质粒、病毒载体的要求很高;四是细胞与生物

制剂在生产、转运、传输、治疗的过程中易受多种因素影响,影响细胞活性与治疗效果。根据 2019 年 J. P 摩根大会透露,生产高质量的质粒和病毒载体是细胞和基因治疗商业化过程中的关键环节,制造定制病毒的费用占生物技术公司开发预算的 1/3,甚至更多,因此,规模化的载体生产能力将是降低研发成本、上市后获得价格优势的关键技术。

因此,随着细胞疗法的发展,创建一个成熟的制造业必不可少,而 CMO/CDMO 的发展,给细胞制造业的成熟带来了新的契机,CDMO 从临床前研究、临床试验到商业化生产阶段与企业的研发、采购、生产等整个供应链体系深度对接,为企业提供创新性的工艺研发及规模化生产服务。

1.3 全球纷纷布局 CMO/CDMO 行业

诺华公司的 Kymriah 和 Kite Pharma 公司的 Yescarta 的批准上市促使生物技术公司和 CMO/CDMO 公司共同参与细胞治疗产品开发和生产。然而,技术挑战仍然存在,细胞治疗需要定制的生产平台,开发成本较高和研发周期较长。然而,目前有限 CMO/CDMO 服务的供应、较高的专业知识和能力的要求,可能会阻

碍细胞治疗行业的发展,同时为 CMO/CDMO 公司未来更多投资在员工的专业知识和能力培训上提供了机会。

细胞治疗行业发展导致了 CMO/CDMO 合同制造协议的一个小繁荣。如 2017 年日本富士公司 (Fujifilm Corp) 与再生医学风险公司 (Cyfuse Biomedical) 签订了 CMO/CDMO 合同,通过这笔交易,富士将获得 Cyfuse Biomedical 的 3D 技术,用于制造活细胞到任何形状和

3D 细胞打印机 Regenova®。2017 年 10 月,日本尼康细胞创新公司 (Nikon Cell Innovation) 签订了一项协议,为美国 Athersys 制造细胞疗法多功能干细胞的临床用品,这是缺血性中风的候选疗法。

此外,多个 CMO 公司已经与细胞疗法开发公司签订了制造协议,2017 年宣布签订 CMO 制造协议的公司如表 1。

表 1 细胞治疗合同制造协议

Table 1 Contract manufacturing agreement of cell therapy

承包商	顾客	产品	提供服务
Oxford Biomedical	Novartis	CTL-019	Commercial lentiviral vector production
Shibuya Corp	Promethera Biosciences	N/A	Development of clinical and commercial-scale manufacturing platform
Lentigen	TxCel	CAR-Treg	Clinical lentiviral vector supply
Lonza Netherlands (formerly PharmaCell)	Lion Biotechnologies	Unnamed autologous cell therapies	Clinical and commercial manufacture
Cellular Dynamics	International Harvard Stem Cell Institute	N/A	Induced pluripotent stem cell production
Brammer Bio	Abeona Therapeutics	N/A	Clinical manufacture of candidate treatment for Sanfilippo Syndrome

来源: Previous B/POR coverage

细胞治疗研发的迅猛增长反映了市场的巨大发展潜力,且这些创新疗法将把生物制药的发展带到一个全新的水平,有可能治疗许多目前难以治愈的疾病。

目前,除了像瑞士龙沙集团 (Lonza) 和无锡药明康德 (WuXi AppTec) 这两家大公司在全球具有着重要的地位和经验外,大多数细胞疗法的 CMO 公司都是小型的,早期的。因此,这可能意味着细胞治疗行业缺乏合格的晚期临床和商业供应,如病毒载体的需求可能很快超过可用的供应。随着细胞治疗行业的发展,越来越多机构显示对细胞治疗 CMO 行业的兴趣,其通过创建、收购、投资等方式介入进来。

(1) 扩增/创建细胞治疗 CMO 场地及设备。随着全球对基因及细胞治疗的兴趣越来越大,越来越多的 CMO 公司通过扩增或创建细胞治疗 CMO 场地及设备方式加入该领域。例如,2017 年 10 月美国 PCT 细胞治疗服务公司 (PCT Cell Therapy Services) 在 Allendale (位于美国新泽西州) 生产基地增加 49 700 平方英尺空间,包括 B/ISO 7 控制环境室、制造开发、质量控制、微生物实验室和器皿空间。

然而,细胞和基因治疗的 CMO 领先者龙沙集团和

无锡药明康德公司于 2016 年已经进行了扩增。2016 年 10 月龙沙集团在美国休斯敦增加 150 000 平方英尺的病毒基因和细胞疗法生产场地。同时,无锡药明康德公司在美国费城开设了一个 150 000 平方英尺的生物制造场地,用于制造使用病毒载体的细胞治疗产品。

此外,其他地方也有陆续企业建立了细胞治疗 CMO 生产基地,如 2017 年 9 月 ACF BioServices 公司在美国埃克斯顿建成了一个 3 400 平方英尺的基因和细胞治疗产品生产场地。为了满足确证性临床试验和商业化生产需求,2017 年 6 月科济生物在中国上海开设了一个符合 GMP 规范的 33 000 平方英尺细胞治疗生产基地。

(2) 收购细胞治疗 CMO 公司。除了上述的扩增及创建细胞治疗 CMO 设施或设备方式进入细胞和基因治疗领域外,收购 CMO 公司可以进入该领域的另一种方式。例如,2017 年 2 月 KBI Biopharma 公司从 Opexa Therapeutics (位于美国得克萨斯州伍德兰市) 收购了占地 10 200 平方英尺的美国休斯顿制造厂的租约,同时从 Opexa Therapeutics 租赁了一个细胞治疗生产设备,从而使其能够开始提供细胞治疗 CMO 服务。

此外,2017年5月日本日立化学有限公司(东京,日本)从 Caladrius BioSciences 公司收购美国 PCT 细胞治疗服务公司,从而成为细胞治疗产品的 CMO 服务商。2017年3月 Vigene Biosciences 公司(位于美国马里兰州罗克维尔)以未披露的价格收购了 Omnia Biologics(位于美国马里兰州罗克维尔),收购包括 7 000 平方英尺的 cGMP 生产基地,包括三个制造车间和一个病毒载体生产的过程开发实验室。以 CELL for CURE 公司为例,该公司于 2013 年在法国成立,是欧洲地区最早也是规模最大的 CDMO 公司,专注于细胞与基因治疗药物的生产。早在 2014 年,CELL for CURE 便与 CELLECTIS 签署了合作伙伴关系,用于生产同种异体 CAR-T 细胞产品,诺华公司于 2018 年 12 月正式宣布收购 CELL for CURE 公司。

(3) 政府参与投资建设细胞治疗 CMO 公司。当前形势的一个更有趣的特点,各国政府作为细胞治疗 CMO 关键基础设施提供者的参与日益增加。例如,在英国,细胞和基因治疗弹射器(英国伦敦)计划于 2017 年底完工。该设施旨在支持早期企业,符合欧盟标准,并获得临床和商业生产许可。

目前有个有趣的现象就是越来越多的国家政府参与,作为关键的基础设施提供商。例如,2018年4月23日,英国独一无二的细胞与基因疗法制造中心 Cell and Gene Therapy Catapult(简称“CGT Catapult”)正式揭牌,该中心是由英国政府产业战略基金投资成立的,投资金额超过 6 000 万英镑,将服务于全球迅速发展细胞与基因治疗产业。作为 AFN Telethon 和法国政府的合资企业,Yposkesi 公司(位于法国埃弗里)已经获得超过 1.21 亿欧元(约合 1.419 亿美元)的资金,用于开发细胞和基因治疗产品。尽管目前仅限于临床规模的基因和细胞治疗制造,但基因和细胞治疗的商业规模制造预计将于 2021 年开始。

1.4 规模化生产技术及供应挑战依然存在

尽管新的 CMO 创建和并购活动层出不穷,但进入或扩大细胞和基因治疗领域的服务仍然相当令人担忧。过去几年困扰细胞和基因治疗行业的许多挑战仍然存在^[4]。例如,目前还没有一个成熟的生产平台可以覆盖一系列细胞治疗产品。因此,需要定制从生长和收获到细胞分类和处理的生产过程,这使得在开发新产品时扩大制造规模更加耗时和昂贵。此外,有限的细胞寿命会影响可生产批次的大小,这意味着对于寿命较短的细胞,公司不能生产大批量。

而在基因和细胞治疗方面,研发管道已经发展到对病毒载体的需求可能超过可用供应的程度。容量可能是挑战的一部分,但一些公司认为,载体的质量是一个更关键的限制因素。

甚至细胞和基因疗法的分销也要求专业化,需要冷链物流服务,可能需要针对个别产品进行定制。例如,对于自体产品,从病人身上取下的细胞必须在低温或冷冻的温度下运输到产品制造商进行处理。同样,成品药必须在低温下运输,需要专门的包装,以及温度控制的储存和运输^[5]。

由于需要专门的运输和储存,这些物流服务可能外包。例如,Cryoport 公司(位于美国加利福尼亚州欧文市)最近被用来为诺华的 Kymriah 和 Kite Pharmaceutical 的 Yescarta 提供物流服务,该公司以前曾为 Kite 产品提供临床级物流服务。

2 全球主要 CMO/CDMO 企业

由于细胞治疗的特殊性与复杂性,其 CMO/CDMO 服务不仅需要先进的实验设备、全面的生产能力和相匹配的高级科研人才,还需要一套高容错率的质量控制系统,以确保细胞治疗产品安全可靠。从产业结构来看,目前国外细胞治疗的产品生产以 CMO/CDMO 服务为主,但是也有部分医药企业开始建立内部研发生产部门,同时对外提供符合 GMP 标准的 CMO 服务。如 2018 年药明康德深度布局体外精准医疗研发生产服务等业务领域,在细胞、基因治疗领域复制 CDMO 模式,为 CAR-T、TCR,癌症免疫疗法、腺相关病毒(AAV)及慢病毒(Lenti-Virus)基因疗法提供生产平台。

根据 2017 年 PharmSource 信息服务公司发布的“Bio/Pharmaceutical Outsourcing Report”,该报告指出通过对细胞治疗 CMO 公司进行深度调研,已经确定目前提供合同细胞和/或基因治疗制造服务的 48 家公司(表 2)。

3 CMO/CDMO 质量评估分析

3.1 细胞治疗 CMO/CDMO 的评估难点

鉴于细胞治疗的特殊性和复杂性,对其服务质量的评估非常重要,但也充满挑战,根据美国 NCMC 发布的《CELL MANUFACTURING ROADMAP TO 2030》,将评估难点具体归纳如下:

(1) 缺乏现成的可靠的数据。由于行业的竞争性,许多个体细胞制造公司都不愿分享数据。因此,细胞

表 2 全球细胞治疗和/或基因治疗制造服务供应商
Table 2 Global provider of cell therapy and / or gene therapy manufacturing services

供应商/政府部门/大学	国家	基因治疗与病毒产品	组织和细胞疗法
3P Biopharmaceuticals	西班牙		●
Advanced BioScience Laboratories, Inc. (ABL)	美国	●	
apceth Biopharma GmbH	德国		●
Areta International	意大利		●
Austrianova Singapore Pte. Ltd	新加坡		●
BioNTech Innovative Manufacturing Services (Idar-Oberstein, Germany), formerly Eufets AG	德国	●	
Biovian	芬兰	●	
BioReliance (Merck Group)	英国	●	
Brammer Bio	美国	●	●
CellforCure	法国		●
Cellin Technologies LLC	爱沙尼亚		●
Cellular Therapeutics Ltd	英国		●
Cevec Pharmaceuticals GmbH	德国	●	
Cobra Biologics	英国	●	
Cognate Bioservices	美国		●
Esperite (formerly The Cell Factory)	荷兰		●
Eurogentec S. A.	比利时	●	
Fraunhofer Group	德国	●	●
Fujifilm Diosynth Biotechnologies	美国	●	
Genibet Biopharmaceuticals	葡萄牙	●	
Halix	荷兰	●	
Hitachi Chemical Co., Ltd.	美国	●	●
Holostem Therapie Avanzate	意大利		●
IDT Biologika GmbH	德国	●	
Japan Tissue Engineering	日本		●
KBI Biopharma	美国		●
Lonza Group	瑞士	●	●
Lonza Netherlands (Lonza; formerly PharmaCell)	荷兰		●
MaSThercell	比利时		●
Medinet	日本		●
Meridian Life Sciences Inc	美国	●	
Nikon Corporation	日本	●	●
Novasep	比利时	●	
Oxford Genetics Ltd.	英国	●	
Paragon Bioservices, Inc	美国	●	
Roslin Cells (formerly Roslin Cell Therapies)	英国		●
SAFC (Merck Group)	美国	●	
Sanquin Blood Supply Foundation (Stichting Sanquin Bloedvoorziening)	荷兰		●
Takara Bio	日本		●
VGXI	美国	●	
Vibalogics	德国	●	
Vigene Biosciences, Inc	美国	●	
WuXi AppTec	美国	●	●
Cell and Gene Therapy Catapult	英国		●
Cell Therapies	澳大利亚		●
NCI Biopharmaceutical Development Program	美国	●	
University of North Carolina Vector Core	美国	●	
Waisman BioManufacturing	美国	●	

Source: PharmSource Strategic Advantage database. Bio/Pharmaceutical Outsourcing Report. 2017. 11

制造行业目前缺乏关于细胞制造工艺和细胞产品的现成的可靠数据。如果没有可访问的、准确的数据,那么加速对过程的理解以及精确制定过程,从而有效地生产大量高质量细胞将是具有挑战性的。

(2)无法实时评估细胞活力和特征。任何关键细胞特征的改变(即使细胞具有治疗活性的特征)都将使细胞在其预期应用方面变得没有用处。然而,细胞制造行业目前缺乏有效的工具来测量细胞生物标志物,表征细胞,确定细胞功效并实时评估细胞纯度以防止产生不可用的细胞产物。

(3)难以确定和遏制污染物扩散。检测细胞培养物中污染物的主要方法之一是通过目视检查培养体系是否有浑浊、薄膜现象或者培养物是否受到损害的其他迹象。然而,使用这种方法,在培养物受到感染后可能需要几天才能确定问题。其他污染物,包括病毒和支原体,在达到更高密度之前更难以检测到。当确定已经被污染的时候,它可能已经在整个设施中扩散得更广泛,从而改变细胞特性和功能并且破坏整个细胞批次。

(4)生物过程模型不足。尽管可以测量和控制一些制造参数,但鉴于细胞和患者的变化性,很难预测制造条件对细胞特性的影响。因此,当前的模型本质上不能模拟所有相关的生物过程参数。细胞制造行业将需要更为复杂的模型,并且需要建立测试程序来加速稳定性测试,准确预测工艺变化(包括放大到更大的生物反应器)对细胞性能和产品成本的影响。

3.2 细胞治疗 CMO/CDMO 的评估建议

目前各国细胞治疗监管机构没有针对细胞治疗 CMO 的具体评估指南。美国注射剂协会(PDA)和期刊 *Journal of Stem Cell Research & Therapy* 曾对细胞治疗 CMO/CDMO 提出评估建议。

美国注射剂协会新英格兰地区分会的副会长 Amnon Eylath 在 2016 年的会议上做了《评估生物技术和细胞、基因疗法》的报告,对细胞治疗 CMO 有如下评估建议:根据风险管理原则来制定规范化评估流程;通过 CMO 在硬件、技术以及员工操作熟练度的表现进行质量考核;通过横向比较来判断 CMO 在行业中的技术水平。评估有如下细节考核问题:是否已经开展过细胞治疗产品生产、是否有过成功的细胞治疗技术转移先例、环境监测是否合规、是否有完善的措施来控制细胞疗法导致的生物污染,以及如何保证员工具备细胞疗法的技术水平等。通用电气的 Eaker 等^[6]提出,细胞

治疗 CMO 是否有对口的技术、经验以及能够应对此类病人需求量的生产规模,是评估细胞治疗 CMO 的重要指标。

根据目前细胞治疗 CMO/CDMO 质量评估的难点和各机构的观点,可以总结提出以下质量评估建议:

一是通过政策引导和风险管控,促进细胞治疗 CMO/CDMO 数据与资源共享,减少细胞治疗 CMO/CDMO 生产过程中的污染和风险,为质量评估奠定基础。

目前,全球范围内暂未形成细胞治疗产品大规模产业化的成熟模式。在政策鼓励下开展区域细胞存储中心和细胞制备中心建设试点,探索标准化、模块化的生产方式;鼓励医疗机构在可控的范围内做一些探索性的临床研究和成果转化,建议允许医疗机构联合企业共同探索细胞治疗产品的“院内生产”模式,打破生产机构与医疗机构在研发、制造与临床上的机制壁垒;通过政府资金引导调动各类社会资本,为关键技术和产品的临床转化提供多元化、持续性的投入。同时,保持对风险因素的及时管控。加强内源性因素(由细胞生物学特性决定,包括细胞来源、分化状态、扩增能力、生存时间和细胞因子分泌等)及不良反应(如“细胞因子风暴”、神经系统毒性)的机理研究和数据积累,建立有效的患者筛选手段和临床应对手段,同时最大程度降低外源性风险(如原料、设备,以及制备和运输过程中潜在的各类风险)。

二是通过创新资源平台的建立和关键技术的攻坚,实现细胞治疗 CMO/CDMO 质量评估的可操作性。

依托重点企业和机构,建设集细胞疗法新技术开发、细胞治疗生产工艺研发、细胞疗法 cGMP 生产、细胞库构建等于一体的国家级细胞治疗技术开发与制备平台。依托重点医疗机构,打造集基础研究、制备检验、临床前试验、临床研究于一体的国家级细胞治疗研发平台。以技术先发优势和临床转化优势为突破口,对干细胞治疗心血管疾病、糖尿病、神经系统疾病,免疫细胞治疗实体瘤,新型肿瘤疫苗等关键技术进行重点攻关布局,加速占领产业科技制高点。加强原料稳定性控制、自动化分离纯化、细胞实时评估监测、替代保存、运输等关键技术的研发,保证国内产品质量和稳定性达到国际领先水平。加大对产业链上游必需的设备、试剂、耗材等的研发支持强度。

参考文献

[1] Mohanty R, Chowdhury C R, Arega S, et al. Car t cell therapy: a

- new era for cancer treatment. *Oncology Reports*, 2019, 42(6): 2183-2195.
- [2] Sidana S, Shah N. Car t-cell therapy: is it prime time in myeloma? *Blood Advances*, 2019, 3(21):3473-3480.
- [3] Sato Y, Bando H, Di Piazza M, et al. Tumorigenicity assessment of cell therapy products: The need for global consensus and points to consider. *Cytotherapy*, 2019, 21(11): 1095-1111.
- [4] Lee B, Jung, S, Hashimura, Y. Scale up of allogeneic cell therapy manufacturing in single-use bioreactors: challenges, insights and solutions. *Cytotherapy*, 2019,21(5): S36-S36.
- [5] Macdonald K N, Ivison S, Hippen K L, et al. Cryopreservation timing is a critical process parameter in a thymic regulatory T-cell therapy manufacturing protocol. *Cytotherapy*, 2019, 21(12): 1216-1233.
- [6] Eaker S, Armant M, Brandwein H, et al. Concise review: guidance in developing commercializable autologous/patient-specific cell therapy manufacturing. *Stem Cells Translational Medicine*,2013, 2(11): 871-883.

Analysis on the Development Trend of CMO/CDMOS Industry in Global Cell Therapy

MAO Kai-yun ZHAO Ruo-chun WANG Yue FAN Yue-lei JIANG Hong-bo

(Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract Objective: Based on the analysis of the current situation and major enterprises of CMO/CDMOS industry in the world, this paper reveals the quality assessment problems existing in the development of CMO/CDMOS industry, and puts forward relevant suggestions for quality assessment. Methods: quantitative analysis and comparative analysis were used to reveal the development status of Immunotherapy and stem cell therapy products and CMO/CDMOS industry. Results: With the development of cell therapy industry, more and more institutions show their interest in cell therapy CMOS / cdmos industry, which is involved by means of creation, acquisition and investment. At present, 48 companies have been identified to provide contract cell or gene therapy manufacturing services. Conclusion: The development of cell therapy industry has led to the prosperity of CMO/CDMOS contract manufacturing agreement. In view of the particularity and complexity of cell therapy, it is also full of challenges to the quality assessment of cell therapy.

Key words Cell therapy Cell manufacture CMO CDMO