

L.E.K.

专题报告

基因治疗的竞争格局和商业启示



目录

摘要	2
基因治疗的背景和市场格局	3
竞争日益加剧的基因治疗市场	5
可治愈性疾病的患者动态	7
基因治疗市场机会的典型模式	
典型模式1: 流行率驱动的竞争性机会	9
案例分析: 血友病A	10
典型模式2: 发病率驱动的竞争性机会	11
案例分析: 脊髓性肌萎缩 (SMA)	12
典型模式3: 流行率驱动的非竞争性机会	13
案例分析: 脑性肾上腺脑白质营养不良 (ALD) ...	13
典型模式4: 发病率驱动的非竞争性机会	14
案例分析: 肌小管病变 (MM)	15
对基因治疗公司的启示	16
尾注	17
致谢	18
关于作者	18

关于L.E.K.

L.E.K.是全球领先的战略咨询公司，致力于运用深厚的行业经验和缜密的分析协助商业领袖作出更具实效的决策、持续提升业绩并创造更大的股东价值。我们为众多行业领先的企业提供战略咨询服务—包括大型跨国企业、政府机构、私募股权基金以及新兴的创业企业等。L.E.K.创立于1983年，目前共拥有1,600多名专业咨询顾问，遍布美洲、亚太地区以及欧洲。L.E.K.于1998年进入中国开展业务，专注于为客户提供深入的市场洞见及有效的战略工具，帮助他们在复杂的中国商业环境中增加收益，取得成功。

欲了解更多信息，请访问www.lek.com。

摘要

经过25年的投资，基因治疗药物的商业化进程已经发展到一个关键节点。4种基因疗法已经在美国和欧洲上市，生物制药公司也在美国食品药品监督管理局（FDA）和欧洲药品管理局（EMA）的监督下持续跟进，140多个针对非肿瘤适应症的基因治疗产品正在临床开发中，这些药物在许多情况下仅单次用药就可能产生治愈性疗效，造福广大患者。

随着基因治疗的逐渐成熟，生物制药企业必须制定相关策略，优化自身能力，帮助改善患者的健康状况，同时抓住更多商业机遇。影响基因治疗产品商业化的两个关键维度包括：竞争水平和患者的流行病学。根据这两个维度，我们可以将基因治疗机会的典型模式细分为四种：

- **典型模式1：流行率驱动的竞争性机会；** 随着接受基因治疗的患者增加，可接受治疗的目标患者随之减少，因此产品的快速上市非常关键
- **典型模式2：发病率驱动的竞争性机会；** 由于患者死亡率高，患病人群通常相对较少，因此重点应该放在发病人群的治疗上

- **典型模式3：流行率驱动的非竞争性机会；** 通常因为治疗难度大或者未满足的需求较小而存在大量未接受治疗的患者
- **典型模式4：发病率驱动的非竞争性机会；** 发病率与流行率相比相对较大，市场中的竞争者少

根据基因治疗管线产品所属的典型模式，生物制药公司必须在竞争激烈的市场中改进市场定位，应该考量的因素包括：患者亚群的未满足需求、产品能够满足哪些治疗目标、创新定价模型、灵活的商业基础设施、在治疗基础之上提供增值服务、进行能够证明产品价值的研究（例如：卫生经济学和临床实效研究，头对头的比较）等。此外，根据市场进入的时机，每个基因治疗公司都必须对他们的市场定位进行评估，制定解决方案，从而让患者和公司利益相关者都能通过这些基因治疗产品获利。

在本报告中，L.E.K.集中探讨了基因治疗的非肿瘤市场，总结出生物制药公司在面对基因治疗市场竞争时应该关注的制胜因素和战略考量，从而帮助他们更好地进行市场定位，为患者带来福利并创造价值。

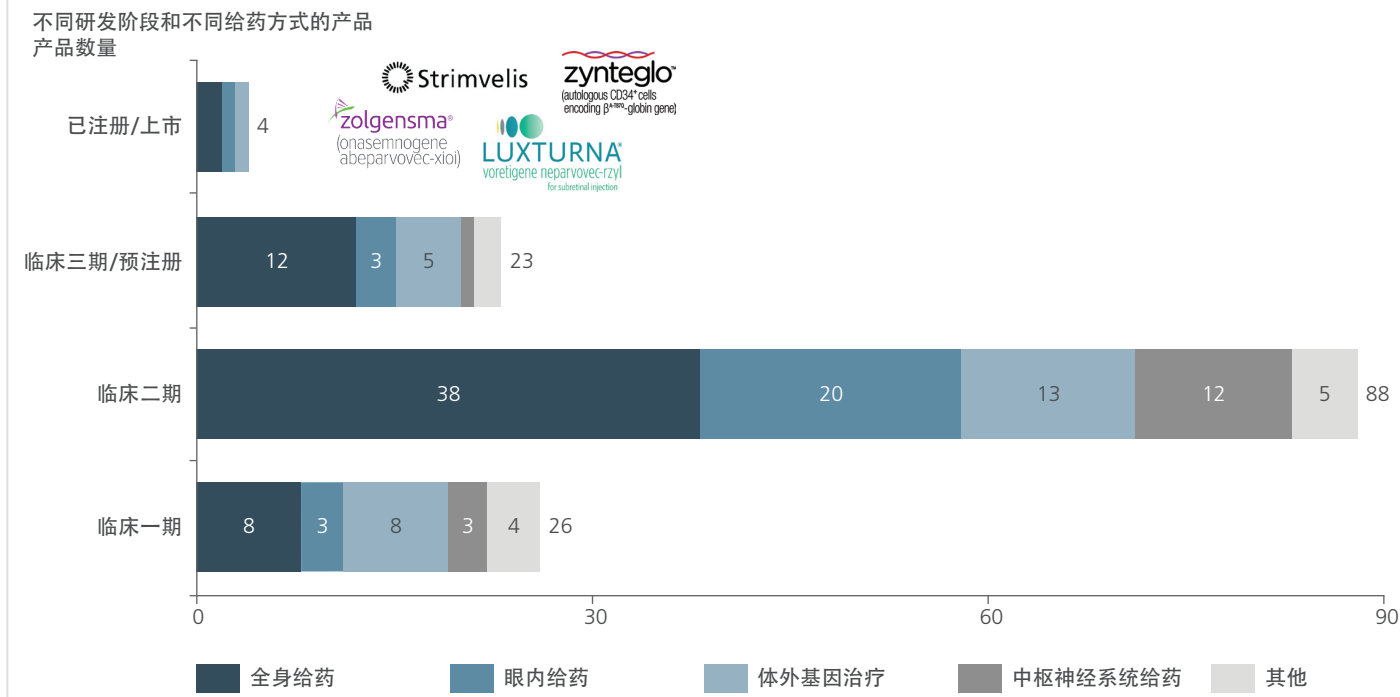
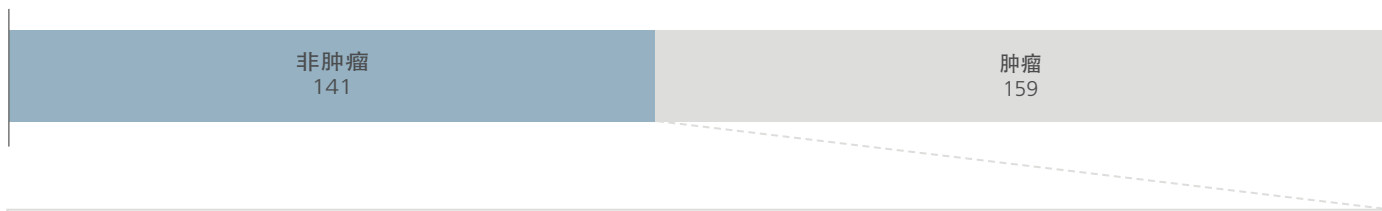
基因治疗的背景和市场格局

基因治疗的发展历程始于1990年9月14日，当时的一项临床试验开始治疗第一个腺苷脱氨酶缺乏性重度联合免疫缺陷症（ADA-SCID）患者。在中国，基因治疗药物今又生（Gendicine）于2004年获得国家食品药品监督管理局的批准上市，成为世界上首个获批上市的商业基因治疗产品。2005年，溶瘤病毒

产品安柯瑞（Oncorine）也在中国获批上市。目前，已有300个基因治疗产品已经上市或正在FDA和EMA的监管下进行开发，这些基因治疗产品都涉及持续的编码蛋白质的DNA转移，并利用了多种体内和体外技术（图1）¹。显然，越来越多的基因治疗产品正在准备上市，基因治疗药物将与小分子药物和其他生物制

图1
在研的基因治疗产品

肿瘤和非肿瘤领域的基因治疗产品（2020年3月）
产品数量



注释：美国食品药品监督管理局（FDA）和欧洲药品管理局（EMA）最新公布的临床 I 期产品和上市产品；另外还有11个非肿瘤和114个肿瘤基因治疗产品正在其他地区进行研发

资料来源：L.E.K.研究；L.E.K.对Informa Pharmaprojects的分析

剂一样，成为治疗性产品的一部分。根据罕见病药物的成功概率，我们对目前基因治疗产品管线进行了分析，预计未来5年内可能会有20种产品获批。麻省理工学院最近的一份报告也预计未来5年中可能会有10至20种基因治疗产品上市。²基因治疗产品的批准流程可能会逐渐加快，FDA前局长Scott Gottlieb预测到2025年，每年都会有10至20种基因治疗产品获批。³

在300多个已经上市或在研的基因治疗产品中，大约有100多个是针对非肿瘤适应症的，这些产品可直接为患者提供缺失或缺陷基因副本（例如：RPE65、SMN1、HBB、F8），其中Spark公司（已被罗氏收购）的Luxturna和诺华的Zolgensma都是最先上市的重要产品。这些产品通常通过直接替换、替代或补充缺陷基因来治疗罕见疾病。早期的临床结果显示，包括上文提到的两种产品在内的许多基因治疗产品都能够为患者的生活带来极大且持续的改变。产品的销量也展现出增长潜力，Zolgensma在2019年第三季度的销售额超过1.5亿美元⁴，2019年第四季度达到1.8亿美元⁵，2020年第一季度达到1.7亿美元⁶；Luxturna目前的年销售额超过1亿美元。

除了这100多种一对一地功能性基因增强产品以外，大约还有40个在研的非肿瘤基因治疗产品是通过外源基因来完成某种形式的基因扩展。¹这些疗法包括VY-AADC⁷和ADVM-022⁸。VY-AADC能够提供芳香族L-氨基酸脱羧酶的编码基因，促使帕金森患者大脑壳核中产生多巴胺；ADVM-022是一种编码阿柏西普的腺相关病毒载体，能够治疗湿性年龄相关性黄斑变性。

尽管作用机制不尽相同，但各种基因治疗的商业吸引力非常大，众多大型生物制药公司纷纷加入竞争。前景被看好的基因治疗产品已经吸引了这些公司的目光，很多公司已经开始通过收购（例如：诺华收购AveXis⁹；罗氏收购Spark¹⁰；安斯泰来同意收购Audentes¹¹）（图2）和其他合作（例如：辉瑞与Bamboo、¹²Sangamo¹³和Spark达成了基因治疗协议；¹⁴罗氏与Sarepta达成了合作协议¹⁵）对基因治疗进行大举投资。

随着有关基因治疗产品疗效的临床数据持续输出，L.E.K.预计这一趋势将继续发展，生物制药企业未来还会建立更多合作伙伴关系，进行更多收购活动。L.E.K.在其《再生医学》专题报告中对该领域在亚太地区的机遇和挑战也进行了分析和研究。

图2
最近生物制药公司的基因治疗交易和价值

生物制药公司/交易对象	价值	年份
罗氏/Spark	\$48亿	2019
安斯泰来/Audentes	\$30亿	2019
罗氏/Sarepta	\$29亿	2019
诺华/AveXis	\$87亿	2018
辉瑞/Sangamo	\$5亿	2017
辉瑞/Bamboo	\$6亿	2016
辉瑞/Spark (Hem B)	\$3亿	2014

资料来源：L.E.K.研究与分析

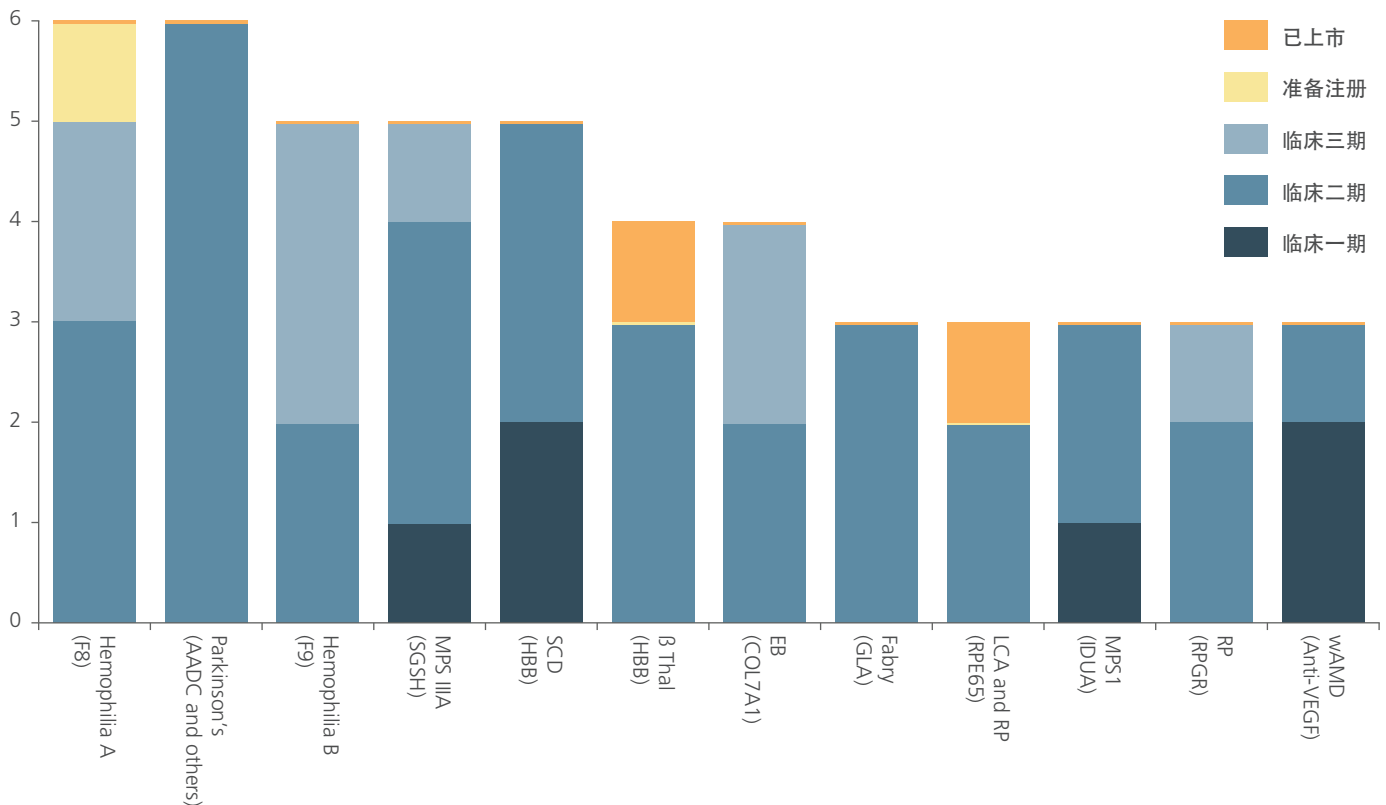
竞争日益加剧的基因治疗市场

许多基因治疗针对的适应症已经有其他被批准的疾病修正治疗方式以及丰富的产品管线。新的基因治疗产品必须与现有的小分子药物、基于蛋白质的治疗方式、不同的管线产品以及其他高度相似的基因治疗产品共同竞争。目前有54种基因治疗产品高度集中在13种相关的适应症中（图3），另外还有更多已经上市或在研的非基因治疗产品也是针对这些适应症的。这些适应症主要是血液、代谢或眼科相关的疾病（这些疾病领域中存在一些利于治疗药物开发的因素）。

例如：血友病A和血友病B市场都属于典型的竞争激烈的市场。这两种血友病都是由于缺乏凝血因子而引起的，具有多种治疗方案，其中包括多种替代创新疗法（图4）。这两种适应症一直以来都是通过凝血因子替代来进行治疗，非基因治疗产品的竞争力非常强，特别是在血友病A领域，重磅产品包括罗氏的Hemlibra,¹⁶ Alnylam的临床后期产品Fitusiran¹⁷等。面对当前激烈的竞争环境以及不断出现的富有竞争力的新进入者，拜玛林、Spark以及其他在基因治疗方面领先的生物制药公司必须思考如何才能实现最佳定位。

图3
基因治疗竞争市场

不同研发阶段的基因治疗产品所针对的适应症（2020年3月）
产品数量



注释：获批的或临床试验阶段的基因替代疗法（按适应症）；仅包括有三种产品及以上的适应症；缩写包括 MPS（黏多糖病）、SCD（镰状细胞病）、β Thal（β地中海贫血）、EB（先天性表皮松解症）、LCA（先天性黑蒙症）、RP（色素性视网膜炎）以及wAMD（湿性年龄相关性黄斑变性）

资料来源：L.E.K.研究；L.E.K.对Informa Pharmaprojects的分析

当然也有竞争较少的市场，特别是在以往的治疗手段通常无效的眼科市场。一些常见的基因突变确实有较多的公司参与对应疗法的开发。而对于一些不常见的病症，目前就只有一两种疗法能够治疗。

基因治疗公司必须根据市场的竞争水平来优化自身商业战略。在竞争激烈的市场，某些情况下公司可

能需要更快地推出产品，还有一些情况下可能需要研发更有效的治疗药物，这意味着公司必须准确把握产品市场定位。其他与定价、市场准入、患者参与等方面相关的决策也将会受到影响，公司必须根据不同的情况分别加以考量。

图4
与基因治疗竞争的其他疗法

	适应症	来自非基因治疗产品的竞争 (标准疗法和新兴疗法)
高度竞争性	血友病A	• 凝血因子VIII的替代治疗、双特异性抗体Hemlibra以及其他疗法
	镰状细胞病	• 标准疗法包括罗沙司他（改良的红细胞生成刺激剂）Oxbryta、输血、骨髓移植和红细胞生成刺激剂
竞争性	帕金森氏病	• 标准疗法包括左旋多巴、多巴胺激动剂和脑深部电刺激
	湿性年龄相关性黄斑变性（wAMD）	• VEGF抑制剂，光动力疗法、激光手术 • 几种干细胞疗法正在研发中
	血友病B	• 凝血因子IX替代疗法
	法布莱病	• Fabrazyme
	粘多糖病 I 型	• Aldurazyme和造血干细胞移植
非竞争性	β-地中海贫血	• Deferiprone和deferiasirox (铁螯合剂)
	杜氏肌营养不良	• Exondys 51 (反义RNA)、Translarna (蛋白质修复治疗), Emfalza (糖皮质激素受体激动剂)
	先天性表皮松解症	• 皮肤移植和治疗疼痛、瘙痒和感染的药物
	雷伯氏先天性黑内障/色素性视网膜炎	• 只有一种获批的基因治疗产品 (voretigene neparovec)
	粘多糖病 IIIA型	• 目前没有获批的疗法

注释：具有非基因治疗产品竞争的竞争性生物制药典型模式的示例，部分基因治疗药物在研或已获批
资料来源：L.E.K.研究与分析

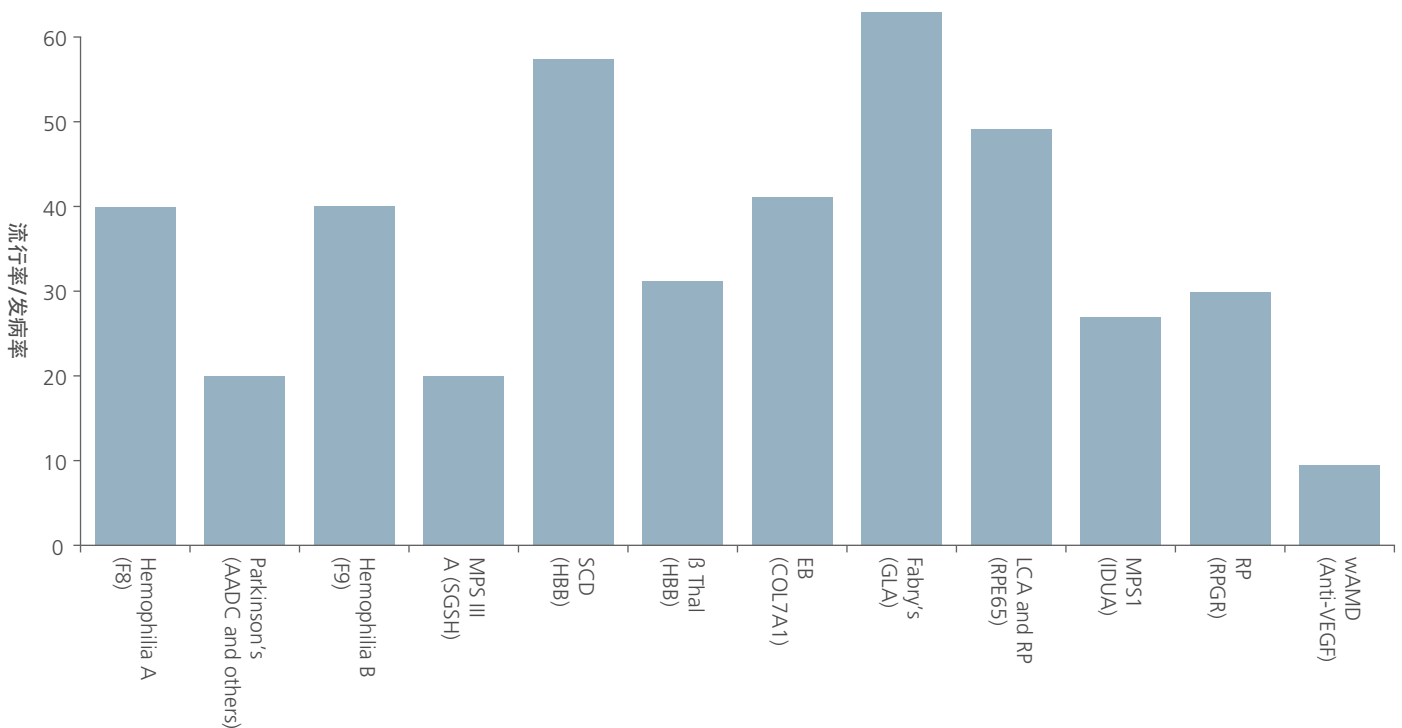
可治愈性疾病的患者动态

在非肿瘤领域，基因治疗药物能够治疗很多不同的疾病，其中最主要的是种系单基因遗传病。这些基因治疗药物所针对的遗传病通常会造成大量发病或死亡。但是，很多这些基因突变通常与生命体兼容，使得患病人群具有一定的生存能力。造成患者早期夭折的基因突变疾病（例如：I型脊髓性肌萎缩症）相对罕见，因为导致该疾病的突变会随着该人群的死亡而被淘汰。

从商业化的角度来看，这意味着在单基因遗传病中，有治疗需求的患病人群要远大于发病人群（图5）。患病人群指的是已经患有某一疾病的人口，他们通常需要治疗来减轻病症。发病人群指的是新发生的病例，不管是在脊髓性肌萎缩症（SMA）、肌小管病变（MM）、腺苷脱氨酶缺乏性重度联合免疫缺陷症（ADA-SCID）中，还是在其他更复杂的多基因遗传病中都存在发病人群，只不过这些疾病更为罕

图5
基因治疗产品竞争激烈的适应症中的患者特征

基因治疗产品所针对的适应症（基因）



注释：基因治疗产品所针对的适应症的流行率除以发病率的结果能够帮助预估患病群体和新发群体的大小；合理假设产品上市后拥有10年的独占期，几乎所有的竞争适应症都将主要受益产品上市后存活的患者；缩写包括MPS（黏多糖病）、SCD（镰状细胞病）、B Thal（β-地中海贫血）、EB（大疱性表皮松解症）、LCA（先天性黑蒙症）、RP（色素性视网膜炎）和wAMD（湿性年龄相关性黄斑变性）37-42

资料来源：L.E.K.研究与分析

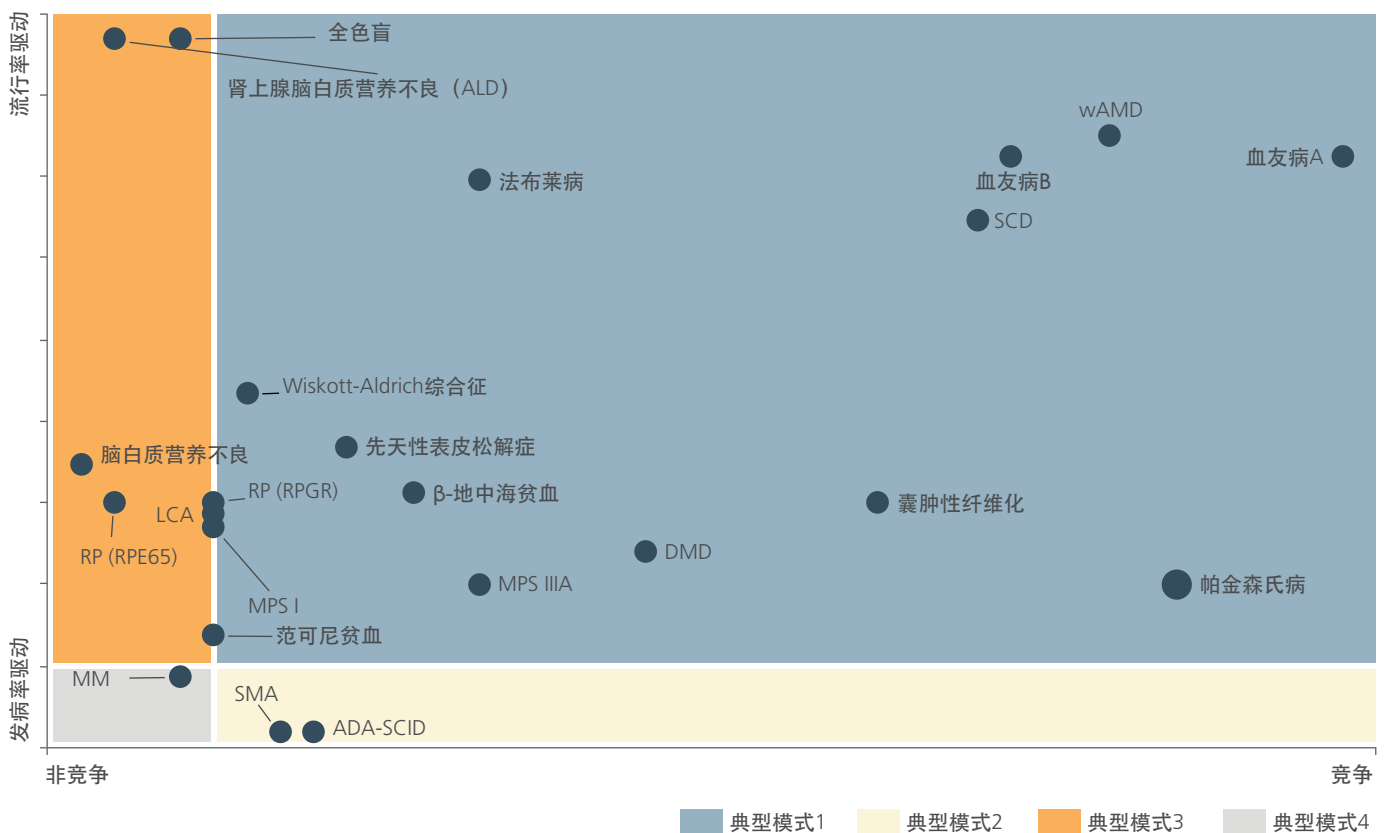
见。发病人群带来的机会往往也伴随一定的挑战，例如：需要推动早期诊断，应该采取相比于针对患病人群不同的方式抓住这些机会。

目前对于疾病领域的市场机会是以患病人群为主还是以发病人群为主并没有明确界定，但我们认为，患病人群是发病人群的10倍以上的疾病就可以被划分为“以患病人群为主”；低于10倍的则被划分为“以发病人群为主”（图6）。这一假设是基于一个事实：合理估计一种新药物拥有10年的市场独

占期；对于任何疾病来说，那些超过10年都没有有效疗法治疗的患者，会是未来最先受到关注的。

结合基因治疗的市场竞争动态与患病/发病人群这两个维度，我们可以得出四个基因治疗产品的竞争机会典型模式，每一种典型模式都代表不同的商业需求（图6）。了解基因治疗产品在这两个坐标轴上的位置非常重要，药企能够据此制定理想的商业策略。

图6
市场竞争以及部分基因治疗市场中的患者特征



注释：部分基因治疗产品，包括所有竞争适应症（按竞争水平和患病/发病人群划分）；缩写包括MPS（黏多糖病）、SCD（镰状细胞病）、DMD（杜氏肌营养不良）、LCA（先天性黑蒙症）、RP（色素性视网膜炎）、wAMD（湿性年龄相关性黄斑变性）、SMA（脊髓性肌萎缩症）、MM（肌小管病变）和SCID（重症综合性免疫缺陷）

资料来源：L.E.K.研究与分析

基因治疗市场机会的典型模式

典型模式1：流行率驱动的竞争机会

大部分基因治疗产品针对的是患病人群数量大、目标人群是发病人群10倍以上的适应症。大量的患者群体能够带来更多的商业机会。在这类适应症中，10年内未得到有效帮助的患者数量要超过发病人数，L.E.K.将其定义为“流行率驱动”（图6）。大量的患者为日益激烈的竞争创造了更大的市场空间，可能会出现更多针对性的治疗产品。同时，这些适应症中的患者将迅速消耗，商业成功更依赖于短期市场机会。



在流行率驱动的竞争机会典型模式中，竞争程度高的领域可能会出现胜者为王的局面。率先进入市场的治愈性疗法，或者紧随其后的疗效差异化程度高

的疗法可能会出现竞争，这些领先的产品都会去争夺不断缩小的患者群体（图7）。在这些竞争市场中，时机和初始优势非常重要，因为基因治疗只需要单次注射就可能起到治愈的效果，患病人数会迅速减少。如果某种产品并非第一个上市，或是在竞争对手上市后的一到两年之内才推出，那么市场中的大部分机会都会在该产品上市前就被已上市的产品抢占。因此，率先上市基因治疗产品的生物制药企业将会拥有很大的潜在优势。

首个产品上市后，患病群体可能会大幅减少，因此药企在快速跟进或者推出二代产品时必须对剩余市场进行评估，以确定该市场是否值得进入。后来者还需要对于自己的基因治疗药物进行评估，以确定是否能够提供差异化产品，从而保证成功上市；还可以考

图7

典型模式1：流行率驱动的竞争机会

市场特征	大量患者将受益于治愈性疗法，患者群体迅速缩小，生物制药企业都希望成为第一个上市产品的公司	
预期收入曲线	初期收入潜力大，但长期收入潜力相对有限	
适应症示例	血友病A	
成功因素示例		
	研发	第一个上市或者在第一个产品上市后的一到两年内上市至关重要
	患者服务和医学	识别患者，提高产品的使用率，为患者带来最大的利益的同时抢占竞争先机，从而实现商业成功
	运营	面向大量患者群体上市需要充足的供应
关键战略考量		
	首个上市的产品	还未触及哪些关键的患者亚群？还可以开发哪些生命周期管理机会，更好地服务于未触及的患者群体？
	迅速跟进的产品	迅速跟进的产品如何与首个上市的产品进行差异化（例如：其他的定价模式、新的亚患者群体、剂量调整机会）？
	二代产品	未得到治疗的患者减少，发病人群是否足以支撑市场中的其他产品？



资料来源：L.E.K.研究与分析

虑治疗首个上市产品没有触及的患者亚群，不管是从定价还是从创新支付的角度而言，这都有可能是一个商业创新因素。

在以患病人群为主且竞争激烈的疾病领域中，药企必须采取相应的战略措施。在竞争激烈的适应症中，生物制药公司必须迅速认识到他们在市场中的角色，并进行适当的战略规划。

案例分析：血友病A

血友病A是一个流行率主导的竞争性的适应症，市场中有几个典型公司正在基因治疗领域展开竞争。所有竞争者都面临一些关键的战略决策，这些决策关乎基因治疗产品的开发和商业化。

目前最先进的治疗血友病A的基因治疗候选产品是拜玛林的Valrox，虽然FDA此前在完整答复函中将Valrox的上市推迟了两年¹⁸（图8）。尽管如此，Valrox仍然是最有可能第一个上市的产品，该产品将惠及广大患者，并在竞争者上市前就获得稳固的市场地位。为了迅速触及和治疗患者，拜玛林必须消除各方的疑虑，包括向FDA提供有关产品的长期疗效的研究数据。此外，拜玛林还需要考虑到Valrox的生命周期管理（可能针对最初不符合资格的患者），以最大化资产生产率。随着最易识别的或病重的患者得到治疗，药企可能需要制定其他策略来继续发现和帮助有需求的患者。

紧随拜玛林之后的还有一些其他公司的重要产品，公司对这些产品都有其独特考量。罗氏的Spark

图8
典型模式1案例分析：治疗血友病A的基因治疗产品（临床阶段）



注释：有5个竞争者正在对6种治疗血友病A的产品进行研发，研发进展和已产出的临床数据各有不同；按照预计的上市时间进行的分类可能会因为临床试验结果、公司的战略决策或者其他原因而发生变化

资料来源：公司官网和新闻；ClinicalTrials.gov；L.E.K.研究与分析

的领先产品SPK-8011正在进行关键性临床试验。¹⁹ 辉瑞和Sangamo合作开发的SB-525也已经有可靠的数据输出。²⁰ 这些公司都在迅速跟进，他们的考量与拜玛林不同，他们必须积极寻找自己在治疗范式中的具体定位，必须对剩余的未满足的需求（例如：疗效持续时间更长）以及未得到治疗的人群进行评估，尤其是每个患者亚群的规模、严重程度以及中和抗体状态。这些快速跟随的公司需要了解他们自己的产品如何与首推产品区分开来，以便为患者提供足够的价值，使患者选择替代疗法。

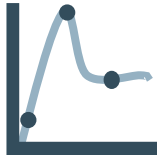


除了这些领先的竞争者以外，还有两个临床试验阶段的产品：拜尔/ Ultragenyx的DTX-201²¹和武田制药的TAK-754²²。这些都代表了有潜在前景的具备早期安全性和有效性数据的第二代产品。血友病A

的大部分市场已经被先行者和快速追随者抢占，这些第二代产品只能瞄准少数新发病患者。第二代疗法必须要足够差异化，才能提高使用率。

典型模式2：发病率驱动的竞争性机会

“发病率驱动”指的是患病人群较小、市场机会依赖于新发病人群（图9）。由于患病人群小，竞争可能会受到限制，竞争机会主要来源于发病人群。市场空间只能容纳一定数量的产品，如果市场中已经存在类似的基因治疗产品或者其他类型的药物，新进入者可能很难立足。在由发病率驱动的竞争机会中，开发基因治疗药物的公司必须注重药物的有效性、安全性和长期疗效，才能为不断更新的患者提供最好的治疗。

图9
典型模式2：发病率驱动的竞争性机会

市场特征	发病人群相对较大，患病人群较小，市场机会不断补充，产品侧重新发病人群		
预期收入曲线	初期收入较少，但随之而来的是更稳定的收入		
适应症示例	脊髓性肌萎缩症（SMA）I型为主		
成功因素示例			
	研发	一种适应症市场中难以容纳多种治疗产品，疗效对于差异化至关重要	
	患者服务和医学	由于治疗窗口有限，迅速识别患者和加速产品的使用将至关重要	
	商业化	创新支付模式/收入来源以实现可持续的长期的商业成功	
关键战略考量			
	差异化	应采取哪些策略来使管线产品和现有产品实现差异化（例如：疗效的持久性、有效性或安全性）	
	患者触及	触及和治疗患者的速度有多快？还未触及的亚患者群体有哪些？还可以开发哪些生命周期管理机会，以更好地服务未触及的患者群体？	

资料来源：L.E.K.研究与分析

在新发病人群中，产品是否是第一个上市对于基因治疗公司而言可能并不是关键，因为不管什么时候上市，最好的产品总能获得可观的市场份额。开发基因治疗产品的药企应该更注重产品的差异化，并保证产品领先于其他同类产品，从而让患者能够得到最好的治疗，研发的公司也能够赢得医生和支付方的支持。

除了优化产品本身，如何识别和触及患者也非常重要，因为发病率驱动的适应症的死亡率通常都很高，这可能会对治疗窗口产生限制。患者、医务人员、医院和倡导团体的教育也十分关键，能够有效促进产品的尽快使用，让尽可能多的患者受益。

在发病率驱动的适应症中，许多患者群体都太小，不足以支撑多个竞争者。而生物制药企业应该只有在确信自己的跟随性产品能够实现差异化并且足以取代之前上市的产品的前提下才能进行进一步的研发（图9）。基因治疗公司会发现，首个产品上市之后推出的产品以及后续的第二代产品要进入这一市场很难，尽管发病人群在不断补充市场机会。属于这种情况的公司必须对产品格局的变化加以考量，并确定是否存在市场机会。后续推出的产品必须在疗效、所针对的患者亚群或价格优势方面与已经上市的产品有一定的区别。

案例分析：脊髓性肌萎缩症（SMA）

符合发病率驱动的竞争性机会典型模式的适应症很少，其中脊髓型肌萎缩症（SMA）市场能够提供一些启示。诺华此前推出了针对脊髓性肌萎缩症（SMA）的产品Zolgensma，我们可以通过这一案例来了解如何在以发病率驱动的竞争性市场中进行基因治疗产品的开发和上市。

脊髓型肌萎缩症（SMA）的成因是SMN1基因丢失或突变，严重程度通常由SMN2基因拷贝数决

定。SMA患者都面临重大挑战，未得到治疗的I型患者最严重，通常2岁之前就会夭折，II型和III型患者的死亡率也非常高，还会同期患有运动功能相关的并发症。美国每年只有400名患者发病，竞争空间似乎非常有限，但价格却足够高到允许多个竞争者存在。

2016年，首个疾病修正疗法Spinraza²³正式上市，该产品在当时是减缓病情发展的唯一药物选择，一经推出便迅速获得可观的市场份额。基因治疗药物Zolgensma上市后面临着许多商业挑战：首先，Zolgensma必须在上市之初取代Spinraza。区别于Spinraza这一终身治疗药物，Zolgensma能够通过单次用药为患者带来长期疗效，甚至治愈患者。

Zolgensma的长期疗效的确能够让其使用率上升，但这也代表它只能通过一次性治疗收回全部价值，而不是通过终身治疗获得长期价值。因此，Zolgensma的首期支付价格要比Spinraza贵很多，它的市场价格是210万美元，而Spinraza在第一年的市场价格是75万美元。从长远来看，Zolgensma的一次性给药和首期支付成本尽管可能更具成本效益，但还是可能会给医保报销带来障碍。²⁴

为了提供更多的选择，诺华对Zolgensma进行了其他保险计划的安排，包括风险分担和以及5年左右的分期付款计划。²⁵综合来看，这些商业创新可能会让药物的使用率上升，从而帮助减轻支付方的负担。

Zolgensma已经成功进入SMA市场，诺华公司2019年的销售额超过3.6亿美元⁵，并准备在2020年继续深入目标市场。Zolgensma能够获得成功的原因可能包括：产品的差异化、合理的定价机制以及诺华基于SMA患者和市场竞争分析所做出的其他战略选择。

任何迅速跟进的或第二代基因治疗产品都必须将Zolgensma、Spinraza甚至Risdiplam纳入考量范围。²⁶在这样一个拥挤的市场，药企必须清楚市场是

否还能容纳更多的基因治疗竞争者，并且思考怎样的差异化产品才能在上市后实现商业成功。在推出基因治疗产品前，药企可能还需要对患者亚群和新的定价模式进行探索。

典型模式3：流行率驱动的非竞争性机会

流行率驱动的非竞争性机会典型模式体现的是另一种动态情况（图10）。虽然患病群体比发病群体大得多，但在这些适应症市场中，竞争者较少，基因治疗产品有更好的市场机会。竞争少可能是由于患者的绝对数量少，或者非基因治疗药物在疗效或给药等方面存在挑战。患病率比发病率高，这说明患者的病症可能不那么严重，且可以通过目前的标准治疗很好地进行管理。

该典型模式中首先进入市场的基因治疗产品的竞争对手可能会更少，因此识别患者往往比与其他



产品竞争更重要。由于这类患者可能数量很少，或者不太需要立即治疗，药企要想识别目标患者，就必须重视患者触及以及与倡导团体的合作。另外，如果病人的症状较轻，支付方支付昂贵费用的意愿可能会很低，因此药企还需考虑如何定价。总结来说，在流行率驱动的非竞争性市场，创新定价和患者触及是基因治疗公司针对率先上市的基因治疗产品应该考量的首要因素。

药企在推出快速跟进的和第二代产品时必须考虑是否能找到足够数量的罕见患者以及市场格局是否允许多个竞争者的进入。其他重要的考量因素还包括产品的差异化和积极的患者触及。

案例分析：脑性肾上腺脑白质营养不良（ALD）

基因治疗市场仍处于新兴阶段，流行率驱动的非竞争性市场案例很少。其中一个具有启示意义的案例

图10
典型模式3：流行率驱动的非竞争性机会

市场特征	患病人群大小合理，竞争较少，特别是难以治疗的疾病	
预期收入曲线	初期收入潜力较大，长期收入潜力较为有限	
适应症示例	肾上腺脑白质营养不良（ALD），一种罕见的神经退行性疾病	
成功因素示例		
	研发	患者群体可能较小，产品第一个上市至关重要
	患者服务和医学	在倡导团体的支持下识别患者，提高产品的使用率，为患者带来最大的利益
	商业化	创新支付模式以实现可持续的长期的商业成功
关键战略考量		
	患者触及	触及病人的速度有多快？还未触及的亚患者群体有哪些？可以开发哪些生命周期管理机会，以更好地服务未触及的患者群体？
	定价	需要哪些定价创新来增加商业可行性？



资料来源：L.E.K.研究与分析

是脑性肾上腺脑白质营养不良（ALD），一种罕见的儿童X连锁神经退行性遗传病。蓝鸟生物的Lenti-D是唯一一个针对该适应症的基因治疗候选产品，其他非基因治疗产品的研发都还仅限于早期实验，Lenti-D可能会是第一个上市的该类产品，预计将于2021-2022年左右获批。蓝鸟生物在推进该产品上市的过程中必须考虑多个因素：由于患者数量少，且难以识别，公司必须制定针对性的上市策略；利益相关者的触及非常重要，尤其是要对患者和护理人员进行教育，普及有关肾上腺脑白质营养不良（ALD）的疾病知识，提供相关治疗选择的信息；蓝鸟生物的患者倡导团体也将是推动产品渗透的一个重要因素。²⁷

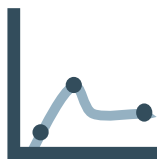


该产品只需单次用药就可能产生治愈性的疗效，蓝鸟生物表示其在定价和医保方面存在一些挑战。²⁸目前公司正在考虑采取以价值为基础的定价方式，也

可能采取开创性的风险分担模式。目前正在考虑的几种方法包括最长可达5年的分期付款，并且可能只有在治疗有效的情况下才需要付款。产品的最终价格尚未确定，蓝鸟生物将对诸多因素加以评估，从而为所有利益相关者优化产品价值。

典型模式4：发病率驱动的非竞争性机会

最后一种市场机会是发病率驱动的非竞争性机会（图11）。这些疾病的死亡率可能很高，因此患病人群相对发病人群而言较少，限制了潜在的市场机会。许多生物制药企业可能不会考虑在这些领域寻求机会，而那些正在考虑推出相关产品的公司则必须对以下几个因素进行考量：首先，抢先上市可能比产品本身的成功更重要，因为较大的发病人群会不断地对市场机会进行补充，即使是后上市的产品也能获得一

图11
典型模式4：发病率驱动的非竞争性机会

市场特征	患病人群较小，发病人群的需求大		
预期收入曲线	初期收入潜力较小，随之而来的是更稳定的收入		
适应症示例	肌小管病变（MM），一种X连锁神经肌肉障碍		
成功因素示例			
	研发	差异化的疗效能够让产品区别于现有产品，并对新进入者形成阻碍	
	患者服务和医学	可治疗的患者群体将会减少，迅速的患者识别和治疗将十分重要	
	商业化	可能需要创新支付模式来抵消高治疗费用带来的潜在挑战	
关键战略考量			
	患者触及	未触及的亚患者群体有哪些？可以开发哪些生命周期管理机会，以更好地服务未触及的患者群体？	
	定价	需要哪些定价创新来增加商业可行性？	

资料来源：L.E.K.研究与分析

定的市场份额；其次，未得到治疗的人群寿命有限，药企必须快速识别患者；基因治疗产品能够挽救患者的生命，价格可能会非常高，药企需要进行定价创新（基因治疗产品可能是唯一的最有效的治疗药物，因此可能会存在溢价）。与该领域相关的基因治疗公司必须考虑的主要因素还包括差异化，这与疗效和如何触及患者相关。

案例分析：肌小管病变（MM）

属于此类型的案例较少，其中肌小管病变，一种X连锁神经肌肉障碍可作为典型案例。除了症状管理或呼吸机辅助以外，²⁹患者几乎没有其他治疗选择，只有一种基因治疗产品正在临床研发中。³⁰日本安斯泰来/Audentes的AT-132正在进行临床二期试验，如果临床试验获得成功，该药物将有可能成为第一个上市肌小管病变基因治疗产品。尽管肌小管病变市场中存在巨大的未满足的需求，但可能也只能容纳一个竞争者。基因治疗公司应该着重考虑如何迅速开始对

患者进行治疗，因为18个月大的肌小管病变患者的死亡率高达50%。另外，患者教育也十分重要，基因治疗公司应该增进患者对基因治疗产品的疗效的了解，从而提高药物上市后的使用率，同时吸引更多患者入组参与临床试验。

目前在该领域的研发管线中还没有表现突出的快速跟进的产品或第二代产品，如果出现，疗效的差异化将是一个关键的考量因素。其他公司可能需要在AT-132的疗效或患者亚群的治疗等方面有所改进。也就是说，其他公司都必须对AT-132上市后的市场定位以及市场是否能够容纳更多的竞争者加以考虑。

目前还没有治疗肌小管病变的疾病修正疗法，正在开发此类药物或相似药物的公司可能需要对药物的疗效、患者触及以及定价等关键因素进行考量。第一个针对该适应症的基因治疗产品上市后，其他跟进的公司必须对最新的标准治疗进行评估，因为一个小的或者大幅缩水的市场可能不足以提供一个有吸引力的切入点。

对基因治疗公司的启示

基因治疗市场仍然处于欠发达阶段，只有四种疗法获批，但这一市场在未来几年的快速增长趋势明显，基因治疗生物制药公司面临着为患者带来价值的巨大机遇。为了实现这一点，相关公司必须对基因治疗产品的所有研发阶段的战略因素加以考量，尤其要注重上市的时机和市场定位，以制定最佳的市场进入策略。本报告中提出的四个典型模式旨在为基因治疗公司提供一个有效框架，帮助公司了解自身在基因治疗市场竞争中的定位，报告还提供了结构化的方法来进行战略制定和商业规划。治愈性基因治疗药物的发展正处于一个关键阶段，基因治疗公司应该思考以下问题：

1. 您的公司属于哪种典型模式？
2. 您在该典型模式中的竞争定位是什么（例如：您的产品是第一个还是第二个上市，是否是疾病修正疗法）？
3. 成功的关键因素和必须克服的挑战是什么？
4. 为了克服这些关键挑战，您需要对研发、临床、商业化以及患者触及等方面进行哪些关键战略考量，还需要哪些解决方案（例如：创新定价和报销模式、针对性的患者触及、更加持久的药物疗效）？

定价是最为关键的挑战之一。在竞争状况的基础上，药企必须对定价进行考量，并根据与基因治疗制造商/支付方的谈判确定最终范围。

目前，基因治疗产品的定价仍然存在争议，争论点在于现有产品的价格是过高还是过低。企业可能需要为这些基因治疗产品制定新的定价策略，还可能需要借助第三方的分析来指导定价（例如：美国临床与经济评论研究所ICER），并考虑到产品的治愈性性质。前文提到Zolgensma的价格超过200万美元，这一价格是在ICER估算范围内的。^{24, 31}此外，Valrox的价格可能在200万美元到300万美元之间。³²与必须反复用药的非治愈性的产品相比，通过单次用药就能产生治愈性疗效的产品要更具优势。长远来看，基因治疗产品可能更省钱，但对于支付方而言，药物的首期支付费用仍然是一个不小的数目。

基因治疗的其他报销模式仍在探索之中。只要产品有效，支付费用就可以在较长的期限内报销。Spark和哈佛朝圣者健保针对眼科基因疗法Luxturna商讨出一种报销方式，即支付方根据患者在治疗30天、90天以及30个月后的改善情况进行支付。³³如果治疗效果不佳，Spark将为哈佛朝圣者健保退还部分付款。其他患者可能会寄希望于“未来”产品³⁴，即提前向药物研发公司支付少量保费，以支持产品的开发，产品获批后将通过保险覆盖以合理的价格出售给患者。公司甚至可能在患者触及项目中提供这些药物，诺华公司已将Zolgensma纳入其管理用药项目（MAP），此类项目旨在为产品尚未获批的国家的患者提供支持，³⁵诺华公司还计划向符合条件的患者免费提供100剂Zolgensma。³⁶然而，这样的项目也可能带来挑战：如何决定优先给哪些患者用药，是根据疾病严重程度，还是药物在患者所在国获批的时间，又或者是其他因素？要克服定价和医保方面的挑战，基因治疗公司和支付方必须创新，只有创新才能更好地进行定位，从而更加可持续地为患者提供基因治疗产品。

如果情况不是很复杂，公司还可以根据竞争来制定不同的策略。例如：如果一个生物制药公司认为它的产品效果比竞争对手的更持久，那么就可以采取按时间段报销的模式（如果合法的话），在这种模式下相对较低的首期价格就能带来优势。而对于更有效的产品，公司同样可以根据未来支持性护理成本进行风险分担协议的谈判。

对正在开发基因治疗产品的公司而言，根据每个目标市场的竞争水平和潜在患者的动态平衡准确地进行市场定位十分关键。基因治疗公司必须根据不同的情况有针对性地进行一系列考量，包括一直在强调的定价、产品的上市及上市顺序、生命周期管理等。尽管基因治疗市场即将经历诸多变化，但我们相信，基因治疗公司都能够不断地随之发展，解决基因治疗产品开发的具体问题，最终研发出创新药物，为更多以前无法治愈的患者提供治疗。

尾注

- [1] Pharmaprojects. (April 1, 2020). Citeline Informa. Retrieved from the Citeline Informa Pharma Intelligence website: <https://citeline.informa.com>.
- [2] Quinn, C., Young, C., Thomas, J., Trusheim, M. & Group, M. N. (2019). "Estimating the Clinical Pipeline of Cell and Gene Therapies and Their Potential Economic Impact on the US Healthcare System." *Value in Health*, 621-626.
- [3] Gottlieb, S. (Jan. 15, 2019). Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D.
- [4] Novartis. (Oct. 22, 2019). Media. Retrieved from the Novartis corporate website: <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/q3-2019-media-release-en.pdf>.
- [5] Novartis. (Jan. 29, 2020). Q4 2019 media release. Retrieved from the Novartis corporate website: <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/q4-2019-media-release-en.pdf>
- [6] Novartis. (April 28, 2020). Media. Retrieved from the Novartis corporate website: <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/q1-2020-media-release-en.pdf>.
- [7] Neurocrine Biosciences. (Jan. 21, 2020). Media. Retrieved from the Neurocrine corporate website: <https://www.neurocrine.com/pipeline/opicapone/parkinsons-disease/vy-aadc/>.
- [8] Adverum Biotechnologies. (Jan. 21, 2020). Science. Retrieved from the Adverum corporate website: <https://adverum.com/pipeline/#wet-AMD>.
- [9] Novartis. (April 9, 2018). Media Relations. Retrieved from the Novartis corporate website: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-enters-agreement-acquire-avexis-inc-usd-87-bn-transform-care-sma-and-expand-position-gene-therapy-and-neuroscience-leader>.
- [10] Roche. (Feb. 25, 2019). Media Relations. Retrieved from the Roche corporate website: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-02-25.htm>.
- [11] Astellas. (Dec. 3, 2019). Media Relations. Retrieved from the Astellas corporate website: <https://www.astellas.com/jp/en/news/21636>.
- [12] Pfizer. (Aug. 1, 2016). Media Relations. Retrieved from the Pfizer corporate website: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_aims_to_become_industry_leader_in_gene_therapy_with_acquisition_of_bamboo_therapeutics_inc.
- [13] Pfizer. (May 10, 2017). Media Relations. Retrieved from the Pfizer corporate website: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/sangamo_therapeutics_and_pfizer_announce_collaboration_for_hemophilia_a_gene_therapy.
- [14] Pfizer. (Nov. 7, 2017). Media. Retrieved from the Pfizer corporate website: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/spark_therapeutics_and_pfizer_amend_license_agreement_for_investigational_spk_9001_in_hemophilia_b.
- [15] Roche. (Dec. 23, 2019). Media. Retrieved from the Roche corporate website: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-12-23.htm>.
- [16] Roche. (Oct. 4, 2018). Media. Retrieved from the Roche corporate website: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2018-10-04c.htm>.
- [17] Alnylam. (Jan. 24, 2020). Pipeline. Retrieved from the Alnylam corporate website: <https://www.alnylam.com/alnylam-rnai-pipeline/>.
- [18] BioMarin. (August 19, 2020). Media. Retrieved from BioMarin corporate website: <https://investors.biopharm.com/2020-08-19-BioMarin-Receives-Complete-Response-Letter-CRL-from-FDA-for-Valoctocogene-Roxaparvovec-Gene-Therapy-for-Severe-Hemophilia-A>
- [19] Spark. (Jan. 21, 2020). Pipeline. Retrieved from the Spark corporate website: <https://sparktx.com/scientific-platform-programs/>.
- [20] Sangamo. (Dec. 7, 2019). Media. Retrieved from the Sangamo corporate website: <https://investor.sangamo.com/news-releases/news-release-details/sangamo-and-pfizer-announce-updated-phase-12-results-showing>.
- [21] ClinicalTrials.gov. (Jan. 7, 2020). Clinical Trials. Retrieved from ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03588299>.
- [22] Takeda. (Oct. 31, 2019). Media. Retrieved from the Takeda corporate website: https://www.takeda.com/siteassets/system/what-we-do/research-and-development-rd-in-takeda-our-pipeline/pipeline_en_2019_q2.pdf.
- [23] FDA. (Dec. 23, 2016). Access Data. Retrieved from the FDA website: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf.
- [24] ICER. (April 3, 2019). ICER Review. Retrieved from the ICER website: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2019/04/ICER_SMA_RAAG_040319.pdf.
- [25] Novartis. (May 24, 2019). Media. Retrieved from the Novartis corporate website: <https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-announces-innovative-zolgensma-gene-therapy-access-programs-us-payers-and-families>.
- [26] Roche. (Jan. 23, 2020). Media. Retrieved from the Roche corporate website: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-01-23.htm>.
- [27] Bluebird Bio. (Jan. 8, 2020). Media. Retrieved from the Bluebird Bio corporate website: <http://investor.bluebirdbio.com/static-files/942436fc-fc3a-4d9e-9429-7df393f6494c>.
- [28] Bluebird Bio. (Feb. 5, 2020). Patient Advocacy. Retrieved from the Bluebird Bio corporate website: <https://www.bluebirdbio.com/patients-and-advocacy/patient-advocacy>.
- [29] National Organization for Rare Disorders (NORD). (Jan. 30, 2020). X-Linked Myotubular Myopathy. Retrieved from the Rare Disease Database: <https://rarediseases.org/rare-diseases/x-linked-myotubular-myopathy/>.
- [30] Audentes. (Jan. 30, 2020). "Audentes is developing AT132 for the treatment of X-Linked Myotubular Myopathy." Retrieved from the Audentes corporate website: <https://www.audentes.com/x-linked-myotubular-myopathy/>.
- [31] ICER. (May 24, 2019). ICER Zolgensma Comments. Retrieved from the ICER website: https://icer-review.org/announcements/icer_comment_on_zolgensma_approval/.
- [32] Hopkins, J. (Jan. 16, 2020). "BioMarin Explores Pricing Experimental Gene Therapy at \$2 Million to \$3 Million." Retrieved from the Wall Street Journal website: <https://www.wsj.com/articles/biopharm-explores-pricing-experimental-gene-therapy-at-2-million-to-3-million-11579190318>.
- [33] Harvard Pilgrim. (Jan. 3, 2018). Harvard Pilgrim News Page. Retrieved from the Harvard Pilgrim corporate website: https://www.harvardpilgrim.org/public/news-detail?nt=HPH_News_C&nid=1471914707173.
- [34] Ferrante-Schepis, M. (Dec. 14, 2018). "Cure 'futures' offer a way to pay for million-dollar medicines." Retrieved from Statnews.com: <https://www.statnews.com/2018/12/14/cure-futures-offer-way-to-pay-for-million-dollar-medicines/>.
- [35] Novartis. (Jan. 28, 2020). Managed Access Program. Retrieved from the Novartis corporate website: <https://www.novartis.com/our-focus/healthcare-professionals/managed-access-programs>.

-
- [36] Novartis. (Dec. 19, 2019). AVXS-101 Managed Access Program. Retrieved from the Novartis corporate website: <https://www.novartis.com/news/avxs-101-managed-access-program>.
- [37] NORD. (March 12, 2020). Retinitis Pigmentosa. Retrieved from the Rare Disease Database: <https://rarediseases.org/rare-diseases/retinitis-pigmentosa/>.
- [38] NORD. (March 12, 2020). Mucopolysaccharidosis Type III. Retrieved from the Rare Disease Database: <https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidosis-type-iii/>.
- [39] Bader et al. (April 2003). "X-Linked Retinitis Pigmentosa: RPGR Mutations in Most Families With Definite X Linkage and Clustering of Mutations in a Short Sequence Stretch of Exon ORF15." Retrieved from Biochemistry and Molecular Biology: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2124197>.
- [40] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (March 2020). Hemophilia, Sickle Cell Disease and Muscular Dystrophy Data and Statistics. Retrieved from the CDC.
- [41] Genetics Home Reference, U.S. National Library of Medicine. (March 2020). Leber Congenital Amaurosis. Retrieved from the U.S. National Library of Medicine.
- [42] Conner et al. (Feb. 18, 2019). "An online survey on burden of illness among families with post-stem cell transplant mucopolysaccharidosis type I children in the United States." Retrieved from the Orphanet Journal of Rare Diseases: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378738/>.
- [43] L.E.K. Special Report (October 14, 2020). Regenerative Medicine Opportunities and Challenges in APAC: <https://www.lek.com/insights/sr/regenerative-medicine-opportunities-and-challenges-apac>.
-

致谢

感谢Thomas Pangia, Elizabeth Min, Susan Chen和Katherine Lee对本文做出的贡献。

关于作者



曾凡凡 (Evan Zeng) 先生是L.E.K. 上海分公司的合伙人。曾先生在生命科学领域拥有丰富的战略咨询与行业经验，致力于为中国和全球客户提供医药、医疗科技、大健康等领域的战略咨询服务。曾凡凡先生拥有美国凯洛格商学院MBA学位以及斯坦福大学理学硕士学位，精通中文和英语。



Matt Mancuso是L.E.K.波士顿分公司生命科学业务的高级项目总监。他专注于生命科学的先进疗法，并在一系列关键问题上为客户提供咨询和服务，包括长期战略规划、研发组合管理、临床试验规划、靶点确立、商业化及交易支持、增长战略制定等。Matt拥有康奈尔大学生物医学工程博士学位和石溪大学生物医学工程学士学位。



Peter Rosenorn是L.E.K.波士顿分公司的董事总经理和合伙人，主管生命科学业务。他专注于增长战略制定以及组织和绩效提升，并致力于在组织规模扩张、上市和商业化规划、交易支持、估值以及并购整合等一系列关键问题上为客户提供咨询和服务。Peter拥有哥本哈根商学院的国际市场营销和管理理学硕士学位。



Ricardo Brau是L.E.K.波士顿分公司的董事总经理和合伙人，专注于生物制药和生命科学行业，他在各个治疗领域和细分行业都具有丰富经验，曾为大型和新兴生物制药企业提供咨询服务。他致力于在企业 and 业务部门战略制定、创新、研发组合管理、商业规划等一系列关键问题上与客户合作。Ricardo曾获得2019年并购顾问 兴领袖奖 (M&A Advisor 2019 Emerging Leaders Award) 。

