



## 孤儿药的商业模式： 药企如何优化罕见病治疗的价值和影响

自2017年开始，国家陆续出台了一系列针对罕见病及孤儿药的利好政策，在注册审评方面提供了支持，例如2019年孤儿药Spinraza的上市审评历时仅用了173天。除此之外，通过将孤儿药纳入国家医保谈判，中国也在积极寻求提高罕见病患者支付能力的途径，市场预计2019年孤儿药会是医保谈判着重考虑的对象。本文整理了美国孤儿药市场的经验，希望对药企在中国孤儿药市场的发展提供借鉴意义。

孤儿药<sup>1</sup>在生物医药行业发挥着日益突出的作用。过去5年中，全球孤儿药市场每年增长约8%（从790亿美元至1140亿美元），主要原因是严重或者危及生命疾病的预后药物需求巨大，而竞争的缺乏又导致了价格高昂。孤儿药支出将毋庸置疑地继续增长，分析师预测到2020年，全球孤儿药市场的总规模将达到1780亿美元<sup>2</sup>。

然而，正如我们在《培育孤儿药：药企如何在治疗罕见病中获得价值》（Raising Orphans: How Pharma Can Capture Value While Treating Rare Diseases）

中所讨论的，想要在这一领域获得商业成功变得愈加困难。尽管市场吸引力巨大，许多新进入者在为产品寻找并实施正确商业模式的过程中仍遇到了意想不到的困难。例如，UniQure公司研发的用于治疗脂蛋白脂酶缺乏遗传病的药物Glybera（2012年欧洲药品管理局批准的首个基因疗法），由于其高昂的定价（每剂130万美元）以及巨大的医保报销压力，政府并不愿意为其买单，致使该药物在2017年就未更新上市授权（marketing authorization）。与之类似的，辉瑞（Pfizer）的Eyleyo（2012年批准用于治疗1型戈谢病）由于无法与竞争对手（夏尔（Shire）的VPRIV以及健赞（Genzyme）的Cerezyme）<sup>3</sup>进行差异化竞争，商业表现也欠佳（2016年全球净收入为4800万美元）<sup>4</sup>。这些困难说明生物制药企业亟需了解每个孤儿药商业机会的独特性，这些独特性反过来决定了正确的商业模式，包括现金流和风险影响，这些都是企业必须要考虑的因素。

在本期《领袖视角》里，我们提供了L.E.K.的观点，认为罕见病市场其实是由关键疾病、患者以及市场特征所驱动的7种不同商业模式的集合。我们希

《孤儿药的商业模式：药企如何优化罕见病治疗的价值和影响》的作者为L.E.K.合伙人Ricardo Brau、曾延凯（Ian Tzeng），及王景辉。Ricardo与Ian来自波士顿分公司，王景辉来自上海分公司。

如需了解更多详情，请发送电子邮件至[china.ls@lek.com](mailto:china.ls@lek.com)

望通过分解和刻画这些商业模式以及其关键成功因素/风险，从而帮助读者聚焦企业战略以优化罕见病治疗的价值和影响。

## 七种不同的商业模式

孤儿药市场并不是可以一概而论的同质化市场，它可以被细分成不同的商业模式原型，每一种都面临不同的挑战。在考虑罕见病领域所存在的机会时，企业需要仔细分析相关的模型并据此优化自身的战略。通过我们在这一领域与众多客户的合作，我们识别了以下罕见病商业模式：

- 典型超级罕见病 (Classic Ultra-orphan)
- 产前/围产期发育障碍 (Pre-/perinatal development disorders)
- 特定基因亚型疾病 (Genetically defined sub-populations)
- 难治亚型疾病 (Refractory sub-populations)
- 罕见肿瘤 (Orphan oncology disorders)
- “可治愈”的罕见病 (“Curative” orphans)
- 罕见病辅助性治疗 (Supportive orphan care)

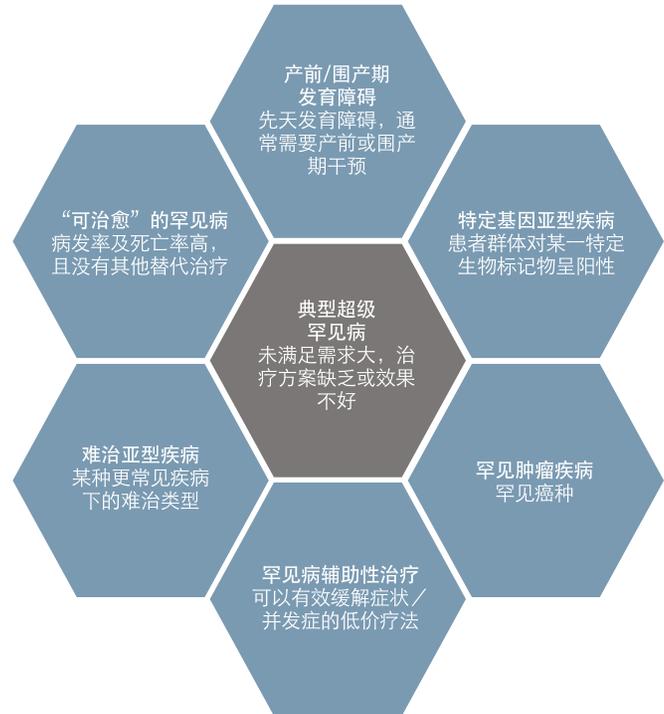
虽然这些商业模式是由各个不同的因素组合在一起定义的，但这些概念并不一定是相互独立的，也会存在交叉。某种特定的罕见病/治疗方式可能满足不止一个商业模式所代表的多方面的特点。因此，深入理解每个商业机会如何创造价值，并以此制定研发及商业化策略是至关重要的。

### 1. 典型超级罕见病

典型超级罕见病商业模式是一般在考虑孤儿药时自然会联想到的模式。这一商业模式由健赞在20世纪80年代的美国创立，通常是指少于10000患病人口（在欧洲，患病率小于1: 50000则被认为是超级罕见病）<sup>5</sup>，由于缺乏适当的治疗方案，导致高发病率或死亡率。这类疾病经常源于遗传异常导致酶变异体缺失或功能失常，也因此，治疗方案通常是价值几十万美金的酶替代疗法。

由于超级罕见病患者稀少并且缺乏替代治疗方案，目标人群通常不能够很好地被诊断或定义，尤

表 1  
孤儿药商业模式



资料来源: L.E.K. 研究与分析

其在产品开发早期。因此患者的识别和维系在产品研发和商业化战略中显得尤为重要。成功企业通过向患者提供“高接触”服务 (high-touch) 的战略最大化商业机会，通常他们会通过医院以及/或治疗场景以外的渠道联系患者。例如，赛诺菲 (Sanofi) / 健赞与国际患者社区密切合作来了解戈谢病的流行病学数据以及治疗结果，并为戈谢病登记提供了财政和组织支持，这不仅帮助了Ceredase/Cerezyme的发展，也建立了与患者和医生社群的持续联系。这样的参与方式获得了一箭双雕的效益：既完成了患者识别，也树立了Ceredase/Cerezyme在医生和患者群体中的广泛认可，使得健赞成为了戈谢病治疗领域的龙头<sup>6</sup>。

超级罕见病模式为罕见病市场打下了坚实的基础。除了“高接触”的患者服务，想要在这一模式中获得成功，还需要持续强调患者识别和维系。这一模式也开创了针对极少数患者人群的高价治疗先例，高价与少量中存在一种微妙的平衡，随着市场的发展，

# 领袖视角

企业应当持续评估市场以维持这种平衡。大量企业运用这一典型的超级罕见病模式获得了成功，但也有基于其他考量因素应运而生的商业模式。

## 2. 产前 / 围产期发育障碍

与典型超级罕见病模型恰恰相反，由于不同的患者人群，关注产前/围产期发育障碍的企业面临许多独特的挑战。不可否认的是，确保健康婴儿的发育和生产这一领域目前还存在很大的未满足需求，但这通常和一些独特的挑战有关，包括：

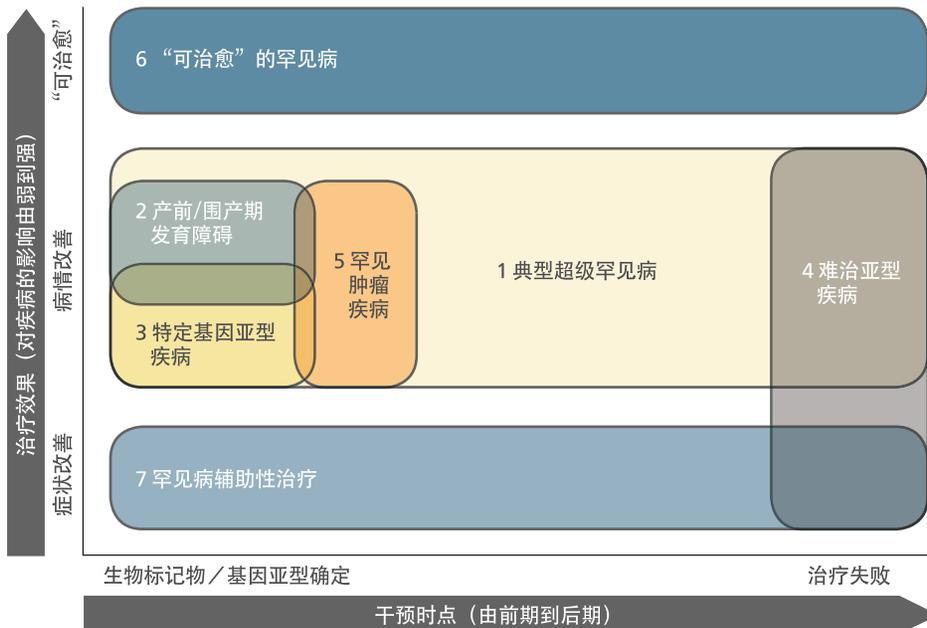
- 在症状出现前识别患者；许多疾病（例如异型性肺病）在出生前是晚期，或者仅在出生后显现症状（如低磷酸酯酶症，脊髓性肌萎缩）<sup>7</sup>
- 对潜在长期发育影响的衡量
- 在子宫内、对新生儿或早期生命受试者进行“实验”的伦理考虑
- 根据上述因素制定可接受的实验及注册路径

由于这些挑战，很少有公司能阐述应如何在这一领域运作。Alexion便是其中的一家，其产品Strensiq在2015年获得美国食品药品监督管理局批准，用于治疗围产期、婴儿和青少年发病的低磷酸酯酶症（HPP）。

围产期发育障碍这一领域因上列因素的影响充满挑战，然而Alexion却能凭借一系列市场工作得以从中获益，例如加强版的HPP诊断方案，以及运用与发病机制相关的生物标记物来帮助识别目标人群。除此之外，公司也强力传递了Strensiq用药便捷以及提高生存率的价值主张。

然而，由于挑战通常是与治疗围产期疾病相关，仅有少数企业参与到这一领域也并不使人感到意外。扭转这一趋势需要确保产品的安全性，可能还需要监管注册路径的创新，以及其他有关方面的强力协作。

表 2  
不同孤儿药商业模式的治疗效果及干预时点



资料来源: L.E.K. 研究与分析

## 3. 特定基因亚型疾病

精准医学的出现促进了通过将患者与某一特定的病生理学的治疗方案相结合的方式优化患者治疗。运用基因测试来诊断患有某种特定疾病的患者，从而为这种特定变异“量身定做”治疗方案的做法如今也非常普遍。

精准医学在肿瘤领域用于特定基因亚型患者的做法相对比较普遍。主要的产品例如Lynparza, Xalkori, 以及Zykadia用于治疗卵巢癌BRCA基因突变的患者和肺小细胞癌ALK突变的患者。这一做法在罕见病领域同样也在上演，例如，Exondys 51只能作用于肌营养不良蛋白基因51号外显子突变的杜氏肌营养不良症（DMD）患者，这类患者约占DMD患者的13%。类似地，Kalydeco和Orkambi也被限制用于G551D基因突变以及F508del 纯合子基因突变的患者，他们分别占囊胞性纤维症患者的5% 和50%。

除了市场潜力受限于某个特定基因型突变的患者，基因检测在创造价值的过程中还有其他缺陷：首先，在与替代方案竞争的过程中，开发一项被医生认为必要的检测是至关重要的。除此之外，这样的检测需要能够被纳入报销，否则其使用就会大受限制。另外，还需要有合适的机构（例如检测中心）来处理检测样本的，还需要对有关使用和解读基因检测的流程进行培训。为了应对这些挑战，企业通常与伴随诊断专家进行合作（例如Sarepta Therapeutics和Flagship Biosciences进行了伴随诊断仪器和Exondys 51及其他罕见肿瘤药物的合作）来开发专业测试技术和推广其商业应用。

值得一提的是，尽管此类孤儿药面临种种挑战，但仍然拥有有利的监管注册路径，对相关患者群体发挥更高的临床价值，并由于对医保预算冲击较小而获得有利的市场准入条件。

## 4. 难治亚型疾病

与典型的超级罕见病不同，难治亚型指某一疾病中晚期、复发或严重的病人群体。关注难治亚型有几点优势，包括易于识别的病人群体和因关注小规模难治病人所带来的潜在高价优势。

这一领域的典型例子就是Horizon Pharma的Krystexxa（Pegloticase），该药物在2010年被批准用于治疗标准治疗方案黄胺氧化酶抑制剂（如异丙酚、非布索坦）复发难治性痛风。痛风的诊断案例约为美国人口的2.13%（大约为480万人），复发难治性痛风在美国的患病人口仅约50000人。对于这些患者，标准治疗方案无法使得他们的尿酸水平达到正常值，这也是慢性痛风以及相关并发症的主要成因（例如痛风石沉积和肾结石）。

一线痛风治疗药物与Krystexxa之间的价格差异充分说明了因为罕见稀有而带来的议价能力。Uloric（非布司他）每年的治疗价格约为3700美元（大约为10美元一片），Zyloprim（异丙酚）的每年治疗费用为3000美元（假设剂量为每天600mg）。相比之下，经销商收购Krystexxa每月的花费可达40000美元，而病人所接受的一次疗程的时间通常从少于一个月到六个月不等<sup>8</sup>。

虽然难治亚型疾病的监管注册路径十分清晰，然而及时地找到能够凸显其临床优势的患者却并非易事。另外这一类疾病还面临独有的挑战：此类罕见病的定义是某一类疾病下的难治亚型，这就意味着可能存在其他竞争者进入更早线的治疗领域，降低疾病发展为难治亚型的机会，从而减少相应的病人群体。

## 5. 罕见肿瘤

肿瘤领域的罕见疾病的发展对药企来说也颇具吸引力。在小癌种以及转移性癌症的晚期治疗领域，病人群体相对较小而又存在巨大的未满足需求，因此蕴藏着丰富的机会。不同于其他罕见病，医疗专业人士往往更善于诊断和治疗罕见肿瘤疾病，使得病人群体更容易被识别，大量诊治数据被肿瘤医院信息网络及政府数据库很好地记录下来，大量研究资金投入也帮助药企更好地确立了治疗靶点。

然而，相比于典型的罕见病，罕见肿瘤疾病也面临着其特有的挑战。

典型的超级罕见病经常缺乏与孤儿药竞争的标准治疗方案，但任意一种癌症通常都已经存在其他治疗方法（即便治疗效果可能并不好），此外，虽然罕

表 3  
不同罕见病模式下药物开发可行性参数比较

	孤儿药商业模式	小型临床试验	清晰的监管注册路径	销售覆盖	高定价	高患者服务成本
杜氏肌营养不良症	特定基因亚型疾病	✓	✗	✓	✓	✗
全部	罕见肿瘤疾病	✓	✓	✓	✗	✓
帕金森病症状重现	罕见病辅助性治疗	✓	✓	✗	✓	✗
尿素循环障碍	典型超级罕见病	✓	✓	✗	✗	✗

资料来源: L.E.K. 研究与分析

可行性: ✓ 高 ✗ 低

见肿瘤疾病的药物监管注册路径是清晰的，随着市场竞争的加剧，肿瘤药物临床试验的设计要求越来越复杂，持续的时间也越来越久。由于病人群体较小，加之大量临床试验截流了一批患者，上市药物的收入空间收到了限制。例如，仅检查点抑制剂临床试验就占掉了10%-20%的转移性癌症患者。

广泛成熟的肿瘤医院体系对治疗罕见脑肿瘤疾病的孤儿药是一个有利因素，但从商业化和市场化的角度来看，这也意味着需要更大的销售投入。对于许多肿瘤药而言，在美国建立一个全国性覆盖的销售网络通常需要100-200名销售代表。相比之下，超级罕见病的特色诊疗中心模式下，这一数字就会缩减很多，大约只需要20-30名代表。

最后，定价方面也存在挑战。药企虽然可以考虑为罕见肿瘤疾病制定高的定价，然而也必须考虑联合治疗对总价格的影响，多个高价药物联用可能会导致高昂的总治疗费用。例如，Lynparza（一种PARP抑制剂）是一种高定价的罕见肿瘤药物，大约为每月15000美元，其与Lmfinsi的PD-1/PD-L1（价格约为每月12000美元）联用，会导致整体的治疗费用达到难以维持的高价（约为每月25000-30000美元）<sup>9</sup>。其他

诸如多发性骨髓瘤的治疗也引入Revlimid和Velcade与激素类药物联用方案以改善患者状况<sup>10</sup>。目前，三联疗法已经演变为一种标准治疗方案，不少创新药物例如达雷木单抗（CD38抗体）也正尝试在临床试验中与其他药物联用。市场上不少人担心，随着罕见肿瘤药物的支出在医疗支出中的占比日益增大，这些联合疗法的运用所带来的高额治疗费用可能会导致降价的压力。

## 6. “可治愈”的罕见病

随着近期细胞和基因治疗的技术突破，孤儿药企业已不仅仅满足于缓解疾病，更开始在有效地“治愈”罕见病方面跃跃欲试。两例“可治愈”的孤儿药分别为GSK的Strimvelis，用于治疗重症联合免疫缺陷病（“泡泡男孩”病）以及BioMarin的用于治疗A型血友病的BMN-270<sup>11</sup>。这两种疗法都消除了患者的全部症状，成为了一种永久性的治愈方法。

开发“可治愈”的孤儿药所面临的主要挑战包括脱靶效应的限制、治疗价值需要长期观察方能显现以及需要纳入新型的支付和报销模式。因为许多“可治愈”的治疗方案有着新颖的机制并且会永久改变患

者的基因或细胞生理学，长期的脱靶效应可能会产生未知的严重后果。此外，某种“可治愈”疗法可能在功能上实现了治愈，但这种治愈的持续时间现在也是未知的。如果在初始治疗若干年后需要额外的剂量，这也会对长期的医疗支出产生影响。虽然“可治愈”的疗法可能替代终生治疗，但这无疑也带来了不确定性，加剧了药品研发者与支付者之间的矛盾。考虑到这些药品对年度预算产生的重大支付压力，以及长远的不确定性，美国的支付者可能并不会采用高预付款的支付模式<sup>12</sup>。其他新型支付或报销模式，例如年金模式让支付者在几年内分摊这笔治疗费用，对于“可治愈”的孤儿药产品而言或许可以帮助其更好地获得市场准入及医疗报销。

### 7. 罕见病辅助性治疗

虽然谈到孤儿药，许多药企想到的都是治疗疾病本身的药物，但部分患者仅需缓解症状的辅助治疗，因此在这一领域也存在机会。许多药物因为能够治疗罕见病的症状或并发症，也被认为是罕见病治疗的一个领域，即便这种治疗对患者而言并非针对病因的治疗，不同于典型的治疗罕见病疾病本身（例如戈谢病）的药物。

罕见病辅助性治疗药物的商业模式类似于特病药企的商业模式，特别是在定价方面。与典型的疾病治疗型孤儿药相比，这类药的定价水平更低。这对于辅助性罕见病治疗产品而言是一个主要的挑战。虽然价格较低，但这类药物所针对的仍是患病率较低的病种，因此很难通过高价来弥补病人群体基数小的缺陷。例如，Lundbeck公司的Onfi（用于Lennox-Gastaut综合征相关的癫痫辅助治疗）以及Sigma-Tau的Cystaran（用于治疗胱氨酸病病人的角膜半胱氨酸晶体）分别于2011年和2012年作为孤儿药获批<sup>13</sup>，但他们的定价相比典型的孤儿药而言却较低，Onfi的价格为每月3000美元，Cystaran的价格为每月500-1000美元。分散的病人群体更需要企业投入巨大的商业精力和更多的总体投资，价格偏低的产品或许难以支持这样的投入。

企业在投资此类改善症状的孤儿药之前，需要

仔细考虑罕见病固有的患病人群小而分散的特点所带来的、对于商业模式的潜在挑战。

### 结论与启示

成功进入孤儿药市场需要对每个潜在的病种所采用的商业模式和研发计划有着清晰的理解。并不存在适用于所有孤儿药开发和商业化的战略，挑战与关键成功因素还要结合内部能力和公司文化进行具体分析。企业在孤儿药市场选择战略时必须思虑周全，包括商业成功所需的技术与能力。和特药及肿瘤药市场一样，随着孤儿药市场的日益成熟，这一新的治疗领域的市场规模会持续上涨，其在药物支出中的占比也会不断增加，收到更多支付者的重视。虽然孤儿药市场吸引力巨大，其中亦有风险，那些最成功的企业往往采用了定制化的策略来满足在每个孤儿药市场细分领域下的独特需求。

随着近年来达Spinraza、Hemlibra等高价罕见病药物在中国获批上市，以及数种罕见病药物被列入国家临床急需境外新药名单，预计未来会有越来越多的孤儿药产品进入中国市场。国外正如火如荼发展的基因治疗药物，更是将药品定价提升到数百万美金的新高度。中国如何建立相应的高价药付费机制、提高罕见病药品可及性已然成为一项重要的课题，借鉴美国的经验无疑对于药企在中国市场的战略定位选择具有重要的启示。

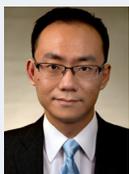
### 尾注

- [1] EvaluatePharma Orphan Drug Report, October 2015
- [2] FierceBiotech, Reuters
- [3] EvaluatePharma (includes worldwide Eleyso revenue except Brazil)
- [4] Orphanet Journal of Rare Diseases
- [5] Company press releases
- [6] National Organization for Rare Disorders (rarediseases.org)
- [7] Price Rx
- [8] Price Rx
- [9] Leukemia Supplements (Nature)
- [10] There are other curative hemophilia “cures” in development
- [11] Nature Biotechnology
- [12] FDA
- [13] FiercePharma

## 作者介绍



Ricardo Brau是L.E.K.波士顿分公司董事总经理兼合伙人。Ricardo专注于生物制药和生命科学领域，为许多大型和新兴生物制药公司提供服务，并在大多数治疗领域和不同行业领域拥有丰富的经验，在企业 and 业务部门战略、创新、研发组合管理和商业规划等关键问题上为客户提供一系列的建议。



王景焯现任L.E.K.合伙人及中国区业务负责人，也是L.E.K.中国生命科学业务的主要负责人之一。王先生在战略咨询方面拥有超过14年的经验，为中国和全球客户提供制药、医疗技术、医疗保健服务等领域的咨询服务。王先生在战略规划、销售和营销、定价和市场准入，以及支持并购和许可交易等方面都拥有丰富的经验。



曾延凯 (Ian Tzeng) 是L.E.K.波士顿分公司董事总经理兼合伙人。Ian专注于医疗保健和生命科学，包括制药，疫苗和医疗设备等分支领域。他主导L.E.K.的制药合同服务业务，包括合同研究组织、合同开发生产组织、供应链和分销、商业化、医疗和市场准入服务等。他还在罕见疾病、生物类似药防御策略、生物类似药，以及以消费者保健等领域拥有丰富经验。

---

## 关于L.E.K.

L.E.K.是全球领先的战略咨询企业，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.成立至今已有三十多年，目前拥有1,400多名专业咨询顾问，全球各主要市场。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，帮助他们在中国复杂的商业环境中提高盈利，取得成功。欲了解更多公司详情，请访问[www.lek.com](http://www.lek.com)。

---

## L.E.K.上海分公司

中国上海市南京西路1168号  
中信泰富广场34楼  
邮编: 200041  
电话: 86.21.6122.3900  
传真: 86.21.6122.3988  
电邮: [lekchina@lek.com](mailto:lekchina@lek.com)

---

L.E.K. Consulting是L.E.K. Consulting LLC的注册商标。本文中提及的所有其他产品和品牌均为其各自所有者的财产。  
© 2019 L.E.K. Consulting Limited