

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。本文整理的美国孤儿药市场经验，希望对药企在中国孤儿药市场的发展提供借鉴意义。

# 孤儿药的商业模式：药企如何优化罕见病治疗的价值和影响

孤儿药在生物医药行业发挥着日益突出的作用。过去5年，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这类药品价格高昂。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。

然而，正如在《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，辉瑞的Eyleyo（2012年批准用于治疗1型糖尿病）由于无法与竞争对手（Shire的VPRIV以及健赞的Cerezyme）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）。这些困难说明生物制药企业亟须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，这些都是企业必须考虑的因素。

笔者认为，罕见病市场其实是由关键疾病、患者及市场特征所驱动的7种不同商业模式集合。在本文中，笔者希望通过分解和刻画这些商业模式，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。通过在这一领域与众多客户的合作，笔者识别了以下罕见商业模式：

- 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来定义的，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至关重要。

### 一、典型超级罕见病 (Classic Ultra-orphan)

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Genzyme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），由于缺乏适当的治疗方案，导致高发率或死亡率。这类疾病经常源于遗传异常导致酶亚体缺失或功能失常，也因



资料来源：L.E.K. 研究与分析

此，治疗方案通常是价值几十万美元的酶替代疗法。

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/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Ceredase/Cerezyme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，使得健赞成为戈谢病治疗领域的龙头。

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，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。

### 二、产前/围产期发育障碍 (Pre-/perinatal development disorders)

与典型超级罕见病模式恰恰相反，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，或者仅在出生后显示症状（如低磷酸酯酶症、脊髓性肌萎缩）
- 对潜在长期发育影响的衡量
- 在于宫内、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

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Strensiq用药便捷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。

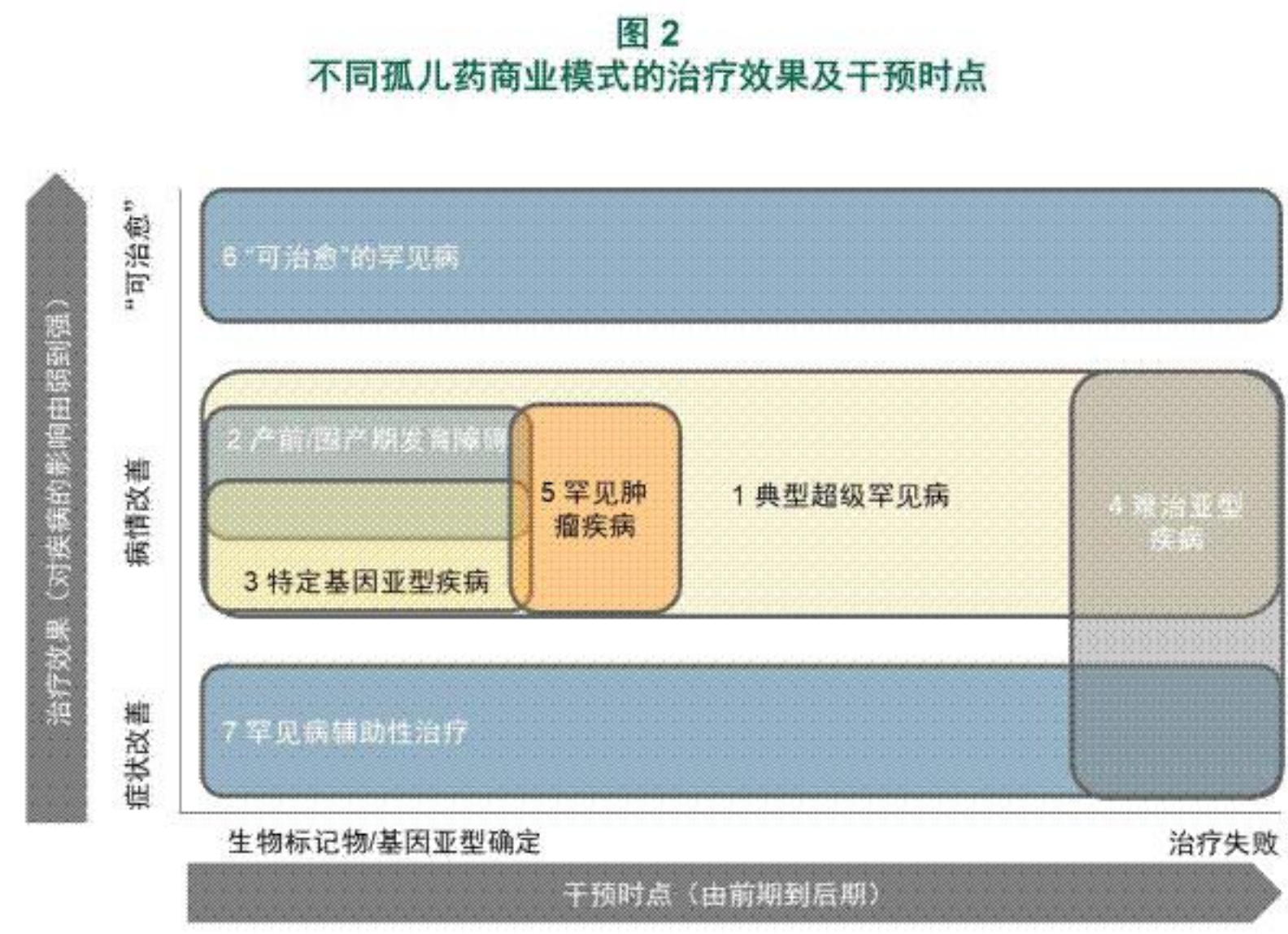
### 三、特定基因亚型疾病 (Genetically defined sub-populations)

精准医学的出现促进了通过将患者与某一特定的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、Xalkor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。如，在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，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。



资料来源：L.E.K. 研究与分析

>> 下转B8

## Sales 营销 B8

信息新报·医药观察家

2019年9月25日出版  
主编：刘政杨 编辑：欧阳燕  
E-mail:yhhsz@163.com

>> 上接B7

### 四、难治亚型疾病 (Refractory sub-populations)

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Krystelxa（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Krystelxa)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Krystelxa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少于一个月到六个月不等。

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。

### 五、罕见肿瘤 (Orphan oncology disorders)

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，但任何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受到限制。例如，仅检查点抑制剂临床试验就挤占了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，但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，lymparza（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Lmninzi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）。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。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。

### 六、“可治愈”的罕见病 (“Curative” orphans)

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。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。

图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	小分子临床试验	获批前监管障碍	销售壁垒	高定价	高患者需求
监管审批条件宽松	特定基因亚型疾病	✓	✗	✓	✓	✗
全部	罕见肿瘤疾病	✓	✓	✓	✗	✓
销售壁垒较低	罕见病辅助性治疗	✓	✓	✗	✓	✗
高回报环境	典型超级罕见病	✓	✓	✗	✗	✗

资料来源：L.E.K. 研究与分析

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。

（注：本文作者为L.E.K.合伙人Ricardo Brau、Ian Tzeng，以及王景辉。Ricardo与Ian来自波士顿分公司，王景辉来自上海分公司。）

### 七、罕见病辅助性治疗 (Supportive orphan care)

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