



“一步治愈式” 基因疗法

短期利基市场？

我们身处一个科学创新的新时代，当下“一步治愈式”基因疗法表现出治愈疾病的较大潜力。但目前仍然存在一些阻力使“一步治愈式”基因疗法难以在未来5-10年里用于治疗罕见和极罕见单基因遗传病。在本文中，我们旨在向生物制药领域的同行们介绍目前存在的挑战，并说明这些挑战对于此创新领域的可持续发展的意义。

目录

2 引言

3 行业现状

5 三项直接挑战

8 致力于单基因vs.多基因遗传病

10 竞争罕见单基因遗传病市场

12 收购还是合作?

13 结论：分散投资，坚持到底

14 毕马威如何提供帮助

过去十年里，随着首批“一步治愈式”或具有根治潜力的基因疗法的推出，制药行业内掀起了一场革命。¹从治疗遗传性眼病的Luxturna疗法的推出，到治疗脊髓性肌萎缩（SMA）的Zolgensma疗法的面世，我们迎来了一个某些特定疾病有望被治愈的创新时代。但大多数基因疗法针对的都是具有明确遗传因素的罕见或极罕见²单基因³遗传病。只有少数基因疗法针对的是可能支持多种治疗方法、具有较大患者群体的遗传病，比如亨廷顿病、β-地中海贫血和血友病。基因疗法有望改变包括高血压、2型糖尿病和心脏病等长期、复杂的多基因遗传病在内的很多疾病的临床结局。

但目前我们认为，在基因疗法领域取得进展以及药物传递和药物生产的主要难题得到解决之前，该领域重点仍是罕见和极罕见单基因遗传病。

如果这就是生物制药公司所面临的问题，应该如何处理？这对短期和长期商业模式而言又意味着什么？生物制药公司是否应大举投资，以期这些疗法及其相关平台能从更复杂、群体更大的疾病中实现长期的可持续的营收和利润增长？简而言之，公司如何在短期利基市场内获得竞争优势，同时在这一创新领域实现长期发展？

本文将研究(1)基因疗法市场的现状，(2)当前参与者面临的三大挑战，(3)从事单基因和多基因遗传病研究的考虑事项，(4)单基因治疗的商业成功策略，以及(5)为获得竞争优势而寻求收购和合作关系的指导。我们的建议是基于美国在50种不同的疾病和8个不同的治疗领域进行一次给药/单次治疗“一步治愈式”基因疗法所做的100多项临床试验分析提出的。鉴于本文的重点是潜在的“根治性”疗法和多家公司争夺极小患者群体的能力，肿瘤不在我们此次分析的范围之内。尽管最近在体外自体疗法取得了进展，如CAR-T, 但许多患者仍未治愈，而且基因工程细胞疗法的群体规模大到足以支持多家公司。一些公司也在使用基因编辑等基因治疗技术治疗艾滋病等非遗传疾病。但由于这些疾病并无遗传因素，因此也不在本次分析范围之内。

¹ 就本文而言，“基因疗法”一词系指通过不同类型传递载体在体内或体外传递某种核酸的技术，这些传递载体是一次给药/单次治疗的，因此可能在一次处理后实现根治。基因疗法包括专门用来替换缺陷基因或补充工作基因（例如传递功能拷贝）、下调毒性功能获得基因（例如传递RNA修饰技术）或编辑缺陷基因（例如传递CRISPR/Cas9等基因编辑技术）的核酸技术。就本文而言，肿瘤和艾滋病不包括在内。

² 罕见疾病患者在美国不超过20万人，在欧盟不超过人群的1/2,000。尽管极罕见疾病并无正式的FDA定义，但在欧洲通常是指发病率不超过1/50,000的疾病。

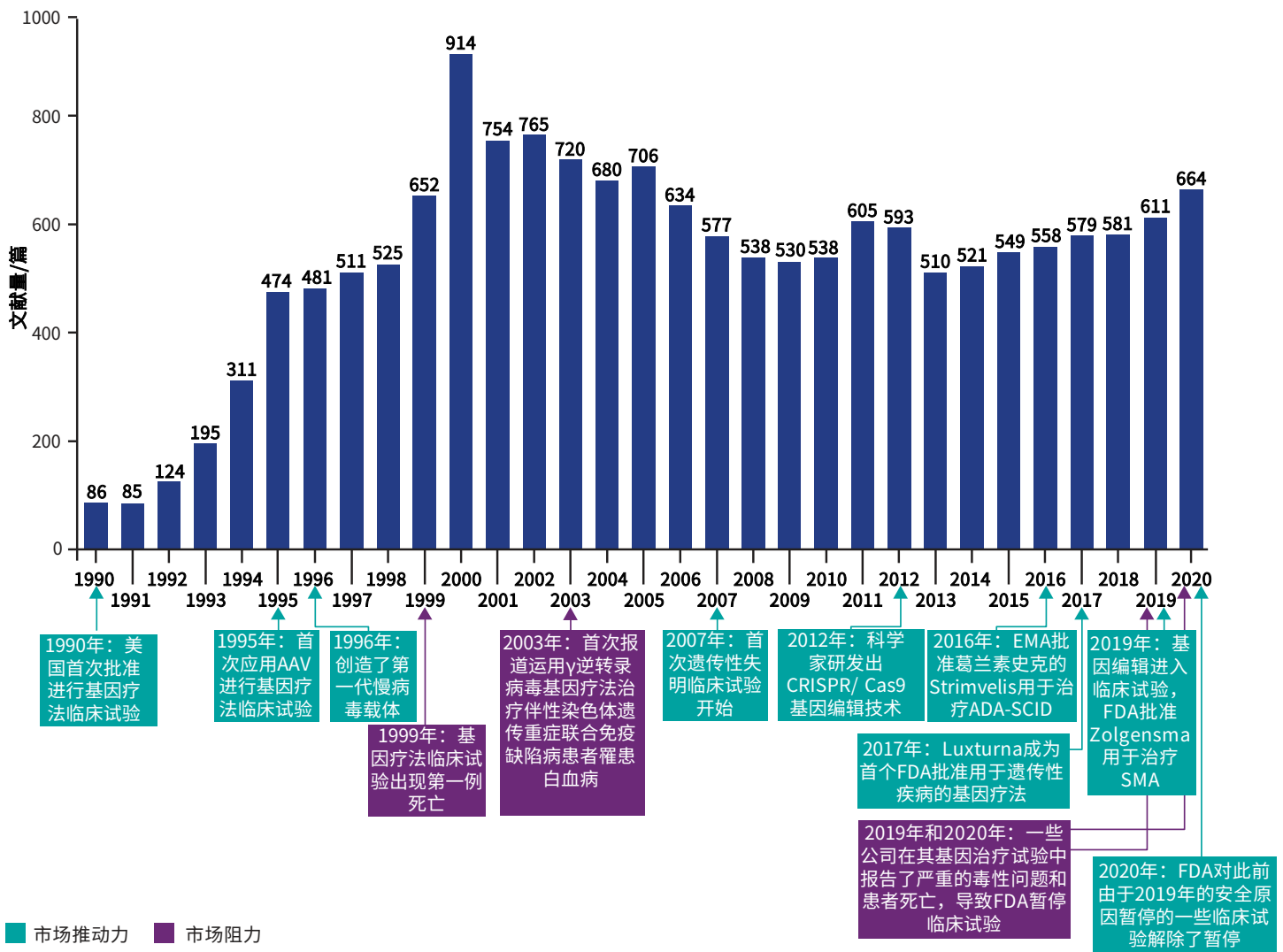
³ 仅一个基因的突变就会导致疾病。这些疾病有家族遗传史，可以是显性的或隐性的，也可以是常染色体遗传或伴性染色体有关。基因中可能有一个突变，有时也可能有几十种不同的突变。

行业现状

二十一世纪初，人类基因组测序让科学家对疾病的遗传因素有了前所未有的了解。这项成就加上基因负荷设计和包装技术的发展、输送载体和生产工艺的增强及体内和体外方法⁴的优化，使得基因疗法领域在过去二十年里实现了复兴。鉴于

该领域似乎在90年代末和21世纪初遭受了致命打击，即当时在一项基因治疗临床试验中，发生了第一例实验性治疗导致的死亡，同时，在其它基因疗法的实验中有患者罹患白血病（图表1），因此这一进展变得更加引人注目。

图表1：1990- 2020基因疗法的文献趋势和主要里程碑



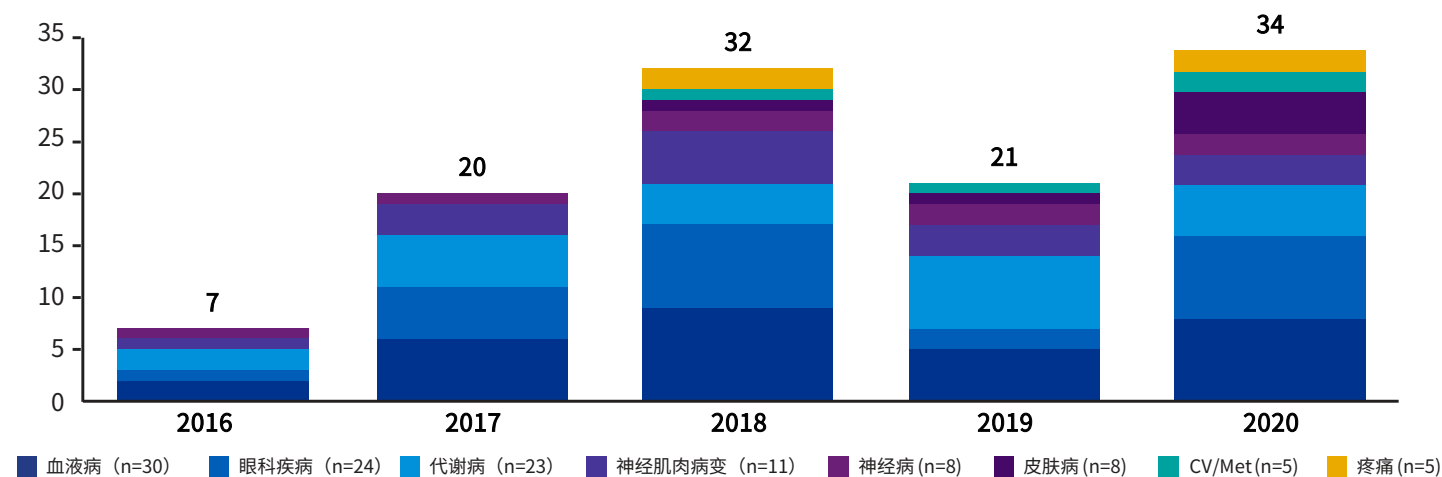
资料来源：Pubmed搜索（使用本文标题中的“基因疗法”一词）、CureSMA、FDA、genetherapy.net、《人类基因疗法》、《临床研究杂志》、《分子治疗》、pharmaphorum、《科学杂志》、《科学新闻》、thegenehome、Xconomy

⁴ 体内传递是指将含有基因疗法的载体直接输送到人体，而体外传递是指从患者身上取出特定细胞，并在实验室内通过载体注入基因材料后回输人体。

这些科技进步导致据称具有根治性的基因疗法的临床试验激增。对美国一次给药/单次治疗基因疗法的临床试验分析⁵显示，从2016年初到2020年底，在大约50种不同的疾病和8个不同的治疗领域中展开了114次试验（图表2）。其中约有

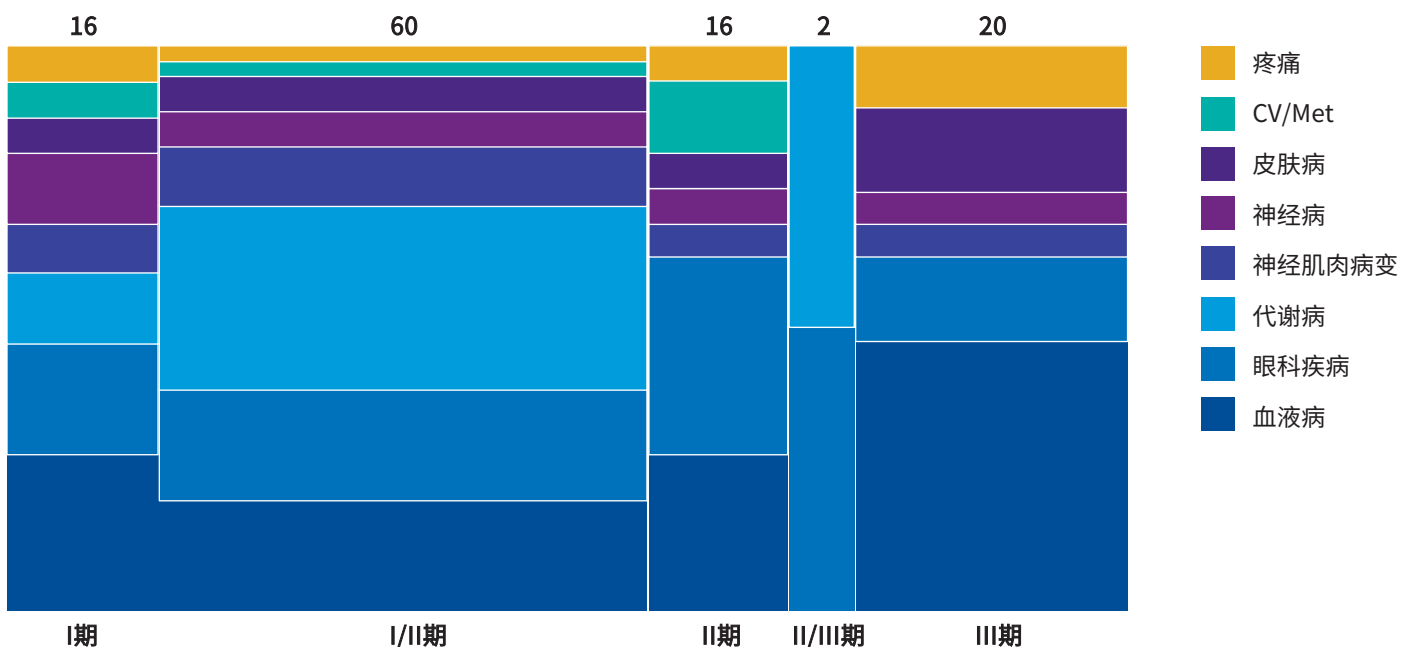
30%的试验是在2020年启动的，突显了近年此领域惊人的发展速度。不出所料，此领域仍处于早期发展阶段，这114项试验中有大约65%处于I期或者I/II期（图表3）。

图表2：2016年1月~2020年12月按治疗领域和年份划分，新启动的“一步治愈式”基因疗法试验



资料来源：Clinicaltrials.gov、Informa和毕马威分析

图表3：2016年1月~2020年12月按阶段和治疗领域划分，目前“一步治愈式”基因治疗试验的数量



资料来源：Clinicaltrials.gov、Informa和毕马威分析

⁵ 在Clinicaltrials.gov上搜索“基因疗法”一词。仅纳入业内发起的介入性I期~III期开放试验或者正在进行但招募已结束的试验。仅纳入具有疗效终点且在美国拥有至少一个试验地点的试验。日期范围包括从2016年1月~2020年12月底的试验。为确保对象是根治性基因疗法，检索中删除了肿瘤和艾滋病适应症，只纳入方案中规定了“一次给药/单次治疗”的试验。使用相同的方法利用各种临床试验数据库交叉引用数据，确保完整性。

三项直接挑战

1. 药物传输是主要障碍。

虽然临床试验数量有所增加，但研究基因疗法并非一帆风顺。在最小化毒性和免疫原性问题的前提下，生产商仍难以确定将疗效输送到靶组织的最佳剂量。尽管多年来科学家们已经开发了一系列的输送技术，但通过病毒输送仍是最普遍的方式，至少对于体内给药来说，重组腺相关病毒（rAAV）是“首选”载体。

我们的分析也进一步的验证了这种趋势，即目前的“一步治愈式”基因疗法临床试验中约有70%采用rAAV来传输。由于

能够转导分裂细胞和非分裂细胞、长期表达转入基因、低免疫原性、存在广泛但倾向性不同的各种血清型以及野生型病毒的非致病性，rAAV输送方法成了基因疗法首选方法（图表4）。此外，对衣壳结构功能的认识增加有助于公司设计专有rAAV，提高转导效率和组织特异性，同时降低免疫识别。随着基因疗法从局部（如：眼睛）传递转向全身（如：肝脏）传递，这些特性变得愈发重要。

图表4：病毒基因传递技术比较

病毒	能力	整合到宿主基因组？	转入基因表达持续时间	不良反应	生殖细胞传递？
逆转录病毒	~9kb	是	长时间	插入突变	可能发生
慢病毒	~10kb	是	长时间	插入突变	是
疱疹病毒	>30kb	是	瞬时	炎症反应	无
腺病毒	>30kb	无	瞬时	炎症反应	无
腺相关病毒 (AAV)	~4.6kb	罕见	在有丝分裂后细胞中较长	轻微炎症反应	可能发生

资料来源：Goncalves, G. A. R.和Paiva, R. M. A., 2017, 基因疗法：进展、挑战与前景，《爱因斯坦（圣保罗）》（Einstein (Sao Paulo)）第15(3)卷，第369-375页。

由于启动缓慢，载体容量有限，科学家们一直在努力改良rAAV基因组。在该领域的投资包括AskBio于2019年收购了Synpromics以获得合成启动子技术，这项技术声称“可以在任何类型细胞、组织、环境或生理条件下，以不衰减的选择性驱动基因表达”。⁶

近年来，重点研究也专注于rAAV的包装容量限制，目前约为5kb。而某些疾病的全长治疗蛋白传递容量超过了此包装容量。因此，研究人员正在研究各种策略来克服这种限制，包括使用双载体方法将转基因分裂成两个单独的载体。虽然已

经取得了此种进展，但要使足够多的功能基因进入组织，许多疾病都需要非常高剂量的全身rAAV给药。这样的高剂量可能导致毒性问题，甚至在临床前非人灵长类动物模型和临床试验中不幸导致受体死亡。⁷

为了克服种种与rAAV相关的挑战，企业正在转向人工智能（AI）等新方法。例如，总部位于波士顿的新兴企业Therapeutics开发了CapsidMap平台，利用AI优化自己的rAAV衣壳。企业希望这些载体能够提高有效负载能力、靶向性和免疫逃逸能力。

⁶ “AskBio收购Synpromics Ltd.，扩大自身的基因疗法技术组合”，AskBio新闻公告，2019年8月13日。

⁷ Mark Terry，两名患者死亡迫使Audentes的基因治疗试验中止，Biospace，2020年6月29日。

2. 生产和供应链是主要的阻力。

基因疗法生产极复杂、仍需要人工操作，因此，成本也十分高昂，尤其是体外疗法。从只有少数患者的小型临床试验扩展到更大的商业群体也是一项非常困难的工作。为满足越来越多的生物制药公司的需求，对原材料供应商的需求不断增加，这也阻碍了基因疗法服务于更多人。有时投资方不得不等待18~24个月才能等到CDMO的生产槽位。⁸ 此外，rAAV的纯化方面的也存在一些问题，如不携带转基因的空载体较多、固有批次间的变异等，这些问题都使得生产成本和复杂程度增加。

为了尽可能减少不一致，一些公司通过投资自己的生产设施和自主生产能力来加强对供应链的控制。但这一策略仅适用于财力雄厚的大型生物制药公司，而在细胞和基因疗法领域占主导地位的小型生物科技公司仍非常依赖于外部供应商。问题在于，只要生产销售成本（COGS）保持高位，特别是对体外基因疗法而言，价格就会水涨船高，从而影响商业应用。

3. 可能无法“治愈”。

基因疗法吸引人之处在于一次给药/单次治疗一次给药/单次治疗就可能根治。而现实是，科学家们还在苦苦应对基因疗法持久性相关挑战，这也引发了对于基因疗法是否真的能够保证“治愈”的疑问。在杜氏营养不良症等儿童疾病中尤其如此，随着儿童年龄的增长，细胞新陈代谢，基因疗法在肌肉等某些组织中可能会失去效力。此外，一些研究表明，40~80%的人对AAV抗体呈血清阳性反应，⁹这可能会削弱疗效。在全身基因治疗中尤其需要关注体液免疫，虽然有公司在临床试验中使用类固醇来处理这个问题，但在许多情况下免疫反应可能导致载体清除和转入基因表达缺失。

但应当注意的是，其他数据表明，儿童的中和抗体水平较低，且会随着年龄增长。¹⁰这对基因疗法的时机选择具有重要的意义，因为从逻辑上讲，对低龄儿童进行干预是最高效的，因为此时中和抗体引起的并发症风险最低。这也引出了另一个问题，是否需要扩大新生儿筛查计划，覆盖更多的遗传病，使新生儿可以接受适当干预。

聚焦非病毒载体替代方案

鉴于病毒载体方面的挑战，公司不断投资开发非病毒载体传递技术。虽然还需要花上几年时间（在我们确定的114个正在进行的“一步治愈式”试验中，只有7个使用非病毒载体传递方法），但非病毒传递载体可以提供更大的包装容量，能够减少生产的麻烦，还可能允许重新给药。一些正在进行的非病毒载体开发示例包括：

- Vesigen Therapeutics使用自己专有的ARRDC1介导的微泡（ARMM），在神经病学、眼科学和肿瘤学适应症中传递基因编辑、RNAi和mRNA等技术。该公司于2020年7月以2850万美元A轮融资成立，由Leaps by Bayer和晨兴创投领投。
- Codiak Biosciences正在开发一种基于外泌体的传递技术，声称可以避免困扰rAAV方法使用的适应性免疫反应。2020年6月，Codiak与基因治疗领域的领头公司Sarepta合作，将自己的技术用于传递Sarepta针对罕见单基因遗传病提出的一系列核酸疗法。
- Carmine Therapeutics正在开发红细胞外囊泡基因疗法（REGENT）技术，这种技术无免疫原性，可从血液中大量获得。2020年6月，该公司就两项未公开的罕见疾病与Takeda签署了研发合作协议。

近年来，经过患者倡导组织和生物制药行业等利益相关方的不断努力，美国新生儿筛查新增了许多疾病，包括SMA和重症综合性免疫缺陷（SCID）。但前路仍然漫长，务必记住，无论是接受基因疗法还是其他疗法，遗传病的诊断和治疗总是越早越好。

⁸ Maingi, S., 2020, 细胞和基因疗法合同定制研发生产的未来展望, 《制药公司年鉴》, 第6(1)卷, 第148-151页。

⁹ Wang, D., Tai, P. W. L.和Gao, G., 2019年, 以腺相关病毒载体作为基因疗法传递平台, 《自然评论药物发现》, 第18(5)卷, 第358-378页。

¹⁰ Calcedo, R., Morizono, H., Wang, L., McCarter, R., He, J., Jones, D., Batshaw, M. L.和Wilson, J. W., 2011, 新生儿、儿童和青少年腺相关病毒抗体谱, 《临床与疫苗免疫学》, 第18(9)卷, 第1586-1588页。

如果基因治疗疗效持久性确实会逐渐减弱，那么出于对免疫原性的担忧，患者是否能否接受第二剂仍是一个问题。“治愈”这一问题对基因疗法的定价也有重要影响。目前，由于患者人数较少，预算影响不大，大多数支付者都愿意为这些价格极高的治疗提前支付费用。但如果治疗的持久性减弱，为了控制患者的病情，要求他们支付第二次基因疗法或者一些其他高价疗法的费用，情况会如何还很难说。

为了抵消支付方的抗拒和分散风险，公司一直采用按疗效的支付模式，即如果在预先确定的时期内的某个时间点疗效减弱，支付方将收到部分还款。但他们是否愿意再次预付或者他们希望第二次治疗的价格更低？随着未来几年越来越多的基因疗法的推出，支付方（医保）的预算开始受到实质性的影响，这些复杂的问题将变得越来越重要。

监管机构似乎也在关注着疗效持久性问题。FDA已要求一些生产商在生物制品许可申请审查后提供额外的临床数据，这一事实表明，FDA将更加密切关注疗效持久性问题，作为未来决策的依据，这对目前的基因疗法开发商具有重要影响。

如果“治愈”无法真正“治愈”，将对公司如何开发和定价基因疗法以及思考自己在市场中的竞争定位具有重要启示。目前还有其他核酸疗法正在进入市场，与基因疗法争夺市场份额，例如反义寡核苷酸等RNA修饰方法。因此，对于基因疗法而言，要获得并保持竞争优势，必须证明“一步治愈式”的价值主张。



致力于单基因 VS. 多基因遗传病

📄 单基因遗传病：

在过去五年中，美国已经批准了许多核酸疗法，用于多种单基因遗传病，从而显著的降低了这些疾病的严重程度（图表5）。其中，仅有Luxturna和Zolgensma疗法是一次给药/单次治疗，并因此被称为具有“根治”潜能。然而，这两种疗

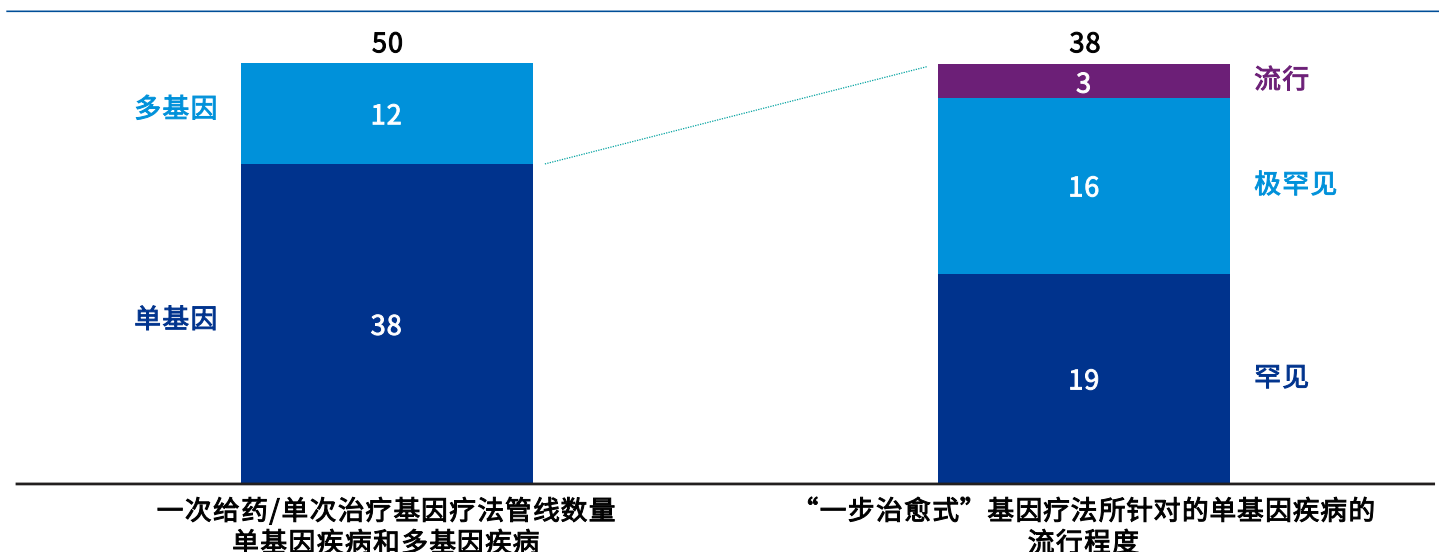
法都是针对具有明确的疾病遗传驱动因素的非常小的人群。“一步治愈”临床试验分析表明，大多数疾病都属于这种情况，对38个单基因疾病中的35种，正在开发其罕见或极罕见疗法（图表6）。

图表5：2016年FDA针对单基因遗传病批准的核酸疗法

疗法	发起者	技术	疾病	FDA批准年份	是否一次给药/单次治疗？
Amondys45	Sarepta	反义寡核苷酸	杜氏肌营养不良	2021	
Oxlumo	Alnylam	RNAi	原发性高草酸尿症1型	2020	
Viltepso	Nippon Shinyaku	反义寡核苷酸	杜氏肌营养不良	2020	
Vyondys53	Sarepta	反义寡核苷酸	杜氏肌营养不良	2019	
Givlaari	Alnylam	RNAi	成人急性肝卟啉症	2019	
Zolgensma	Avexis*	基因替换	脊髓性肌萎缩	2019	☑
Tegsedi	Ionis	反义寡核苷酸	成人遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病	2018	
Onpattro	Alnylam	RNAi		2018	
Luxturna	Spark**	基因替换	成人遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病	2017	☑
Spinraza	Ionis	反义寡核苷酸	脊髓性肌萎缩	2016	
Exondys51	Sarepta	反义寡核苷酸	杜氏肌营养不良	2016	

资料来源：Informa
*诺华制药收购
**罗氏公司收购

图表6：一次给药/单次治疗基因疗法管线分类



资料来源：Clinicaltrials.gov、Informa和毕马威分析

从科学的角度看，聚焦单基因遗传病是非常有意义的。制药公司对疾病致病因素有清晰的了解，能够针对相关基因制定最佳的方法（如敲除，替换，编辑），他们知道自己制定的方法极有可能对该病起效，甚至可以将其彻底治愈。据估计，共有5,000到8,000种单基因疾病，¹¹其中许多医疗需求未得到满足且没有任何的治疗方案。这些疾病常常是影响新生儿的罕见病或极罕见病，这意味着制药公司拥有可以提供相关信息且了解疾病的患者人群，他们可以帮助公司了解疾病的

自然病程和疾病负担、在药物开发过程提供有价值的深刻见解，并且在监管者和支付方之间充当疗法的倡导者。确实，许多患者人群属于基因疗法生态系统中最复杂的利益相关者。此外，他们常常参与自身疾病的尖端创新，例如，参与研究者设立的生物样本库以及资助新的生物技术公司。话虽如此，公司必须意识到，许多罕见的遗传病并没有患者来提供相关信息，因此他们必须花费时间和金钱帮助建立倡导组织，从而代表患者及其看护人发声。

多基因遗传病：

与之相比，多基因遗传病常常具有多种遗传因素以及环境因素、生活方式因素和其他复杂的因素。尽管心脏病、高血压和2型糖尿病等多基因疾病具有广大的患者人群，然而目前的基因疗法技术仍有一座科研的高峰需要攀登。除了上文所强调的输送问题以及由于制造能力有限而很难满足几十万患者的需求外，如何同时输送多个基因仍然是一个挑战。而这个问题未来许多年可能都会一直存在。此外，同单基因遗传病不同，许多多基因遗传病具有成熟的（尽管常常并不完美）诊疗标准，其中一些采用的是便宜的仿制药。

这增加了基因疗法在多基因疾病竞争中面临的商业阻力。如上文所述，除非基因疗法的COGS能够显著减低，否则其市场价仍会居高不下。对于那些试图支付高度流行的疾病治疗费用的支付方来说，这将是巨大的经济负担。

因此，基因疗法在应用于大量的多基因遗传病之前，尚需在科技和生产方面取得重大进步，并且其潜力取决于其是否真的能够“治愈”疾病。正因如此，我们认为在可预见的未来，“一步治愈式”基因疗法仍会主要局限于数量较少的单基因遗传病。

¹¹ Prakash, V., Moore, M., 和 Yanez-Munoz, R. J., 2016, 单基因遗传病基因编辑疗法当前进展, 《分子疗法》, 第24(3)卷, 第465-474页。

竞争罕见单基因疾病市场

尽管开发单基因遗传病疗法非常具有科研吸引力，但这些疾病常常是罕见病，一些甚至是极罕见病，每年只有少数新生儿患病。为了在这一领域取得商业上的成功并且将可能的革命性疗法带给患者，公司需要应对许多的关键问题。

决定“从何处着手”

如上所强调，约有5,000到8,000种单基因疾病，然而公司必须仔细选择“从何处着手”。公司必须了解有关目标疾病的潜在病因、生物学复杂性和自然病程，以便设计出合适的基础研究和临床方案。

除了关于竞争动态、未满足的需求以及诊疗标准的影响等常见考量外，公司还必须决定市场规模是否足以使其获得投资收益。

单基因遗传病市场中的公司还与罕见病市场上其他模式的开发商面临同样的阻力——如何找到患者。罕见病领域的开拓者常常会低估识别和招募患者参与临床试验或使其参与治疗的难度。

在了解到这些阻力后，一些生物制药公司正从极罕见人群转向更加广泛（尽管仍然罕见）的遗传病。例如，在2020年5月，Orchard Therapeutics公司宣布，公司正从一些极罕见病治疗转向“加速相对常见的适应症的研究，包括额颞痴呆（FTD）和克罗恩氏病基因亚群中的两个新项目”。¹²公司目前正在利用造血干细胞研发自体体外基因疗法。

然而重要的是，当公司决定在罕见遗传病“从何处着手”时，公司不应基于明显疾病的流行率，即那些有症状的病人做出决定。通常，通过基因分析或其他方法识别出的症状前（无症状）患者的患病率要高得多。因此，及早识别这些预先表现的患者可显著扩大目标患者人群的数量。例如，在美国，据估计约有30,000人患有亨廷顿病，然而另有200,000人具有患病风险。¹³

成为第一或快速跟随

“一步治愈式”基因疗法主要考量因素之一是率先进入市场，或者至少成为一个快速的跟随者。由于大多数单基因遗传病只有较少的患者人群，因此能否率先进入市场将初步决定商业上的成败。考虑到根治的潜力，将只剩下那些可治疗的个别人群给姗姗来迟的其他“一步治愈式”基因疗法公司。

尽管面对这一重大挑战，在一些罕见单基因遗传病中，仍有多个“一步治愈式”基因疗法公司在激烈竞争。例如，我们估计有5家公司正在开发5种独立的基于AAV的基因疗法来治疗庞贝氏病，其中三个已进入临床试验阶段（两个处于II/III期，一个处于I期），另外两个处于临床前开发阶段。¹⁴该病在美国仅有约8,000-9,000名患者，每年大约新增100个病例。考虑到其竞争者已经领先一步，这些疗法正处于临床前开发阶段的公司应该评估继续坚持其计划是否还具有战略意义。

累加适应症：

另一个关键的问题是公司是否有能力“叠加”未来的适应症，以使其营收具有长期的可持续性。同2013-2018年期间的丙肝市场类似，“治愈”疾病可能意味着倒V字形的收入线，它会影响到公司预测未来利润和现金流的能力。这对小型生物科技来说尤其不利。鉴于与许多罕见单基因遗传病有关的临床开发和监管时间线缩短，处于这种状况的公司将会需要加强研发、监管以及商业团队之间的协调，以便成功的推出后续疗法。公司可以跟踪和关注那些具有临床和病理重叠的疾病。例如，对于肌萎缩侧索硬化症（ALS）和额颞痴呆（FTD），两种疾病都被报道与C9orf72基因中致病GGGGCC六核苷酸重复扩增有关，在ALS和FTD中的比例分别是~35%和~25%。

¹² Orchard Therapeutics公布了新的战略计划并且报告了2020年第一季度财务状况，Orchard Therapeutics新闻公告，2020年5月7日。

¹³ 美国罕见疾病组织。

¹⁴ Informa，毕马威分析。



及早触及关键利益相关者：

考虑到该领域的复杂性和技术先进性，尽早触及患者人群、医疗保健提供方和支付方等关键利益相关者是非常重要的。很多医生不熟悉相关的科学内容，或者不确定基因疗法的效益，因此同公司医学联络官（MSL）进行点对点交谈是非常重要的。对于某些疾病来说，患者及其家属可能对基因疗法的安全状况存有疑虑。如果想让基因疗法取得成功，那么必须认识到并处理这些疑虑，特别是对那些已经具有诊疗标准的疾病而言。

如果不及早接触患者倡导组织等具有影响力的利益相关者，那么当公司在开始同支付方和监管者进行讨论时将会处于不利地位，因为正如上文所强调，罕见病患者人群可能是某些疗法的声援者。此外，公司还应与非传统利益相关者尽早建立联系，例如美国非盈利性临床和经济评论研究所（ICER），该研究所的成本效益模型正愈发影响支付方的决策。

建立适当的团队：

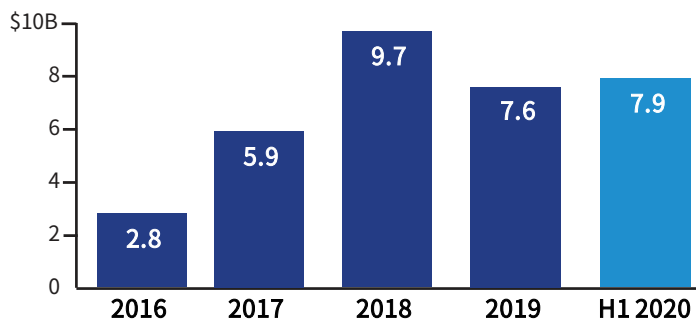
开发和推出“一步治愈式”基因疗法与推出传统的小分子药物甚至是大多数生物制药公司习惯的生物制剂有着根本的不同。因此，建立适当的团队至关重要。例如：

- 在研发过程中，研究者必须熟悉遗传病学及其自然病程，同时还必须了解如何针对病情复杂的罕见或极罕见患者人群设计临床试验、招募受试者和实施试验。当只有少量的参与者时，每个患者都很重要，因此临床操作团队必须对主要研究者（PI）进行培训，以发现潜在的复杂副作用，并且必须随时能够对主要研究者的询问给与响应。
- 鉴于FDA将重点放在有关基因疗法的化学、制造和控制（CMC）信息上，因此必须聘用合格的监管专家，这些专家应了解基因疗法并且能够确保同FDA的紧密协调并且制定有效的CMC计划。
- 关于制造，该团队必须确保供货满足需求，特别是考虑到原材料供应商生态系统的复杂性和碎片化以及上文强调的制造和商业的巨大挑战。
- 关于供应链和分销，该团队将负责将高价值、低产量的疗法转移到世界各地的治疗中心，这是一种大多数生物制药公司所不熟悉的模式。
- 鉴于疗法的高度技术性以及遗传病的复杂性，公司需要雇佣那些具有基因疗法经验的医学联络官，以便同关键意见领袖进行点对点交谈，帮助教育付款人了解疾病负担，并与患者群体联系，以了解患者旅程支付方。
- 科学传播专家（包含传统的论文写作，会议报告内容开发等，演示文稿制作，基金申请，甚至商业路演等）必须确保关键数据在正确的时机逐步发布，以推动市场，并使公司处于最佳竞争地位。
- 定价和市场准入专家必须了解各种付款模型的复杂性，例如基于结果的模型，并且同各利益相关者合作，以便就疗法对患者以及医疗保健系统带来的价值对其进行宣教。
- 卫生经济学和结果研究专家（HEOR）与支付方交流，并且提供相关意见，指导如何设计长期上市后试验，监管者和支付方会对此类试验寄予厚望，以期了解疗法的长期安全性和效果。
- 根据疾病情况，可能需要基因顾问，他们了解诊断领域，可以帮助医疗事务团队教育支付人和关键意见领袖，同时也与患者倡导团体合作支付方。

收购还是合作？

尽管存在以上各种挑战，基因疗法领域仍持续获得投资方和生物制药公司的大量投资（图表7），但公司部署资本的方式会各有不同。

图表7：基因和基因修饰细胞疗法全球融资，2016上半年-2020年



资料来源：美国再生医学联盟

注：所有疗法领域的融资，包括肿瘤学领域；数字不包括并购交易

获得长期价值

一些大型生物制药公司正倾其所有，将数十亿美元投入到并购目标中。这一战略是基于平台的估定价值，及其在长期研发技术方面的益处，而不是基于任何短期的收入机会。

例如，基因疗法领域的大规模并购最新案例显示，拜耳于2020年10月宣布斥资40亿美元收购基因疗法公司AskBio，以获得其rAAV平台及其rAAV合同开发和制造组织的能力。¹⁵ 尽管这些高额的估价仅适用于大型的生物制药公司，然而这些估价反映了人们对该领域的兴趣，也反映了拥有后期资产和经过验证的科学平台的目标数量有限。

然而，在收购之后，大型生物制药公司在整合创新目标方面并非始终能获得良好的执行效果。公司必须在管理和控制收购相关风险和不压制创新这二者之间取得良好的平衡。¹⁶ 鉴于基因疗法领域的专业性，因抑制目标的创业精神而失去知识资本这种做法对收购者的长期发展是极其不利的。

最重要的是，大型生物制药公司必须有耐心并且愿意投资以改进所收购的技术。

有趣的是，以前在基因治疗领域进行过大规模收购的大型生物制药公司最近与小型生物技术公司达成了交易，这些公司专注于改善现有rAAV衣壳的有效载荷能力、组织靶向性、免疫逃逸以及制造方面。这表明，这些生物制药公司希望通过技术投资增强其收购项目，以改进其当前载体平台的局限性并且为他们提供长期竞争优势。

采取更加谨慎的方式？

鉴于基因疗法在开发、制造和商业化方面的挑战，可以理解许多其他公司在市场中采取更加谨慎的方式，至少在短期内是如此。目前，大多数大型生物制药公司正在进行更小规模的收购，同时也在建立多重伙伴关系或制定收购选项。

资金较少的小公司也在不断进入这一领域。这些公司意识到，面对基因疗法对其产品组合带来的竞争威胁，他们需要“保护”自己，或者远离可能面临定价和/或仿制药阻力的以往的特许经营企业模式，引入新的创新技术。然而，考虑到同大型制药公司相比其资金能力有限，需要在科学和其它支持团队方面取得飞跃以进入这样一个创新领域，采用合伙经营的方式可能比彻底并购更有意义。

¹⁵拜耳收购AskBio以扩大细胞和基因疗法创新基础，AskBio新闻公告，2020年10月26日

¹⁶[通过生物技术收购实现一体化整合，毕马威，2021年4月](#)

结论：分散投资，坚持到底

目前，我们认为，对大多数公司来说，应该在基因疗法市场中采取更加谨慎的方法，原因在于哪些方式和传递技术（若有）能够成功还尚无定论。在这一领域中，新的方式和传递技术不断涌现，公司也在不断改进其现有的技术。尽管本文没有涉及，但仍有许多其他核酸技术在不断发展，例如反义寡核苷酸、信使核糖核酸、核糖核酸干扰以及其他方式，这些技术都将同“一步治愈式”基因疗法展开竞争。

在这一迅速变化的领域中，从方式和传递角度分散投资具有战略意义，特别是在前期成本和风险暴露较低的情况下。一些公司正在采取多层面方法，在许多单基因疾病中部署其基因治疗、基因编辑以及核糖核酸技术。走这条路的公司既拥有基因治疗的广阔前景，同时也会受到基因疗法的制约。无疑，目前我们有工具来增加、编辑和替换基因材料，从而有潜力治愈特定的疾病。然而，在规模生产以及如何采用靶向性、安全有效的方式提供持久疗效方面，仍然道阻且长。

这就是我们认为公司必须坚持到底的原因。在过去，公司如果没有获得其预期结果，便失去了兴趣。实际上，在2010年前后，基因传递问题迫使许多大型制药公司彻底退出核糖核酸干扰领域。相比之下，2018年能够推出首款经FDA批准的核糖核酸干扰疗法，即Alnylam公司治疗成人遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性（hATTR）药物Onpattro，仅仅是因为仍然坚守在该领域的市场竞争者有耐心并且继续坚持研究基因传递问题。该示例表明，在基因疗法领域采取慎重的长期战略方法是非常重要的。

毫无疑问，我们正迈入一个医学新时代。然而，我们认为，在未来五到十年，焦点仍然是具有较少患者人群的、明确界定的单基因遗传病。尽管长期来看前景广阔，然而，我们认为“一步治愈式”基因疗法在短期内可能只是一个小众市场。因此，公司需要高度重视从何处着手以及如何着手的问题，以获得长期的成功。

毕马威如何提供帮助

在毕马威，我们协助客户在细胞和基因技术这一新一代疗法的最前沿开展工作。这些技术正在彻底改变某些疾病的患者诊疗情况，但同时也存在其独特的复杂性。不论是小型生物技术公司、大型生物制药公司、合同研究组织、合同开发与制造组织以及私人投资者，我们都会为其提供支持，以帮助他们成功应对这些挑战并且抓住细胞和基因疗法所带来的机会。我们的客户涉及各个功能领域，包括研发、制造/供应链、医学事务、商业发展、定价/市场进入以及销售/市场营销。我们的服务包括：



技术操作

- 针对“定制型”细胞疗法设计跨功能的运营模型/详细的路线图
- 分析供应链流程、系统、组织和指标，以缩短交付期
- 制定符合产品特点和患者需求的生产战略



战略

- 评估方式/传递技术，以支持研发和业务发展战略
- 评估市场潜力及规模，以支持投资决策
- 设计创新定价模型，以支持市场准入
- 支持组织进入市场战略，从端对端分销和价值链的设计到优化组织功能架构（如销售和市场营销、医学、市场进入）等方面
- 建立财务和税务营运模型



交易

- 为公司客户识别并购式增长机会，对标的进行全面的尽职调查
- 支持公司客户同原材料供应商建立战略合作伙伴关系
- 为私人投资者开展市场格局评估并对标的进行全面的尽职调查
- 支持公司在收购细胞和基因靶标后进行最优组织设计和功能整合

欲了解更多信息，请联系我们



Colin Yu

生命科学行业主管合伙人

毕马威中国

+86 186 1840 6283

cz.yu@kpmg.com

作者



Alasdair Milton 博士

生命科学部总经理

毕马威战略

alasdairmilton@kpmg.com

617-372-3453

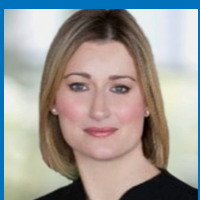
Milton博士担任波士顿毕马威医疗保健与生命科学战略团队总经理。在咨询和市场研究领域拥有超过十五年的经验，工作重点是为公司客户和私人投资者提供战略支持和商业尽职调查。Alasdair参与了细胞和基因领域的许多项目，为制造、供应链、定价、竞争定位和无机增长战略等领域的客户提供支持。

Alasdair拥有苏格兰格拉斯哥大学癌症研究博士学位。

作者特此感谢以下人员的帮助：

特别感谢Brian Tam、Saurabh Sancheti、Priyanka Sinha和Amandeep Singh所做出的宝贵贡献。

联系人



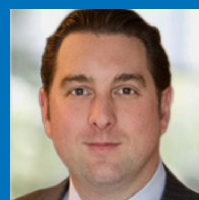
Kristin Pothier

全球与国家医疗保健和生命科学领导者，

毕马威战略

617-549-2779

kpothier@kpmg.com



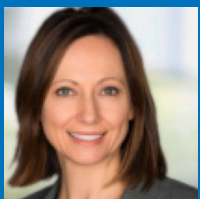
Jeff Stoll 博士

国家生命科学领导者，

毕马威战略

857-334-8768

jeffreystoll@kpmg.com



Mary Rollman

生命科学部负责人，

毕马威战略

312-618-9863

maryrollman@kpmg.com



John Karasek

价值链管理与国际税务部总经理

202-747-4706

johnkarasek@kpmg.com

kpmg.com/cn/socialmedia



如需获取毕马威中国各办公室信息，请扫描二维码或登陆我们的网站：
<https://home.kpmg.com/cn/zh/home/about/offices.html>

所载资料仅供一般参考用，并非针对任何个人或团体的个别情况而提供。虽然本所已致力提供准确和及时的资料，但本所不能保证这些资料在阁下收取时或日后仍然准确。任何人士应在没有详细考虑相关的情况及获取适当的专业意见下依据所载资料行事。

©2022 毕马威企业咨询 (中国) 有限公司 — 中国有限责任公司，是与英国私营担保有限公司— 毕马威国际有限公司相关联的独立成员所全球性组织中的成员。版权所有，不得转载。在中国印刷。

毕马威的名称和标识均为毕马威全球性组织中的独立成员所经许可后使用的商标。

DASD-2021-3793