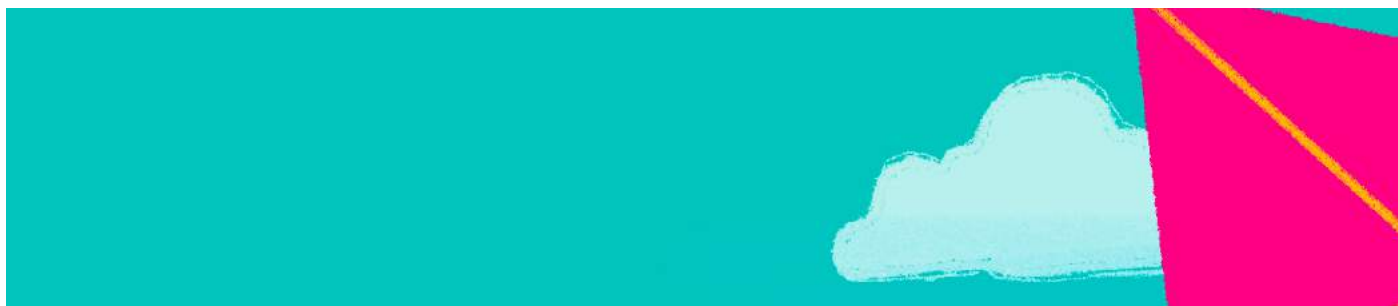


引领市场，制胜未来 ——中国细胞和基因疗法市场分析

德勤生命科学管理咨询团队为制药、生物技术、医疗器械、医药分销和CRO等行业参与者提供全方位的解决方案，整合全球行业最佳实践以及本土市场的行业知识与丰富经验。我们在市场准入、产品组合与知识产权、监管路径以及商业化领域，帮助企业制定成功的产品上市战略，将市场机遇转化为商业成就。欲了解更多有关德勤生命科学行业服务，请联系我们或访问[Deloitte.com.cn](https://www.deloitte.com/cn)。

目录

简介	2
推动中国细胞与基因疗法发展的主要因素	4
应对细胞与基因疗法挑战，制定制胜策略	10
构建卓越发展框架，实现商业成功	23
尾注	25



简介

今年三月，基因疗法取得重大突破——位于美国波特兰的俄勒冈健康与科学大学的科学家运用基因编辑工具Crispr-Cas9首次编辑人体DNA，亦称为体内基因编辑，¹帮助一位遗传性失明患者恢复了视力。该治疗手段的研发人员认为他们“的确有潜力帮助基本失明人群重见光明”。²

全球范围内，细胞和基因疗法（CGT）不仅改变了人类治疗遗传疾病和疑难杂症的方式，同时也正在颠覆整个制药生态圈。至2019年底，全球共推出超过27种CGT产品，³约990家公司从事下一代疗法研发和商业化，⁴全球CGT市场规模有望在2025年超过119.6亿美元。⁵

在强有力的政策支持下，中国已经成为全球CGT发展的沃土，2017年至2019年期间共有1,000多项临床试验已经开展或正在进行，⁶中国政府授予数千项相关专利，⁷位居全球第二。45家本土企业以及四家合资公司引领中国CGT生物技术行业蓬勃发展，并拥有获批的CGT新药临床试验申请（IND）。⁸

尽管CGT行业繁荣发展，但外商投资监管、报销时间的不确定性、技术和知识产权本土化要求、医疗服务机构的能力差异等中国CGT生态圈的多个环节，均为CGT产品的顺利商业化带来重大挑

对于志在赢占中国细胞和基因疗法市场的国内外企业，必须采用独特的商业模式解决这些本土问题。

战。对于志在赢占中国细胞和基因疗法市场的国内外企业，必须采用独特的商业模式解决这些本土问题，并且需要围绕市场准入、监管、产品组合与知识产权、以及商业化能力建立卓越发展框架，制定相应战略并衡量成效。此外，这些企业还应考虑如何有效获取日益丰富的本土创新技术，培养专业能力，依托生态圈合作在全球开发此类知识产权。

本文将探究影响中国CGT行业的关键因素和主要趋势，助力投资者、企业和研究人员塑造不断创新且可持续发展的中国CGT行业，并且从中受益。



应对新冠疫情危机

随着全球新冠疫情危机继续蔓延，并将持续数月或更长时间，预计将为CGT行业带来如下影响：

- CGT基础生物医学研究相关的资金支持会继续增加。CGT不仅可能治疗甚至治愈非传染性的疑难杂症，例如遗传疾病或晚期肿瘤，也有可能通过恢复人体的自然免疫力防治新型传染病。例如，一家致力于为遭受威胁生命的病毒性疾病患者开发细胞疗法的波士顿公司AlloVir近期宣布，和美国贝勒医学院合作开发针对新冠病毒的异体T细胞疗法。⁹
- 在中国推动CGT产品商业化的企业将面临更多不确定性。正在开展或计划中的临床研究可能会被中断，与国家药品审评中心的沟通和监管审批或将推迟，涉及CGT生产原材料进出口的供应链可能受到影响，而且市场准入相关事宜也将延期。
- 企业需要重新调整其产品发布时间安排，基于对监管审批流程、供应链应对能力和目标医院在降低新冠病毒影响的同时采用CGT产品的就绪度等方面的合理预估进行调整。对于可预见的未来，企业应当采用更为灵活的上市规划，迅速适应市场情况变化，从而优化产品发布计划。当前阶段也为创新型用户参与计划的开展提供了良机。
- 为了保持用户的高参与度，企业还应考虑采用数字化渠道进行市场教育，同时也向目标医院和医生提供大规模的CGT相关培训。这也是探索产业合作联盟的契机，联合推出具有成本效益的新药上市计划，与医疗器械公司进行生产标准化的协作，与医疗数据公司共同开发数据和证据，与患者组织和支付方共同探讨市场准入事宜。

推动中国细胞与基因疗法发展的主要因素

推动中国CGT行业繁荣发展的三大关键因素包括：

1. 更加清晰的监管规定以及行业质量标准规范
2. 中国参与的全球多中心临床研究数量增多，助推临床研究基础设施不断成熟
3. 政企合作推动基础生物医学研究向高度创新化的CGT知识产权发展，促使生态圈迅速发展

以下是对这些因素的深入研究与分析：

前所未有的政策支持和推广力度

2016年，美国三名患有复发或难治性急性淋巴细胞白血病的患者在Juno Therapeutics的JCAR015二期临床试验期间死亡，¹⁰促使美国食品药品监督管理局（FDA）发布了有关CGT产品开发和审批流程的五项综合性法规。¹¹

中国CGT监管进程也有着惊人的相似之处。来自中国陕西的21岁大学生魏则西身患罕见肿瘤，在一家医院接受了几轮未经监管审批的免疫疗法后，最终于2016年4月去世。¹²此事引发公众声讨，促使政府突然对CGT研究和临床应用实施19个月的禁令。2018年至2019年，中国政府由国家卫健委

（NHC）和国家药品监督管理局（NMPA）牵头，出台了一系列政策，逐步加强CGT行业监管工作（图1），这些政策进一步明确了不同机构承担的相应责任：

- 确定自体细胞疗法的监管路径，例如，嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（CAR-T）由国家药品监督管理局按照生物制剂进行监管，并可能通过临床试验简化审查加速获批。
- 确定体细胞疗法的双轨批准机制，体细胞疗法作为医药产品由国家药品监督管理局审批，作为医疗技术则由国家卫健委审批符合资质的试点机构。生殖细胞可在14日内进行体外基因编辑研究，但严禁临床应用。¹³
- 建立初步的自体细胞疗法技术生产及合格标准（2018年中国医药生物技术协会发布指南草案）。¹⁴

据此，中国的研发公司和医疗机构目前可以遵循更加透明的监管框架，以获得CGT疗法的监管审批；拥有针对重大疾病的CGT治疗产品和/或已经获得国家战略资金的机构可以受益于快速注册流程。例如，科济生物、南京传奇、上海恒润达生生物科技¹⁵等本土企业的CAR-T项目进入优先审查流程，并且有可能基于二期临床研究获得新药申请批准（NDA）。¹⁶

图 1

中国CGT相关政策发展进程



资料来源：中国国家食品药品监督管理总局、国家药品审评中心、国家卫生健康委员会、国务院、德勤分析

CGT临床研究基础日渐成熟

中国拥有大量适合CGT疗法的患者，而许多产品主要针对发病率较低的症状，因此中国对CGT临床试验和后续商业化颇具吸引力。据估计，中国患有遗传疾病的人数达5,700万，是美国（1,200万）的4.4倍之多。¹⁷

除了在CGT临床研究总数方面位居全球第二，¹⁸ 中国在CAR-T等类别中已成为全球最大的临床研究发起国家（图2）。尽

管其中90%以上仍处于研究者发起的临床研究（IIT）和一期临床试验阶段，¹⁹但在快速审批流程的推动下，获得良好疗效的研究将会迅速推进至注册临床研究（二期或三期）。各企业开始注意到，2017年至2019年，超过170项针对CGT等生物制剂项目的国际多中心临床研究（多为二期或三期研究）启动，²⁰而中国成为全球热点注册地区。这表明，更多跨国

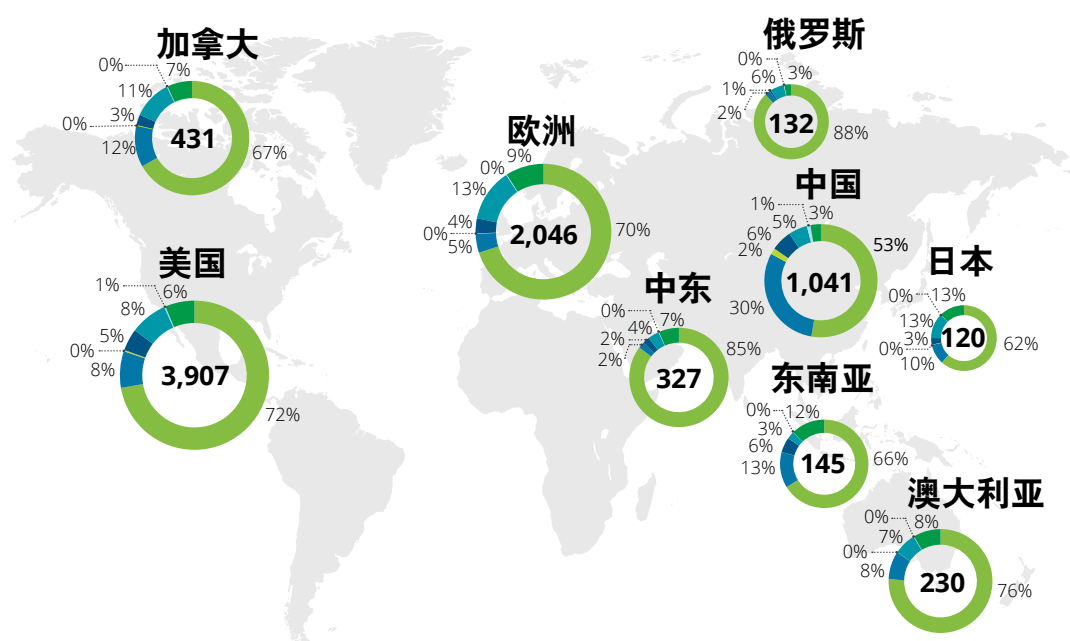
计划在中国启动临床研究的企业必须提前制定计划，权衡在中国进行研究对推进全球临床项目发挥的作用。

图 2

中国在CGT临床试验方面位居全球第二

数据截至2020年2月18日

■ 干细胞 ■ CAR-T ■ TCR-T ■ NK T ■ TAA/TSA ■ 基因编辑 ■ 其他



资料来源：Clinicaltrials.gov、德勤分析

公司已将中国作为推出其创新产品的首发市场之一，而此前通常是在美国、欧盟和日本首发。

临床研究规模不断扩大，有助于中国顶尖的肿瘤和遗传疾病治疗中心成为收集本土诊治证据的首个接触点，积累CGT治疗实践经验。计划在中国启动临床研究的企业必须提前制定计划，充分考虑当地注册要求，利用本土数据的价值和可靠性，尽早获得医生认可，权衡在中国进行研究对推进全球临床项目发挥的作用。

不断完善的生态圈 助推创新和产业化

支持性的政策环境加速了整个CGT生态圈的形成，并以前所未有的速度开发专利，建立细胞储存和生产设施等区域基础设施，形成学术界、生物技术公司和政府之间的多边合作，共同制定行业标准，并推动民营资本流入（图3）。领先的本土生

物技术公司处于这一生态圈的核心，并积极与价值链中的所有关键利益相关方共建生态圈。

创业热潮

在上述CGT政策的支持下，发展迅猛的本土生物医疗研究已创造3,000多项与细胞和基因疗法相关的专利。²¹许多顶尖研究机构的关键意见领袖向本土生物技术公司提供这些专利的授权许可，让他们进行进一步研发。例如，2016年，中国医学科学院（CAMS）血液学研究所副所长王建祥团队以870万美元向中源协和²²出售了两项CAR-T制备技术专利，这两项技术专门针对急性淋巴细胞性白血病（ALL）治疗的CD33和CD19（CD全称白细胞分化抗原，CD33和CD19均是为人熟知的血源性肿瘤相关表面抗原）。²³

其他关键意见领袖则通过自己的生物技术公司推进这些专利的商业化进程。例如，北京大学生命科学学院教授魏文胜利用Crispr-Cas9技术开展高

图 3

本土生物技术公司与中国CGT生态圈的所有利益相关方开展合作



资料来源：德勤分析

通量基因筛选研究，并于2015年创立了博雅辑因。该初创公司拥有多个基因编辑资产，其中一项专门针对B-地中海贫血的产品正在准备新药临床试验申请。该公司A轮获得1,000万美元投资，PRE-B轮获得3,500万美元风投资金。²⁴

另一方面，依托创新技术和海外知名团队的初创企业也能获得来自本土知名投资者的大量资金，部分企业甚至能在头几轮中获得巨额融资。例如，Juno和药明康德的合资公司药明巨诺在A轮融资中获得淡马锡及其他投资者的9,000万美元资金。²⁵该公司现已成为CAR-T治疗领域的领军者，并且其进入优先审评范围的产品也在准备中。²⁶

合作进行时

本土生物技术公司与行业协会积极合作，共同制定产品质量和生产流程标准，以引导行业发展。例如，领先的干细胞初创企业赛莱拉²⁷与中国医药质量管理协会合作，推动建立干细胞产业生产和质量标准。

与此同时，地方政府与行业领军企业成立联盟，携手推进区域基础设施建设。中国政府计划在未

来三年内建设超过15个区域干细胞中心，每个中心的干细胞样本库容将达到500万至2,000万，从而为本土科学研究、临床试验和未来的商业化提供样本储存和生产服务支持。²⁸

跨国生物技术公司也在加快与本土公司合作，通过授权许可及合资企业形式开展合作，以保障产品注册速度，获取本地化的生产和商业化能力。例如复星/Kite和Juno/药明康德。此外，强生/南京传奇等其他合作形式则是侧重于通过本土创新技术的授权许可协议，实现全球商业化（图4）。

随着细胞疗法的第一次商业化浪潮即将到来，赛默飞、通用、Terumo BCT和美天旎等试剂和设备供应商纷纷与CGT企业展开密切合作，推进细胞治疗流程自动化和产业化。例如，通用与西比曼（CBMG）达成战略合作伙伴关系，共同建立端到端智能细胞治疗生产卓越中心。此类合作关系将发挥至关重要的作用，有力推动劳动密集型细胞治疗产品生产流程向低成本高效率的规模化商用生产流程转型。

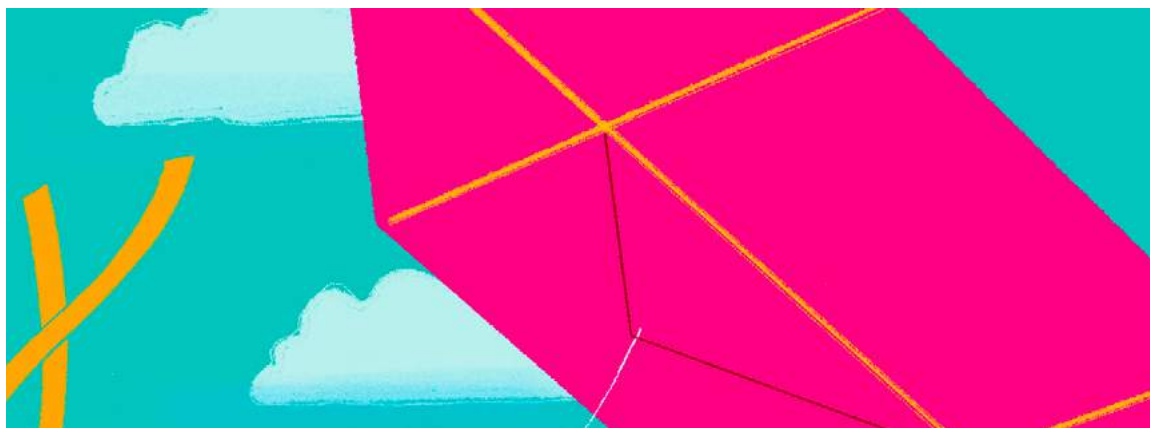


图 4

跨国企业和本土生物技术公司以合资或授权许可的形式开展合作

外国企业	本土开发合作伙伴	所选资产	模式	影响
杨森 强生	南京传奇	LCAR-B38M (BCMA)	商业授权合作 <ul style="list-style-type: none"> 南京传奇收到杨森提供的3.5亿美元前期付款，用于与杨森在全球共同开发BCMA 全球利润和成本以50/50的比例平摊，大中华区除外，其中南京传奇占70%，杨森占30% 	<ul style="list-style-type: none"> 杨森获得可以共同开发LCAR-B38M的全球性授权许可 南京传奇通过杨森获得全球商业机遇
诺华	西比曼	Kymriah (CD19)	少数股权投资 <ul style="list-style-type: none"> 诺华以4,000万美元收购西比曼生物科技集团9%的股份 西比曼将负责Kymriah在华生产工作 	<ul style="list-style-type: none"> 诺华将依托其本地组织的力量，推动产品商业化 西比曼提供强大的生产和供应能力，利用价格加成创造利润
Kite Pharma	复星医药	Yescarta (CD19)	对等股权合资 <ul style="list-style-type: none"> 复星以2,000万美元获得50%股权，后续支付的款项高达14亿美元 Kite通过技术投资获得50%的股权 	<ul style="list-style-type: none"> Kite提供全球领先CAR-T技术和标准化操作流程 复星推动在中国市场的开发和商业化
Juno	药明康德	JCAR017 (CD19)	对等股权合资 <ul style="list-style-type: none"> Juno和药明康德各出资250万美元，分别占合资企业的50%股份 Juno将逐步向合资企业授予其他产品许可，并接收股权、里程碑付款和使用费 	<ul style="list-style-type: none"> 合资企业充分利用Juno的肿瘤免疫疗法专业能力以及药明康德的研发和生产平台能力 药明巨诺生物科技有限公司能够运用全球领先技术，进入中国市场

资料来源：公司官网、德勤分析

应对细胞与基因疗法挑战，制定制胜策略

尽管政策、市场和生态圈等因素大力推动中国CGT行业迅猛发展，但不确定性和挑战依然存在，其中包括：

- 遗传资源受到严格保护和监管
- 竞争日益激烈的CGT产品管线，尤其是自体细胞疗法方面，且适应症和靶标相对集中
- 本土监管和市场准入存在高度不确定性
- 医疗服务机构系统缺乏应用CGT治疗产品的能力

有意拓展中国CGT市场的企业需要制定制胜策略，顺利应对这些挑战，同时还应明确产品开发和商业化计划。可考虑以解决下列问题作为切入点：

市场准入：鉴于当前针对外国实体开展CGT投资以及使用中国人遗传资源的政策限制，可采用哪些准入模式？是否有机会通过与本土企业的合作进入市场？

产品和专利组合：哪些因素推动在中国实现产品差异化？是否存在切实可行的机会获取当地创新技术以实现全球性开发？

监管路径：哪些因素可优化在中国的审评审批，最大限度加快上市速度？是否有可能为患者和医生制定提前获取治疗计划？

商业发展能力：哪些因素阻碍CGT产品在中国充分发挥商用潜力？需要哪些独特解决方案和能力以推动CGT治疗产品实现盈利？

以下是针对这些问题的潜在解决方案：

借助合作关系进入受保护的CGT行业

除了在CGT治疗产品的监管审批要求方面取得显著进展外，中国还制定了整体的监管框架，以保护并推动国内CGT行业发展，主要监管措施包括对市场准入、资料转移和数据隐私实施各种限制。企业需要了解以下内容：

规避负面清单

商务部和国家发改委发布的2019年版负面清单²⁹主要禁止外商投资“人体干细胞、基因诊断与（基因）治疗技术开发和应用”。但鉴于不同类型的CGT治疗产品，实际上却是由国家药品监督管理局和科技部负责政策解释和实施工作。例如，CAR-T等自体细胞疗法可以通过合资企业方式进入市场（复星/Kite），而渤健的Spinraza（一种控制mRNA剪接和运动神经元生存蛋白表达的核苷酸类药物）等特定生物治疗方案被允许作为非基因疗法由渤健生物独立完成在国内的上市申请和商业化。

为了有效规避负面清单，希望进军中国市场的外国实体需要积极咨询政府机构，并向其传达相关信息，以了解有关限制措施是否将会且必须适用于其产品。因此，他们应当评估并选择准入方案：全资（渤健）、合资（Kite/复星）、少数股权投资（诺华/西比曼）以及商业授权许可协议（杨森/南京传奇合作的LCAR-B38M）等等。

选择恰当的市场准入模式

上述绝大多数模式是利用与本土企业的合作关系，不仅能够帮助外国实体规避政策壁垒，还能为他们提供其他战略优势，其中包括渠道资源和政府关系（Kite/复星）、³⁰全新生产技术（诺华/西比曼）³¹以及本土创新CGT资产（杨森/南京传奇）。³²

考虑采用何种进入模式时，除了评估合作关系带来的潜在利益，企业还应研究如何通过以下方式有效降低本地风险：

- 综合运用合同协议、项目管理和供应链模式保障其核心知识产权和专业能力，同时确保本地化生产的质量一致性。

- 实现数据基础架构适当本土化，同时限制患者层面的遗传信息向海外转移，从而降低遗传数据合规风险。

越来越多本土生物技术公司正在改善其生产能力、知识产权实践和质量管理标准等核心竞争力，因此相关合作或将进一步加强。例如，依托赛默飞的云数据管理基础架构科学数据平台（Platform for Science），艺妙神州正在搭建数字细胞治疗追踪平台。³³西比曼致力于建立采用数字解决方案、半自动化和分析技术的细胞疗法智慧工厂，这表明本土领军企业已经处于细胞疗法产业化的最前沿。³⁴

调整密集的产品计划：推动产品多元化，应对国内需求缺口

大多数CGT产品被定位为治疗遗传疾病或晚期血液疾病等疑难杂症的一次性治疗手段，患者数量相对较少。这就意味着CGT企业需要有效的产品组合实现可持续发展，例如针对多种疾病推出不同类型产品。CGT产品也必须与针对免疫检查点抑制剂的生物肿瘤免疫产品竞争。然而这些疗法只能有效减缓疾病恶化，而不具备治愈作用。

中国目前的细胞疗法临床研究仍有较大改善和创新空间。目前相对密集，以CAR-T为例，超过69%的研究针对淋巴瘤或白血病等血液类肿瘤，其中54%以上以CD19为靶标。³⁵因此，企业必须建立更具差异化的创新产品线，并且应当：

- 考虑针对更多特定的本土未满足需求的疾病，原因在于中国患者拥有不同的疾病图谱。例如，2006年推出的安科瑞³⁶是全球首个溶瘤腺病毒药物，用于治疗鼻咽癌，而鼻咽癌在中国的发病率较高。在肿瘤方面，中国和美国不同类型的肿瘤患病率存在诸多差异（图5）。
- 除了海外技术转移外，还应更加积极主动地获取本土科技创新技术（图6a和6b），将疗法和新一代创新技术相结合（如异体和自体细胞疗法）。

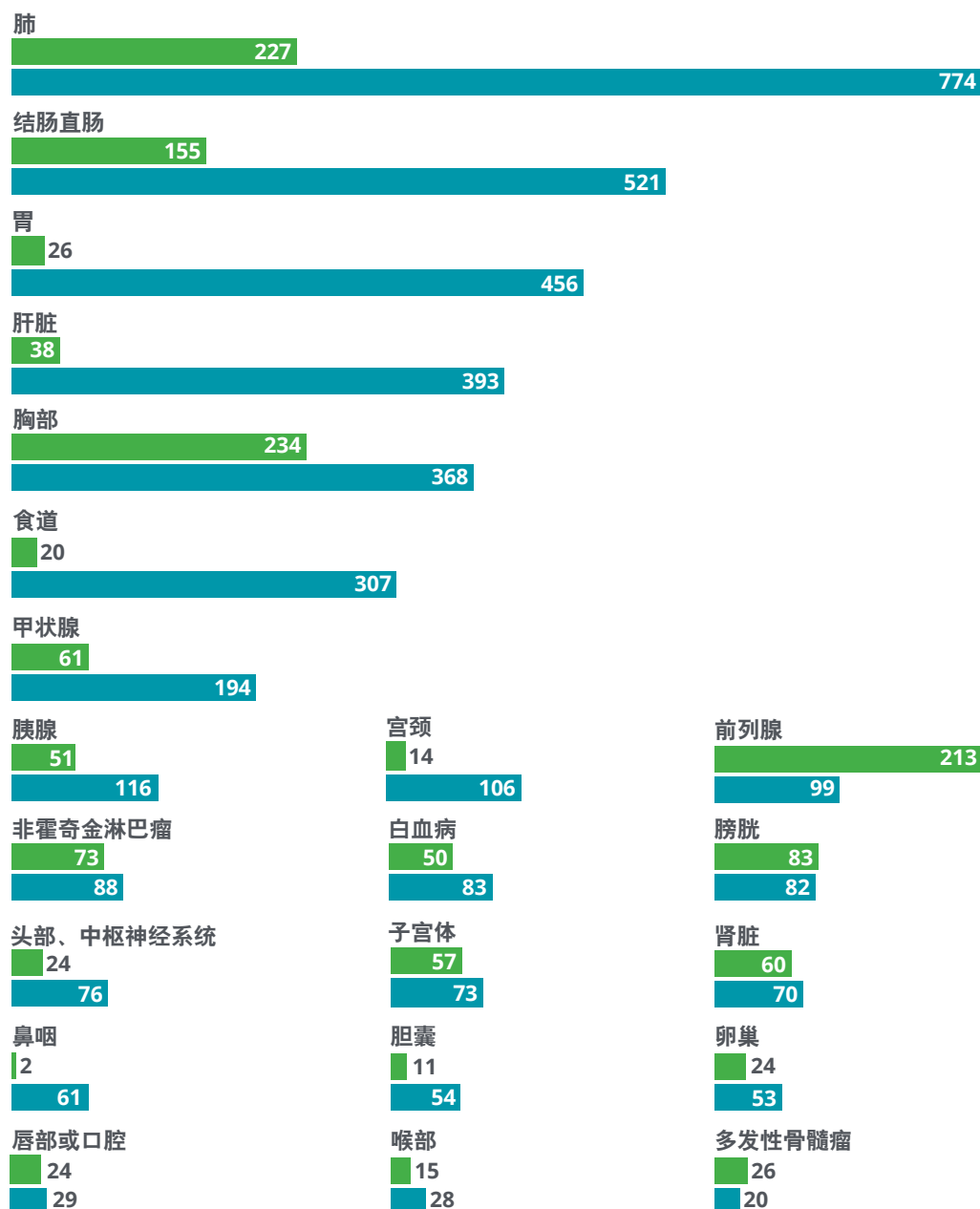
企业需要加强其本土市场信息收集和医务类实践，深入挖掘中国市场的独特治疗机遇。此外，他们还应进一步加深与本土研究团体的联系，不仅通过传统的业务拓展或授权许可活动，同时也要考虑合作研究、风险投资等方式，甚至是提供CGT合同研究服务，以加快新技术的鉴定和验证。



图 5

2018年中国和美国的部分新诊肿瘤病例数

■ 美国（单位：千案例数） ■ 中国（单位：千案例数）



资料来源：国际癌症研究机构，“Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, all ages,” 世界卫生组织，2020年4月

图 6A

中国前十大本土CAR-T知识产权所有机构/组织

组织类型	组织名称	知识产权数量	公开技术类型
研究机构	上海细胞治疗研究院	16	· 表达PD-1抗体的CAR-T疗法
研究机构	华东师范大学	6	· 靶向前列腺癌的CAR-T疗法
研究机构	中国医学科学院基础医学研究所	6	· 靶向实体瘤的 γ δ TCR疗法
研究机构	暨南大学	5	· Dual-RMCE介导的TCR技术，减少CAR-T疗法副作用
研究机构	中国科学院深圳先进技术研究院	4	· 生物正交化学引导的病毒转导技术，提高体内靶向率
企业	上海优卡迪生物医药科技有限公司	9	· 针对实体瘤的间皮素靶向疗法
企业	上海隆耀生物科技有限公司	9	· 通用型CAR-T技术
企业	上海恒润达生生物科技有限公司	8	· 拥有高靶向率的靶向NY-ESO-1和CLL-1
企业	苏州茂行生物科技有限公司	7	· 表达PD-1抗体的CAR-T疗法
企业	安徽古一生物科技有限公司	7	· 进行TRAC/TRBC基因敲除的CAR-T疗法，减少细胞因子风暴

资料来源：万方数据库、德勤分析



图 6B

中国前十大本土CRISPR知识产权所有机构/组织

组织类型	组织名称	知识产权数量	公开技术类型
研究机构	华中农业大学	24	· 基因敲除技术，提高多种作物产量
研究机构	上海交通大学	21	· 改造后的CRISPR-CAS9系统减少体内乙肝病毒基因，推动未来乙肝治疗发展
研究机构	中国农业大学	20	· 猪基因编辑工程技术，用于研究用途
研究机构	浙江大学	18	· 对多种作物进行基因编辑以增加产量；构建基因编辑过的多功能干细胞
研究机构	复旦大学	18	· 靶向被艾滋病毒感染的细胞，激活艾滋病毒清除系统
企业	和元生物技术（上海）股份有限公司	9	· 多种基因敲除细胞株，用于研究用途
企业	洛阳轩智生物科技有限公司	9	· 专用于干细胞的基因敲除系统
企业	南京北恒生物科技有限公司	7	· 改善基因敲除技术，提高基因编辑效率
企业	芜湖医诺生物技术有限公司	6	· CXCR4基因编辑技术，能够在细胞株层面避免艾滋病毒感染
企业	广东赤萌医疗科技有限公司	5	· 进行CXCR4和CCR5基因编辑，在细胞株层面阻断艾滋病毒感染

资料来源：万方数据库、德勤分析

图 7

加速产品注册的机遇



注：已在美国/欧盟获批的药品极有可能免除临床试验
资料来源：国家药品审评中心网站、德勤分析

加快注册和提前治疗的机会

CGT治疗极有可能从根本上改变治疗模式，甚至治愈多种疑难杂症，这意味着确实存在加速CGT产品注册的可能性（图7）。因为按照国内政策规定，满足迫切临床需求的治疗手段可以进行优先审评。³⁷德勤在之前的一系列白皮书中探讨了加速产品注册的各种策略。³⁸负责处理CGT项目的监管事务专员需与国家药品审评中心积极沟通，以了解未满足的临床需求，并利用现有的临床研究数据以及真实世界证据（RWE），证实正在探讨中的疗法具有颠覆性和安全性，从而加快本土产品注册。

与此同时，各企业还应研究在注册前为中国本地患者开展早期使用方案。在海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区，经海南省药监局批准后，即可获得未经国家药品审评中心批准的临床急需药品，生成的真实世界数据则可用于后续的新药申请备案。截至2020年1月，乐城试点区已为253位患者提供了来自十多家跨国公司的51种药品和医疗器械，³⁹其中包括默沙东的Keytruda（一种检查点抑制剂）。⁴⁰上海新虹桥国际医学中心⁴¹等其他城市也开展类似试点，由于当地医疗体系的成熟度较高，因此为CGT的提前治疗项目创造了更好的前景。

把握CGT机遇，实现商业成功

恰当的市场进入模式、最优的产品和知识产权组合，以及加快的药品注册策略仅是第一步。为了有效把握机遇在中国CGT行业获得商业成功，企业必须提前计划，精心准备产品发布。事实上，相较于传统药品，CGT产品的规划应当提前较长一段时间，从而确保医疗服务提供方经过充分培训，能够熟练使用CGT产品，供应链基础设施能够恰当地本地化，以生产出优质的CGT产品，以及可采用分期付款等创新化支付方式推动患者获得有效治疗。企业应当采取的关键举措包括：

围绕CGT的优化应用构建医疗服务提供者能力网络。 CAR-T或干细胞等诸多CGT产品与传统治疗手段存在诸多差异。⁴²CGT产品往往面临非常严格的患者招募标准，并需要护理、重症监护室、神经科、药剂科等组成跨科室团队，妥善提供治疗前后的医疗服务。此外，这些产品还需要主治医生和患者进行密切沟通，以应对患者对这种疗法的较高治疗期望。由于国内存在特有的挑战，在中国实现这些目标并非易事，这些挑战包括：

- **缺乏健全的全国转诊制度。** 中国仍然缺乏全国层面完善的专科治疗转诊制度，导致转诊不足或不适合细胞疗法的患者转诊。
- **缺乏经验丰富的医疗专业人员和跨领域合作。** 中国公立医院普遍缺乏以患者为中心的多科室合作机制，但此类合作对处理不良反应等情况下的细胞疗法甚至更为关键。
- **由于患者管理能力有限，医疗专业人员通常较少与患者进行充分交流。** 这可能导致患者在治疗过程中经常出现依从问题（如患者在血液成分分离前误用免疫抑制剂，从而影响分离质量），治疗效果欠佳。

- **缺乏成熟完善的电子病历系统。**⁴³大多数医院的电子病历系统存在不够协同一致的问题，数据整合和共享不足。然而，它们对追踪复杂的CGT治疗流程至关重要。

生产商应未雨绸缪，尽早做好规划应对这些挑战。即使在临床试验阶段，企业也应根据完善的预设标准（图8）谨慎选择不同地区的医院进行临床研究。他们需要评估能否和这些医院合作，共同制定关于招募评估、知情书讨论、治疗流程和跨科室协调最佳实践的知情书操作手册。满足要求的医院可以建成区域卓越中心，向周边医院宣传普及CGT标准疗法。此外，企业还应制定有效的患者筛选和转诊流程，帮助这些卓越中心建立合适的本地转诊网络。

端到端生产流程的早期原型设计。 细胞疗法临床试验过渡到商业化生产要求企业建立高度标准化的工业生产流程，但顺利获得监管审批的企业却通常难以预测商业化生产面临的挑战并为此做好准备。⁴⁴以Zynteglo的延期上市为例，一家开发创新基因疗法产品的美国生物技术公司Bluebird Bio开发了专门针对β-地中海贫血基因治疗产品Zynteglo，⁴⁵该公司在2019年取得了欧盟的基因疗法监管审批，但却因生产规范问题不得不将上市时间推迟至2020年。

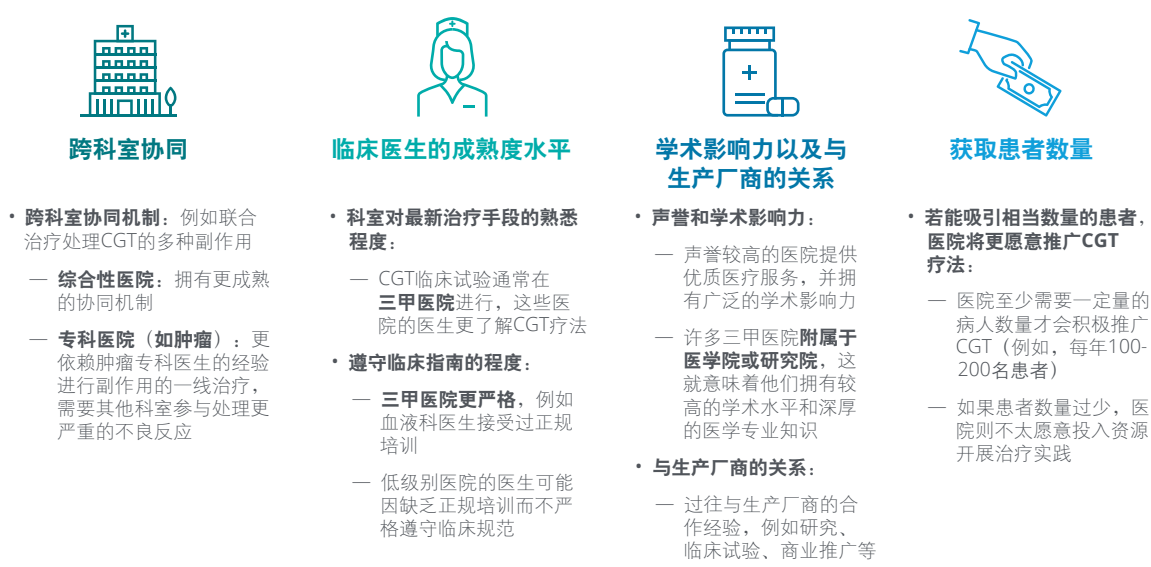
为了解决这一问题，细胞治疗产品企业必须早在研发阶段加速端到端生产和物流流程的原型设计。具体而言，生产商需要制定流程在无污染的环境中实现高活力的细胞高产，还应在此过程中将某些劳动密集型步骤自动化，缩短时间的同时也降低批次差异。此外，生产商还应保障流程的灵活性，例如保持模块化和可编程性，以便利用所积累的知识挖掘可以改进的新领域，推动流程的进一步优化。

特别是针对自体细胞疗法，生厂商应当谨慎评估医疗器械公司为流程中关键步骤提供的解决方案，包括细胞分离、活化、转染、扩增等（图9）。另一方面，医疗器械公司需要强化产品组合，与CGT战略合作伙伴共同推动开展更多价值示范项目，并探索创新收入模式，例如基于获取规模/成本收

益的能力开展特定的风险分摊项目。此外，生产商也应进行人力资本建设，拥有掌握CGT所需各种生产专业知识和经验的人才。

有效平衡产品价值与本土支付能力。细胞和基因疗法能够通过可能的一次性治疗带来持久的临床

图 8
根据预设标准筛选医院建成CGT卓越中心



资料来源：德勤分析



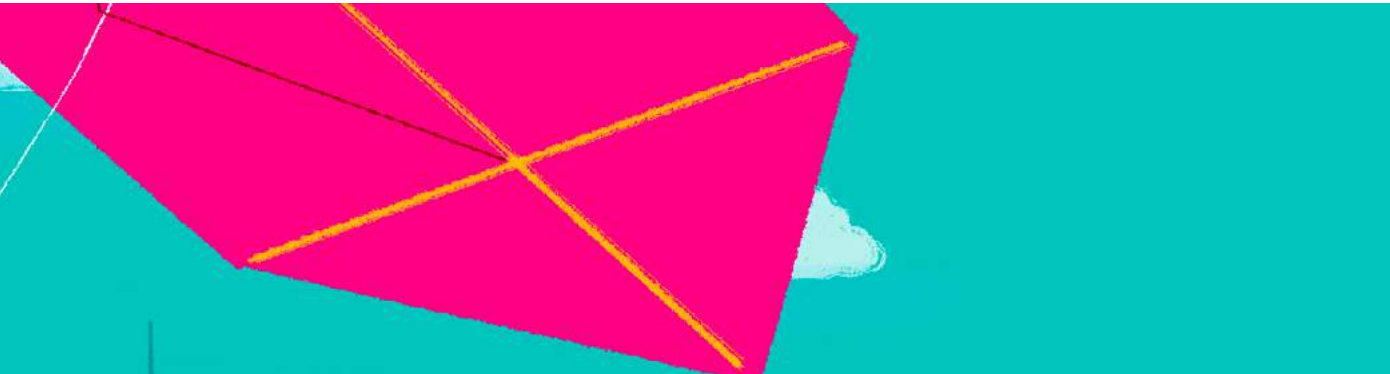
图 9

治疗流程自动化和优化机遇

以CAR-T为例，有效的生产流程必须能够实现高产量，降低成本，确保质量一致性并且缩短端到端时间。

活动	痛点示例
 细胞分选	<ul style="list-style-type: none">通过对现有医疗器械进行重新编程，能够相对轻松地实现自动化（如GE C-Pro）Kite、Juno和诺华已开始使用
 细胞激活	
 细胞转染	<ul style="list-style-type: none">手动清洗样本较为耗时，人为因素导致洗涤质量参差不齐
 细胞扩增 (耗时)	<ul style="list-style-type: none">手动扩增不仅耗时（大于10天），而且还会导致较低工厂利用率和较高生产成本需要适用于各种细胞类型的技术
 去珠化（De-beading） (耗时)	<ul style="list-style-type: none">重复手动操作非常耗时，同时也因主观测量影响产品一致性
 制剂和包装 (耗时)	<ul style="list-style-type: none">需要完全自动化的封闭离心环境进行制剂和包装对于市场上部分装填机器而言，最终产品的体积太小
 质控测试 (耗时)	<ul style="list-style-type: none">尽管样本数量非常有限，但仍需进行大量的质控测试，非常耗费人力和时间

资料来源：德勤分析



效益。此类疗法的独特临床表现也意味着支付方和患者需付出高额前期成本。就靶向白血病/淋巴瘤的CAR-T治疗产品Kymriah而言，在美国进行一次性治疗的价格为475,000美元，⁴⁶是中国人均GDP（2019年为10,276美元）的46倍。⁴⁷

除了大多数中国人的支付能力较低的原因外，尽管国家医保目录逐步为更多创新治疗产品提供资金支持，CGT疗法进入医保仍然存在高度不确定性，并且可能被要求大幅降价以进入医保目录（2018-2019年多轮国家医保目录谈判中降价60~70%）。⁴⁸企业必须多管齐下，推动患者获取有效治疗，同时确保其CGT产品能在中国保持长期可持续发展：

- 提前制定本地数据和证据收集计划（例如在临床试验阶段积累长期患者随访信息），以便与当地临床专家尽早讨论其CGT产品的独特价值。
- 开展活动，向本土企业有效传达其CGT产品的独特价值主张，从而通过与临床专家、患者倡议组织、真实世界数据企业和健康经济学专家合作，助推市场准入。
- 利用省级重疾计划、患者援助计划、非政府组织捐款等多种资金获取方式，解决支付能力缺口，同时积极为国家医保目录谈判做好准备（图10）。
- 探索创新支付模式，解决当地利益相关方担心的问题，包括治疗总费用高、前期支付负担重、临床效果不确定或患者纠纷风险等。针对这一方面，企业可以借鉴美国、欧盟和日本采取的多种创新支付模式（图11）。
- 针对不同的市场准入/报销情境制定情境方案，了解其对市场接受度以及商业化模式的影响。

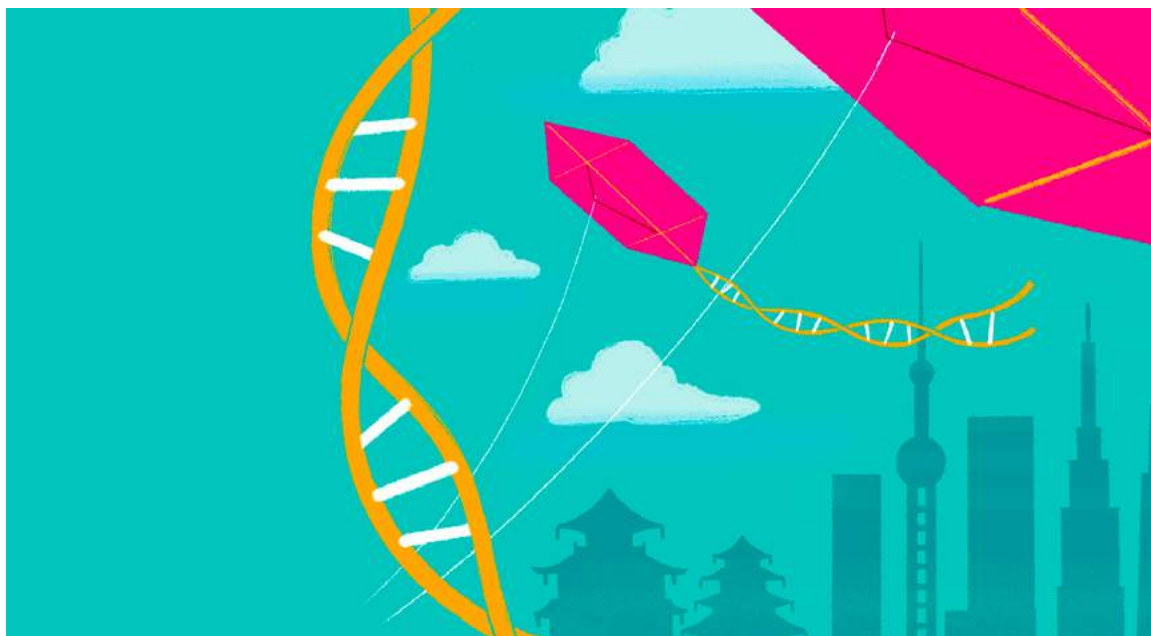


图 10

企业可用于创新疗法的资金来源

● 较高吸引力 ● 中等吸引力 ● 较低吸引力

	政府支付方				
	国家医保目录 (NRDL)	省级医保目录 (PRDL)	患者援助计划	非政府组织和 患者组织	商业医保方案
疾病覆盖 (范围更广： 具有吸引力)	● 覆盖1,374非 中药药品，其 中包括2018 年进行价格谈 判的药品17 种，2019年 52种	● 通常着眼于公 众高度关注/社 会负担较高的 重症	● 高价罕见病药 品进入国家医 保目录之前， 都通过患者援 助计划以帮助 患者减轻药品 的经济负担	● 截至2019年6 月，约105个患 者组织覆盖近 90种罕见病	● 疾病和人群 覆盖率有限
报销比例 (更高： 具有吸引力)	● 基本药品100% 报销（约10种 药品），并有更 多创新药品（覆 盖后报销比例为 80~100%）列入 清单的趋势	● 取决于当地政 策；有时在上 海等富裕城市 无需自付费用	● 通常模式是买 几赠几；部分 与疗效/分期付 款挂钩；仍然 面临经济负担	● 通常为合资格 的患者提供固 定金额支持	● 缺乏灵活性， 通常需要一 次付清
示例	治疗复发或难治 性经典霍奇金 淋巴瘤适应症的 PD-1抑制剂Tyvyt 纳入2019年版国 家医保目录	青岛政府提供额 外报销，能够覆 盖基本医保报销 和大病报销后 80%的自付费用	患者援助计划： 负荷剂量治疗期 间，买一最多赠 三，维持治疗期 间则买一赠一	病痛挑战公益基 金会和公募基金 会发起首个罕见 病民间医疗援助 公益项目	平安与佛山 政府联合推 出健康保险， 每年缴纳185 元，覆盖靶 向药和免疫 制剂
主要趋势	<ul style="list-style-type: none"> 政府将加大对国家医保目录的投入，创新疗法是主要关注领域 国家医保目录逐步进行更频繁的变化和调整 健康经济学和疗效研究是推动谈判的重要因素 	<ul style="list-style-type: none"> 省级医保目录将加强对国家医保目录的执行力度，有望加速实施 主要重疾仍可由地方提供资金 经济较发达地区尤其倾向于由地方提供重疾相关补助 	<ul style="list-style-type: none"> 患者援助计划仍将助力减少资金缺口 患者援助计划将进行更灵活地调整，甚至结合国家医保目录 	<ul style="list-style-type: none"> 非政府组织/患者组织数量稳定增长 非政府组织/患者组织与腾讯公益慈善基金会等慈善基金会合作募集资金 部分富裕地区，非政府组织与当地政府合作，被纳入当地医疗服务体系 	<ul style="list-style-type: none"> 不同于美国，中国70%以下的商业保险参与者为个人客户 可作为补充，但并非主要的资金来源

资料来源：公开信息、德勤分析

图 11

全球CGT支付政策一览

国家	付款模式	治疗产品价格	报销政策
 美国	模式1： 公共医保，基于疗效的付款	<ul style="list-style-type: none"> • Kymriah：475,000美元 • Yescarta：373,000美元 	<ul style="list-style-type: none"> • CMS向医院支付50万美元的Kymriah相关费用，40万美元的Yescarta相关费用；每一给付期间患者需缴纳最高1,340美元的自付款 • 用Kymriah的一个月内得到显著改善，则按疗效付款
 意大利	模式2： 公共医保，基于疗效的分期付款	<ul style="list-style-type: none"> • Kymriah：300,000欧元 (332,000美元) • Yescarta：327,000欧元 (362,000美元) 	<ul style="list-style-type: none"> • AIFA规定按疗效付款，依据患者治疗效果分三期付款 • 开始进行治疗支付第一期，6个月后支付第二期，12个月后支付第三期
 英国	模式3： 公共医保，根据健康技术评估，以及真实世界数据进行调整	<ul style="list-style-type: none"> • Kymriah：282,000英镑 (349,000美元) • Yescarta：280,451英镑 (347,000美元) 	<ul style="list-style-type: none"> • 经过成本效益评估后，由NHS癌症药物基金会进行全额报销 • 基于长期试验后续数据和上市后相关数据，未来重新评估价格
 日本	模式4： 公共医保，进行健康技术评估和共同付款	<ul style="list-style-type: none"> • Kymriah：33,500,000日元 (309,000美元) 	<ul style="list-style-type: none"> • 日本国民医保系统覆盖的最贵药品 • 根据患者的年龄和收入，通常需要自付10-30%费用
 美国	模式5： 私人商业保险，CGT专项保单	<ul style="list-style-type: none"> • Luxturna：850,000美元 • Zolgensma：2,100,000美元 	<ul style="list-style-type: none"> • Cigna全额覆盖Luxturna和Zolgensma，未来可能覆盖其他基因疗法 • 参与者按月支付会员费，参与基因疗法网络

注：CMS：美国医疗保险和医疗补助服务中心；AIFA：意大利药品监管局；NHS：英国国家医疗服务体系；Cigna是全球最大的医疗保险公司之一；货币按2020年3月27日汇率换算。

资料来源：美国医疗保险和医疗补助服务中心、意大利药品监管局、英国国家医疗服务体系、德勤分析

构建卓越发展框架，实现商业成功



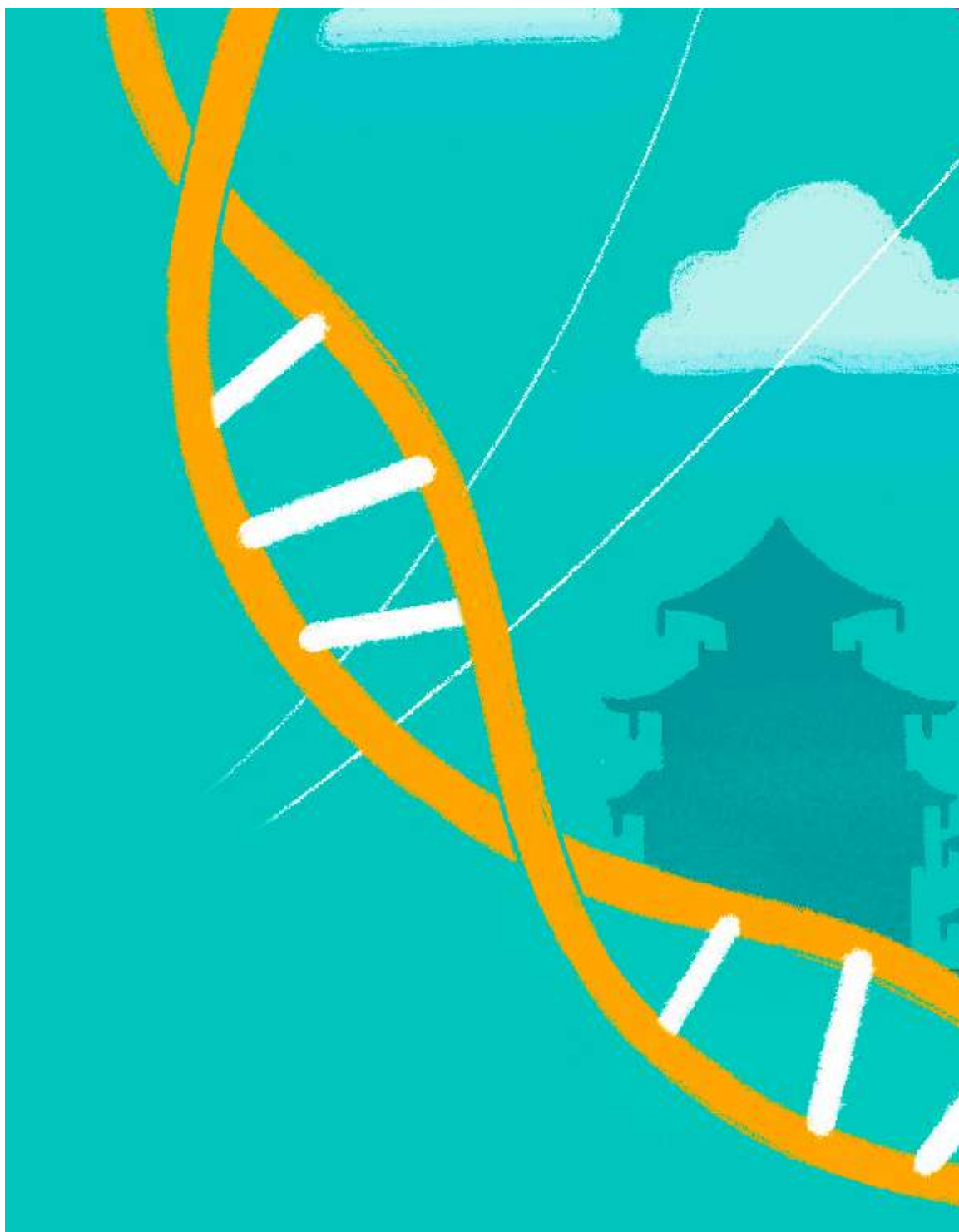
目前中国正在开展或已完成的自体细胞疗法、干细胞和基因编辑临床研究超过800项，⁴⁹必将为中国获益于全球CGT创新提供绝佳良机，同时促使中国为全球其他市场贡献创新技术。要完全实现中国CGT行业的承诺，仍有许多工作要做。企业必须考虑在四个方面构建卓越发展能力：

- **市场准入卓越：**在中国负面清单和人类遗传资源管理等方面的监管举措下，借助合作关系进入中国CGT行业，企业须对潜在合作伙伴进行全面评估，并基于风险/回报考虑事项分析不同合作模式。确定最佳准入模式，监管合规性、上市速度、获取本地创新技术、知识产权保护 and 产品质量控制等因素至关重要。
- **产品组合及知识产权卓越：**通过技术或者适应症选择形成差异化的开发项目，企业能够实现CGT产品组合及知识产权卓越。在中国CGT市场，海外公司以及当地领先的生物技术公司及学术研究机构引入授权的机会越来越多。所有企业都需要加强与领先学术研究机构合作，加大转化研究投入，以建立完善的知识产权组合。
- **监管卓越：**企业可以与相关监管机构积极沟通本地注册路径，启动最优临床项目，确保以最快速度在中国市场推出。此外，对于已经在其他市场推出的产品，企业还应探索早期使用计划，尽早积累宝贵的本地数据和证据。

- **商业卓越：**为确保科研成果能够转化为有形的治疗和商业成果，企业必须考虑：

- **医疗服务机构合作卓越：**在临床阶段制定全面的CGT选址和准备方案，并建立卓越中心和转诊网络，助力产品推出。
- 通过早期流程原型设计实现**本地化的端到端生产卓越**，从而基于临床研究的结果实现优化；与医疗器械生产厂商积极合作优化生产流程。对全球和本地进行的生产活动进行有效评估，保护知识产权并确保提供最佳患者体验。
- 通过本地化的创新定价和报销计划实现**市场准入卓越**。积极探索区域报销方案，同时基于本地情况确定价值主张，为进入国家医保目录做好准备。
- **IT 平台卓越**有助于向医院提供全面的培训和认证体系，同时可以帮助管理细胞疗法复杂的工作流程，保障产品质量。

尽管在中国CGT市场成就卓越之路可能漫长而曲折，但未来发展前景广阔。企业和投资者若能围绕卓越发展框架，制定聚焦中国的独特战略，则能致胜并引领中国的细胞和基因疗法市场。



尾注

1. Franny White, "OHSU performs first-ever CRISPR gene editing within human body," Oregon Health & Science University, March 4, 2020.
2. Advisory Board, "A 'significant moment': Doctors inject CRISPR into a living patient," March 6, 2020; Associated Press, "Doctors use gene editing tool Crispr inside body for first time," *Guardian*, March 4, 2020.
3. Yescarta, Kymriah, Luxturna, Zolgensma, Zynteglo, Sprinraza, Onpattro, Vitravene, Aptamer, eteplirsen, givosiran, Patisiran, Maci, and 14 stem cell products; GBI Health, accessed April 7, 2020; FDA of multiple countries; public information.
4. Alliance for Regenerative Medicine, *Advancing gene, cell, & tissue-based therapies*, 2019.
5. Markets Insider, "Global cell and gene therapy market analysis and forecast, 2019–2025," PR Newswire, August 6, 2019.
6. According to clinicaltrials.gov, China completed 1040 CGT-related clinical trials by February 28, 2020.
7. Wanfang Data, accessed April 6, 2020.
8. GBI Health.
9. AlloVir, "AlloVir expands its research collaboration with Baylor College of Medicine to discover and develop allogeneic, off-the-shelf, virus-specific T-cell therapies for COVID-19," March 23, 2020.
10. Stacy Lawrence, "FDA halts Juno CAR-T trial after three patient deaths," FierceBiotech, July 7, 2016.
11. US Food and Drug Administration, "FDA announces comprehensive regenerative medicine policy framework," news release, November 15, 2017.
12. MIT Press, "Cancer and the internet: The strange, sad case of Wei Zexi," May 11, 2016.
13. Ministry of Science and Technology, People's Republic of China, "Ethical guidelines for human embryonic stem cell research," December 24, 2003.
14. China Medicinal Biotech Association, "Public notice of 'quality management specification for preparation of chimeric antigen receptor modified T cell (CAR-T cell) preparation'," August 29, 2018.
15. Carsgen Therapeutics, "Product pipeline," accessed April 7, 2020; Legend Biotechnology, "Pipeline: Program areas of development," accessed April 7, 2020; Hrain Biotechnology, "CAR-T cell therapy project," accessed April 7, 2020.
16. GBI Health.
17. Right Diagnosis, "Statistics by country for genetic disease," accessed April 7, 2020.
18. Clinicaltrials.gov, accessed April 7, 2020; study type (interventional studies/clinical trials); status (not yet recruiting, recruiting, enrolling by invitation, active not enrolling, completed, and unknown status); gene editing (CRISPR, TALEN, and ZFN); others (iPSC, γδ T, TIL, and RNAi).

19. Clinicaltrials.gov; Center for Drug Evaluation, accessed April 7, 2020.
20. GBI Health.
21. Wanfang Data, accessed April 7, 2020.
22. Vcanbio, accessed April 7, 2020.
23. Ibid.; Vcanbio bought two CAR-T-related patents from the Institute of Hematology of Chinese Academy of Medical Sciences.
24. Rhino Data, accessed April 7, 2020.
25. Ibid.
26. GBI Health.
27. Salai.com, accessed April 7, 2020; China Quality Association for Pharmaceuticals, "Commissioner Chen Haijia: Creating a stem cell global ecosystem to promote the development of the Guangdong-Hong Kong-Macao Greater Bay Area," 2019.
28. People's Government of Hainan Province, "Suggestions on the establishment of our province's comprehensive cell bank and regional cell preparation center," 2019.
29. Ministry of Commerce of the People's Republic of China, "Market access Negative List," November 22, 2019.
30. Fosun Kite, "Fosun Pharma and Kite Pharma establish a Chinese-foreign joint venture in China to introduce world-leading cancer treatment technology and heavy products," January 11, 2017.
31. XinYaoHui, "Novartis joins hands with Sibiman Bio, CAR-T China competes in the smoke!," September 29, 2018.
32. Pharma Times, "Janssen buys into Legend's CART therapy," December 22, 2017.
33. Immuno China, accessed April 7, 2020.
34. Cellular Biomedicine Group, "CBMG accelerates cell therapy manufacturing with GE Healthcare's new start-to-finish solution," January 19, 2018.
35. Clinicaltrials.gov.
36. M Liang, "Oncorine, the world first oncolytic virus medicine and its update in China," *Current Cancer Drug Targets* 18, no. 2 (2018): 171–6.
37. Center for Drug Evaluation.
38. David Xie and Xiaofeng Li, *Launching innovative biopharma in China*, Deloitte Insights, 2019.
39. Boao Hope City, "Hainan Boao Lechang International Medical Pilot Zone administration," January 18, 2020.
40. People.cn, "Merck will introduce more new drugs for use in the Boao Lecheng Pioneer Area," December 3, 2019.

41. Finance.sina, "New Hongqiao 'Ten New Deals' announced, Shanghai supports the society to find a breakthrough," May 6, 2019.
42. Hussain Mooraj et al., *Cell and gene therapies: Delivering scientific innovation requires operating model innovation*, Deloitte Insights, April 17, 2020.
43. Zhong Wang, "Data integration of electronic medical record under administrative decentralization of medical insurance and healthcare in China: a case study," *Israel Journal of Health Policy Research* 8 (2019).
44. Mooraj et al., *Cell and gene therapies: Delivering scientific innovation requires operating model innovation*.
45. Angus Liu, "Bluebird Bio taps ex-Celgene exec Heffron to lead its first gene therapy launch," *Fierce Pharma*, January 15, 2020.
46. Eric Sagonowsky, "At \$475,000, is Novartis' Kymriah a bargain—or another example of skyrocketing prices?," *Fierce Pharma*, August 31, 2017.
47. Roshan Kishore, "China in elite \$10,000 per capita GDP club," *Hindustan Times*, January 18, 2020.
48. State Council of The People's Republic of China, "70 new drugs to be included in China's national medical insurance catalog," November 28, 2019; Wang Xiaodong, "17 cancer drugs added to insurance program list," State Council of The People's Republic of China, October 11, 2018.
49. GBI Health.

联系我们

简思华

领导合伙人

生命科学与医疗行业

电子邮件: jensewert@deloitte.com.cn

俞超

管理咨询领导合伙人

中国生命科学与医疗行业

电子邮件: andryu@deloitte.com.cn

谢峰

管理咨询总监

中国生命科学与医疗行业

电子邮件: daxie@deloitte.com.cn

Deloitte. Insights

请登陆www.deloitte.com/insights浏览德勤洞察最新内容。



关注@DeloitteInsight

德勤洞察撰稿人

编者：Prakriti Singhania, Aparna Prusty, Rupesh Bhat

创意：Mark Milward and Tushar Barman

推广：Ankana Chakraborty

封面插图设计：Alex Nabaum

关于德勤洞察

德勤洞察发布原创文章、报告和期刊，为企业、公共领域和非政府机构提供专业洞察。我们的目标是通过调查研究，利用整个德勤专业服务机构的专业经验，以及来自学界和商业作者的合作，就企业高管与政府领导人所关注的广泛议题进行更深入的探讨。

德勤洞察是Deloitte Development LLC旗下出版商。

关于本刊物

本刊物中所含内容乃一般性信息，任何德勤有限公司、其成员所或它们的关联机构（统称为“德勤网络”）并不因此构成提供任何专业建议或服务。本刊物并不替代此等专业建议或服务，亦不应作为制作任何影响您的财务或业务状况的决策依据。在作出任何可能影响您的财务或业务的决策或采取任何相关行动前，您应咨询合资格的专业顾问。

任何德勤网络内的机构均不对任何方因使用本刊物而导致的任何损失承担责任。

关于德勤

Deloitte（“德勤”）泛指一家或多家德勤有限公司，以及其全球成员所网络和它们的关联机构。德勤有限公司（又称“德勤全球”）及其每一家成员所和它们的关联机构均为具有独立法律地位的法律实体。德勤有限公司并不向客户提供服务。在美国，德勤泛指一家或多家德勤有限公司美国成员所，及其使用德勤品牌在美国开展经营活动的关联机构以及它们各自的附属机构。按照公共会计行业的相关法律法规，某些服务并未向鉴证客户提供。请参阅<http://www.deloitte.com/cn/about>以了解更多有关德勤有限公司及其成员所的详情。

©2020 Deloitte Development LLC版权所有。保留一切权利。

德勤有限公司成员

Designed by CoRe Creative Services. RITM0452185