

优化细胞和基因疗法的开发和应用途径

概述

在过去几十年里，随着技术的进步和对疾病机制的深入理解，细胞和基因疗法等新型治疗方法正在改变治疗方式，为选择余地较小的患者带来了希望。细胞和基因疗法属于一个宽泛的医药类别，包括基于细胞的免疫疗法、细胞疗法、基因疗法和组织工程产品，它们通常遵循从研究到患者治疗的复杂路径。虽然细胞和基因疗法遵循传统药物的开发流程，但与其他药物相比，从发现、临床前研究到商业化和患者治疗，此类产品在整个生命周期中存在更多复杂性。本研究旨在突出利益相关方在这一生命周期中所面临的复杂性，并分析细胞和基因疗法行业的现状，以及可能影响该行业未来发展的因素。

投资和交易活动

流入细胞和基因疗法公司的资金以及相关交易活动水平，是投资者对这一领域的兴趣度、投入度和支持度的重要指标。虽然细胞和基因疗法的交易量在2022年和2023年有所回落，并未达到2020年和2021年的峰值，但比十年前增长了46%。此外，生命科学行业越来越关注此类新型药物，细胞和基因疗法在所有生命科学交易活动中所占的份额越来越大。由于开发者希望获得所需的技能和产能，将产品推向市场，所以制造方面的交易在细胞和基因疗法交易中所占的份额也越来越大。新兴生物制药公司几乎参与了所有的交易活动，这反映出该领域的研究很大程度上来自初创公司，通常是学术工作的成果。在过去三年中，投资活动加速发展，2023年达到34亿美元，比2022年增长了70%，但比2021年的峰值下降了43%。

临床研究

世界各地建立了许多早期研究基金与合作计划，以协调和推进细胞和基因疗法研究。在过去十年中，企业申办的细胞和基因疗法试验增加了两倍多，而非企业试验（通常由学术研究者或政府机构发起）增长了5%，这主要是由于人们对CAR-T细胞疗法的兴趣日益增加。肿瘤领域在细胞和基因疗

法研究中所占的份额最大，但不同治疗模式的疾病侧重点有所不同。学术机构和新兴生物制药公司正在推动整体临床研究，而大型医药公司则专注于基因疗法和较晚期研究。中国在细胞和基因疗法试验中的占比不断提高，在2023年启动的企业申办的试验中，42%的试验在中国设有试验中心，而十年前这一比例仅为14%。然而，几乎所有在中国进行的试验都仅限于国内试验中心，若要进入全球市场，可能需要更多的多国试验。

监管审查、批准和新药上市

截至2023年底，全球已有76种细胞和基因疗法上市，是2013年已上市疗法数量的两倍以上。各地区的细胞和基因疗法可及性不一，主要局限于发达市场，基因疗法和基于细胞的免疫疗法在各市场的接受程度最高。2023年，全球有八种新型细胞和基因疗法上市，包括首个用于治疗糖尿病的细胞疗法、首个用于治疗杜氏肌营养不良症（DMD）的基因疗法以及首个局部基因疗法。各地区的监管机构对细胞和基因疗法的分类以及监管审查框架各不相同，导致监管活动比较零散，甚至不一致。目前国际上正在努力提高统一性，新法规和更完善的框架有望在未来几年提高监管效率。

制造和交付基础设施

制造方法和需求取决于疗法类型和细胞来源，细胞和基因疗法的复杂程度各不相同。各公司建立了不同类型的生产网络，以适应其产品的需要。生产作业主要在美国，再将产品运往全球，但这需要大量后勤工作，导致产品周转时间较长。对“即时护理”、自动化和其他辅助技术的投资，可以提高生产力，缩短患者的治疗等待时间。

细胞和基因疗法必须在专业的治疗中心执行，以确保患者在整个治疗过程中的安全性。全球有超过500家获得认证的CAR-T细胞疗法治疗中心，主要集中在发达市场。然而拥有临床能力的医疗机构（通过参与临床试验证明）分布更为广泛。在各个国家，治疗中心主要集中在城市中心，而且不一定具备所有可用产品，患者往往需要长途跋涉接受治疗。

报销和支付模式

在主要市场中，CAR-T细胞疗法的平均出厂价超过35万美元，基因疗法的平均出厂价为180万美元，高昂的价格加大了支付方的预算压力。因此，各主要市场对细胞和基因疗法的公共报销情况也不尽相同，许多支付方设置了超适应症限制，可能会限制患者可及性。西欧较富裕的国家投入较多经济资源用于医疗，因此细胞和基因疗法的报销率较高，而东欧国家的可及性则较为有限。由于治疗费用高昂，支付方和生产商正在采用多种创新的支付模式来管理成本，其中以基于疗效的协议最为常见。

患者可及性和使用情况

符合细胞和基因治疗条件的患者的治疗过程十分复杂，整个过程中存在许多障碍，导致一些患者未接受治疗。对于CAR-T细胞疗法，各国的患者治疗率差距很大，从巴西25%到意大利的70%。随着患者在漫长的治疗过程中病情加重，往往会变得不太适合治疗，这是患者未接受治疗的最常见原因。对于治疗遗传性疾病的基因疗法来说，患者往往需要在一出生就被识别出来，但许多国家的新生儿筛查有限，导致患者识别困难。由于治疗的后勤管理工作十分复杂，而且患者在整个治疗过程中都面临着较大经济压力，因此制造商或患者组织提供的患者支持服务对于确保患者获得治疗至关重要。

患者结局

患者接受细胞和基因疗法治疗后的随访时间长于其他药物。基于最近监管机构对长期安全性的关注，随访时间有可能长达15年，甚至覆盖患者一生。然而，在长期随访研究中，即便是基本的患者随访也具有挑战性，因为患者会搬家或脱落，从而增加了患者流失的风险。为了充分衡量细胞和基因疗法的长期安全性和有效性，必须为每种疗法定制随访研究，并考虑该疗法和疾病的具体情况。虽然这些随访研究的早期数据显示了某些基因疗法的持续疗效，但由于采用的疗法和机制各不相同，很难对该领域的长期疗效得出结论。

支出

2023年，细胞和基因疗法的支出达到59亿美元，比2022年增长了38%，其中62%来自美国，因为美国对此类产品的接受度更高。尽管细胞和基因疗法通常因患者治疗费用和预算问题而受到关注，但其支出仅占2023年全球1.6万亿美元医药支出的0.4%。美国的支出比例较高，2023年细胞和基因疗法占药物净支出的0.8%。由于产品上市的高成本，和小众的治疗人群，因此细胞和基因疗法的商业化和投资回报变得困难，这也导致了高比例的退市。随着更多疗法和其他模式（如双特异性抗体和抗体-药物偶联物）的出现，细胞和基因疗法的商业环境可能会更具挑战性。

展望未来

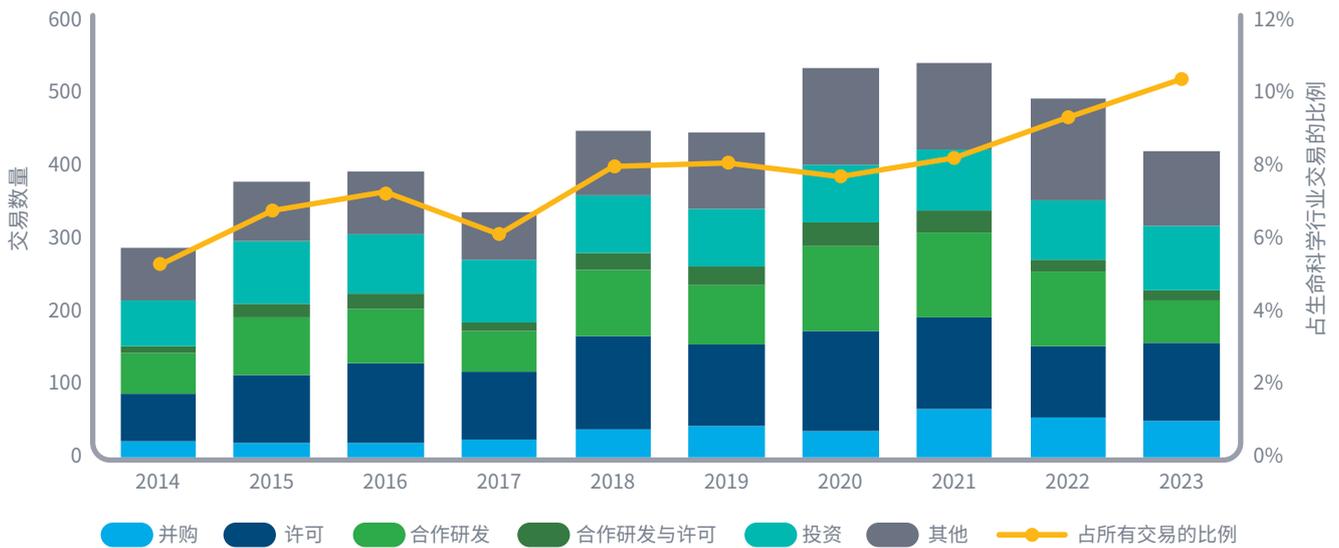
细胞和基因疗法行业的未来发展受八项关键要素的影响，并可以用一系列指标来跟踪该行业的进展。在这些要素中，可能会出现各种潜在情景，对整个市场产生不同的影响。为确保该行业的长期可持续性，当前的商业化模式可能需要通过非传统的方式来调整，如学术界或非营利组织的参与。相对简单的双特异性抗体等治疗模式的出现，可能会挑战细胞和基因疗法在疾病治疗中的地位。通过这些指标监测该行业的进展情况，将有助于阐明细胞和基因疗法行业到2035年甚至更远的发展轨迹，并有助于重点关注相关的政策或投资干预措施，使这些疗法在患者治疗中发挥可持续作用，并实现其承诺。

投资和交易活动

与2022年相比，2023年的细胞和基因疗法交易数量下降了14%，但与十年前相比，交易数量增长了46%（图1）。过去两年细胞和基因疗法交易活动的下降趋势与整个生命科学行业的交易活动趋势一致。不过，此类先进疗法的交易在所有生命科学交易所占的份额越来越大，2023年占生命科学交易的10%，高于2021年的8%和2014年的5%。细胞和基因交易活动放缓的幅度小于生命科学行业的其他领域，体现出人们对此类治疗模式日益增长的信心和兴趣。

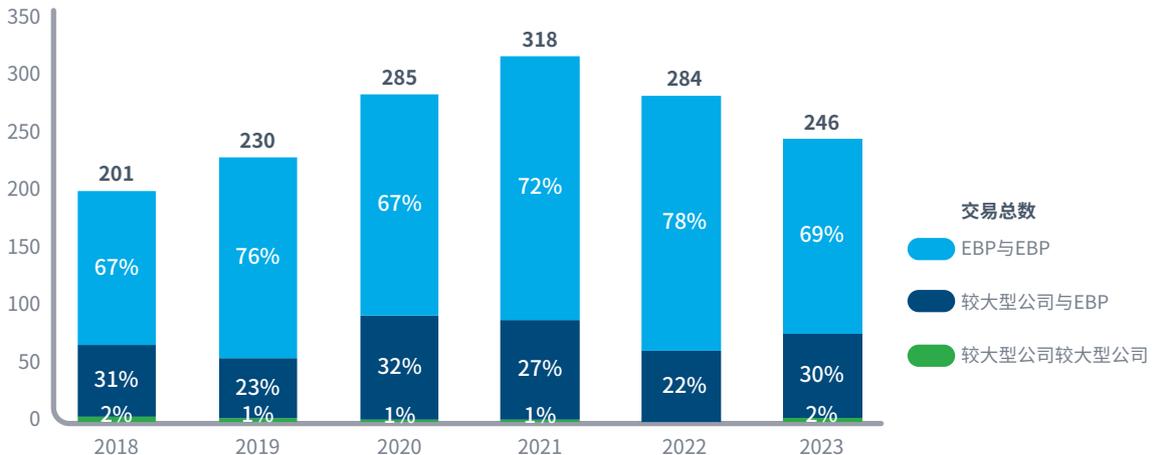
由于细胞和基因疗法涉及复杂的基础设施和治疗方法，这些疗法的试验往往只在少数几个国家进行。某些试验更多地是在单一国家进行，而非跨国进行（图2）。尽管中国在临床试验活动中的占比日益增多，但在过去五年中启动的804项试验中，96%的试验仅在中国进行。这与其他更倾向于多国试验的国家形成了鲜明对比。美国的试验数量位居第二，为765项，其中73%的试验仅在美国进行。尽管韩国和日本试验量少于美国，但单国试验比例与美国相近，分别为70%和64%。排在前20位的还有澳大利亚、巴西、以色列和西欧各国，在这些国家进行的试验更多地属于多国研究。

图1：2014-2023年细胞和基因疗法交易数量（按交易类型划分）以及在所有生命科学行业交易所占的比例



数据来源：IQVIA Pharma Deals, IQVIA Institute, 2024年1月

图2：2018-2023年的交易数量和占比（按公司规模划分）



数据来源：IQVIA Pharma Deals, IQVIA Institute, 2024年1月

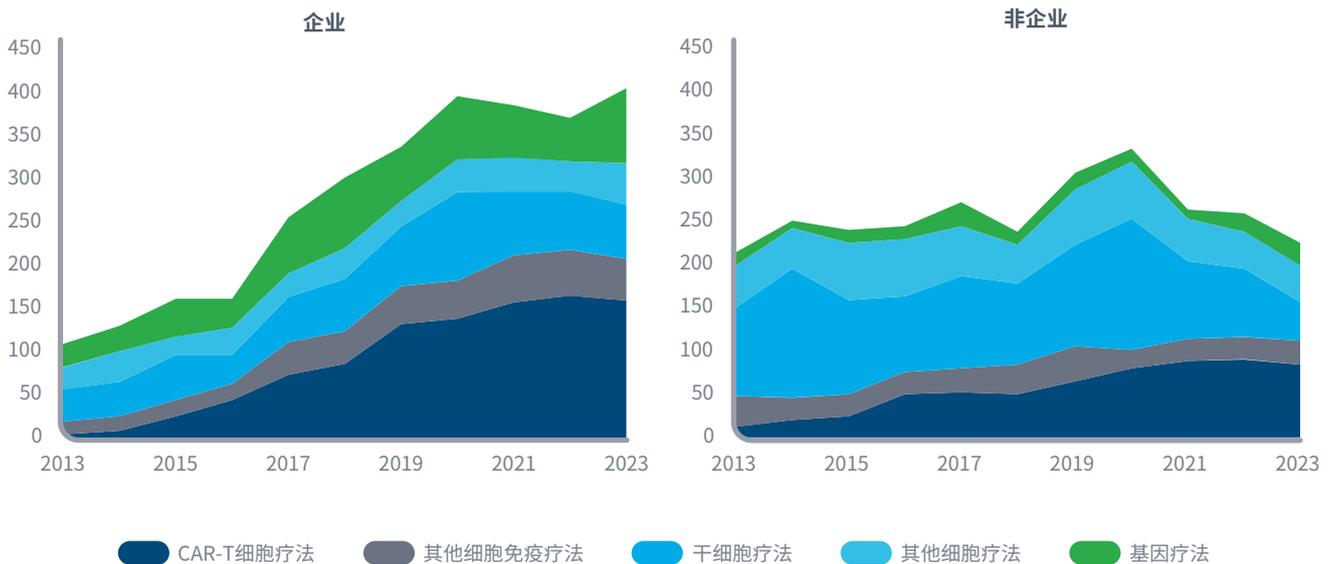
临床研究

临床试验活动

学术研究机构和生物制药公司开发的细胞和基因疗法，已逐渐从临床前研究进入临床患者评估阶段。在过去五年中，各种类型的申办方共启动了3,285项临床试验，其中包括2023年的631项（图3）。非企业试验（包括由学术机构、非营利组织和政府申办的试验，没有生物制药公司的参与）占2023年启动试验的36%，而企业申办的试验（无论是否有非企业机构/组织的参与）占64%。

在过去十年中，非企业试验保持相对平稳，而企业申办的试验则比2013年增加了276%，比五年前增加了34%。这种增长在很大程度上归因于临床上对CAR-T细胞疗法研究的不断增加，2013年仅有四项企业申办试验，而在过去三年中已增至超过150项。2023年发生了转变，企业申办的CAR-T试验占比从2022年的44%降至39%，而基因疗法则从14%增至22%。

图3：2013-2023年的细胞和基因疗法临床试验启动情况（按试验类型划分）

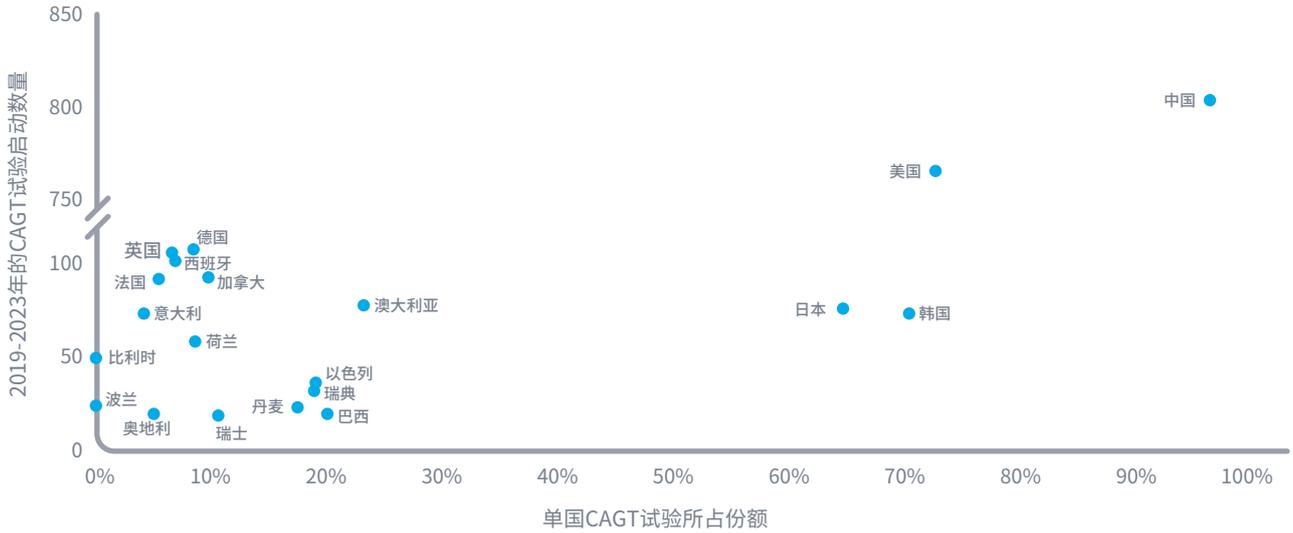


数据来源：Citeline Trialtrave, 2023年12月；IQVIA Institute, 2024年1月

由于细胞和基因疗法涉及复杂的基础设施和治疗方法，这些疗法的试验往往只在少数几个国家进行。某些试验更多地是在单一国家进行，而非跨国进行（图4）。尽管中国在临床试验活动中的占比日益增多，但在过去五年中启动的804项试验中，96%的试验仅在中国进行。这与其他更倾向于多国试验的国家形成了鲜明对比。美国的试验数量位居第二，为765项，其中73%的试验仅在美国进行。尽管韩国和日本试验

量少于美国，但单国试验比例与美国相近，分别为70%和64%。排在前20位的还有澳大利亚、巴西、以色列和西欧各国，在这些国家进行的试验更多地属于多国研究。

图4：2019-2023年排名前20的国家细胞和基因试验启动数量及其单国试验占比



数据来源：Citeline Trialtrave, 2023年12月；IQVIA Institute, 2024年1月

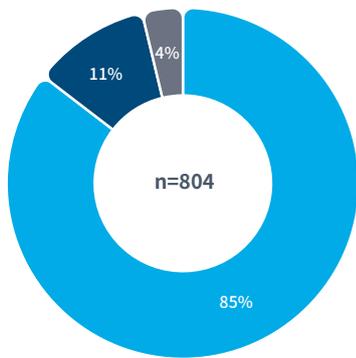
地域分布变化

鉴于中国对细胞和基因疗法临床研究的贡献越来越大，及当前研究活动的自主性，因此来自中国的研究在未来全球的潜在影响非常重要。过去五年在中国启动的804项细胞和基因疗法试验中，有85%由中国公司申办（图5），美国公司占11%。

试验地域分布差异，并非不同地区的细胞和基因疗法公司的唯一差异；各公司研究的疗法类型也因公司总部所在地而有所不同。中国公司主要关注 CAR-T 和其他基于细胞的免疫疗法，在过去五年中，这些疗法占中国公司试验活动的76%（图6）。

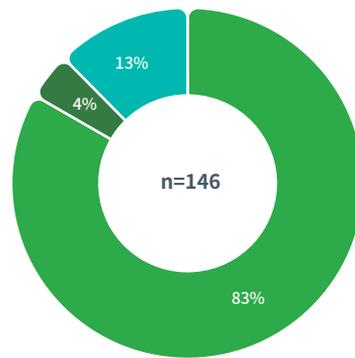
图5：2019-2023年企业在中国申办的细胞和基因疗法试验启动情况分析（按申办方地域和试验经验划分）

在中国进行的CAGT试验（按申办方国家划分）



● 中国 ● 美国 ● 其他

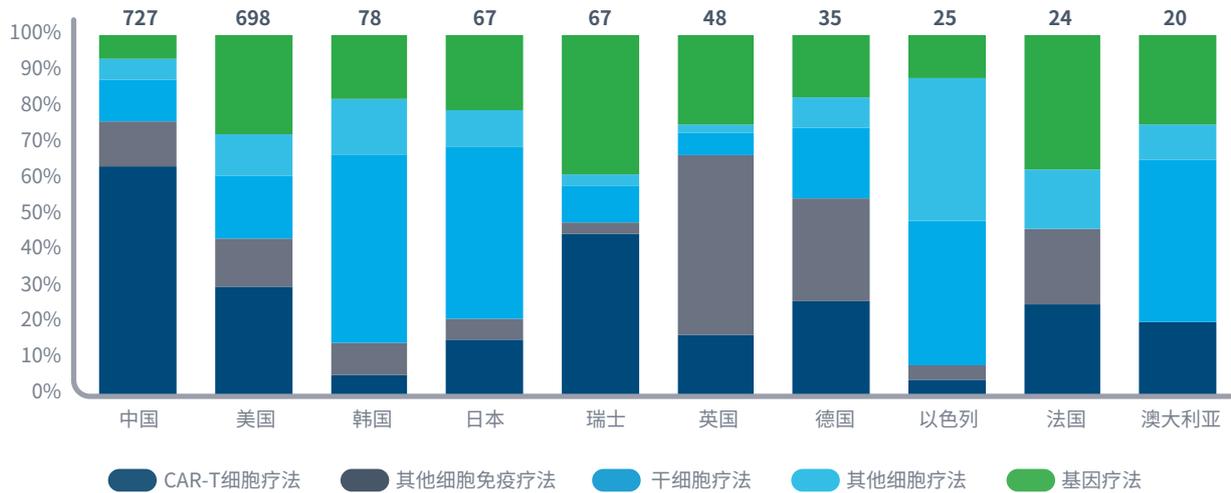
近期有试验启动的中国公司（按试验经验划分）



● 仅有国内CAGT经验 ● 仅有国内CAGT经验，但在全球有其他试验经验 ● 有全球CAGT经验

数据来源：Citeline Trialtrave, 2023年12月；IQVIA Institute, 2024年1月

图6：2019-2023年企业申办细胞和基因疗法试验启动数占比（按申办方总部所在地和试验类型划分）



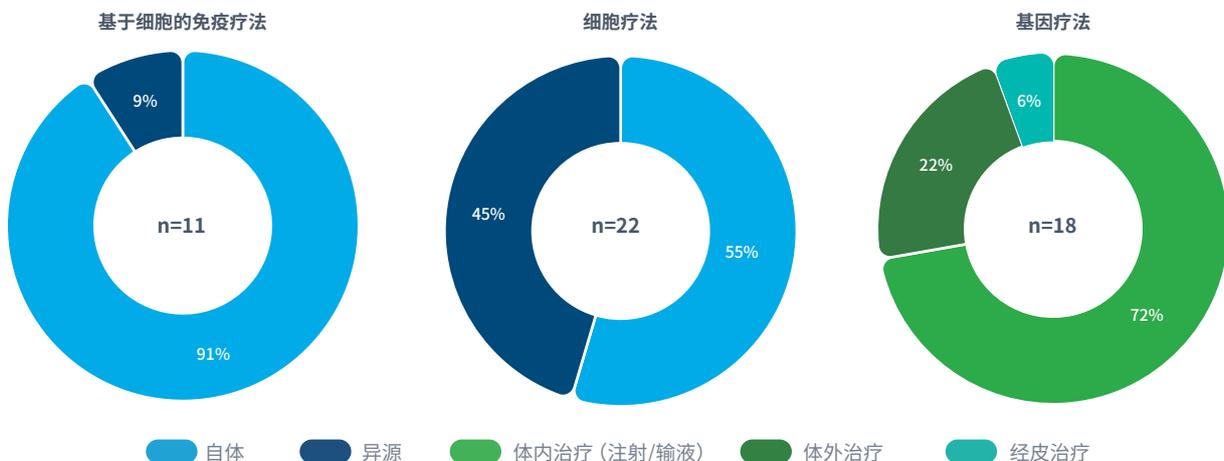
数据来源：Citeline Trialtrove, 2023年12月；IQVIA Institute, 2024年1月

生产和交付基础设施

制造需求和复杂程度因产品类型而异。异源细胞疗法，即“现成的”疗法，是预先生产好的，患者只要符合条件即可交付。自体细胞法则需要额外的步骤，因为每批产品对每位患者都是独一无二的：从患者身上采集细胞，进行生产和质量控制，然后运回治疗中心供患者移植/输注。迄今为止，大多数可用的细胞疗法和基于细胞的免疫疗法属于自体类型

(分别占55%和91%)，需要额外的后勤管理考量(图7)。此外，基因疗法也有类似的区别，体内治疗可以采用“现成的”注射或输液，通常递送可能受损或基因拷贝缺失。相比之下，体外治疗需要从患者身上采集细胞并进行生产，然后再移植/输注回患者体内。与细胞疗法不同，72%的基因疗法可以采用“现成的”注射或输液。不过，在过去几年中，越来越多的体外基因疗法已进入市场，自2020年以来，已有三种体外基因疗法上市。

图7：细胞和基因疗法（按细胞来源和治疗方法划分）



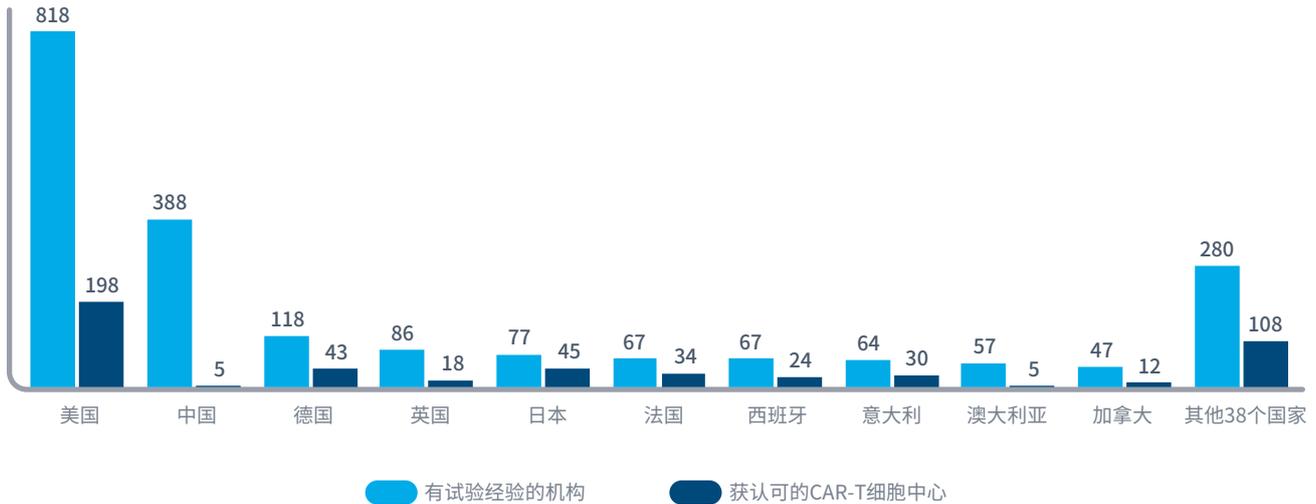
数据来源：IQVIA Institute, 2024年1月

治疗中心

目前获认可的治疗中心的可用性因国家而有很大差异，主要集中在高收入国家，在这些国家里此类疗法使用更广泛(图8)。对于CAR-T细胞疗法，许多医院和其他临床试验中心

都有为患者执行此类疗法的经验。在美国，有818个临床试验中心在CAR-T细胞疗法试验中与患者有过合作。不过，只有198家治疗中心获得认证，可以使用市售的商业化CAR-T来治疗患者。

图8：2023年第三季度具备CAR-T治疗能力的研究中心或治疗中心数量（按国家划分）



数据来源：Citeline Trialtrove、IQVIA CAR-T Cell Monitor、IQVIA Institute，2023年9月

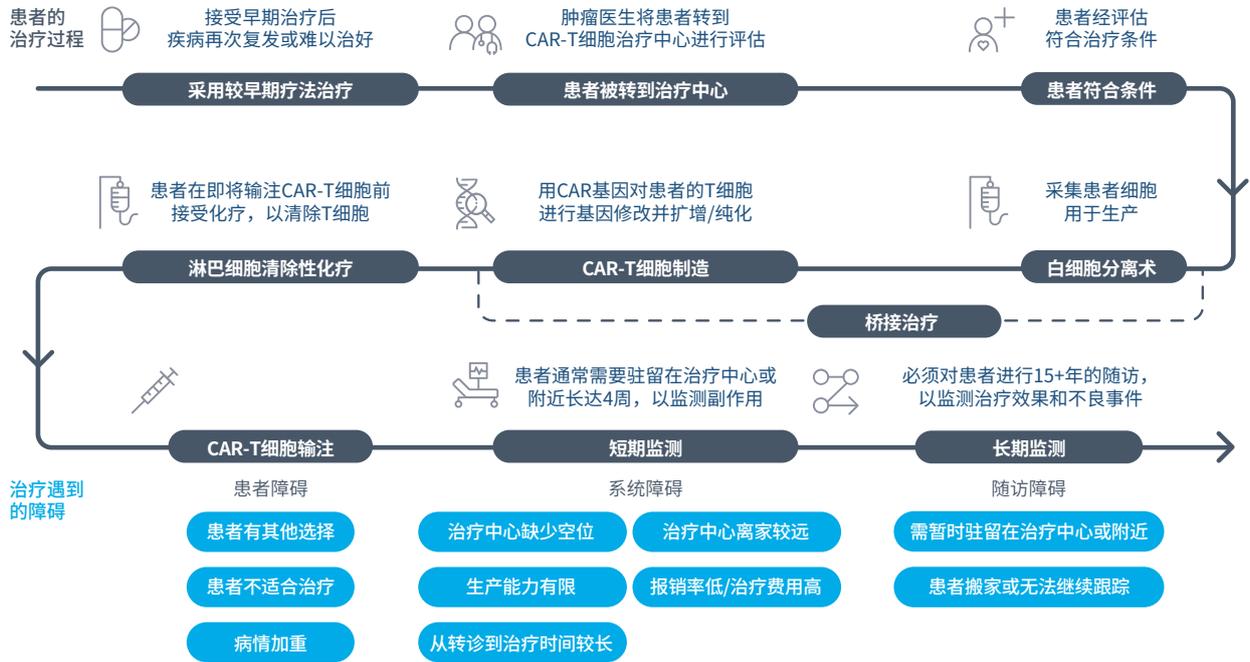
患者可及性和使用情况

患者接受CAR-T细胞治疗是一段比较复杂的过程，因为必须先采集细胞并对其进行基因修改，然后再输注。

患者从转诊到判定是否符合条件、再到治疗和监测的整个过程中，可能会有多个妨碍治疗的过程(图9)。CAR-T细胞疗法目前主要被批准用于后期的治疗，患者的疾病必须在经过其他治疗后，再次复发或难以治好时，才能使用CAR-T细胞疗法。不过，CAR-T正在转向早期治疗，Yescarta和Breyanzi都被批准用于弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的二线治疗，因为CAR-T显示出比传统干细胞移植更好的疗效。当患者较早期的治疗方案失败且患者的病情加重，通常需要转到治疗中心。虽然患者可能已经在接受隶属于治疗中心的肿瘤学家的治疗，但通常仍然需要转诊到此类更先进的诊所。

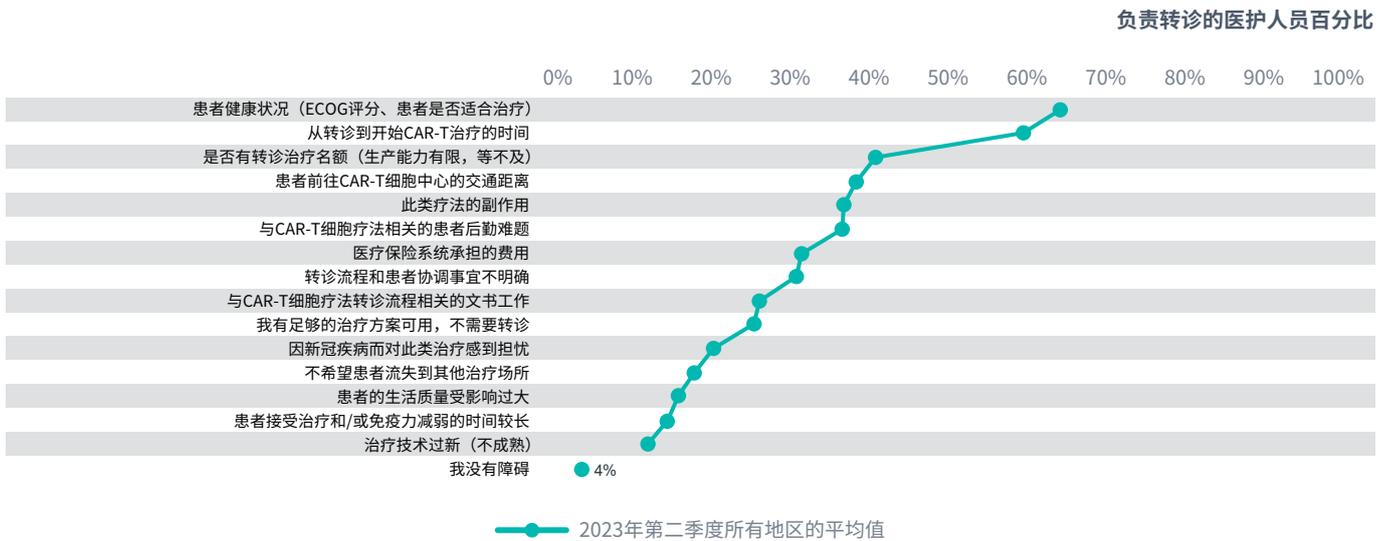
患者可能因多种原因而无法转诊(图10)。大多数医护人员(64%)指出，患者的健康状况是一个重要原因，因为许多患者的健康状况无法接受CAR-T治疗。59%的医护人员指出，患者的治疗时间太长是转诊的另一个重要障碍。漫长的时间可能会导致患者的病情加重，而其他疗法(如双特异性抗体)可能可以更快地提供治疗。其他系统性障碍，如是否有治疗名额、到治疗中心的交通距离以及患者的后勤问题，可能不会产生较大影响，但仍会导致患者未被转诊去接受CAR-T治疗。此外，转诊后医护人员的偏好(如使用其他可用疗法和希望患者留在诊所接受治疗)虽影响较小，但仍有18-25%的医护人员认为这很重要。

图9：患者的CAR-T细胞治疗过程和障碍



数据来源：IQVIA Institute, 2023年12月

图10：2023年第二季度把患者转到CAR-T细胞治疗机构的障碍调查报告



数据来源：IQVIA CAR T-cell Monitor, 2023年6月

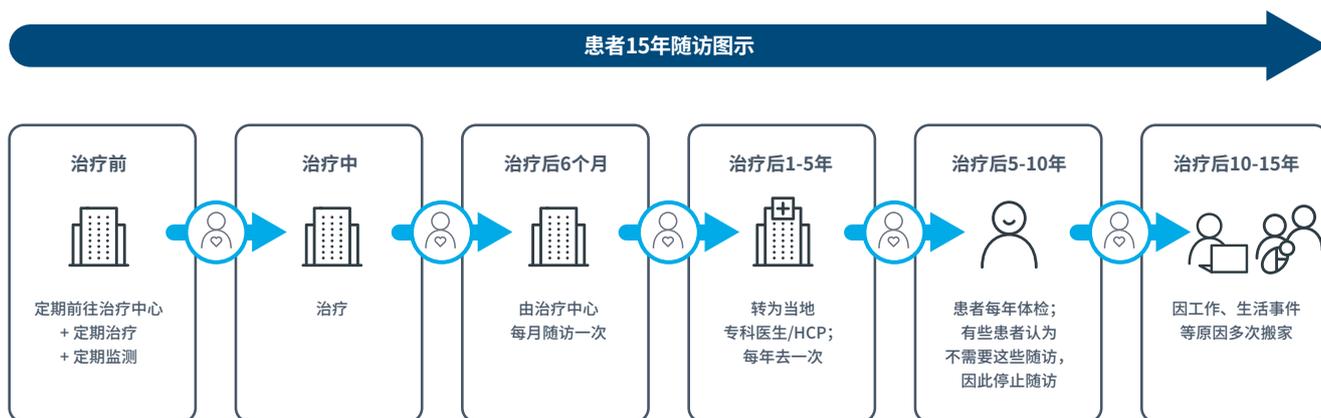
患者结局

许多细胞和基因疗法涉及引入或修改遗传物质，如果管理不当，可能会产生明显的副作用。由于这些疗法可能引发严重的延迟不良反应，无论是在临床试验中还是商业环境下接受治疗的患者，都必须在治疗后进行随访。此外，关于细胞和基因疗法的长期持久性和有效性还有许多疑问，通过长时间观察患者的结果可以帮助提供长期有效性的数据。

长达 15 年的患者随访是一项漫长而繁重的任务，接受一次性治疗的患者可能不愿意与医疗系统保持定期联系。例如，治疗后的早期随访可能包括每月前往治疗中心进行血液检查和其他检测，以监测不良事件和治疗效果（图11）。

在治疗后的最初几年，由患者附近的专科医生或初级医疗提供者进行年度监测，减轻患者的负担。治疗后五到十年，在患者每年体检时监测，如果患者情况良好，他们可能会认为这些随访没有必要。在长期随访的后期，患者失访更容易发生，因为患者很可能已经搬家，更换了医生和保险，或经历了其他重大生活事件。治疗效果最好的患者更可能脱离医疗系统，因此更容易失访，这可能会导致结果偏差。

图11：细胞和基因疗法长期随访图示



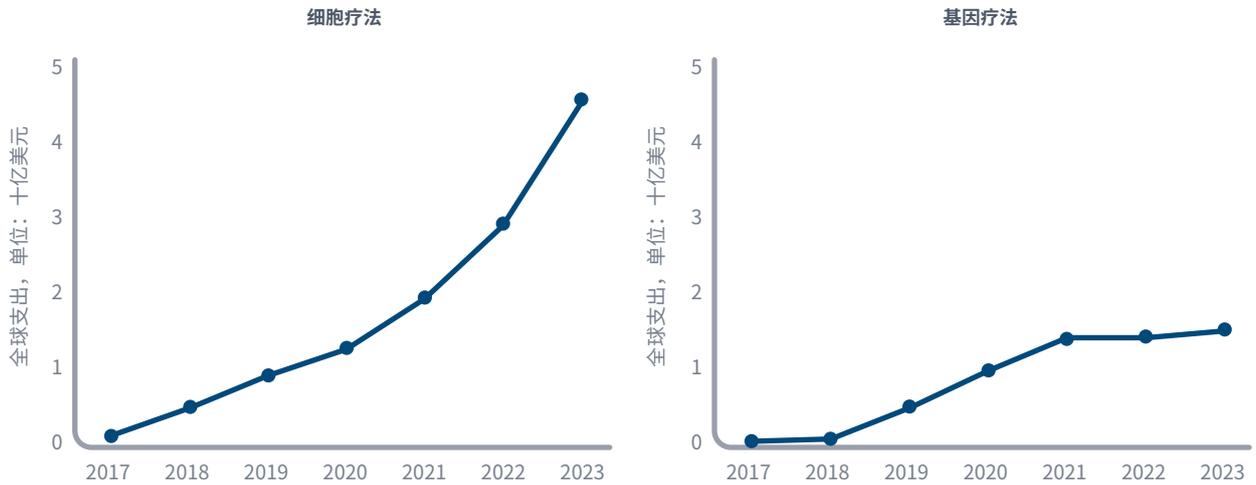
数据来源：IQVIA Real World Solutions, 2023年12月

支出

目前细胞和基因疗法的支出主要集中在细胞疗法，过去三年销售额增长了三倍多，在2023年达到45亿美元（图12）。这一增长主要是因为CAR-T细胞产品，此类产品已在全球范围内广泛用于治疗晚期癌症。2023年，全球在CAR-T细胞产品上的支出将近37亿美元。然而，与PD-1/PD-L1抑制剂等其他新型癌症疗法的支出相比，这一数额相对较小，预计2023年PD-1/PD-L1抑制剂的支出超过460亿美元。支出的巨大差异可归因于PD-1/PD-L1抑制剂的患者人群较大，而且与CAR-T细胞疗法相比，其治疗过程相对容易。

基因疗法的增长较慢，2023年达到了14亿美元，这主要归功于广泛使用的Zolgensma。大多数其他细胞和基因疗法产品的患者群体有限，而且只在少数几个国家上市，因此对整体支出的贡献不大。从公布的销售数据显示，大多数产品自上市以来的销售额不到2亿美元。虽然许多产品商业化时间不到五年，但有些产品已经成熟，并继续保持一定的销售量。公司从这些产品中获得的有限销售额，让人对那些服务小患者群体而且在商业化前需要高昂制造和研发成本的产品商业可行性产生了疑问。

图12：全球细胞和基因疗法支出



数据来源：公司财务数据；IQVIA Institute, 2023年12月

展望未来

细胞和基因疗法市场的未来将取决于该行业在一系列指标上的进展 (图13)。这些指标衡量了这些疗法在整个生命周

期关键点上的状况。尽管细胞和基因疗法的未来仍不确定，但从本研究中得出的当前状况来看，这些指标的变化可以为2035年的发展趋势提供见解，这对所有利益相关方都有所帮助。

图13：细胞和基因疗法发展的指标



数据来源：IQVIA Institute, 2024年2月