

· 业界关注 ·

IMPORTANT AFFAIRS IN
PHARMACEUTICAL WORLD



药品特许权投资模式研究及其在中国的可行性分析

杨树俊, 王晴晴, 周斌*

(中国医药工业研究总院 中国医药工业信息中心, 上海 201203)

[摘要] 生物医药创新转化需要由学术研究机构、生物科技公司 and 大型制药企业分工协作共同推进, 这三者间通过技术和专利授权进行利益分配, 进而产生药品特许权费用。特许权投资就是在此基础上发展起来的投资模式, 该模式能让科研机构和生物制药公司将其专利尽快货币化, 从而创造更大的财务灵活性, 同时让投资者有机会以较低的风险参与生命科学行业。以美国最大的药品特许权投资公司 Royalty Pharma 为例, 通过对其发展历程、团队、投资组合与投资流程等的研究, 结合中国生物医药行业发展情况, 分析在中国实施药品特许权投资的可行性。

[关键词] 生物医药创新; 授权交易; 药品特许权费用; 投资

[中图分类号] F407.77

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2023) 07-0551-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.07.010

Study on Drug Royalty Investment Mode and Its Feasibility Analysis in China

YANG Shujun, WANG Qingqing, ZHOU Bin

(China National Pharmaceutical Industry Information Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China)

[Abstract] The translation of biomedical innovation needs to be promoted by the cooperation of academic research institutions, biotechnology companies and large pharmaceutical companies, among which the benefits are distributed through technology and patent licensing, thus generating drug royalties. Royalty investment is a kind of investment mode that has evolved on this basis, enabling research institutions and biopharmaceutical companies to monetise their patents as quickly as possible, thereby creating greater financial flexibility and giving investors the opportunity to participate in the life sciences industry at a lower risk. In this article, Royalty Pharma, the largest drug royalty investment company in the United States, has been taken as an example. By studying its development history, team, portfolio and investment process, as well as combining with the development situation of China's biomedical industry, the feasibility of implementing drug royalty investment in China has been analyzed.

[Key words] biomedical innovation; licensing deal; drug royalty; investment

1 引言

创新药从靶点发现到最终成功商业化, 其产业链条较长, 通常需要经历多个阶段, 包括生物学机制发现、靶点确认和概念验证、化合物筛选和处方开发、临床前药理毒理研究、临床研究、注册申报、商业化等。欧美生物医药产业更为成熟, 根据欧美

经验, 上述每个阶段涉及不同的组织和机构, 初期生物学机制研究主要在科研院所; 以药品开发为目的的早期探索、临床前研究, 更多在生物医药初创公司和部分大型制药企业; 而临床 I、II 期研究, 也是以生物医药初创公司为主; 通常进入临床 III 期及后续商业化, 以大型制药企业为主。每个阶段涉及学科和能力不同, 因此科研机构、生物技术公司 (Biotech) 和大型制药企业需要分工协作, 优势互补, 通过协同互助打通产业链, 提高药物开发和商业化成功率^[1-2]。而技术和专利许可是科研机构、

接受日期: 2022-10-13

*** 通信作者:** 周斌, 研究员, 博士生导师;

研究方向: 医药政策与法规研究;

Tel: 021-62470055; **E-mail:** zhoubin@sinopharm.com

Biotech、大型制药企业之间进行合作与利益分配的主要方式^[2-3]。

大型制药企业相比于 Biotech 更低的研发性价比促进了许可交易的活跃^[4]。Murphey^[5]通过分析 2018 年 FDA 批准的新药, 并结合美国药品研究与制造商协会 (PhRMA) 披露的会员企业在 2008 年临床前到临床 II 期研发费用, 以及 2008 年风险投资基金 (VC) 投资在 Biotech 的资金, 测算出 Biotech 每花费 10 亿美金可以获批 4.5 个新分子, 而大型制药企业仅可以获批 0.7 个新分子。从新药获批成功率方面看, 已经首次公开募股 (IPO) 的 Biotech 其药物从新药研究申请 (IND) 到上市的产品获批概率为 20%, 而大型制药企业为 10%。同时, Biotech 与大型制药企业合作有利于提高公司产品获批概率, Melchner von Dydiowa 等^[2]统计了 2004—2015 年 Biotech 的成功 (有获批药物、IPO 或被并购) 率分别为 46% (与大型制药企业合作) 和 22% (未与大型制药企业合作)。

药品自专利申请之日起被授予 20 年的专利保护期, 这对创新药行业尤为重要, 专利保护旨在通过允许发明者在有限的时间内实现高于平均水平的回报来促进创新。随着 1984 年《Hatch-Waxman 法案》的出台, 仿制药市场的准入门槛大大降低, 大多数企业目标是在专利到期前实现特定产品的大部分回报。从 1984 年到 2010 年, 整体仿制药市场份额从 19% 增长到 78%。但是, 当仿制药竞争对手认为他们可以在到期前绕开专利时, 产品回报将面临重大风险。鉴于这种风险的存在, 加上新药背后的科学日益复杂的趋势, 需要在进入市场之前开发一项强大的专利, 同时激励擅于创新和早期发现的 Biotech 与开发能力和商业化能力较强的大型制药企业合作, 在专利过期前迅速实现成功商业化, 以及实现专利持有人和被授权人等各方利益的最大化。

基于上述专业能力分工、研发效率和专利等原因, 科研机构、Biotech 和大型制药企业间的许可交易和合作频繁。从 1995 年到 2009 年, Biotech 和大型制药公司之间的许可交易每 4 年增加 30%, 从 1995 年到 1999 年, Biotech 与前 20 家制药公司之间有 180 笔许可交易; 在 2000 年至 2004 年期间增

长到 238 笔, 在 2005 年至 2009 年期间增加到 306 笔^[6]。2016 年为 341 笔, 至 2020 年时增加到了 593 笔^[7]。

许可交易会产生产生的许可费用, 通常包括首付款、开发和商业里程碑付款以及特许权使用费 (royalty) 等^[3]。特许权使用费也即许可权费用, 通常为销售分成形式, 产品上市后, 专利持有方每年获得一定比例的上一年销售额提成, 通常为 3%~30% 不等^[8], 一般会持续到专利到期, 如产品上市后剩余专利时间长达 10 年, 专利持有方获得提成的时间也会持续 10 年, 对于很多 Biotech 或科研院所, 获取未来资金跨度较长, 不确定性较大, 对于当下资金有限的机构来说, 他们希望尽快获得未来的销售分成, 用以支撑其他项目的研发^[9]。药品特许权投资的模式能够很好解决该问题, 通过从专利持有方收购特许权, 尽快为 Biotech 回收资金用来进行新项目研发。

本文结合 Royalty Pharma (RP) 案例, 介绍药品特许权投资的定义、发展历程、资金来源、投资组合与流程, 为我国药品特许权投资提供借鉴, 并探索可行性。

2 药品特许权投资模式

生物医药企业所使用的常见融资形式包括借贷、股权融资、产品授权等^[10], 而药品特许权投资模式是一种特殊的债务性融资方式。药品特许权投资模式是指投资者通过从特许权持有方购买特许权, 以一笔预付费用的形式, 获得未来的现金流^[11]。对于特许权持有方而言, 通过出售特许权可以迅速获得现金流的补充, 以支持其产品的研发投入。对于投资者而言, 购买特许权, 可赚取药品未来销售额分成和预付款之间的差价, 获得利益。特许权使用费投资利用特许权持有者的现金流紧张的现实情况以及公司对于产品未来销售额预测的信息差进行投资并获得利益^[12]。药品特许权使用费投资实际上是一种专利证券化^[13], 指将专利资产按照一定的标准进行组合, 以该资产组合的未来现金收益为支撑发行证券融资的过程, 初创企业专利多, 资金少, 专利证券化可以成为中小企业重要的融资渠道^[14]。

药品特许权使用费投资模式的优势在于: 1) 帮助有产品上市或者产品处于临床后期且获批概率大、同时需要资金开拓管线的药企融资; 2) 收益的确定性较高; 3) 风险分散^[15]。

药品特许权使用费投资模式的劣势在于: 1) 需要咨询大量的专家来确定药品在全球的销售潜力; 2) 对未来现金流的计算假设敏感, 需要精确的财务模型; 3) 不适用于初创企业融资^[16]; 4) 产品或者领域如果过于单一, 会有较大临床失败或者商业化达不到预期的风险, 需要通过多产品组合分散风险。

3 特许权投资公司 Royalty Pharma 案例研究

RP 是专门运用药品特许权使用费投资模式进行投资的投资公司, 也是全球最大的药品特许权使用费投资公司, 是整个生物制药行业创新的领先资助者。公司成立于 1996 年, 总部位于美国纽约市, 现有 66 位员工。公司于 2020 年 6 月成功上市登陆纳斯达克, 当前市值 260.15 亿美元, 2021 年有 21 亿美元的现金收款。从 2012 年到 2021 年, 已执行的交易价值超过 170 亿美元, 其大约占据了药品特许权使用费投资 60% 的市场份额。

公司已经建立了基于药品特许权使用费投资的投资组合, 获得了许多行业先进疗法的特许权使用费, 其中包括超过 35 种上市产品和 10 个处于临床后期的候选产品。公司与特许权持有者共同资助临床后期试验和新产品上市以换取未来的特许权使用费或者从原始创新者手中获取现有的特许权使用费, 从而直接或间接地助力生物医药行业的发展。

3.1 投资类型

RP 投资类型主要包括以下 4 种。

第 1 种针对现有许可权直接收购 (third-party royalty), 这些许可权通常是市场领先的产品或有高商业潜力的临床试验后期项目, 主要针对学术机构、非盈利机构、Biotech 和大型制药企业, 对合作者的好处有资产组合多元化、对现有科研项目的资金支持或者对基建项目、不稀释股权的投资。强生类克、辉瑞乐瑞卡的许可权收购采用该模式。该种模式也可以灵活适应客户需求, 如加速特许权使用费 (accelerated royalty), RP 在比实际特许权更短

的时间内向卖方提供来自特许权的现金流, 以换取获得剩余的特许权费用。例如, 卖方在 3 年内获得 9% 的特许权使用费, 而不是在 9 年内获得 3% 的特许权费用。

第 2 种为合成许可权 (synthetic royalty), 主要针对 Biotech, 结果为收购新创造的许可权, 对于 Biotech 的益处有未大规模稀释股权、产品组合商业化资金资助、外部背书。在 Sunesis Pharmaceuticals 的 Vosaroxin 的案例中, RP 同意提供资金来资助 III 期临床试验, 以换取未来净销售额的不同百分比, 即获得该产品未来销售额的分成权, 具体取决于试验的状态, 在这种情况下, RP 创建了特许权而不是购买, 合成特许权使用费相对风险更大, 会更考验团队控制风险的能力。此外, Immunomedics 的靶向 Trop-2 的抗体药物偶联物 (ADC) 项目 Trodelvy, 以及 Biohve 的偏头痛项目 Nurtec 也是采用该模式。

第 3 种为研发费用支持, 可以协助 Biotech 和大型制药企业在预算有限的情况下, 加速在研项目推进, 增加更多临床试验项目, 辉瑞的 CDK4/6 抑制剂 Ibrance 属于该种模式。

第 4 种是对 Biotech 和大型制药企业的并购整合。RP 通过货币化并购标的非核心业务的许可权, 帮助买方降低并购价格。典型案例为修美乐 (Humira)。2006 年, RP 收购 Cambridge Antibody Technology (CAT) 在 Abbott 的修美乐中的被动特许权权益。阿斯利康前期持有 CAT 19% 的股权, 现在需要以 13 亿美元收购 CAT 剩余 81% 的股权, 但看重的是 CAT 的抗体药管线, 并非修美乐的权益, 因此其以 7 亿美元的价格将修美乐许可权出售给 RP, 再减去 CAT 的 3 亿美元现金, 使阿斯利康的净收购成本降至 3 亿美元。

RP 在 90 年代的投资以第 1 种类型为主, 且收购的特许权主要是已经获批的产品, 但自 2010 年以来, 以上 4 种投资类型均较常用。

3.2 核心团队和组织结构

RP 团队共有 66 人, 其中管理团队共有 6 位成员, 包括 CEO 1 名、执行副总裁 5 名; 专业业务团队 21 人。他们的教育背景和过往经历主要集中在与生物医药行业相关的金融、咨询和法律行业。

创始人兼 CEO Pablo Legorreta, 在医药特许权使用费投资行业有超过 20 年经验。创立 RP 前曾在知名投行 Lazard 工作超过 10 年, 还是专门为生命科学行业提供债务融资的龙头公司 Pharmakon Advisors 的共同创始人之一。

执行副总裁兼 CFO Terrance Coyne, 2010 年加入公司。他毕业于 La Salle 大学并获得 MBA。他曾就职于惠氏制药, 并曾任 J.P. Morgan、Rodman & Renshaw 生物科技分析师。

执行副总裁兼副主席 Christopher Hite, 2020 年加入公司, 拥有超过 24 年制药领域并购经验。之前曾任 Citi 副主席、医疗行业全球负责人 12 年。加入 Citi 前, 为 Lehman Brothers 全球医疗投资负责人。他拥有 Pittsburgh 大学法学博士和 MBA 学位。

执行副总裁兼总法律顾问 George Lloyd, 他从 2006 年就代表 RP 负责所有交易工作, 并于 2011 年加入公司, 主要负责交易结构, 同时负责法律和合规。他之前曾是 Goodwin Procter Private Equity Group 的合伙人、Davis Polk & Wardwell 纽约和巴黎办公室投资经理, 他拥有纽约大学法学博士学位。

执行副总裁 Jim Reddoch 博士, 2008 年加入公司, 负责研发和投资。他是 Alabama 大学生化和分子遗传学博士, 并在耶鲁大学从事博士后研究, 曾在 Bank of America、CIBC World Markets 担任生物科技分析师。

执行副总裁兼研究与投资联席主管 Marshall Urist 博士, 他拥有哥伦比亚大学的医学博士学位, 2013 年加入 RP。此前, Urist 博士是摩根士丹利的执行董事和高级生物技术分析师。

与此同时, 公司还组建了具有专业背景的研究和投资团队以及战略和分析团队。这与常规的风险投资公司中设立的医疗投资队伍相当, 本质上, RP 也是一家投资机构。

RP 共有 7 个职能部门, 分别是战略部 (Strategy & Analytics)、投资策略部 (Investments & Capital Strategies)、投资者关系部 (Investor Relations)、法律部 (Legal)、审计和顾问部 (Accounting and Advisory)、财务部 (Finance)、研究和投资部 (Research & Investments), 其中战略和投资策略部是 2020 年

后新加的部门。

3.3 投资和决策流程

主要投资流程分 4 步: 第 1 步, 项目获取、识别和开发 (source, identify & develop), RP 会根据治疗领域不同, 选择最好的项目团队进行研究, 且因为公司组织结构简单, 效率高于制药企业的许可流程; 第 2 步, 尽职调查 (due diligence), RP 的管理层会参与, 且会引入产业专家给出建议; 第 3 步, 交易结构设计和谈判 (deal structure & negotiate); 第 4 步, 执行 (execute)。研究和投资部门、法律以及管理层会全程参与到投资流程中。

RP 通过 2 种主要方法识别投资机会。首先, 它积极寻找特许权持有者: 学术机构, 如 Emory University、UCLA、NYU 等; 非盈利组织, 如费城儿童医院、麻省总医院等; 中小型 Biotech, 如 Biohaven、Immunomedics 等; 跨国企业, 如 GSK、赛诺菲、辉瑞、阿斯利康、阿斯泰来等。其次, 作为最大的特许权使用费投资公司, 经常有特许权卖方主动与 RP 联系。RP 在 2021 年评价超过 300 个项目, 签订 85 个保密协议 (CDA), 61 个深度研究, 33 个投资建议, 执行 5 个交易, 涉及 10 个治疗项目, 项目合计交易金额 30 亿美元。

RP 通常聚焦 3 个方面对产品进行评估: 科学价值、专利实力和预期的市场份额。为了确立产品的科学价值, RP 邀请意见领袖和临床医生给予意见。产品的专利状态是通过聘请可以证明专利实力的专利律师来确定的。最后, 商业价值由 RP 管理团队通过和关键意见领袖 (KOL)、专家、社区实践医生和其他处方者进行全方位的交流而得出, 并依据访谈进行销售预测。此外, 由于这些产品通常是来自大盘股的“重磅炸弹”药物, 许多投资银行提供了未来几年的销售预测。这增加了未来市场份额的可见性, 并提供了更多可以与内部预测进行比较的数据。

RP 会进行非常详尽的尽职调查, 包括: 非临床和临床试验数据, 临床医生和患者调研, 专利实施, 生产相关的产能、生产成本、制剂等, 注册事项等, 商业化相关的定价、流行病学, 市场潜力、竞争情况、销售团队访谈等, 交易相关的审计、交易结构、环境、

政策、社会影响等。

管理团队深度参与是 RP 的特点, 但最终投资决策除外, 该决定须经单独的投资委员会批准。一旦管理团队进行尽职调查并决定进行一项潜在的项目, 执行团队必须在继续之前将项目提交给投资委员会批准。未经投资委员会批准, 不得进行任何投资。投资委员会由 7 人构成, 包括几个主要投资者集团的代表和 2 名来自不同背景的独立董事, 首席执行官 Pablo Legorreta 是投资委员会中唯一的管理团队成员。RP 投资委员会的这一独特功能提供了一定程度的客观性。

3.4 资金来源

自 2003 年以来, RP 主要利用债务融资。这一点很重要, 因为生物制药业的传统融资来源是私募和公共股权, 债务融资仅适用于现金流相对稳定的大型制药公司, 而这正是已批准药物的特许权使用费组合所提供的。

债务融资对于生物医学研发尤其重要, 主要原因有 2 个。首先, 债务期限可以从几个月到 30 年不等, 允许发行人定制债务模式以匹配其现金流。RP 现金流具有高度可预测性, 该公司同时能够发行期限相对较短的债券。债务融资重要的第 2 个原因是潜在债券投资者的数量更大。例如, 截至 2022 年 5 月, 已经发行的公司债务达到 7 378 亿美金, 美国发行的债券总额超过 10 万亿美元^[17], 而 2021 年用于风险投资的费用超过 3 000 亿美金, 其中 283 亿美元用于投资医疗/健康/生命科学领域^[18]。债权虽

然资金池较大, 但债券投资者的风险偏好远低于股票投资者。因此, 利用这一更大的资本池的能力是能够将基础资产的风险降低到债务融资可行的程度。RP 通过仅关注已批准的药物以及最近的 III 期临床试验药物来实现低风险。

RP 上市后通过债务和股权组合为其收购提供资金, 通常来自低息债务融资的金额会在许可权收购交易中占比约 1/3。如 2021 年发行债券融资 13 亿美元, 其中有 6 亿美元贷款为 10 年期 2.15% 的利率, 2031 年到期; 另外 7 亿美元为 30 年期 3.35% 利率, 2051 年到期。RP 平均债务利率 2.24% 和 RP 账期时间 13 年, 优于生物医药企业的 3% 和 11.8 年。根据 RP 2021 年报, RP 目前对外负债约 73 亿美元, 净杠杆比率 2.61。

3.5 投资组合

RP 是药品特许权使用费投资的开创者, 公司最初只投资获批产品的特许权使用费, 从公司成立至今已累计在获批产品的特许权使用费上投资超过 150 亿美元。从 2012 年开始, 公司布局了临床后期的产品 (见表 1), 这些候选产品需要展现出强大的临床概念验证, 从 2012 年至今已累计在临床后期产品的特许权使用费上投资超过 78 亿美元。随着公司业务的发展和多元化, 公司还计划通过并购或提供研发资金的形式进行药品特许权使用费的投资, 并进行传统的股权投资。表 2 概述了公司已上市的药品特许权使用费投资组合, 这些组合在 2021 年特许权使用费收入总计达到 26 亿美元。

表 1 Royalty Pharma 针对临床阶段产品的投资组合
Table 1 Royalty Pharma's portfolio for products in clinical development

产品	销售企业	适应证	研发阶段
afcamten	Cytokinetics	梗阻性肥厚性心肌病	III 期临床
BCX9930	BioCryst	阵发性睡眠性血红蛋白尿	III 期临床
CPI-0209	MorphoSys	血液系统恶性肿瘤和实体瘤	II 期临床
gantenerumab	Roche	阿尔茨海默病	III 期临床
omecamtiv mecarbil	Cytokinetics	心力衰竭	III 期临床
otilimab	GlaxoSmithKline	类风湿性关节炎	III 期临床
pelabresib	MorphoSys	骨髓纤维化	III 期临床
PT027	AstraZeneca	哮喘	III 期临床
seltorexant	Johnson & Johnson	伴有失眠症状的重度抑郁症	III 期临床
zavegepant	Biohaven	偏头痛	III 期临床

公司投资的产品组合中包含了大量的重磅疗法, 截至 2021 年 12 月 31 日, 有 14 个特许权对应的产品的终端市场销售额均大于 10 亿美元, 其中 5 种疗法的终端市场销售额均超过 30 亿美元, 体现出公司选择投资产品的专业度和准确度。此外, RP 投资的产品大多由全球领先的生物制药公司进行销售, 他们有完善的销售体系和销售渠道, 可以最大限度地挖掘产品的商业潜力。同时, 这些重磅产品成为企业重要的收入来源, 他们会对产品有更高的关注, 并投入更多的资源来延长产品的生命线, 推动其销售额持续增长。例如, Xtandi® (enzalutamide) 是

辉瑞和安斯泰来销售的口服小分子雄激素受体抑制剂, 用于治疗非转移性和转移性去势抵抗性前列腺癌以及转移性去势敏感性前列腺癌。RP 于 2016 年 3 月获得 Xtandi® 的特许权使用费。根据 RP 预估, 该产品的特许权使用费将在 2027 到 2028 年之间基本结束。2021 年 Xtandi® 的全球终端市场总销售额为 48.05 亿美元, RP 因此获得了 1.58 亿美元的特许权使用费收入。根据 Visible Alpha 的预测, 到 2026 年, Xtandi® 的全球终端市场销售额预计将增长到约 63 亿美元, 每年持续为 RP 提供稳定且增长的特许权使用费收入。

表 2 Royalty Pharma 针对上市产品的投资组合
Table 2 Royalty Pharma's portfolio for marketed products

产品	销售企业	适应证或用途	2021 年使用费收入/百万美元	2021 年终端市场销售额/百万美元
囊性纤维化治疗产品*	Vertex	囊性纤维化	702	7 573
Tysabri	Biogen	多发性硬化症复发	369	2 063
Imbruvica	AbbVie, Johnson & Johnson	血液系统恶性肿瘤和慢性移植抗宿主病	353	6 943
Promacta	Novartis	慢性免疫性血小板减少性紫癜和再生障碍性贫血	174	2 016
Xtandi	Pfizer, Astellas	前列腺癌	158	4 582
Januvia, Janumet 等	Merck & Co. 等	糖尿病	151	5 288
抗人类免疫缺陷病毒 (HIV) 药物**	Gilead 等	HIV 感染	78	16 315
Nurtec ODT	Biohaven, Pfizer	偏头痛	70	455
Prevydis	Merck & Co.	预防成人干细胞移植受者感染巨细胞病毒	38	370
Farxiga/Onglyza	AstraZeneca	糖尿病	36	3 365
Tremfya	Johnson & Johnson	斑块状银屑病和银屑病关节炎	36	2 127
Cabometyx/Cometriq	Exelixis, Ipsen, Takeda	肾癌、肝癌和甲状腺癌	34	1 590
Crysvita	Ultragenyx, Kyowa Kirin	X 连锁低磷血症	17	179
Evrysdi	Roche	脊髓性肌萎缩	16	659
Emgality	Lilly	偏头痛预防和阵发性丛集性头痛	15	577
Erleada	Johnson & Johnson	前列腺癌	14	1 291
Trodelvy	Gilead	转移性三阴性乳腺癌	13	380
IDHIFA	Bristol Myers Squibb	IDH2 突变的复发 / 难治性急性髓性白血病	12	未披露
Orladeyo	BioCryst	预防遗传性血管性水肿	7	117
Tazverik	Epizyme	上皮样肉瘤和滤泡性淋巴瘤	3	32
Oxlumo	Alnylam	1 型原发性高草酸尿症	1	60
Lyrica	Pfizer	神经痛、癫痫等	未披露	未披露
其他产品***			311	-

*: 囊性纤维化领域包括以下获批产品: Kalydeco、Orkambi、Symdeko/Symkevi 和 Trikafta/Kaftrio。**: HIV 领域包括以下获批产品: Atripla、Truvada、Emtriva、Complera、Stribild、Genvoya、Descovy、Odefsey、Symtuza 和 Biktarvy。仅对销售的恩曲他滨部分收取特许权使用费。***: 其他产品: Bosulif (与合资投资方 Avillion 共同开发的产品)、Lexiscan、Soliqua、Nesina、Cimzia、Letairis、Entyvio、Myozyme 和 Mircera。

公司投资的组合高度多样化, 涵盖不同的产品、治疗领域和销售企业。在已投资的 35 种已上市生

物医药产品的特许权使用费中, 这些产品涉及广泛的疾病领域, 包括罕见病、癌症、神经性疾病、免

疫性疾病、血液疾病和糖尿病等。截至 2021 年 12 月 31 日, 单个产品的特许权使用费收入占公司特许权使用费收入不超过 19%, 单一疾病领域的产品特许权使用费收入占公司特许权使用费收入不超过 29%, 任一销售企业贡献的特许权使用费收入占公司特许权使用费收入不超过 27%。同时, 特许权使用费投资的特殊性使 RP 能够根据相关疗法的销售额而不是净利润获得收入, 从而降低了风险, 提升公司收入的稳健性。

RP 选择特许权的标准为: 1) 获得临床验证的产品, 即所投资产品绝大多数为获批产品和处于临床后期的管线; 2) 具有高度未满足的临床需求; 3) 对患者而言, 能产生显著的临床获益; 4) 独特的竞争定位, 在特定领域处于领先地位并可保持长期的竞争优势; 5) 市场潜力巨大; 6) 由具有强大营销能力的公司负责销售; 7) 产品的知识产权保护完善, 保护时间长; 8) 可获得长期的现金流的产品; 9) 有吸引力的风险校正后回报。基于这些标准, 以及 RP 在药品特许权使用费投资方面丰富的经验, 公司获得了丰厚的利益。2021 年, RP 的药品特许权使用费收入高达 26.09 亿美元, 较 2020 年增长 11.3%。

3.6 典型案例

2021 年 6 月 2 日, RP 与 MorphoSys 达成 20 亿美元以上的战略融资合作, 其中 17 亿美元用于助力 MorphoSys 收购 Constellation Pharmaceuticals, 核心投资目的为收购 MorphoSys 持有的杨森 Tremfya 的特许权, Tremfya 是自身免疫疾病领域的 IL-23 单抗药物, 2020 年销售 13.47 亿美元。此外, RP 收购 4 个在研药物获得许可权的权利 (即获得销售分成的权利)。

具体条款如下。1) 首付款 14.25 亿美元, 获得未来 100% 的 MorphoSys 对 Tremfya 的许可费、80% 的 otilimab 的许可费和 100% 的里程碑付款、60% 的 gantenerumab 未来许可费、Constellation 临床项目 pelabresib 和 CPI-0209 项目 3% 的未来净销售分成。2) 里程碑付款 1.5 亿美元: RP 会在 otilimab、antenerumab 和 pelabresib 达到某些里程碑时付给 MorphoSys。3) 债权: 最高 3.5 亿美元产品开发债务, 最少可以提取 1.5 亿美金。4) 股权投资: 交易完成后, RP 购买 MorphoSys 价值 1 美元的普通股^[19]。

RP 与 MorphoSys 合作的案例涉及 RP 多种投资类型, 在 Tremfya 交易中是收购已有特许权, 对于在研项目 pelabresib, 采用的是合成许可权收购, 同时, 以债务融资形式支持公司产品上市和开发。

4 中国发展药品特许权投资的可行性分析和挑战

科研院所、Biotech 和大型制药企业的专业分工, 以及专利相关法案的实施, 使欧美生物医药产业专利授权交易活跃, 是美国特许权投资获得大发展的前提。近 10 年, 我国高校和科研院所科研能力提升, 生物医药投资及 Biotech 公司蓬勃发展, 生物医药专利授权交易逐渐增多, 逐渐形成了特许权投资的土壤。

4.1 中国发展药品特许权投资的可行性

我国作为全球最大的新兴医药市场, 正处于高速发展阶段, 国家对创新药研发的支持力度加大、大量高层次人才的回归、资本对生物医药行业的投入增多, 这都导致了研发速度提升, 上市创新药数量增加。Su 等^[20]分析了 2010—2020 年我国创新药从新药临床试验申请 (IND) 到新药上市申请 (NDA) 和获批准的趋势, 共有 1 636 种创新药物提交了首次 IND 申请, 平均年增长率为 32%, 有 1 410 项 (86%) 来自本土公司, 1 466 项首次 IND 审查中, 1 404 项 (96%) 获得批准; 2010—2020 年共提交的 101 种创新药物 NDA 中, 58 种创新药物获批, 其中 42 个 (72%) 于 2015 年 7 月之后获批。

另外, 近年生物医药合作交易逐渐增多 (见图 1), 尤其是 2020—2022 年, 总计合作达到 87 个, 2021 年达到历史最高。

未来 3~5 年, 将有更多的创新药上市或处于临床后期, 同时科研院所、Biotech 和大型制药企业的合作交易增加, 这为在中国发展药品特许权使用费投资模式提供了一定的产品和交易机会储备。

目前, 国内创新药企主要通过股权融资和 IPO 筹集资金以支持产品管线的研发。2021 年一级市场共有 599 家生物医药企业获得融资, 已披露的总融资额为 1 187 亿, C 轮和 B 轮融资金额占比较高; 2021 年全年, 总共 89 家生物医药公司在中美两国完成 IPO^[21]。随着越来越多的创新药进入临床费用

更高的Ⅱ期和Ⅲ期阶段, 融资金额会逐渐增高。

2021年下半年起, 全球 Biotech 的泡沫开始破裂^[22], 国内外二级市场生物医药板块大幅度回调, 传导至一级市场, 国内生物医药企业的大额融资难度相对以前有所增加, 根据清科研究中心的数据显示, 2022年第1季度, 我国股权投资市场节奏明显

放缓。我国有潜力的创新药企, 尤其是产品进入临床中后期的公司, 需要较大的资金体量, 特许权投资可以在不稀释股权且以资产作为抵押的情况下, 以相对较低的风险为公司推进项目提供融资, 为我国药企融资增加新的渠道。

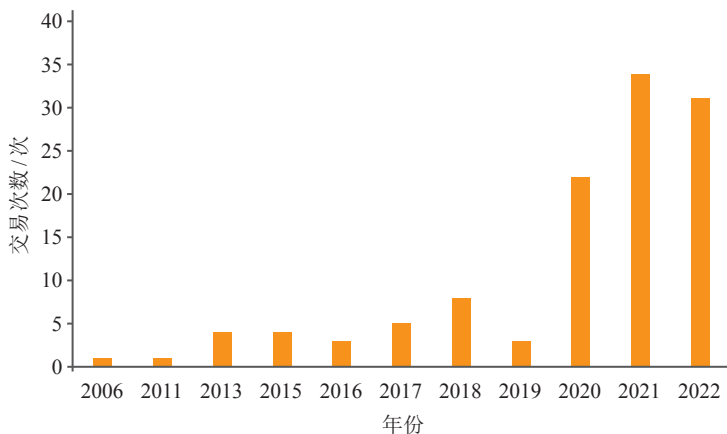


图1 中国创新药授权交易数量

Figure 1 The number of licensing deals for China's innovative drugs

对于投资机构而言, 特许权投资收益稳健, 高于固定收益但低于股权投资, 风险较小。这一类型的基金在初期需要寻找母基金(FOF), 当公司组合带来的收入稳定后, 公司不需要继续通过寻找有限合伙人(LP)的方式融资, 可通过债券融资, 公司的加权平均资本成本(WACC)较低。国内已有投资机构就药品特许权投资进行了尝试。康桥资本于2020年成立瑞桥信贷基金(R-Bridge Fund), 资金管理规模3亿美元, 其为我国第一家为生物医药企业提供包括药品特许权支持融资在内的多种信贷产品的基金, 主要为我国享有特许权使用费或其他稳定现金流的生物医药企业提供可替代性、非稀释性融资的医疗私募信贷基金。相比于生物医药公司传统的股权融资, 该特许权使用费支持融资具有期限长(超过10年)、成本低(非股权稀释)等巨大优势, 为我国快速发展的生物技术产业提供了创新性的融资渠道。2021年4月, 瑞桥信贷与美国 Paratek Pharmaceuticals 公司完成了6000万美元的药品特许权使用费支持融资(royalty-backed financing), 融资对象为一款治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染(ABSSSI)及社区获得性细菌性

肺炎的产品奥马环素在中国的全部特许收益权及部分在美国的销售收入分成, Paratek 将通过奥马环素在美国年收入2.5%的销售分成(每年不超过1000万美元)和在我国特许权的全部收益偿还这笔融资, 这笔贷款的到期时间为12年。2020年4月, Paratek 将奥马环素在我国的权益授权再鼎, Paratek 获得750万美元, 并可获得该区域的销售分成。

2022年3月瑞桥信贷为依生生物制药有限公司提供4000万美元的药品特许权使用费战略投资完成交割, 这是中国国内生物制药投资界首单以该种方式完成的投资。此次战略合作将有力支持依生生物的重磅管线产品(包括新型皮卡重组蛋白新冠疫苗和皮卡狂犬病疫苗)的海外临床研究, 助力公司全球化战略布局。

此外, 国内也有不少探索医药专利证券化的融资方式, 2020年12月25日, 苏州工业园区成功发行了江苏省首单知识产权证券化产品, 本次证券化主要聚焦于生物医药和医疗器械产业, 实施步骤为: 第一步, 北京中金浩资产评估公司对苏州工业园区内符合条件的企业专利进行评估; 第二步, 苏州工

业园区内 8 家生物医药企业在评估后通过二次许可的方式, 将专利转让给融华租赁公司; 第三步, 苏州元禾控股股份有限公司借助自身企业 AAA 的信用评级, 为本次证券化产品进行外部增信; 第四步, 融华租赁公司通过将专利组合在证券市场上发行、证券投资人购买证券的方式获得现金流^[23]。

4.2 中国发展药品特许权投资的挑战

中美生物医药在创新度上依然有较大差距。我国过去 5 年获批新药较多, 2021 年更是达到历史新高, 共 45 个新药获批, 其中境内生产的有 40 个, 创新中药 8 个, 5 个为首创新药 (first-in-class)^[24]; 而同期美国有 72 个新药获批, 其中 44 个 (大于 60%) 为首创新药^[25]。与美国创新药相比, 我国创新药多数为“me too”新药, 同一机制竞争更激烈, 叠加医保价格谈判等因素, 商业不确定性更大, 许可权持有方或潜在买方较难预测未来新产品收入, 这一点比较考验许可权投资人对我国新药市场竞争格局的判断力。

欧美许可权投资较为活跃, 其建立在成熟的生物医药产业分工和活跃的技术合作、产品交易的背景下。国内虽然近几年生物医药合作数量明显增多, 2020—2021 年有 56 个, 但欧美在 2020 年 1 年内的交易数量就多达 1 138 个, 其中产品授权交易 593 个^[7], 为许可权投资提供了大量的投资并购机会。

5 结语与展望

尽管与欧美生物医药在创新度、产业分工成熟度方面还有差距, 但近几年随着我国生物医药产业生态的不断发展, 融资环境、专利保护等获得了改善, 科研院所和 Biotech 创新度有所提升, 并且科研院所、Biotech 和大型企业间的合作也在逐步增加。按照全球创新药来源的经验, 大型制药企业内部研发效率逐年降低, 需要从外部引进产品, 以 2021 年为例, 排名前 10 的大型制药企业仅研发出 4.63% 的药物, 创下历史新低, 比 2020 年的 5.27% 还低。同样, 排名前 25 的公司的管线贡献占比从 9.36% 降至 8.51%, 还不到 10 年前的一半^[9]。大型制药企业的创新不足, 会让生物医药产业合作交易增加, 产生较多药品特许权投资的机会。

特许权投资可以为 Biotech 提供大额融资, 且不稀释股权, 能帮助企业尽快获得对外授权产品的现金, 提高资金使用效率, 转向推进更多早期项目, 有利于行业产生更多创新; 对于特许权投资的出资人, 特许权具有风险低、回报稳健的特点。

通过上述分析可以看出, 我国现在已经逐步具备特许权投资的条件, 并且已经有国内投资机构开始尝试, 相信未来会出现更多从事特许权投资的机构, 为创新药企业提供更多源的融资方式, 并促进科研机构、Biotech 和大型制药企业的产品合作。

[参考文献]

- [1] Smietana K, Siatkowski M, Møller M. Trends in clinical success rates[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(6): 379–380.
- [2] Melchner von Dydiowa G, Van Deventer S, Couto D S. How large pharma impacts biotechnology startup success[J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(3): 266–269.
- [3] Drozdoff V, Fairbairn D. Licensing biotech intellectual property in university-industry partnerships[J]. *CSH Perspect Med*, 2015, 5(3): a021014. DOI:10.1101/cshperspect.a021014.
- [4] Khetan R. Biopharma licensing and M&A trends in the 21st-century landscape[J]. *J Commer Biotechnol*, 2020, 25(3): 37–51.
- [5] Murphey R. A framework for comparing R&D productivity at big pharma companies vs. Biotech startups[J]. *J Commer Biotechnol*, 2019, 25(4): 25–28.
- [6] Lo A W, Naraharisetti S V. New financing methods in the biopharma industry: a case study of Royalty Pharma, Inc[EB/OL]. (2013-09-24) [2022-08-20]. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2330089>.
- [7] KPMG. 2021 KPMG biopharmaceuticals deal trends[EB/OL]. (2021-09-03)[2022-09-19]. <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/ie/pdf/2021/04/ie-2021-kpmg-biopharmaceuticals-deal-trends-stoll-040521.pdf>.
- [8] Muntner S. Maximizing royalty rate opportunities in pharma licensing[EB/OL]. [2022-11-19]. <https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/maximizing-royalty-rate-opportunities-in-pharma-licensing>.
- [9] Austin M. *Business Development for the Biotechnology and Pharmaceutical Industry*[M]. Hampshire: Gower Publishing Limited,

- 2008: 108-109.
- [10] Daim T U. *Roadmapping Future*[M]. Cham: Springer International Publishing, 2021: 461-489.
- [11] Ortiz C E, Stone C A, Zissu A. Pattern risk of the securitized biopharmaceutical mega-fund[J]. *J Struct Financ*, 2020, 26(2): 30-44.
- [12] Lim S, Suh M. Intellectual property business models using patent acquisition: a case study of Royalty Pharma Inc[J]. *J Commer Biotechnol*, 2016, 22(2): 6-18.
- [13] 殷建文, 李茵茵, 胡幼华. 基于专利运营的专利证券化模式探究[J]. *科技创新发展战略研究*, 2021, 5(2): 52-56.
- [14] 赵振洋, 齐舒月, 李实秋. 科技型中小企业专利证券化质量评价研究[J]. *科研管理*, 2021, 42(12): 56-64.
- [15] Deshpande N, Nagendra A. Patents as collateral for securitization[J]. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(6): 514-516.
- [16] Fagnan D E, Gromatzky A A, Stein R M, et al. Financing drug discovery for orphan diseases[J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(5): 533-538.
- [17] Sifma. US corporate bonds statistics[EB/OL]. (2022-06-02)[2022-10-06]. <https://www.sifma.org/resources/research/us-corporate-bonds-statistics/>.
- [18] Reuters. US Venture capital deals notched all-time high of \$330 billion in 2021[EB/OL]. (2022-01-15)[2022-10-06]. <https://www.reuters.com/business/finance/us-venture-capital-deals-notched-all-time-high-330-billion-2021-2022-01-14/>.
- [19] Royalty Pharma. Royalty pharma announces \$2.025 billion strategic funding partnership with morphosys royalty pharma[EB/OL]. (2021-06-02) [2022-07-19]. <https://ir.royaltypharma.com/news-releases/news-release-details/royalty-pharma-announces-2025-billion-strategic-funding/>.
- [20] Su X, Wang H, Zhao N, et al. Trends in innovative drug development in China[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(10): 709-710.
- [21] 中国医药企业管理协会投融资服务专委会, 药渡集团, 北京财数科技有限公司. 2021年度中国生物医药投融资蓝皮书[EB/OL]. (2022-03-15) [2022-07-15]. <http://www.cpema.org/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=27&id=7622>.
- [22] Senior M. Biotech bubbles during the global recession[J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(4): 408-413.
- [23] 柯建军. 专利证券化之基础资产探析——以苏州首单专利证券化为为例[J]. *投资与创业*, 2021, 32(10): 9-13, 19.
- [24] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2021年度药品审评报告[EB/OL]. (2022-06-01) [2022-11-19]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f92b7bdf775bbf4c4dc3a762f343cdc8>.
- [25] IQVIA. Global trends in R&D 2022[EB/OL]. (2022-02-10)[2022-06-27]. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-trends-in-r-and-d-2022>.



【专家介绍】周斌: 研究员, 博士研究生导师。现任上海现代制药股份有限公司党委书记和董事长。周斌研究员致力于建设科研和管理、信息与技术紧密联系的创新药研究体系, 尝试用新的研究模式和管理方法培育有国际竞争力的创新体系, 根据医药产业管理经验探索研究新药开发领域投入与产出的经济学问题以及相关政策问题。已发表学术论文和专题调研报告 40 余篇。申请专利 20 余项, 其中授权专利 9 项。指导博士和硕士研究生 10 余名。担任《中国医药工业杂志》副主编和《世界临床药物》顾问。主导完成与国际接轨、国内一流的“中国医药工业信息中心网站”、“电子文献检索中心”和“数字化图书馆”3 个项目工程。