

Hub-and-Spoke 模式作为生物医药初创企业组建模式研究及启示

杨树俊,俞颖慧,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] 近年来,国内生物医药初创企业成立多、发展快。我国的创新药起始于仿创,目前逐渐向真正高风险高回报的原创新药进化,但新药公司组建模式单一,多为大型企业中高层发起成立公司,风险投资基金投资,公司聚焦在1~2个细分方向。近5年欧洲、美国部分风险投资基金基于降低新药研发风险等因素开始将Hub-and-Spoke模式应用于生物医药初创企业,这种模式只有一个核心管理团队,但会覆盖多个治疗领域和技术平台。本文介绍了该模式的定义、发展现状和优劣势,并通过具体欧美案例阐释该模式在生物医药初创企业的应用,希望给中国生物医药初创企业组建提供借鉴。

[关键词] 生物医药初创企业;组建模式;Hub-and-Spoke;风险投资

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)05-0455-07

Study on Hub-and-Spoke model as biotech startup and its enlightenment

YANG Shu-jun, YU Ying-hui, ZHOU Bin

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

[Abstract] In recent years, more and more Chinese biotech startups were founded and under rapid development. Chinese industries of innovative drug development was started with 'Me too', and increasingly moved forward to 'First in Class'. Nevertheless, establishment model of biotech startups is relatively simple, most of which were founded by some of members from management team or directors from big pharmaceutical companies, and then got investment from venture capitals focusing on one to two therapeutic areas or technology platforms. Over the past five years, however, Hub-and-Spoke model began to emerge for biotech, which got a lot of money from venture capitals in America and Europe. Instead of focusing on a single technology or in the traditional way, Hub-and-Spoke model biotech covers different therapeutic areas, indications, and technologies, while have only one management team. This article puts forward the definition, strength, weakness and current development status of Hub-and-Spoke model in biotech startups, and meanwhile, clarifies the application of this model in biotech by case studies, hoping for providing reference in the establishment of Chinese biotech startups.

[Key words] biotech startups; establishment model; Hub-and-Spoke; venture capita

近10年,我国生物医药产业通过快速跟随式创新,逐步建立起新药产业链的各个环节,产业界具备

早期发现、临床前开发、临床试验及新药注册的能力,监管新药审批审评的能力逐渐健全,但因为国内企业的过度跟随,也造成国内新药靶点过多,临床试验阶段入组难,商业化阶段竞争激烈,并且因为差异化不明显,医保议价给予企业很大的降价压力,新药的生命周期非常短。这种同质化创新有助于国内

[作者简介] 杨树俊,男,博士,研究方向:生物医药风险投资。联系电话:(021)24150060, E-mail: yangshu1010@163.com。

[通讯作者] 周斌,男,研究员,主要从事医药政策与法规研究。联系电话:(021)62470055, E-mail: zhoubin@sinopharm.com。

创新药产业的提升,同时能够解决国内患者获取全球新药的可及性问题,但这种一定程度的恶性竞争同样不利于行业的长期发展和患者持续的未被满足的临床需求。

国内的风险投资机构及不少新型初创公司已经开始关注真正原创新药(first in class, FIC),如来源于高校等科研院所新的生物学机制、新靶点、新的技术平台等。按照美国生物医药初创企业(Biotech)组建方式看,多数 Biotech 主要是集中在一个疾病领域、一个生物学机制或是一个技术平台^[1],考虑到 FIC 仅有 5% 的药物能从临床前走到上市^[2],Biotech 这种组建方式,公司因为一个项目失败而破产是大概率事件。为了降低这样的风险,最近 5 年,一种新的 Biotech 组建模式 Hub-and-Spoke (HS) 模式开始出现并在过去几年共融资超过 60 亿美元,本文将针

对 HS 模式进行研究,为我国 Biotech 组建模式和风险投资提供借鉴。

1 HS 模式概况

1.1 HS 模式起源

HS 模式,即轴辐模式,最初是一个高效运输的概念,将货物、乘客和数据从周边区域(Spoke)转运到中心区域(Hub),然后再从中心区域分散到周边区域,相对于点对点(point-to-point)的模式,HS 模式的线路更少、资源调配更集中,最初广泛应用于货运和物流;该模式也被广泛应用在经济区域发展模式,一个工业体系健全的中心区域(大城市),周边小城市有相关的业务和供应链,典型如美国的硅谷高科技中心、日本东京和中国上海及周边^[3]。HS 模式起源示意图见图 1。

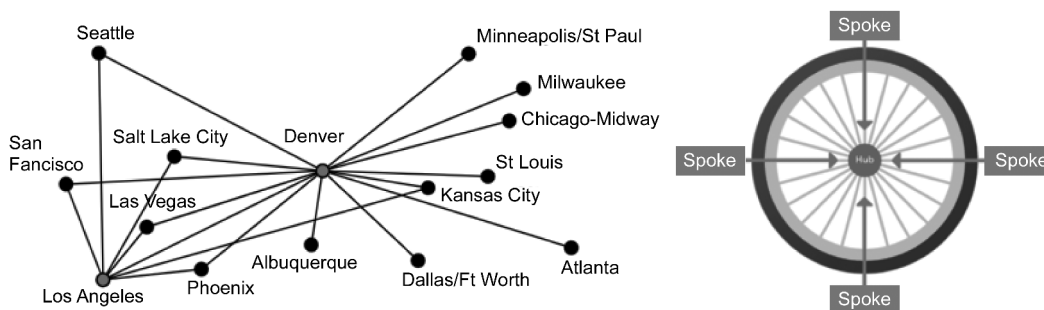


图 1 HS 模式起源示意图^[4]

1.2 HS 模式定义

2010 年,美国麻省理工学院(MIT)教授 Andrew W. Lo 提出 HS 模式可作为一种 Biotech 的运营模式,也称为投资组合模式(portfolio model)^[5],相比于一般 Biotech 主要集中在一个疾病领域、一个生物学机制或者是一个技术平台,该模式的创新药企业控制多个不同技术路径和疾病领域的多家子公司,母公司主要职能是统筹管理、融资、研发服务、制造和商业化能力。Andrew W. Lo 的学生之一 Neil Kumar 创立了 Bridge Bio 公司^[6],该公司与 Roivant Sciences 公司和 PureTech Health 公司一起开创了 HS 的商业模式^[7]。

HS 模式的特点是旗下的每家公司均可看作独立资产,由专业团队进行研发,但公司治理和资源配置则由同一管理团队负责,管理扁平化,商业模式得

到简化。但实际操作中,一些公司的 Hub 管理团队并不直接管理 Spoke 公司,而是 Spoke 公司另设管理团队,Hub 的管理团队负责整体的资源分配和战略。

图 2 为 HS 模式公司组建方式和职能^[8],母公司为有限责任公司,不会具体运营,团队和运营技术平台在左下侧的管理公司,具有行政人力、注册申报、财务、运营等后台资源,该管理公司制定主要服务协议,提供服务给其他子公司;母公司将持有的核心专利(IP)分出放入“子公司 1(Sub1)”,子公司持有药物所有权并配备项目小组,相对独立地推进项目,以这种方式可以分立更多模式相同、领域有明显差别的子公司。每个子公司的 IP 和产生的相应数据均各自独立,这种子公司模式的一个变体是将几个相关的项目放入一个子公司里。

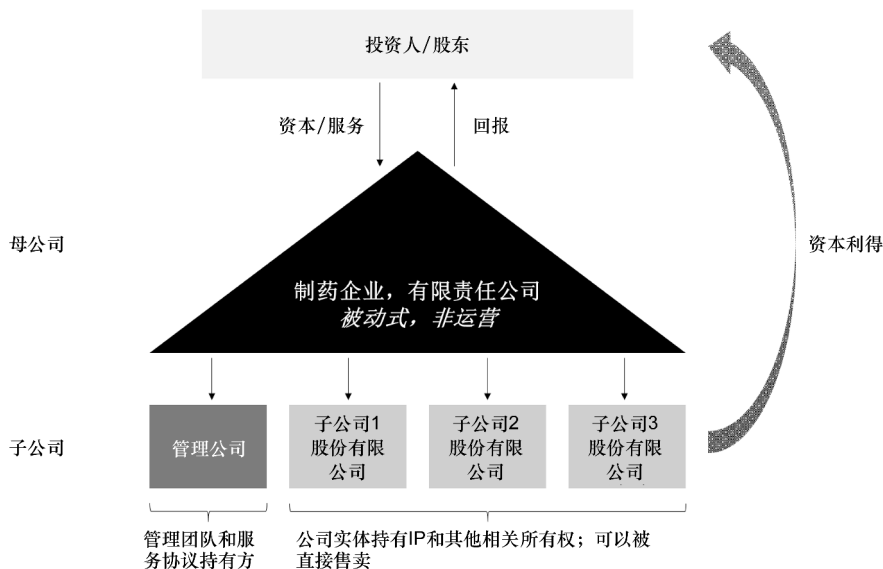


图2 HS Biotech 组建公司架构

因为每个子公司涉及领域有较大差别,如 Sub1 是小分子靶向药、Sub2 是细胞治疗、Sub3 是基因治疗,这意味着一个方向的失败对另一个方向的影响很小甚至为零,能够明显降低系统性风险,母公司整体的成功概率增加。新增外部投资人可以投资到母公司,也可以投资到某个子公司,这些子公司各自负责研发和项目推进。

1.3 HS 模式融资情况

2014 年以来,HS 模式在美国的总融资金额超过 55 亿美元,融资次数达到 24 次,2021 年融资 16.75 亿美元,见图 3。HS 模式代表性公司 Roviant 总共融资超过 20 亿美元,多家 HS 模式的 Biotech 在美国成功上市,如 PureTech, Gossamer Bio, Roviant, BridgeBio 和 Biohaven 公司,市值总计达到 146 亿美元,具体见表 1 和表 2。

表 1 HS 模式融资历史

融资公司	公布时间 /年/月/日	融资 轮次	融资金额 /百万美元	融资总额 /百万美元
Roviant	2014/5/1	PE	93	2 093
	2016/7/13	PE	500	
	2017/8/9	PE	1 100	
	2018/11/13	PE	200	
	2021/10/1	Post-IPO	200	
Gossamer Bio	2018/1/4	Series A	100	480
	2018/7/23	Series B	230	
	2019/5/2	Post-IPO debt	150	

融资公司	公布时间 /年/月/日	融资 轮次	融资金额 /百万美元	融资总额 /百万美元
ElevateBio	2018/1/1	Series A		845
	2019/5/13	Series A	150	
	2020/3/30	Series B	170	
	2021/3/15	Series C	525	
BridgeBio	2016/5/1	Series B	6.9	1 949.2
	2017/5/1	Series B	33.1	
	2017/9/13	Series C	135	
	2019/1/23	Series D	299.2	
	2020/3/4	Post-IPO debt	475	
	2021/1/26	Post-IPO debt	250	
Biohaven	2016/11/1	Venture	80	443.7
	2017/5/7	Venture	20	
	2018/12/18	Post-IPO	143.7	
	2021/2/12	Post-IPO secondary		
	2021/11/18	Post-IPO debt	750	

数据来源: Wind; IPO: 首次公开发行股票

表 2 采用 HS 模式 IPO 的 Biotech 公司

上市时间 /年/月/日	公司名称	目前市值 /百万美元
2015/6/19 LSE	PureTech	817
2020/11/16 NASDAQ		
2021/5/3	Roivant	3 557
2017/5/4	Biohaven	7 986
2019/2/7	Gossamer Bio	673
2019/6/27	BridgeBio	1 588

数据来源: Wind



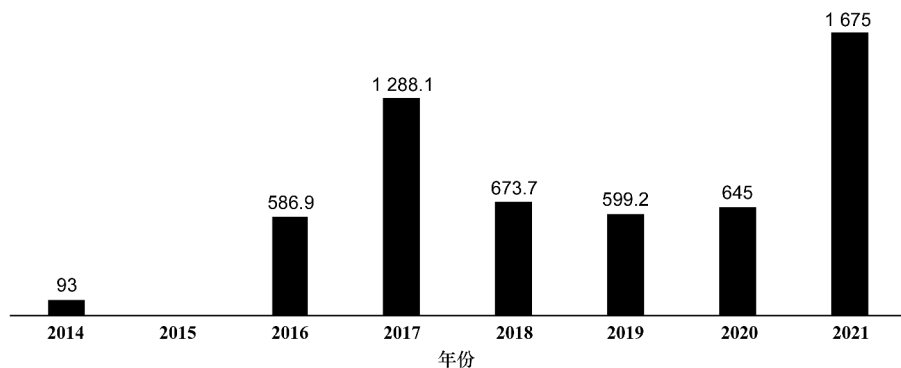


图3 2014—2021年美国HS模式融资情况(百万美元,数据来源:Crunchbase)

2 HS模式优劣势分析

2.1 HS模式优势

2.1.1 提高公司成功率 传统 Biotech 投资模式下,投资人依赖于对某个技术或疾病的理解,这种投资成功概率约 5%^[2],HS 模式下,投资人的风险得到分散,被投公司的管理团队将资金运用于多家不同治疗领域或者技术评估公司,形成产品组合,避免单一产品研发失败带来的风险。Lo 等^[9]提议用 HS 模式进行阿尔茨海默病新药的研发,不同机制平行试验,并且引入保险机构和政府进行投资。

2.1.2 研发费用使用效率更高 将新药推向市场的中位数成本为 9.85 亿美元,平均成本为 13 亿美元^[10]。假设将公司研发费用平摊至所有在研管线(包含非临床和临床阶段管线),可估算平均管线投入,以 Biohaven 公司和 Bridgebio 公司这 2 个代表性的 HS 公司为例,其平均管线投入分别为 2 400 万美元和 1 500 万美元,明显低于大型制药企业 Pfizer 公司的 5 600 万美元和 Lilly 公司的 5 000 万美元,同时也低于传统模式 Biotech 公司(如 Seagen 公司),见表 3。

表3 代表公司研发费用使用效率

公司名称	2021 年研发费用 /百万美元	非临床 管线数	临床 管线数	平均管线投入 /百万美元
Biohaven	361	2	13	24
BridgeBio	451	16	15	15
Pfizer	13 829	33	215	56
Lilly	7 026	12	128	50
Regeneron	2 908	6	40	63
Biogen	2 501	19	42	41
Seagen	1 229	4	24	44
Genmab	637	1	25	25
百济神州	1 496	2	47	31

数据来源:Wind

2.1.3 融资更灵活 HS 模式下的公司可以更广泛地融资^[11],因为母公司管理的多家公司可以满足多种投资人的需求,如天使轮投资、早期投资、中晚期投资等,缺少医疗健康行业专业知识的投资人也可以参与投资 Hub,由专业的管理团队帮助他们分散风险。公司的融资方式也变得多样,公司可以选取私募股权融资或 IPO 上市,同时其旗下的各家公司也可以进行私募股权融资或 IPO 上市。

2.1.4 管理高效,平台可持续 HS 模式下,每家子公司均可看作单一资产,由专业团队进行研发,但公司治理和资源配置则由同一管理团队负责,管理扁平化,商业模式简化。这种单一资产的集合可以使公司估值更加精准。

该模式公司对于雇员亦有优势,简化的管理队伍和专业的研究团队可以吸引更多的行业专家,因为每位专家都在一个对应的单一资产公司中工作,所以员工激励政策更加简单清晰,和产品研发直接挂钩。同时这些专家可以在 Hub 下的多家公司相互调整,降低了失业风险。集中的管理团队确保旗下多家公司的资源共享,其他人员可以集中精力完成工作。

某个子公司被并购后,管理团队及平台依然保留,可以继续开发其他子公司产品,或者建立新的子公司,相比于传统的 Biotech 公司被收购后团队和平台逐渐弱化甚至消失,该模式可能实现 Biotech 公司的“长青”。

2.1.5 不同的投资回报增长模式 如图 4 虚线跟踪了传统 Biotech 在不同的融资轮次中(图中黑色箭头为不同轮次的融资)通常给予的相对平稳的估值,只有在公司被并购或者 IPO 后产品管线有重大进展才会有投资回报率(ROI)的明显提升;对于 HS 模式,每次资产出售都会逐步提高投资回报率,并随着时间的推移“平滑”曲线。

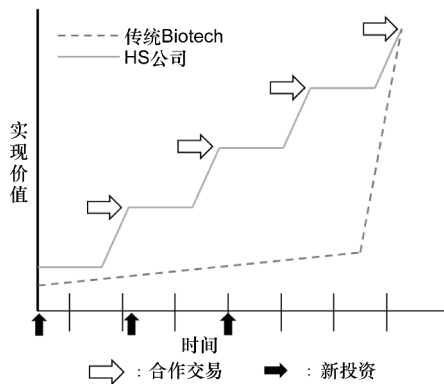


图4 HS模式与传统Biotech模式回报曲线^[8]

2.2 HS模式劣势

因为HS模式公司高度依赖于管理团队的决策能力和资源分配能力,如果管理团队在公司选择和管线选择上具有过高的相关性,可能会导致一损俱损的局面发生;也可能面临融资分配低效性的问题,如管理团队可能将旗下优质公司吸引来的资金用于扶持旗下低质量的公司,造成资源的浪费。

3 HS模式案例分析

3.1 Roivant公司

3.1.1 公司概况和模式简析 Roivant公司是一家位于纽约的医药创新公司,旗下有多家全资和控股的子公司,每家子公司专注于不同的疾病或技术平台。子公司作为独立实体运作,共享母公司的资源和其他基于数据科学和服务功能(如药理和毒理试验)的子公司的资源。

Roivant公司通过低价收购管线,高价招聘人才推进运营。买入大型制药企业研发的一些候选药物(这些候选药物因为优先度不够高而被搁置或不被重视),高薪聘请大型医药企业中经验丰富的人才到旗下各子公司任职。如Genevant公司的CEO来自罗氏公司RNA疗法全球研发主管;Myovant公司的CEO为Medivation公司前首席医学官;Enzyvant公司的CEO为Alexion公司的前高级副总裁;Urovant公司的CEO为Avanir公司的前CEO。

在技术方面,Roivant公司不仅广泛布局基因治疗、核酸药物和细胞治疗等不同的技术路线,也设立AI药物发现平台VantAI,进入蛋白质降解领域,并以4.5亿美元收购了Silicon Therapeutics公司以加强该平台的公司计算能力。

市场区域方面,Roivant公司非常重视中国市场,早在2018年7月,就与中信产业基金共同投资成立仑胜医药(Sinovant Sciences)公司,重点布局肝

脏肿瘤、重症感染领域药物开发;同时布局聚焦亚洲多发疾病的细胞治疗公司Cytovant。

融资退出方面,Roivant公司旗下子公司Immunovant通过RTW Investments设立的特殊目的收购公司(special purpose acquisition company, SPAC)HSAC合并上市,是第2家采取SPAC形式上市的生物医药公司,也是上市后表现最好的SPAC公司之一,最高涨幅达500%+。

3.1.2 Roivant孵化公司概况 Roivant公司通过HS模式共孵化17家公司(见表4和图5),其中有多家已经完成独立IPO,如市值4.5亿美元、聚焦以核酸药物治疗乙肝的Arbutus公司;市值13亿美元、聚焦女性健康和内分泌领域的Myovant公司;Immunovant公司当前市值6.7亿美元,主要聚焦自身免疫性疾病。Axovant公司和Myovant公司分别是2015年和2016年规模最大的生物医药IPO。

表4 Roivant孵化公司

公司名称	研究领域
Altavant	罕见呼吸疾病
Arbutus Biopharma	乙肝 siRNA, 脂质纳米粒(lipid nanoparticle, LNP)
Aruvant	血液疾病基因治疗
Axovant	神经疾病
Cytovant	聚焦亚洲多发并发的细胞治疗
Dermavant	皮肤科疾病
Enzyvant	儿童罕见病
Genevant	RNA 药物
Immunovant	自身免疫疾病
Metavant	心血管疾病
Myovant	女性健康和内分泌疾病
Respivant	呼吸系统疾病
Sinovant	中国市场新药孵化
Urovant	泌尿科
Datavant	真实世界数据
Alyvant	客户管理
Lokavant	临床审计追踪

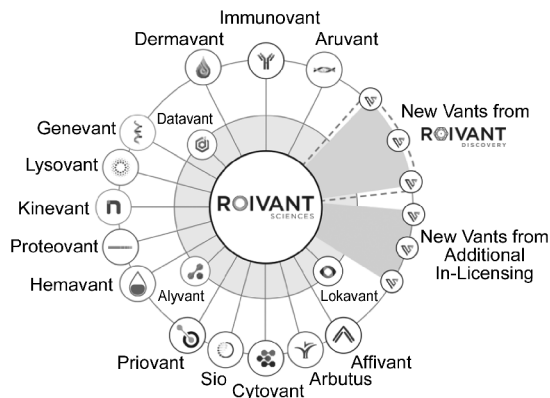


图5 Roivant公司以HS模式创立的公司示意图



除直接 IPO 外, Roivant 不少公司也会与大型制药企业在股权投资和产品领域进行合作。2019 年 9 月, Roivant 公司与日本住友集团达成协议, 以 30 亿美元的价格转让 Myovant, Urovant, Enzyvant, Altavant, Spirovent 5 家公司的股权和 Roivant 公司 10% 的股权, 以及自身免疫性疾病公司 Immunovant 收购另外 6 家公司的优先权。

Roivant 公司的合作方还有: 武田 (Myovant) 公司、默克公司 (Urovant)、葛兰素史克 (Dermavant) 公司、阿斯利康 (未公开合作药物) 公司、卫材 (Derma-vent) 公司和第一三共 (多种药物) 公司等。

3.2 PureTech 公司^[12]

3.2.1 公司概况 PureTech 公司是一家临床阶段的生物治疗公司, 致力于发现、开发和商业化用于破坏性疾病的高度差异化的药物, 包括炎症、纤维化和免疫性疾病、难治性癌症、淋巴和胃肠道疾病以及神经和神经心理疾病等。2017 年以来, PureTech 公司的子公司共 8 家, 融资总额 16 亿美元。

3.2.2 PureTech 孵化公司举例 PureTech 公司核心团队生物医药领域经验丰富, 共支持过 26 个产品的获批, 且作为核心高管参与过超过 130 亿美元的合并收购。PureTech 公司识别并从高校或者其他合作方获取专利技术 (IP), 然后进行产业化开发, 涉及领域众多, 以下将对 PureTech 公司孵化的 4 个公司进行分析。

Gelesis 公司聚焦体重管理药物研发, PureTech 公司研究后产品引进 (license-in) 一位学术合作人员的专利, 之后双方共同设计和研发新专利。公司 CEO 为 PureTech 公司的联合创始人 Yishai Zohar, 其过往深度参与项目最初的识别和开发阶段。

Karuna 公司聚焦精神疾病药物研发, PureTech 公司寻找一系列精神领域专家, 并从 Lily 公司买入 Xanomeline 的专利, PureTech 公司核心成员 Andrew Miller 成为 Karuna 公司的 CEO, 之后作为 COO 组建药物研发团队。

Follica 公司聚焦雄激素脱发治疗, PureTech 公司从宾夕法尼亚大学买入专利, 将学术成果转化为药物, 帮助发现潜在候选药物和完成临床概念验证。

Edanta 公司聚焦免疫相关疾病治疗, PureTech 公司从东京大学买入专利, 参与最初的产品研发、实验设计和临床研究, PureTech 公司核心成员 Dan

Couto 成为 Vedanta 公司的 COO, 过去为默克英国公司商业化生产部门的副总裁。

4 HS 模式对中国生物医药企业组建模式的启示

4.1 原创新药需要新的 Biotech 公司组建模式降低系统性风险

随着快速跟随式创新药 (me too) 恶性竞争, 以及国内新药期望走出中国, 参与到世界新药的竞争体系, 这 2 个因素决定我国药企需要布局真正的原创新药, 但如前文所述, 原创新药成功概率低 (5%), 许多投资者不愿承担风险。HS 模式给我们提供了新的 Biotech 公司商业模式, 通过不同领域和方向的多项目子公司建立, 分散风险, 提高母公司成功率, 降低投资风险, 从而使风险投资基金敢于将资金投入原创新药。

4.2 HS 模式基于社会足够的创新源头

无论是来自高校, 还是来自大型企业的剥离, 都需要社会有较多的原创技术和自主知识产权, 同时, 需要高校具有较为成熟的技术转出办法。近几年, 随着国家和政府大力鼓励创新的大环境以及海外人才的回归, 源头创新逐渐增加, 高校也比较重视科技成果转化。

4.3 HS 模式需要具备足够科研和管理能力的生物医药产业化人才

从 2 个案例来看, 采取 HS 模式对团队要求更高, 不仅要具备识别优质项目的能力, 还需要有极强的团队搭建和公司运营能力, 国内这方面的人才暂时比较稀缺。

[参 考 文 献]

- [1] SHIMASAKI C. Understanding biotechnology business models and managing risk [M]//Biotechnology Entrepreneurship. Elsevier, 2014; 161-174.
- [2] DIMASI JA, GRABOWSKI HG, HANSEN RW. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of r&d costs [J]. *J Health Econ*, 2016, 47: 20-33.
- [3] GRAY M, GOLOB E, MARKUSEN A. Big firms, long arms, wide shoulders: the 'hub-and-spoke' industrial district in the seattle region [J]. *Reg Stud*, 1996, 30(7): 651-666.
- [4] Anonymous. Spoke-hub distribution paradigm [EB/OL]. (2022-02-22). https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Spoke%E2%80%93hub_distribution_paradigm&oldid=1073463677.
- [5] BLEYS J, CORAVOS J, FLEMING EDD, et al. A new portfolio model for pharmaceutical & medical products in biotech | mckinsey [R/OL]. (2021-01-29). <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/a-new-portfolio-model-for-biotech>.
- [6] Bridgebio. BridgeBio [EB/OL]. (2022-04-04). <https://>

- bridgebio. com/.
- [7] RICCI A. CPhI-global business reports (gbr)-united states pharmaceuticals and biopharmaceuticals 2021-new vision pharmaceuticals [EB/OL]. (2021 - 07 - 30). [https://www. newvisionpharmaceuticals. com/cphi-global-business-reports-gbr-united-states-pharmaceuticals-and-biopharmaceuticals-2021/](https://www.newvisionpharmaceuticals.com/cphi-global-business-reports-gbr-united-states-pharmaceuticals-and-biopharmaceuticals-2021/).
- [8] BOOTH B. New biotech corporate structures: possible alternatives for discovery platforms and product financings [EB/OL]. (2012 - 09 - 17). [https://www. forbes. com/sites/brucebooth/ 2012/09/17/new-biotech-corporate-structures-possible-alternatives-for-discovery-platforms-and-product-financings/](https://www.forbes.com/sites/brucebooth/2012/09/17/new-biotech-corporate-structures-possible-alternatives-for-discovery-platforms-and-product-financings/).
- [9] LO AW, HO C, CUMMINGS J, *et al.* Parallel discovery of alzheimer's therapeutics [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6 (241): 241cm5.
- [10] WOUTERS OJ, MCKEE M, LUYTEN J. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009 - 2018 [J]. *JAMA*, 2020, 323 (9): 844.
- [11] FERNANDEZ JM, STEIN RM, LO AW. Commercializing biomedical research through securitization techniques [J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30 (10): 964 - 975.
- [12] Puretech. PureTech health [EB/OL]. (2022 - 03 - 25). [https:// www. puretechhealth. com/](https://www.puretechhealth.com/).

编辑:王宇梅/接受日期:2022-09-08