

药物授权许可交易风险评估体系探析

陈孝文^{1,2}, 武霞¹, 周斌^{1,3}

(1 中国医药工业研究总院, 上海 201203; 2 中国医药工业信息中心, 上海 200040;

3 上海现代制药股份有限公司, 上海 200040)

[摘要] **目的:** 药物授权许可交易在受到诸多法律条款约束的同时面临较多的不确定性, 给投资者决策带来了较大的难度。合理的药物授权许可交易风险评估体系有助于许可引进方更全面地掌握风险并进行针对性地防控。**方法:** 通过专家咨询法、案例分析法等方法对风险要素进行识别, 运用风险分解结构(RBS)方法将药物授权许可交易风险进一步拆分, 得到药物授权许可交易风险评估指标。**结果:** 识别出战略布局风险、专利与知识产权风险、条款洽谈风险、研发风险、与第三方合作风险、政策监管风险、供应链风险、市场风险 8 个药物授权许可交易风险二级评估指标和 37 个药物授权许可交易风险三级评估指标。**结论:** 药物授权许可交易过程中面对的风险多且复杂, 通过构建全面合理的药物投资风险评估体系可以在一定程度上帮助投资者在决策前更好地识别和评估许可项目的风险。

[关键词] 药物授权许可交易; 风险评估; 体系评估; 投资风险

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)06-0567-05

Research on risk assessment system of drug licensing transactions

CHEN Xiao-wen^{1,2}, WU Xia¹, ZHOU Bin^{1,3}

(1 China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China; 2 China National Pharmaceutical

Industry Information Center, Shanghai 200040, China; 3 Shanghai Shyndec Pharmaceutical

Co., Ltd., Shanghai 200040, China)

[Abstract] **Objective:** Drug licensing transactions are constrained by many legal provisions and face many uncertainties, which confuse investors to make decisions. A reasonable risk assessment system for drug licensing transactions will help licensors grasp risks more comprehensively and carry out corresponding prevention and control. **Methods:** The authors identified the risk factors through expert consultation, case analysis and other methods, and further split the risks of drug licensing transactions using the risk breakdown structure (RBS) method to obtain the risk assessment indicators of drug licensing transactions. **Results:** Eight secondary assessment indicators of drug licensing transaction risk, including strategic risk, patent and intellectual property risk, clause negotiation risk, R&D risk, cooperation risk with third parties, policy supervision risk, supply chain risk, and market risk, and 37 tertiary assessment indicators of drug licensing transaction risk were identified, and a diversified drug investment risk assessment system was constructed. **Conclusion:** There are many complex risks in the process of drug licensing transactions. The construction of a comprehensive and reasonable drug investment risk assessment system can help investors better identify and evaluate the risks of licensing projects before making decisions.

[Key words] drug licensing transaction; risk assessment; system evaluation; investment risk

[作者简介] 陈孝文, 男, 硕士研究生, 研究方向: 医药风险投资。

E-mail: xiaowen9757@163.com。

[通讯作者] 武霞, 女, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 医药风险投资。

联系电话: (021)20572171, E-mail: wuxia3@sinopharm.com。

1 研究背景

1.1 国家医药政策引导企业重视新药研发 2016年5月, 国务院办公厅发布《药品上市许可持有人制度试点方案的通知》。药品上市许可持有人

(MAH)制度实现了药品上市许可和生产许可的分离,允许不具备生产、销售条件但具有创新实力的研究机构成为上市许可人提交上市申请,最大限度上激发研究机构的药品创新热情。《中华人民共和国药品管理法》2019年版增加了4个药品注册的加速通道,同时又专章确立和规范药品上市许可持有人制度。这些举措体现了国家在政策和制度方面的引导作用。

1.2 投资逻辑改变,警惕行业风险泡沫 近年来,国内部分生物医药技术公司在首次公开发行(IPO)遭遇失败的案例让投资机构看到了药物授权许可引进的潜在风险,缺少自主研发实力的企业受投资者青睐的程度呈降低趋势。创新药开发存在明显的马太效应,研发领先或商业化能力更强的公司更容易获得市场超额利润,而进度靠后的同质化管线则不具备明显的竞争优势。因此,企业在重视新药研发的过程中,需要防范药物授权交易中的风险,增强自身研发商业化能力的同时结合自身战略管线布局谨慎投资。

1.3 风险评估应用性研究有待提升 风险评估的方式大致分为定量分析、定性分析和定性定量相结合综合评估如层次分析法、卫生技术评估法、因子分析法等。现阶段学者大多侧重于风险评估的数学模型构建,对风险控制的方式研究较少。另外,学者对早期引进的药物授权许可交易的风险研究较少,对实际应用的指导性不够。

2 研究主体定义及研究方法阐述

2.1 药物授权许可交易 药物授权许可交易模式是指药物的引进或授权,引进的药物可以是某项专利或技术,也可以是某种化合物或者包含以上组合。引进方通过向授权方支付一定的费用,获得在特定区域针对特定的适应证进行药物的研发、生产和商业化销售的权利。对于希望快速实现创新转型的药企,通过药物授权许可引进可以快速补充自身管线,缩短创新药的开发周期。药物授权许可交易模式分为3种:境外药物许可引进(license in)、境内药物授权出海(license out)、境内药物许可交易。3种药物授权许可模式对比见表1。

表1 3种药物授权许可模式对比表

许可模式	跨境 license in 交易	跨境 license out 交易	境内药物许可交易
概述	引进方(中国药企)付费向授权方(中国境外药企)许可引进产品	引入方(中国境外药企)付费向授权方(中国药企)许可引进产品	国内企业间许可授权合作交易
特征	license in 地域集中在北美及欧洲;存在同质化竞争的现象;药物开发阶段大多处于临床前和上市后阶段	license out 面向全球各地区,南美等第三世界成为热点;临床前研究阶段占比最多;不同国家监管许可引进要求不同	药物开发阶段大多处于临床前和上市后阶段;以 Biotech 和上市药企之间的合作最为频繁
发展趋势	交易领域肿瘤热度最高;交易数量和总金额逐年走高	国内创新药企业开拓海外广阔市场的热情不断上升	中国传统药企与 Biotech 合作需求进一步加深,内循环成为未来2~3年主旋律
举例	2022年7月28日,爱尔兰公司 Cosmo 和三生制药集团就其痤疮新药 Winlevi 乳膏剂签订了许可协议。根据协议,三生制药公司将拥有该产品在大中华区的独家开发和商业化权利	2022年7月28日,石药集团与 Elevation Oncology, Inc. 就抗体偶联物 SYSA1801 在大中华地区以外地区的开发及商业化签订独家授权协议	2021年9月17日,信诺维公司、中国抗体制药有限公司与云顶新耀有限公司达成新一代 BTK 抑制剂 SN1011 全球合作协议,将其肾脏疾病领域开发和商业化的权力授权给云顶新耀有限公司

通过公开资料整理

2.2 药物授权许可交易风险评估指标体系的构建原则 评估指标体系的构建需要依从可行性、相对全面性、适切性、科学性、独立性等原则。其中可行性和适切性原则至关重要:评价指标体系应该是可以进行实际观察或测量量化的具体内容;指标的选取应当结合国内外药物授权许可交易现状着手。由于药物授权许可交易阶段在药物研发的全生命周期

都有涉及,而药品的研发要经历临床前研究、临床研究、注册上市、生产、商业化销售等环节,而且每个环节都环环相扣,所以体系的构建把药品生命周期每个阶段可能面临的风险都纳入考虑范畴内。

2.3 研究方法 本研究使用的风险识别方法有:文献检索法、专家咨询法、检查表法、案例分析法、风险分解解构法。具体如下:首先通过咨询药物投资专

家、律师事务所相关领域的专家,了解药物授权许可交易过程中可能遇到的风险;其次通过药智数据库整理了2000年至今发生的药物授权许可交易失败案例和49家创新药企招股说明书的风险披露中提取药物授权许可交易风险要素;再根据以上的风险要素制作风险检查表,向专家发放第一轮咨询问卷;最后通过风险分解结构法将提取的风险点按类别分解和整理,向专家发放第二轮问卷咨询补充修改风险指标,得到最终的风险要素一览表。

2.4 问卷数据采集及处理 发放渠道:问卷通过线上和线下形式发放。填写对象:药品监管机构、药企、医药研发外包(CRO)公司、高校/研究所、咨询机构、律师事务所熟悉相关领域的专家。问卷回收:得到36份问卷。问卷筛选标准:设定为需要填写者具备5年以上药物研发或投融资/商务拓展或药物许可交易律师事务工作经验。筛选结果:筛选得到25份有效问卷,问卷有效率为67%,其中中层管理及以上的占80%,最高学历硕士及以上占92%,见图1和图2。经整理,得到8项二级指标和37项三级指标。

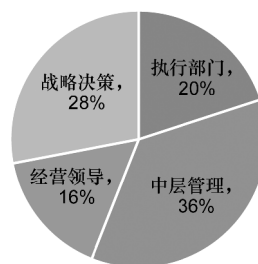


图1 填写者管理层级分布

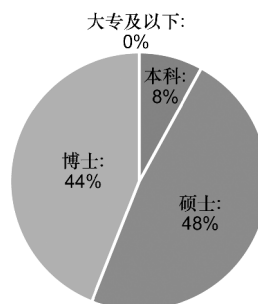


图2 填写者最高学历分布

3 药物授权许可交易风险

药物授权许可交易风险结构见表2。

表2 药物授权许可交易风险结构表

第一层次	第二层次	第三层次	编号
药物授权许可交易风险	A. 战略布局风险	不能完善引进方在某治疗领域的管线布局	A1
		不具有该适应证/治疗领域的科研和临床资源的布局	A2
		不具有相应适应证/治疗领域的现有销售人员或销售渠道的布局	A3
		与引进方公司已有项目有市场竞争关系	A4
		引进产品差异性弱,核心竞争力不强	A5
	B. 专利与知识产权风险	专利生命周期过短	B1
		技术质量不高、稳定差	B2
		专利侵权和被侵权风险	B3
		专利尽职调查不充分	B4
	C. 条款洽谈风险	被许可方主体不清晰	C1
		财务条款商定不一致	C2
		交易双方权利义务不清	C3
		终止合作及退出机制未明确	C4
		许可内容不清	C5
	D. 研发风险	受试者管理风险	D1
		伦理审查风险	D2
		试验方案设计风险	D3
		生物样本管理风险	D4
		研发进度不达预期	D5
		临床前后安全性有效性不达预期	D6
		临床数据、临床前数据存在风险	D7
	E. 与第三方合作风险	委托第三方研发风险	E1
		委托第三方生产风险	E2
		上游许可协议的风险	E3

第一层次	第二层次	第三层次	编号
F. 监管政策风险		集中带量采购和医保谈判的影响	F1
		监管批准漫长或过度延误	F2
		曾经有被拒的审批历史,或者审批文件中注明了项目的风险	F3
		进出口监管风险	F4
G. 供应链风险		原料设备供应风险	G1
		扩大生产风险	G2
		生产能力和市场需求不匹配的风险	G3
		工艺变更风险	G4
H. 市场风险		医疗需求较低或不充分	H1
		被许可方商业化能力不强	H2
		化合物的其他适应证开发困难	H3
		竞争市场激烈	H4
		引进产品差异性弱,核心竞争力不强	H5

4 讨论

药物开发过程遇到的风险越来越引起人们的重视,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)最新发布的《新药获益-风险评估技术指导原则(征求意见稿)》提出应该将药物获益-风险评估贯穿于药物的全生命周期。倪秉晖^[2]运用归纳演绎法、头脑风暴法、流程分析法等风险识别和评估方法针对鲁信集团投资项目风险进行系统性评估。张宇芳^[3]、蔡宇^[4]则从宏观的药物投资角度构建风险评估体系。Soenksen等^[5]使用非正式访谈对生物医药业界的投资专家进行访谈,并结合卫生技术评估法对于新药项目投资进行风险评估。武霞等^[6]指出创新药物风险投资评估指标体系中的系统风险包括管理、技术、市场、财务等因素。本文围绕药物授权许可交易风险要素展开讨论。

4.1 战略布局风险 在进行药物授权许可交易之前,投资人首先考虑的应该是“买什么”的问题。在Hofman等^[7]的研究论文中提出,交易符合公司战略布局是影响药品价值的最大因素。投资者应该结合自身擅长的治疗领域(往往有该领域的生产商业化团队和开发经验或布局)和已开发或正在开发的产品管线组合(引进方联合治疗的核心产品之一)来考虑。CDE在《境外授权许可引进抗肿瘤新药临床研发策略的审评考虑》^[8]一文中鼓励提倡更多引进早期阶段的药物,不仅可以做到结合创新药企自身战略进行差异化的良性竞争,引进早期阶段的药物也能使相应成本更低。

4.2 专利和知识产权风险 作为药物授权许可交易的核心内容,专利和知识产权的重要性不言而喻。

在许可交易之前要对专利自由实施(FTO,指对在许可区域内使用、生产或销售含有许可方专利的产品时是否存在侵犯第三方专利权风险进行的深入调查,其主要目的是分析和规避专利侵权风险)权利进行仔细审查,调查剩余的专利权期、专利技术质量、专利组合是否完整。在专利实施过程中要构筑专利壁垒保护自身专利,防止专利侵权和被侵权风险。曾洁^[9]认为做好知识产权的尽职调查非常重要,并从专利申请的空间、时间、技术布局3个角度提出专利保护的策略。

4.3 条款洽谈风险 在交易双方表达交易意愿、完成尽职调查之后,就该对合作条款细则进行签订和约束。药物开发过程周期长、交易金额大、风险高,这就要求被许可方在协议起草和谈判阶段,尽可能多地将协议期限内可能发生的各类风险纳入考量范围并予以约定,在最大限度上避免未来执行过程中争议的发生。需要洽谈达成一致的条款包括:财务条款(许可费用的里程碑节点、许可费用)、许可合作方式条款、许可内容条款(许可区域、许可权利范围)、交易双方权利责任归属条款(如衍生知识产权的归属)。如条款洽谈未达成一致或没有提前约定好,许可交易后期失败的可能性也会更大。

4.4 药物研发风险 由于药物开发时间周期长、结果不确定,药物开发风险是需要考量的重大风险要素。研发过程中试验方案设计、受试者管理、伦理审查、生物样本管理都会遇到风险。投资者也应该在引进产品之前对其已有的临床前和临床数据所提示的安全性有效性进行评估。

4.5 第三方合作风险 在药物开发过程中,除了许

可方和被许可方的战略合作,往往会涉及第三方合作,如药物研发部分工作可能会外包给新药研发合同外包服务机构,此时可能发生保密信息泄露风险。此外,技术的一部分来源于上游的许可协议,应充分了解上游协议是否有限制被许可方合作的风险并加以控制。

4.6 政策监管/合规风险 政策监管和合规涉及药品注册和其他监管事项,如数据出口、个人信息保护、人类遗传信息等。在许可交易之前,交易双方应该对交易双方国家法规政策做详细的尽职调查,尤其注意一些进出口管制的法规。在药物开发过程中,技术出口管制的法律法规以及行政命令,也可能随着国际关系的变化而变化,使其商业价值受到影响。

4.7 供应链风险 许可药物为早期产品,涉及双方的研发、生产、商业化方面的责任分担和协调^[10]。许可药物为成熟产品可能只需要被许可方在许可区域内进行商业化,此时许可方会更关注被许可方的商业化团队或第三方合作的医药合同销售组织(CSO)公司。部分特殊药品的生产要求生产线的建设时间长或者运输难度较大(如需要冷链运输)。由于基础设施、运输、包装、环境等诸多外部因素,冷链是对运输要求较高的供应形式,但考虑到疫苗等生物制品所需的极低储存温度,生物制药行业不得不克服这些挑战。另外,受新型冠状病毒肺炎疫情影响,部分原辅料和接触药品的内包材的成本价格上涨也会压缩盈利空间。

4.8 市场风险 引进产品能否达到商业化成功,其中的市场潜力和风险始终是投资者考虑的重点。药品的销售额与使用引进方药品的人群数量和药品的单价有关。

人群数量与疾病的诊疗路径、患者的分类、产品的适用场景、临床定位相关。可以结合流行病学数据,通过就诊率、诊断率、药物治疗率分析疾病患病人群数量。药品定价又受到医保、集采等准入政策、专利期、其他竞品上市等因素影响。整个药品市场

的评估可以采用自上往下推算的方法,影响市场大小的因素都是应该考虑的风险要素。

5 结论

本文通过文献检索和案例分析筛选得到药物授权许可交易过程中的风险要素,再由专家咨询法对指标进行二次筛选修正,得到战略布局风险、专利与知识产权风险、条款洽谈风险、研发风险、与第三方合作风险、政策监管风险、供应链风险、市场风险 8 个二级指标和 37 个三级指标。本文还提出了药物授权许可交易评估体系构建的一些注意点和发展方向。鉴于研究内容和研究资源的局限性,本文仅仅对药物授权许可交易风险评估体系的指标进行了探索研究,未来可以进一步开展各指标权重研究、结合案例实证研究,通过对评估体系的不断修正,使评价结果更加客观。

[参 考 文 献]

- [1] INSTITUTE PM. A Guide to the Project Management Body of Knowledge (Pmbok Guide) Sixth Ed[M]. Pennsylvania USA: Project Management Institute, Inc., 2017.
- [2] 倪秉晖. 鲁信实业集团 RC 制药项目投资风险管理策略研究[D]. 西安: 西北大学, 2018.
- [3] 张宇芳. 生物制品行业投资风险的影响因素分析[D]. 广州: 华南理工大学, 2011.
- [4] 蔡宇. 创新药物投资项目的风险分析[J]. 数理医药学杂志, 2009, 22(3): 353-355.
- [5] SOENKSEN LR, YAZDI Y. Stage-gate process for life sciences and medical innovation investment[J]. *Technovation*, 2017, 62-63: 14-21.
- [6] 武霞, 柯朝静, 邵蓉. 创新药物风险投资策略现状研究[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(21): 2459-2464.
- [7] HOFMAN J, NIKLASSON A. Success Factors in Product Licensing in the Pharmaceuticals Industry[D]. Gothenburg, Sweden: Chalmers University of Technology, 2016.
- [8] 赵肖, 郝瑞敏, 全昕, 等. 境外授权许可引进抗肿瘤新药临床研发策略的审评考虑[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(7): 448-451.
- [9] 曾洁. 抗肿瘤药物新药研发的专利保护策略[D]. 上海: 中国科学院大学(中国科学院上海药物研究所), 2020.
- [10] 陈炜, 杨凯, 徐一鸣, 等. 质量风险管理在原料药生产中的应用研究[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(3): 399-406.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2023-02-06