



公司及并购法律评述
2019 年 9 月

上海
上海市银城中路 68 号
时代金融中心 16 楼和 19 楼
邮编: 200120
电话: +86 21 3135 8666
传真: +86 21 3135 8600

北京
北京市建国门内大街 8 号
华润大厦 4 楼
邮编: 100005
电话: +86 10 8519 2266
传真: +86 10 8519 2929

香港
香港中环皇后大道中 5 号
衡怡大厦 27 楼
电话: +852 2592 1978
传真: +852 2868 0883

伦敦
1F, 3 More London Riverside
London SE1 2RE
United Kingdom
T: +44 (0)20 3283 4337
D: +44 (0)20 3283 4323

www.llinkslaw.com

SHANGHAI
16F/19F, ONE LUJIAZUI
68 Yin Cheng Road Middle
Shanghai 200120 P.R.China
T: +86 21 3135 8666
F: +86 21 3135 8600

BEIJING
4F, China Resources Building
8 Jianguomenbei Avenue
Beijing 100005 P.R.China
T: +86 10 8519 2266
F: +86 10 8519 2929

HONG KONG
27F, Henley Building
5 Queen's Road Central
Central, Hong Kong
T: +852 2592 1978
F: +852 2868 0883

LONDON
1F, 3 More London Riverside
London SE1 2RE
United Kingdom
T: +44 (0)20 3283 4337
D: +44 (0)20 3283 4323

master@llinkslaw.com

早期新药估值及投资法律问题简析——以许可交易为例

作者: 潘永建

在《“十三五”卫生与健康规划》《“健康中国 2030”规划纲要》等法规政策指引下,中国医疗健康事业蓬勃发展。毋庸置疑,国内在创新原研药方面与国外存在较大差距,引进国外新药可积极促进我国医疗健康事业的发展。结合近期办理的若干新药投资许可交易案例及对市场的观察,笔者在本文对早期新药许可交易中估值及相关的若干法律问题进行剖析。

一. 早期新药投资许可交易呈增长趋势

一项药物从早期发现(discovery)、临床前研究(pre-clinical)、一期临床研究(Phase I)、二期临床研究(Phase IIA and Phase IIB)、临床三期(Phase III)直至注册成功实现商业化销售,历时数年、过程中不确定性及失败风险高,过程中所花费的研发费用数目惊人¹。以美国为例,一项新药从早期发现到上市通常历经 10 年以上(见图表 1);根据生物科学创新组织(BIO)的研究报告,通常一项新药从一期研究到最终能够获得美国食品药品监督管理局(FDA)注册后投放市场的成功率仅为 9.6%(见图表 2)。

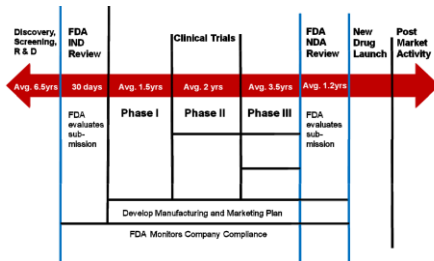
如您需要了解我们的出版物,
请与下列人员联系:

郭建良: +86 21 3135 8756
Publication@llinkslaw.com

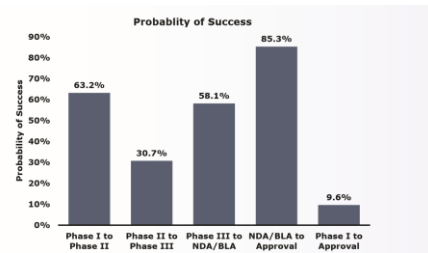
通力律师事务所
www.llinkslaw.com

免责声明: 本出版物仅代表作者本人观点,不代表通力律师事务所的法律意见或建议。我们明示不对任何依赖本出版物的任何内容而采取或不采取行动所导致的后果承担责任。我们保留所有对本出版物的权利。

早期新药估值及投资法律问题简析——以许可交易为例



图表 1: 药物开发过程图



图表 2: BIO 报告《临床研究成功率 2006——2015》

正因为新药研发资金投入高、且存在巨大的不确定性风险，最早源于美国旧金山湾区和波士顿地区，新药研发者倾向于选择和其他相关者(stakeholders)合作，分担成本和风险并分享成功后的收益。这一合作的典型方式是 VIC 模式，即风险投资(Venture Capital)，知识产权(Intellectual Property)和合同制研发服务机构(Contract Research Organization, CRO)三者结合开发新药的一种模式。在这种模式下，VC 投资者负责支付新药研发过程中的试验等费用，新药研发者负责掌握新药研发方向而确保新药形成的知识产权价值，而 CRO 则利用丰富的医药产品经验进行高质量和高效率的临床试验。随着大批海归专家回国创业，VIC 模式也逐步在诸如上海张江药谷孵化基地等地落地实施。这一模式的最大优势是在确保新药研发者对新药的“所有权”的前提下将新药研发中的风险和收益在不同利益相关者之间分配，有利于新药研发的按时推进。

近年来，国外新药研发企业(特别是海外华人科学家创立的研发企业)积极尝试另一种风险与收益共享的方式，即将在研药物许可给中国企业，由此产生的许可交易不断增加。究其原因，首先，这些新药研发企业在药物研发早期面临巨大的资金需求，完全依靠自身资金完成研发将因资金成本等原因导致项目回报率过低；通过将在研药物(特别是早期阶段的在研药物)许可给合作者不仅可以缓解资金压力，也可以降低研发风险。其次，国外新药研发企业(特别是海外华人科学家创立的企业)的部分新药专门针对亚裔人群市场，将在研药物许可给中国企业符合研发企业的未来市场规划。最后，随着一致性评价和带量采购新政的实施，在华跨国药企加快选择专利即将到期的成熟产品剥离出售给国内企业生产仿制药。这一背景下，国外新药研发企业有动力加快新药研发并将产品引进到中国。

二. 估值

包括许可交易在内的早期新药投资交易成功的前提是交易双方对新药的价值有共同的认识，即估值。

早期新药估值及投资法律问题简析——以许可交易为例

(一) 估值方法

1、成本法

传统上的成本法通常指复制成本或替代成本：复制成本是基于“新药”从最初的概念(发现阶段)到目前的状态所进行独立再生成的成本；替代成本指确定用最近的、可用的替代品替换“新药”产生的成本。评估复制成本和替代成本需要考虑到管理费用、工资及相关费用、外部成本和资本投资等。

实践中，对新药的估值鲜有使用成本法：第一，复制成本法忽略了“新药”概念发现前的成本；第二，就替代成本法而言，因“新药”尚处研发阶段，几乎不能找到相同阶段可替代“新药”的替代药物；第三，成本法最大的缺陷是没有评估“新药”的未来经济价值，且忽略了在研药物继续研发直至上市的风险和不确定性。

2、市场法(可比交易法)

按照市场法，新药投资的价值参照类似、可比的其他市场交易确定。然而，对任何一项新药投资项目而言，由于市场资料(特别是具体的交易条件)缺失，几乎无法找到类似、可比的交易。

3、净现值法(Net Present Value, NPV)

按照净现值法，一项在研新药项目的价值等于整个寿命期内的净现金流量按预定的目标收益率全部换算为等值的现值之和。

$$NPV(i, N) = \sum_{t=0}^N \frac{R_t}{(1+i)^t}$$

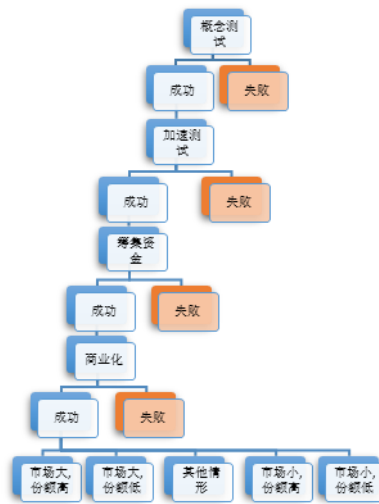
“ R_t ”代表预期的第 t 年现金流金额，“ i ”代表贴现率，“ t ”代表预期的各年年数(若以“年”为单位)。

通常，如果 NPV 是正值，表示项目有利可图，数值越大，项目价值越高。当 NPV 等于零时，此时的贴现率即为项目的内部回报率(IRR)。

早期新药估值及投资法律问题简析——以许可交易为例

4、 风险调整净现值法 (Risk-adjusted Net Present Value, rNPV)

采用 NPV 方法评估初创医药研发企业或在研药物的内生价值非常困难，因为评价内生价值所必需的现金流、预期利润增长率、贴现率和成为稳增长企业的时间等数据指标均不可得或不具有代表性。因此，评估这类企业或产品往往采用相对价值评估，即采用同业务领域同阶段和已迈入下阶段的可比公司或产品的价值进行评估。当然，评估过程中仍需考虑企业或产品发展的风险和“夭折”比例。²例如，一项在研新药在上市之前通常经历如下成功或失败的可能性。



来源: Brand Finance plc

此外，为更加准确反映真实的 IRR, rNPV 通常采用加权平均资金成本(weighted average cost of capital, WACC)更加精准地计算 IRR。例如，一项在研药物的股权投资额占总投资额 30%。债务投资占总投资额为 70%；股权投资要求回报率 30%，债务投资要求回报率 10%，则该项目 WACC 为 16%(息税扣除前)。

毫无疑问，在研药物具有重大不确定性，从而未来现金流也存在很大的不确定性。rNPV 方法评估新药项目价值比 NPV 方法更加准确。并且，rNPV 方法模仿了决策树模式，有利于投资人预测可能的技术失败时间节点而设置相应的停投止损机制。若投资人与被投资人就 rNPV 评估方法达成一致，有助于促成双方达成风险共担的交易结构。

当然，rNPV 方法要求对在研药物的不同阶段的风险(成功或失败的可能性)作出仔细权衡并确定准确的贴现率。

早期新药估值及投资法律问题简析——以许可交易为例

(二) 估值实践

就投资人而言，没有一种完美准确的评估方法。正如股神巴菲特名言，价格是你需要付出的，而价值是你得到的。抛开复杂的估值方法与计算，投资人往往会对拟投资的新药作出主观判断。

首先，判断一项新药是否值得投资，投资人往往考虑以下因素：(1)新药是否能够实现现有药物不能实现的治疗功能；(2)新药是否发现病患的新需求并能满足这一需求；(3)新药是否为更加有效的产品；(4)新药是否为更加安全或便捷的用药；(5)新药售价是否可预期和可稳定；(6)新药的风险是否可控；(7)与新药有关的专利强度；(8)新药可竞争产品的稀缺性；(9)新药许可实施的便利性和残余价值；(10)新药的生产成本。

其次，投资人考虑投资新药是其短期战略或长期战略。前者的目的主要是为了短时间内获利，而长期战略考虑新药是否有助于公司形成目标治疗方案(targeted treatment solutions)的系列药品。基于长期战略考虑，投资人理解产品组合协同(portfolio synergies)价值，当新药为投资人已有药品配套辅助治疗的新药，投资人将不单单以某项新药产品价值竞价，而是基于能够提高公司(产品组合)价值的考虑而报价投资。

除上述方法和实践原则外，投资人有时更加关注新药研发创始团队，凭着对研发团队的朴素的直觉作出投资与否的决定。例如，在笔者协助投资人的某项目中，投资人特别关注在资金有限的情况下，创始团队如何在团队薪酬支付与专利申报等知识产权投入方面分配资金使用，以判断创始团队对新药项目长期的信心和承诺。

三. 法律问题

在早期新药许可交易中，估值不仅仅是商务或财务问题，估值中需考虑的种种因素与许可交易的法律问题密切相关。

(一) 交易条款的繁简

早期新药许可交易复杂，需要双方约定的事项众多，因此双方需要花费较长的时间谈判并签订条款完备的许可合同。然而，当许可人与被许可人在公司资源和发展阶段方面差异较大时，双方对合同条款的繁简程度预期不同。特别是，当双方对新药的估值存在重大差异时，许可人往往对被许可人提出的事无巨细的冗长条款心存疑虑。

早期新药估值及投资法律问题简析——以许可交易为例

由于缺乏许可交易实际成交的大数据样本，许可人容易被巨额许可交易的头条报道误导，从而对许可费产生较高期望值。但事实上，姑且不论该等交易通常不具有代表性，这些交易的细节通常不为公众所知，因此这些巨额交易金额的细分科目是未知的，不具有可比性。此外，作为许可人的新药研发企业往往是初创企业，没有诸如技术转移办公室(TTO)之类的专门机构对许可市场进行充分的定量和定性研究。例如，初创企业无法对专利数据库进行充分检索，以判定在研药物是否可能与已获专利的竞品或在先工艺产生权利冲突。实践中，被许可人往往是成熟的医药企业，不仅有充分资源进行专利权检索，还可对在研药品的商业化过程中是否存在侵犯第三方专利权的可能性等问题进行检索(自由实施检索 FTO)。在此情形下，如果被许可人提出的估值和许可费实质性低于许可人的期望值，许可人通常会质疑被许可人的诚意，并担心冗长条款中是否设有“陷阱”。

为解决上述问题，除交易双方的技术和商务专家要进行认真细致的沟通外，笔者建议许可合同等交易文件宜言简意赅，避免过多套话和重复表述。此外，为促成交易，被许可人可以向许可人展示被许可人除“投资资本”之外可以向许可人提供其他帮助。例如，作为成熟企业的被许可人可以在临床研究各阶段提供资金管理指导，并在 IIA 概念性验证等阶段从生产和市场角度提供专业意见。以笔者的浅见，只要不构成被许可人的实质性义务，可以考虑在交易文件的前言部分等说明许可人的上述“附加值”。

(二) 陈述和保证

如前所述，对早期新药的估值往往采取 rNPV 方法，而采用该方法需要对若干风险设置假设性前提。该等前提中，部分前提必须依据许可人提供的数据而做出。为保护被许可人利益，笔者建议在许可合同中将许可人提供的该等数据(商业公开数据除外)列入被许可人的陈述和保证条款之中。该等数据通常包括：(1)与患者相关的数据，例如发病率、患病率；(2)与用量和销量相关的数据，例如基于可治疗人群的预期用量(expected usage based on treatable population)、基于(可比药品)销售数据的预期用量(expected usage based on audited sales data)；(3)与药物疗效相关的数据，例如药物的使用人群，年龄体重基础代谢；多种用药可能产生的抗药性及副作用；(4)与已完成实验相关的数据，例如发现阶段使用的测试材料和方法是否符合 GLP 标准(特别是毒性要求)等。

(三) 许可范围

许可费的金额取决于许可范围。许可双方通常会关注地理区域范围、排他和非排他性、许可期间等要素，但容易在许可药物的适用范围方面约定得不够充分和明确。

早期新药估值及投资法律问题简析——以许可交易为例

首先，一项药物在研发阶段可能无法探明所有适应症，甚至最初发现阶段确定的适应症的商业价值不如后来查明的适应症应用价值。Mabthera/Rituxan(品牌名：美罗华，通用名：rituximab，利妥昔单抗)是很好的一个例证：该药物的研发运用了特定蛋白质结合位点对非霍奇金淋巴瘤进行治疗。实践表明，它不仅对非霍奇金淋巴瘤具有非常出色的治疗效果，后来发现它对类风湿性关节炎也尤为有效。正是因为这一适应症，美罗华的销售额提高了数十亿³。

其次，一项新药的新化学物质(new chemical entity, NCE)可能同时具有医药用途和其他非医药化学制造用途。许可人和被许可人要约定清楚许可的范围包括何种用途，被许可人应查明在许可区域范围是否有其他人就同一 NCE 相似的应用提出专利申请或已被授予了专利。

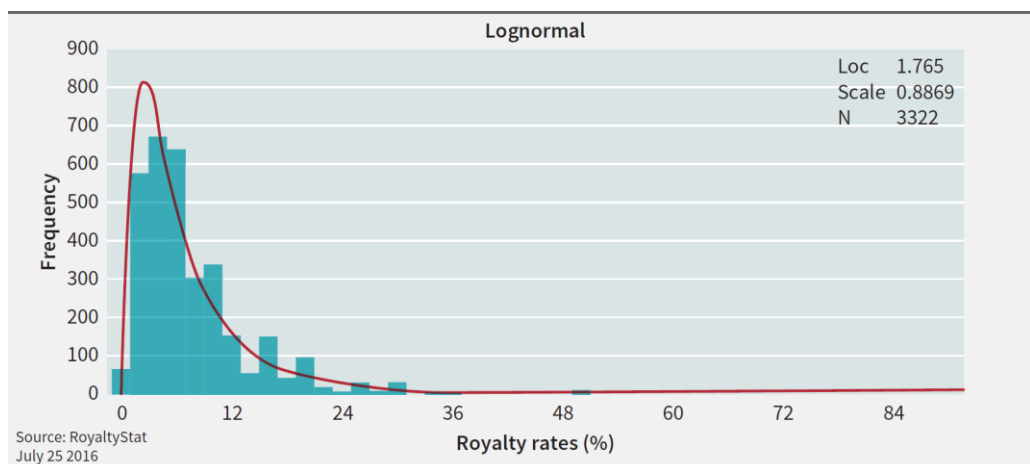
简言之，为明确界定许可包含的适应症，应在 Field of Use(应用领域)条款作出具体约定。例如，不宜简单地规定“所有 NCE 的应用”，而宜根据具体情况规定“所有 NCE 【分子式】为预防、诊断和/或治疗【疾病名称】的应用”。

(四) 许可费和阶段付款

1、市场指导标准

技术许可交易中往往提及 25%基本原则(25 percent rule of thumb)，即默认 25%作为技术许可费比例的谈判基础。然而，在新药行业，基于许可药物的不同阶段、不同种类和不同适用症等原因导致 25%原则基本未被使用。

2016 年，专门研究许可交易的数据库 RoyalStat 收集了 3,322 项医药许可交易，发现许可费中位数约是销售额的 5%⁴。当然，这一数据仍然仅作参考，不能作为通行的市场指导标准。



早期新药估值及投资法律问题简析——以许可交易为例

2、许可费的构成、时间节点和支付条件

出于共担风险、共享收益的原则，早期新药许可合同鲜有约定固定许可费用的案例。通常，许可费包括预付费用(upfront)、各时间节点费用(milestone)和实现销售后的提成(royalty)。下例为典型的许可费构成条款。

支付	被许可人将作如下支付，支付均为单笔，不可退还且不可抵扣：	
	预付费用(Upfront)	XXXXXX
	许可协议签署时	
	对许可产品的研究支持	XXXXXX
	_____将在研究许可、商业许可和临床研发的里程碑时刻作如下支付，支付均为单笔，不可退还且不可抵扣：	
	支付	
	研究许可里程碑	
	▪ 活体实验完成时	XXXXXX
	▪ 产品药物挑选时	XXXXXX
	商业许可选择费	
	药物临床研究批件(IND 申报)	XXXXXX
	研发里程碑	
	在该地区每个许可产品的阶段 I 临床试验中第一位患者开始时	XXXXXX
	在该地区每个许可产品的阶段 II 临床试验开始时	XXXXXX
	在该地区每个许可产品的阶段 III 临床试验开始时	XXXXXX
	在下列国家/地区，提交第一份包含许可产品的生物制品许可申请(BLA)或其他等效上市许可申请时：	
	▪ 美国	XXXXXX
	▪ 欧洲	XXXXXX

早期新药估值及投资法律问题简析——以许可交易为例

	在下列国家/地区，许可产品获得食品和药物管理局(FDA)认证或其他等效认证时：	
	▪ 美国	XXXXXX
	▪ 欧洲	XXXXXX
	在下列国家/地区，许可产品的每一个附加适应症获得食品和药物管理局(FDA)认证或其他等效认证时：	
	▪ 美国	XXXXXX
	▪ 欧洲	XXXXXX
许可费的支付	对于该地区内的销售，_____将根据每个许可产品的净销售额向_____支付如下许可费：	
	<XX 亿美元	XX%
	XX 亿美元-XX 亿美元	XX%
	XX 亿美元-XX 亿美元	XX%
	>XX 亿美元	XX%
	只要被许可人有义务基于许可产品的净销售额支付许可费，那么任何国家/地区对每个许可产品适用的许可费率的减少或抵消不得超过 XX%。	

需要注意的是，上述时间节点的设置应符合 SMART 原则，即 Specific(具体)、Measurable(可衡量)、Achievable(可实现)、Realistic(现实的)、Time-based(有时间截止期限)，以使得许可费支付的时间节点在实践中是可行的，避免合同履行过程中双方发生争议。

笔者示范以 Specific 和 Measurable 原则检视以下示例中的许可费支付约定：“基于下文授权的许可，在本协议签署执行之时，被许可方应向许可方支付总额 100 万美元，该款项不可退还。另外，在本协议执行期限内被许可方应按照许可产品的净销售额的 2% 向许可方支付费用。”

首先，笼统地规定“本协议执行期限内”不符合 Specific 和 Measurable 原则：支付许可费的开始时间是本协议生效之日，抑或是“许可产品出售之日”？即便是约定了后者，“许可产品出售之日”指产品开具发票之日、发货之日、到货之日或货款收到之日？

其次，尽管是许可费通常计算依据，但“净销售额”究竟如何界定？被许可人内部销售(销售给自身子公司)是否计入净销售额？销售给许可方、分许可方的收入是否计入净销

早期新药估值及投资法律问题简析——以许可交易为例

售额?为营销目的,样品、促销、捐赠和折扣是否可以排除在外?税收和保险是否应排除在外?

(五) 适用法律

早期新药许可交易中,许可人和被许可人通常为设立在不同国家的企业,因此适用法律会是双方讨论的问题之一。尽管大多数法域承认意思自治,尊重交易双方的自由约定,但交易双方仍应注意某些法域的特殊法律规定有可能影响一方或双方权益。例如,在有些国家(如德国),发明人对发明的所有权受法律保护,并应被授予分享许可费用的权利。

此外,不同国家法律可能对同一条款的效力有不同的规定。例如,在新药许可合同中,许可人可能设置禁止被许可人对许可的专利权等知识产权的有效性和可强制执行性提出异议的条款(不质疑条款或不争议条款, No-challenge Clause or No-Contest Clause)。中国和美国法律对该条款的认定可能不同:若不质疑条款是交易双方经过审慎决策后达成的合意,美国法通常支持不质疑条款的效力;与此不同,不质疑条款在中国法下可能因产生排除、限制竞争的效果而被认定为无效。根据相关司法解释,技术合同“禁止技术接受方对合同标的技术知识产权的有效性提出异议或者对提出异议或者对提出异议附加条件”的无效。因此,许可交易双方需要认真从自身利益出发考虑适用法律的选择。

四. 结语

由于受到潜在的巨大收益的激励,投资者对早期新药的投资热情高涨。但巨大的收益也伴随着巨大的不确定风险。据媒体报道,2019年7月4日,强生旗下杨森制药公司宣布终止与韩美在GLP-1/GCG 双受体激动剂降糖药 JNJ-6456511(HM12525A)上的全球许可开发合作(合同金额9亿美元),退还全球许可开发权益。受此影响,韩美股价在当天暴跌27%。据称,退还许可的原因是HM12525A虽然达到了减重的主要终点要求,但对血糖的控制低于杨森制药的内部标准⁶。目前,尚无杨森和韩美是否就此产生许可合同纠纷的报道。

为最大程度避免许可交易的风险,顺利完成投资交易,投资者宜尽早聘请律师等专业人士对决策、谈判和交易文件全过程提供支持。限于篇幅,本文仅列举交易中与估值相关的若干问题进行粗略分析。若投资者在新药投资交易中遇有具体问题,欢迎与笔者联系,共同探讨解决之道。

早期新药估值及投资法律问题简析——以许可交易为例

如需进一步信息，请联系：

作 者	
潘永建 电话: +86 21 3135 8701 david.pan@llinkslaw.com	
上 海	
俞卫锋 电话: +86 21 3135 8686 david.yu@llinkslaw.com	刘贇春 电话: +86 21 3135 8678 bernie.liu@llinkslaw.com
余 铭 电话: +86 21 3135 8770 selenashe@llinkslaw.com	娄斐弘 电话: +86 21 3135 8783 nicholas.lou@llinkslaw.com
钱大立 电话: +86 21 3135 8676 dali.qian@llinkslaw.com	孔焕志 电话: +86 21 3135 8777 kenneth.kong@llinkslaw.com
吴 炜 电话: +86 21 6043 3711 david.wu@llinkslaw.com	潘永建 电话: +86 21 3135 8701 david.pan@llinkslaw.com
姜 琳 电话: +86 21 6043 3710 elyn.jiang@llinkslaw.com	
北 京	
俞卫锋 电话: +86 10 8519 2266 david.yu@llinkslaw.com	刘贇春 电话: +86 10 8519 2266 bernie.liu@llinkslaw.com
杨玉华 电话: +86 10 8519 1606 yuhua.yang@llinkslaw.com	
香 港(与方緯谷律师事务所联营)	
俞卫锋 电话: +86 21 3135 8686 david.yu@llinkslaw.com	吕 红 电话: +86 21 3135 8776 sandra.lu@llinkslaw.com
伦 敦	
杨玉华 电话: +44 (0)20 3283 4337 yuhua.yang@llinkslaw.com	

© 通力律师事务所 2019

免责声明：本出版物仅代表作者个人观点，不代表通力律师事务所的法律意见或建议。我们明示不对任何依赖本出版物的任何内容而采取或不采取行动所导致的后果承担责任。我们保留所有对本出版物的权利。

早期新药估值及投资法律问题简析——以许可交易为例

¹ KMR 集团在 2016 年进行了一项临床试验成本研究，为医药公司的高级管理层提供了临床研究的成本数据，研究收集了 2016 年收入在 TOP20 之列的 7 家大型制药公司在 2010-2015 年间开展的 726 项介入性研究。从临床方案批准到最终临床报告公布，临床试验各期花费的中位值分别是：I 期 340 万美元、II 期 860 万美元、III 期 2140 万美元。计算方法是通过对时间报告系统和直接分配支出，采用标准的方法将临床开发费用(包括人员、外包以及其他费用分配到每一个临床研究中去。<http://www.biotech.org.cn/information/146948>，最后访问日期 2019 年 8 月 27 日

² 艾斯瓦斯·达莫达兰著《估值》，机械工业出版社，2017 年版，第 169 -198 页

³ Martin Austin, *Licensing, Selling and Finance in the Pharmaceutical and Healthcare Industries*, pp. 141 – 153, Gower (2012)

⁴ *Intellectual Asset Management Yearbook 2017*,

https://www.royaltystat.com/assets/docs/IAMYearbook2017_RoyaltyStatLLC.pdf，最后访问日期 2019 年 8 月 27 日

⁵ 埃里克·亚当斯等著《知识产权许可策略》，知识产权出版社，2014 年版，第 80-82 页

⁶ <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=6049>，最后访问日期 2019 年 8 月 27 日