



掌握大藥廠開放性研發模式的合作商機

顧曼芹¹

開放性研發模式的興起

開放性研發模式(**Open Innovation Model**)是近年來流行於歐美大藥廠的一種新策略，主要目的是一方面縮小公司內部的研發規模，一方面自外部引進新產品或新技術，希望在預算不變下，能增進新藥開發的產出。

開放性研發模式的崛起，源自於大藥廠的沒落。而大藥廠的沒落又來自於研發產能的低迷與專利到期藥品的營收不振。2001年起，大藥廠研發費用倍增，但獲准的新成份新藥(New Molecular Entity, NME)數量卻遽減。

大藥廠為了因應新產品的不足，開始互相兼併，2010年到達了高峰，Pfizer 兼併了 Wyeth，Merck 兼併 Schering-Plough，分別成為史上第一、二大的藥廠兼併案。大藥廠的兼併的確可增加一時的營收與獲利，但如何提升研發產能，恐怕才是斧底抽薪的永續經營之道。

未來 5 年專利到期新藥 預計損失 1000 億美金

此時雪上加霜的是，因為大量新藥專利到期，也就是俗稱的專利懸崖(Patent Cliff)，造成學名藥廠的興起。學名藥廠有了錢，更變本加厲迴避專利，在專利未到期時，就積極搶進市場，進而造成新藥投資的回收週期縮短，新藥營收劇減，嚴重影響大藥廠的營收與獲利。到 2010 年為止，大藥廠因專利到期而喪失的營收數字，已超出 2000 億美元，到 2016 年為止，許多暢銷藥品專利即將到期，預期受到學名藥衝擊而喪失的營收也將高於 1000 億美元。

專利懸崖對大藥廠的影響至鉅，Prozac (Fluoxetine HCl Capsules)就是個實例。Prozac 在 2000 年專利到期，一年後，超過 10 家的學名藥廠以 Prozac 售價 2% 的價格搶市，造成 Prozac 的營收一年內從 13 億美元暴跌至 3.8 億美元，損失了近 72% 的營業額。世界排名第一的輝瑞藥廠(Pfizer)在 2008 至 2013 5 年內因專利懸崖而損失了近 32% 的營業額，禮來(Lilly)藥廠所受的衝擊更大，損失了近 42% 的營業額。

這些大型製藥廠不得不改弦易轍，自 1984 美國立法, The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act, 也就是俗稱的 "Hatch-Waxman Act" 年代起，大藥廠採取了兩種因應策略: (1)積極延續既有產品的生命週期(Life Cycle Management)，(2)自外部尋找值得引進的新產品或技術策略，開放性研發模式也因此應運而生。

自外部引進新產品的策略曾在 1980 年代大放異彩，當時自日本引進數十個新成份

¹ 潤惠生技股份有限公司 董事總經理



新藥 (New Chemical Entity, NCE)，並塑造成重量級產品，最輝煌的紀錄，曾有一年內，半數以上獲准的美國新藥來自日本。這些成功案例讓大藥廠自 1990 年代，紛紛將研發費用的 20-30% 改列為外部產品引進資金。

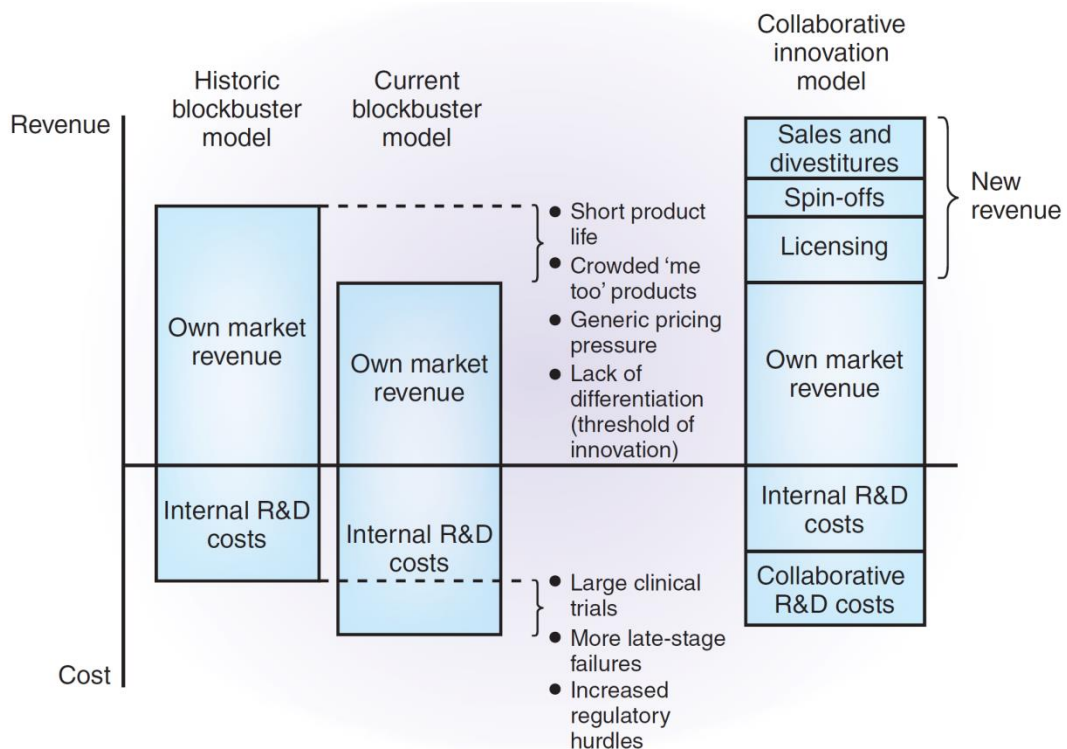
小型特色新藥開發 因應開放性研發模式而生

近 5 年來，大藥廠又改實施另一模式，即大幅刪減內部研發人力，縮小研發規模，轉而增加外部產品引進的資金，高達 50% 以上，即所謂的開放性研發模式（圖一）。

過去以來，大學與研究單位，如美國國立衛生研究院(NIH)，一直是產出新藥的主要來源。最耳熟能詳的例子首推 BMS 從 NIH 技轉 Taxol，為 BMS 賺進大把的鈔票。大部份的大藥廠也多與學研單位有長久合作的關係，只是藥廠與學研單位雙方欠缺共通的企業語言，溝通不良導致合作衝突時有所聞。

此時，小型的特色新藥開發公司一躍成為新藥開發的主要來源。這些小型的特色新藥開發公司，通常由具有產品構想與創業意願的學者，或企業家和創投所組成。小型的特色新藥開發公司因為沒有大公司或學研機構的官僚氣習，也減少了學術研究與產品開發本質上的差異，反而能達到較有效的良性溝通。

受到前述日本經驗的啟發，小型特色新藥開發公司的模式也逐漸擴展至新興國家，如俄羅斯，以色列，印度，墨西哥，韓國與臺灣。



圖一：Big Pharma's Collaborative Open Innovation Model

Source: Nature Medicine May 2009



生物藥品(Biologics)引進成趨勢 臨床二期價值最高

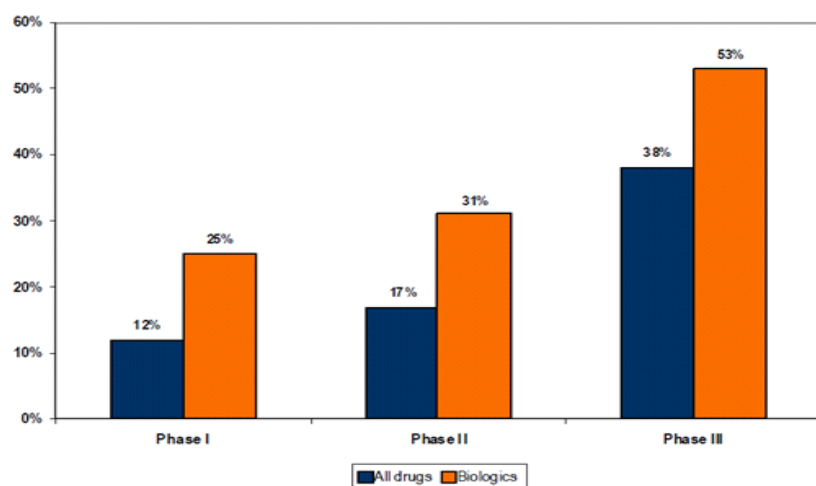
開放性研發模式成為主流之後，從眾多案例中可看出以下五大趨勢：

(1)引進生物藥品的比例逐年提升，(2)癌症腫瘤領域最受偏好，(3)臨床開發後期的品項倍受關注，(4)合作模式與授權條款愈趨複雜，(5)出現新一代的退場機制以分擔風險。

生物製劑如蛋白質藥物或單株抗體，屬於高價藥品，通常每一病人一年的花費會超過 10 萬美元，但此類產品的學名藥較不易搶進。雖然美國國會在 2010 年通過了生物相似性藥品法案 (Biosimilar)，但 FDA 尚未制定出針對個別藥品的生物相似性審查基準。目前歐洲已有生物相似性藥品上市，但產品為數也不多。總之，新生物新藥 (New Biological Entity, NBE) 享有較高獲准上市的成功機率，對大藥廠而言是極大誘因，因此各大藥廠前仆後繼地搶進新生物藥品研發的領域，不遺餘力積極引進臨床新生物新藥。

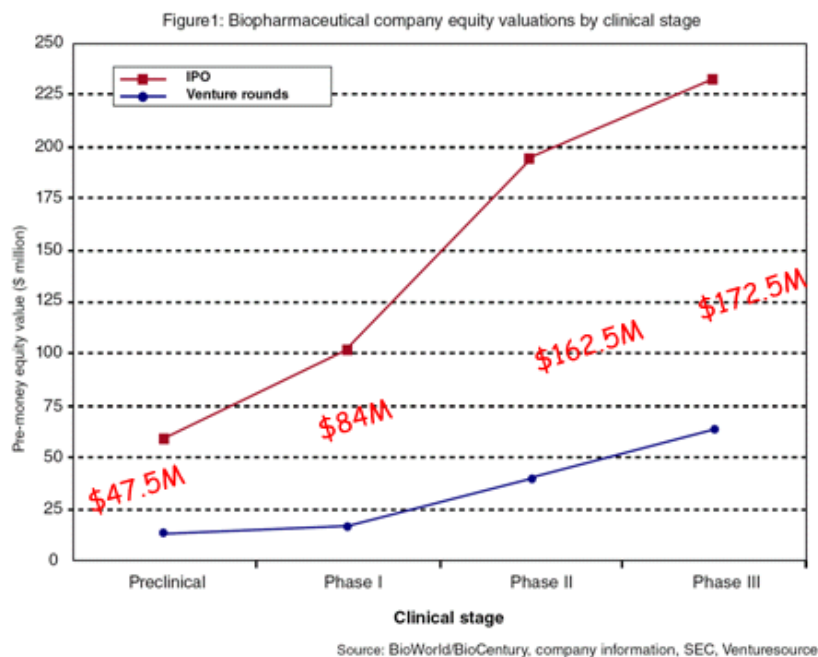
2003 年美國聯邦貿易委員會(FTC)，曾依藥品臨床研發期別統計其成功率(圖二)。小分子藥物臨床一期開發成功率為 12%，而臨床三期開發成功率則可提升到 38%。但相對的，生物製劑三期臨床的成功率更高達 53%。

因此，已進入臨床開發階段的生物製劑品項，常成為大製藥廠彼此競逐的標的。相對應的，開發生物製劑產品的生技公司，其公司價值也與產品的開發階段息息相關。



圖二：2003 年美國聯邦貿易委員會(FTC)依藥品臨床研發期別，統計其成功率的報告
來源: 2003 年美國聯邦貿易委員會

圖三為顯示此關連性的統計圖表，從生技公司公開發行時的市值扣除創業投資金額可看出，新藥產品所創造出的價值亦隨著開發階段大幅提升。最大的提升段，發生在臨床二期，一個臨床一期品項的價值約 8 千 4 百萬美元，若能開發至臨床二期，價值倍增至 1.625 億美元。這也是為何許多新興生技公司的策略，都設定在將研發產品開發至臨床二期時，才授權給大型製藥廠，以獲得最大的利潤。



圖三：生技公司的公司價值與產品開發階段的關連性

大藥廠企業創投紛成立 禮來亞洲基金最積極

大藥廠採取開放性研發模式，已成為趨勢，但進一步成立企業創投(Corporate Venture)以系統化來執行外部研發仍屬新模式的起步。因為開放性研發通常會伴隨著產品引進、合作開發條款、或公司購併等商業行為，但這些行為並未能改變研發需投入大量資源的本質，也未能顯著提升產品的報酬率，這也是目前大藥廠面臨的最大挑戰，就是如何以同等的資源，達到更多的產品產出。

面臨提升資金報酬率的挑戰，愈來愈多的大藥廠紛紛成立企業創投，藉由較少的資金投資於特色小藥廠，以換取優先評估或取得其研發品項的權利(First Right of Refusal)。這種互惠模式讓大型製藥廠有機會取得更多有潛力的品項，但又不需投入公司營運的資源與責任，而被投資的特色新藥開發公司也不會因被大公司併購減損其運作的彈性，而能維持高效率的研發。

禮來藥廠(Lilly)是最早成立企業創投，規模也最大的大藥廠，因為企業創投 Chorus Group 的成功，讓 Lilly 積極將此一模式複製於新興國家，並進一步成立亞洲基金，結盟中國與印度藥廠，期望在不熟悉、成本低且資源豐富的市場建立同夥合作關係，達到分散風險的目地。

Vanthys 即為禮來與印度 Jubilant Organosys 公司共同成立的聯合創投，目標為尋找該區域內值得進入療效驗證階段的標的品項。禮來也已計劃如何以同樣模式複製到全球新興國家如中國、印度、俄羅斯與東歐，以獲得更多進入臨床三期藥品的機會。目前，



禮來投入新藥探索與開發的研發經費預計達總營業額的 20%，高於其他大藥廠，如 Pfizer 其研發經費只佔總營業額的 15.5%。

透過企業創投模式已經讓禮來藥廠找到兩個阿茲海默症新藥，也與昆泰(Quintiles, 全球規模最大的 CRO)合資進行臨床實驗，禮來更進一步引進了另一創投公司 TPG-Axon 的資金，計畫將投資金額擴大至 3.25 億美元，以獲取這些新藥品項的優先授權，降低風險。

過去一年，台灣生技業可說是百花齊放、各家爭鳴，也有了雄厚資金市場的支持。但生技製藥仍是一項長期的投資，隨著開放性研發模式的流行，若小型藥廠手上握有大型藥廠垂涎的技術，或特色產品的優勢，與大藥廠整合或合作仍有無限的商機，需要把握機會，審慎評估自己的優劣，選擇適合的夥伴，在資金退場之前，做出一番成績來。