

## FTO 在生物医药领域投融资中的价值

作者：李英

回顾 2021 年，全球生物医药的投融资趋势稳步增长。其中，在海外，2021 年生物医药领域的投融资总额约合 2049 亿人民币，同比增长 48%；在中国国内，2021 年生物医药领域的投融资总额约 921 亿人民币，继 2020 年大幅增长之后再创新高。

可以预见，2022 年的生物医药投融资会继续保持增长态势。在收益与风险的博弈中，无论是资深投资巨擘还是新生的资本力量无一例外都把投资回报率和投资风险控制作为重点，其中尽职调查属于投资风险控制的重要手段，FTO 又是此类高科技技术领域尽职调查中的重中之重。FTO 是 Freedom to operate 的简称，又译为自由实施调查，FTO 的本质是对尽调对象在具体地域或国家实施时是否存在侵犯他人专利权的风险进行调查。

总结 2021 年生物医药领域进行 FTO 调查的关键词热点，覆盖了脂质体、mRNA、抗体、ADC (antibody-drug conjugates, 抗体偶联药物), CarT (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法,)、基因编辑、病毒载体、干细胞、类器官、外泌体、培养基、试剂盒、个体化治疗、化学小分子实体等方方面面，这与目前生物医药领域的细胞治疗、基因治疗、再生医疗、核酸药物、大分子药物等热点领域相互呼应，彰显了 FTO 调查作为生物医药领域风险探测雷达的重要地位。

**FTO 在投融资中的价值，主要体现在风险预警、价值衡量和市场判断等几个方面。**

### 一、风险预警

以脂质体领域为例，FTO 显示了强大的风险预警的提示作用。

如业内熟知脂质体的源头专利技术掌握在为数不多的几家公司手中。脂质体技术的故事缘起于 Ian MacLachlan 和 Madden 这对前同事，两人 20 多年前曾服务于温哥华的 Inex Pharmaceuticals，均从事脂质体研发。两人分别在后来服务或创立的公司中以独立或合作的方式不断深入开发脂质体，继而形成了后来的 Arbutus (曾用名 Tekmira)、Acuitas、Protiva、Alnylam、Genevant 几家公司掌握源头脂质体专利技术的局面。这几家公司技术各有专长又相互关联。

对于希望使用这一递送技术而又没有自己的独立自研脂质体技术的下游制药公司而言，从上游技术源头公司获得许可是一个不错的选择。随着 RNA 疫苗的大热，Moderna 和 Pfizer 就分别采用了这种 license in 的商业战略。但是这几家源头技术公司由于历史原因在技术上有交叠，彼此有相互许可又在业务上有竞争，这造成了我们现在看到的下游的被许可药企被上游的许可方之外的源头技术公司起诉侵权、下游药企被迫中止临床试验或以专利无效进行对抗的情况发生。据不完全统计，围绕这几家的脂质体递送技术共有 14 件专利的诉讼或无效陆续发生，最近的案件是 2022 年 3 月 17 日 Alnylam 公司诉 Moderna 和 Pfizer 侵犯其 US11246933B1 专利权的案件。

全球范围掌握自研脂质体递送技术并能与前述几家公司的技术比肩的公司寥寥。基因编辑和核酸疫苗的迅速发展导致有很多公司仍然期待从这几家技术源头公司获得许可。现在期待得到许可的公司在与源头技术公司讨论许可的专利包的同时，公司第一步任务就是进行 FTO 检索，去核查到底得到的许可包里的技术是否还有侵犯其他源头技术的专利风险，并就此采取有效的措施防止在美国已经发生在药企身上的剧情在自己身上重演。可以预期，由于采用了 FTO 进行风险预警，后续脂质体上游技术公司与后续的下流药企之间直接因为侵权诉讼对簿公堂的事情会越来越少。

## 二、价值衡量

FTO 能够很好的帮助进行技术价值和商业价值衡量。

以细胞治疗的 CarT 技术为例，1989 年以色列科学家 Zelig Eshhar 设计出了第一代 CarT，此后数年 CarT 技术进展缓慢。在 2012 年 6 岁的急性淋巴细胞白血病患者 Emily Whitehead 在无药可医的情况下，尝试了宾夕法尼亚大学大学 Carl June 实验室的研究性 CarT 细胞治疗，治疗后她生存至今，自此 CarT 疗法被多家追捧。当前诺华（Novartis）、朱诺（JUNO Therapeutics）和凯特（Kite Pharma）是位列 CarT 疗法第一梯队的三大巨头。

2021 年 6 月复星凯特的阿基仑赛注射液成为国内首个获批上市的 CarT 细胞治疗药物，用于治疗二线及以上淋巴瘤，目前的拟挂网价格为 120 万元/剂。2021 年 9 月，中国国家药监局公示药明巨诺靶向 CD19 的 CAR-T 产品瑞基奥仑赛注射液正式获批，用于治疗经过二线或以上系统性治疗后成人患者的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤，目前的拟挂网价格为 129 万元/剂。据亿欧智库统计，仅 2021 年一年，就有约 20 家 CarT 企业陆续获得投融资，已公布融资金额超 70 亿元。

而在这些投融资交易中，FTO 默默地为 CarT 技术本身的价值判断和商业价值判断提供硬核的技术支持。由于 CarT 技术在近 10 年内取得爆发性进展，很多源头技术尚处于专利保护期内。鉴于 CarT 本身元件复杂多样加上赛道拥挤，后来者无法避免需要借鉴前人技术，例如 CarT 技术的演化过程中首先在靶点上由 CD19 的单一靶点向 CD19 与 CD20、CD22、BCMA 等联合的双靶点转换。另外在 CarT 的构建中也不断引入新的结构元件，例如共刺激结构域由 CD28 转向 4-1BB 等等，靶点的高度重合和元件的反复借鉴并不在少数。在 FTO 调查中常有发现存在侵犯他人先专利权的情形。这种情况下，投资者会依据侵权风险的高低、通过专利无效或许可或转让等方式进行风险化解的难易，来评估投资项目的商业价值和技术价值。从而，在某种程度上辅助投资人进行投资项目的讨价还价，例如在交割条件中附加种种条件或者在里程碑付款中调整分配金额。

## 三、市场判断

FTO 能够辅助进行尽调对象未来落地市场的判断。

以 ADC 为例，ADC 通常由能与相关抗原结合的抗体（antibody），细胞毒性载荷（payload）和连接子（linker）三部分构成。目前全球有 408 个 ADC 药物已经立项，但仅有 15 款产品上市。2005 年全球首款 ADC 药物 Pfizer 的 Mylotarg 上市，该药物用于 CD33+成人急性髓性白血病治疗。而第 15 款 ADC 是阿斯利康和第一三共合作研发的药物 DS8201，今年 3 月 21 日在国内上市申请正式获得国家药监局批准，用于治疗当前全球发病率最高的乳腺癌。据估计 2026 年全球 ADC 药物市场规模有望超过 400 亿美元。

由于 ADC 在结构上是抗体+linker+payload 的三联结构，单个研发公司能够在三个领域都掌握自研技术且独树一帜的难度系数巨大。目前业内惯常以抗体研发公司与 linker-payload 研发公司联手合作开发新款 ADC。在 FTO 调查中发现抗体与 linker-payload 的现有专利布局步调不一致，抗体或 linker-payload 偶有借鉴他人先技术的情形，通过 FTO 调查可以帮助投资者确认未来没有专利侵权风险或侵权风险低的地域或国家。这种情况下，对于未来需要落地的市场就可以进行取舍和选择，从而避开密集的专利布局地域和国家。

事实上，无论是脂质体、CarT 还是 ADC 或者其他对象的 FTO 调查，都是以风险预警、价值衡量和市场判断三位一体的形式呈现，并不仅仅依赖单一属性辅助风控。

总之，投融资中 FTO 具有举足轻重的工具价值，能够在风险预警、价值衡量和市场判断等几个方面提供有力的判断指标，是当前科技含量高的医药领域投融资过程中不可或缺的重磅武器。

## 特别声明

汉坤律师事务所编写《汉坤法律评述》的目的仅为帮助客户及时了解中国或其他相关司法管辖区法律及实务的最新动态和发展，仅供参考，不应被视为任何意义上的法律意见或法律依据。

如您对本期《汉坤法律评述》内容有任何问题或建议，请与汉坤律师事务所以下人员联系：

### 李英

电话： +86 10 8524 5882

Email: [ying.li@hankunlaw.com](mailto:ying.li@hankunlaw.com)