

第一章

生物医药创业的机会



导语

中国生物医药产业正站在全球科技革命与健康需求升级的历史交汇点。随着“健康中国”战略的深入推进、老龄化社会的加速到来以及新冠疫情后全球对医疗安全的重新审视，生物医药行业已成为中国最具爆发力的新兴产业之一。2023 年数据显示，中国生物医药市场规模已突破万亿级，年均增长率超过 10%¹，而政策红利、资本回归理性、技术突破三大驱动力正重塑行业生态。从基因编辑到细胞治疗，从 AI² 药物研发到个性化医疗，中国生物医药创新已从“跟跑”向“并跑”甚至“领跑”的转变。国家药监局 ICH（人用药品注册技术国际协调会议）技术指导原则全面落地、医保谈判机制优化、自贸区生物医药特殊监管政策等，为创业者构建了“政策护航 + 市场扩容 + 技术自主”的黄金条件组合。与此同时，跨界融合（如数字技术与生物技术的结合）和国际化布局（如 ADC 药物³ 海外授权）正打开万亿级蓝海市场。

1 财中网：2023 年中国生物医药行业市场前景及投资研究报告（简版）。<https://www.f-cn.cn/news/show-13435.html>。

2 AI：Artificial Intelligence，人工智能。

3 ADC：antibody-drug conjugate，抗体偶联药物。

然而，机遇与挑战并存。创业者需直面技术壁垒、合规成本、同质化竞争、融资环境变化等现实问题，但这也意味着，那些能精准把握创业机会、深耕细分赛道、具备国际化战略的创新者，将有望在新一轮产业变革中占据先机。尤其在国际政治的风云变幻中，中国生物医药创业不仅是商业的选择，更是关乎到人类健康共同体的未来。

首先，我们来讨论一下生物医药行业的特性。

一、生物医药行业的基本特性

第一个特征是技术密集型。生物医药产业高度依赖多学科交叉的技术创新，涉及微生物学、生物学、医学、生物化学等多个领域，研发过程复杂且需高水平人才支撑，技术门槛成为企业进入行业的第一道壁垒。与其他高科技行业的人才要求有所差异的是，生物医药创业团队中的高水平人才尤其是医学专业，培养时间超过其他高科技专业一倍，大约多出六年以上；经济成本高出两倍。从创业公司的角度来说，医学尤其是有国际临床医学发展经验和能力的人才尤其难得。

第二个特征是这个行业的高回报率。创新产品凭借知识产权保护形成垄断优势，通常上市后几年即可收回研发成本，但高回报建立在前期人力、财力、物力的巨额投入基础上，对企业和国家的资源储备要求极高。

第三个特征是资本密集型、高风险和长周期性。生物医药行业中开发全新的新药（有别于快速改进的药物开发模式）需要大规模资金投入。开发同类首创（First-in-class, FIC）药物所需时间大约为 12-15 年；德勤（Deloitte）2023 年的一份调研报告详细介绍了不断增长的新药研发费用，一款新药研发成本从 12 亿美元（2010）升至 22 亿美元（2022），初创

公司需持续融资支撑管线¹。FIC 药物从临床前研究到最终获批的成功率约为 0.03%（即 10,000 个候选化合物中仅 3 个成功，也许生物工程药物开发成功率稍高些。 BIO（Biotechnology Innovation Organization，美国生物技术创新组织）、Informa Pharma Intelligence 和 QLS Advisors 联合发布的报告（统计 2011-2020 年数据）进入临床 I 期的 FIC 药物中，仅约 7.9% 能通过 III 期并获批²。传统“双十定律”（10 年 + 10 亿美元）已不适用。FIC 与同类最优（best-in-class，BIC）的区别是，前者是机制首创，后者是疗效优化。开发面向全球市场的 BIC 也需平均 10-13 年周期和大约 8-15 亿美元投入，而成功率仅 3.15%³。高技术要求、长周期投入和高失败率形成行业壁垒，仅有少数具备资金、技术及人才储备的企业能够建筑有宽深的护城河，产生高度差异化的产品。

第四个特征是针对政策和法规的依赖性，这个特征是有别于其他高科技行业的最大特点。（1）政策监管严格性直接影响行业准入门槛：生物医药涉及药品质量、临床试验、生产标准等全链条监管，例如中国新版《药品管理法》和欧盟《医疗器械法规》均强化了审批和上市后监管要求。（2）合规风险贯穿全生命周期：企业需应对反商业贿赂、两票制合规、环保合规等多维度政策。（3）医保与集采政策决定市场回报：国家医保谈判和药品集中采购直接影响产品定价与利润空间，如部分生物类似药因集采降价导致企业营收波动。细胞和基因治疗为新科技和高成本类别，医保政策直接影响支付能力，即商业化。（4）数据安全与跨境合作限制：人类遗传资源管理条例等政策对生物样本跨境研究提出严格限制，影响国际合作效率。

1 德勤健康解决方案中心——数字化动能：2022 年制药创新投资回报率测度。伦敦：德勤会计师事务所（Deloitte），2023-01。

2 BIO, Informa Pharma Intelligence, QLS Advisors. Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011-2020. February 2021.

3 柳达等著：《生命科技投资启示录：捕捉下一个独角兽》。香港：商务印书馆，2021 年。

生物医药的特殊性，使得在这个行业创业尤其需要时机。研发型的生物技术公司在 1970 年代末至 1980 年代初开始在美国出现，其代表性的公司 Genentech（基因泰克）于 1976 年在旧金山湾区成立。而中国的生物技术公司出现较晚，贝达药业于 2003 年成立，百济神州成立于 2010 年。中国政府颁布“千人计划”（2008 年起）吸引海归科学家创业。专业风险资本在中国出现较晚，自 1990 年代末至 2000 年代初，国际风险投资机构陆续进入中国市场，推动本土创新发展。IDG 资本是最早进入中国的代表，红杉资本（Sequoia）也在 2005 年前后设立中国基金，而奥博资本（OrbiMed）等专业性国际机构则于 2007 年前后进入中国医疗健康投资领域；与此同时具有国内外背景的风险投资基金（VC）开始涌现，代表性机构包括高瓴资本（Hillhouse）、礼来亚洲基金（LAV）和启明创投等。

二、生物医药的创业机会

创业机会的本质特点包括时机性、条件性和可能性。明确地讲，社会大环境和行业环境是创业机会的基础条件，而其他条件构成了创业者要考虑的必备因素，包括创业者本身的条件、团队、（政府）政策和经济状况、资本市场，以及创业企业所拥有的技术和产品。中国政府在《中华人民共和国国民经济和社会发展第十二个五年规划纲要》（2011-2015 年）提出：“大力开发生物技术等急需紧缺专门人才”，并将其纳入战略性新兴产业，生物技术的战略地位显著提高，被定位为经济改革和创新发展的优先产业。同时，政府颁布了支持生物技术开发区的政策，支持生物技术创新，吸引生物高科技人才。研发免疫治疗的公司，包括细胞治疗公司和抗体制药公司开始在中国出现。

免疫治疗的出现给生物制药带来了癌症治疗的范式转变。PD-1¹ 抗药

1 PD-1: Programmed Cell Death Protein 1, 程序性死亡受体 -1。

性成为迅速扭转一个制药企业发展的重磅产品,O药¹与K药²的兴起是生物制药行业的划时代事件。百时美施贵宝(Bristol Myers Squibb, BMS)于2009年7月出资24亿美元收购Medarex³就是为了获得只有临床前数据的一个PD-1抗体Nivolumab,并将Nivolumab商品名为Opdivo(“O药”)推上了市。紧接着美国默沙东(Merck & Co.)于2009年通过收购先灵葆雅(Schering-Plough)而获得了另一个PD-1抗体药Pembrolizumab,商品名叫Keytruda(“K药”)⁴。自2013年至2016年之间中国有很多家公司紧跟跨国药企(Multinational Companies, MNCs)的步伐,开始开发PD-1药物,譬如君实生物、恒瑞医药、百济神州和信达生物等企业,在中国掀起了免疫治疗的热潮。本章节以免疫治疗的一个新分支——CAR-T(嵌合抗原受体T细胞;Chimeric Antigen Receptor-T)细胞免疫治疗为例,从侧面描述全球包括中国生物医药创业机会的背景。

在癌症免疫治疗的领域里,以CAR-T技术为代表的免疫细胞治疗技术是另一颗冉冉升起的新星。CAR-T免疫细胞疗法,是一种治疗肿瘤的新型精准靶向疗法。T淋巴细胞本是人体免疫细胞中的主要力量。在肿瘤患者体内由于抑制性的肿瘤组织微环境的影响,T淋巴细胞失去阻止肿瘤的发展的能力。技术人员通过白细胞分离术初步收集患者来源的T淋巴细胞,并借助基因工程技术,给它们装上了定位导航装置——CAR,将其改造成了“超级战士”——CAR-T细胞,然后送回医院输注到患者体内。这些CAR-T细胞进入人体后,能够利用CAR精准识别肿

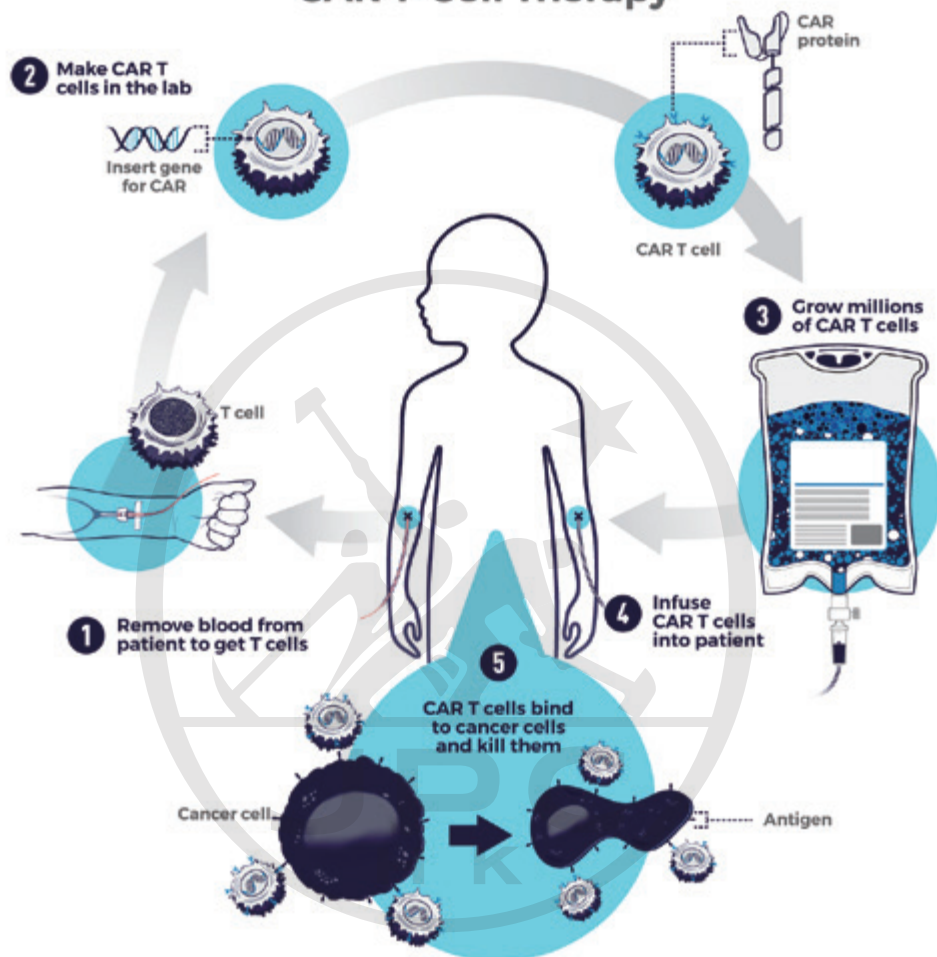
1 O药: Opdivo(通用名: Nivolumab, 中文名: 纳武利尤单抗)由百时美施贵宝(Bristol Myers Squibb, BMS)开发,并于2014年率先获得美国FDA批准上市。

2 K药: Keytruda(通用名: Pembrolizumab, 中文名: 帕博利珠单抗)由默沙东(Merck & Co., 在美国以外地区亦称MSD)开发,并于2014年获美国FDA批准上市。

3 BMS acquired Medarex: <https://en.wikipedia.org/wiki/Medarex>.

4 Jonathan Gardner. A decade of cancer immunotherapy: Keytruda, Opdivo and the drugs that changed oncology. Bio Pharma Dive. Sept. 4, 2024. <https://www.biopharmadive.com/news/cancer-immunotherapy-decade-keytruda-opdivo-pd1-oncology/725774/>.

CAR T-Cell Therapy



CAR T-cell therapy is a type of treatment in which a patient's T cells are genetically engineered in the laboratory so they will bind to specific proteins (antigens) on cancer cells and kill them. (1) A patient's T cells are removed from their blood. Then, (2) the gene for a special receptor called a chimeric antigen receptor (CAR) is inserted into the T cells in the laboratory. The gene encodes the engineered CAR protein that is expressed on the surface of the patient's T cells, creating a CAR T cell. (3) Millions of CAR T cells are grown in the laboratory. (4) They are then given to the patient by intravenous infusion. (5) The CAR T cells bind to antigens on the cancer cells and kill them.

cancer.gov

传统 CAR-T 生产示意图

(来源 : National Cancer Institute (NCI), Visuals Online, Image ID 12069)

瘤细胞，并通过免疫反应迅速扩增，释放大量效应因子，高效地杀灭肿瘤细胞，从而达到治疗恶性肿瘤的目的。

2010 年底，我参与创建西比曼生物科技有限公司（Cellular Biomedicine Group, “CBMG”；现更名为“AbelZeta”），并任 CEO。当时从事 CAR-T 细胞疗法的生物技术公司在中国刚刚开始出现。2012 年瑞士诺华制药与美国宾州大学 Carl JUNE 教授实验室合作开发 CAR-T 技术，其产品 KYMRIA[®]（tisagenlecleucel）在 2017 年 8 月 30 日获得美国食品和药物管理局 FDA 批准上市治疗儿童和青年急性 B 细胞白血病¹。FDA 将此次批准称为“历史性行动”，标志着美国首个基因疗法及全球首个 CAR-T 疗法正式上市。诺华的成功让业内沸腾，业界将这一天非正式地称为“CAR-T 日”。

细胞治疗行业也发生了两件惊人的并购案，标志着细胞治疗行业的正式形成。2017 年 8 月吉利德（Gilead）以约 120 亿美元收购了凯特药业（KITE）²，同年 10 月凯特的 Yescarta[®]（美国产品通用名：Axicabtagene Ciloleucel）于 2017 年 10 月 18 日获得美国 FDA 批准上市，是全球首款用于治疗既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤（R/R LBCL）成人患者的 CAR-T 细胞产品³。2018 年 1 月新基医药（Celgene）以 90 亿美元收购了巨诺（Juno Therapeutics）后，2019 年 1 月 BMS 又以 740 亿美元收购新基医药⁴，囊获 Liso-cel（商品名：Breyanzi[®]）在内的 CAR-T 管线。Liso-cel 几经周折终于在 2021 年 2 月 7 日获得美国 FDA 批准上市，适应症为治疗复发性或难治性弥漫大 B 细胞

1 FDA approval of Kymriah. <https://www.fda.gov/media/106989/download?attachment>.

2 Financial Times: Gilead acquired Kite Pharma. <https://www.ft.com/content/a8c82c60-8be7-11e7-a352-e46f43c5825d>.

3 Yescarta approval letter: <https://www.fda.gov/media/108458/download>.

4 Pharmaceutical Technology news: BMS acquired Celgene. <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/bms-closes-celgene-acquisition/>.

淋巴瘤（DLBCL）。继西比曼生物 2010 年成立之后，在 2014-2017 年期间中国有一大批 CAR-T 生物技术公司相继成立，包括传奇生物、科济生物、邦耀生物、药明巨诺、复星凯特和驯鹿生物，还有许多创新型的细胞治疗企业，在此不一一列举了。

在本章第一部分——“机会”里所提到的，CAR-T 产品在末线血液瘤中所表现出的惊人疗效，激发了所有人参与的热情，包括创业者、投资人和医生。但是，经典的自体 CAR-T 技术有明显的不足。首先，自体 CAR-T 细胞属于个性化制备，成本高昂；传统技术制备时间漫长，患者需要等待 1-2 个月，有的患者可能由于疾病发展，没能等到 CAR-T 产品制备的完成。其次，经典 CAR-T 疗法的副作用，即细胞因子风暴（Cytokine Release Syndrome, CRS）和神经毒性（Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS），不但让患者承受一定的痛苦和风险，而且进一步提高了医疗成本和负担。虽然高疗效 CAR-T 让血液肿瘤的患者获得了前所未有的疾病改善甚至治愈的希望，但成本和毒副作用也限制了 this 创新医疗技术的广泛应用。而高技术发展的历史告诉我们，技术革新一定会发生。问题是革新的条件目前是否具备？需要多久才有可能实现？根据目前的基础技术的发展，包括基因转导技术，无论是病毒还是非病毒的载体技术，自动化细胞生产技术，以及多基因转导技术，我认为革新的条件已经具备，为开发出差异化的技术和产品提供了基础，这便是创业机会。在这样的大环境和未被满足的医疗需求下，2017 年 5 月我决定再次在上海漕河泾开发区创业——成立亘喜生物（Gracell Biotechnologies）。

在早期项目论证阶段，需要做全面的市场调查，避免依靠单方面的信息。医生，尤其是中国的医生不但基础知识扎实，具备丰富的临床实践经验，而且在临床 IIT（Investigator Initiated Trial）的设计上有很多医学科学的思考，我们必须多倾听他们的想法和建议。但是，要注意仔细