

NYA LÄKEMEDEL. Bioteknikbolagen har blivit allt viktigare för läkemedelsutveckling. Under 2005 låg bioteknikföretag bakom fler mediciner som godkändes i USA än de amerikanska läkemedelsföretagen, enligt en rapport från konsultfirman Ernst & Young. Och branschkännare tror att utvecklingen kommer att fortsätta under kommande år.

– Det råder ingen tvekan om att det idag är bioteknikbolagen som står för innovationskraften inom läkemedelsutveckling, säger läkemedelsanalytiker Benjamin Nordin.

Bioteknikbolag allt viktigare vid läkemedelsutveckling



Under 2005 fick bioteknikbolagen 17 preparat godkända i USA av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. De 15 största läkemedelsbolagen klarade bara av att få grönt ljus för 11 preparat. Det är tredje året i rad som bioteknikbolagen får fler preparat godkända i USA. Detta trots att läkemedelssektorn lägger ut mer än tre gånger så mycket pengar på forskning.

Termen bioteknik är bred och betyder i princip »tekniskt utnyttjande av biologiskt material«. Här kan man tänka sig allt från livsmedels- och jordbruksindustriella användningar till läkemedelsutveckling. En majoritet av bioteknikbolagen sysslar dock med just läkemedelsutveckling.

Att utveckla ett läkemedel är extremt dyrt, totalkostnaden ligger i genomsnitt runt 8–12 miljarder kronor per godkänd medicin. Dessutom är det tidskrävande. Från upptäckt i laboratoriet till lanserat läkemedel tar det minst 10–15 år. De höga kostnaderna beror på att mycket få preparat når marknaden (se Fakta 1), och de få som väl lyckas ska bära kostnaden för alla preparat som inte gör det. De höga kostnaderna gör också att bioteknikbolagen, som överlag är betydligt mindre och inte lika resursstarka som läkemedelsbolagen, normalt inte har tillräckligt med resurser för att driva en läkemedelskandidat genom alla de studier som behövs för ett marknadsgodkännande.

Istället tar bioteknikföretagen preparaten genom prekliniska studier och kanske genom kliniska fas I- (ett mindre antal friska) och fas II-studier (ett mindre antal sjuka),

för att därefter sälja eller licensiera ut dem till ett läkemedelsbolag med tillräckliga resurser för att genomföra de resurskrävande fas III-studierna.

Från att ha haft en ganska begränsad betydelse inom läkemedelsutveckling har bioteknikbolagens roll alltså växt avsevärt under senare år. Under helåret 2005 räknar konsultföretaget Ernst & Young med att amerikanska bioteknikbolag stod bakom 17 så kallade new molecular entities (nya preparat, inte omformuleringar, kombinationspreparat eller generika) som godkändes av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. Det är fler än vad de 15 största läkemedelsbolagen i USA lyckades prestera. Under fjolåret fick dessa bara elva preparat godkända på den amerikanska läkemedelsmarknaden (se Tabell I).

Det är tredje året i rad som bioteknikindustrin står för fler godkända mediciner än läkemedelsbolagen och detta trots att bioteknikbolagen spenderade mindre än en tredjedel på forskning och utveckling jämfört med läkemedelsbolagen. En förklaring till produktivitetskillnaderna, som i princip alltid lyfts fram, är att mindre entreprenörsdrivna bolag som bioteknik-

bolagen helt enkelt utgör bättre kreativa miljöer för läkemedelsutveckling.

– Varför bioteknikindustrin lyckas leverera fler läkemedel till avsevärt lägre kostnader än läkemedelsbolagen själva är en komplicerad fråga. Något jag tror har varit avgörande är att läkemedelsbolagen blivit allt större genom sammanslagningar och uppköp under senare år. Det har gjorts att forskningsavdelningarna blivit för stora med för mycket byråkrati och för krångliga beslutsvägar, vilket haft en negativ inverkan på kreativiteten, säger Per-Erik Sandlund, VD för bioteknikbolagens branschorganisation Sweden-BIO.



Per-Erik Sandlund

Vad alla branschkännare är överens om har gynnat bioteknikbolagen är att läkemedelssektorn haft det tufft under senare år. Läkemedelsjättarna pressas av patentutgångar. Under 2006 kommer till exempel patenten för 30 mediciner att gå ut i USA, som är världens klart största läkemedelsmarknad; däribland storsäljarna Zocord och Pravachol. Det beräknas sammanlagt leda till att försäljningen rasar med svindlande 150 miljarder kronor. Även under 2007 och 2008 kommer ett antal storsäljande läkemedel förlora sina patent.

Samtidigt har läkemedels-

»Läkemedelsbolagen har byggt upp enorma försäljningsorganisationer och satsat mer på att vårda storsäljare och satsa på säkra kort istället för att ta fram nya innovativa mediciner.«

bolagens forskningsavdelningar misslyckats med att forska fram tillräckligt många nya mediciner. I USA har antalet godkända nya mediciner inte varit så litet på 25 år som det är idag. Under 2005 fick till exempel läkemedelsbolagen Pfizer, Johnson & Johnson och Eli Lilly inte en enda medicin godkänd som utvecklats av bolagen själva. För att kompensera det tvingas läkemedelsbolagen köpa och licensiera in lovande läkemedelskandidater eller hela bioteknikbolag. Följden har blivit att pengar pumpats in i bioteknikindustrin, som blomstrat.

Ett talande exempel är Merck, USAs tredje största läkemedelsbolag, som tecknade tio avtal kring samarbete inom forskning och läkemedelsutveckling under 1999. Under 2005 var motsvarande siffra 30. Ett annat aktuellt exempel är Astra Zeneca som under det senaste halvåret köpt bioteknikbolag och licensierat in läkemedelskandidater från biotekniksektorn för närmare 22 miljarder kronor för att stärka den egna, alltför svaga forskningsportföljen. Det senaste köpet av det brittiska bioteknikbolaget Cambridge Antibody Technology landade på närmare 10 miljarder kronor.

– Läkemedelsbranschens

Fakta 1. 10 000 läkemedelskandidater blir ett färdigt läkemedel

- Läkemedelsutveckling omfattar först en upptäcktsfas. Under ett par år vaskas 10 000 kandidater fram som genomgår tester i labbet för att bli 250 som går in i preklinisk fas.
- Preklinisk fas varar 1–2 år och omfattar prövningar på djur. Det resulterar i 5–10 kandidater som går in i klinisk fas (försök på människor).
- I fas I står preparatens biverkningar i fokus. Faktorer som dosering, upptag, utsöndring och säkerhet testas på en mindre grupp friska individer. Här fallerar 20–30 procent av preparaten.
- I fas II provas preparatens effekt på en mindre grupp sjuka. Här fallerar 50–60 procent av alla preparat som provas.
- I fas III, som är den dyraste fasen, provas preparatets effekt på en stor grupp sjuka. Denna fas är också den som tar längst tid. Här fallerar 10–30 procent.
- Sammanlagt tar de kliniska faserna 5–6 år. De resulterar i ett preparat som bolaget sedan ansöker om godkännande för.
- Läkemedelsmyndigheter behöver sedan ett till två år för att avgöra om preparatet ska godkännas. Denna process kan snabbas på, till exempel om det medicinska behovet av preparatet anses som mycket stort.

Källa: Burrill & Co

produktivitet när det gäller att ta fram nya mediciner är oerhört nedslående och den har försämrats under senare år. Ökade krav från regulatoriska myndigheter har bidragit till detta, men läkemedelsbolagen har också satt käppar i hjulet för sig själva genom krångliga beslutsprocesser och tung byråkrati. De har tvingats köpa in preparat från bioteknikindustrin för att kompensera för sina egna tillkortakommanden. Det råder ingen tvekan om att det är bioteknikbolagen som står för den stora



Benjamin Nordin

innovationskraften inom läkemedelsutveckling idag, säger Benjamin Nordin, läkemedelsanalytiker på Kaupthing Bank, och fortsätter:

– Läkemedelsbolagen har byggt upp enorma försäljningsorganisationer och satsat mer på att vårda storsäljare och satsa på säkra kort istället för att ta fram nya innovativa mediciner. Det är istället bioteknikbolagen som nu skördar frukterna av de enorma framsteg som gjorts inom molekylärbiologin under de senaste decennierna.

Det är inte bara i USA som biotekniksektorn blir allt viktigare. I Sverige, som i förhållande till både invånare och bruttonationalprodukt har flest bioteknikbolag i Europa, driver landets bioteknikbolag idag sammanlagt 88 projekt i klinisk utvecklingsfas, vilket är 64 procent av samtliga projekt i klinisk fas som utvecklas av svenska företag. Resterande 36 procent kommer från svensk-brittiska läkemedelsbolaget Astra Zeneca. Biotekniksektorns alltmer dominerande ställning gäller inte bara preparat i klinisk utvecklingsfas. Tidskriften Nature Biotechnology bedömer att av alla lä-

TABELL 1.

År	Antal godkända läkemedel i USA från läkemedelsbolag	Antal godkända läkemedel i USA från bioteknikbolag	Kostnad för forskning och utveckling läkemedelsbolag (miljarder dollar)	Kostnad för forskning och utveckling bioteknikbolag (miljarder dollar)
1998	24	11	27	6
1999	22	8	29	7
2000	22	10	32	10
2001	19	9	40	11
2002	16	8	41	17
2003	16	17	56	12
2004	11	19	61	16
2005	11	17	63	15

kemedelskandidater som befinner sig i upptäcktsfas, alltså innan de prekliniska försöken påbörjats, kommer 40 procent från biotekniksektorn.

Men trots framgångarna förlorar bioteknikindustrin fortfarande pengar. De kostnader som företagen har för forskning överstiger vinsterna från försäljning av godkända preparat. I Sverige är förlusterna betydande. Även i USA, där bioteknikindustrin är betydligt mer mogen och företagen har fått fler preparat godkända, dras sektorn med förluster. Sammanlagt förlorade amerikanska bioteknikbolag 14 miljarder kronor under 2005. Men förlusterna minskar i snabb takt samtidigt som intäkterna ökar. Och den utvecklingen spås fortsätta. Under 2008 räknar konsultfirman Ernst & Young med att amerikanska bioteknikbolag sett över hela sektorn är lönsamma. I Sverige lär vi få vänta ett par år till, men även den svenska industrin har förutsättningar att bli lönsam framöver.

Det blir i så fall första gången som den nu 30-åriga bioteknikindustrin når lönsamhet. De första företagen drog igång i mitten av 1970-talet kring universitet främst på den amerikanska västkusten och i området kring Boston. Grunden utgjordes av molekylärbiologiska forskningsframsteg, som upptäckten av restriktionsenzymer och re-

»Då läkemedelsbolagens preparat kostar så astronomiskt mycket att ta fram har det inte lönat sig att satsa på mindre sjukdomsområden ...«

kombinant DNA. Samtidigt, och på samma platser, som de första bioteknikbolagen grundades lades grunden till persondatorindustrin. Ett talande exempel är att persondator tillverkaren Apple och Genentech, som ofta beskrivs som världens första bioteknikbolag, bildades samma vecka 1976.

Då som nu var det upptäckter vid universiteten som kommersialiserades, och det som kännetecknat många av bioteknikbolagen sedan dess är att de är relativt små jämfört med de globala läkemedelsjättarna, och att de bygger på medicinsk och biologisk forskning från just universitet.

De två kanske mest uppmärksammade bioteknikbolagen internationellt är nämnda Genentech och Amgen, båda från USA. Från starten i liten skala på 1970-talet har de växt till globala koncerner med mångmiljardvinster. Bolagen är idag i nivå med läkemedelsjättarna i termer av försäljning, vinster och antal anställda. Deras historia är fullt jämförbar med till exempel Microsoft, IBM eller Apple. Amgen är av många mest känt för utvecklandet av syntetiskt erythropoietin, medan Genen-

TABELL II. Exempel på kända preparat som utvecklats av bioteknikbolag

Preparat	Bolag	Godkänt år
Neupogen (filgrastim)	Amgen	1991
Epogen (epoetin alfa)	Amgen	1989
Rituxan (rituximab)	Genentech	1997
Remicade (infliximab)	Centocor	1998
Avastin (bevacizumab)	Genentech	2003

tech nyligen skördat framgångar med Avastin, som används vid metastaserad kolorektalcancer och även tros få andra indikationer som bröstcancer. Genentech har även kritiserats hårt för skyhöga priser för bolagets monoklonala antikropp Herceptin som används mot bröstcancer.

Amgen och Genentech är de kanske tydligaste exemplen på hur biotekniksektorn mönat och blivit inflytelserik. Och mycket tyder på att bioteknikbolagens roll kommer fortsätta växa under kommande år.

– Jag tror att vi står inför ett paradigmskifte för läkemedelsindustrin. Läkemedelsbolagens produktivitet att ta fram nya mediciner är så låg att de kanske ska fokusera på det de gör bäst, nämligen att bedriva sena kliniska studier, ansöka om godkännande av mediciner och sedan marknadsföra och sälja preparaten när de godkänts. Själva upptäckten av nya preparat och de tidiga kliniska prövningarna gör kreativa snabbfotade bioteknikbolag bättre, säger Benjamin Nordin.

Att bioteknikbolagens växande roll skulle innebära några risker tror inte Maria Arfwedson, enhetschef för farmaci och bioteknologi på Läkemedelsverket:

– Nej, jag kan inte se att det skulle innebära några risker att fler och fler preparat forskas fram av bioteknikbolag. Generellt sett är det givetvis bra om det kan skapas mer nya läkemedel till lägre kost-

nader, säger Maria Arfwedson.

De eskalerande kostnaderna för läkemedelsutveckling har bidragit till att läkemedelsbolagen satsat på sjukdomsområden där försäljningspotentialen är hög, som fetma, diabetes, cancer och hjärt-kärlsjukdom. Många hävdar att biotekniksektorn kommer att skapa preparat för sjukdomsområden som läkemedelsbolagen inte satsar på då den kommersiella potentialen är för låg.

– Det kan man absolut tänka sig. Då läkemedelsbolagens preparat kostar så astronomiskt mycket att ta fram har det inte lönat sig att satsa på mindre sjukdomsområden, och bioteknikbolagen är bevisligen effektivare att få fram nya preparat per forskningskrona. Lägre utvecklingskostnader gör att även preparat som används av färre patienter kan bli lönsamma, säger Benjamin Nordin.

Per-Erik Sandlund vid Sweden Bio intar en mer försiktig ställning.

– Det är för tidigt att säga om bioteknikbolagens ökande roll kommer att leda till att vi får fler preparat mot tidigare negligerade sjukdomsområden. Sammantaget tror jag dock patienterna blir vinnare. Vi får fler mediciner som utvecklas till lägre kostnader, säger Per-Erik Sandlund.

Anders Hansen
frilansjournalist



Maria Arfwedson

Fakta 2. Monoklonala antikroppar på frammarsch

Ett av de absolut mest heta forskningsfälten inom bioteknik- och läkemedelssektorn just nu är monoklonala antikroppar (mab). I en uppmärksammat artikel i Nature beskrevs 1975 för första gången hur dessa utvecklas. Ett Nobelpris följde 1984, och den första godkända monoklonala antikroppsbehandlingen godkändes för försäljning 1986. Men efter ett par misslyckanden kom förväntningarna på skam. Efter att ha betraktats som ett ständigt forskningsfält under stora delar av 1990-talet har intresset för området exploderat igen under senare år. Idag finns det 18 mab-terapi som godkänts i USA. Dessa säljer för närmare 100 miljarder kronor i USA. Ytterligare 28 befinner sig i fas III.

Bioteknikbolag verksamma inom antikroppsområdet har blivit högvilt för läkemedelsbolagen. Preparat har licensierats in från biotekniksektorn, och bioteknikbolag som forskar inom fältet har skjutit i höjden på börsen. Nyligen meddelades att Astra Zeneca köpt brittiska antikroppsbolaget Cambridge Antibody Technology (CAT).

NYA LÄKEMEDEL

Läs mer i nästa nummer av Läkartidningen.