



## Vem ska bära läkekonstens bördor?

Bildmontage: Jan Emzén

Förändringens vindar blåser genom den globala läkemedelsindustrin. Värdefulla patent på storsäljande läkemedel har nyligen gått ut och nya patentutgångar tornar upp sig som mörka moln på himlen. När detta kombineras med allt tuffare läkemedelskrav, ökad konkurrens och fortsatt prispress sätts branschens jättar på hårda prov.

Patentutgångarna slår hårt mot industrins största bolag. Minskande vinstmarginaler gör det svårare att bekosta utveckling av nya preparat. Flera har redan drabbats av mångmiljardförluster när driftiga uppstickare börjat producera lagliga kopior av deras storsäljare. Samtidigt fortsätter prispressen genom allt hårdare krav på besparingar inom sjukvårdssektorn.

Tre av fyra läkemedelsbolag anser sig vara mitt uppe i en strategisk kris och försöker lösa problemen genom allt från minskning av personal till försäljning av fabriker eller satsningar på nya produktområden. Några har flyttat sin forskning och utveckling till lågkostnads- och tillväxtländer eller till välrenommerade institutioner som Cambridge, Oxford och Harvard. Ändå har omsättningen fortsatt att minska för de flesta aktörerna i branschen – de få som ökat sin omsättning har i första hand gjort det genom uppköp och fusioner. Vart är utvecklingen på väg och hur skapas en gynnsam grogrund för forskning och företag i den miljö som nu växer fram?

### Utveckling med förhinder

För tio år sedan arbetade de globala läkemedelsföretagen i vertikala organisationsmodeller där det krävdes mycket stora investeringar för att utveckla nya läkemedel. Det fanns inget större motstånd mot höga utvecklingskostnader, eftersom det fanns en potential för god avkastning genom framtida "blockbusters", det vill säga läkemedel som omsätter mer än en miljard US-dollar per år.

Numera är det ytterst svårt att bedriva den här typen av utvecklingsarbete; undersökningar visar att endast en av sex substanser från de 50 största läkemedelsbolagen blir godkända efter genomförda kliniska prövningar. Förutom att allt fler länder satsar på ökad prisreglering, tvångsförskrivning av generiska läkemedelskopior och takpriser efter att patenten löpt ut, har det införts krav som gör proceduren för godkännande av nya läkemedel mycket komplicerad.

Det tar upp till tolv år att utveckla ett nytt läkemedel. Innan de kliniska prövningarna genomförs måste man normalt gå igenom ett antal prekliniska faser, då man



identifierar och validerar en måltavla som är relevant för en viss sjukdom. Därefter identifierar man en substans som kan fungera mot sjukdomen och renodlar substansen genom att förbättra de positiva egenskaperna. Dessa faser följs av ytterligare prekliniska faser, där man letar i substansbibliotek, gör automatiserade tester, ökar specificitet och affinitet samt utför myndighetsbevakade försök på djur. Slutligen måste en ansökan om prövning på människa göras hos berörda myndigheter. Först när denna ansökan har godkänts kan en mångårig process med kliniska prövningar inledas, det vill säga med tester på frivilliga patienter (Fas 1), studier på små och stora patientgrupper (Fas 2) samt ytterligare studier på mycket stora patientgrupper (Fas 3). Om allt faller väl ut efter denna långa prövningsperiod, kan en ansökan om godkännande för allmänt bruk göras. Det är dock långt ifrån säkert att ett läkemedel klarar sig hela vägen till ett godkännande; av de 10–15 preparat som blir föremål för Fas 1-studier är det vanligtvis bara en produkt som överlever. Dessutom är godkännandet oftast villkorat av krav på fortsatta studier på än större patientgrupper (Fas 4). När produkten slutligen kommer ut på marknaden återstår vanligtvis 8–15 år av patenttiden, det vill säga innan generika kan börja produceras och konkurrera med originalpreparatet.

### Patentstup och forskningsflykt

Genom patentutgångarna väntas industrin gå miste om över hundra miljarder US-dollar i uteblivna vinster globalt – ett vinstras som är så stort och omfattande att det fått den illustrativa benämningen ”the patent cliff”. Faktum är att många läkemedelsbolag redan har fått sin beskärda del av denna beska medicin. År 2011 gick exempelvis patentet ut på Pfizers blodfettsänkande Lipitor och året därpå gick Novartis blodtryckssänkande Diovan samma öde till mötes. Även Astra Zeneca har förlorat en rad viktiga patent, exempelvis på Nexium – uppföljaren till den rekordsäljande magsårsmedicinen Losec – samt på astmamedicinerna Symbicort och Pulmicort. Under 2016 faller dessutom patentet på kolesterolsänkaren Crestor, ett av AstraZenecas snabbast växande läkemedel.

De dramatiska förändringarna inom branschen har fört med sig en intensiv kostnadsjakt och nya strategier med uppköp, sammanslagningar och nya former av samarbeten. I Sverige har förändringarna varit särskilt påtagliga med omfattande nedskärningar och uppsägningar, till exempel AstraZenecas nedlagda forskning i Lund och Södertälje. Händelser som inte bara resulterat i tusentals förlorade jobb utan också visat sig vara symtom på en långvarig trend med forskningsflykt och utförsäljning av viktiga svenska tillgångar.

I boken ”När Sverige sålde Nobelprisindustrin” visar



Hur ska Sverige få stopp på det ökande utflödet av värdefull know-how?

författaren Torun Nilsson hur Sveriges stolta tradition som forskningsland och födelseplats för banbrytande uppfinningar brutits efter alla utförsäljningar och fusioner med utländska företag. Visserligen har många nya mindre bioteknikföretag kommit fram, men de kunde mycket väl ha existerat vid sidan av de stora bolagen och skulle i så fall ha bidragit till en ökad sysselsättning inom branschen som helhet. Enligt en rapport från ideella Öresundsinstitutet minskade sysselsättningen i den svenska läkemedelsindustrin med 49 procent under åren 2000–2013.

### Kopior på levande celler

Eftersom biologiska läkemedel baseras på levande celler är de betydligt mer komplexa än kemiska preparat och därmed svårare att kopiera. Trots detta är produktionen av kopior på biologiska läkemedel, så kallade biosimilarer, redan i full gång. Dessa har nu också blivit ett reellt hot för företag som Amgen, Takeda, Roche, Bristol-Myers Squibb, Merck Serono och Biogen, eftersom viktiga patent på några av deras biologiska preparat går ut under 2015. Det är dock inte lika lätt för generikatillverkarna att slå sig in i denna bransch, eftersom det råder oklarhet kring hur biosimilarerna ska förskrivas. Det finns också en del frågetecken kring biosimilarernas konkurrenskraft. De brukar nämligen inte bli mer än 5–25 procent billigare än sina förläggare, vilket kan jämföras med 70–80 procents skillnad mellan kemiska original och deras generika.

### Strategier för överlevnad

Krisen har tvingat läkemedelsjättarna att tänka i nya banor och utveckla olika strategier för att möta utvecklingen. Under perioden 2000–2007 tecknades mer än 200 förlikningsavtal mellan original- och generikaföretag inom EU. Ungefär hälften av dessa innebar begränsningar för generikaföretagen och många resulterade i betalning till originalföretagen, antingen genom direktbetalning, licensiering, distributörsavtal eller sidoavtal. Vissa originalföretag gick ett steg längre och köpte upp generikaföretag för att diversifiera sin riskstruktur. Andra försökte hindra sina konkurrenter genom att lämna in avdelade patentansökningar för att förlänga granskningsperioden och öka osäkerheten kring skyddets omfattning.

En annan populär strategi var att lansera andra generationens läkemedel – det vill säga en förbättrad version av originalpreparatet – strax efter originalets patentutgång,

År 6-12



Försäljning med ensamrätt

År 20



Patentutgång / Generika

År 25

Eventuell förlängning av patent

eller så sökte man patent på nya beredningsformer eller nya medicinska indikationer som överlappade konkurrenternas patent.

Många originalföretag samarbetar med universitetsforskare, inkubatorer och mindre företag. Enligt Morgan Stanley är framgången med läkemedelsutveckling vid den här typen av samarbeten två till tre gånger större än om arbetet görs på traditionellt vis "in-house". Aktuell forskning visar dock att renodlade uppköp av mindre bioteknikföretag inte alltid är problemfria. Exempelvis kan mötet mellan olika företagskulturer, svårigheter vid kunskapsöverföring och liknande göra att väntade synergieffekter uteblir.

– För att undvika svårlösta tvister om patent och andra immateriella rättigheter är det viktigt med väl genomarbetade avtal, säger Jonas Gulliksson, Senior Partner på Advokatbyrån Gulliksson med lång erfarenhet av immaterialrättsfrågor inom läkemedelsindustrin.

– I vissa länder, som USA, Danmark, Finland och Norge, använder man sig av system där universiteten gör anspråk på delägarskap i uppfinningar som görs av universitetsanställda. Tyvärr har endast några få universitet, till exempel University of Columbia och Stanford, lyckats väl med denna modell och då endast med några få projekt. En bidragande faktor kan vara att universitetsanställda inte är tillräckligt skickliga på att förhandla licens- och teknologiöverföringsavtal.

– Det svenska systemet, där universitetsanställda uppfinnare i princip äger sina uppfinningar genom det så kallade lärarundantaget fungerar bättre, eftersom det ger starkare incitament för kreativitet och förhindrar onödig inblandning från universitetsbyråkratin. Dessutom ökar det flexibiliteten i gränssnittet mellan läkemedelsindustrin och forskningsgrupperna.

### Nya spelregler för tillväxt

Enligt en undersökning av tyska Roland Berger Strategy Consultants saknas det förutsättningar för tillväxt i Europa, USA och Japan under de närmaste åren. Det beror framför allt på att det inte finns tillräckligt med nya patentskyddade läkemedel att introducera på dessa marknader. Ett avgörande hinder för tillväxten är de skenande kostnaderna för utveckling av nya läkemedel. Enligt Tufts University Centre for Study of Drug Development ökade snittkostnaden för ett läkemedel med hela 145 procent under perioden 2000–2013. Hur ska Sverige lyckas bevara forskning och värdeskapande företag i en situation som denna; vad måste göras för att garantera en fortsatt tillgång till effektiva och säkra läkemedel?

– Kraven på att läkemedel ska vara säkra kommer sannolikt att vara fortsatt mycket höga. Det kommer snarare att införas krav på utökade prövningar till följd av allmänhetens rädsla för nyheter som stamcells forskning

Högre krav och ökande risker sätter utvecklingen av nya läkemedel på hårda prov.



Photo: StockPhoto

och genmanipulation, säger Jonas Gulliksson. Om det inte utvecklas nya metoder som väsentligt förkortar de kliniska prövningarna finns det inget som tyder på att kostnaderna kommer att minska.

– Lösningen måste därför ligga i effektiviseringar på olika plan, exempelvis genom att samhället tillhandahåller bättre, snabbare och billigare förfaranden för godkännande av läkemedel. Det krävs också nya forsknings- och utvecklingsmodeller, där samarbetet mellan storbolag och fristående innovatörer, forskargrupper och inkubatorer inleds mycket tidigare än i dag.

Det har visat sig att småföretag där innovatörer och forskare är delägare är mycket mer kostnadseffektiva än storbolagens interna grupper och avdelningar. En ny trend är därför att samarbetet påbörjas redan i den prekliniska fasen och att en utvärdering görs efter "proof of concept".

– Bedöms projektet ha marknadspotential går storbolaget in med fulla segel – i annat fall hoppar man av och låter innovatörerna behålla projektet. Härigenom minskar både kostnaderna och risken för storbolagen som tidigare körde flera parallella pipelines från ax till limpa i förlitan på sin egen förträfflighet. Denna nya arbetsmodell kräver dock helt andra typer av licensierings- och samarbetsavtal.

– Det är också viktigt att företag som investerar i nya projekt får ett tillförlitligt patentskydd som ger möjlighet att göra vinst med stöd av den tidsbegränsade ensamrätten. Det finns dock ingen anledning att förlänga patentskyddet, eftersom det är viktigt att nya medicinska upptäckter kan utnyttjas av andra inom en rimlig tid. Generikaföretagen spelar här en viktig roll, eftersom de bidrar till en betydande sänkning av läkemedelskostnaderna.

Ett recept för framgång i dagens läkemedelsbranch är således att tänka i olika dimensioner med olika strategier för olika produkter och marknader. Samtidigt utgör naturligtvis ägarnas intressen en viktig bricka i spelet. I den komplexa värld som nu tar form räcker det inte med riskvilligt kapital och en fullfjädrad organisation. Det behövs också uthålliga ägare med långsiktiga affärs mål och, framför allt, en lagstiftning och kompensationsmodeller som gör att Sverige kan återta sin position som ett attraktivt land för läkemedelsforskning och -utveckling.



## Pacta sunt servanda

En av hörnstenarna i vårt moderna samhälle är den rättsordning som gör att vi medborgare kan bedriva handel på ett tryggt och tillförlitligt sätt. Näringsfrihet och frihandel med stabila system för avtal och ägande, som begränsas av en sträng konkurrens- och konsumenträtt, har spelat en avgörande roll i vår utveckling mot ökat välbefinnande. Naturligtvis är det också helt avgörande att affärsvärlden följer den grundläggande principen "pacta sunt servanda" – "avtal skola hållas".

Dessvärre har det blivit svårt för lagstiftarna att hänga med i svängarna och anpassa det civilrättsliga regelverket med hänsyn till de dynamiska tekniska och ekonomiska förändringar som nu sker. På några områden har detta blivit särskilt kritiskt, till exempel vid upphandling av datasystem och programmeringsjänster. Då detta brukar vara en väldigt tidskrävande process har branschen utarbetat standardavtal med successiva kontrollpunkter och möjligheter för leverantörer att vidta åtgärder utan att avtalet behöver upphöra med åtföljande skadeståndsprocess. Liknande problem uppstår vid avtal om läkemedelsutveckling och -licensiering – en process som oftast är så utdragen och komplicerad att man måste koppla in såväl industriell som galenisk, medicinsk och juridisk expertis.

Även vid företagsöverlåtelser har lagstiftningen halkat efter. Dessa avtal omfattar i allmänhet en blandning av olika tillgångar och mängder av olika rättigheter och förpliktelser, exempelvis immaterialrättigheter och ingångna licensavtal som kan ha stor betydelse för värderingen av företagen. I dessa lägen är det framför allt köplagen som ska tillämpas, men den är inte tillräcklig för att hantera avtal med en så stor blandning av rättigheter och skyldigheter. Det har därför utvecklats alternativa system för att säkerställa omsättningen. Exempelvis kan parterna avtala om att tvister ska avgöras genom skiljedom, det vill säga utanför allmän domstol och av skiljemän som har utsetts av de tvistande parterna. Förfarandet sker då endast i en instans och domarna är dessutom internationellt verkställbara genom New York-konventionen. Ett annat alternativ är att använda sig av så kallad due diligence. Detta innebär att parterna på förhand enas om vilken juridisk, finansiell och immaterialrättslig information köparen ska få ta del av och hur den ska förmedlas. Köparen kan därefter inte reklamera eller processa om sådant som han eller hon har fått kännedom om. Due diligence kan också användas vid internationella affärer med till exempel England och USA, där mycket av rättsutvecklingen sker genom domstolspraxis.

Med dessa brister inom det civilrättsliga området återstår många års arbete för att utveckla lagstiftningen så att den fungerar optimalt. Hur det än blir, kan vi dock räkna med att de flesta av marknadens aktörer kommer att fortsätta sitt sökande efter lösningar som underlättar etableringar, investeringar och transaktioner – självfallet med fortsatt utgångspunkt i "pacta sunt servanda".



## Exklusivt

Exklusivt är ett nyhetsbrev från Ström & Gulliksson och Advokatbyrå Gulliksson som har givits ut regelbundet sedan 1992. Syftet är att sprida kunskap om och öka intresset för immateriella rättigheter samt att fånga upp och belysa olika trender och frågeställningar. Beställ gärna en kostnadsfri prenumeration till dig själv eller någon av dina kolleger genom att sända ett meddelande till [exklusivt@gulliksson.se](mailto:exklusivt@gulliksson.se)

### Redaktion:

Redaktör/text: Jessika Nord

AD/foto/original: Jan Emzén

Ansvarig utgivare: Jonas Gulliksson

### Konstverk framsida:

Bjørn Bjørnholt

### Tryckeri:

Tryckfolket, Malmö

### Kontakt:

Exklusivt

c/o Advokatbyrå Gulliksson

P O Box 4171

SE-203 13 Malmö

Sweden

Fax +46 40 23 17 65

E-post [exklusivt@gulliksson.se](mailto:exklusivt@gulliksson.se)

## Ström & Gulliksson

intellectual property consulting

Malmö +46 40 757 45

Göteborg +46 31 51 74 00

Helsingborg +46 42 21 80 08

Lund +46 46 19 05 00

Stockholm +46 8 24 05 10

[www.sg.se](http://www.sg.se)

## GULLIKSSON

Malmö +46 40 664 44 00

Göteborg +46 31 23 42 00

Helsingborg +46 42 19 84 60

Lund +46 46 19 05 20

Stockholm +46 8 24 93 00

[www.gulliksson.se](http://www.gulliksson.se)