



Nye lægemidler for sundhed og vækst

Lægemiddelindustrien er et af Danmarks helt store styrkeområder, og bidrager betydeligt med værdi og vækst til det danske samfund. Et medicinsk og bioteknologisk innovationslokomotiv trækker i dag milliarder af kroner samt tusindvis af beskæftigede til det danske samfund igennem succesfuld nyskabelse og kreativitet. Lægemiddelindustriens bidrag til det danske samfund er skabt via massive investeringer i forskning og udvikling. Det er sådanne investeringer, som er selve grundlaget for netop den livsnerve, som Danmark skal leve af i en globaliseret fremtid - innovation, viden og vækst.

Udfordringer for den sundhedsvidenskabelige forskning

Men globaliseringen og en fortsat voksende konkurrence betyder også, at Danmark har en stor udfordring i at bibeholde og forbedre sin status som et "laboratorium" for både grundforskning og klinisk sundhedsforskning. Konkurrencen er hård - ikke mindst fra USA, som har overtaget Europas tidligere førertrøje indenfor lægemiddelforskningen. Bedre forhold på forskningsområdet betyder, at USA har taget førerskabet fra den europæiske lægemiddelindustri. Men også i lande som Kina og Indien er udviklingen indenfor lægemiddelområdet vokset eksplosivt, og disse lande forventes at få en vigtig position i de kommende år.

Det har skabt betydelige udfordringer for den sundhedsvidenskabelige forskning i Danmark. Den private forskning stagnerer, og den fremtidige vækst i lægemiddelindustriens forskningsinvesteringer placeres i stigende grad i udlandet. Samtidig mangler der en klar ansvarsfordeling for koordineringen af den sundhedsvidenskabelige forskning, og der mangler en tilstrækkelig offentlig prioritering af den kliniske forskning.

Med andre ord kan de private lægemiddelvirksomheder ikke løfte udfordringen alene. Sundhedsvidenskabelige resultater skabes netop igennem samspillet mellem den offentlige og private forskning. En forudsætning for, at lægemiddelvirksomhederne kan skabe nye behandlingsformer er, at den fornødne grundviden skabes.

Lægemidler er et stort potentiale for Danmark

Danmark skal koncentrere sig om de eksisterende forskningsområder, hvor vi allerede har en global styrkeposition. Danmark er et lille land, og vi er ikke i stand til at være på førstepladsen indenfor alle områder. Derfor må vi prioritere ressourcer indenfor styrkeområder, hvor vi har et potentiale for en fortsat succes. Danmark har potentialet til at



blive et internationalt udstillingsvindue og foregangsland på sundhedsområdet, hvis vi blot forstår at udnytte det.

Men fremtidig succes på sundhedsområdet kommer ikke af sig selv. Det forudsætter, at Danmark også griber muligheden. Kan lægemiddelindustrien, biotekindustrien, beslutningstagerne, hospitalerne og universiteterne samarbejde med henblik på at tage de fremtidige udfordringer op indenfor sundhedsforskningen, vil en positiv spiral begynde. Det vil bidrage til mere viden, vækst og nye arbejdspladser i det danske samfund. Der er derfor brug for en klar prioritering og fokusering af den sundhedsvidenskabelige forskning.

National forskningsstrategi

Der er behov for, at Danmark formulerer en national forskningsstrategi på det sundhedsvidenskabelige område. Det skal være en strategi, der tager afsæt i globaliseringen – og som identificerer og fokuserer på de styrker, som Danmark har. Samtidig skal strategien indeholde fælles mål for konkrete initiativer samt at det offentlige bør afsætte de nødvendige investeringer til den sundhedsvidenskabelige forskning. Der er fx behov for at øge midlerne til klinisk forskning, til strategisk forskning og til regionernes forskningsbudgetter.

Styrket offentligt/ privat samarbejde

Hvis Danmark fortsat skal bevare sin stilling som et attraktivt land, hvor det private erhvervsliv ønsker at placere sine forskningsaktiviteter, må vi udvikle den offentlige og private sektors evne til at samarbejde. Konkret er der behov for at udvikle samarbejdet med universiteterne, så det sker fremadrettet og danner basis for partnerskaber med industrien samt at der bør indføres et forskningstaxameter, som belønner universiteterne for at indgå i konkrete forskningssamarbejder med erhvervslivet. Endeligt bør der gennemføres en strategisk satsning mellem Danish Pharma Consortium, regeringen og lægemiddelindustrien efter eksempelvis Hollandsk forbillede. I Holland er industri, universiteter og regering gået sammen om at investere 60 millioner Euro om året i det såkaldte Top Institute Pharma.

Investeringer i stærke sundhedsvidenskabelige forskningsmiljøer

Der er behov for, at Danmark prioriterer investeringer i de sundhedsvidenskabelige forskningsmiljøer, hvor vi i forvejen står stærkt. Danmark har bl.a. en stærk position på forskning indenfor diabetes, centralnervesystemet, cancer og ernæring/fedme. Tildeling af midler bør herunder ske på baggrund af en kvalitetsvurdering. Forskningsmidler bør udbydes i konkurrence mellem universiteterne, og universiteternes strategiske prioritering skal understøttes. Samtidig bør nationale og internationale konsortiedannelser støttes – eksempelvis Danish Pharma Konsortium.

Styrkelse af den kliniske forskning

Danmark har i mange år været et internationalt kendt respekteret land med et meget højt klinisk forskningsniveau. Dette skyldes, at betingelserne for den kliniske forskning traditionelt set har været gode i Danmark. Desværre har Danmark svært ved at fastholde omfanget, og antallet af kliniske forsøg er de seneste år begyndt at falde. Danmark



er ganske enkelt ikke så attraktivt et land at placere sine kliniske forskningsaktiviteter i længere.

Formålet med klinisk forskning er at få undersøgt og dokumenteret effekten af nye behandlinger. Skal nye behandlinger introduceres på højeste internationale niveau, forudsætter det fokus på klinisk forskning. Uden klinisk forskning – ingen behandlingsfremskridt.

Derfor er der behov for en aktiv klinisk forskningsstrategi med konkrete nationale og regionale mål for den kliniske forskningsindsats. Samtidig skal strategien sikre et højt prioriteret samarbejde mellem private leverandører og det offentlige sundhedsvæsen, hvor begge parter skal være villige til at investere i den kliniske forskning.



Sådan udvikles lægemidler

Lægemidler udgør i dag en helt nødvendig del af sundhedsvæsenets indsats for at forebygge og behandle sygdomme. Fra tidligere at være omgivet af en vis distancering og lukkethed er lægemiddelforskningen i dag præget af åbenhed og debat, og befolkningens interesse for ny medicinsk behandling er tilsvarende steget.

Det er et lovkrav, at al ny medicin testes grundigt på mennesker, inden den kommer på markedet. Gennemførelsen af forsøg på mennesker – også kaldet kliniske forsøg – er underlagt meget omfattende sikkerhedsbestemmelser.

Forsøg på mennesker er de sidste forsøg, forskerne gennemfører, inden der bliver søgt om godkendelse til at sælge lægemidlet. Før det er der gået mange år, hvor forskerne gennem forsøg i laboratoriet og forsøg på dyr har afprøvet og udviklet lægemidlet.

Det er tidskrævende og dyrt at udvikle lægemidler. Det tager op til 15 år, fra de første opdagelser gøres i laboratoriet, til lægemidlet bliver godkendt til salg, og det med et gennemsnitligt budget på cirka 6 milliarder kroner. Samtidig vurderes det, at ud af 10.000 nye kemiske forbindelser, der i laboratoriet er potentielle lægemiddelkandidater, vil kun 10 nå frem til at kunne afprøves på mennesker, og blot en enkelt vil nå frem som færdigt, godkendt lægemiddel til patientbehandling.

Opdagelsen af et nyt lægemiddel kan ske på flere måder. Tilfældige opdagelser, som vi kender det fra den medicinske historie, er i dag mere og mere afløst af målrettet, systematisk forskning, hvor indsamling af viden og information foregår fra mange forskellige fagområder og i tæt samarbejde mellem højt kvalificerede medarbejdere. I dag foregår det ofte som et samarbejde mellem etablerede lægemiddelvirksomheder og biotekfirmaer.

Forsøg med dyr - prækliniske forsøg

I de første laboratorieundersøgelser af et nyudviklet stof anvender forskerne en række farmakologiske screeningsmodeller (dvs. undersøgelser om lægemidlets beskaffenhed og virkning), hvor forskerne så tidligt som muligt kan frasortere ikke-egnede lægemiddelkandidater.

Efter gennemførelsen af screeningsundersøgelserne skal stoffet afprøves ved prækliniske forsøg, dvs. forsøg med dyr. Det er nødvendigt for at sikre, at stoffet har den ønskede virkning og er tilstrækkeligt sikkert, før det gives til mennesker.

Forsøg med mennesker – kliniske forsøg

Når de prækliniske undersøgelser er kortlagt, kan forskerne påbegynde kliniske forsøg, som er forsøg med mennesker. Der findes ingen dyrearter, der påvirkes af lægemidler på nøjagtigt samme måde som mennesker. Derfor kan selv ikke de mest omhyggelige dyreforsøg med sikkerhed forudsige lægemidlets virkning og bivirkninger i mennesker. Kliniske forsøg er derfor nødvendige.

I de kliniske forsøg undersøges blandt andet, hvordan et menneske optager og udskiller et lægemiddel, og om det nye lægemiddel virker bedre eller har færre bivirkninger end eksisterende behandling. Kun gennem kliniske forsøg opnås videnskabelig dokumentation for nye behandlingsmetoders effekt og sikkerhed.

Fra molekyle til lægemiddel

**Lif temamøde for Folketingets udvalg
Onsdag den 27. februar, 2008, kl. 10.00-12.00**



- partnerskab
for sundhed

Program "Fra molekyle til lægemiddel"

- Kl. 10.00 - 10.10** **Hvorfor sundhedsforskning**
v. Ida Sofie Jensen, adm.direktør, Lif
- Kl. 10.10 - 10.30** **Opdagelse og udvikling af nye lægemidler**
v. Peter Høngaard Andersen, Vice President, Head of Research, H. Lundbeck A/S
- Kl. 10.30 - 10.50** **Fra den røde fluesvamp til opdagelsen af Gaboxadol**
v. Poul Krogsgaard Larsen, Professor på Det Farmaceutiske Fakultet, Formand for Carlsbergfondet
- Kl. 10.50 - 11.10** **Gaboxadol - et stof med mange terapeutiske muligheder**
v. Bjarke Ebert, Senior Principal Scientist, H. Lundbeck A/S
- Kl. 11.10 - 11.20** **Pause**
- Kl. 11.20 - 11.40** **Hvorfor og hvordan laver man kliniske forsøg på mennesker?**
v. Birte Glenthøj, Professor i psykofarmakologi og neuropsykiatri ved Københavns Universitet
- Kl. 11.40 - 12.00** **Spørgsmål og afslutning**



- partnerskab
for sundhed

Hvorfor sundhedsforskning

Ved Ida Sofie Jensen, adm. direktør, Lif



- partnerskab
for sundhed

Lægemiddelindustriforeningen

- Medlemmerne er virksomheder, der forsker, producerer eller sælger lægemidler
- Medlemmerne står for ca. 70 procent af omsætningen på det danske lægemiddelmarked (kr.)
- Lægemidler er den største enkelte eksportvare for Danmark, og udgør næsten 40 mia. kr. om året
- Ca. 17.000 mennesker er ansat i Lægemiddelindustrien
- Forskning i Danmark for ca. 7,2 mia. kroner
- 38 medlemmer

Forskning i sundhed

- **Forskning er en forudsætning for sundhed i verdensklasse**
- **Forskning er grundlaget for**
 - Behandlingsfremskridt
 - Uddannelse af sundhedspersonale
 - Hjemtagning af viden fra udlandet
 - Samfundets vækst, beskæftigelse og eksport
- **Dansk sundhedsforskning er en styrkeposition**
 - Vi er blandt de bedste, internationalt målt på publikationer pr. mio. indbyggere og citationer
- **Sundhedsvidenskab er Danmarks største forskningsområde**
 - Lægemiddelindustrien står for 70% af den samlede sundhedsvidenskabelige forskning i Danmark
 - Lægemiddelindustrien forskede for 7,2 mia. kr.

Udfordringer for den sundhedsvidenskabelige forskning i Danmark

- **Forskningen presses af produktionskrav og ensidigt fokus på ventelister og -tider**
 - det gør vores sundhedsvæsen stadig mindre udviklingsorienteret
- **Danmark er det nordiske land**
 - der har haft den svageste vækst i investeringerne i sundhedsvidenskab
 - hvor det offentlige finansierer den mindste andel af den offentlige forskning
- **Lægemiddelindustrien forsker mere og mere, men...**
 - forskningsinvesteringerne placeres i stigende grad i udlandet
 - vi ser store offentlige/private fællessatsninger i andre lande og i EU, men ikke i Danmark
 - stor politisk fokus på, at det offentlige kommer op på 1% af BNP, men ikke på, hvordan de nye midler kan trække flere private forskningsinvesteringer med
- **Uklart ansvar for koordinationen af sundhedsforskningen**
 - Ansvaret er delt på flere ministerier, på regioner, kommuner, hospitaler, universiteter, forskningsråd m.v.
- **Utilstrækkelig offentlig prioritering af klinisk forskning**
 - Der stilles flere og flere politiske krav om, hvad den kliniske forskning skal beskæftige sig med uden at der følger flere midler med



Hvad kender tegner sundhedsvidenskabelig forskning i Danmark

- **Dansk sundhedsvidenskabelig forskning er meget komplekst bygget op!**
- Der er mange forskellige finansieringskilder (staten, regioner, kommuner, virksomheder, private fonde, EU-midler og udenlandske virksomheder)
- Der er forskellige ejere af de forskningsudførende miljøer (universiteter, hospitaler og industri)
- Der er delt ansvar for uddannelse, karriereveje og ledelse
- Der er et uklart ansvar for prioriteringer af indsatsområderne i sundhedsvidenskabelige forskning

Kompleksitet kræver koordination

- **Et komplekst system kan være godt nok, men det fordrer koordination**
- **Koordinationen mangler i dag**
- **Lif efterlyser en national strategi for den sundhedsvidenskabelige forskning**
- **En forskningsstrategi er et nødvendigt element i en enhver sundhedspolitik, der har ambitioner om et sundhedsvæsen i verdensklasse**



- partnerskab
for sundhed

National strategi for sundhedsvidenskabelig forskning

- 1. Klare mål for den sundhedsvidenskabelige forskning**
- 2. Udfordringer der skal tackles, for at målene kan nås**
- 3. Initiativer målrettet de forskellige udfordringer fx:**
 - Etablering af nødvendige koordinerende og prioriterende fora og organer på tværs af ministerier, regioner, universiteter og hospitaler
 - Attraktive og velfungerende karriereveje for forskende læger
- 4. Flere midler til programmet for klinisk forskning under Det Strategiske Forskningsråd**
- 5. Flere midler til forskning skal afsættes i regionernes økonomiaftale med staten**
- 6. Øremærkede offentlige midler til medfinansiering af fælles offentlige/private forskningsinitiativer**
- 7. Øgede offentlige investeringer i sundhedsforskning via basismidler til universiteterne og konkurrencemidler via forskningsrådene**

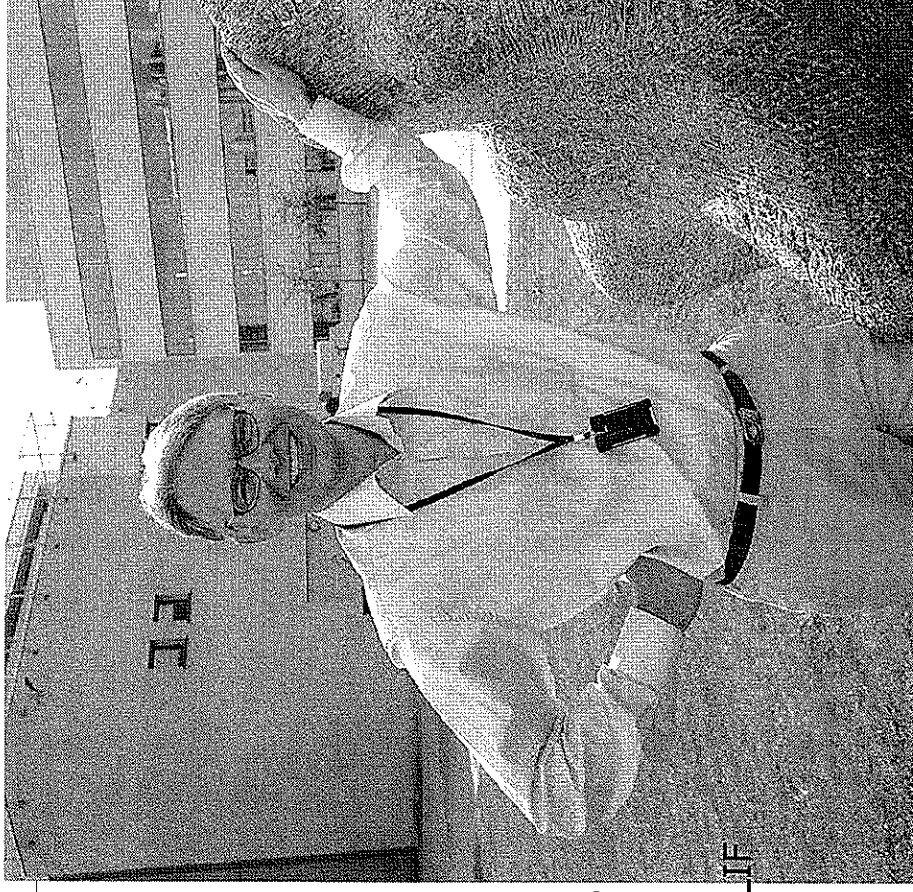
Peter Høngaard Andersen
Vice President of Research, H. Lundbeck A/S

Born 1956

1983: Cand. Scient. University of Copenhagen
1994: Dr. Med. University of Copenhagen

1980: Research Associate, Univ. Copenhagen
1984: Senior Scientist, Novo Nordisk
1987: Department Head, Novo Nordisk
1989: Visiting professor, Duke Univ., USA
1990: Department Head, Novo Nordisk
1993: Senior Principal Investigator, Novo Nordisk
1997: CEO Acadia Pharmaceuticals DK
1998: Project Director, Novo Nordisk
1999: Director, Biological Research, Lundbeck
2004: Vice President, Research, Lundbeck DK & US

Chairman of the Board, BRIC Copenhagen
Vice Chairman of the Research Political committee, LIF
Member of the Board of Directors, MVA
Member of the Research Directors Group, Efpia
Member of the Board, Pharmaorigin





The Pharmaceutical value chain:

Future challenges

Peter Høngaard Andersen

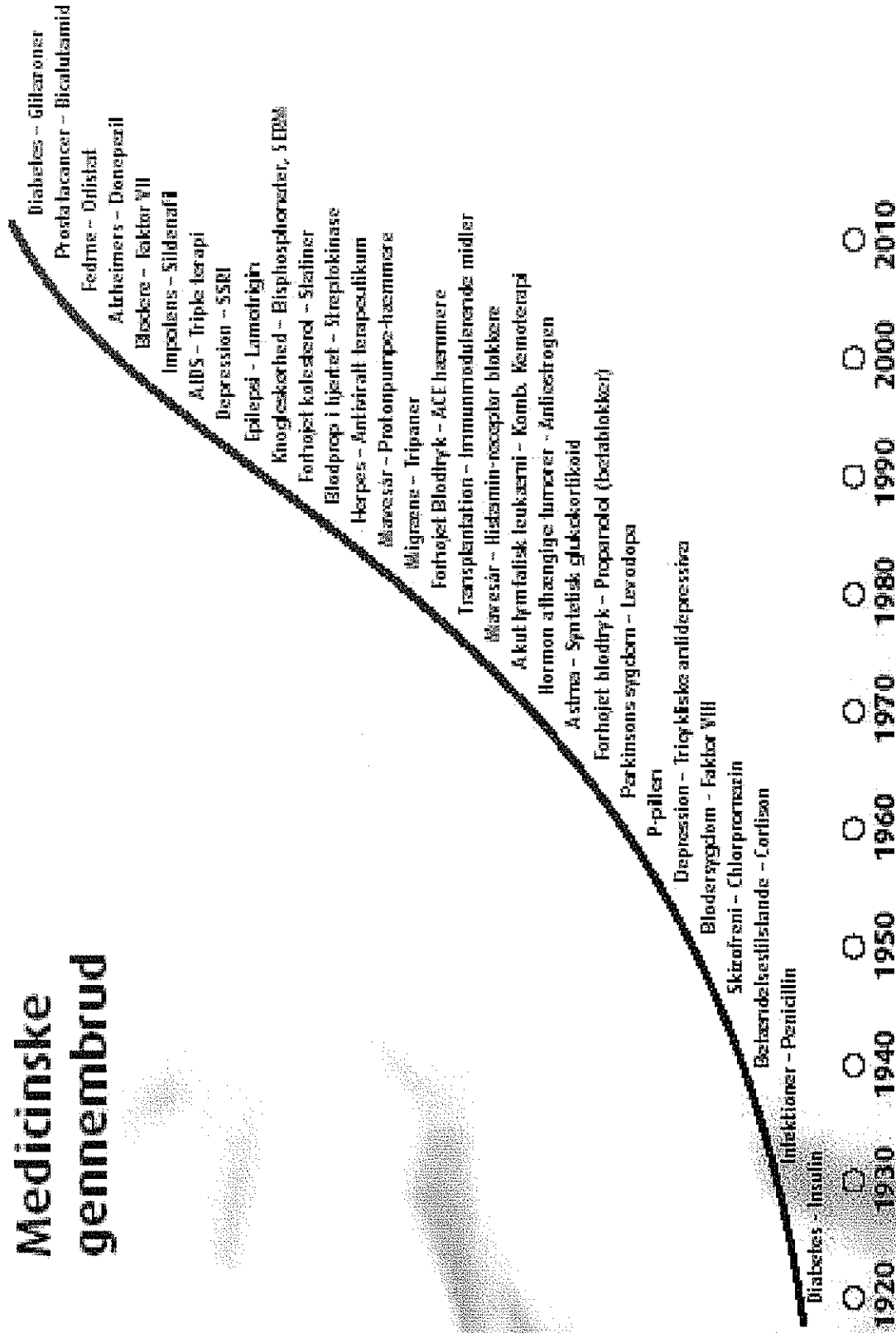
Vice President, Head of Research, H. Lundbeck A/S

INTRODUCING LUNDBECK

The medical revolution continues



Medicinske gennembrud



INTRODUCING LUNDBECK



Lundbeck

Suicide – part of the disease but treatable

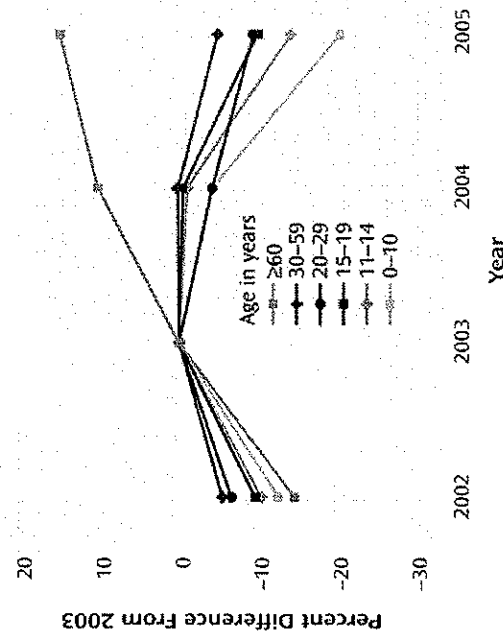


Figure 1. SSRI Prescription Rates in the United States, 2002–2005, Stratified by Age Group and Expressed as a Percentage of the 2003 Rate

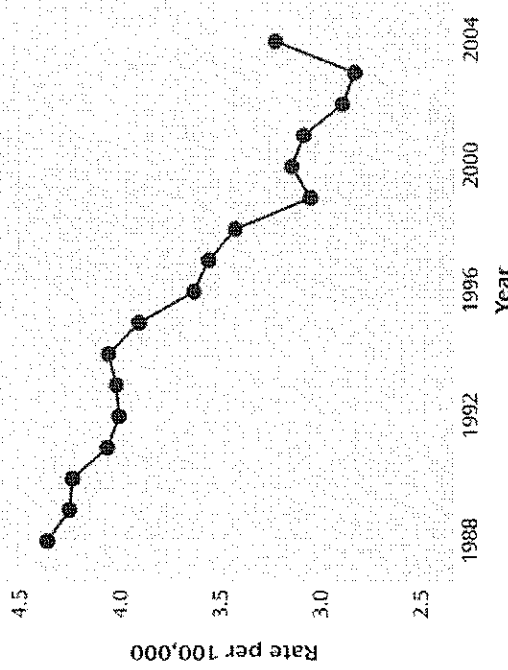
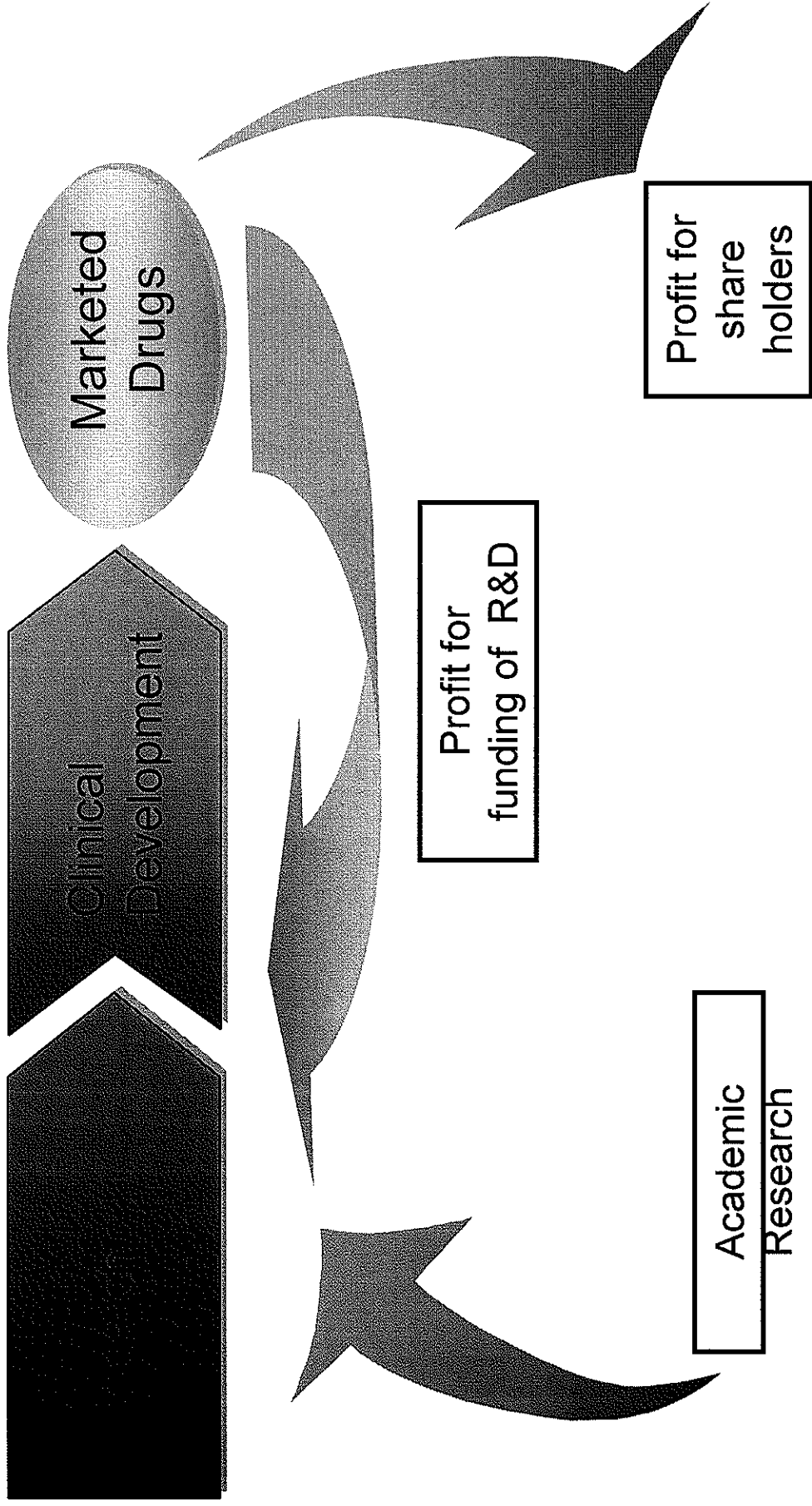


Figure 2. Suicide Rate in Children and Adolescents (Ages 5–19 Years) in the United States, 1988–2004

Gibbons et al., Am J Psychiatry, 164, 1356-1363, 2007

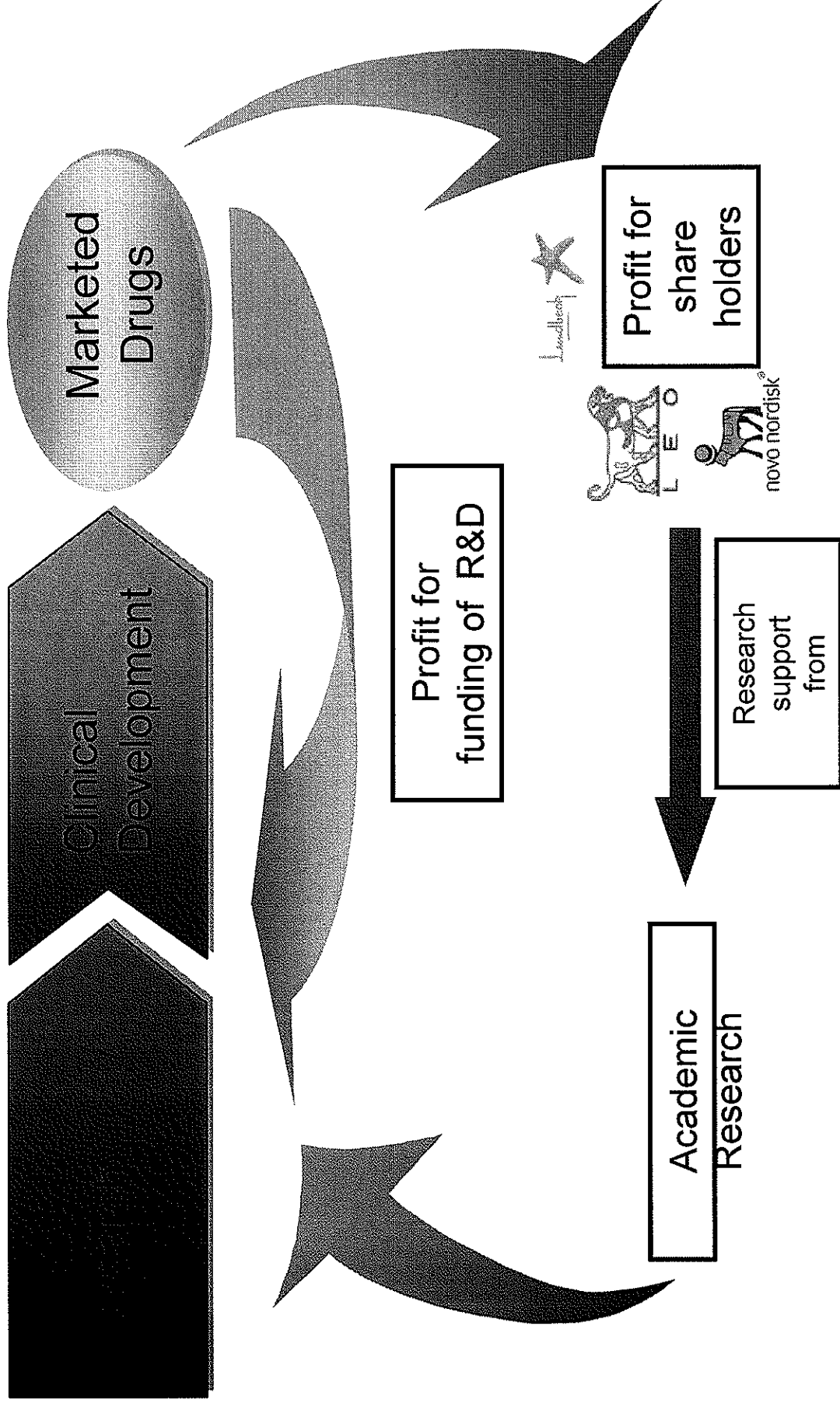
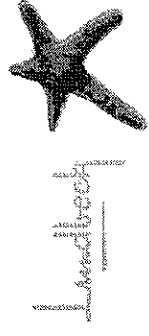
INTRODUCING LUNDBECK

The Global Value Chain - Why is Denmark different?



INTRODUCING LUNDBECK

The Global Value Chain - Why is Denmark different?



INTRODUCING LUNDBECK

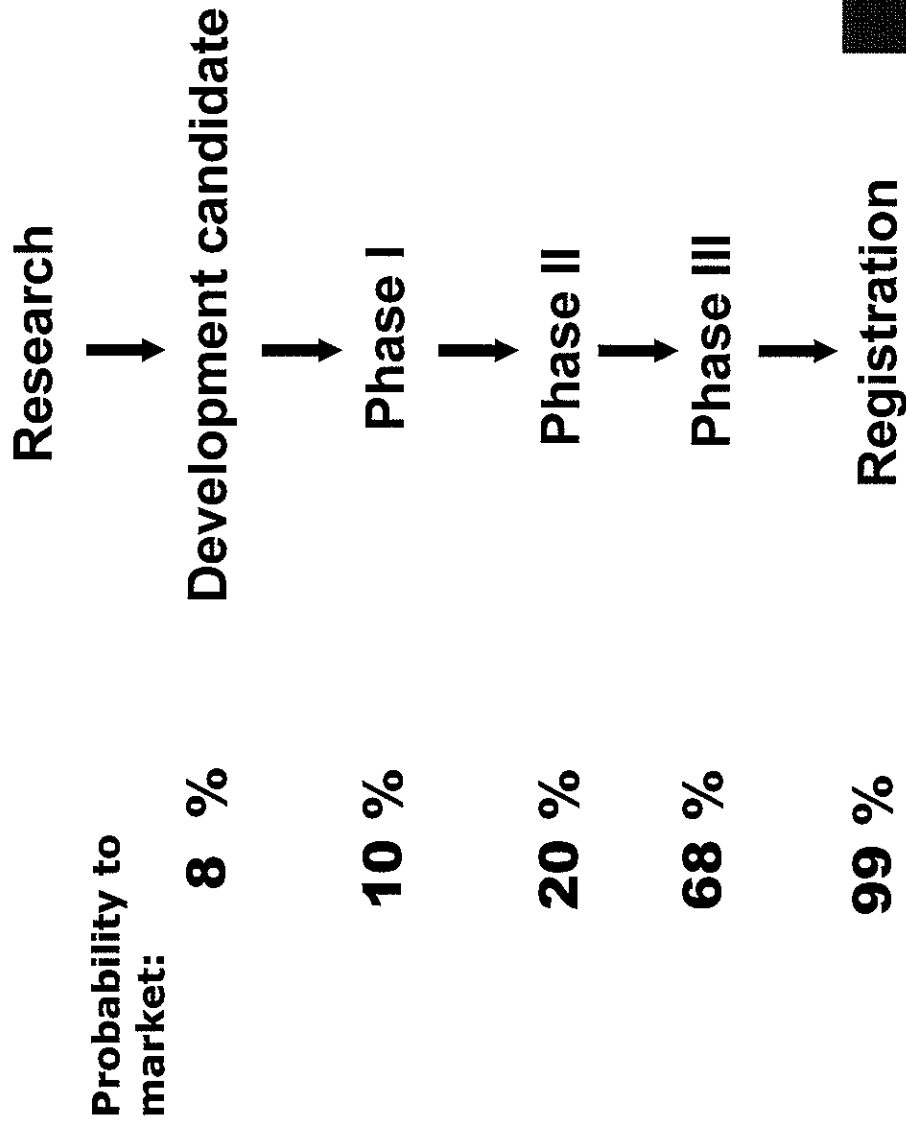
Hosting pharmaceutical industry is good for society

- Truly global industry:
 - Creates global network
 - Products are global
- Knowledge-intensive, dependent on people:
 - Creates jobs
- Environmentally "clean"
- High investments in R&D:
 - Attracts highly educated work force
- High pay-back to society:
 - 102.000 € value added per employee



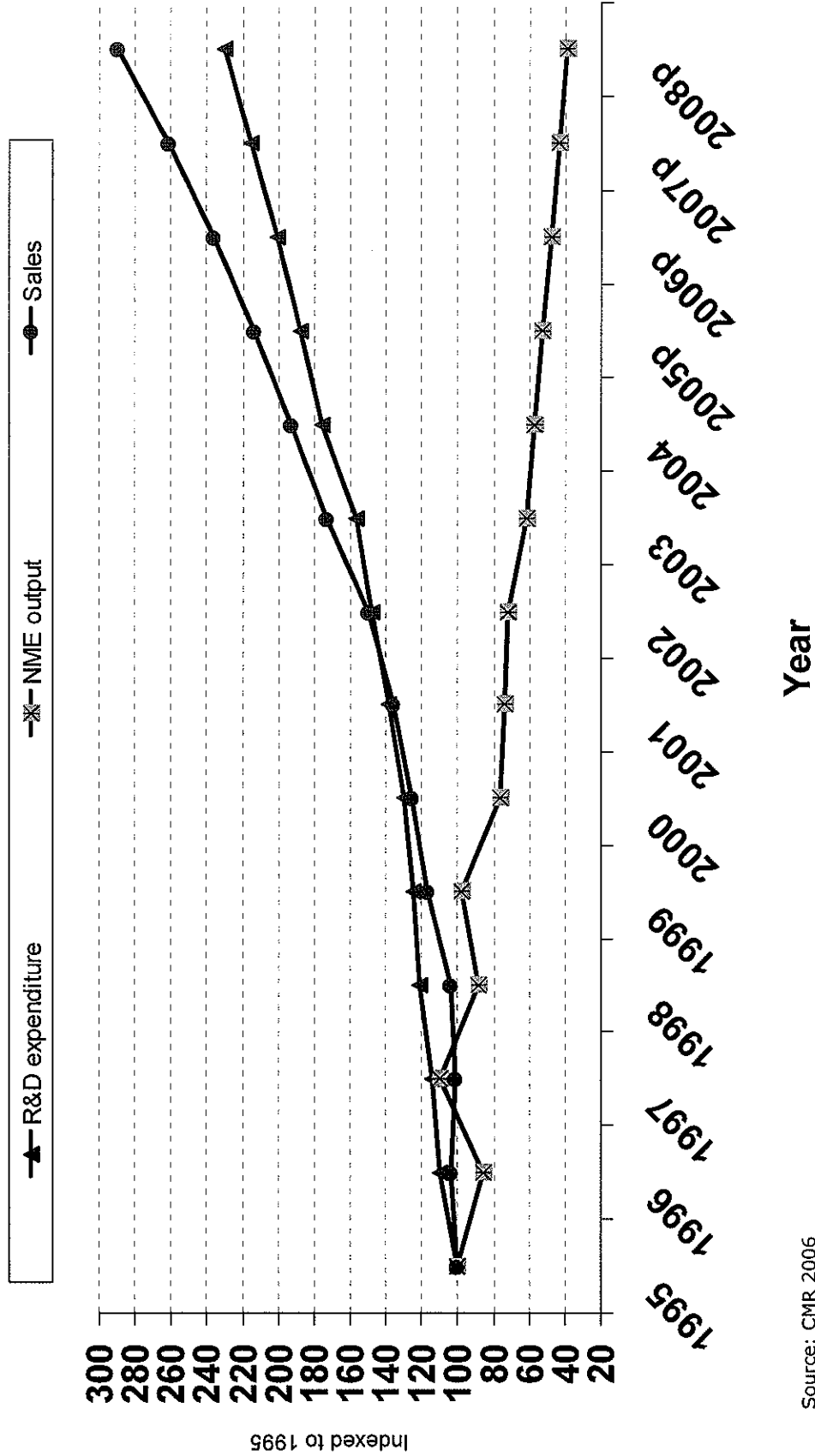


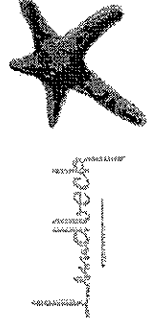
Costs and probability





Problems in the Pharma Industry ?

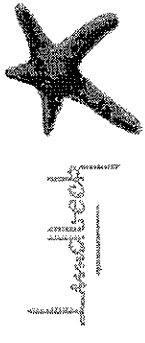




Problems in the Pharma Industry ?

Potential reasons:

- Decreasing success probabilities in development due to more risky projects - most "low hanging fruits" are gone
- Increasing regulatory and pharmaeconomic requirements
- Spending caused by the "Genomics Hype" and other expensive technologies, that have not shown the **expected** benefit

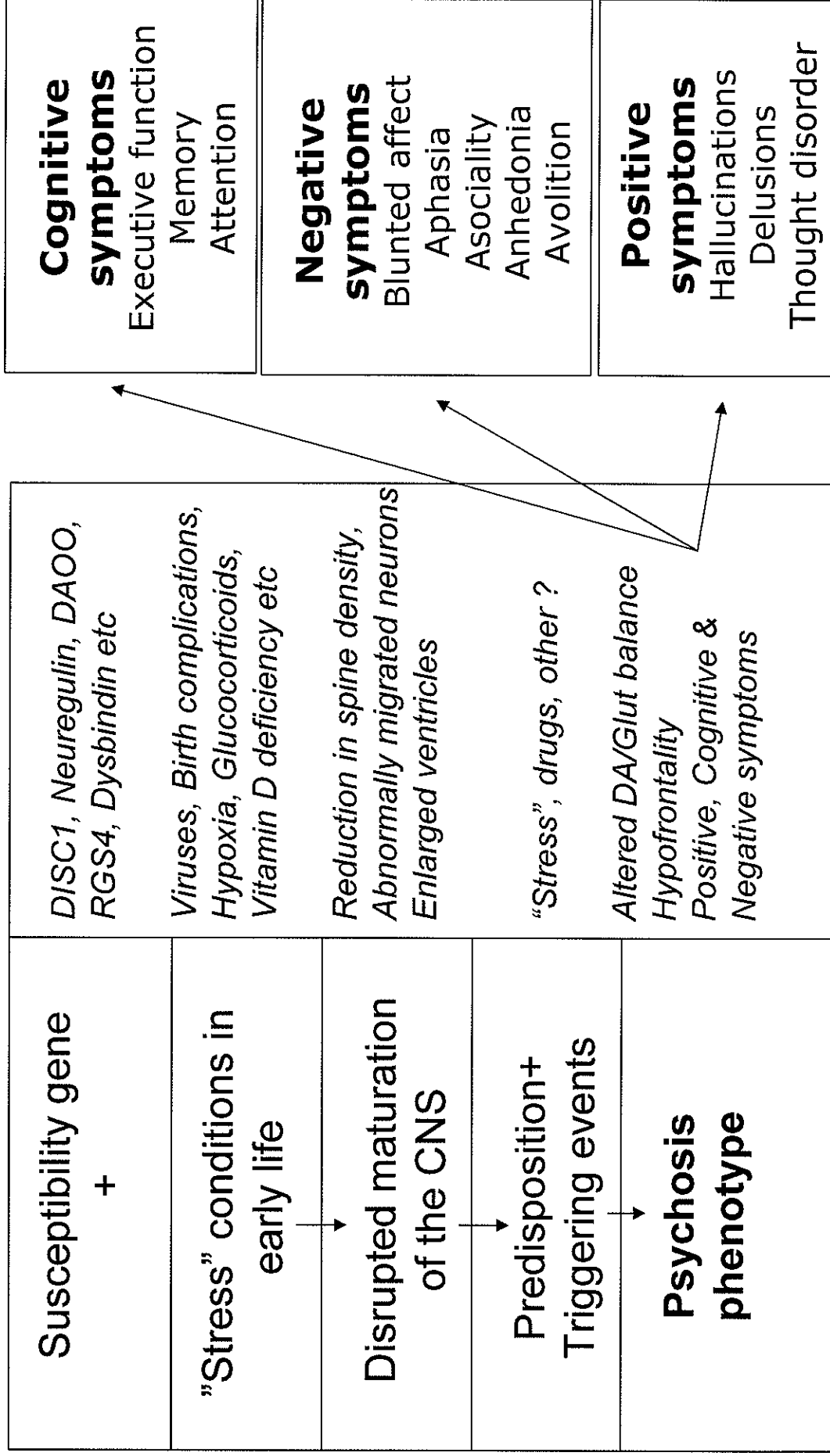


An example: Schizophrenia

- An extremely complex disease
- Origin of disease not understood
- Current treatments are highly unsatisfactory
- All "easy" targets are tried
- A massive research effort is needed to increase the understanding of the disease and come up with improved and innovative treatments



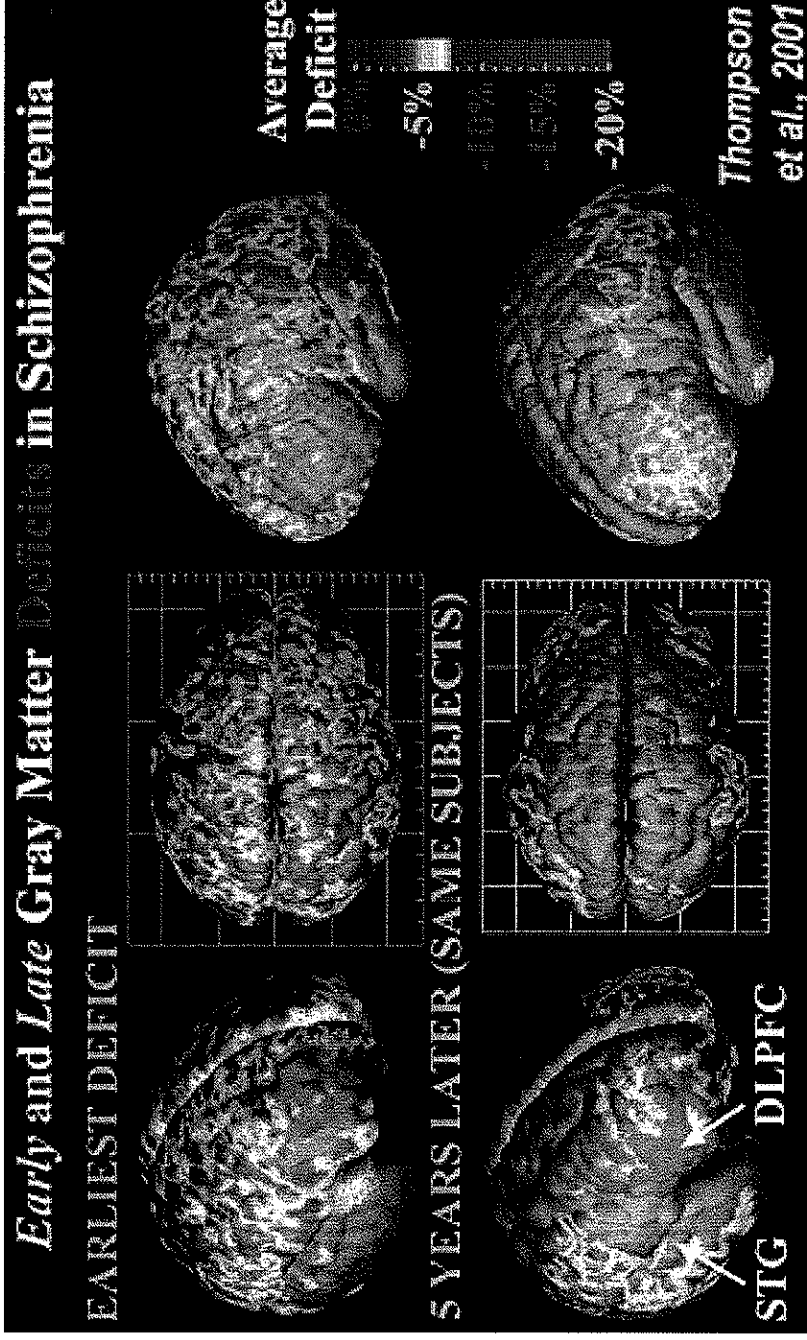
Schizophrenia: a very complex disease



INTRODUCING LUNDBECK



Gray matter changes associated with schizophrenia

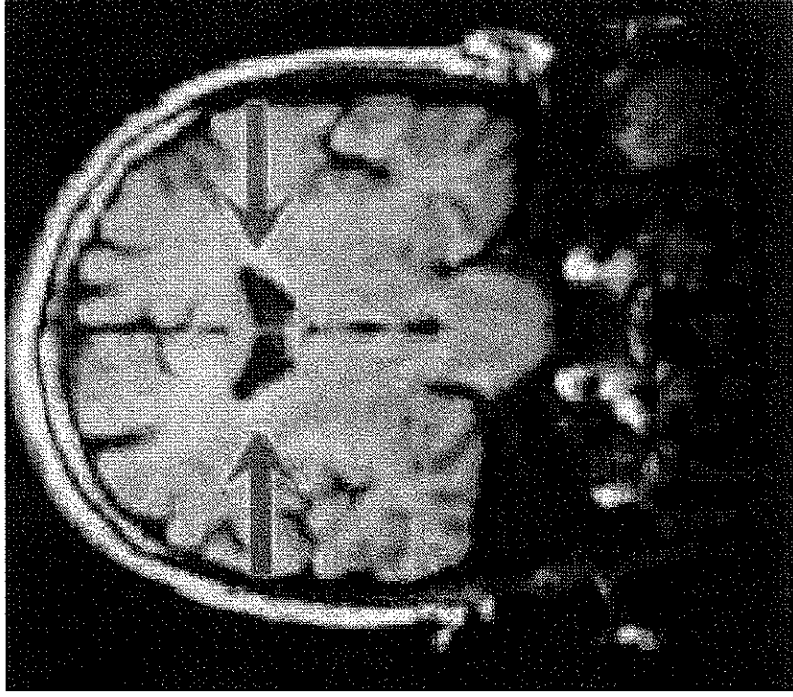
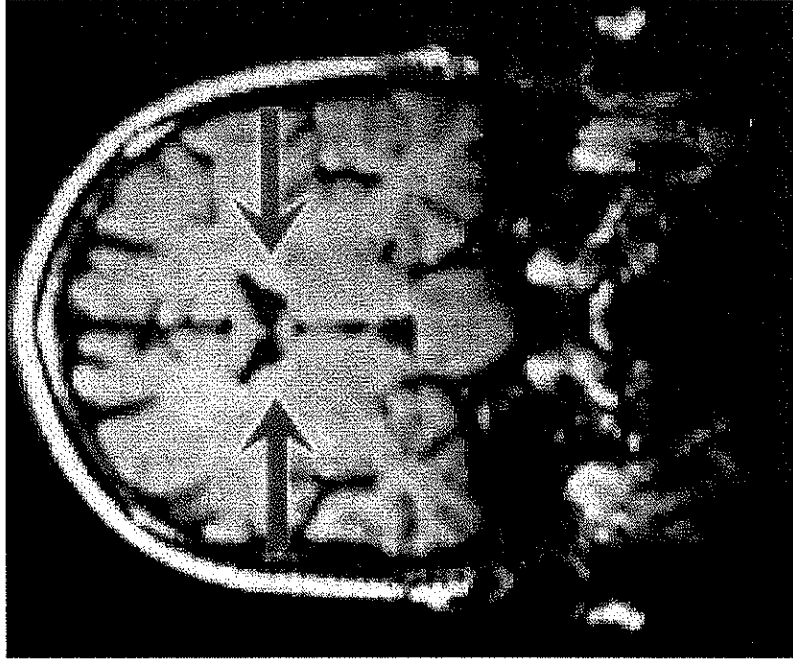


INTRODUCING LUNDBECK



Lundbeck
Lundbeck
Lundbeck

Brain volume loss associated with schizophrenia

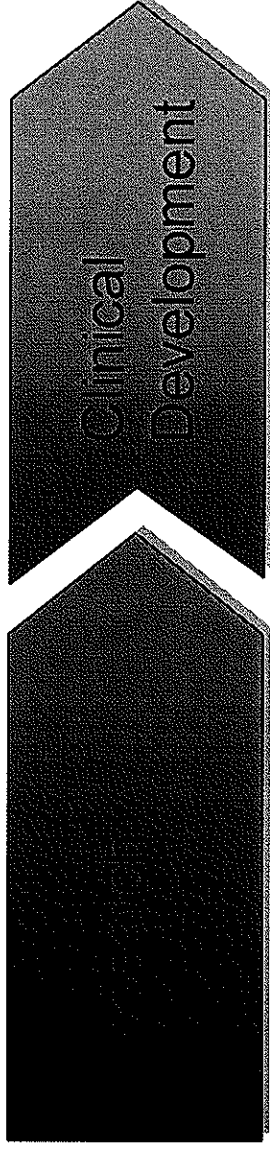




The way forward

Partner with academic centers to obtain better understanding of disease biology

Maintain link to health society, patient groups etc to secure focus on important issues



Partner with clinical groups to better understand:

- **progression of disease**
- **effects of current treatments**
- **side effects of current treatments**
- **link to genetic factors**

Marketed Drugs

The industry can't do it alone!

INTRODUCING LUNDBECK

Lundbeck collaborations with Danish academia



SYDDANSK UNIVERSITET



PhD & MSc Programmes
Postdoc Programmes



KØBENHAVNS UNIVERSITET

Det Farmaceutiske Fakultet

Drug Research Academy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Neurocluster

Faculty of Health sciences

Det Biovidenskabelige Fakultet

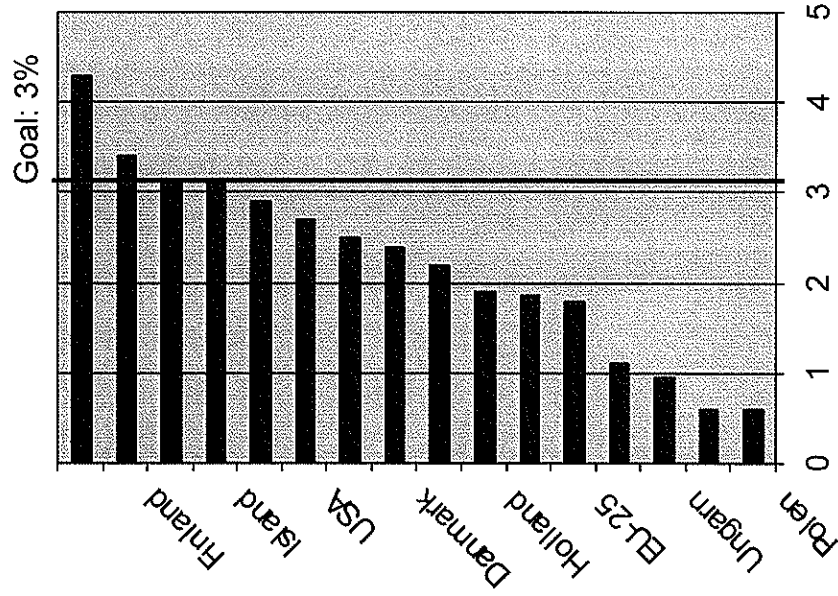
...and many foreign
collaborations

Pharmaceutical Industry: Investment in R&D

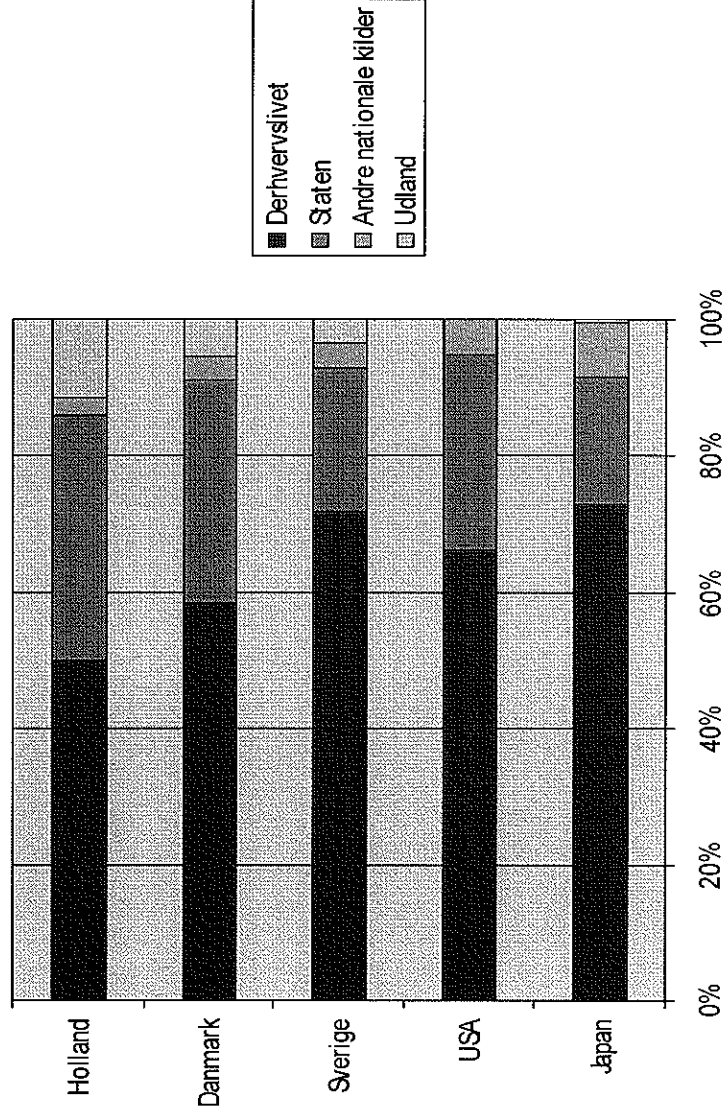
INTRODUKTION LUNDBECK



Investment compared as % of BNP



Primary financial source (2001)



Kilde: Europa-Kommissionen, "towards a European Research Area Science, Technology and Innovation", 2003

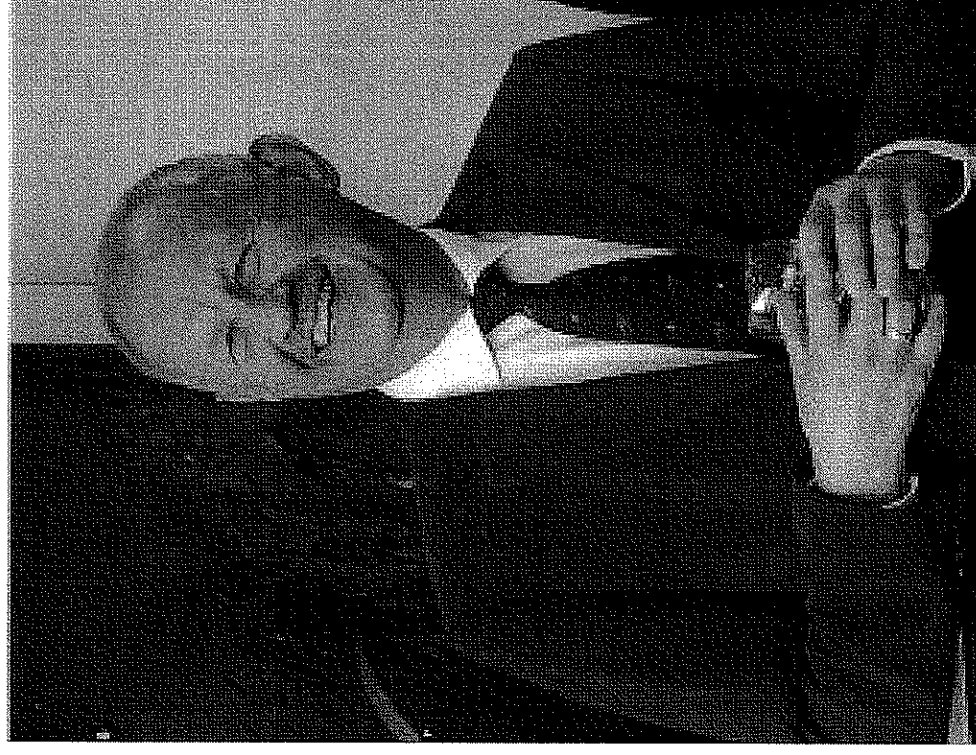


The industry wish list

- Increase investment in education - increase our talent pool.
- Public investments in world class research centers through focus on increased specialisation
- Improve collaboration between universities and industry based on competitive framework agreements
- Political support
- Make the Danish "climate" attractive for non-danes

Povl Krogsgaard-Larsen

- Født 1941
- Lic.pharm. (1970), dr.pharm. (1980)
- Dr. honoris causa
1992 Strasbourg University
2000 Uppsala University
2008 Milano University
- Forskningsprofessor DFH 1986-1991
- Professor DFH 1991-
- Leder af Drug Research Academy 2002-2006
- Leder af PharmaBiotec og NeurosciencePharmaBiotec 1987-2001
- Flere internationale forskningspriser
- H.C. Ørsted Medalje (bronze) 1967
- H.C. Ørsted Medalje (guld) 2006
- Medlem af Videnskabernes Selskab
- Formand for Carlsbergfondet 2003-
- Formand for Carlsberg A/S 2003-
- Forsket i CNS lægemidler i 38 år
- Publiceret mere end 430 videnskabelige artikler



Den røde fluesvamp, *Amanita Muscaria*

Opdagelsen af Gaboxadol

Povl Krogsgaard-Larsen
Det Farmaceutiske Fakultet
Københavns Universitet

Key Collaborators on the THIP (Gaboxadol) project

- Dr. Bente Frølund, Asc. Professor
The Danish University of Pharmaceutical Sciences
- Dr. Bjarke Ebert, Adj. Professor
The Danish University of Pharmaceutical Sciences
and
Section Leader, H. Lundbeck A/S
- Dr. Tommy Liljefors, Professor
The Danish University of Pharmaceutical Sciences

Biomedical research is exclusively analytical

Medicinal chemistry research is analytical, but predominantly operational

Key problem:

“Transformation of biological information into a chemical language in order to design specific drugs on a rational basis”

Toxins as Leads in Drug Design

Toxins interacting with biomechanisms which play a role in pathological processes are of particular interest to medicinal chemists.

Toxicity is the result of uncontrolled interaction of the toxin with the biomechanism in question.

The goal of medicinal chemists is to design and develop structural analogues of the toxin showing controlled and desired pharmacological effects as potential therapeutic agents.

Determination of structure-activity relationships (SAR) of toxin analogues is an essential part of such drug design projects.

Soma - Divine Mushroom of Immortality



Some 3,500 years ago, the Aryans moved from the North, through Afghanistan, to the valleys of the Indus.

The Aryans were closely related to the people who occupied the Iranian Plateau, and together, these people are today named the Indo-Iranians.

One of their important gods, **Soma** (or "Haoma" among the Iranians) was different from all the others. **It was a plant as well as a god.**

This is, as far as we know, the only plant that has been deified in human history.

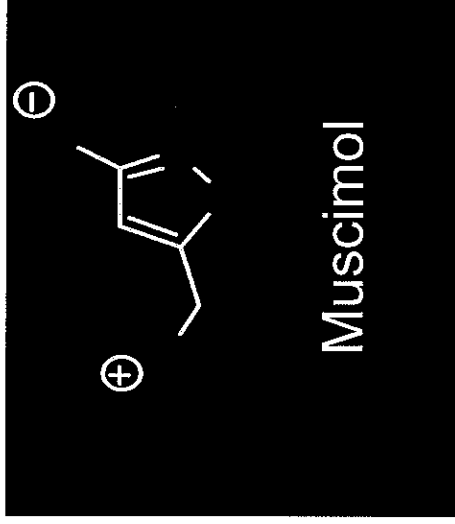
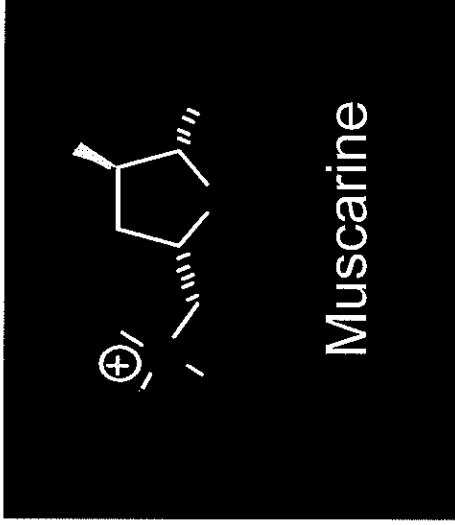
Accumulating evidence supports the view that **Soma** was the mushroom ***Amanita muscaria***, the fly-agaric.

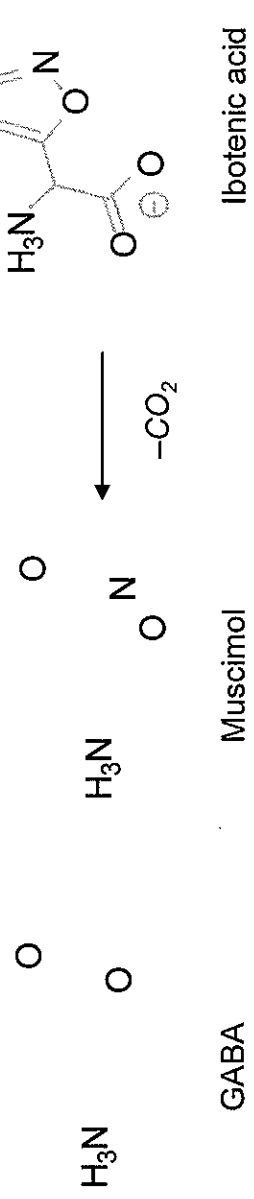
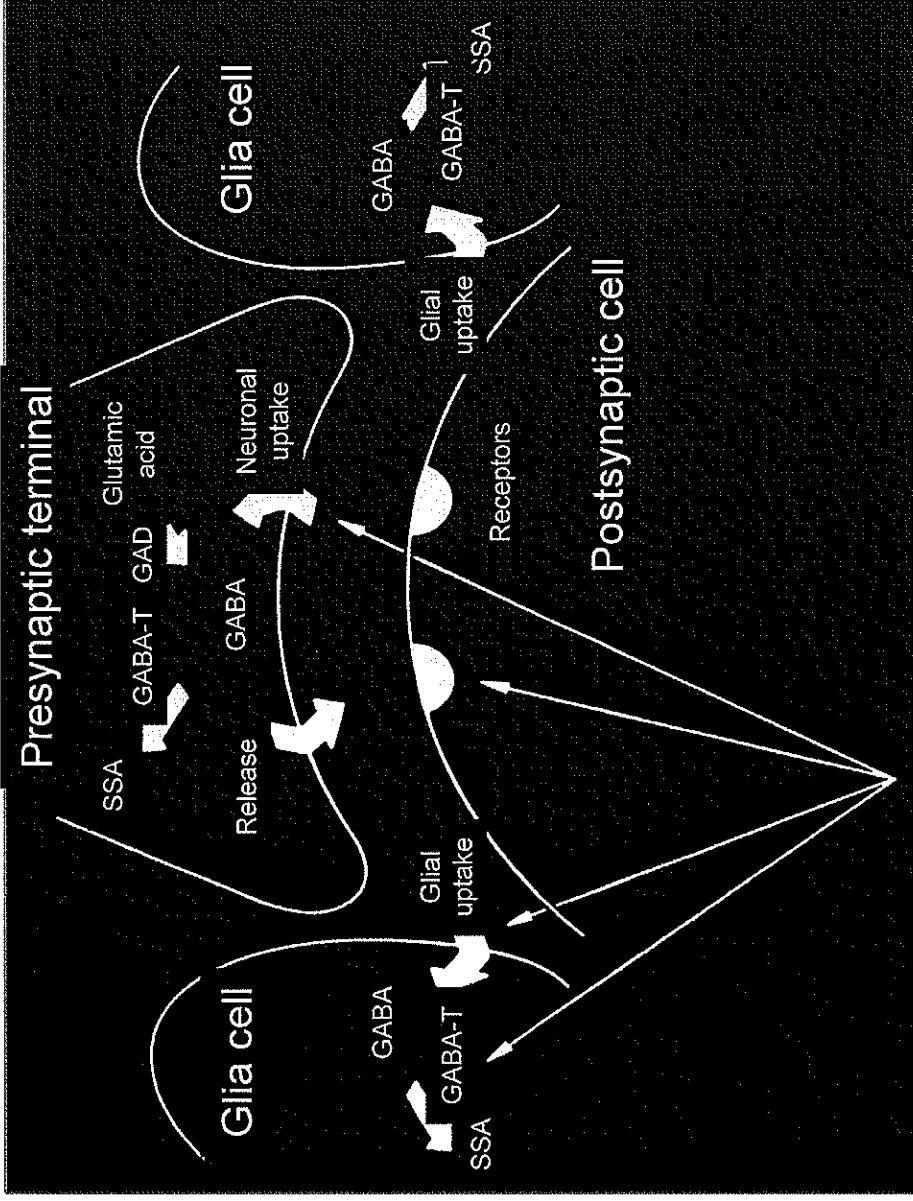
During religious ceremonies, priests who consumed the mushroom juice experienced an inebriating and probably also an hallucinogenic effect.

These central effects could also be obtained by drinking the urine of the mushroom juice consumers.

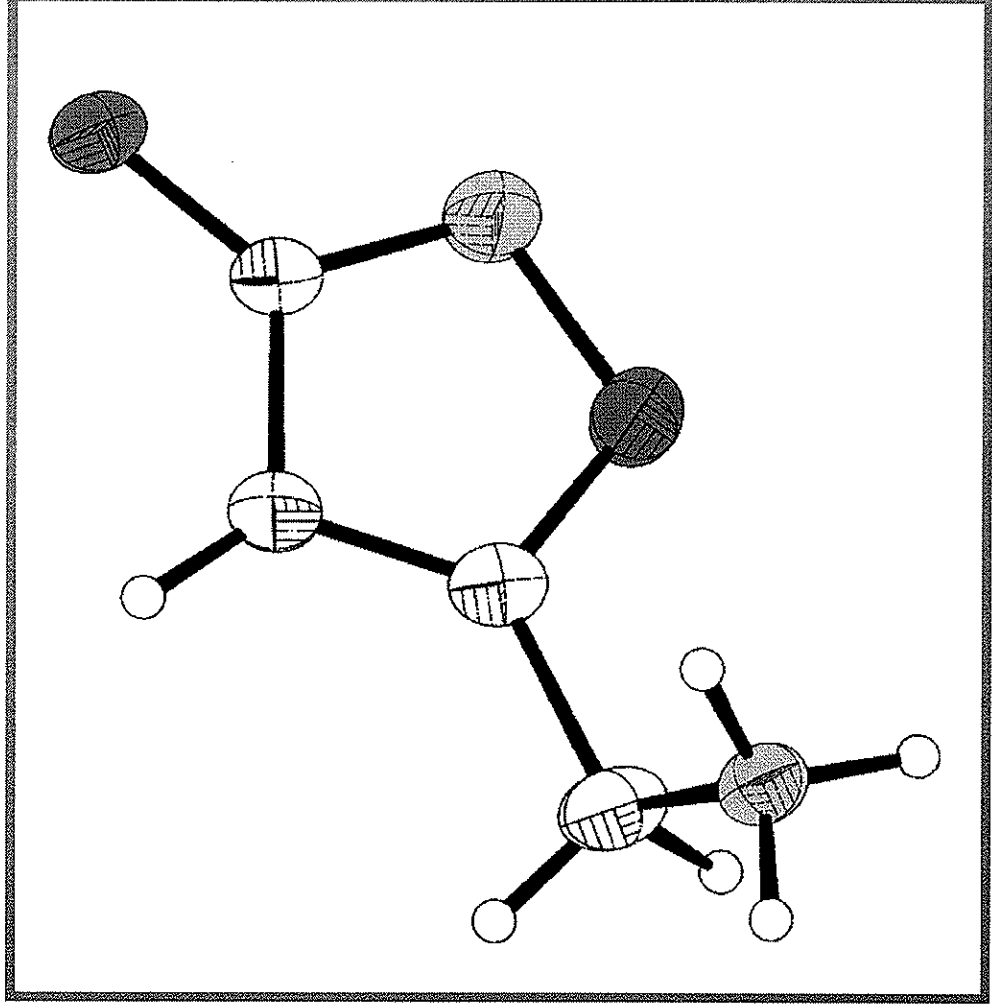
Key literature reference: Wasson, R. Gordon, *Soma: The Divine Mushroom of Immortality*. Harcourt Brace Jovanovick, Inc., 1968 (381 pages).

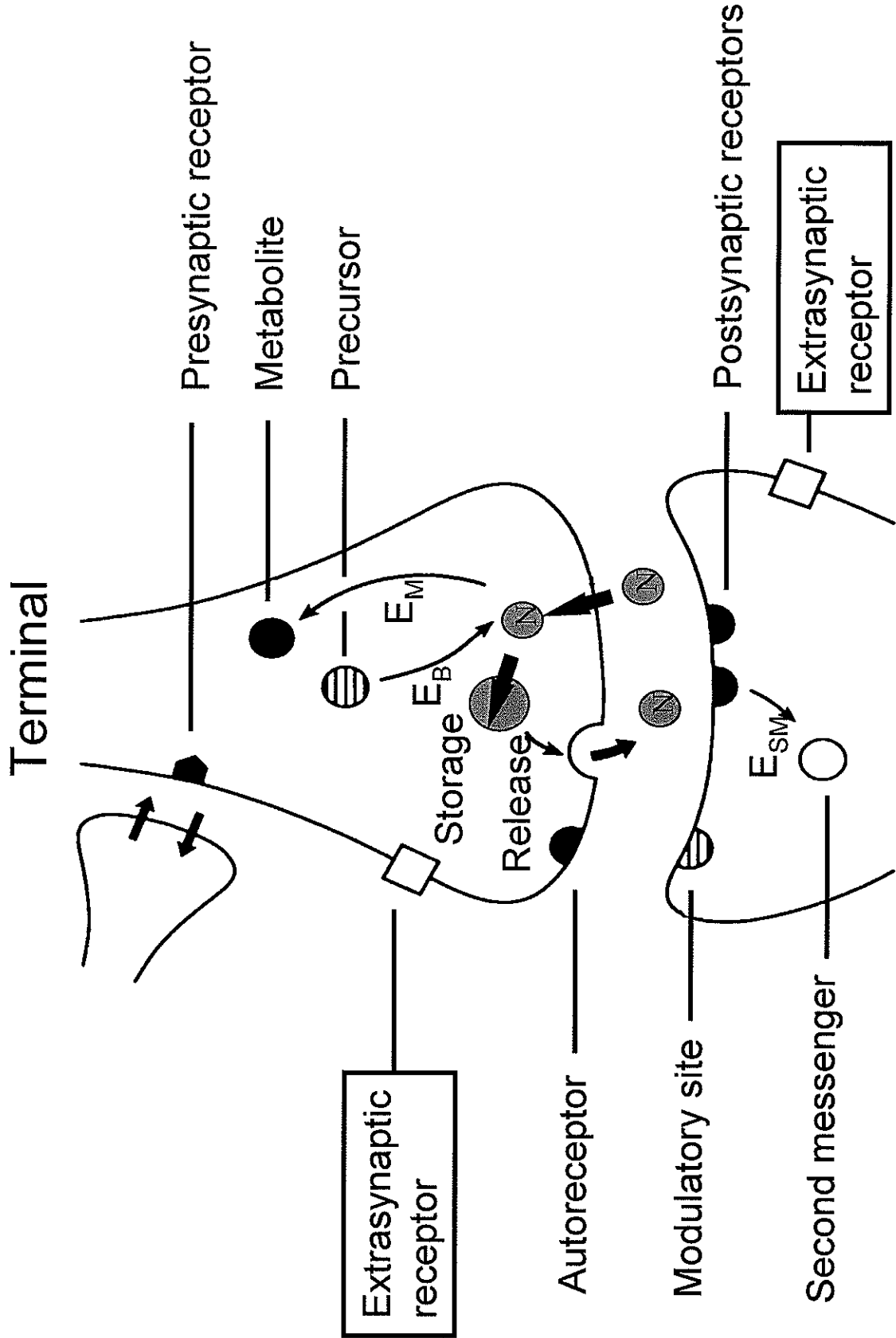


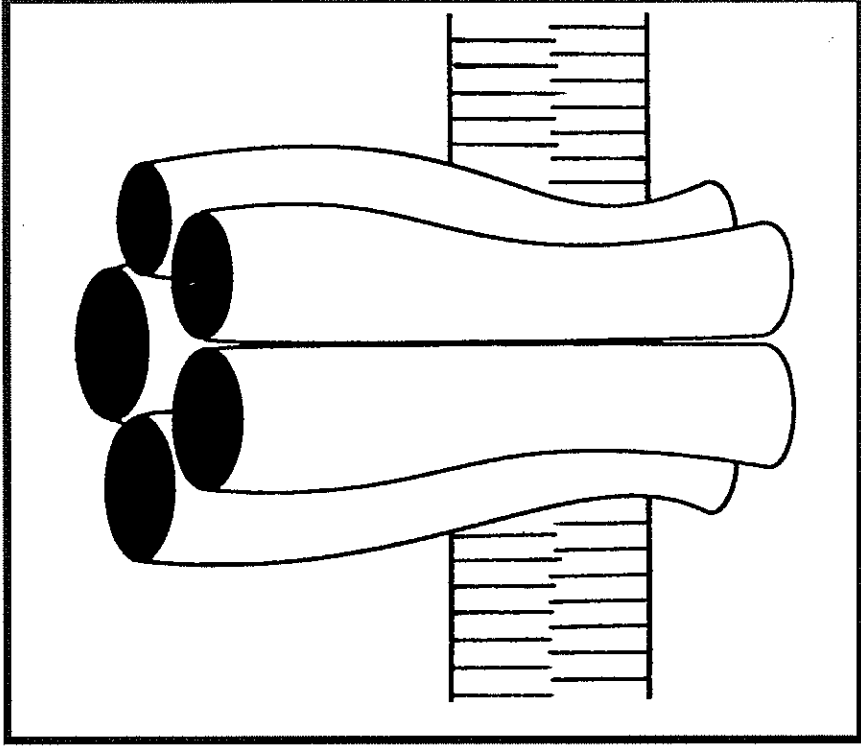




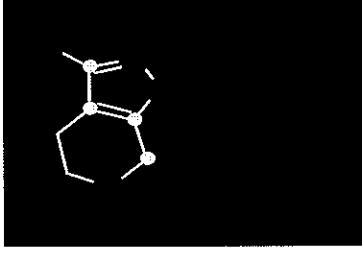
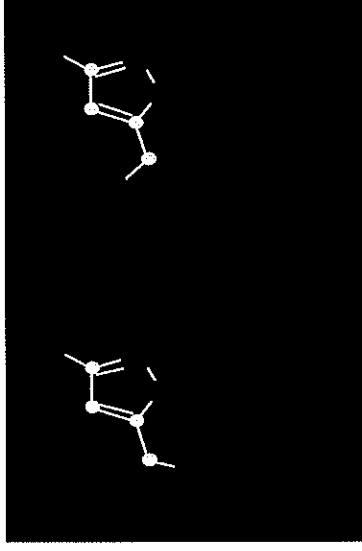
Muscimol X-Ray





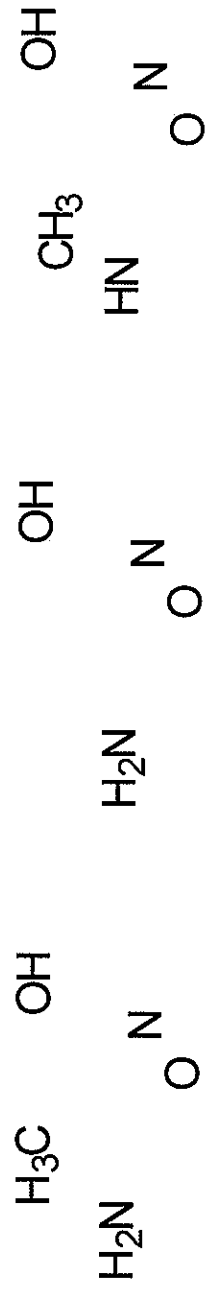


Hypothesis (early seventies):



- The conformational flexibility of GABA and GABA_A agonists is a factor of importance for their ability to activate GABA receptors.
- Muscimol, a 3-isoxazolol bioisostere of GABA, is a conformationally restricted GABA_A agonist.
- The very potent GABA_A agonist activity of muscimol is associated with the particular rotational barriers of the aminomethyl side chain.
- Muscimol is recognized and bound by the GABA_A receptor in the high-energy conformation II.
- The muscimol-GABA_A receptor complex undergoes a conformational change, and the energy released by conversion of conformation II into conformation I triggers the receptor.

GABA Ligands



Acta Chem. Scand. **1977**, *B31*, 584–588

P. Krogsgaard-Larsen

