



ÅRSREDOVISNING

Medivir
1999

Innehåll

VD har ordet	2
Koncernöversikt	4
Hur ett läkemedel blir till	6
Licensmarknaden	9
Läkemedelsmarknaden	12
Verksamhetsbeskrivning	15
Herpesvirus	16
HIV	20
Hepatitvirus	24
Substanter mot svampar och malaria	26
CCS verksamhetsbeskrivning	28
Medivirs humankapital	32
Medivirs strukturalternativ	36
Miljö, kvalitet och etik	38
Risk- och känslighetsanalys	40
Redovisningshandlingar	43
Förvaltningsberättelse	44
Resultaträkningar	47
Balansräkningar	48
Kassaflödesanalyser	50
Redovisningsprinciper	51
Noter	52
Resultatdisposition	57
Revisionsberättelse	57
Sexårsöversikt	58
Nyckeltal och definitioner	59
Mediviraktien	60
Styrelse och revisorer	63
Ledning	64
Ordlista	omslagets insida

Bolagsstämma

Ordinarie bolagsstämma äger rum i Konferenshallen Polstjärnan, Sveavägen 77 i Stockholm den 29 mars 2000 kl 17.00.

Deltagande

Aktieägare som vill delta i bolagsstämman skall
– dels vara införd i aktieboken som förs av VPC AB senast den 17 mars 2000,
– dels anmäla sig med namn, adress och telefonnummer till bolaget under adress Medivir AB, Lunastigen 7, 141 44 Huddinge eller per telefon 08-608 31 00 eller fax 08-608 31 99 eller e-post enter@medivir.se senast den 24 mars 2000 kl 16.00.

Förvaltarregistrerade aktier

För att äga rätt att delta i bolagsstämman måste aktieägare som låtit förvaltarregistrera sina aktier tillfälligt inregistrera aktierna i eget namn hos VPC. Aktieägare som önskar sådan omregistrering måste underrätta förvaltaren om detta i god tid före den 17 mars 2000.

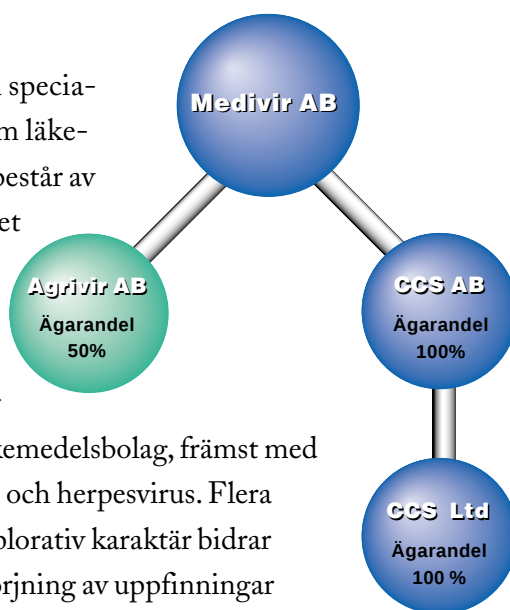
Medivir i korthet

Medivir är ett innovativt och specialiserat forskningsföretag inom läkemedelsområdet. Koncernen består av Medivir AB och dotterbolaget CCS AB.

Medivir AB driver forskningsprojekt, dels självständigt, dels inom ramen för samarbetsavtal med andra läkemedelsbolag, främst med inriktning mot HIV, hepatit- och herpesvirus. Flera universitetssamarbeten av explorativ karaktär bidrar till Medivirs långsiktiga försörjning av uppfinningar och nya läkemedelssubstanter inom infektionsområdet.

CCS utvecklar, tillverkar och marknadsför kroppsvårdsprodukter, dentalprodukter och läkemedel. Bolagets verksamhet inom läkemedelsområdet omfattar såväl receptfria som receptbelagda läkemedel samt utveckling av beredningar för koncernens forskningsprojekt. I ett samarbete med AstraZeneca och Medivir sker utveckling av en ny beredning för behandling av munsår vid CCS som också kan komma att producera detta läkemedel.

Medivir har även ett joint venture, Agrivir AB, tillsammans med BioAgri AB. Syftet med samarbetet är att ta fram nya svamphämmande substanser.



Kommande informationstillfällen

- Delårsrapport för 3 månader publiceras den 3 maj 2000.
- Delårsrapport för 6 månader publiceras den 6 juli 2000.
- Delårsrapport för 9 månader publiceras den 25 oktober 2000.

Rapporterna finns tillgängliga på Medivirs hemsida www.medivir.se per dessa datum under rubriken Finansiell information.

För ytterligare information om Medivir kontakta Anna Bernsten, ansvarig för Affärsutveckling och Investerarkontakter.



Anna Bernsten
Tel direkt: 08-608 31 05
Växel: 08-608 31 00
e-post: anna.bernsten@medivir.se

Året i korthet

- Resultatet efter finansiella poster uppgick till 21,3 (-38,8) MSEK.
- Tre viktiga avtal tecknades med Chiron. Totalt har 12,6 MUSD erhållits i betalning för HIV-medlet MIV-150 under året och fas I-studie har startat.
- Medivir köpte tillbaka bältrosmedlet MIV-606 från Abbott. Fas II- studien med MIV-606 genomfördes med gott resultat.
- Samarbetet med AstraZeneca avseende herpeskrämen ME-609 utvecklades väl. Fas II-studie startades efter goda fas I-resultat.
- Den nygamla Medivirsubstansen MIV-310 visar effekt mot multiresistent HIV och en fas II-studie planeras.
- FLG visar effekt mot hepatit B-virus som blivit resistent mot dagens terapi.
- Ny forskningschef, professor Bertil Samuelsson, tillträdde i december.
- Medivir investerar i utökade lokaler om cirka 500 kvadratmeter samt för forskningsutrustning avseende kombinatorisk kemi och high-throughput screening (HTS).
- Styrelsen föreslår ingen utdelning för 1999.

Nyckeltal	1999	1998
Nettomsättning, MSEK	189,4	69,5
Resultat efter finansiella poster, MSEK	21,3	-38,8
Soliditet, %	86	89
Resultat per aktie, kr	3,24	-5,87
Eget kapital per aktie, kr	35,83	31,92
Antal anställda	109	100

Medivirs projektportfölj

Explorativ fas	Optimeringsfas	Sen preklinisk fas	Fas I	Fas II
				MIV-606 ME-609
			MIV-150 MIV-310	
	HIV proteashämmare	FLG Prodrug		
	Prodrugs			
Hepatit C Malaria Svampar MIV-160				

Historik

1988 Medivir bildades som en följd av Astras beslut att upphöra med sin antivirala forskning vilken överläts till Medivir. Flera av Astras forskare knöts till Medivir.

1989 Medivir slöt samarbetsavtal med Eli Lilly. Substansen FLT utlicensierades till American Cyanamid.

1990 Medivirs verksamhet flyttades till moderna lokaler i Huddinge. Ytterligare personal anställdes och betydande investeringar i utrustning gjordes.

1992 Trovirdine utlicensierades till Eli Lilly. FCU och H2G utlicensierades till Wellcome.

1993 En cellkulturmodell för att förutsäga resistensutveckling hos HIV togs fram. En egen patentavdelning bildades.

1994 Samarbetet med Eli Lilly upphörde.

1995 CCS förvärvades. Medivir slöt samarbetsavtal med Abbott Laboratories. Prodrug H2G utvecklades.

1996 Medivir noterades på Stockholms Börsinformations aktielista, SBI-listan. Abbott licensierade Medivirs substans M-114. Medivir genomförde en nyemission. B-aktien noterades på Stockholms Fondbörs O-lista.

1997 Abbotts och Medivirs samarbete koncentrerades till ABT-606 (M-114). Substansen ABT-606 genomgick fas I-prövningar med gott resultat. En betydande ökning av personal och lokaler genomfördes.

1998 Medivir slöt samarbetsavtal avseende ME-609 med Astra. Substansen ABT-606 gick in i fas II-prövningar. Rättigheterna till PETT-serien återköptes från Eli Lilly. MIV-150 syntetiserades. Medivir bildade ett joint venture, Agrivir, med Bio Agri. Dessutom startades funktioner för klinisk utveckling, affärsutveckling samt investor relations.

1999 Medivir tecknade avtal med Chiron avseende MIV-150 som gick in i fas I. MIV-606 köptes tillbaka från Abbott Laboratories och genomgick fas II-studier med goda resultat. Fas II-studier påbörjades för ME-609.

VD har ordet

1999 blev ytterligare ett händelserikt år för Medivirkoncernen. Viktiga avtal tecknades. Forskningsprojekten drevs med kraft, tempo, engagemang och inte minst framgång. Ny forskningschef anställdes. Dessutom införlivades en för Medivir ny forskningsteknik i verksamheten. CCS förbättrade sitt resultat på ett övertygande sätt. Allt detta resulterade i ett positivt rörelseresultat, om cirka 20 MSEK. Något som är tämligen unikt för ett företag i det utvecklingsskede Medivir befinner sig.

Tre viktiga avtal med Chiron

I början av 1999 tecknade Medivir tre avtal med det amerikanska läkemedelsbolaget Chiron. Det första avtalet avsåg utlicensiering av MIV-150 mot HIV/AIDS och utgör det enskilt största avtalet i Medivirs historia. Medivir och Chiron förde gemensamt MIV-150 in fas I-prövningar under året. Under 1999 erhöll vi 12,6 MUSD av de totalt 35 MUSD vi kan komma att få före royalty på försäljning enligt avtalet. Det andra avtalet avsåg ett forskningssamarbete med syfte att utveckla framtida uppföljare till MIV-150. Det tredje avtalet gav Medivir tillgång till ny värdefull teknologi, kombinatorisk kemi, från Chiron.

Samarbetet med AstraZeneca utvecklas snabbare än väntat

Vid börsintroduktionen 1996 deklarerade vi en avsikt att bygga ett företag som i egen regi skulle kunna driva projekt till och med fas II. I och med vårt samarbete med AstraZeneca avseende ME-609 mot herpes är detta på god väg att förverkligas. Medivir har i detta samarbete ansvaret för samtliga aktiviteter till och med fas II. Under 1999 genomfördes fas I och fas II har påbörjats.

Viktigt att säkerställa bra samarbete med partner

Utlicensiering av en substans till ett större läkemedelsföretag utgör en komplex del av forskningsbolagens verksamhet. Medivir har därför lagt stor kraft på att analysera läkemedelsföretagens behov av nya läkemedel och hur respektive företag agerar vid ilicensiering. Vi har byggt upp personliga relationer med de ledande aktörerna och därigenom etablerat varumärket "Medivir" på licensmarknaden. Vi avser att satsa än mer på affärsutveckling under de närmaste åren. Därtill skall vårt varumärke förstärkas genom vetenskaplig marknadsföring, exempelvis genom mer frekvent publicering av våra vetenskapliga resultat.

I såväl avtalet med Chiron som med AstraZeneca deltar Medivir aktivt i själva projektarbetet. Denna samarbetsform är mycket värdefull eftersom kunskapsöverföringen säkerställs och fortsatt utveckling kan ske utan att förlora dyrbar tid.

"Medivirs projektportfölj utvecklades starkt under året"

Jag anser att Medivir idag har en konkurrensfördel i ovanstående arbetssätt. Vi kommer att fortsätta att utveckla vårt samarbete med de stora läkemedelsföretagen.

Fler projekt i klinisk fas

Värderingen av forskningsföretag tenderar främst att vara kopplade till projekt som återfinns i klinisk utvecklingsfas. En av de viktigaste uppgifterna för Medivir är att snabbast

möjligt föra in projekt i klinisk utveckling och 1999 var ett mycket framgångsrikt år sett ur detta perspektiv. Vid utgången av 1999 hade vi ett projekt i fas I (MIV-150) och två projekt i fas II (ME-609, MIV-606). Under år 2000 beräknas fas II-prövningar med MIV-150 startas, fas II-prövningen för ME-609 avslutas, MIV-606 utlicensieras och fas I-prövningar med FLG påbörjas. MIV-310 (tidigare FLT) har visat sig ha effekt mot multiresistent HIV och vi planerar att snarast möjligt starta fas II-prövningar. Substansen har sedan tidigare passerat fas I.

Medivir har utvecklat en modell för värdering av sin projektportfölj. De parametrar som utvärderas är bland annat innovationshöjd, patenterbarhet, marknadsstorlek samt tekniska och kommersiella risker. I ett sent utvecklingsskede är chansen att ett projekt skall leda fram till ett godkänt läkemedel betydligt större än i tidigare faser. Därför ökar värdet i takt med att projekten passerar fler faser. Vi bedömer att vår projektportfölj utvecklades starkt under 1999 och att värdet därmed ökat väsentligt.



MIV-606

Fas II-studien för MIV-606 avslutades framgångsrikt under året. Resultaten visade att MIV-606 har god effekt och är minst lika bra som aciklovir, det nu mest använda läkemedlet mot bältros, trots en betydligt lägre dos. Större fas III-studier planeras nu för att bekräfta de uppmuntrande resultaten. Det är vår avsikt att utlicensiera MIV-606 under år 2000.

Medivirs tilltro till MIV-606 är stor, då Abbott under våren beslöt att fokusera sin forskning på andra områden valde vi att köpa tillbaka projektet.

Det avtal som undertecknades med Abbott 1995 gav en relativt låg royalty och enbart en delbetalning före lansering. Vid utlicensiering till en ny partner hoppas vi kunna förbättra avtalsvillkoren betydligt.

FLG prodrug

FLG prodrug mot hepatit B har i tester uppvisat en annan resistensprofil än närmaste konkurrent. Under 1999 utvecklades en processmetod för tillverkning av FLG i större skala. Därefter förbereddes tillräcklig mängd av substansen inför de kommande fas I-prövningarna år 2000.

MIV-310

Under 1999 genomfördes en utredning av MIV-310 mot HIV/AIDS. Den patenterade substansen visade effekt på multiresistent HIV, ett ökande problem trots dagens kombinationsbehandlingar. Vi planerar nu för att under år 2000 starta fas II-prövningar med MIV-310.

Ny forskningschef tillför viktig kompetens

Professor Bertil Samuelsson tillträdde i december som ny forskningschef på Medivir. Han kommer närmast från AstraZeneca där han var chef för läkemedelskemi. Den nye forskningschefen förstärker ytterligare Medivirs forskningskompetens. I samband med detta kommer företagets båda grundare professor

Bo Öberg samt docent Nils Gunnar Johansson att kunna lägga mer tid på strategiska frågor.

Medivir har hittills haft lätt att rekrytera kompetenta medarbetare till företaget. Vi bör dock fortsätta att utvecklas för att kunna behålla vårt goda rykte. Vi vill förutom den höga kvalitén på vår forskning kännetecknas av att vi konsekvent och kontinuerligt utvecklar våra medarbetare.

Investeringar ger effektivare forskning

Till våren 2000 färdigställs cirka 500 kvadratmeter ny laboratorieyta främst avsedd för forskningsverksamhet kopplad till kombinatorisk kemi och högkapacitetstestning. Dessa investeringar är mycket viktiga då de förbättrar våra möjligheter att bedriva effektiv läkemedelsforskning. Med bättre teknologier kan fler idéer från den tidiga uppfinningsfasen slutligen lanseras som nya läkemedel.

Förändringar inom CCS ger resultat

Medivirs dotterbolag CCS ökade sin försäljning med nära 15 procent under 1999. Flera nya projekt för förbättrat produktionsflöde och kraftigare marknadsbearbetning bidrog till resultat- och försäljningsökningen. CCS produktionsanläggning håller mycket hög kvalitet, något som är en förutsättning för en framgångsrik läkemedelstillverkning. CCS utgör, i synnerhet efter årets förbättringar, en stark finansiell tillgång inom Medivir.

Bästa årsredovisning

Medivir eftersträvar en rak och öppen kommunikation med aktieägarna och övriga kapitalmarknaden. Det är därför glädjande att vi med begränsade medel fick vår årsredovisning utsedd till årets bästa av tidningen Aktiespararen. Dagens Industri utsåg dessutom Medivir till fjärde bästa företag i sin bedömning av börsföretagens totala informationshan-

tering. Under år 2000 avser vi att ytterligare förbättra vår kommunikation med kapitalmarknaden, bland annat genom att förbättra vår hemsida.

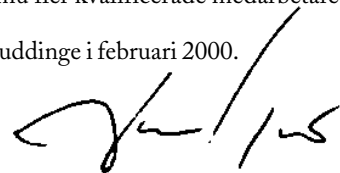
Nollresultat under år 2000

Det långsiktiga målet för Medivir är att etablera ett självständigt och lönsamt forskningsbolag som lägger grunden till det nya seklets effektiva läkemedel samt därmed förblir en efterfrågad och respekterad samarbetspartner för de stora läkemedelsföretagen. Vi kommer därför att fortsätta investera i kompetens och nya teknologier för att förbli framgångsrika och nå vårt långsiktiga mål.

Under år 2000 har Medivir för avsikt att ytterligare expandera sin verksamhet. Våra forskningskostnader kommer att uppgå till cirka 100 MSEK. Under år 2000 har vi förväntade intäkter från Chiron motsvarande 24 MSEK. Både MIV-310 och MIV-606 kan ge betydande intäkter vid utlicensiering. Därtill erhåller Medivir delbetalningar för ME-609 och MIV-150 om nya kliniska faser påbörjas. På grund av osäkerhet om när utlicensiering kan ske och nya kliniska försök påbörjas är det svårt att ge en prognos för år 2000. Om våra utlicensieringsaktiviteter kröns med framgång beräknar vi att tillsammans med övriga intäkter kunna täcka våra forskningskostnader. Vår ambition för år 2000 är att nå ett nollresultat.

Avslutningsvis vill jag tacka alla medarbetare och samarbetspartners för ett givande 1999. Ni har alla kraftfullt bidragit till Medivirs framgångar. Vi går in i det nya året med en värdefull forskningsportfölj fylld av spännande projekt, nya lokaler med ny teknik och sist men inte minst ännu fler kvalificerade medarbetare.

Huddinge i februari 2000.



Jonas Frick, *verkställande direktör*
08/608 31 17 jonas.frick@medivir.se

Koncernöversikt

Medivirs affärsidé är att

- utveckla nya och bättre substanser för behandling av infektionssjukdomar
- utveckla, tillverka och marknadsföra kroppsvårdsprodukter och läkemedel

Medivirs mål är att

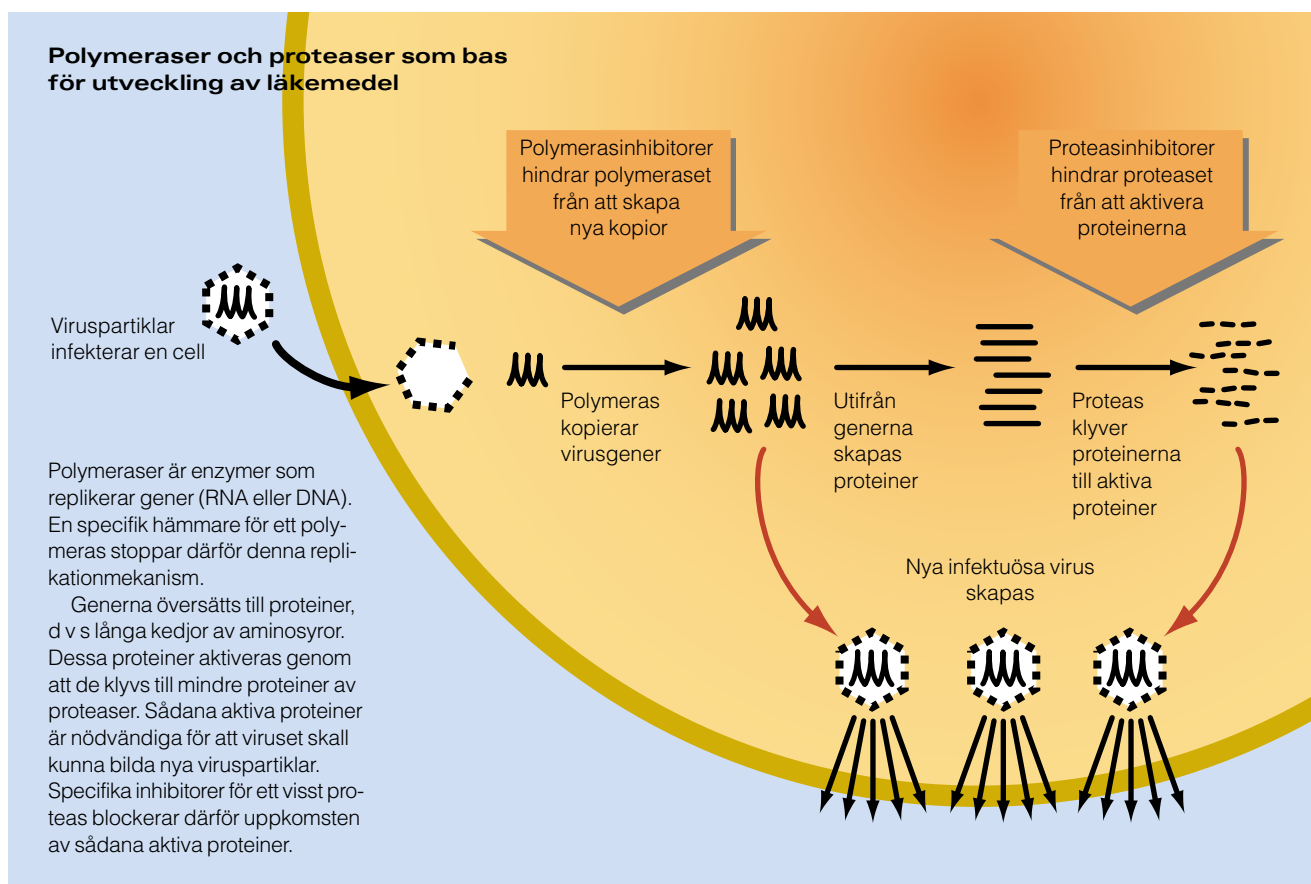
- utveckla substanser mot bältros, herpes, HIV/AIDS och hepatit (gulsot)
- ta fram nya substanser mot andra infektionssjukdomar orsakade av virus, svampar, parasiter och bakterier
- utveckla prodrugs
- förstärka varumärket CCS och öka marknadsandelarna
- skapa god lönsamhet inom koncernen

Medivirs kortsiktiga strategier är att

- öka antalet projekt i klinisk utvecklingsfas
- öka CCS intäkter genom nya produktlanseringar och etablering av nya distributionskanaler samt aktivt arbeta för marginalförbättringar

Medivirs långsiktiga strategier är att

- fortsatt koncentrera forskningen till inhibitorer (hämmare) av två centrala enzymer – polymeras och proteas
- kombinera kompetens inom polymeraser/proteaser med ny kompetens av stor framtida betydelse inom infektionsområdet, till exempel immunologi
- behärska alla steg av läkemedelsforskning och utveckling inom infektionsområdet till och med fas II
- samarbeta både med stora internationella läkemedelsföretag och med andra forskningsbolag



Medivir skall också

- utnyttja affärsmöjligheter baserade på så kallade spinoffs som ej hör till kärnverksamheten
- kontinuerligt utveckla och förnya Medivirs spetskompetenser
- förstärka forskningskapaciteten genom ett omfattande samarbete med forskare vid universitet
- utveckla nya produkter inom CCS
- öka satsningarna på marknadsföring av CCS produkter

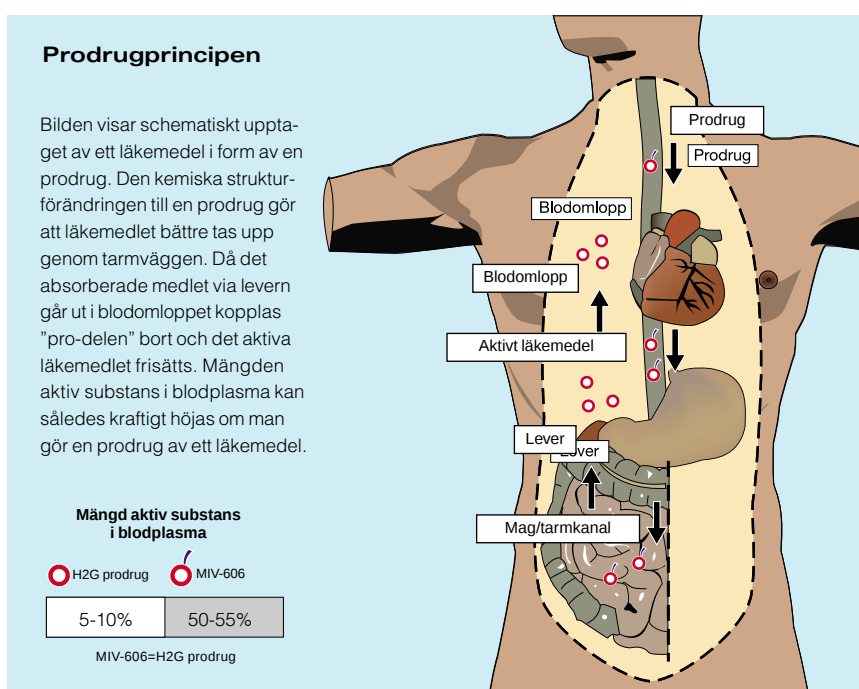
Vilket skall leda till att

- skapa ekonomisk uthållighet genom framgångsrika produkter och en stark finansiell ställning

Medivirs forskningsstrategi

Medivirs forskning är inriktad på att utveckla substanser med effekt mot infektionssjukdomar. Forsknings- och utvecklingsarbetet koncentreras på att ta fram nya kemiska substanser som hämmar enzymerna polymeras och proteas. Dessa två enzymer utgör en nödvändig förutsättning för förökning av i stort sett samtliga virus och alla svampar, parasiter och bakterier, vilka i sin tur orsakar infektionssjukdomar.

Erfarenheter från utveckling av inhibitorer mot ett visst polymeras kan utnyttjas vid framställning av inhibitorer mot ett annat polymeras. Detsamma gäller för proteaser. Genom dessa synergier har Medivir möjlighet att trots begränsade resurser utveckla nya läkemedelssubstanser mot olika infektionssjukdomar. De två enzymernas principiella funktion framgår av figuren på sidan 4.



Medivir har en flexibel organisation som snabbt kan följa upp intressanta idéer som framkommit ur kärnverksamheten eller genom externa kontakter. Ett exempel på detta är att utvecklingen av prodrugs för antivirala substanser visade sig vara en intressant utgångspunkt för utveckling av nya prodrugs även för andra läkemedel som har problem med oral biotillgänglighet.

Prodrugs förbättrar upptag

Många läkemedel som ges oralt tas upp dåligt i patientens mag-tarmkanal och ger därmed låga och ofta varierande koncentrationer av läkemedlet i blodet. Medivir genomför omfattande forskning kring nya typer av prodrugs avsedda att modifiera en del existerande och framtida läkemedel så att ett ökat oralt upptag uppnås. Detta skulle innebära en minskad dosering med säkrare effekt och färre biverkningar hos patienterna. Medivir har lämnat in ett flertal patentansökningar avseende prodrugs.

En önskad förbättring hos några substanser har uppnåtts och ett stort syntes- och utvärderingsarbete pågår.

Initiala kontakter med läkemedelsbolag har tagits avseende utnyttjandet av Medivirs prodrugprincip.

Synergier mellan CCS och Medivir

CCS förvärvades 1995 av Medivir i syfte att få tillgång till kunskaper om beredning av salvor och emulsioner samt en produktionsanläggning med GMP-certifiering.

Genom samarbetet mellan CCS och Medivir har klara synergier erhållits. CCS höga kompetens inom beredningsområdet har möjliggjort en snabb utveckling av en kräm för behandling av munsår.

Hur ett läkemedel blir till

PREKLINISK FAS			
	▼ Val av modellsustans (lead)	▼ Val av tidiga urvalssustanser	▼ Val av Candidate Drug
Explorativ fas –Lead Identification (LI)	Optimeringsfas –Lead Optimisation (LO)		Myndighets- reglerad preklinisk utvecklingsfas
Identifiering av biologisk angreppspunkt. Enzymtest och cellaktivitetstest utvecklas. Framtagning och testning av nya substanser. Kombinatorisk kemi och högkapacitetsscreening (HTS). Initiala studier av selektivitet, upptag, metabolism och oönsakade högdoseffekter. Strukturaktivitetssamband (SAR) kartläggs och patenterbarhet undersöks. <i>Tidsåtgång 15-18 mån</i>	Kemister optimerar substansens egenskaper. Fördjupad biologisk testning i cell- och djurmodeller. Utvidgade studier av biotillgänglighet, säkerhet och effekt. Patentering sker. <i>Tidsåtgång ca 24 mån</i>	Syntesmetoder utvecklas. Mutagenicitets- och toxicitets-testning samt farmakokinetik-studier. <i>Tidsåtgång ca 6 mån</i>	Studier av farmakokinetik, farmakodynamik och säkerhet. Tillverkning av substans. Formuleringsarbete. <i>Kostnad för utveckling i preklinisk fas, MGBP 3,5¹</i> <i>Sannolikhet att nå nästa utvecklingsfas 40%²</i> <i>Tidsåtgång 6-15 mån</i>

● ● ● ● ● Utförs företrädesvis av Medivirs laboratorier ▶ ● ● ● ● ● Företrädesvis

Vägen till ett godkänt läkemedel är lång och kostsam. Utvecklingen av ett nytt läkemedel tar cirka 10 år och under denna tid skall läkemedlet passera omkring sju olika faser. Utvecklingskostnaden överstiger ofta en miljard kronor.

Medivirs forskningsprocess

Medivirs forskare arbetar med en rationell framtagning av läkemedel baserad på detaljerad kunskap om de gener och genprodukter (polymeraser och proteaser) villkas funktion är en förutsättning för virusförökningen.

Teknikkrävande läkemedelsutveckling

Utveckling av nya läkemedel kräver flera olika typer av teknologier och kompetenser. För att kunna hitta nya hämmande substanser måste ett stort antal substanser prövas, vilket kräver automatiserade tester. Vid optimering av substanser utnyttjas bland annat röntgenkristallografi där avancerade datorprogram ger detaljerad information till kemister om målenzy-

mens och substansens struktur. Med hjälp av kombinatorisk kemi kan optimeringsarbetet effektiviseras genom att en mängd varianter kan tillverkas automatiskt.

Kombinatorisk kemi möjliggör att starkare patentskydd kan erhållas och skapar omfattande substansbibliotek som ger tidsvinster vid start av nya projekt.

Trots sin begränsade storlek har Medivir tillgång till alla dessa kompetenser genom allianser, ett långt och omfattande samarbete med universitetsforskare samt utnyttjande av kontraktslaboratorier.

De olika laboratorieförsök som Medivir använder har en mycket god förmåga att förutsäga effekt på infektionssjukdomar hos människor till skillnad från många andra sjukdomar där det är

betydligt svårare att förutsäga effekten från endast laboratorieförsök.

Medivir anser att det inte enbart räcker med en speciell teknikplattform i laboratoriet utan att alla led i forskning och utveckling fram till fas II krävs för att kunna erbjuda de bästa produkterna till Medivirs kunder, de stora läkemedelsbolagen. För att bästa möjliga avtalsvillkor skall erhållas vid en utlicensiering är det nödvändigt att Medivir fullgjort och dokumenterat sin forskning och utveckling i enlighet med gällande myndighetskrav.

Explorativ fas

- Lead Identification (LI)

Målet med den tidiga projektfasen, LI-fasen, är att hitta en eller flera nya kemiska substanser med exempelvis antiviral effekt. Dessa modellsubstanser skall sedan tjäna som utgångspunkter för vidare utveckling. Processen kan idag påskyndas genom robotiserad framtagning av ett mycket stort antal nya sub-

KLINISK FAS			REGISTRERING
Myndighetsansökan Investigational New Drug (IND)			Registreringsansökan New Drug Application (NDA)
Klinisk utvecklingsfas I	Klinisk utvecklingsfas II	Klinisk utvecklingsfas III	
Säkerhetsstudier i friska frivilliga.	Studier av terapeutisk effekt i patient.	Stora jämförande studier av terapeutisk effekt.	Ansökan om marknadsföringsgodkännande.
Licensiering När forskningen övergår i mer kostsamma kliniska faser litar sig ofta mindre forskningsföretag med större läkemedelsföretag som utför fas III, registreringsansökan samt marknadsföring och försäljning till marknaden.			
Kostnad MGBP 3,0 ¹ Sannolikhet att nå marknad 23% ² Sannolikhet att nå nästa utvecklingsfas 70% ² Tidsåtgång 6-12 mån	Kostnad MGBP 3,5 ¹ Sannolikhet att nå marknad 31% ² Sannolikhet att nå nästa utvecklingsfas 50% ² Tidsåtgång 12-18 mån	Kostnad MGBP 52,0 ¹ Sannolikhet att nå marknad 64% ² Sannolikhet att nå nästa utvecklingsfas 67% ² Tidsåtgång 12-24 mån	Kostnad MGBP 15,0 ¹ Sannolikhet att nå marknad 90% ² Tidsåtgång 8-18 mån

LÄKEMEDEL LANSEAS TILL MARKNADEN

kontraktslaboratorier • • • • • Utförs av licenspartners • • • • •

¹ Källa: Lehman Brothers, and Dr. K. Bilyard, Zeneca, Parexel's Pharmaceutical R & D Statistical Source book 1995.

² Källa: DiMasi, Hansen, Grabowski, and Lasagna (Tufts Center for the Study of Drug Development), "Research and Development Costs for New Drugs by Therapeutic Category," Pharmaco-Economics (published by Adis International, Inc.), January 1995.

stanser med så kallad kombinatorisk kemi som kombinerar molekylen byggstenar på olika sätt. Även testning av substansernas effekt sker i ökad utsträckning med automatiserad utrustning, en högkapacitetstestning kallad high through-put screening (HTS).

Medivirs kemister och samarbetande universitetsforskare använder information från till exempel röntgenkristallografi för att se hur en kemisk förening binder till sitt målenzym. Denna information ger god vägledning i arbetet med att syntetisera nya och bättre substanser. Kemisternas arbete i denna fas syftar till att optimera föreningens struktur så att den på bästa sätt kan binda sig till målenzymet. Genom att ändra vissa delar av molekylen kan till exempel biverkningarna minskas och upptaget i kroppen öka.

När kemisterna framställt substanser provar biologerna om de har önskvärd effekt mot virusenzym. Tusentals speciellt designade substanser har tagits fram under året och utvärderats i labo-

ratorieförsök. Substanserna testas där- efter både för antiviral effekt och toxicitet i cellkultur samt för oral biotillgänglighet.

Optimeringsfas – Lead Optimisation(LO)

I denna fas tillverkas hundratals, ibland tusentals, varianter av en modellsubstans i syfte att förbättra antiviral effekt, minska biverkningar och förbättra upptag i kroppen. Denna fas är mycket arbetskrävande och förutsätter snabb feedback från biologer, som testar substansens egenskaper i olika system, till kemister som skall optimera den kemiska strukturen på substansen.

Målsättningen med LO-fasen är att hitta några substanser som är bättre än alla tidigare kända substanser. Dessa så kallade tidiga urvalssubstanser utvärderas sedan vidare i utvidgade biologiska tester.

De mest aktiva substanserna provas sedan mot exempelvis virusinfekterade celler i provrör för att mer exakt avgöra

effekt, toxicitet och om substanserna kan transporteras in i celler. Det är avgörande för substansens användbarhet att den tas upp av tarmen och kommer ut i kroppen utan att brytas ned för fort. Detta testas i provrör på speciella tarmceller och med leverextrakt. Alla provrörsförsök minimerar behovet av djurförsök.

De relativt få substanser som är tillräckligt bra i provrörsförsök, ges till möss eller råttor, varefter blodprov tas och urin samlas vid olika tidpunkter. Syftet är att utreda hur bra en substans tas upp av tarmen, hur den kommer ut i kroppen och hur substansen elimineras av djuret. För att genomföra djurstudier krävs tillstånd av etiska kommittéer och andra myndigheter, vilka noga reglerar tillvägagångssättet.

Denna fas avslutas med att man väljer en lovande substans, en Candidate Drug (CD).

Myndighetsreglerad preklinisk utvecklingsfas

Efter att ha valt en CD fortsätter utvecklingen med den myndighetsreglerade prekliniska fasen med studier som syftar till att klarlägga ett medels farmakokinetik och farmakodynamik. Den farmakokinetiska utredningen klarlägger vad som händer med medlet i kroppen, hur det tas upp, hur mycket som tas upp, hur länge och var det finns i kroppen, hur det bryts ned samt hur det försvinner ut ur kroppen. De farmakodynamiska studierna utreder medlets påverkan på kroppen, om önskvärda effekter uppträder och om det förekommer oönskade effekter. Studierna måste enligt Läkemedelsverket i Sverige och övriga internationella myndigheter göras på två olika djurslag och försöksmetodiken är noga reglerad.

Blodprov och andra prov analyseras före, under och efter behandling med medlet. Samtliga dessa djurförsök krävs inför prövning av läkemedel på människor.

Inom den prekliniska utvecklingsfasen ställs krav på tillverkningen av substanserna, den måste utföras enligt god tillverkningssed, GMP (se sid 38). Medivir köper dessa tjänster av certifierade externa laboratorier. På detta sätt kan Medivir fokusera på utveckling av intressanta substanser med bibehållen kreativitet i forskningen samtidigt som kvaliteten säkras.

Om allt går bra görs slutligen en ansökan om ett myndighetsgodkännande, Investigational New Drug-ansökan (IND), för att få pröva substansen på människor.

Fas I

De första studierna på människor kallas fas I-studier och syftar till att klarlägga farmakokinetik och säkerhetsprofil. Normalt testas medlet på cirka 10-20 friska frivilliga individer. Fas I-studier är framför allt inriktade på att visa att ett medel är säkert för människor. Dessutom bedöms upptaget av substansen genom att mäta koncentrationen i blodet.

Fas II

I denna fas testas substansen på patienter med den sjukdom som skall behandlas. Det huvudsakliga syftet är att visa att medlet har avsedd medicinsk effekt samt att bestämma optimal dos. Normalt sker studier med cirka 100-500 patienter. Samtidigt sker fortsatta studier kring biverkningar och metabolism, det vill säga hur en substans tas upp, omsätts och utsöndras i kroppen.

Fas III

I fas III startar slutligen registreringsstudierna, vilka syftar till att visa att ett nytt medel är minst lika bra eller helst bättre än den bästa tidigare kända behandlingen. Dessa studier kan vara mycket omfattade med tusentals patienter. Både medicinska effekter och biverkningar studeras under lång tid med fixerade doser. Denna fas är den mest kostnadskrävande delen i ett läkemedels utveckling. Om allt går bra kan registreringsansökan, New Drug Application (NDA) eller motsvarande inlämnas till registreringsmyndigheterna för granskning och godkännande. Myndigheterna kan

behöva upp till ett år för att granska dokumentationen. Med en gedigen dokumentation är sannolikheten relativt hög att en substans som genomgått fas III också kommer att registreras som ett nytt läkemedel.

Licensmarknaden

Ett forskningsföretag klarar vanligen inte att ensamt utveckla ett läkemedel från idé till lansering, på grund av de stora kostnaderna. När forskningen övergår i mer kostsamma kliniska faser lierar sig ofta mindre forskningsföretag med större läkemedelsföretag. Forskningsföretagen agerar sålunda på licensmarknaden och deras kunder är de stora läkemedelsföretagen. På nästa uppslag beskrivs denna marknad.

Läkemedelsmarknaden

När ett läkemedel slutligen godkänts av registreringsmyndigheterna skall det lanseras, det vill säga marknadsföras, distribueras och försäljas till vårdgivare och patienter. Läkemedelsmarknaden mot infektionssjukdomar beskrivs på sidorna 12-14.

Licensmarknaden – ett ömsesidigt behov

Den internationella läkemedelsbranschen har under senare år utvecklats mot allt större företag främst genom fusioner. Dessa stora företag fokuserar sig mer på klinisk forskning och marknadsföring. För det prekliniska arbetet samarbetar de större bolagen allt oftare med mindre, innovativa forskningsföretag.

Medivirs produkter är avsedda att utlicensieras till läkemedelsbolag med kapacitet att driva utvecklingen vidare till registrering och därefter marknadsföring. Medivirs närmaste kunder är licenstagare i form av de stora läkemedelsföretagen. Dessa är beroende av att finna nya forskningsidéer, teknologier och läkemedelskandidater från mindre forskningsbolag. De mindre forskningsbolagen behöver intäkter till fortsatt forskning och kan ofta inte själva finansiera hela den kostsamma utvecklingen och lanseringen av en ny produkt. Licensiering som samarbetsform innebär fördelar för såväl det lilla forskningsföretaget som för läkemedelsföretaget. Ett typiskt licensieringsavtal kan innebära att läkemedelsbolaget till forskningsbolaget betalar en så kallad "upfront payment", följt av delbetalningar (milestone payments) vid uppnådda mål samt royalty på eventuella framtida försäljningsintäkter. Ibland ges också särskilda forskningstöd.

¹⁾ Datamonitor. *Licensing Strategies in Anti-infectives*, 1998.

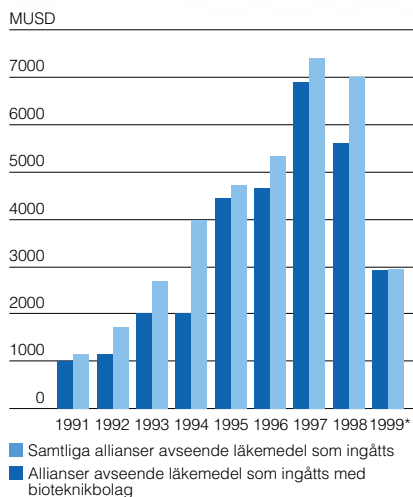
En marknad i tillväxt

Intäkterna från licensavtal i världen har 1997 uppskattats till 1,8 miljarder USD, varav 486 MUSD var infektionsrelaterade, motsvarande 27 procent. Av dessa var 65 procent, 316 MUSD, antivirala licensieringar. Över 80 procent av alla licensavtal 1997 rörde bioteknikföretag¹⁾.

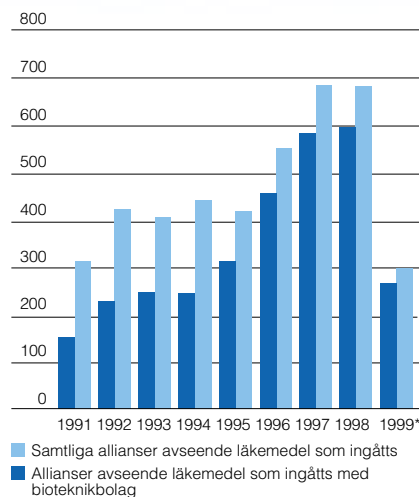
Datamonitor, ett marknadsundersökningsföretag, förutspår en stark ökning av

licensmarknaden. År 2005 förväntas marknaden ha vuxit till 3,9 miljarder USD. Den del av marknaden som rör anti-infektionsläkemedel, det vill säga antivirala och antibakteriella läkemedel, spås växa till 1 miljard USD samma år. Licensieringsmarknaden för bakterieinfektionsområdet beräknas uppgå till 505 MUSD år 2005 medan licensmarknaden för antivirala substanser väntas uppgå till

Värdet av ingångna licensavtal



Antal tecknade licensavtal



400 MUSD samma år. Drivkrafterna bakom den stora ökningen av licensintäkter inom just anti-infektion tros framför allt vara HIV/AIDS och utbredningen av multiresistenta bakterier.

Utvecklingstrender på marknaden

Inlicensiering har fått en allt större betydelse för läkemedelsföretagen. En studie publicerad av In Vivo¹⁾ visar att de stora läkemedelsföretagens intäkter från inlicensierade produkter har vuxit från 29 procent av de totala intäkterna 1992 till 34 procent 1997. Om inlicensiering fortsätter att öka i ovan nämnda takt kommer intäkterna från inlicensierade produkter att stå för över hälften av de tio största läkemedelsföretagens intäkter inom tio år. Nedan ges några av orsakerna till denna utveckling.

- De stora läkemedelsbolagen oroar sig för ett uppfinningsunderskott, det vill säga skillnaden mellan det antal produkter de förväntas lansera varje år för att motivera sin forskningsbudget inför aktieägarna och det antal produkter de faktiskt lanserar per år.
- För att bibehålla den tillväxttakt som aktieägarna förväntar sig krävs att läkemedelsföretagen lanserar 4-5 nya läkemedel varje år. Deras egna forskningsavdelningar klarar endast 1-2 sådana lanseringar varför underskottet måste fyllas antingen genom inlicensiering eller genom att köpa färdiga produkter.
- Utvecklingskostnaderna för att ta fram ett läkemedel har blivit allt högre samtidigt som läkemedlens livslängd har förkortats. Att inlicensiera en produkt har därför blivit ett sätt för läkemedelsföretaget att minska kostnaderna och öka effektiviteten.
- Att inlicensiera produkter i senare faser är ett sätt för läkemedelsföretagen att minska forskningsrisken.



Stora läkemedelsbolag önskar	Små forskningsbolag önskar
Fler substanser för klinisk utveckling	Ekonomisk ersättning
Bättre kostnadskontroll	Tillgång till utvecklingskompetens
Tillgång till specifik teknologi eller kompetens som saknas internt	Tillgång till försäljningsorganisation
Tillgång till den mer dynamiska och kreativa forskarmiljön som finns i de små bolagen	Tillgång till registreringskompetens
Större flexibilitet och objektivitet vad gäller att avbryta icke lyckosamma projekt	Produktion
Smidigare resursallokering i projekt med varierande efterfrågan	Global marknadsföring
	Riskminimering
	Trovärdighet gentemot investerare och framtida samarbetspartners

Tidpunkt för licensavtalets ingående

Enligt en rapport från Ernst & Young, European Life Sciences 1998 föredrar läkemedelsföretagen helst innovativa produkter i fas III som siktar på ej tillfredsställda medicinska behov. Forskningsföretagen föredrar vanligen att deras produkter utlicensieras i fas II eller tidigare. De ekonomiska villkoren blir bättre för forskningsföretaget om utlicensiering sker senare, samtidigt som kostnaderna och riskerna ökar. Under perioden januari 1997-juni 1998 ingicks licensavtal till ett värde av 92,45 MUSD²⁾. Av detta belopp rörde 32 procent pro-

dukter som befann sig i prekliniska tester, 42 procent rörde produkter som befann sig i kliniska tester och 26 procent rörde produkter som redan var lanserade³⁾. Värdemässigt ingås de flesta licensavtal när produkten befinner sig i kliniska tester. När man istället ser på antalet licensavtal som har ingåtts visar det sig att det största antalet ingås i tidiga prekliniska faser.

¹⁾ The Business and Medicine Report, september 1998.

²⁾ Licensavgifter, milestonebetalningar, F&U utbetalningar och insatt eget kapital är inräknat.

³⁾ Windhover Pharmacentreal Strategic Alliances vol IX 1998.

Forskningsföretagets val av partner

För ett forskningsföretag är det viktigt att bedöma en potentiell partners förmåga att utveckla och marknadsföra den aktuella produkten. Olika typer av marknadsföring passar olika produkter.

HIV/AIDS-marknaden kan till exempel täckas med ett litet antal försäljare eftersom HIV-läkemedlen förskrivs av ett begränsat antal specialister. Ett medel mot munsår eller bältros kräver en bredare försäljningsinsats eftersom många läkare skriver ut medel mot dessa sjukdomar.

Antalet väldokumenterade substanser på marknaden är begränsat. Därför finns det för varje substans ofta flera intresserade licenstagare. Konkurrensen om de lovande substanserna är således hård och ökande bland de stora läkemedelsföretagen och kommer att innebära att deras uppsökande verksamhet väsentligen kan komma att öka. Detta innebär ett skifte i förhandlingsposition till de små bioteknikföretagens fördel.

Läkemedelsföretagets val av partner

European Life Science har genom att intervjua ett antal chefer på läkemedelsföretag tagit fram urvalskriterier som är viktiga för läkemedelsföretag när de utvärderar en potentiell samarbetspartner vid ett inlicensieringsärende och rankat dessa i ordning av betydelse:

1. Stark patentposition
2. Produkt i utvecklingsfas
3. Unik teknologi
4. Affärsmässigt fokus
5. Kvalitet på forskningsledningen
6. Produkter i tidigt forskningsstadium
7. Teknologiplattform
8. Väl definierad kommersiell strategi
9. Produkter på marknaden
10. Kommersiella samarbeten
11. Erfaren ledning
12. Imponerande forsknings- och utvecklingssamarbeten

Medivirs samarbeten

Medivir har för närvarande etablerade samarbeten med två stora läkemedelsföretag, AstraZeneca och Chiron Corporation. Samarbeten med stora läkemedelsbolag beträffande specifika forskningsprogram eller utlicensiering av patenträttigheter för Medivirs övriga substanser undersöks fortlöpande. Syftet med detta är, dels att identifiera samarbetspartners med vilka synergier inom preklinisk forskning och klinisk utveckling kan uppnås, dels att identifiera licenstagare som globalt kan lansera produkter baserade på Medivirs patent. Medivirs målsättning är dock att driva projekten, beroende på varje projekts art och möjligheter, in i kliniska studier fram till och med fas II.

I framtiden kommer Medivir och andra mindre forskningsföretag sannolikt att söka nya former för samarbeten kring exempelvis nyttjandet av nya teknologier.

Hot och möjligheter för Medivir på licensmarknaden

Medivir påverkas av ett flertal faktorer på licensmarknaden, varav vissa innebär hot och andra innebär möjligheter.

Hot

- De allt större läkemedelsbolagen letar efter nya produkter med allt större försäljningspotential, vilket ökar kraven på projektens marknadspotential.
- Konsolidering även bland forskningsföretag medför ökad konkurrens och därmed ökade krav på Medivir att marknadsföra sina projekt.
- Stort behov av samarbete med få stora partners.
- Risk för att projekt faller innan de blir utlicensierbara.
- För få nya projekt genereras för utlicensiering.

Möjligheter

- Resistensutveckling och spridning av nya virus ökar behovet av nya läkemedel, därmed ökar även läkemedelsindustrins intresse för att licensiera antivirala substanser.
- De stora läkemedelsföretagen söker aktivt efter nya substanser att inlicensiera. Medivir blir därmed attraktiv samarbetspartner och får en stark förhandlingsposition, vilket ger företaget möjlighet till bättre avtalsvillkor.
- Medivirs kompetenta forskare med breda kontaktnät möjliggör fler samarbeten med ledande läkemedelsbolag samt upptäckter av nya substanser.
- Det nya avtalet med Chiron beträffande förvärv av kombinatorisk kemiteknologi ger Medivir en snabb start inom området. Tekniken är väsentlig för att förbättra möjligheterna till effektivare läkemedelsutveckling.
- Kostnadsnivån för forskning i Sverige är konkurrenskraftig.

Konkurrenser på licensmarknaden

Medivirs kunder, de stora läkemedelsföretagen, har en begränsad forskningsbudget som skall fördelas på olika projekt. Pengarna satsas antingen i egna forskningsprojekt inom läkemedelsföretaget eller hos externa forskningsbolag till exempel i form av licensavtal. Medivir konkurrerar således både med andra forskningsbolag och med interna forskningsavdelningar på läkemedelsföretag.

Medivir söker lösningar på viktiga medicinska problem

Medivirs närmaste marknad är licensmarknaden, men avgörande för Medivir är marknaden för läkemedel mot infektionssjukdomar som orsakas av virus, bakterier, svampar och parasiter. Kunderna på denna marknad är läkare och deras patienter.

Marknadens storlek och tillväxt

Behovet av nya läkemedel mot infektionssjukdomar är stort och ökar på grund av uppkomsten av nya sjukdomar, ökad kunskap om sjukdomar, ökad spridning av sjukdomar, ett ökande antal patienter med nedsatt immunförsvar samt en ökande resistensutveckling.

Den globala försäljningen av läkemedel mot infektionssjukdomar uppgick till cirka 27 miljarder USD under 1998 vilket motsvarar 19 procent av den totala globala läkemedelsförsäljningen. Merparten av försäljningen, cirka 16,4 miljarder USD, avsåg medel mot bakteriella infektioner. Läkemedel mot virusinfektioner såldes för cirka 8 miljarder USD, (3,6 MUSD 1996). Detta marknadssegment förväntas öka till 17,2 MUSD till år 2003¹⁾. Försäljningen av läkemedel mot svampinfektioner uppgick till cirka 2,6 miljarder USD. Från 1997 till 1998 växte marknaden för läkemedel mot bakteriella infektioner med

5 procent, läkemedel mot virusinfektioner med 12 procent och läkemedel mot svampinfektioner med över 12 procent²⁾.

Nya virus sprids

För 50 år sedan förutsågs inte att nya epidemier skulle sprida sig under 1900-talet. HIV/AIDS är en sådan epidemi som troligen uppkommit genom att ett virus som tidigare bara funnits hos apor har överförts till människan. Under cirka 50 år har HIV spridits till drygt 30 miljoner människor, varav de flesta har smittats under de senaste fem åren. Även om spridningen delvis minskat i västvärlden ökar den i övriga världen. Enligt FN ökar spridningen i Asien med omkring 20 procent per år. Dessutom har resistensutvecklingen mot HIV-behandlingar snabbt blivit ett stort problem i de länder där läkemedel mot HIV används.

Hepatit C är ett virus som inte heller var känt för 50 år sedan och som har fått

en snabb spridning de senaste årtiondena. Där är de tillgängliga läkemedlen idag otillräckliga.

Att antalet nyupptäckta virus som kan infektera människan har ökat under de senaste åren liksom andra slags infektioner beror bland annat på följande faktorer:

- Den globala befolkningsökningen och förbättrade kommunikationer gör att människor lever i större grupper och kommer i kontakt med fler människor än tidigare. Detta ökar risken för snabb spridning av infektionssjukdomar.
- Människor bosätter sig i nya områden och kommer i kontakt med djur som bär på virus och parasiter som kan smitta människor.
- Oroligheter och inbördeskrig förorsakar betydande omflyttningar, svält och bristande sanitära förhållanden som ökar smittspridningen.

Stort behov av nya läkemedel mot infektionssjukdomar

En följd av resistensutveckling och spridning av nya virus är att behovet av nya läkemedel och vaccin, och därmed även



¹⁾ SG Cowen *Therapeutic Categories Outlook* 10/99.

²⁾ *Scrip Reports The complete guide to anti-infectives.*



läkemedelsindustrins intresse, har ökat. Läkemedelsindustrin söker nya infektionssjukdomar för att parera resistensutveckling och för att behandla de infektioner mot vilka det idag saknas bra behandling. Nya läkemedel kommer säkerligen att utvecklas och tillhandahållas i västvärlden, men dessa får begränsad spridning i utvecklingsländerna på grund av små ekonomiska resurser för läkemedel. Vaccinutveckling är därför speciellt viktig för dessa länder, men har visat sig svår för en del infektioner, till exempel HIV och malaria.

Medivir forskar kring ett antal olika infektionssjukdomar, främst sjukdomar orsakade av HIV, hepatit- och herpesvirus. Behovet av läkemedel för dessa

varierar, dels med hur allvarlig sjukdomen är, dels med graden av effektivitet hos existerande läkemedel. En del infektioner som till exempel munherpes, är relativt lindriga och går över snabbt men återkommer och uppfattas av patienten som besvärande och värda att behandla med ett effektivt läkemedel. Bältros, en infektion orsakad av en annan typ av herpesvirus än munherpes, är akut mycket smärtsam och kan dessutom ge långvarig smärta med lång sjukskrivning. Ett bra läkemedel mot bältros saknas idag. För hepatit B finns det idag bra vaccin som på lång sikt kommer att minska antalet nya fall av sjukdomen. De cirka 300 miljoner människor som redan har kronisk hepatit B behöver dock nya läkemedel.

Infektionssjukdomars utbredning

Sjukdom	Antal fall
Bältros	Ca 8 milj fall/år
Labial herpes	250–400 milj episoder/år
Genital herpes	Ca 100 milj episoder/år
HIV/AIDS	Ca 30 milj kroniskt smittade
Hepatit B	Ca 300 milj kroniskt smittade
Hepatit C	170–200 milj kroniskt smittade
Malaria	Ca 500 milj fall/år, 2 milj barn dör/år

Tabellen sammanfattar förekomsten av några viktiga infektionssjukdomar. Sjukdomar som HIV och malaria finns huvudsakligen i U-länderna. Bältros som ofta drabbar äldre är vanligare i I-länder där människorna lever längre.

Resistens – ett ökande hot

Resistensutveckling är ett stort och ökande problem vid behandling av infektioner orsakade av virus, bakterier, svampar och parasiter. Framför allt blir multiresistenta bakterier och virus allt vanligare. Detta innebär ett växande behov av nya läkemedel mot infektionssjukdomar. Redan i den första läroboken om penicillin från 1945 varnades för resistensutveckling. Det har tagit nästan 50 år, men nu har bakterierna hunnit förbi forskarna och det finns idag multiresistenta bakterier mot vilka det saknas bra läkemedel. Resistensutveckling är ett växande problem i synnerhet för HIV- och hepatit B-patienter. Även malaria-parasiten har utvecklat resistens mot läkemedel och de myggor som sprider malaria har blivit motståndskraftiga mot bekämpningsmedel.

HIV-infektioner och AIDS utgör alltså svåra medicinska problem. Förändrade behandlingsrutiner där HIV-patienter behandlas tidigare, under längre tid och med en kombination av flera läkemedel har förbättrat patientens hälsotillstånd och drastiskt ökat marknaden för HIV-läkemedel. Problemen med resistensutveckling och biverkningar kvarstår dock. Kombinationsbehandling med tre läkemedel har blivit standard mot HIV/AIDS. Även med en trippelkombination uppkommer resistent HIV och redan nu behövs flera olika trippelkombinationer. Kombinationsbehandling bedöms bli nödvändig även vid behandling av hepatit B- och C-infektioner.

En betydande del av alla infektionssjukdomar finns i befolkningsrika länder som snabbt förbättrar sin ekonomi och därmed ökar marknaden för läkemedel. Det förefaller troligt att stora delar av Sydostasien och Kina under det närmaste årtiondet kommer att bli viktiga marknader för läkemedel mot infektioner.

Hot och möjligheter för Medivir på läkemedelsmarknaden*Hot*

- Det blir svårare att behålla kvalificerade forskare i Sverige.
- Ett flertal bolag är verksamma inom forskning och utveckling av läkemedel mot infektionssjukdomar. Konkurrensen är därför mycket hård och det innebär en risk att Medivirs produkter blir passerade.

Se vidare risk- och känslighetsanalys sidan 40.

Möjligheter

- Möjligheten att ta fram läkemedel mot infektionssjukdomar underlättas av att det från laboratorieförsök går att göra bra förutsägelser för effekt i patienter.
- Djup kunskap om gener och genprodukter tillåter en rationell utveckling av medel mot infektionssjukdomar.
- Genom att fokusera forskningen till polymeras och proteas, vilka är av betydelse för alla viktiga infektioner, har en hög och generellt användbar kompetens byggts upp inom Medivir.
- Tillsammans med samarbetande universitetsforskare har Medivir en konkurrenskraftig storlek och kvalitet på forskningen.
- Genomförda investeringar i ny utrustning och nya laboratorielokaler ger möjlighet till fortsatt expansion.

Konkurrenter på läkemedelsmarknaden

Medivir forskar kring ett flertal olika infektionssjukdomar orsakade av herpesvirus, HIV, Hepatit B och C, svampar samt parasiter. Medivir konkurrerar med företag som utvecklar läkemedel mot samma sjukdomar. Under avsnittet Verksamhetsbeskrivning nämns företag som konkurrerar med Medivir inom respektive forskningsområde.



Verksamhets- beskrivning

En viktig framgångsfaktor för små forskningsintensiva läkemedelsföretag är deras förmåga att ha ett jämnt flöde av projekt i alla utvecklingssteg. Lika viktigt är att i det tidiga prekliniska arbetet säkerställa försörjning av projekt som kan leda fram till utlicensiering. Medivir är i dagsläget mest aktivt inom virusområdet.

Medivir har en substans mot bältros MIV-606 (tidigare ABT-606) som slutfört fas II under året samt ME-609, ett preparat för behandling av munherpes enligt en ny princip som är i klinisk fas II. MIV-310 är ett nytt projekt mot multiresistent HIV på väg in i fas II. MIV-150, en substans för behandling av HIV/AIDS, har inlett kliniska fas I-studier. En substans mot hepatit B, FLG prodrug, befann sig vid utgången av året i sen preklinisk fas. Dessutom finns i preklinisk fas en proteasinhämmare mot HIV.

Medivir bedriver även forskning i preklinisk fas av substanser mot HIV/AIDS med en annan resistensprofil än dagens läkemedel.

Även prospektiv verksamhet inriktad på infektionssjukdomar orsakade av hepatit B- och C-virus, malaria, svampar, samt parasiter bedrivs i uppfinningsfas. Därtill kommer det projekt som siktar till att förbättra upptaget av läkemedel med hjälp av så kallade prodrugs.

Medivirs projektportfölj

Explorativ fas	Optimeringsfas	Sen preklinisk fas	Fas I	Fas II
				MIV-606 ME-609
			MIV-150 MIV-310	
	HIV proteashämmare	FLG Prodrug		
	Prodrugs			
Hepatit C Malaria Svampar MIV-160				

Projekt mot herpesvirusinfektioner

Sjukdomar orsakade av herpesvirus

Herpesvirus är beteckningen på en familj av olika virus som idag innehåller cirka 100 kända virustyper, varav åtta infekterar människan. Symptom på infektioner som härrör från herpesvirus kan exempelvis vara vattkoppor, bältros, munsår, genitala sår och körtelfeber.

De flesta människor bär på några olika herpesvirus som är väl anpassade att klara sig trots immunsystemets försvar. Efter en första infektion blir virus latent (vilande) och stannar kvar i kroppen under resten av individens liv. Virus kan finnas i exempelvis hud, slemhinnor eller i kroppsvätskor utan att orsaka symptom, vilket gör att individen och omgivningen är helt ovetande om att personen är smittsam. Detta medför att virus har goda möjligheter att infektera nya individer. Virus kan också ge återkommande episoder av sjukdomen.

Varicella zoster-virus (VZV) är ett mycket spritt virus som orsakar vattkoppor vid den första infektionen, vanligen hos barn. En stor del av den vuxna befolkningen i världen är infekterade och bär på VZV latent i nervknutor. VZV kan reaktiveras (återuppväckas) och orsaka bältros i en sekundär infektion. Risken för bältros ökar med stigande ålder och nästan varannan människa i Västeuropa, USA och Japan kommer någon gång att drabbas

Översikt över humana herpesvirus

Virus	Kroniskt smittad del av den vuxna befolkningen i världen	Del av befolkningen som haft sjukdomssymtom vid ett eller flera tillfällen	Vanligaste sjukdomsuttryck
HSV-1	80 %	35 % (av vuxna)	Munsår
HSV-2	20 %	4 % (av vuxna)	Genitala sår
VZV	95 %	40–50 % (under livstiden)	Vattkoppor, bältros
CMV	70 %	Låg frekvens	Retinit mm
EBV	95 %	25 % (av vuxna)	Körtelfeber, lymfom
HHV-6	95 %	50 % (av barn)	Tredagarsfeber
HHV-7	90 %	Okänt	Okänt
HHV-8	25 %	Okänt	Karposis sarkom

av bältros. Sjukdomen ger vätskefyllda bläsor på kroppen och är ofta förenad med stark och ihållande smärta. Precis som vid vattkoppor läker blåsorna under loppet av 2–3 veckor. Smärtan kan dock stanna kvar under lång tid efter det att blåsorna har läkt. Den är dessutom svår att behandla och hindrar en stor del av patienterna, som ofta är äldre, i deras normala livsföring.

Herpes simplex-virus (HSV) orsakar framför allt hud- och slemhinneinfektioner runt munnen eller inom genitalregionen. Såren är förenade med svullnad, rodnad, bläsbildning och varierande grad av smärta. De flesta individer som får munherpes blir infekterade i barndomen medan de som får genital herpes blir infekterade i åldrarna 15–25 år.

Den första herpes simplex-virusinfektionen är ofta värre än de följande och ger smärtsamma sår med ett flertal små vätskefyllda bläsor. Det tar lite tid innan individens immunförsvar slagit ut inkräktaren. Såren självläker under 10–20 dagar. Efter denna första infektion går virus via nervbanorna till nervcellerna där det stannar under resten av patientens liv. Det kan dock reaktiveras vid ett flertal tillfällen, gå ut till huden och ge nya sår. Vid infektion orsakad av återuppväckt virus känner immunförsvaret igen det. Reaktionen blir snabb och allt virus är borta från såret inom 72 timmar. Symptomen och såret finns dock kvar i cirka en vecka, vilket beror på att immunförsvaret överreagerar och fortsätter att verka trots att virus är borta.

Försäljning av läkemedel mot herpesvirus

	1998	1999P ¹	2001P ¹	2003P ¹	Företag	Produkter under utveckling	Företag
Aciklovir	£403 M	£389 M		£303 M	Glaxo Wellcome	Docosanol	Avanir
Famciklovir	£104 M	£229 M	£409 M		SmithKline Beecham	ME-609	Medivir/AstraZeneca
Valaciklovir	£133 M	£180 M		£337 M	Glaxo Wellcome		
Generiska prep.	£110 M						
Total marknad:	£750 M						

* Källor: Glaxo Wellcome, SmithKline Beecham

P står för prognostiserad försäljning

¹ Pharma Business Nov/Dec 1999

Munsår orsakas framför allt av herpes simplex-virus typ 1, HSV-1, och genital herpes orsakas framför allt av HSV-2.

Varje år inträffar 250–400 miljoner episoder av munherpes och cirka 100 miljoner episoder av genital herpes i Väst-europa, USA och Japan. Runt 80 procent av den vuxna befolkningen tros vara kroniskt smittad med HSV-1 och 20 procent med HSV-2. Omkring 95 procent bär på VZV.

Läkemedel mot herpesvirus

Flera vanliga infektioner orsakade av herpesvirus behandlas med läkemedel. Försäljningen av de största medlen mot bältros samt munsår och genital herpes uppgick till cirka 1600 MUSD 1997, varav aciklovir (Glaxo Wellcome) svarade för cirka 980 MUSD. De två andra läkemedlen som främst används är famciklovir (Smith Kline Beecham), som är en prodrug av penciklovir, och valaciklovir (Glaxo Wellcome), en prodrug av aciklovir. Försäljningen av dessa två medel uppgick till 137 MUSD respektive 142 MUSD.

Enligt Datamonitor förväntas marknaden av dagens läkemedel växa till drygt 2700 MUSD år 2005.

Ungefär hälften av den totala försäljningen av dessa tre läkemedel avsåg HSV-infektioner (munsår och genital herpes) och hälften VZV-infektioner (bältros och vattkoppor).

Aciklovir har blivit ett generiskt läkemedel sedan Glaxo Wellcomes patent gått ut 1996. Detta har medfört att 10-15 olika producenter nu använder aciklovir i olika beredningar.

Behandling av bältros med dagens läkemedel är otillfredsställande både när det gäller att motverka de akuta symptomen och att förhindra den långdragna och svåra smärta som sjukdomen kan orsaka.



Ett effektivt läkemedel mot bältros torde avsevärt öka andelen behandlade patienter och därmed marknaden.

Under 1999 startade National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) tillsammans med Merck & Co en omfattande fas III-prövning av ett vaccin mot utveckling av bältros med omkring 37 000 deltagare. Studien väntas öka intresset för behandling av bältros liksom uppmärksamma det stora behovet av nya och bättre behandlingar. Förutsatt att vaccinet visar sig ha effekt tar det troligen ändå lång tid innan vaccinet når marknaden. Användningen av ett vaccin mot en sjukdom som inte är epidemisk, inte är livshotande och har låg frekvens bedöms bli begränsad.

Ett vaccin mot VZV-infektion har relativt nyligen blivit godkänt. Detta vaccin består av ett levande men förändrat virus som därigenom orsakar en mild eller till och med icke symptomgivande vatt-

koppsinfektion. Efter vaccinationen kommer virus precis som efter den naturliga infektionen troligen att finnas kvar i latent form i nervceller under resten av individens liv. Hur detta kommer att påverka uppkomsten av bältros är oklart.

Huvuddelen av dem som kommer att utveckla bältros under de närmaste 50 åren är dock redan idag infekterade med naturligt virus.

Profylax mot genital herpes används av patienter med ofta återkommande episoder och tas då som tabletter.

Nuvarande behandling av munsår och genital herpes påskyndar läkning endast obetydligt och de flesta infektioner lämnas därför obehandlade. Antivirala medel har god effekt på primära infektioner där virusförökningen är det stora problemet.

De har dock relativt liten effekt på återuppväckta infektioner där inflammationen är det stora problemet. Nya och bättre läkemedel förväntas därför öka försäljningen betydligt då endast en liten andel av alla munsårsepisoder behandlas idag.

MIV-606 mot bältros

Medivirs forskare har mer än 20 års erfarenhet av utveckling av medel mot sjukdomar orsakade av olika herpesvirus. Substansen MIV-606 (tidigare ABT-606) har i laboratorieförsök visat sig vara mer än 40 gånger mer aktiv mot VZV än alla på marknaden tillgängliga medel mot bältros. MIV-606 har en låg bindning till serumproteiner och penetrerar blodhjärnbarriären. Detta tyder på att substansen i tillräckligt hög grad kommer att kunna penetrera den nervvävnad där VZV

förökas och hindra virusförökningen samt därmed minska risken för smärta. Några nya lovande medel mot bältros, förutom MIV-606, tycks inte vara under utveckling.

Fas I-studien med friska frivilliga gav goda resultat och höga plasmanivåer av aktiv substans uppmättes utan signifikanta biverkningar.

Fas II-studien med MIV-606 startade planenligt i juni 1998 och slutfördes under 1999. Målsättningen med studien var att visa säkerhet och effekt av MIV-606 hos patienter med bältros orsakad av varicella zoster-virus.

Lovande resultat från Fas II med MIV-606

Fas II-studierna slutfördes under 1999 och bekostades av Abbott. Studien visar

att MIV-606 hade god effekt och var minst lika bra som aciklovir, det nu mest använda preparatet mot bältros, trots en väsentligt lägre dos. Studien gav ytterligare bekräftelse på att MIV-606 har en

MIV-606

- Över 40 ggr mer aktiv än det största läkemedlet på marknaden mot bältros i laboratorieförsök
- Bra säkerhetsprofil och farmakokinetik
- Starka patent med lång livslängd
- Fas I och II genomförda med goda resultat
- Dokumentation av hög kvalitet inför fas III

Efter att upprepade gånger haft influensa drabbades jag efter en stressig tid på jobbet av bältros. Det började med att jag, förra våren, fick värk i vänster arm. Först trodde jag att det var spänningsvärk, men när värken tilltog så pass att jag inte ens kunde använda armen till att bära lätta saker och inte heller

kunde sova på natten för att smärtan var så svår förstod jag att det här var något annat. Efter en vecka sökte jag hjälp hos vårdcentralen. Just då hade dessutom blåsorna börjat komma och läkaren gav mig diagnosen bältros. På vårdcentralen fick jag Doloxen, en smärtlindrande medicin som dessvärre inte

mer desperat. Sedan tidigare var jag på grund av allergiska besvär patient på hudkliniken på Uppsala Akademiska sjukhus och sökte mig därför dit. Jag kan på grund av min allergi inte ta vanliga smärtlindrande mediciner. Hudkliniken kontaktade smärtkliniken på samma sjukhus. De föreslog en behandling med Saroten, en antidepressiv medicin som även används mot nervsmärtor. Till en början var jag tveksam till en så stark medicin men när smärtan bara tilltog gav jag upp och började ta Saroten nattetid. Under dagen tog jag Doloxen. Medicinerna gjorde smärtan något mer uthärdlig men den var fortfarande svår.

Under fyra veckors tid var jag riktigt sjuk och under tre veckor

av dessa var jag sjukskriven. Det var en hemsk tid.

Bältrossmärtan går knappt att beskriva. För mig började den i nacken och spred sig hela vägen ner i armen. Det stack och brände i nerverna. Smärtan var så ihållande och svår att stå ut med att hela tillvaron gick ut på att distrahera sig från den.

Det finns en mängd olika åsikter rörande bältros: hur man smittas, vilka mediciner som finns och vilket behov av smärtlindring som föreligger. Hade jag bara varit hänvisad till vårdcentralen vet jag inte hur jag skulle ha klarat mig. Det är tydligt att det idag inte finns någon tillfredsställande behandling för bältros och behovet av en ny medicin är därför angeläget.

"Hela tillvaron gick ut på att distrahera sig från bältrossmärtan"



gav tillräcklig smärtlindring. Läkaren sa att det var för sent i sjukdomsförloppet för att Valtrex (en herpesvirus hämmare) skulle hjälpa. Smärtan var outhärdlig. Jag grät hela tiden och blev mer och

Elisabeth, 55 år – bältrospatient

god säkerhetsprofil. Studien antyder också att det finns ett samband mellan dos av MIV-606 och tiden med postherpetisk neuralgi (svårbehandlad kronisk smärta). Större fas III-studier planeras nu för att bekräfta de uppmuntrande resultaten. Medivir har stor tilltro till substansen och avsikten är att utlicensiera MIV-606 på nytt.

Under 1999 beslutade Medivir sig för att köpa tillbaka substansen MIV-606 i samband med att Abbott fattade ett strategiskt beslut att fokusera sin forskning på andra områden. Resultaten från Abbotts utveckling av MIV-606 övergick till Medivir.

Köpeskillingen för MIV-606 och Abbotts tillverkningspatent uppgick till 1,9 MUSD, cirka 59 000 aktier i Medivir samt en mindre del av framtida royalty-intäkter. En riktad apportemission, motsvarande knappt 1 procent av Medivirs totala antal aktier efter emissionen, godkändes vid en extra bolagsstämma den 18 juni 1999.

ME-609 mot munherpes och genital herpes i samarbete med AstraZeneca

Medivir inledde i februari 1998 ett samarbete med AstraZeneca kring forskning och utveckling av läkemedel mot återkommande herpes simplex-virusinfektioner i hud och slemhinnor. För att få ett snabbare och bättre resultat än vad dagens läkemedel kan åstadkomma kombineras antivirala läkemedel med ett immun-modulerande läkemedel, för att minska kroppens överreaktion. CCS beredningskunnande har medverkat till att en ny kräm har kunnat utvecklas, ME-609. Laboratieförsök visar betydande fördelar framför marknadens största herpesläkemedel.

ME-609 genomgick klinisk fas I-studie under 1999. Resultaten visar en god säkerhetsprofil. Fas II-studier inled-

des under hösten vid ledande centra i Nordamerika. Studien beräknas vara färdig år 2000.

Patentansökningarna gällande den nya herpesbehandlingen lämnades in 1996 och ägs av AstraZeneca. Efter godkännande kommer patentet att gälla fram till 2016, med möjlighet till förlängning inom EU. Ansökningar är under behandling i bland annat EU, USA, Kanada och Japan.

Avtalet innebär att Medivir i samarbete med AstraZeneca har huvudansvaret för att utveckla ett nytt läkemedel i form av en kräm enligt den nya behandlingsprincipen till och med fas II. Därefter har AstraZeneca möjlighet att föra projektet till världsomfattande registrering, lansering och marknadsföring. I samband med att AstraZeneca övertar ansvaret erhåller Medivir en mindre milestone payment. Efter lansering erhåller Medivir royalty på försäljningen.

Medivirs dotterbolag CCS har ansvaret för utveckling av en ny krämbas och kommer troligen att tillverka produkter som utvecklas inom detta samarbete, vilket kan utgöra ytterligare en inkomstmöjlighet för Medivir för detta projekt.

ME-609

- Mycket effektivt i modell-försök
- Stort behov av bra terapi
- Bra säkerhetsdata från fas I
- Fas II-studie pågår
- Beredningskunnande och kapacitet hos CCS



Agneta, 31 år – lider av herpes

”Jag känner mig så sjuk varje gång jag får herpes”

Den allra första gången jag fick munherpes var i mellanstadiet. Efter den gången dröjde det flera år tills jag hade nästa utbrott. Riktigt besvärliga blev utbrotten efter 18-årsåldern. Efter att jag fött min första dotter trodde jag att mina herpes-besvär helt var över. De kom dock tillbaka med full styrka efter dotter nummer två. Idag är jag 31 år och har herpes-utbrott ungefär sex gånger per år där varje utbrott varar cirka tre veckor.

När ett utbrott är i antågande börjar jag först känna mig konstig och mår allmänt dåligt. Det dunkar och svider i området mellan näsan och överläppen. Sedan kommer blåsorna. Vid vissa tillfällen får jag inte bara blåsor på överläppen och under näsan utan också på insidan av näsborren och i gommen, vilket gör fruktansvärt ont.

När jag har varit riktigt dålig har jag sökt hjälp på vårdcentralen. Där har jag fått läkemedlet Zovirax i tablettform och en salva, vilket inte har hjälpt i någon nämnvärd utsträckning. Jag har nyligen fått Valtrex i tablettform från Akademiska sjukhuset, men har ännu inte hunnit prova medicinen.

Jag har aldrig varit sjukskriven från mitt jobb som barnskötare på grund av min herpes. När jag var yngre tyckte jag att det var jobbigt att visa mig bland folk när jag hade blåsor. Det har jag kommit över nu. Nu tycker jag att det jobbigaste är att jag känner mig så sjuk varje gång jag får ett utbrott. Jag har ännu inte stött på en medicin eller behandling som har hjälpt mig. Ingen skulle vara lyckligare än jag om en ny effektiv behandling blev tillgänglig.

Projekt mot HIV

Sjukdomen Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS) upptäcktes 1981 hos homosexuella amerikanska män och 1983 identifierades det virus som orsakar sjukdomen Human Immuno-deficiency Virus (HIV). Två år senare hade hela virusgenomet kartlagts i detalj. Trots stora framsteg är dock dagens behandlingar otillräckliga och behovet av nya läkemedel stort.

Sjukdomar orsakade av HIV

HIV har sedan början av 1970-talet spritt sig snabbt via homosexuella och heterosexuella kontakter samt via blodsmitta till stora delar av världen. Den tid det tar att utveckla AIDS från det att någon smittats med HIV varierar kraftigt, mediantiden utan behandling är dock cirka 10 år.

En obehandlad HIV-infektion leder till den dödliga sjukdomen AIDS. HIV angriper framför allt två olika celltyper i människokroppen, CD₄⁺-lymfocyter och makrofager, och tvingar dessa celler att producera nytt virus. Kroppens immunförsvar svarar med att varje dag förstöra två miljarder virusangripna celler och ersätta dessa med friska. När detta "krig" pågått under en längre tid bryts kroppens immunförsvar ned och patienten blir mycket sårbar för andra infektioner och cancer. Detta stadium kallas AIDS och utgör den sista fasen av HIV-infektionen.

WHO uppskattar att 33 miljoner människor är smittade av HIV och att ytterligare 16 000 smittas varje dag. Varje dag föds 2 000 HIV-smittade barn.

Läkemedel mot HIV/AIDS

Försäljningen av läkemedel mot HIV/AIDS ökade från 3 217 MUSD 1997 till 4 077 MUSD 1998¹⁾ och förväntas växa med 25-30 procent²⁾ under år 2000. Den amerikanska marknaden stod för 54 procent av den globala försäljningen. De största marknaderna i Europa var Frankrike och Spanien med 245 MUSD respektive 216 MUSD¹⁾. Ett antal faktorer tyder på att marknaden för läkemedel mot HIV/AIDS förväntas fortsätta öka kraftigt och år 2002 uppnå 5,9 miljarder USD.

Trots att stora framsteg gjorts under senare år är behovet fortsatt stort när det gäller läkemedel mot HIV/AIDS. Hittills finns inga botemedel utan endast medel som fördröjer sjukdomsprocessen. Den förväntade fortsatta ökningen av HIV-smittade har medfört att utveckling av antivirala läkemedel fått hög prioritet hos många läkemedelsföretag.

Den dramatiska ökningen av försäljningen av läkemedel mot HIV/AIDS beror framför allt på att tidigare behandling i form av kombinationsterapier med tre olika läkemedel påtagligt förbättrat behandlingsresultaten. Trippelbehandlingen medför dock att patienterna måste ta 15–20 tabletter per dag och är förenad med betydande biverkningar. Problematiska interaktioner sker också med andra läkemedel. Det föreligger därför ett stort behov av nya och bättre läkemedel som kan användas i nya kombinationer med färre tabletter samt färre biverkningar och långsammare resistensutveckling.

HIV är ett virus som snabbt förändras och därmed kan bli resistent mot ett visst läkemedel. Genom att använda tre olika läkemedel i kombination tar det längre tid innan HIV blivit resistent mot alla tre än vad det skulle ha tagit med bara ett läkemedel i sänder. Trots trippelbehandling har ett ökat antal patienter fått multiresistent virus, det vill säga virus som inte är känsligt för något av de läkemedel som används idag. Detta ökar behovet av nya läkemedel med effekt mot dagens resistent virus.

Läkemedel för behandling av HIV-infektion kan idag delas in i proteashämmare och polymerashämmare beroende på vilket HIV-enzym läkemedlet riktar sig mot. Polymerashämmarna kan i sin tur indelas i läkemedel som binder till



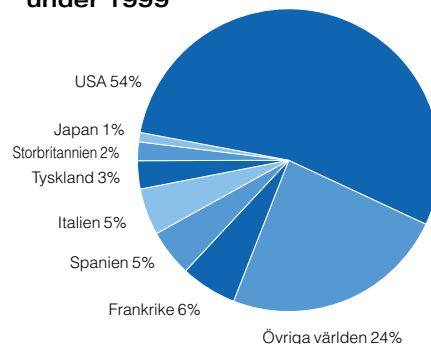
samma ställe på polymeraset som de naturliga byggstenarna (nukleotiderna) och sådana som binder till någon annan del av polymeraset. Den förstnämnda polymerashämmargruppen kallas nukleosidanaloger eller NRTI (nucleoside reverse transcriptase inhibitor) och den andra gruppen NNRTI (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) eller allosteriska inhibitorer.

Proteashämmarna, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir med flera, uppvisar bra antiviral aktivitet, måttligt snabb resistensutveckling men korsvis resistens och besvärande biverkningar. Nelfinavir har hittills visat bäst egenskaper.

Proteashämmaren indinavir, tillverkad av Merck, var det ledande läkemedlet mot HIV under 1998 med en försäljning på 684 MUSD. Dess största konkurrent är proteashämmaren nelfinavir, tillverkad av Agouron.



Den globala HIV-marknaden under 1999



Källa: Datamonitor

HIV/AIDS

Försäljning per läkemedelsområde*MUSD	1997	2002P
Proteasinhämmare	1 300	2 500
Polymerasinhämmare NRTI	1 800	2 800
Polymerasinhämmare NNRTI	49,7	600
Övriga		500

*Källa: Lehman Brothers, HIV/AIDS drugs: do they have the right stuff?, November 4, 1998. P står för prognostiserad försäljning

Nukleosidanalogerna, AZT, ddI, d4T, ddC, lamivudine med flera, är den äldsta läkemedelsgruppen med måttlig antiviral aktivitet, måttlig till snabb resistensutveckling och i flera fall med betydande biverkningar. En ny nukleosidanalog, Abacavir, har givit allvarliga överkänslighetsreaktioner. Lamivudine är den nukleosidanalog som visat minst biverkningar men med snabb resistensutveckling.

NNRTI-gruppen är den senast tillkomna läkemedelsgruppen. Tre läkemedel finns registrerade, Viramune (nevirapine), Rescriptor (delavirdine) och Sustiva (efavirenz). De båda första uppvisar måttlig antiviral effekt, måttliga biverkningar och en mycket snabb resistensutveckling. Efavirenz är en andra generationens NNRTI som uppvisar betydligt bättre antiviral effekt och betydligt långsammare resistensutveckling men har vissa biverkningar. Efavirenz ingår sedan slutet av 1998 som ett av flera rekommenderade förstahandsval i trippel-

behandling³⁾, något som är positivt även för kommande NNRTI-medel som Medivirs substans, MIV-150. Under december månad 1999 utgjorde efavirenz drygt 10 procent av alla recept som förskrivits på polymerashämmare mot HIV.

Glaxo Wellcomes substans Combivir (zidovudine+lamivudine) är ytterligare en av storsäljarna. Under 1999 kommer troligen nelfinavir och Combivir att vara bland de läkemedel som säljer bäst¹⁾.

MIV-150 mot HIV/AIDS

Medivirs viktigaste substans inom HIV-området är MIV-150, en ny NNRTI. Den är en förbättring och vidareutveckling av PETT-4.

MIV-150 har i laboratorieförsök visat bättre antivirala egenskaper mot HIV och resistent HIV samt en långsammare resistensutveckling än de direktverkande polymerashämmare (NNRTI) som finns på marknaden. Medivir var först med att utveckla en laboratoriemetod att förut-

MIV-150

- Mycket verksam mot HIV
- Fas I-studier pågår
- Aktiv mot mutanter av HIV
- Bra i kombination med andra medel
- Långsam resistensutveckling
- När även virus i hjärnan

säga hur fort ett läkemedel kommer att ge upphov till resistens. Denna metod används nu allmänt. Kliniska fas I-prövningar med MIV-150 inleddes under 1999. Prövningarna utförs i England.

¹⁾ Datamonitor. *Licensing Strategies in Anti-infectives*, 1998.

²⁾ Paine Webber. *Overview of the HIV Therapeutic Market*. February 19, 1999.

³⁾ US Department of Health and Human Services.

MIV-150 licensieras till Chiron

I början av 1999 utlicensierade Medivir MIV-150 till Chiron Corporation. Chiron har exklusiv rätt att marknadsföra och sälja läkemedlet globalt. Avtalet kan totalt ge Medivir 35 MUSD i form av milestones fram till och med lansering. Därefter erhåller Medivir royalty på framtida försäljningsintäkter tills patenten går ut omkring år 2017. Medivir erhöll 5 MUSD som första delbetalning vid avtalets ingående. Utöver detta erhöll Medivir tre så kallade delbetalningar på sammanlagt 7,6 MUSD (cirka 62 MSEK). Chiron har övertagit alla vidare utvecklingskostnader för projektet. Vidare tecknades ett andra avtal om ett forsknings-samarbete, MIV-160, för att ta fram nya läkemedel mot HIV/AIDS som totalt kan ge Medivir 4 MUSD i forskningsstöd

under 1999-2000. Chiron har samtidigt erhållit en option på att licensiera patent-rättigheter från detta projekt. Ett tredje avtal mellan Medivir och Chiron, även det tecknat i början av 1999, gav Medivir rätt att förvärva och därmed få tillgång till kombinatorisk kemiteknologi.

BEA-serien mot HIV/AIDS

Medivir utvecklar även proteashämmare mot HIV. En serie med mycket aktiva substanser är framtagna, vilka även är enkla att tillverka. Arbetet är nu inriktat mot selektering av substanser med låg påverkan på levern. Forskningsarbetet har dessutom utvidgas till att även omfatta varianter av den CD som valdes under första halvåret 1999. Detta optimeringsarbete beräknas att pågå under år 2000. Vidare försök kommer att göras

för att på sikt försöka undvika de biverkningar och den resistens som nuvarande proteashämmare givit upphov till.

MIV-310 mot multiresistent HIV

En av Medivirs patenterade läkemedels-substanser, alovudine tidigare FLT, har visat effekt på multiresistent HIV. Alovudine är en polymerashämmare av klassen NRTI. Laboratorieförsök vid Stanford University bekräftar Medivirs egna försök. Multiresistent HIV är ett ökande problem eftersom multiresistens uppstår trots dagens kombinationsbehandlingar. Medivir utredde under hösten möjligheterna att fortsätta den kliniska utvecklingen. En projektplan för MIV-310 fastställdes och syftar till att starta fas II under år 2000. MIV-310 har redan tidigare passerat fas I.

Försäljning av medel mot HIV/AIDS

Namn	Substans	Företag	1997 MUSD ¹	1998 MUSD	Markn.andel av recept utskr. i dec. 1999, %
Proteashämmare					
Aprenavir	Agenerase	Glaxo Welcome	–	–	6
Crixivan	Indinavir	Merck	581,7	675 ⁴	28
Norvir	Ritonavir	Abbott	170,0	> 250 ⁵	16
Invirase	Saquinavir	Hoffman-La Roche	324,1	280 ⁶	3
Fortovase	Saquinavir sgc	Hoffman-La Roche	14,3		12
Viracept	Nelfinavir	Agouron	228,3	655 ⁴⁺⁶	35
Totalt			1.318	1.860	100
Polymerashämmare NRTI					
Retrovir	AZT, Zidovudine	Glaxo Welcome	470,7	244 ³	4
Combivir	AZT/3TC, Zidovudine/Lamivudine	Glaxo Welcome	34,4	434 ³	18
Videx	ddl, Didanosine	Bristol-Myers Squibb	152,0	162 ⁷	8
HIVID	ddC, Zalcitabine	Hoffman-La Roche	69,0	i.u.	–
Zerit	d4T, Stavudine	Bristol-Myers Squibb	398,0	551 ⁷	23
Epivir	3TC Lamivudine	Glaxo W, BioChem Pharma	677,3	808 ²	20
Zlagen	Abacavir	Glaxo Welcome		–	8
Totalt			1.801		
Polymerashämmare NNRTI					
Viramune	Nevirapine	Boehringer Ingelheim	34,7	14,3 ⁸	8
Rescriptor	Delavirdine	Pharmacia & Upjohn	15,0	32 ⁴	1
Sustiva	Efavirenz	Du Pont	–	i.u.	10
Totalt			49,7	–	100
Totalt			3.169	> 4.300	

¹ Lehman Brothers, HIV/AIDS drugs: do they have the right stuff?, November 4, 1998.

² PaineWebber, Overview of the HIV Therapeutic Market, February 19, 1999.

³ Scrip, February 24, 1999.

⁴ SG Cowen Pharmaceutical Industry 10/99

⁵ Abbot Laboratories

⁶ Roche

⁷ Bristol-Myers Squibb

⁸ Scrip 24, 34/35 1999

i.u. Ingen uppgift

HIV/AIDS-substanser under utveckling

Substans	Företag	Fas
Proteashämmare		
MK-639	Merck	Fas II
DMP-450	Triangle/Avid Therapeutics	Fas II
ABT-378	Abbott Laboratories	Fas III
BMS-232632	Bristol-Myers Squibb	Fas II
PNU-140690	Pharmacia-Upjohn	Fas II
L-743770	Merck	Preklinisk
MDL-73669	Hoechst Marion Roussel	Preklinisk
BMS-186318	Bristol-Myers Squibb	Preklinisk
BEA-serien	Medivir	Preklinisk
AG-1776	Agouron	Preklinisk
CGP-57813	Novartis	Preklinisk
Polymerashämmare NRTI		
PMPA, tenofovir	Gilead Sciences	Fas III
FTC, coviracil	Triangle/Abbott	Fas II/III
DAPD	Triangle/Abbott	Fas I/II
dOTC (BCH-10652)	BioChem Pharma	Fas II
MIV-310	Medivir	Fas I/II
Polymerashämmare NNRTI		
PNU-142721	Pharmacia & Upjohn	Fas I/II
Calanolide	Sarawak/Abbott	Fas II
MKC-442 emivirine	Triangle/Abbott	Fas III
AG1549	Agouron/Shionogi	Fas III
MIV-150	Medivir/Chiron	Fas I
VX-175	Vertex/Glaxo W.	Fas II
CPC	DuPont	Fas I
Fusionsinhibitorer		
T-20	Trimeris/Roche	Fas II
AMD-3100	AnorMed	Fas I/II
T-1429	Trimeris/Roche	Fas I
GP 120 inhibitor		
PRO-542	Progenics	Fas I/II
Immunmodulerare		
IL-2	Chiron	Fas II/III
HE2000	Hollis-Eden	Fas I/II
Genterapi		
Rev M10 pol AS	Systemix/Novartis	Fas I/II
Rev/Int inhibitorer		
Zintervir	Aronex	Fas I
AntimRNA		
GEM92	Hybridon	Fas I

Projekt mot hepatit B- och C-virusinfektioner

Hepatitvirus infekterar levern vilket medför att ämnen som normalt avlägsnas av den friska levern blir kvar i blodet. Dessa ämnen medför att hud och ögonvitor färgas gula, därav namnet gulsot.

Sjukdomar orsakade av hepatit B- och C-virus

Kroniska hepatit B- och C-infektioner kan leda till svåra leverskador. Vissa patienter utvecklar även levertumörer. I vissa fall kan infektionen läka spontant. Gulsot orsakad av hepatit B- och C-virus är två av de vanligaste kroniska virusjukdomarna i världen med 300-350 miljoner respektive 170-200 miljoner kroniskt smittade patienter. Globalt har en tredjedel av världens befolkning någon gång varit smittade av hepatit B-virus¹⁾.

En tredjedel av alla smittade av hepatit B-virus (HBV) får gulsotssymptom och cirka 5 procent av alla infektioner hos vuxna leder till en kronisk sjukdom. Barn som smittas vid födseln får i mer än 90 procent av fallen en kronisk infektion. De flesta individer med kronisk HBV-infektion finns i Afrika och i Asien. Varje år dör mellan 1-2 miljoner människor av infektioner orsakade av HBV, vilket gör sjukdomen till den tionde vanligaste dödsorsaken i världen. Behovet av läkemedel är stort och ökande. Bra vaccin finns tillgängligt mot HBV men kan bara skydda individer som ännu ej smittats.

Hepatit B-virus, HBV, är ett DNA-virus som har vissa funktionella likheter med HIV. För sin förökning använder både HBV och HIV sina egna polymeras, vilka liknar varandra. Detta har medfört att några av de läkemedel som används vid behandling av HIV även har effekt mot HBV. Hepatit B-virus smittar via blod och det behövs endast en ytterst liten mängd blod för att smittan skall överföras.

Hepatit C-virus, HCV, sprids på liknande sätt som HBV men en betydligt större andel, cirka 80 procent, av virusinfektionerna blir kroniska. Av dessa utvecklar 20-30 procent levercirrhos 10-20 år efter infektionstillfället. HCV finns i många olika varianter vilket bedöms göra det mycket svårt att utveckla ett vaccin. Sjukdomsutvecklingen är långsammare hos hepatit C-än hos hepatit B-patienter. Även här är behovet av läkemedel stort och ökande.

Läkemedel mot hepatit B- och C-virus

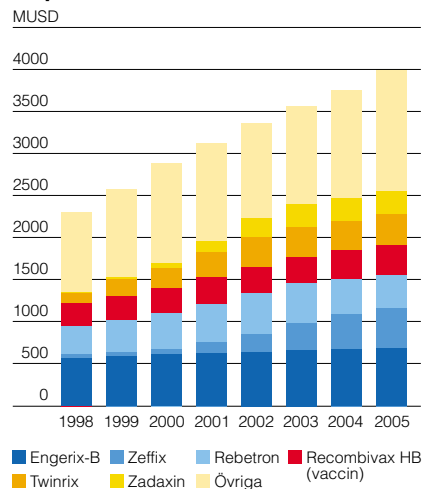
De tillgängliga läkemedlen mot hepatit B och C har begränsad effekt och betydande biverkningar. Det stora behandlingsbehovet och frånvaron av bra läkemedel gör att intresset för området är mycket stort inom läkemedelsindustrin.

Det förefaller troligt att både hepatit B- och C-infektioner kommer att kräva kombinationsbehandlingar under lång tid och att resistensutveckling blir ett problem. Situationen liknar alltså den för HIV/AIDS, men antalet patienter med kroniska infektioner orsakade av såväl hepatit B-virus som hepatit C-virus är betydligt större än antalet patienter med HIV/AIDS.

Försäljning av läkemedel för behandling av hepatit uppgick 1998 till 2 310 MUSD jämfört med 2 304 MUSD 1997²⁾. Den amerikanska marknaden står för nästan 45 procent av den globala hepatitmarknaden. Marknaden domineras av interferon där Smith Kline Beecham och Schering Plough tillsammans har mer än 55 procent av världsmarknaden²⁾.

Resistensutveckling hos hepatit B-virus har redan observerats vid behandling med lamivudine (Zeffix, Epivir, 3TC), vilket medför att kombinationsbehandling med medel som har olika resistensprofil blir nödvändig. Det finns skäl att tro att en långvarig kombi-

Uppskattad marknadstillväxt för läkemedel och vaccin mot hepatit B och C

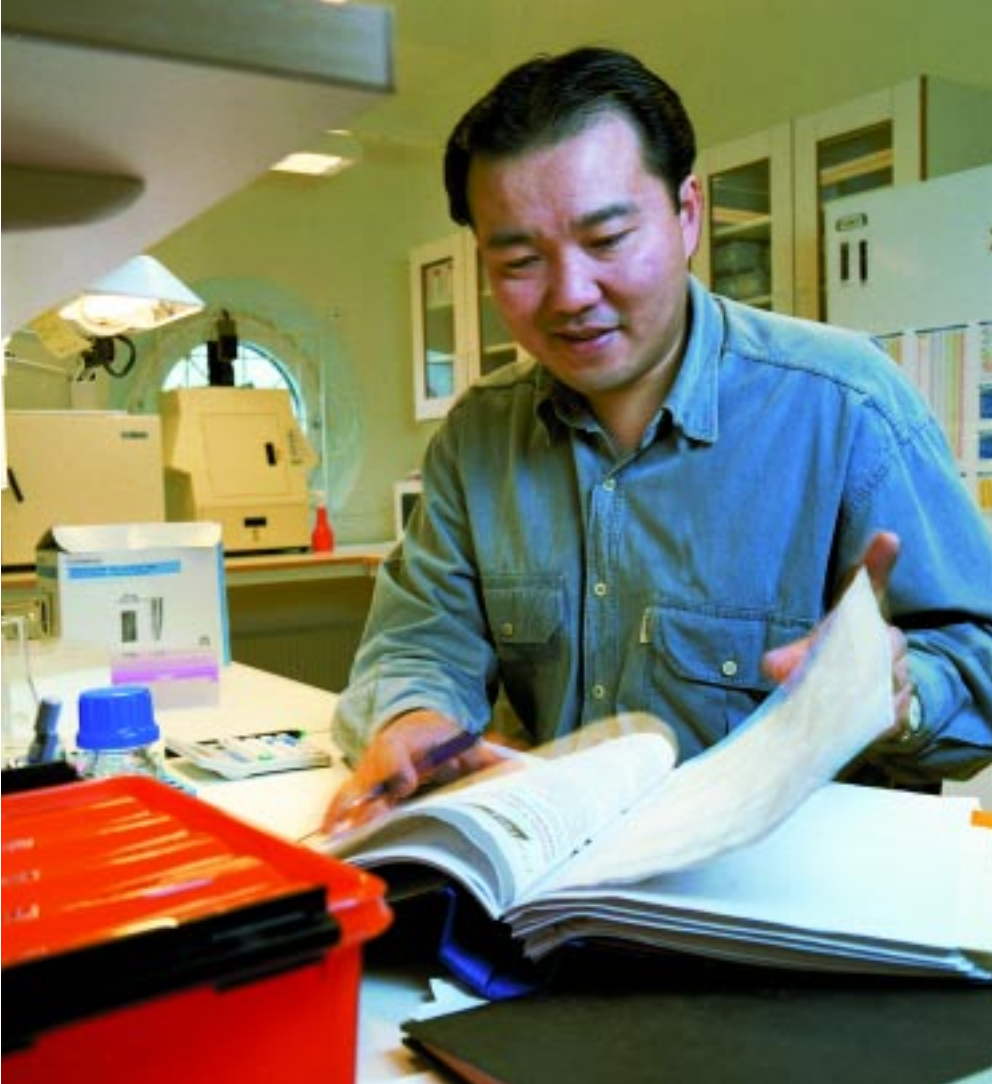


nationsbehandling även kan bota en betydande del av patienterna permanent.

HBV-läkemedel av typen interferon är idag marknadsledande. Försäljningen uppgick under 1998 till 800 MUSD²⁾. HBV-marknaden förväntas öka till 1300 MUSD under år 2001 och 3500 MUSD år 2006. Interferon används mot hepatit B men har endast måttlig effekt och betydande biverkningar. De mest lovande substanserna under utveckling är nukleosidanaloger (polymerashämmare). Glaxo Wellcomes läkemedel, lamivudine lanserades 1998 som marknadens första nukleosidanalog. Lamivudine har sammantaget visat sig vara överlägsen behandlingar med interferon vad gäller effekt och biverkningar. Lamivudine minskar mängden virus i blodet men när behandlingen upphör återkommer vanligen virus. Försäljningen av lamivudine väntas uppnå 400 MUSD år 2005 spår Datamonitor. En annan rapport spår 80 MUSD 1999 och 520 MUSD redan år 2003. Under perioden 1998-2005 spår Datamonitor också en förskjutning i branschen från interferonläkemedel mot nukleosidanaloger och kombinationsbehandlingar.

¹⁾ Cowen & Company, September 1997.

²⁾ Datamonitor.



prov-rörsförsök visat bättre effekt mot förökning av hepatit B-virus än de substanser den jämförts med, penciklovir från SmithKline Beecham och lamivudine från Glaxo Wellcome. Försök utförda vid Southern Research Institute, Maryland, USA, har visat att FLG har samma effekt på lamivudine resistent HBV som på vildtyp-HBV. En processmetod för syntes av FLG-prodrug i större skala togs fram under året. Hos kontraktslaboratorier producerades FLG inför de fas I-prövningar som planeras under 2000.

Forskningsprojekt mot hepatit C

Det är för närvarande svårt att utveckla läkemedel mot hepatit C då det saknas användbara cellkulturmodeller och djurmodeller. Medivir har, liksom flera andra läkemedelsbolag, inriktat forskningen på hämmare av hepatit C-virus polymeras och hepatit C-virus proteas, två virusenzym som kan användas i provrörsförsök. Genom ett omfattande universitetssamarbete bearbetas dessa två målenzym och dessutom undersöks olika möjligheter att ta fram en användbar cellkulturmodell för att mäta substansers effekt mot förökning av hepatit C-virus.

¹⁾ Cowen & Company, September 1997.

Försäljningen av medel mot sjukdomar orsakade av hepatit C-virus uppgick under 1996 till 150 MUSD och förväntas öka till 300 MUSD år 2001 och till 2000 MUSD år 2006¹⁾. Denna förväntade ökning är helt beroende av att nya och bättre läkemedel introduceras på marknaden.

De tillgängliga läkemedlen mot hepatit C har endast måttlig effekt. Interferon har viss effekt hos patienter med låga nivåer av HCV i blodet och ribavirin har möjligen också en begränsad effekt.

Ribavirin är ett gammalt ospecifikt antiviralt medel. Kombination av interferon och ribavirin tycks ge något bättre resultat än de separata läkemedlen. Båda dessa medel har dock betydande biverkningar.

FLG prodrug mot hepatit B

Utvecklingen av Medivirs substans FLG, en nukleosidanalogue mot hepatit B-virus, har resulterat i en prodrug med bra oral biotillgänglighet, vilket medför att den bör kunna ges som tabletter. FLG har i

Hepatit B och C*

Hepatit	Antal smittbärare	Totalmarknadens storlek	Befintliga läkemedel	Under utveckling	Ledande företag idag
Hepatit B	300-350 miljoner	150 MUSD 1996 1300 MUSD 2001P 3500 MUSD 2006P	Vaccin finns. För kronisk hepatit används interferon och lamivudine.	L-FMAU, DAPD, FTC, Adefovir, FLG prodrug	Glaxo Wellcome, Gilead, Triangle, Bristol-Myers Squibb, Schering-Plough
Hepatit C	170-200 miljoner	150 MUSD 1996 300 MUSD 2001P 2000 MUSD 2006P	Vaccin saknas. För kronisk hepatit används interferon och ribavirin.	Proteasainhibitorer, polymerasinhämmare, helicasinhibitorer, immunmodulatorer	Schering-Plough, Roche, Boehringer Ingelheim, Glaxo Wellcome, Merck, Chiron, Vertex

*Cowen & Company, September 1997 och Alfred Berg Biotech Report, September 1998.
P står för prognostiserad försäljning.

Projekt mot svampinfektioner och malaria

Under de senaste 20 åren har allt fler människor fått nedsatt immunförsvar på grund av medicinering, cancer eller HIV. Detta har i sin tur resulterat i att antalet livshotande svampinfektioner ökat kraftigt.

Läkemedel mot svampinfektioner

Det finns idag endast ett begränsat antal användbara läkemedel mot svampinfektioner. Dessa läkemedel orsakar dessutom ofta besvärliga biverkningar när de ges oralt. Större delen av de antisvampmedel som finns på marknaden är topikala beredningar för hud, naglar och hårbotten. Försäljningen av läkemedel mot svampinfektioner har vuxit avsevärt under de senaste åren och under 1998 uppgick den globala försäljningen till cirka 2 600 MUSD. Marknaden förväntas växa med cirka 4 procent per år till 3 200 MUSD år 2003¹⁾. De största läkemedlen på marknaden är Diflucan (Pfizer, 49 procent marknadsandel), och Sporanox (Johnson & Johnson).

Samarbete med BioAgri AB

Medivir tillsammans med BioAgri AB, ägt av Lantmännen Invest AB, och forskare vid Sveriges Lantbruksuniversitet i Uppsala (SLU) startade 1998 ett joint venture, under namnet Agrivir AB, för att rena och strukturbestämma substanser från nya

typer av mikroorganismer med effekt mot sjukdomsalstrande svampar. Om patenterbara substanser framkommer ur det gemensamma projektet skall en vidareutveckling mot humanmedicinsk användning göras av Medivir och en utveckling mot agrikulturell användning av BioAgri.

Totalt arbetar fyra personer på Agrivir. Ett omfattande universitetsarbete utgör den vetenskapliga basen för Agrivir. Lokaler hyrs vid Lantbruksuniversitetet i Uppsala och Industrifonden deltar med ett villkorat lån.

Många medel mot svampinfektioner används som krämer eller andra topikala beredningar. Medivirs dotterbolag, CCS, marknadsför redan två generiska medel mot svampinfektioner. Vid en lyckosam utveckling av något av Medivirs projekt är avsikten att CCS skall ges tillfälle att tillverka och marknadsföra beredningar i Norden.

Medivirs växande substansbibliotek testas löpande i provrörsförsök för effekt på bakterier och svampar. Avsikten är att följa upp de intressanta substanser som identifieras vid dessa genomgångar.

Sjukdomar orsakade av malariaparasiten

Varje år infekteras miljontals människor med parasiter som kan ge svåra och kroniska sjukdomar. Många av dessa sjukdomar har sin huvudsakliga spridning i utvecklingsländer. Intresset för att ta fram läkemedel mot parasiter har tidigare varit lågt men ökar nu i takt med en ökad utbredning av bland annat malaria, bättre ekonomiska resurser och möjlighet till en ökad veterinärmedicinsk användning.

Malaria blir en allt allvarligare sjukdom eftersom både malariaparasiten och myggorna som sprider den blivit resistent mot tillgängliga läkemedel och bekämpningsmedel. En höjd medeltemperatur på jorden gör också att myggorna flyttar längre norrut. Så kallade "tiger mosquitos" kan föröka sig även i mycket små mängder vatten och klarar sig bra i städer.

Antalet fall av malaria beräknas av WHO till 300–500 miljoner årligen varav 1,5–2,7 miljoner har dödlig utgång. Var 15:e sekund dör ett barn i malaria.

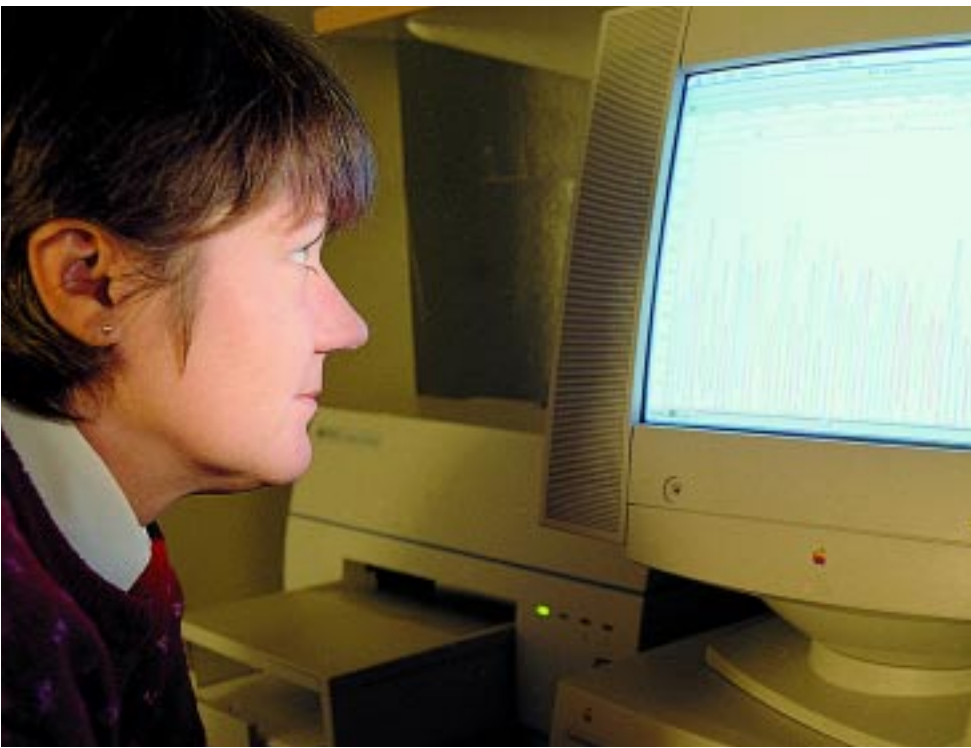
Läkemedel mot malaria

Försäljningen av medel mot malaria uppgick 1998 till cirka 200 MUSD och de största läkemedlen inom området var Lariam (Roche), Hydroxychloroquine (bl a Sanofi Winthrop) och Chloroquine (bl a Bristol-Myers Squibb). En betydande del av läkemedlen används som profylax mot malaria vid tillfälliga besök i länder med hög risk för smitta.

Medivirs projekt mot malaria

Medivir har ett antal substanser i sitt bibliotek, vilka på grund av sin struktur är speciellt intressanta att undersöka för effekt mot malaria och andra parasiter. Ett antal substanser med effekt mot malaria har identifierats och utvärderas vidare. Detta sker i samarbete med universitetsforskare.

¹⁾ SG Cowen *Therapeutic Categories Outlook* 10/99.



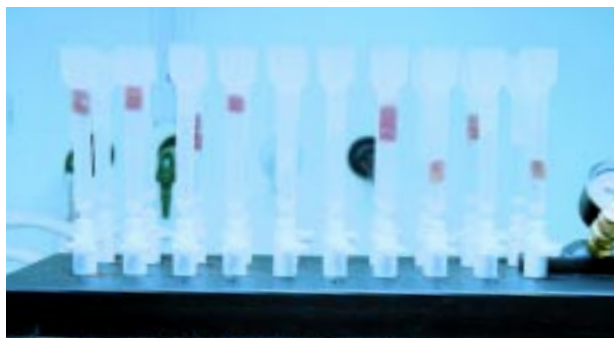


Jussi Kangasmetsä, läkemedelskemist

Jag har arbetat på Medivir sedan 1991 och är utbildad organisk kemist från Stockholms universitet. På Medivir deltar jag i uppbyggnaden av en avdelning för kombinatorisk kemi. Kombinatorisk kemi är ett verktyg för att effektivisera framställningen av nya kemiska substanser. I våras utbildades jag under fem veckor hos vår samarbetspartner Chiron i USA. Där lärde jag mig i första hand den kombinatoriska kemins arbetsmetodik. Traditionellt arbetar läkemedelskemisten med enstaka substanser, medan den kombinatoriska kemins metodik innebär att ett stort antal kemiska substanser kan framställas parallellt. Dessutom kan vissa steg automatiseras, exempelvis analys- och reningsprocesserna. Därigenom kan produktiviteten i preklinisk forskning mångfaldigas och fler läkemedelssubstanser kan tas fram på kortare tid.

Under min tid hos Medivir har jag tidigare varit med och utvecklat en annan substans mot HIV, MIV-150, som idag befinner sig i fas I.

Det jag gillar med mitt arbete är att det är så komplext och att det ständigt bjuder på nya utmaningar. Efter tio år som kemist besitter jag ett stort kunnande inom läkemedelskemi och organisk syntes samt har byggt upp en "fingertoppskänsla" för att ta fram substanser. Den här "fingertoppskänslan" kan liknas med en duktig kock som kan laga god mat utan recept. Det som motiverar mig i mitt arbete är möjligheten att se mina forskningsinsatser resultera i nya läkemedel som i sin tur innebär framgång för Medivir.



CCS lanserar nya produkter

Affärsidé

CCS affärsidé är att utveckla, tillverka och marknadsföra kroppsvårdsprodukter och läkemedel.

Mål

CCS mål är att vara ledande inom kvalitet och produktionseffektivitet vid tillverkning av salvor och emulsioner. Genom ett högt tekniskt kunnande, en intensiv produktutveckling och en dynamisk organisation skall CCS erbjuda produkter av högsta kvalitet till bra priser.

Strategi

CCS strategi är att

- utveckla och tillverka fler egna produkter
- utveckla samarbetet med andra forsknings- och läkemedelsföretag inom produktutveckling och kontraktstillverkning
- positionera CCS varumärken genom en aktiv marknadsbearbetning och genom distribution via olika försäljningskanaler
- bredda antalet distributionskanaler
- med en utvecklad organisation arbeta närmare de svenska apoteken

CCS försäljning och marknadsföring sker främst via det svenska Apoteket AB. CCS varumärkesstrategi innebär att ett varumärke är unikt för en distributionskanal. Exempelvis säljs produkter med varumärket CCS enbart via Apoteket AB vad avser den svenska marknaden. CCS prisstrategi innebär att de egna produkterna skall vara konkurrenskraftiga i pris och kvalitet.

Som ett led i CCS strategi att utöka försäljningen till nya marknader har en ny hudvårdsserie, Pro Solid, tagits fram. Denna hudvårdsserie är speciellt anpassad för hudvård i arbetslivet. CCS samarbetar där med Ejendals som är en ledande distributör av skyddsprodukter för yrkesfolk.

CCS har under 1999 inlett ett samarbete med Hemköp för lansering av hudvårdsserien Naturén via Hemköps hundratalet butiker över hela landet. Även butikskedjorna Life och Ego har under året lanserat produktserien Naturén.

CCS bedriver även kontraktstillverkning av fria handelsvaror, OTC-läkemedel

och dentalprodukter samt deltar i utvecklingen av dessa produkter. En förutsättning för ett samarbete är att uppdragsgivaren inte direkt konkurrerar med CCS egna produkter, att CCS deltar i utvecklingen samt att det är ett långsiktigt samarbete. Generellt kan sägas att bruttovinstmarginalen är högre för CCS egna varumärken jämfört med kontraktstillverkningen.

Under 1999 beslöt regeringen att Apoteket tills vidare får behålla sitt monopol på försäljning av läkemedel. Mer än hälften av CCS omsättning utgörs av försäljning till Apoteket AB.

CCS tillverkar 5,4 (4,7) miljoner enheter per år fördelat på cirka 200 olika produkter. Om man tar CCS totala produktionskostnader vilka uppgår till cirka 60 MSEK och dividerar med antalet producerade enheter erhålles en tillverkningskostnad per produkt om drygt 10 kronor i snitt. Tillverkningskostnaden varierar dock mellan olika produktområden, exempelvis är läkemedel dyrare att tillverka än fria handelsvaror.

CCS sortiment är uppdelat på fem produktområden: Fria handelsvaror, OTC-läkemedel, Sterila lösningar, Minilancet och Dentalprodukter. Sterila lösningar ingick tidigare i produktområde OTC-läkemedel.

CCS välkända produkter som säljs på de svenska apoteken. CCS Fotvårdssalva som introducerades 1981 är i dag marknadsledande och visar allttjämt positiv tillväxt.





Den nya hudvårdsserien Naturén introducerades under året via butikskedjorna Ego, Life och Hemköp.

Hot och möjligheter för CCS

Hot

- Starkt beroende av en stor kund, Apoteket AB
- I huvudsak beroende av konjunkturen på en geografisk marknad
- Ökad globalisering

Möjligheter

- Hög produktkvalitet
- Bra varumärke
- Stort utvecklingskunnande
- Nya varumärken och nya produkt-lanseringar
- Avtal med nya distributionskanaler
- Väl rustad anläggning såväl kvalitets- som kapacitetsmässigt

Försäljning per produktområde

	Andel %	MSEK 1999	MSEK 1998
Fria handelsvaror	55,8	39,2	32,8
OTC-läkemedel	18,1	12,7	8,9
Sterila lösningar	7,8	5,4	4,4
Minilancet	12,1	8,5	11,2
Dentalprodukter	4,3	3,0	2,6
Övrigt	2,0	1,4	1,3
Totalt	100,0	70,2	61,2

(Inklusive Storbritannien)

Stark försäljningsutveckling för CCS

CCS nettoomsättning, inklusive CCS (UK) Ltd, ökade med 14,7 procent under 1999 och uppgick till 70,2 (61,2) MSEK. Försäljningsökningen förklaras dels av en god försäljningsutveckling för CCS största kund Apoteket AB, dels genomförde CCS flera lyckosamma produkt-lanseringar samt inledde en mer aktiv marknadsföring med personlig försäljning. Samtliga produktområden förutom Minilancet uppvisade betydande försäljningsökningar under 1999.

Trots kraftigt ökade marknads- och lanseringskostnader steg rörelseresultatet till 9,4 (6,1) MSEK, vilket gav en rörelsemarginal på 13,3 (10,0) procent. Marginalförbättringarna förklaras främst av effektivare flöden i fabriken och succesivt förbättrade inköp. Finansnettot försämrades under året, trots det steg resultatet efter finansiella poster till 9,6 (6,7) MSEK. Under året genomfördes en ABC-analys (Activity Base Costing). Syftet med analysen var att utreda vilka produkter som är lönsamma för att kunna prioritera dessa.

CCS (UK) Ltds omsättning uppgick under 1999 till 3,0 (2,5) MSEK, vilket motsvarade en försäljningsökning på

20 procent. Dotterbolaget stod för 4,3 (4,0) procent av CCS totala omsättning. Sedan CCS startade bolaget för tre år sedan har försäljningen stigit med cirka 20-25 procent per år.

Försäljningen på CCS exportmarknader sjönk till 14,3 (15,1) MSEK, en minskning med 5,2 procent. CCS ABs exportförsäljning uppgick till 21,3 (25,7) procent av CCS ABs totala omsättning. De viktigaste exportmarknaderna var USA och Norden. En utvärdering av befintliga distributörer och ett intensifierat sökande efter nya lokala distributörer för att utvidga försäljningen till nya exportmarknader pågår.

Försäljning hänförlig till CCS kontraktstillverkning ingår i respektive produktområdes försäljning. Sammanlagt svarade kontraktstillverkningen för 26,0 (28,9) procent av CCS omsättning. CCS fördjupade under året sitt samarbete med uppdragsgivarna och kontraktstillverkningen utvecklades väl.

CCS största tillverkningsuppdrag är produktion av Helosan, Helosan fotsalva och Helosan sol för Pharmacia & Upjohn.

Fria handelsvaror – CCS solskyddsprodukter bäst enligt studie

Produktområdet fria handelsvaror omfattar hudvårds- och solskyddsprodukter som marknadsförs under varumärkena CCS, Pro Solid och Naturén. Det största varumärket, CCS, distribueras via Apoteket AB. Naturén distribueras via de fristående butikskedjorna Hemköp och Life. ProSolid säljs av Ejendals.

Försäljningen av fria handelsvaror utvecklades positivt under 1999 främst tack vare en intensifierad marknadsföring och nya produktlanseringar. Försäljningen förväntas öka ytterligare under år 2000. Inklusivt kontraktstillverkning ökade försäljningen inom produktområdet med 19,5 procent till 39,2 (32,8) MSEK under 1999.

Hudvårdssortimentet CCS som säljs via Apoteket omfattar ett brett sortiment av hudvårdsprodukter för hela kroppen bestående av 20 artiklar. Den största produktgruppen inom fria handelsvaror utgörs av CCS olika hudkrämer.

Hudvårdssegmentet (krämer och lotioner) omsatte på apoteket 225 (195) MSEK under 1999. CCS marknadsandel av Apotekets försäljning är drygt 23 procent inom segmentet, räknat i volym. CCS främsta konkurrent är ACO Hud med en marknadsandel på 55 procent. Beiersdorf (med PH5 Eucerin) har en marknadsandel på 10 procent. Totalmarknadens storlek är i Sverige omkring 475 MSEK.

CCS solskyddsprodukter innehåller zinkoxid och titandioxid som reflekterande skydd mot solens UVA- och UVB-strålar och är så kallade fysikaliska solskydd. Coppertone (Schering-Plough) och ACO är de största konkurrenterna men har kemiska solskydd. CCS har endast en mindre marknadsandel inom solskyddsområdet. Vid en internationell hudkongress i Uppsala i juni publicerade hudläkare från Sahlgrenska Sjukhuset i Göteborg en jämförande studie av kemiska och fysikaliska solskydd. Resultaten visar att kemiskt solskydd har betydligt

sämrare skydd mot cancerogena UVA-strålar än fysikaliskt solskydd. Detta medförde en kraftig ökning av försäljningen av CCS solskyddsprodukter som samtliga är fysikaliska, i motsats till övriga solskydd på Apoteket.

I samarbete med Apoteket har CCS utvecklat en ny hudvårdsserie som vänder sig till aktiva människor med en sportig livsstil. Under våren 1999 lanserades CCS Sport Kroppsmilk och Duschgel samt under hösten CCS Sport Balsam Deo. En fotkräm inom samma serie lanserades under vintern 2000.

Pro Solid, en ny hudvårdsserie, lanserades under 1999 över hela landet. Hudvårdsserien är speciellt anpassad för hudvård i arbetslivet.

CCS inledde under 1999 samarbeten med Hemköp och butikskedjan Life för lansering av nya hudvårdsserien Naturén. Båda kedjorna har omkring 100 butiker etablerade över hela Sverige. Produkterna i Naturénsortimentet är dermatologiskt testade, innehåller inga färgämnen och är miljöanpassade. Produktsortimentet utgörs av fyra grupper: hud, fot, vård och solskyddskrämer.

CCS har under året lanserat flera nya produkter via Apoteket AB.





Pro Solid – CCS nya hudvårds-serie speciellt anpassad för krävande hudvård i yrkeslivet.

OTC-läkemedel – två nya läkemedel lanserade

CCS OTC-läkemedel utgörs av hydrokortison, cortimyk, mikonazol, karbasal (ny) och klorhexidin (ny). Flertalet produkter säljs som receptfria läkemedel.

CCS försäljning av OTC-läkemedel steg under 1999 till 12,7 (8,9) MSEK, främst på grund av ökad försäljning av Karbasal och hydrokortison. CCS räknar med ytterligare ökad försäljning under år 2000.

CCS största läkemedelsprodukt är Hydrokortison 1% salva och kräm. Det är en antiinflammatorisk mild steroid för behandling av eksem, hudirritation och klåda. De mindre förpackningarna säljs receptfritt, endast hydrokortisonsalva och kräm i 100-gramstuber är receptbelagda. CCS är marknadsledande i Sverige på receptfri hydrokortison med en marknadsandel på 53 procent. Försäljningen av huvudkonkurrenten Pharmacia & Upjohns preparat, motsvarande en marknadsandel på 37 procent.

Cortimyk och CCS Mikonazol i krämform är läkemedel mot svampsjukdomar. Cortimyk är effektivt mot fotsvamp med besvärande klåda och innehåller mikonazol i kombination med hydrokortison. CCS Mikonazol är även det ett läkemedel mot fotsvamp men

består enbart av mikonazol. CCS Mikonazols marknadsandel är 2 procent och Cortimyks 4 procent. De två största konkurrerande svamppreparaten är Lamisil från Novartis med 17 procents marknadsandel och Pevaryl (Janssen Cilag) med 26 procent av marknaden. Daktacort från Janssen Cilag har en marknadsledande position och är det enda konkurrerande kombinationspreparatet på den svenska marknaden. Krämbaserade läkemedel mot svampproblem omsätter cirka 38 MSEK i Sverige.

Under 1999 lanserade CCS två nya receptfria läkemedel via Apoteket AB, CCS Karbasal, en fuktbindande och mjukgörande kräm, samt CCS Klorhexidin, en desinfektionslösning för sårvård och des-inficering. Båda produkterna har ett lägre pris jämfört med konkurrerande produkter. CCS Karbasal hade vid årets slut uppnått en marknadsandel på 8 procent.

Sterila lösningar

Natriumklorid är en steril koksaltlösning för användning vid sårrengöring och ögonvård. Den säljs i fem olika produktformer: Ögonbad med kopp, Ögonspol, Linsskölj, Sårsvätt och Natriumklorid.

Försäljningen av natriumklorid utvecklades positivt under 1999 och steg

med 22,2 procent till 5,5 (4,5) MSEK. Produkten Natriumklorid hade stora försäljningsframgångar i Norge under året. Pharmacia & Upjohn är marknadsledande inom detta segment.

Minilancet – lagerrationalisering ledde till minskad försäljning

Minilancet är ett medicintekniskt hjälpmedel för att underlätta engångsstick och undvika blodsmitta vid kapillära blodprov. Produkten är en patentskyddad, plastinfattad steril nål. CCS innehar licensavtal att tillverka och marknadsföra produkten fram till och med patenttidens utgång 2012.

Minilancettens försäljning sjönk under 1999 till 8,5 (11,2) MSEK, en minskning med 23,9 procent. Minskningen beror främst på av en lagerrationalisering hos distributören. CCS uppskattar sin marknadsandel i Sverige till knappt 20 procent. Andelen kan komma att minska något under år 2000. Marknadsledande är Hae Medic med produkten Haemolance.

Dentalprodukter – CCS dominerar marknaden för profylaxpasta

Försäljningen av dentalprodukter ökade med 15,7 procent till 3,0 (2,6) MSEK. Försäljningen sker uteslutande till den professionella tandvården och produkterna marknadsförs av Lifco. Den dominerande produkten i dentalsortimentet är profylaxpasta. CCS är marknadsledande i Sverige på profylaxpasta med en relativt stabil marknadsandel om cirka 90 procent. Omkring 50 procent av produktionen av profylaxpasta exporteras.

Medivirs humankapital värderas mycket högt

Den samlade kompetensen hos Medivirs medarbetare utgör företagets humankapital. Medivirs forskare tillhör de främsta inom antivirusområdet. De har stor erfarenhet, i genomsnitt cirka 13 yrkesverksamma år inom forskning och utveckling av läkemedel. Medivirs samtliga medarbetare har i genomsnitt 10 års erfarenhet från läkemedelsindustrin, ett mycket betydelsefullt komplement till erfarenheter från akademisk miljö.

Hos Medivir finns en mycket kreativ och intellektuellt stimulerande miljö. Detta har möjliggjorts genom en relativt liten organisation med korta beslutsvägar och högt i tak för nya idéer och synpunkter. Den höga forskartätheten bidrar ytterligare till en kreativ miljö.

För att lyckas med de ambitioner Medivir fastställde i samband med borsintroduktionen 1996 krävdes att organisationen utvecklades och förstärktes. 1996 hade företaget tillgång till expertis inom preklinisk forskning. Medivir har idag kompetens att driva såväl tidiga prekliniska projekt som projekt i klinisk fas. Från 1996-99 har antalet forskare vuxit från 19 till 42 varav 25 med doktorsgrad. Lokaler för forskning och utveckling har utökats från 800 till 1 700 kvadratmeter. Ett stort antal kemister, biologer samt specialister på kliniska studier har anställts. Därtill har Medivir anställt personal med kompetens att handlägga myndighetskontakter för godkännande av exempelvis kliniska prövningar och kompetens att säkerställa övergången från laboratorie till mer industriell tillverkning av substanserna. Utöver detta har en enhet för affärsutveckling samt investerarkontakter byggts upp. Medivir har också en egen patentjurist, en mycket central funktion inom företaget.

Internationell kompetens finns representerat i form av forskare från sammanlagt sju olika länder. Dessutom finns värdefulla resurser i form av nätverk och samarbeten med olika universitetsgrupper, både nationella och internationella.

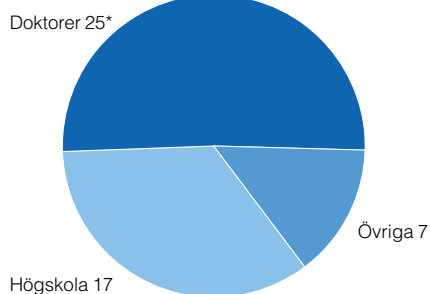
Ett mått på humankapitalets vidareutveckling är antalet utbildningstimmar samt kostnaden för dessa. Medivirs medarbetare har under 1999 i snitt erhållit cirka 68 timmar internutbildning och

Medelantalet årsanställda

Medivir	1999	1998
Män	24	21
Kvinnor	19	15
Totalt	43	36

CCS	1999	1998
Män	21	20
Kvinnor	30	28
Totalt	51	48
Varav Storbritannien	4	5

Utbildningsbakgrund i Medivir AB (antal)



*Doktorat inom organisk kemi, organisk farmaceutisk kemi, virologi, bioorganisk kemi, molekylärbiologi och medicinsk kemi.





Elisabeth Augustsson, ansvarig för Regulatory Affairs

På Medivir är jag sedan knappt ett år tillbaka ansvarig för Regulatory Affairs, vilket är en benämning på hanterandet av de myndighetskrav som ställs avseende kvalitet, säkerhet och effekt, för att ett läkemedel skall godkännas för försäljning. I många länder krävs dessutom myndigheters tillstånd för att få starta en klinisk studie, det vill säga studier på människor. För att leva upp till dessa krav och samtidigt vara kostnadseffektiv är det viktigt att redan från början av utvecklingen göra rätt saker både vetenskapligt och regulatoriskt. Mitt arbete är därför mycket viktigt för Medivir, eftersom det kan bli mycket kostsamt om inte utvecklingen sköts på rätt sätt.

I praktiken innebär mitt arbete att jag har kontakt med registreringsmyndigheter i olika länder, framför allt i samband med att vi

lämnar in en ansökan för klinisk studie. Min uppgift är också att bevaka nya, officiella riktlinjer från myndigheter i hela världen. Internet är här en ovärderlig hjälp. Det knepiga i mitt arbete är att få kännedom om den inofficiella utvecklingen inom området. Framstående forskare diskuterar sinsemellan nya lösningar vilket också myndigheterna tar intryck av. Det gäller att ha egna kontakter. För att bredda kompetensen använder jag mig av externa konsulter, bland annat i USA och i England.

Jag sitter med som rådgivare i alla Medivirs projekt. Min främsta uppgift är att se till att vi undviker misstag vad gäller myndighetskrav som kan bli kostsamma senare i projektet. Det faller vidare på min lott att granska alla rapporter som kommer att ingå

i registreringsansökningar och i våra förhandlingar om utlicensieringar av våra substanser. Kvaliteten på dokumentationen påverkar hur registreringsansökan blir behandlad och vilka avtalsvillkor som nås vid en eventuell förhandling om utlicensiering.

För att vara duktig i det här arbetet krävs erfarenhet, det är en nödvändighet att ha varit med i många olika typer av projekt. Efter tio år inom Regulatory Affairs, bland annat på Pharmacia & Upjohn, har jag skaffat mig mycket värdefull kunskap och byggt upp ett kontaktnät. Regulatory Affairs är ett område inom vilket man aldrig blir fullärd. Detta samt den positiva arbetsmiljön på Medivir gör mitt arbete stimulerande och mycket roligt.



Torbjörn Larsson, produktionsansvarig och projektledare

Sedan ett år tillbaka arbetar jag som produktionsansvarig på Medivir. Dessförinnan arbetade jag 14 år med processutveckling, projektledning och kvalitetssäkring på Pharmacia & Upjohn. Jag upptäckte snart att det var väldigt annorlunda att arbeta på ett litet forskningsföretag. På Pharmacia & Upjohn gick arbetet allt mer mot specialisering. Här på Medivir var jag helt plötsligt involverad i alla projekt och fick, som ensam produktionsansvarig, en mycket viktig roll i företaget och en betydligt större bredd i mina arbetsuppgifter. Då Medivir inte har någon egen produktionsavdelning sker all produktion, dokumentation samt formulering med hjälp av konsulter och kontraktsföretag.

Att vara produktionsansvarig innebär främst att jag skall se till att större mängder

av Medivirs substanser skall kunna produceras för att användas i större studier när en läkemedelskandidat (CD) valts. För att kunna tillverka större mängder måste tillverkningsmetoden skalas upp från satser på något tiotal gram till satser om 1-2 kilo, så kallad "pilot plant"-skala. Vid uppskalningen stöter man ofta på ett antal utmaningar då metoder som på laboratoriet är väldigt enkla kan ställa till stora problem och kan till och med vara omöjliga att utföra i större skala. Uppskalningen sker med hjälp av kontraktsföretag och kan ta 1-2 år.

Jag är involverad i samtliga projekt där en läkemedelskandidat har valts på Medivir. För substansen MIV-150 mot HIV gick uppskalningen relativt lätt och tog mindre än ett år. För närvarande arbetar jag tillsammans med

ett kontraktsföretag med uppskalningen av FLG, en substans mot hepatit B. Jag är också projektledare för FLG.

När större mängder av en substans har tillverkats sker utveckling och tillverkning av den läkemedelsform, formulering, som skall användas i prekliniska och kliniska studier. I prekliniska försök används vanligen lösningar eller suspensioner men i kliniska försök föredras tabletter eller kapslar.

Nya utmaningar, bredden på mina arbetsuppgifter samt att vara delaktig i hela Medivirs verksamhet gör att jag trivs så bra med mitt arbete här.

64 timmar externutbildning, motsvarande en kostnad på cirka 25 kkr per person. Satsningarna har framför allt varit fokuserade på fördjupade studier inom området infektionssjukdomar, läkemedelsutveckling, IT, projektekonomi samt utbildningar vid införandet av ny forskningsteknologi.

Medivirs medarbetare deltar dessutom i ett flertal internationella kongresser inom infektionsområdet.

Ökad kommunikation och förståelse för mål

En affärsprocess, LOTS®, involverade under året Medivirs medarbetare i flera steg. Först uppdaterades och förankrades Medivirs affärsplan hos representanter för de olika avdelningarna. Därefter bröt respektive avdelning ned de övergripande målen till avdelnings- och projektnivå. Processen har ökat förståelsen i bolaget för företagets övergripande mål samt varit en viktig del i en ökad kommunikation mellan ledningen och övriga medarbetare. Av Medivirs medarbetare är 63 procent aktieägare och 57 procent har optioner. Ett förslag till nya arbetstider och ett bonussystem utarbetades under hösten 1999. Bonussystemet är kopplat till den framtida aktiekursens utveckling.

Stora behov motiverar forskarna

Behoven av nya läkemedel inom Medivirs forskningsområden är stora. Lyckad forskning och utveckling kommer att medföra minskat lidande för många patienter. Att ha en möjlighet att bidra till detta är en viktig del i den starka motivation som driver Medivir och alla samarbetande forskare.

Forskargruppen har lång erfarenhet av att utveckla läkemedel mot virusjukdomar. Forskarna har i snitt 16 år av forskarbakgrund totalt inom akademisk och industriell forskning.

Medivirs medarbetare i siffror

Antalet anställda inom Medivirkoncernen ökade med 9 procent till 109 (100) personer 1999.

Antalet anställda inom Medivir AB uppgick vid utgången av 1999 till 49 (41) personer. Medivir AB hade 23 medarbetare inom kemi, 10 inom biologi, 7 på utvecklingsavdelningen och 9 personer inom forskningsledning, administration, patent, ekonomi och affärsutveckling.

Under året har en person slutat i företaget. Den genomsnittliga anställningstiden inom Medivir var fem år och medelåldern 42 år.

Av CCS 60 (59) anställda arbetade vid utgången av 1999 34 personer med produktion, 14 arbetade på laboratorieavdelningen (varav 6 produktspecialister med ansvar för olika produktgrupper), 3 inom administrationen, 2 inom marknadsfunktionen och 7 personer i Storbritannien.

CCS har löpande utbildning för samtliga medarbetare inom Good Manufacturing Practice (en kvalitetsstandard inom läkemedelsproduktion). Under 1999 har CCS medarbetare erhållit 46 timmar internutbildning per person.

Under året slutade tre personer på CCS. Den genomsnittliga anställningstiden var cirka åtta år. Medelåldern för CCS medarbetare var cirka 37 år. Förädlingsvärdet per anställd i CCS uppgick 1999 till 585 (540) kkr.

Samarbeten med universitetsgrupper

För Medivir utgör samarbeten med ett femtiotal universitetsforskare en mycket viktig resurs. Dessa ger Medivir tillgång till specialistkompetens samt avancerad utrustning och teknologi. Även för universitetsgrupperna innebär samarbetet flera fördelar. Det ger inte bara ökade resurser i form av finansiellt stöd från Medivir utan även större chans till bidrag från olika fonder, organisationer och program. Via Medivir får universitetsgrupperna också tillgång till ett större nätverk. Vidare får universitetsgrupperna möjlighet att arbeta på fler projekt. Det ökar chansen att något av projekten lyckas och ökar dessutom möjligheten att få vara med på fler publikationer, något som är nödvändigt inom forskarvärlden.

Genom samarbetet med Medivir får universitetsgrupperna även tillgång till företagets egen patentexpert. Dessutom ser de enskilda forskarna bättre helheten när de samarbetar i större grupper. Genom detta omfattande nätverk i kombination med interna kompetenser och resurser har Medivir en kapacitet för antiviral forskning som i den prekliniska fasen kan mäta sig med de stora läkemedelsbolagens. Agrivir har ett eget mycket omfattande nätverk av framstående universitetsforskare.

M E D I V I R S S A M A R B E T S N Ä T V E R K



Medivir: 45 forskare • **Universitet:** ca 50 forskare • **Kontraktsarbeten:** ca 20 personer

Medivirs strukturkapital möjliggör spjutspetsforskning

Medivir har byggt upp ett omfattande strukturkapital i form av arbetsmetoder och modeller för hur forskningen skall bedrivas. Till sitt förfogande har Medivirs forskare enzymer, cellkulturer och djurmodeller som är väl lämpade för utvärdering av medel mot bland annat HIV- herpes-, och hepatitvirus.

Medivir har tillgång till betydande resurser för design och syntes av nya substanser, bland annat i form av avancerade data-system och röntgenkristallografi. Vidare anlitas framstående laboratorier och institutioner för analyser och toxicitetsundersökningar samt kontraktsorganisationer för kliniska prövningar. Framtagna substansers egenskaper och resultat i tester dokumenteras nog i Medivirs egen databas från vilken uppslag till fortsatt forskning kan hämtas. Skriftliga detaljerade arbetsinstruktioner, så kallade Standard Operating Procedures, SOP, måste följas för att uppfylla myndigheters krav på GLP (Good Laboratory Practice), GCP (Good Clinical Practice) och GMP (Good Manufacturing Practice). Se vidare Miljö, kvalitet och etik sidorna 38-39. Företagsgemensamma rutiner och information finns tillgängligt för alla medarbetare via företagets intranet.

Medivir har ett stort substansbibliotek (cirka 25000 substanser) varav många nukleosidanaloger kan utgöra basen för uppslag till nya läkemedel.

Medivirs samarbetsavtal främst i form av utlicensiering av MIV-150 till Chiron, forskningssamarbetet med Chiron samt avtalet med AstraZeneca avseende utvecklingen av en ny mun-sårskräms utgör viktigt strukturkapital i bolaget.

Under 1998 färdigställde Medivir nya laboratorier för farmakokinetik och analys. Under 1999 gjordes dessutom betydande investeringar i form av nya instrument till såväl de nya som de gamla laboratorierna. Utbyggnaden av koncernens IT-system fortsatte.

Medivirs strukturkapital utgörs också av patenten och kvaliteten på dessa.

Patent – en nödvändighet för lyckad kommersialisering

För framgångsrik kommersialisering av ett läkemedel krävs patent. Medivir patenterar nya substansgrupper samt vidareutvecklingar och modifikationer av befintliga läkemedel som till exempel nya användningsområden, nya synteser eller så kallade prodrugs. En patentansökan inlämnas så snart en substans verkar lovande i de biologiska testerna. Patentering av substansen kan ske på flera sätt. Vid produktpatent patenteras den kemiska föreningen och patentet avser flera användningar av produkten. Produktpatent inom läkemedelsindustrin anses vara det starkaste skyddet. Ett användningspatent kan beviljas för en viss användning av ett ämne. Användningsområdet måste vara nytt och visa uppfinningshöjd gentemot kända användningar men däremot behöver inte den kemiska föreningen vara ny. Ett patent inkluderar en detaljerad teknisk beskrivning och de områden som täcks av patentet.

Ett företag börjar vanligen med att söka patent i hemlandet, ofta rör det sig om flera patent inom ett och samma forskningsprojekt. Flera och breda patent ger större utrymme för forskarna till förändringar under utvecklingen, dessutom hindras konkurrenter från att utnyttja liknande uppfinningar. Under de första tolv månaderna är patentansökan relativt billig, cirka 20 000 kronor. Patenten hålls hemliga i 18 månader efter att ansökan lämnats in, vilket innebär ytterligare tid att utforska parallella spår innan uppfinningen blir offentlig. Det datum en ansökan lämnas in kallas prioritetsdatum, vilket också utlöser en frist på tolv månader då bolaget kan ansöka om motsvarande patent i andra länder. Om flera parter skulle vara inriktade på samma område har den med tidigast prioritetsdatum störst chans att få patentet. För patent utomlands börjar företaget oftast med att ansöka hos Patent Corporation Treaty, ett FN-organ med cirka 100 länder anslutna. Det tar omkring 3-7 år från första patentansökan tills ett patent är beviljat i de 20 viktigaste länderna, vilket sker till en kostnad av cirka 1-2 MSEK under förutsättning att ingen konkurrent har haft invändningar mot patentet. Därtill tillkommer årliga avgifter för att upprätthålla patentet. Patenttiden är ofta 20 år men kan förlängas upp till 25 år om registrering blivit fördröjd.

Medivirs nyckelpatent och patentansökningar

Substans	Patent avser	Land	Status	Patentets utgång
MIV-606	Produkt	USA	Beviljat	feb 2017
	Antiviral användning	USA	Under behandling	feb 2017
	Produkt och anv.	EU och 24 andra länder	Under behandling	feb 2017
	Syntes	USA, EU m fl	Under behandling	feb 2018
	Aktiva metaboliten H2G	USA, EU m fl	Beviljat	2004-2006
	Anv. av H2G mot HIV	USA, EU m fl	Beviljat	2009-2013
NNRTI	Produkt och anv. mot HIV	USA	Beviljat	2014-2016
	MIV-150	Internationellt	Under behandling	jan 2019
	Prodrug	Internationellt	Under behandling	aug 2019
FLG, MIV-310	Anv. mot HBV	USA	Beviljat	≥ 2012
	Anv. mot HIV	USA	Godkänt ¹	aug 2012
	Anv. mot HBV och HIV	EU m fl	Beviljat	juli 2007
	Synergi mot HIV	USA, EU m fl	Beviljat	2010-2013
FLG Prodrug	Produkt	Internationellt	Under behandling	aug 2018
HIV-proteashämmare	Produkt och anv. mot HIV	USA, EU m fl	Under behandling	april 2018
Steroider	Anv. mot melanom	USA, EU m fl	Under behandling	maj 2017
ME-609	Produkt ²	USA, EU m fl	Under behandling	feb 2016
	Formulering	Internationellt	Under behandling	nov 2019
Minilancet	Produkt ³	USA, EU m fl	Beviljat	2000-2002
	Andra generationens produkter ³	USA, EU m fl	Beviljat ⁴	april 2012
Prodrug	Fosfonater	Internationellt	Under behandling	april 2019
	Intermediärer	Internationellt	Under behandling	feb 2019
	Nukleosider	USA, EU m fl	Under behandling	aug 2018

1. Ett godkänt patent innebär ett godkännande från

Patentverket men att patentbrevet ännu inte har utfärdats, och patentlivet har inte bestämts. För beviljade patent har patentbrev utfärdats.

2. Inlicensierat från AstraZeneca.

3. Inlicensierat från uppfinnaren.

4. Beviljat i EU men invändningsprocess pågår.



Miljö, kvalitet och etik – en naturlig del av verksamheten

Miljöarbetet utgör en viktig och integrerad del av Medivirs verksamhet. I verksamheten ingår arbete med kemiska substanser, virus och andra mikroorganismer. För att skydda såväl medarbetarna som omgivande miljö och personer utanför laboratoriet har Medivir utarbetat ett regelsystem som mer än väl uppfyller myndigheternas krav och förordningar.

Miljö och säkerhet är prioriterade inom Medivir

Allt arbete med HIV- och hepatitvirus sker i ett slutet så kallat säkerhetslaboratorium där hanteringen av virus sker i speciella renluftsbankar som skyddar medarbetarna. Virusinfekterat material steriliseras innan det lämnar laboratoriet och transporteras vidare till förbränning.

Allt kemiskt arbete sker med små mängder kemikalier i väl ventilerade dragskåp och allt lösningsmedelsavfall omhändertas av Svensk Avfallskonvertering för destruktion. Eftersom mikrobiologiskt material och kemikalier endast används i mycket små mängder för forskning och inte för produktion blir avfallsvolymen liten. Inom Medivir pågår ett fortlöpande arbete för att minimera avfallsmängden och öka återvinningen av det avfall som uppstår.

CCS nollvision

Den verksamhet som CCS bedriver är tillståndspliktig enligt miljöskyddslagen. CCS ambition är att utveckla produkter med en så låg miljöpåverkan som möjligt. Ingående råvaror, förpackningsmaterial och produktionsprocesser utformas för att uppnå lägsta möjliga miljöpåverkan. Dessutom är CCS medlem i REPA-registret och betalar en avgift för slutomhändertagande av varje förpackning. Företaget har idag ytterst små utsläpp i luft. Företagets nollvision innebär en ambition att undvika utsläpp av produktionsrester även i kommunalt avlopp. För

att uppnå visionen har en CIP-anläggning (Clean In Place) installerats. Med hjälp av varm ånga kan CIP-anläggningen utvinna produktionsrester. Anläggningen beräknas minska andelen produktionsrester i avlopp med mer än 50 procent. Resterande andel samlas efter rengöring av produktionsstankarna i en stor cistern. Det förorenade vattnet i cisternen skickas i mindre doser till reningsverket som då bättre och lättare kan rena vattnet. Vidare sker sopsortering i omkring 15 olika fraktioner.

En djupgående miljökonsekvensutredning slutfördes under året. Den är ett led i miljöcertifieringsarbetet mot ISO 14001 och kommer att utgöra basen för det framtida miljöarbetet på CCS. CCS siktar på att ha infört ISO 14 001 inom cirka 2 år.

Kvalitet inom läkemedelsutveckling och tillverkning

System för kvalitetsövervakning inom läkemedelsområdet omfattar samtliga steg inom tillverkning, forskning, utveckling och godkännande av läkemedel. Det överordnade syftet är att säkerställa att patienterna får ett godkänt läkemedel med övervägande positiva effekter. Den substans som efter godkännande av myndigheterna skall säljas på marknaden måste dessutom vara likvärdig med den substans som användes i de kliniska testerna. Det innebär att tillverkningsprocessen måste vara väl dokumenterad så att den kan upprepas vid ett stort antal tillfällen.

Myndigheterna i olika länder har utfärdat föreskrifter och allmänna råd inom läkemedelsområdet. Dessa syftar till att befästa en standard som huvudsakligen berör tre olika områden:

1. God tillverkningssed. Kvalitetssäkring och kvalitetskontroll av läkemedelstillverkning för att säkerställa säkerhet och effekt hos läkemedlet, kallas även Good Manufacturing Practice, GMP.

2. God laboratoriesed. All läkemedelsforskning som ej berör patienter eller friska försökspersoner, kallas även Good Laboratory Practice, GLP. Detta regelverk styr även läkemedelsforskning på djur. Det är en internationell, etisk och vetenskaplig standard för att kvalitets-säkra och kvalitetskontrollera genomförandet av laboratoriestudier av läkemedel och de data som framkommer i studierna.

3. *God klinisk prövningssed.* All läkemedelsforskning som berör ett läkemedels användning på människa, måste följa regler för Good Clinical Practice, GCP. Detta är liksom god laboratoriesed en internationell, etisk och vetenskaplig standard för att kvalitetssäkra och kvalitetskontrollera genomförandet av kliniska prövningar och de data som framkommer i prövningarna.

Myndighetskraven inom läkemedelsområdet har varierat mellan olika länder vilket har förorsakat betydande problem för läkemedelsforskning och utveckling. Det pågår för närvarande ett omfattande internationellt arbete för att harmonisera föreskrifter och allmänna råd inom läkemedelsområdet (The International Conference on Harmonisation eller ICH).

Från myndigheternas föreskrifter och allmänna råd utformar företagen sina egna skriftliga detaljerade instruktioner, så kallade Standard Operating Procedures, SOP, vilka skall följas av samtliga medarbetare. Efterlevnaden av instruktionerna övervakas av ett kvalitetssäkringssystem. Varje företag är skyldigt att utforma sitt eget kvalitetssäkringssystem (Quality Assurance, QA).

Medivir anlitat godkända externa tillverkare av läkemedel samt utnyttjar kontraktslaboratorier och så kallade "Contract Research Organizations" (CRO) i enlighet med regler och riktlinjer från läkemedelsmyndigheter. Dessutom använder Medivir sig av externa specialister för kvalitetssäkring och kvalitetskontroll. Det är viktigt att QA har en självständig ställning mot dem som de skall kvalitetssäkra. Kvalitetskontroll (Quality Control, QC) innefattar de operationella tekniker och aktiviteter som vidtas inom kvalitetsövervakningssystemet för att verifiera att kvalitetskraven uppfylls. Den viktigaste åtgärden är en så kallad interninspektion som är en systematisk och oberoende kontroll av att både gällande föreskrifter och allmänna råd från myndigheterna

följs samt att de skriftliga detaljerade instruktionerna (SOP) från företaget efterlevs. Även myndigheterna genomför motsvarande kontroller.

Höga kvalitetskrav inom CCS

Good Manufacturing Practice, GMP, för produktion av läkemedel är det regelverk som utgör basen för CCS verksamhet vilket kräver att samtliga medarbetare är utbildade i GMP. Den svenska verksamheten är certifierad enligt kvalitetssäkringssystemet ISO 9001. CCS ansvarar för både registrering och produktion av e- och CE-märkta produkter. Lilla e är ett internationellt kvalitetssäkringssystem för att säkerställa produkternas volym och vikt. CE-märkning innebär ett gemensamt regelverk inom EU för medicintekniska produkter. Efter kontroll och utvärdering av Läkemedelsverket gäller godkännandet i samtliga länder inom EU. Från och med 14 juni 1998 skall alla medicintekniska produkter vara CE-märkta. Förändringen underlättar export till samtliga EU-länder då inget lokalt godkännande av produkterna är nödvändigt.

God etik – viktigt inom läkemedelsforskning

Medivirs policy för handhavande och användning av djur

Medivir använder så långt det är möjligt alternativa metoder som ersätter användandet av levande djur. Inom överskådlig framtid kommer dock traditionella djurförsök att vara en nödvändig del av den medicinska forskningen, dels för att ta reda på en substans effekt på organismen, dels för att följa de av myndigheterna uppsatta säkerhetsreglerna om krav på utvärdering i djur innan medlet ges till människor. Ett etiskt handhavande av försöksdjur innebär att man med så få djur som möjligt söker säker och viktig kunskap som ej kan erhållas på annat sätt. Så länge djurförsök är nödvändigt i utvecklingen

av läkemedel kommer Medivirs handhavande och användning av försöksdjur innebära att:

- Alternativa metoder utan levande djur används så långt det är möjligt.
- All forskning med djur görs efter tillstånd av djurförsöksetisk nämnd. Transport, förvaring och hantering följer gällande lagar och föreskrifter.
- Alla forskningsprojekt där djur är involverade granskas internt för att befästa nyttan och för att se till att så få djur som möjligt används. När djur används vidtas lämpliga åtgärder för att tillse att djuren utsätts för så lite obehag som möjligt.
- All personal involverad i handhavande av djur och utförande av försök skall ha erforderlig utbildning och kompetens samt vara medvetna om de etiska aspekter som djurförsök medför.
- Om forskning läggs ut, exempelvis genom kontraktsforskning eller forskningssamarbete, använder Medivir endast välnummerade och av myndigheter godkända laboratorier.
- Endast specialuppfödda djur används. Djuren inspekteras dagligen. Journal över antal djur och ingrepp förs enligt gällande föreskrifter.



Risk- och känslighetsanalys för Medivirs verksamhet

Detta avsnitt syftar till att förklara de faktorer som mest påverkar värderingen av bolag med forskningsverksamhet samt att allmänt visa investerarens perspektiv avseende forskningsbolag. Generellt gäller att risken för CCS är betydligt mindre än för Medivirs forskningsverksamhet. Riskerna för CCS gäller främst hur väl företaget lyckas med framtagning av nya produkter och lanseringar.

Att investera i ett forskningsföretag som Medivir innebär en hög risk, ju tidigare i utvecklingen bolagets produkter befinner sig desto högre risk och avkastningskrav. Medivir har vid 1999 års utgång flera projekt i klinisk fas och därmed en mognare forskningsportfölj än för ett år sedan.

Den traditionella investeringsstrategin har varit att investera i ett forskningsföretag med den mest lovande produkten och att behålla aktien tills produkten nått marknaden. Nackdelen med denna strategi är att utvecklingscykeln för forskningsprodukter inom läkemedelsområdet är lång, ofta fem till tio år, vilket innebär en lång riskexponering. Dessutom är konkurrensen mycket hård och risken att en lovande produkt i forskningsstadiet kan bli omsprungen av en annan är stor. En annan investeringsstrategi är att arbeta med korta investeringshorisonter, till exempel under en avgränsad fas i utvecklingen. Beslut angående en fortsatt investering bör då utvärderas inför varje ny fas.

Osäkerhet avseende kliniska prövningar

Innan försäljningen av en produkt under utveckling kan komma ifråga skall Medivir och andra forskningsbolag bevisa att de potentiella läkemedlen är säkra och har effekt. Detta sker i form av prekliniska och kliniska prövningar. Genom att studera resultaten från prekliniska försök är det möjligt att bättre bedöma utfallet i efterföljande faser. De prekliniska prövningarna är dock inte alltid rättvisande för de resultat som kan uppnås vid försök på människor.

I stort sett alla läkemedel har biverkningar. Avgörande för en produkts kommersiella potential är balansen mellan biverkningar och klinisk effekt. Bolaget måste därför kunna redovisa tillförlitliga säkerhetsdata, preliminära data erhålls i fas I med hjälp av friska försökspersoner.

Fas II-försöken syftar till att bevisa att läkemedlet har avsedd effekt på patienter och ger en utökad säkerhetsdokumentation.

En framgångsrik fas III-prövning föregås vanligen av grundligt genomförda fas II-prövningar. Ett läkemedel med god säkerhetsprofil och effekt har hög sannolikhet att klara en fas III-prövning.

Osäkerhet avseende en ny substans potential

Att utvärdera potentialen hos en ny substans är oerhört svårt. Även den substans forskarna ser som en självklar succé kan visa sig vara en felsatsning. Det finns desutom många nya substanser som aldrig omvandlas till kommersiella vinster. Det är därför viktigt att tidigt göra en realistisk bedömning av ett projekts kommersiella potential och livslängd.

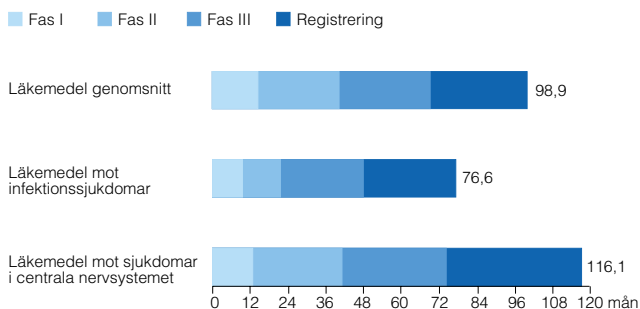
Patent

Medivirs framgång är mycket beroende av att erhålla patentskydd för produkterna. Att ta fram ett läkemedel tar lång tid och kostar mycket pengar. En investerare bör undersöka om bolaget har de nödvändiga patentskydd som krävs för att få exklusivitet för sin produkt samt för hur lång tid de gäller.

Konkurrens

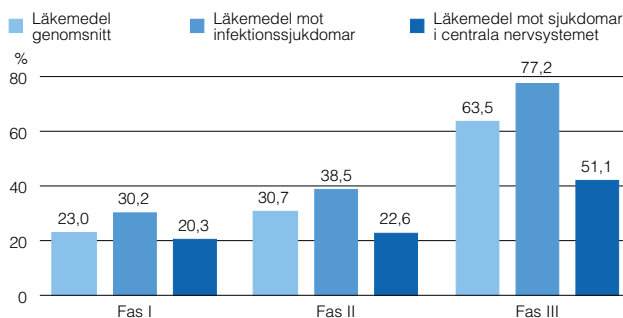
Ett stort antal bolag är verksamma inom forskning och utveckling av läkemedel. En del har betydligt större resurser för ett visst

Tidsprofil för läkemedel som passerar samtliga faser*



*Källa: DiMasi, Hansen, Grabowski, and Lasagna (Tufts Center for the Study of Drug Development), "Research and Development Costs for New Drugs by Therapeutic Category," Pharmaco-Economics (published by Adis International, Inc.), January 1995.

Sannolikhet för en substans att nå marknad när den nått en viss utvecklingsfas*





Fyra gånger per år utvärderas Medivirs forskningsportfölj av företagets projektråd. Då görs såväl vetenskapliga som marknadsstrategiska riskbedömningar av samtliga projekt.

forskningsområde jämfört med mindre forskningsbolag som Medivir. Det finns alltid en risk att ett bolags produkt blir omsprungen av en liknande produkt från en konkurrent. Dessutom riskerar bolaget att utvecklingen av helt nya teknologier slår ut forskning som bygger på äldre teknologier.

Beroende av nyckelpersoner och samarbetspartners

Som de flesta forskningsföretag är Medivir beroende av ett antal nyckelpersoner. En eventuell förlust av någon eller några av dessa kan få en negativ inverkan på verksamheten.

Små forskningsföretag är också beroende av avtal med samarbetspartners för stöd vid prekliniska och kliniska prövningar, produktion samt försäljning och marknadsföring av produkterna.

De stora läkemedelsbolagen reviderar och omprioriterar löpande sina projektportföljer vilket kan medföra en förändrad prioritering för ett givet projekt.

Offentlig tillsyn och produktgranskning

För att ett läkemedel skall kunna kommersialiseras krävs godkännande från tillsynsmyndigheter i varje enskilt land. Samtliga läkemedel skall genomgå en omfattande procedur av myndighetsgodkännanden. Proceduren som omfattar prekliniska och kliniska prövningar kan ta åtskilliga år. Data från de kliniska prövningarna kan ibland bedömas på olika sätt, vilket kan försena, begränsa eller förhindra godkännanden från myndigheters sida. För att ett bolag skall få sin produkt godkänd är det viktigt att parallellt med de kliniska prövningarna kontinuerligt rådgöra med myndigheterna.

Produktansvar och försäkring

CCS verksamhet medför ett produktansvar. Även forskningsverksamhet innebär ett visst produktansvar, en oundviklig risk vid forskning och utveckling, prekliniska och kliniska prövningar, produktion, marknadsföring och försäljning av läkemedel.

Framtida kapitalbehov

Forskning och utveckling av läkemedel är förknippade med stora kostnader. Ett forskningsbolag utan några produkter på marknaden som inbringar kapital till ytterligare forskning har endast en begränsad tid innan kapitalet är förbrukat. För att nya investerare skall gå in med nytt kapital krävs att bolaget redovisat bra resultat hittills. En investerare bör därför ge akt på i vilken takt bolagets kapital förbrukas.



Timothy Wilson, bioteknikanalytiker, SG Cowen i London

Som analytiker bedömer jag bioteknikföretag i ett första steg genom att söka svar på följande frågor.

Hur bra är forskningen?

Jag börjar med att utvärdera den forskning företaget bedriver. För någon som inte känner till branschen kan detta te sig svårt. Vad det i praktiken handlar om är att bedöma läkemedelssubstansernas funktion, utvärdera planen för kliniska tester och att bedöma företagets strategi för läkemedlets registrering. En lärdom för bioteknikföretag att ta till sig är att det inte finns några genvägar inom forskningen. Som investerare bör man undvika företag där ledningen för att leva upp till marknadens förväntningar har påskyndat de kliniska testerna.

Har ledningen rätt erfarenheter?

En stark ledning är avgörande för ett bioteknikföretags framgång. Majoriteten av grundare till bioteknikföretag har forskarbakgrund från universitet eller läkemedelsföretag. Vid någon tidpunkt i företagets utveckling är det dock nödvändigt att anställa en VD med erfarenhet av förhandling med registreringsmyndigheter, avtalsförhandling och affärsmannaskap. En lämplig bakgrund är arbetslivserfarenhet från ett läkemedelsföretag eller från ett stort bioteknikföretag.

Har företagen en tydlig marknadsplan?

Det är viktigt att ett bioteknikföretag redan tidigt har en marknadsplan för sina produkter. En marknadsplan bör baseras på kunskap om respektive produkts patientmarknad, vilka produkter som idag tillgodoser dessa marknader, i vilken grad den egna produkten skiljer sig från existerande produkter och vilka läkare marknadsföringen bör riktas till. Flera europeiska bioteknikföretag saknar idag en tydlig marknadsplan.

Hur är forskningsportföljen sammansatt?

Investerare bör söka sig till företag med en bred och balanserad projektportfölj med produkter i olika utvecklingsfaser. Ett bioteknikföretag som enbart har en eller ett fåtal produkter i sin forskningsportfölj utgör en stor risk.

Har företaget förmågan att ingå bra samarbetsavtal?

Det är mycket viktigt för ett bioteknikföretag att kunna teckna bra samarbetsavtal. För ett mindre bioteknikföretag är ett samarbete med ett läkemedelsföretag viktigt ur två aspekter. Dels kan det stora läkemedelsföretaget finansiera stora delar av den kliniska utvecklingen, förhandla med registreringsmyndigheter och marknadsföra produkten, dels ger samarbetet trovärdighet till det lilla bioteknikföretagets produkter och/eller teknologi. Bioteknikföretagen bör på ett tidigt stadium planera för utlicensiering. Det är dock svårt att avgöra vid vilken tidpunkt som licensieringsavtalet bör ingås. För ledningen är det en avvägning mellan tidpunkt och pris. Ju senare i utvecklingen en produkt utlicensieras desto högre pris betingar den.

Aktiemarknaden för bioteknikföretag

Marknaden för bioteknikaktier kan generellt beskrivas med orden "hög risk" och "hög utdelning". Att utveckla läkemedel är en riskfylld verksamhet som om den lyckas ger stor utdelning. Detta gäller för bioteknikföretagen såväl som för investerarna.

Under 1999 var intresset för bioteknikföretag stort i USA. Där har de finansiella investerarna i betydligt större utsträckning än de europeiska lärt sig att förstå bioteknikföretagens verksamhet.

De amerikanska bioteknikföretagen är dessutom betydligt mognare än sina europeiska motsvarigheter. Exempelvis finns det i USA minst 25 bioteknikföretag som tjänar pengar på försäljningen av läkemedel medan det i Europa inte finns något. Flera av de europeiska bioteknikföretagen har dock lovande forskningsprojekt och är på god väg att komma ikapp de amerikanska bolagen.



Redovisnings- handlingar

Förvaltningsberättelse	44
Resultaträkningar	47
Balansräkningar	48
Kassaflödesanalyser	50
Redovisningsprinciper	51
Noter	52
Behandling av förlust	57
Revisionsberättelse	57
Sexårsöversikt	58
Nyckeltal och definitioner	59
Medviraktien	60
Styrelse och revisorer	63
Ledning	64
Ordlista	omslagets insida

Förvaltningsberättelse

Verksamhetsinriktning

Medivir är ett forsknings- och utvecklingsbolag. Affärsidén är att utveckla nya och bättre substanser för behandling av infektionssjukdomar samt att inom CCS utveckla, tillverka och marknadsföra kroppsvårdsprodukter och läkemedel.

Räkenskapsår

Medivir AB förvärvade CCS AB i maj 1995. I samband därmed ändrades båda bolagens verksamhetsår till att omfatta kalenderår. För räkenskapsåren 1996, 1997, 1998 och 1999 ingår båda bolagen under hela året.

Ägarförhållanden och koncernstruktur

Koncernen består av moderbolaget Medivir AB och det helägda dotterbolaget Clean Chemical Sweden AB (CCS AB). I koncernen ingår även CCS brittiska dotterbolag Clean Care Sweden (UK) Ltd, ett helägt försäljningsbolag vilket CCS förvärvade under 1996.

Därutöver äger Medivir 50 procent av intressebolaget Agrivir AB.

Intäkter och resultat

Koncernen

Koncernens nettoomsättning uppgick under 1999 till 189 400 (69 473) kkr. Rörelsekostnaderna ökade till -175 102 (-121 474) kkr. I dessa kostnader ingick goodwillavskrivningar på -1 695 (-1 695) kkr. Finansnettot uppgick till 4 929 (12 666) kkr. Resultatet efter finansiella poster uppgick till 21 308 (-38 785) kkr.

Medivir AB

Nettoomsättningen i Medivir AB uppgick under 1999 till 119 549 (8 572) kkr. Ökningen var helt hänförlig till erhållen ersättning från Chiron Corporation avseende HIV-läkemedlet MIV-150.

Rörelsens kostnader uppgick till -111 615 (-64 569) kkr, fördelat på externa kostnader -80 244 (-41 593) kkr, personalkostnader -27 702 (-19 958) kkr samt avskrivningar -3 669 (-3 018) kkr.

Kostnadsökningen berodde på ökade forskningskostnader i samband med att projekten närmar sig och är i kliniska prövningar samt ökade personalkostnader på grund av att fler forskare anställdes. Därtill kommer resterande ersättning till Eli Lilly som utgick under första kvartalet samt ersättning till Chiron Corporation för tillgången till kombinatorisk kemiteknik utvecklad av Chiron.

Avskrivningarna ökade främst på grund av investeringar i ny forskningsutrustning.

Vidare påverkades avskrivningarna av att investeringarna 1998, i ombyggnaden av kemi- och biologilaboratorier samt tillhörande forskningsutrustning, avskrives ett helt år jämfört med investeringsåret.

Rörelseresultatet uppgick till 8 666 (-55 916) kkr. Resultatförbättringen var till största delen hänförlig till utlicensieringen av MIV-150 till Chiron, vilket inbringade cirka 12,6 MUSD.

Personalen utökades med sju forskare och en ny forskningschef under 1999.

En utbyggnad om cirka 500 kvadratmeter för kombinatorisk kemi och high throughput screening (HTS) påbörjades under sista kvartalet av 1999.

Medivir slöt i januari 1999 tre viktiga avtal med det amerikanska läkemedelsföretaget Chiron Corporation. Det första avtalet innebär att Chiron har exklusiv rätt att globalt marknadsföra och sälja HIV-läkemedlet MIV-150. MIV-150 gick under 1999 in i fas I.

Det andra avtalet omfattar ett forskningssamarbete om nya HIV-läkemedel som kan ge Medivir totalt 4 MUSD under två år.



Per Baumann
ekonomichef
Tel 08-608 31 18
per.baumann@medivir.se

Ett tredje avtal innebär att Medivir förvärvade, som tidigare nämnts, tillgång till kombinatorisk kemi.

Vidare köpte Medivir under räkenskapsåret tillbaka den utlicensierade bältrossubstansen MIV-606 (tidigare ABT-606) från Abbott Laboratories. Köpeskillingen för projektet inklusive Abbotts tillverkningspatent uppgick till 1,9 MUSD och cirka 59 000 aktier i Medivir via en riktad apportemission samt en mindre del av framtida royaltyintäkter.

Fas II-studien som bekostades av Abbott slutfördes under 1999. Medivir arbetar med att utlicensiera projektet till en ny global partner.

Medivirs samarbete med AstraZeneca om en ny patentsökt behandlingsprincip för munsår och genital herpes passerade fas I med goda resultat. Fas II-studien av herpeskrämen ME-609 bedrivs i samarbete med ledande internationella centra i Nordamerika.

En av Medivirs patenterade läkemedelssubstanser, alovudine, FLT, har visat effekt på multiresistent HIV. Laboratorieförsök vid Stanford University bekräftar Medivirs egna försök. Nu utreder Medivir möjligheterna att påbörja fas II-studier. FLT har sedan tidigare passerat fas I.

Medivirs patentsökta prodrug mot hepatit B, FLG-prodrug, utvecklas inför kliniska prövningar år 2000. FLG uppvisar god effekt mot hepatit B-virus i laboratorieförsök. Ytterligare internationella patentsökningar angående centrala delar av Medivirs prodrugprojekt lämnades in. Projektet syftar till att modifiera både existerande och kommande läkemedel så att de får ett bättre upptag i magtarmkanalen. Vidare bedriver Medivir forskning och utveckling kring proteashämmare av HIV.

Därutöver har Agrivir AB, Medivirs joint venture med Bioagri AB, utvecklats väl. Syftet med samarbetet är att identifiera nya medel mot sjukdomsalstrande svampar. Industrifonden bidrar med ett villkorligt lån.

CCS AB

CCS nettoomsättning uppgick till 70 231 (61 184) kkr, varav 3 040 (2 455) kkr avsåg CCS (UK) Ltd. Nettoomsättningen i CCS AB uppgick till 68 463 (59 612) kkr och rörelseresultatet uppgick till 9 418 (6 346) kkr.

Under 1998 inledde CCS flera förändringsprojekt med inriktning mot förbättrat produktionsflöde samt kraftigare marknadsorientering. De marginalförbättringar som uppnåddes under 1999 tack vare bättre produktionseffektivitet och inköpsavtal återinvesterades i ökade marknadsinsatser.

I samarbete med Apoteket har CCS utvecklat en ny hudvårdsserie, CCS Sport, som vänder sig till aktiva människor med en sportig livsstil. Två nya läkemedel lanserades också, Karbasal och Klorhexidin CCS.

Vidare lanserades ProSolid, en ny hudvårdsserie speciellt anpassad för hudvård i arbetslivet, över hela landet i samarbete med Ejendals. CCS inledde även samarbeten med Hemköp och butikskedjan Life för lansering av nya hudvårdsserien Naturén.

CCS försäljning av fria handelsvaror, sterila lösningar, läkemedel samt dentalprodukter fortsatte att utvecklas positivt. Försäljningen av CCS Minilancet minskade dock under 1999.

Utbyggnad av 1 500 kvadratmeter produktions- och lagerytor som färdigställdes under 1998, samt ombyggnad av befintliga produktionslokaler ledde till ett förbättrat produktionsflöde och höjd kvalitetsnivå. Genom ett fördjupat sam-

arbete med befintliga uppdragsgivare utvecklades kontraktstillverkningen fortsatt positivt under 1999.

Finansiell ställning

Koncernens likvida medel inklusive kortfristiga placeringar uppgick vid årsskiftet till 147 625 (133 334) kkr. Till detta kan läggas marknadsvärdet på noterade aktier vilket uppgick till 10 466 (11 107) kkr. Inga räntebärande skulder fanns vid utgången av 1999 och 1998.

Det egna kapitalet ökade under 1999 till 238 478 (210 539) kkr.

Koncernens soliditet var vid årets utgång 85,7 (89,4) procent.

Finansiella risker

Ränterisk

Koncernens likvida medel uppgick den 31 december 1999 till 147 625 kkr. Av dessa var 127 008 kkr placerade i bank- och företagscertifikat med fast ränta och med löptider upp till ett år.

Under 1999 erhöles räntor på likvidplaceringarna på mellan 3 och 4 procent beroende på löptid och belopp. Om räntenivån gått upp eller ned med 1 procent skulle det ha inneburit en negativ eller positiv resultatpåverkan om cirka 1,4 MSEK på årsbasis.

En förändring av räntan under år 2000 med 1 procent kommer att påverka räntenettet med cirka 1 MSEK.

Motpartsrisk

Koncernens likvida medel placeras enbart i likvida tillgångar med låg kreditrisk, främst bank- och företagscertifikat.

Valutarisk

Medivir AB erhåller i sitt avtal med Chiron framtida ersättning i USD som ej valutasäkras. Medivirs framtida intäkter kommer därmed att påverkas av fluktuationer i USD.

I Medivirs samarbetsavtal om nya HIV-läkemedel kan Medivir erhålla upp till 4 MUSD under 1999-2000. En förändring av USD med 10 procent skulle påverka denna intäkt med cirka 3 MSEK.

Medivirs rörelseresultat påverkades under räkenskapsåret med netto 649 kkr i valutakursvinster.

CCS AB strävar efter att teckna flertalet export- och importavtal i euro, vilket innebär att resultatet påverkas av kronans fluktuationer gentemot främst euron men även andra valutor. 1999 års rörelseresultat påverkades med netto 59 kkr i kursförluster. Vidare påverkades finansnettot av 24 kkr netto i kursvinster, främst hänförliga till ett lån till CCS dotterbolag CCS (UK) Ltd.

Aktiekursrisk

Medivir innehar aktier i Abbott Laboratories, AstraZeneca samt Eli Lilly till ett bokfört värde om 3 083 kkr per 31 december 1999. Marknadsvärdet uppgick till 10 466 kkr och översteg därmed det bokförda värdet med 7 383 kkr.

Investeringar

Bruttoinvesteringar i koncernens anläggningstillgångar uppgick under 1999 till 8 194 (15 746) kkr. Av dessa avsåg 3 579 (3 048) kkr maskiner och andra tekniska anläggningar för produktion hos CCS. Investeringar i inventarier uppgick till 4 127 (8 603) kkr och avsåg främst byggnadsinventarier och forskningsutrustning hos Medivir.

Investeringar i byggnader 488 (3 206) kkr avsåg främst utbyggnaden för kombinatorisk kemi hos Medivir. Försäljning av anläggningstillgångar uppgick till 337 (90) kkr under 1999.

Av bruttoinvesteringarna om 8 194 (15 746) kkr svarade Medivir AB för 3 871 (7 295) kkr och CCS-koncernen för 4 323 (8 451) kkr.

Koncerninterna förhållanden

Inköp från dotterbolag uppgick till 381 (283) kkr under räkenskapsåret. Försäljning från dotterbolag till dotterdotterbolag uppgick till 1 271 (883) kkr. Inga inköp gjordes från dotterdotterbolaget.

Personal

Medelantalet anställda var under året 94 (84) personer. Personalens fördelning samt utbetalda löner och ersättningar framgår av not 2 sid 52.

År 2000

Medivir AB har sedan 1998 vidtagit de åtgärder som bedömdes nödvändiga för att eliminera de problem och reducera risker relaterade till millennieskiftet. Medivir hade därför ett väl organiserat 2000-program med klara ansvarsområden inom varje del av företaget. Den 30 juni 1999 var samtliga affärskritiska system säkrade. Millennieprojektet delades upp i fyra områden: system, leverantörer, faciliteter och produkter. De åtgärder som vidtogs gav ett gott resultat och övergången gick utan problem.

IT-säkerhet

Datadriften betjänas av flera olika servrar i NT-miljö med individuella dagliga backuprutiner. Funktions- och säkerhetskontroller görs dagligen på databaser och mailservrar. Den fasta förbindelsen mot Internet är så långt som möjligt säkrad med en hårdvarubrandvägg och helt isolerad från det övriga nätverket. Användarna ingår i arbetsgrupper med rättigheter baserade på funktion och roll i företaget.

Miljö

Medivir har tillstånd från Arbetarskyddsstyrelsen att hantera biologiska ämnen i skyddsklass II och III. Vidare har Medivir tillstånd från Södertörns Brandförsvarsförbund att hantera brandfarliga lösningsmedel. Därutöver

har Arbetarskyddsstyrelsen inspekterat och godkänt verksamheten inklusive de nya laboratorierna.

Medivir har dessutom tillstånd från Jordbruksverket för hållande av försöksdjur (gnagare).

CCS har av Länsstyrelsen tillstånd enligt miljöskyddslagen att i Borlänge kommun tillverka läkemedel, naturläkemedel, dentalprodukter samt kemitek-niska och medicintekniska produkter. Årliga kontroller genomförs av Borlänge kommun samt av Läkemedelsverket. CCS har inga lagenliga eller egna åtaganden att svara för återvinning eller återtagande av de egna produkterna. CCS har en miljöansvarsförsäkring som täcker eventuella miljöskador. Varken Medivir eller CCS är involverade i någon miljötvist.

Framtidsutsikter och prognos

Medivirs forskningskostnader kommer att uppgå till cirka 100 MSEK. Under år 2000 har bolaget förväntade intäkter från Chiron motsvarande 24 MSEK avseende forskningssamarbetet MIV-160. Därtill erhåller Medivir delbetalningar för ME-609 och MIV-150 om nya kliniska faser påbörjas. Vidare kan både MIV-606 och FLT (MIV-310) ge betydande intäkter vid utlicensiering. Osäkerheten när utlicensiering kan ske och nya kliniska försök påbörjas gör att det är svårt att ge en prognos för år 2000.

Om Medivirs utlicensierings aktiviteter lyckas beräknas dessa, tillsammans med övriga intäkter, kunna täcka forskningskostnaderna och därmed nå ett nollresultat för år 2000.

Utdelning

Styrelsen föreslår ingen utdelning för verksamhetsåret 1999.

Styrelsens arbete

Styrelsen i Medivir består av sju personer. Styrelseledamöterna besitter stor kompetens inom såväl läkemedelsforskning

som inom ekonomi- och strategiområdet. Föredragande på styrelsemötena var framför allt verkställande direktören i Medivir men även andra anställda medverkade vid speciella tillfällen.

Styrelsen har genom sin kompetens och sitt nätverk tillfört Medivir stora värden i form av kontakter och möjliga öppningar i förhandlingar och samarbeten med externa parter.

Styrelsen hade under räkenskapsåret 1999 nio möten. Under dessa behandlades främst strategifrågor, utlicensieringar, forsknings- och utvecklingsfrågor, samarbetsfrågor, investeringar, delårsrapporter, årsbokslut, pressmeddelanden och budgetfrågor.

Revisionskommitté

Tanken med en revisionskommitté är att speciellt utvalda styrelseledamöter skall hantera ärenden i samband med revisionen.

Under räkenskapsåret fanns ingen separat revisionskommitté utan hela styrelsen informerades av Medivirs revisorer och behandlade revisionsärenden. Koncernen belastades under räkenskapsåret 1999 med revisionskostnader om 130 kkr samt konsultarvoden om 187 kkr, varav för Medivir AB 75 kkr respektive 83 kkr.

Ersättningskommitté

Ersättningskommitténs uppgift är att utreda, föreslå och besluta om ersättning till verkställande direktören. Ledamöter i kommittén är Sten Dahlstrand, Anders Wiklund och Lennart Philipson.

Nomineringskommitté

Beträffande nomineringsförslag till nya styrelseledamöter hänvisas till nomineringskommittén bestående av Bo Öberg, Berndt Sjöberg och Lennart Philipson.

Resultaträkningar

kkr		Medivirkoncernen		Medivir AB		CCS*	
		1999	1998	1999	1998	1999	1998
Rörelsens intäkter m m							
Nettoomsättning	(not 1)	189.400	69.473	119.549	8.572	70.231	61.184
Förändring av lager av produkter i arbete och färdiga varor		1.275	301	0	0	1.275	301
Övriga rörelseintäkter		806	249	732	81	74	168
Summa intäkter mm	(A)	191.481	70.023	120.281	8.653	71.580	61.653
Rörelsens kostnader							
Råvaror och förnödenheter		-29.287	-28.083	0	0	-29.286	-28.082
Övriga externa kostnader		-92.756	-50.333	-80.244	-41.593	-12.893	-9.023
Personalkostnader	(not 2)	-44.245	-35.503	-27.702	-19.958	-16.543	-15.544
Avskrivningar,nedskrivningar och återföringar		-8.814	-7.555	-3.669	-3.018	-3.494	-2.887
Summa rörelsens kostnader	(not 3)	-175.102	-121.474	-111.615	(B) -64.569	-62.216	-55.536
Rörelseresultat		16.379	-51.451	8.666	-55.916	9.364	6.117
Resultat från finansiella investeringar							
Resultat från övriga värdepapper och fordringar	(not 4)	226	5.314	151	5.239	75	75
Övriga ränteintäkter och liknande resultatposter	(not 5)	4.739	7.513	4.538	6.885	201	629
Räntekostnader och liknande resultatposter		-36	-161	-6	-10	-30	-152
Summa resultat från finansiella investeringar		4.929	12.666	4.683	12.114	246	552
Resultat efter finansiella poster		21.308	-38.785	13.349	-43.802	9.610	6.669
Bokslutsdispositioner	(not 6)	–	–	352	352	–	–
Skatt på årets resultat**	(not 7)	164	95	2.800	2.044	-2.734	-2.047
Årets resultat	(C)	21.472	-38.690	16.501	-41.406	6.876	4.622

* I CCS ingår CCS AB samt det helägda dotterbolaget CCS (UK) Ltd.

** Någon skattekostnad uppstår inte i Medivir AB för 1999 eftersom föregående års resultat medförde ett skattemässigt underskott.

– = ej tillämpligt

(A) Ökningen av nettoomsättningen är hänförlig till erhållen ersättning från Chiron Corporation avseende HIV-läkemedlet MIV-150 samt ökad försäljning i CCS AB.

(B) Medivirs forskningskostnader har ökat på grund av att flera projekt befinner sig i klinisk fas, fler nyanställda forskare samt förvärvade rättigheter.

(C) 1999 års resultat översteg prognosen tack vare ytterligare delbetalning från Chiron samt den starka dollarkursen.

Balansräkningar

kkr		Medivirkoncernen		Medivir AB		CCS*	
		1999	1998	1999	1998	1999	1998
TILLGÅNGAR							
Anläggningstillgångar							
Immateriella anläggningstillgångar							
Goodwill	(not 8)	26.481	28.176	–	–	42	84
Materiella anläggningstillgångar							
Byggnader och mark	(not 9)	19.928	20.707	1.871	1.518	18.057	19.190
Maskiner och andra tekniska anläggningar	(not 10)	12.359	9.567	0	0	12.359	9.566
Inventarier, verktyg och installationer	(not 11)	18.938	19.315	16.595	16.915	2.343	2.400
Pågående nyanläggningar och förskott avseende materiella anläggningstillgångar	(not 12)	0	889	0	0	0	889
Summa materiella anläggningstillgångar	(D)	51.225	50.478	18.466	18.433	32.759	32.045
Finansiella anläggningstillgångar							
Andelar i koncernföretag	(not 13)	–	–	65.000	65.000	0	0
Fordringar hos koncernföretag		–	–	14.000	8.600	0	0
Andelar i intresseföretag	(not 14)	50	50	50	50	0	0
Andra långfristiga värdepappersinnehav	(not 15)	3.083	3.083	3.083	3.083	0	0
Summa finansiella anläggningstillgångar		3.133	3.133	82.133	76.733	0	0
Summa anläggningstillgångar		80.839	81.787	100.599	95.166	32.801	32.129
Omsättningstillgångar							
Varulager m m							
Råvaror och förnödenheter		8.555	6.777	0	0	8.555	6.777
Varor under tillverkning		22.835	260	22.535	0	300	260
Färdiga varor och handelsvaror		4.704	3.467	0	0	4.704	3.466
Summa varulager m m		36.094	10.504	(E) 22.535	0	13.559	10.503
Kortfristiga fordringar							
Kundfordringar		8.936	5.871	191	39	8.745	5.832
Fordringar hos koncernföretag		–	–	4.493	2.895	0	0
Övriga fordringar		1.571	1.661	1.570	1.660	1	1
Förutbetalda kostnader och upplupna intäkter	(not 16)	3.076	2.313	2.450	1.805	626	508
Summa kortfristiga fordringar		13.583	9.845	8.704	6.399	9.372	6.341
Kortfristiga placeringar							
Övriga kortfristiga placeringar	(not 17)	127.008	121.182	126.293	115.509	715	5.673
Kassa och bank	(not 17)	20.617	12.152	1.848	697	18.769	11.455
Summa omsättningstillgångar		197.302	153.683	159.380	122.605	42.415	33.972
Summa tillgångar		278.141	235.470	259.979	217.771	75.216	66.101

* I CCS ingår CCS AB samt det helägda dotterbolaget CCS (UK) Ltd.

– = ej tillämpligt

kkkr		Medivirkoncernen		Medivir AB		CCS*	
		1999	1998	1999	1998	1999	1998
EGET KAPITAL OCH SKULDER							
Eget kapital	(not 18)						
Bundet eget kapital							
Aktiekapital		33.275	32.980	33.275	32.980	750	750
Bundna reserver/reservfond		203.958	198.040	157.920	157.920	11.210	11.608
Överkursfond		0	0	7.987	1.816	0	0
Uppskrivningsfond		0	0	33.050	33.050	0	0
Summa bundet eget kapital		237.233	231.020	232.232	225.766	11.960	12.358
Fritt eget kapital/ansamlad förlust							
Fria reserver/ balanserat resultat		-20.227	18.209	-19.587	14.619	24.054	26.234
Årets resultat		21.472	-38.690	16.501	-41.406	6.875	4.622
Summa fritt eget kapital/ansamlad förlust		1.245	-20.481	-3.086	-26.787	30.929	30.856
Summa eget kapital	(F)	238.478	210.539	229.146	198.979	42.889	43.214
Obeskattade reserver	(not 19)	–	–	6.944	7.296	–	–
Avsättningar							
Avsättningar för latent skatt		6.245	6.498	0	0	4.302	4.456
Långfristiga skulder							
Skulder till koncernbolag		–	–	–	0	14.000	8.600
Kortfristiga skulder							
Leverantörsskulder		10.082	7.116	4.663	3.831	5.423	3.284
Skulder till koncernbolag		–	–	0	0	4.493	2.895
Skatteskuld		117	19	0	0	117	19
Övriga skulder		1.785	1.410	981	536	804	873
Upplupna kostnader och förutbetalda intäkter	(not 20)	21.433	9.888	18.245	7.129	3.188	2.760
Summa kortfristiga skulder		33.418	18.433	23.889	11.496	14.025	9.831
Summa eget kapital och skulder	(F)	278.141	235.470	259.979	217.771	75.216	66.101
Ställda säkerheter	(not 21)	500	500	Inga	Inga	500	500
Ansvarsförbindelser		Inga	Inga	Inga	Inga	Inga	Inga

* I CCS ingår CCS AB samt det helägda dotterbolaget CCS (UK) Ltd.

– = ej tillämpligt

(D) Fortsatt satsning på forskningsutrustning och ombyggnation hos Medivir samt maskiner och andra tekniska anläggningar hos CCS.

(E) Ökningen i varulager avser Medivirs projekt MIV-606.

(F) Medivirs soliditet är fortsatt god, cirka 86%.

Kassaflödesanalys

kkkr	Medivirkoncernen		Medivir AB		CCS*	
	1999	1998	1999	1998	1999	1998
Den löpande verksamheten						
Rörelseresultat efter finansiella poster	21.308	-38.785	13.349	-43.802	9.610	6.669
Justering för poster som inte ingår i kassaflödet:						
Avskrivningar	8.814	7.555	3.669	3.018	3.494	2.887
Realisationsvinst (-)/-förlust (+) på sålda anläggningstillgångar	-12	-5.113	-49	-5.059	37	-54
Betald skatt	9	-184	0	-46	9	-138
Kassaflöde från den löpande verksamheten före förändringar av rörelsekapital	30.119	-36.527	16.969	-45.889	13.150	9.364
Ökning varulager**	-19.123	-487	-16.069	0	-3.054	-487
Ökning (-)/minskning (+) av fodringar	-3.737	6.957	-707	5.037	-3.033	1.815
Ökning (+)/minskning (-) av kortfristiga skulder	14.889	-4.279	12.396	-5.435	2.497	1.259
Kassaflöde från den löpande verksamheten	22.148	-34.336	12.589	-46.287	9.560	11.951
Investeringsverksamheten						
Förvärv av materiella anläggningstillgångar	-8.194	-15.746	-3.871	-7.295	-4.323	-8.451
Försäljning av finansiella anläggningstillgångar	0	7.183	0	7.183	0	0
Intresseföretag	0	-50	0	-50	0	0
Försäljning av materiella anläggningstillgångar	337	90	217	0	120	90
Kassaflöde från investeringsverksamheten	-7.857	-8.523	-3.654	-162	-4.203	-8.361
Finansieringsverksamheten						
Erhållet/erlagt koncernbidrag	0	0	3.000	5.000	-3.000	-5.000
Utgivande av teckningsoptioner	0	1.816	0	1.816	0	0
Investeringsanslag för fastighet i CCS (UK) Ltd	0	240	0	0	0	240
Kassaflöde från finansieringsverksamheten	0	2.056	3.000	6.816	-3.000	-4.760
Årets kassaflöde						
Likvida medel vid årets ingång***	133.334	174.137	116.206	155.839	17.127	18.297
Förändring likvida medel	14.291	-40.803	11.935	-39.633	2.357	-1.170
Likvida medel vid årets utgång***	147.625	133.334	128.141	116.206	19.484	17.127

Jämförelsesiffror från föregående år är omräknade för att passa uppställningsformen för den nya kassaflödesanalysen.

* I CCS ingår CCS AB samt det helägda dotterbolaget CCS (UK) Ltd.

** Under året ökade varulagret i koncernen med 25.589 kkr och i Medivir AB med 22.535 kkr varav 6.466 kkr finansierades genom en riktad apportemission.

*** Likvida medel avser kassa och bank samt kortfristiga placeringar.

Redovisningsprinciper

Koncernen har tillämpat nya årsredovisningslagen (ÅRL) vid upprättandet av 1998 och 1999 års bokslut. Tidigare års siffror har omräknats för att uppnå jämförbarhet.

Medivirkoncernen använder kostnads-
slagsindeldad resultaträkning vilket innebär att rörelsens kostnader fördelas främst på råvaror och förnödenheter, övriga externa kostnader, personalkostnader samt avskrivningar och nedskrivningar.

Koncernredovisning

Koncernen bildades 31 maj 1995 i och med förvärvet av CCS, Clean Chemical Sweden AB, som är ett helägt dotterbolag till Medivir AB. Koncernredovisningen har upprättats enligt Redovisningsrådets rekommendation om koncernredovisning och med tillämpning av förvärvsmetoden.

Enligt svensk skattelagstiftning har enskilda bolag möjlighet att uppskjuta skattebetalningar genom avsättning till obeskattade reserver. Förändringen i dessa reserver redovisas i moderbolagets och dotterbolagets resultaträkning som bokslutsdispositioner och påverkar således den redovisade vinsten i respektive bolag.

I koncernredovisningen är bokslutsdispositioner och obeskattade reserver eliminerade. De enskilda bolagens obeskattade reserver är här uppdelade på eget kapital och latent skatteskuld. Den latent skatteskulden har beräknats till 28 procent (aktuell skattesats) av de obeskattade reserverna. Denna skattedel redovisas i koncernbalansräkningen som avsättningar, medan resterande del tillförs bundet eget kapital. I koncernresultaträkningen redovisas 28 procent av bokslutsdispositionerna som skatt tillsammans med årets skattekostnad. Det övriga beloppet har eliminerats.

Utländska dotterföretag

I koncernredovisningen används MIM (monetära – icke monetära) metoden vid

omräkning av det utländska dotterföretagets redovisning för intagande i koncernredovisningen. Dotterdotterbolaget CCS (UK) Ltd, ett integrerat dotterföretag till CCS AB, försäljer CCS ABs produkter på den brittiska marknaden.

Fordringar och skulder

Fordringar upptas till det belopp varmed de beräknas inflyta. Fordringar och skulder i utländsk valuta värderas till balansdagens kurs. Vinst och förluster på fordringar och skulder av rörelsekaraktär nettoredo-
visas bland övriga rörelseintäkter alternativt övriga rörelsekostnader.

Avskrivningar

Avskrivningar enligt plan har beräknats på ursprungliga anskaffningsvärden med avskrivningssatser grundade på uppskattningar om tillgångarnas ekonomiska livslängd. Moderbolaget tillämpar följande avskrivningstider: förbättringskostnader i förhyrd lokal (byggnad) 20 år, fast inredning i förhyrd lokal (inventarier) 10 år, övriga inventarier 5 år samt IT-hårdvara 3 år.

I CCS-koncernen tillämpas följande avskrivningstider: byggnader i Borlänge 20 år och i Storbritannien 50 år, maskiner och tekniska anläggningar 3-8 år och inventarier, verktyg och installationer 3-20 år.

Varulager

Moderbolagets varulager avser projektet MIV-606. Varulagret i dotterbolaget CCS värderas med tillämpning av först in- först ut- principen. Råvaror samt köpta hel- och halvfabrikat värderas till det lägsta av 97 procent av anskaffningsvärdet och det verkliga värdet. Egentillverkade hel- och halvfabrikat värderas till varornas tillverkningskostnader inklusive skälig andel av indirekta tillverkningskostnader. Generellt inkuransavdrag har gjorts med 3 procent, varefter varornas bokförda värde ej bedöms överstiga försäljningsvärdet minskat med beräknade försäljningskostnader.

Immateriella anläggningstillgångar

Goodwill om 33 050 kkr avser dotterbolaget CCS AB.

Goodwillvärdet i koncernbalansräkningen skrivs av med 1 653 kkr per år i 20 år. Avskrivningstiden motiveras av bolagets ekonomiska ställning, det väl inarbetade varumärket samt den strategiskt viktiga produktionskapaciteten.

I CCS (UK) Ltd uppstod 1996 en goodwillpost om 259 kkr, som avskrivs på 5 år.

Övriga immateriella tillgångar

Patenträtter, teknologirättigheter, varumärken och andra liknande tillgångar upptas ej till något värde. Kostnader för forskning och utveckling kostnadsförlöpande.

Koncernbidrag

I redovisningen har redovisningsrådets akutgrupps uttalande om redovisning av koncernbidrag följts. Det innebär att erhållna och lämnade koncernbidrag med avdrag för skatt har redovisats över fritt eget kapital.

Proformaredovisning 1995

Resultatsiffrorna i sexårsöversikten i proformaredovisningen (sida 58) utgår från moderbolagets och dotterbolagets resultaträkningar 1 juli 1994 – 31 december 1995 (18 månader) respektive 1 september 1994 – 31 december 1995 (16 månader). Dessa siffror har nedräknats proportionellt till 12-månaderstal.

Uppgifterna om eget kapital, sysselsatt kapital och totalt kapital vid de tänkta 12-månadsperiodernas början har baserats på de båda bolagens utgående balansräkningar 1993/94. Motsvarande uppgifter vid periodens slut är hämtade från koncernbalansräkningen 31 december 1995.

Noter

Not 1

Nettoomsättning (kkkr)

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Utlicensiering och forskningsintäkter	119.549	8.572	119.549	8.572
Försäljning av kroppsvårdsprodukter samt läkemedel	69.851	60.901	0	0
Summa	189.400	69.473	119.549	8.572

Not 2

Medelantalet anställda, löner, andra ersättningar och sociala avgifter

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Medelantalet anställda				
Kvinnor	49	43	19	15
Män	45	41	24	21
Summa	94*	84*	43	36

* Varav 4 (5) i Storbritannien

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Löner, ersättningar, sociala avgifter och pensionskostnader (kkkr)				
Löner och ersättningar				
Styrelsen och verkställande direktören	3.371	2.478	1.955	1.496
Övriga anställda	25.381	21.453	15.743	11.804
Summa	28.752	23.931	17.698	13.300
Sociala avgifter enl lag och avtal	10.086	8.304	6.439	4.785
Pensionskostnader (varav för verkställande direktörer i koncernen 585 (409) och i moderbolaget 236 (215))	2.795	2.135	1.900	1.359
Totala löner, ersättningar, sociala avgifter och pensionskostnader	41.633	34.370	26.037	19.444

Ersättningar: Under räkenskapsåret utgick 490 (340) kkr i arvode till styrelsen i Medivir, varav 130 (100) kkr till styrelsens ordförande. Utöver detta har ersättning för direkta resekostnader till styrelsemöten utbetalats. Lön till verkställande direktören i Medivir AB uppgick till 1 465 (1 156) kkr samt värdet av bil- och drivmedelsförmån till 80 (76) kkr. Lönen till verkställande direktören i CCS AB uppgick till 1 015 (635) kkr samt värdet av bil- och drivmedelsförmån till 71 (69) kkr. Inga ledande befattningshavare har rätt till avgångsvederlag eller utfästelser om förtida pensionering. Verkställande direktören i Medivir AB och CCS AB har dock tolv månaders uppsägningstid. Ett incitamentsprogram har införts från och med räkenskapsåret 1998 för verkställande direktören i Medivir AB och för verkställande direktören i CCS AB. Detta program är knutet till Mediviraktiens utveckling, uppnådda nyckelaktiviteter samt bolagens resultat. Ersättningen kan maximalt uppgå till sex månadslöner för verkställande direktören i Medivir AB samt tre månadslöner för verkställande direktören i CCS AB. Till verkställande direktören i Medivir AB utbetalades under året två månadslöner i tantiem och till verkställande direktören i CCS AB tre månadslöner.

Not 3**Forsknings- och utvecklingskostnader**

Kostnader för forsknings- och utvecklingsarbeten inklusive planmässiga avskrivningar uppgick i koncernen till cirka 110 (65) MSEK och i moderbolaget cirka 108 (62) MSEK.

Not 4**Resultat från övriga värdepapper och fordringar (kk)**

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Försäljning av värdepappersinnehav	0	5.059	0	5.059
Utdelningar	151	180	151	180
Avskrivningslån	75	75	0	0
Summa	226	5.314	151	5.239

Not 5**Övriga ränteintäkter och liknande resultatposter (kk)**

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Räntor	4.705	7.331	4.528	6.885
Kursdifferenser	34	182	10	0
Summa	4.739	7.513	4.538	6.885

Not 6**Bokslutsdispositioner (kk)**

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Återföring av skatteutjämningsreserv	–	–	352	352
Avsättning till periodiseringsfond	–	–	0	0
Summa	–	–	352	352

Not 7**Skatt på årets resultat (kk)**

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Betald skatt	-89	-158	0	0
Latent skatt/skatt på koncernbidrag	253	253	2.800	2.044
Summa	164	95	2.800	2.044

Not 8**Goodwill (kk)**

	Koncernen	
	1999	1998
Ingående anskaffningsvärde	33.309	33.309
Ingående avskrivningar	-5.133	-3.438
Årets avskrivningar	-1.695	-1.695
Summa	26.481	28.176

Not 9
Byggnader och mark (kk)

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Ingående anskaffningsvärden	28.021	21.408	1.631	1.492
Inköp	488	3.205	439	139
Under året genomförda omfördelningar	0	3.648	0	0
Nedskrivning av fastighet i CCS (UK) Ltd	0	-240	0	0
Utgående ackumulerade anskaffningsvärden	28.509	28.021	2.070	1.631
Ingående avskrivningar	-7.314	-6.270	-113	-32
Årets avskrivningar	-1.267	-1.044	-86	-81
Utgående ackumulerade avskrivningar	-8.581	-7.314	-199	-113
Bokfört värde	19.928	20.707	1.871	1.518
Taxeringsvärde för fastigheter i Sverige	10.655	7.833	0	0
Bokfört värde för fastigheter i Sverige	18.952	19.653	1.871	1.518

Värdet av byggnad i moderbolaget motsvaras av nedlagda förbättringskostnader på den hyrda fastigheten i Huddinge. Hyreskontraktet i Huddinge löper till år 2007. Hyreskostnaden för 1999 var 1 853 kkr.

Not 10
Maskiner och andra tekniska anläggningar (kk)

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Ingående anskaffningsvärden	21.801	18.753	0	0
Inköp	3.579	3.048	0	0
Under året genomförda omfördelningar	889	0	0	0
Försäljningar	0	0	0	0
Utgående ackumulerade anskaffningsvärden	26.269	21.801	0	0
Ingående avskrivningar	-12.234	-10.921	0	0
Försäljningar och utrangeringar	0	0	0	0
Årets avskrivningar	-1.676	-1.313	0	0
Utgående ackumulerade avskrivningar	-13.910	-12.234	0	0
Bokfört värde	12.359	9.567	0	0

Not 11
Inventarier, verktyg och installationer (kk)

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Ingående anskaffningsvärden	36.290	27.904	30.885	23.729
Inköp	4.127	8 604	3.432	7.156
Försäljningar och utrangeringar	-822	-218	-574	0
Utgående ackumulerade anskaffningsvärden	39.595	36.290	33.743	30.885
Ingående avskrivningar	-16.975	-13.649	-13.970	-11.033
Årets avskrivningar	-4.179	-3.507	-3.584	-2.937
Försäljningar och utrangeringar	497	181	406	0
Utgående ackumulerade avskrivningar	-20.657	-16.975	-17.148	-13.970
Bokfört värde	18.938	19.315	16.595	16.915

Not 12**Pågående nyanläggningar (kk)**

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Ingående anskaffningsvärden	889	3.648	0	0
Under året genomförda omfördelningar	-889	-3.648	0	0
Under året nedlagda kostnader	0	445	0	0
Förskott till leverantörer	0	444	0	0
Utgående nedlagda kostnader	0	889	0	0

Not 13**Andelar i koncernföretag (kk)**

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Dotterföretag: CCS AB, Clean Chemical Sweden AB org.nr:556335-4439, säte: Borlänge, 7 500 aktier à 100 kr, ägarandel 100 %	0	0	65.000	65.000
Dotterdotterföretag: CCS Clean Care Sweden (UK) Ltd, ägarandel 100 %	0	0	0	0

Not 14**Andelar i intresseföretag (kk)**

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Agrivir AB, org.nr. 556555-7062, säte: Stockholm, 50 st aktier à 1000 kr, ägarandel 50 %, gemensamt bolag tillsammans med BioAgri AB (ägt av Lantmännen Invest AB).	50	50	50	50
Forskningsverksamheten i bolaget finansieras av ägarna enligt avtal.				

Not 15**Andra långfristiga värdepappersinnehav (kk)**

	Koncernen och moderbolaget			
	Bokfört värde		Börsvärde	
	1999	1998	1999	1998
AstraZeneca plc 16 816 st (Astra A fria 33 333)	1.765	1.765	6.054	5.517
Eli Lilly & Co., 5000 st (5000)	634	634	2.864	3.623
Abbott Laboratories, 5 000 st (5000)	684	684	1.548	1.967
Summa	3.083	3.083	10.466	11.107

Under året har aktier till ett bokfört värde om 0 (2 124) kkr försålts.

Not 16**Förutbetalda kostnader och upplupna intäkter (kk)**

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Försäkringar	138	376	123	0
Ränteintäkter	1.171	667	1.171	661
Förutbetald hyra	422	0	422	0
Övriga poster	1.345	1.270	734	1.144
Summa	3.076	2.313	2.450	1.805

Not 17**Övriga kortfristiga placeringar samt kassa och banker (kk)**

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Bankcertifikat	127.008	121.182	126.293	115.509
Kassa och bank	20.617	12.152	1.848	697
Summa	147.625	133.334	128.141	116.206

Not 18 Förändring av eget kapital (kk)**Koncernen**

	Aktie- kapital*	Bundna reserver	Fria reserver	Årets resultat	Summa eget kapital
Enligt balansräkning 1998-12-31	32.980	198.040	18.209	38.690	210.539

Vinstdisposition enligt bolagsstämman för 1998

Överföring av föregående års resultat			-38.690	38.690	0
---------------------------------------	--	--	---------	--------	---

Riktad apportemission	295	6.171			6.466
-----------------------	-----	-------	--	--	-------

Förskjutning mellan fria och bundna reserver		-253	253		0
--	--	------	-----	--	---

Årets resultat 1999				21.472	21.472
---------------------	--	--	--	--------	--------

Enligt balansräkning 1999-12-31	33.275	203.958	-20.227	21.472	238.478
--	---------------	----------------	----------------	---------------	----------------

Moderbolaget Medivir AB

	Aktie- kapital*	Reserv- fond	Uppskriv- ningsfond	Överkurs- fond	Balanserat resultat	Årets resultat	Summa eget kapital
Enligt balansräkning 1998-12-31	32.980	157.920	33.050	1.816	14.619	-41.406	198.979

Vinstdisposition enligt bolagsstämman för 1998

Överföring av föregående års resultat					-41.406	41.406	0
---------------------------------------	--	--	--	--	---------	--------	---

Riktad apportemission	295			6.171			6.466
-----------------------	-----	--	--	-------	--	--	-------

Erhållet koncernbidrag					10.000		10.000
------------------------	--	--	--	--	--------	--	--------

Skatt på koncernbidrag					-2.800		-2.800
------------------------	--	--	--	--	--------	--	--------

Årets resultat 1999						16.501	16.501
---------------------	--	--	--	--	--	--------	--------

Enligt balansräkning 1999-12-31	33.275	157.920	33.050	7.987	-19.587	16.501	229.146
--	---------------	----------------	---------------	--------------	----------------	---------------	----------------

= 6 655 022 aktier à nom. 5 kr, varav 660 000 A-aktier och 5 995 022 B-aktier

Not 19**Obeskattade reserver (kk)**

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Skatteutjämningsreserv	–	–	351	703
Periodiseringsfond	–	–	6.593	6.593
Summa	–	–	6.944	7.296

Not 20**Upplupna kostnader
och förutbetalda intäkter (kk)**

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Upplupna semesterlöner	3.787	3.379	2.290	2.226
Upplupna sociala avgifter	2.274	1.450	1.531	736
Upplupen royalty	591	586	0	0
Förutbetalda forskningsintäkter	8.245	0	8.245	0
Övriga poster	6.536	4.473	6.179	4.167
Summa	21.433	9.888	18.245	7.129

Not 21**Ställda säkerheter (kk)**

	Koncernen		Moderbolaget	
	1999	1998	1999	1998
Fastighetsinteckningar	500	500	0	0

Förslag till behandling av förlust

Styrelsen och verkställande direktören föreslår att den ansamlade förlusten, -3.086.122 kronor, överförs i ny räkning. Koncernens fria egna kapital uppick per 31 december 1999 enligt koncernbalansräkningen till 1.245 kkr.

Huddinge 9 februari 2000

Lennart Philipson
Ordförande

Lars-Göran Andrén

Sten Dahlstrand

Bo Öberg

Nils Gunnar Johansson

Berndt Sjöberg

Anders Wiklund

Jonas Frick
Verkställande direktör

Revisionsberättelse

till bolagsstämman i Medivir AB (publ) Organisationsnummer 556238-4361

Vi har granskat årsredovisningen, koncernredovisningen och bokföringen samt styrelsens och verkställande direktörens förvaltning i Medivir AB (publ). Det är styrelsen och verkställande direktören som har ansvaret för räkenskapshandlingarna och förvaltningen. Vårt ansvar är att uttala oss om årsredovisningen, koncernredovisningen och förvaltningen på grundval av vår revision.

Revisionen har utförts i enlighet med god revisionssed i Sverige. Det innebär att vi planerat och genomfört revisionen för att i rimlig grad försäkra oss om att årsredovisningen och koncernredovisningen inte innehåller väsentliga fel. En revision innefattar att granska ett urval av underlagen för belopp och annan information i räkenskapshandlingarna.

I en revision ingår också att pröva redovisningsprinciperna och styrelsens och verkställande direktörens tillämpning av dem samt att bedöma den samlade informationen i årsredovisningen och koncernredovisningen. Som underlag till vårt uttalande om ansvarsfrihet har vi granskat väsentliga beslut, åtgärder och förhållanden i bolaget för att kunna bedöma om någon styrelseledamot eller verkställande direktören är ersättningskyldig mot bolaget. Vi har även granskat om någon styrelseledamot eller verkställande direktören på annat sätt har handlat i strid med aktiebolagslagen, årsredovisningslagen eller bolagsordningen. Vi anser att vår revision ger oss rimlig grund för våra uttalanden nedan.

Årsredovisningen och koncernredovisningen har upprättats i enlighet med årsredovisningslagen och ger därmed en rättvisande bild av bolagets och koncernens resultat och ställning i enlighet med god redovisningssed i Sverige.

Vi tillstyrker att bolagsstämman fastställer resultaträkningen och balansräkningen för moderbolaget och för koncernen, behandlar förlusten i moderbolaget enligt förslaget i förvaltningsberättelsen och beviljar styrelsens ledamöter och verkställande direktören ansvarsfrihet för räkenskapsåret.

Stockholm den 16 februari 2000

Liselott Stenudd
Auktoriserad revisor
Öhrlings PricewaterhouseCoopers

Peter Clemedtson
Auktoriserad revisor
Öhrlings PricewaterhouseCoopers

Sexårsöversikt

kk	1999	1998	Koncernen 1997	1996	1995 proforma*	Medivir AB 1993/94
RESULTATRÄKNINGAR						
Nettoomsättning**	189.400	69.473	82.379	78.948	76.279	33.157
Förändring av lager av produkter i arbete och färdiga varor	1.275	301	-1.505	1.993	-657	0
Övriga rörelseintäkter	806	249	570	959	189	0
Rörelsens kostnader	-175.102	-121.474	-93.673	-74.905	-64.240	-22.343
Rörelseresultat	16.379	-51.451	-12.229	6.995	11.571	10.814
Resultat från finansiella investeringar	4.929	12.666	9.668	4.576	3.308	2.970
Resultat efter finansiella poster***	21.308	-38.785	-2.561	11.571	14.879	13.784
Full skatt	164	95	-85	-3.784	-4.246	-3.864
Resultat efter full skatt***	21.472	-38.690	-2.646	7.787	10.633	9.920
	991231	981231	971231	961231	951231	940630
BALANSRÄKNINGAR						
Goodwill	26.481	28.176	29.871	31.630	0	–
Anläggningstillgångar, materiella och finansiella	54.358	53.611	46.080	26.632	28.143	4.726
Varulager och kortfristiga fordringar	49.677	20.349	26.817	19.027	17.307	815
Likvida medel och kortfristiga placeringar****	147.625	133.334	174.137	191.311	59.347	29.153
Eget kapital*****	238.478	210.539	247.412	250.058	67.333	25.949
Avsättningar	6.245	6.498	6.752	6.967	6.244	–
Långfristiga skulder	0	0	0	300	450	1.755
Kortfristiga skulder	33.418	18.433	22.741	11.275	30.770	6.990
Balansomslutning*****	278.141	235.470	276.905	268.600	104.797	34.694
Sysselsatt kapital	238.478	210.539	247.412	250.058	67.333	25.949

* Exklusive goodwill

** Nettoomsättningsökningen 1999 är till större del härförlig till utlicensieringen av HIV-läkemedlet MIV-150 till Chiron Corporation.

*** Resultatet för 1999 översteg prognosen tack vare en ytterligare delbetalning från Chiron Corporation samt den starka dollarkursen.

**** Likvida medel ökade under året trots att Medivirs forskningskostnader ökade.

***** Soliditeten fortsatt hög, cirka 86 procent.

Översikten 1993/94 omfattar Medivir AB med räkenskapsåret juli-juni (12 månader).

Uppgifterna för 1995 avser den nya koncernen och åskådliggör dess resultat, finansiella ställning och nyckeltal detta år som om koncernen då existerat 12 månader istället för 7.

Till grund ligger en proformaredovisning som kortfattat beskrivs i "Redovisningsprinciper", sidan 51.

Under räkenskapsåren 1996, 1997, 1998 och 1999 ingår Medivir och CCS hela året.

Nyckeltal

	1999	1998	Koncernen 1997	1996	1995 proforma*	Medivir AB 1993/94
Rörelsemarginal, %	8,6	-74,1	-14,8	8,9	15,1	32,6
Vinstmarginal, %	11,3	-55,8	-3,1	14,7	19,5	41,6
Skuldsättningsgrad, ggr	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Avkastning på:						
- eget kapital, %	9,6	-16,9	-1,1	4,9	17,7	47,2
- sysselsatt kapital, %	9,5	-16,9	-1,0	7,3	24,3	65,9
- totalt kapital, %	8,3	-15,1	-0,9	6,2	16,6	39,2
Soliditet, %	85,7	89,4	89,3	93,1	64,3	74,8
Genomsnittligt antal aktier, tusental*	6.626	6.596	6.596	5.998	4.500	3.600
Antal aktier vid periodens slut, tusental*	6.655	6.596	6.596	6.596	5.400	3.600
Resultat per aktie, kr*	3,24	-5,87	-0,40	1,30	2,36	2,76
Eget kapital per aktie, kr*	35,83	31,92	37,51	37,91	12,47	7,21
Substansvärde per aktie, kr*	36,63	32,80	38,50	38,48	–	–
Kassaflöde per aktie, kr*	2,16	-6,50	-2,53	-1,75	–	–
Utdelning per aktie, kr*	0	0	0	0	0,06	0,04
Antal utestående teckningsoptioner	333.500	333.500	270.000	270.000	0	0
Resultat per aktie, kr**	3,33	-5,31	-0,11	1,52	–	–
Eget kapital per aktie, kr**	41,79	38,11	43,43	43,81	–	–
Substansvärde per aktie, kr**	42,55	38,94	44,38	44,36	–	–
Resultat per aktie, prognos för år 2000, cirka 0,00 kr						

*Justerat för fondemissioner och split.

**Justerat för fondemissioner och split samt efter fullt utnyttjande av utestående teckningsoptioner motsvarande 333 500 B-aktier, vilka vid full teckning ökar det egna kapitalet med 51 690 kkr.

Definitioner

Rörelsemarginal

Rörelseresultat i procent av nettoomsättning.

Vinstmarginal

Resultat efter finansiella poster i procent av nettoomsättning.

Skuldsättningsgrad

Räntebärande skulder dividerade med eget kapital.

Eget kapital

Beskattat eget kapital plus 72 procent av obeskattade reserver.

Sysselsatt kapital

Balansomslutning minus icke räntebärande skulder inklusive latent skatteskulder.

Avkastning på eget kapital

Resultat efter finansiella poster minus full skatt i procent av genomsnittligt eget kapital.

Avkastning på sysselsatt kapital

Resultat efter finansiella poster plus finansiella kostnader i procent av genomsnittligt sysselsatt kapital.

Avkastning på totalt kapital

Resultat efter finansiella poster plus finansiella kostnader i procent av genomsnittligt balansomslutning.

Soliditet

Eget kapital i relation till balansomslutningen.

Genomsnittligt antal aktier

Det ovägda genomsnittliga antalet aktier under året.

Resultat per aktie

Resultat efter finansiella poster minus full skatt dividerat med genomsnittligt antal aktier.

Eget kapital per aktie

Eget kapital dividerat med antal aktier vid periodens slut.

Substansvärde per aktie

Eget kapital plus dolda tillgångar i marknadsnoterade aktier efter avdrag för latent skatt, dvs tillgångar som inte ingår i den ordinarie verksamheten, dividerat med antalet aktier vid periodens slut. I substansvärdet har ej inräknats något värde för forskningsprojekt, patent, fastighet, CCS verksamhet etc.

Kassaflöde per aktie

Kassaflöde efter investeringar dividerat med genomsnittligt antal aktier.

Full skatt

Skatt på resultat efter finansiella poster samt latent skatt på förändringar av obeskattade reserver.

Mediviraktien

Medivirs B-aktie introducerades på Stockholms Fondbörs O-lista den 14 november 1996. Den röststarka A-aktien är ej noterad.

Aktiestruktur

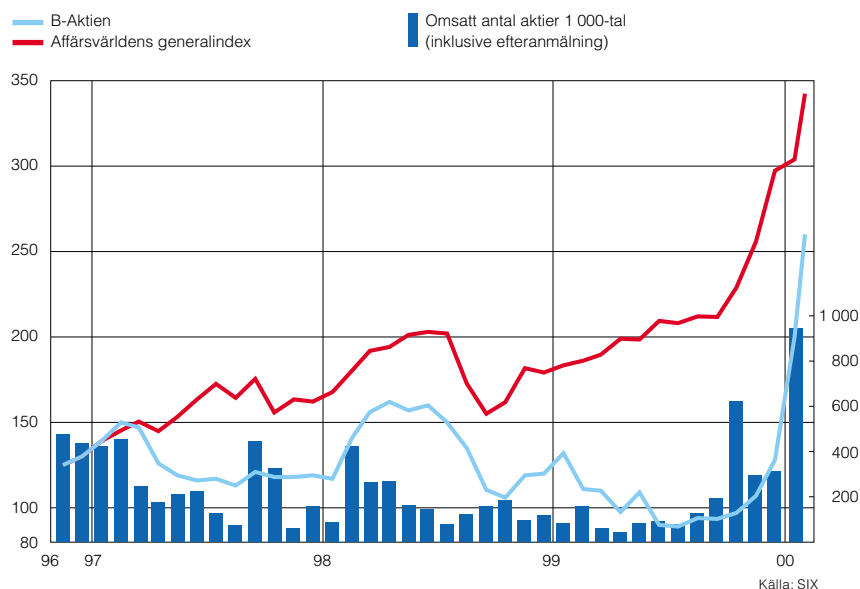
Antalet aktier i Medivir uppgår till 6 655 022 fördelat på 660 000 aktier av serie A och 5 995 022 aktier av serie B. Samtliga aktier äger lika rätt till andel i Medivirs tillgångar och vinst. Aktier av serie A berättigar till tio röster och aktier av serie B berättigar till en röst. Aktiekapitalet uppgår till 33 275 110 kronor.

Kursutveckling och omsättning

Under 1999 ökade Medivirs aktiekurs med 7 procent från 120 kronor till 128 kronor. Affärsvärldens generalindex ökade under samma period med 66 procent. Vid utgången av 1999 uppgick Medivirs börsvärde till 851,8 MSEK, baserat på senaste betalkurs. Per den 10 februari 2000 uppgick aktiekursen till 250 kronor, vilket gav ett börsvärde på 1 634 MSEK.

Antalet omsatta Mediviraktier på OM Stockholmsbörsen uppgick till 2 160 436, motsvarande en omsättningshastighet på 36 procent under 1999 jämfört med 94 procent för OM Stockholmsbörsen.

Kursutveckling Mediviraktien



Betavärde

Medivirs B-aktie hade per den sista december 1999 ett betavärde på 0,973. Betavärdet baseras på historiska värden för aktiens betalkurs den sista börsdagen i var och en av de 24 senaste månaderna. Samma mätning görs på Affärsvärldens generalindex. Betavärdet anger hur mycket en akties kurs fluktuerar i förhållande till börsindex. Om en aktie har samma kursvariation som börsindex är aktiens betavärde 1,0. Om aktien har större kurssvängningar är värdet högre än 1,0 och vice versa.

Aktieägare

Medivirs aktieägare uppgick per den 30 december 1999 till 3 254 (2 885) av vilka 285 (255) var institutionella investerare. De femton största aktie-ägarna svarade vid utgången av 1999 för 78 (80) procent av rösterna och 58 (62) procent av kapitalet. Utländska ägare svarade för 3 (3) procent av rösterna och 6 (6) procent av kapitalet. Institutionella investerare ägde 27 (28) procent av rösterna och 51 (53) procent av kapitalet.

Utdelningspolitik

Koncernens resultat kommer i hög grad att disponeras för utveckling av nya och befintliga forskningsprojekt. Först då en långsiktig lönsamhet kan förutses via lansering av produkter på marknaden kommer utdelning till aktieägarna att ske. Under de närmaste åren kommer det därför ej att vara aktuellt med någon utdelning.

Aktiestruktur 30 december 1999

Aktieslag	Antal aktier	Antal röster	Procent av kapital	Procent av röster	Antal efter fullt utnyttjande av optionsrättigheter
A 10 röster	660.000	6.600.000	10	52,4	660.000
B 1 röst	5.995.022	5.995.022	90	47,6	6.328.522
Totalt	6.655.022	12.595.022	100,0	100,0	6.988.522

Förlagslån med fränskiljbara teckningsoptioner

I maj 1996 emitterades ett förlagslån om nominellt 1 000 000 kr med 270 000 avskiljbara teckningsoptioner.

Priset per option var 15 kr. Lånet erbjöds de anställda i koncernen samt Medivirs styrelseledamöter. Den årliga räntan var 8 procent. Bolaget ägde rätt att från den 20 juni 1996 helt eller delvis återbetala lånebeloppet. Hela beloppet återbetalades den 30 juni 1996. De avskiljbara optionerna berättigar till teckning av aktier av serie B till kursen 135 kr. Teckning kan ske under tiden 16 juni 1997 - 15 juni 2001, med undantag för perioden från den 1 februari varje år till och med den avstämningsdag för utdelning som beslutas av ordinarie bolagsstämma samma år. Vid full teckning ökar eget kapital med 36,5 MSEK och antalet B-aktier med 270 000.

I juli 1998 emitterades ytterligare ett förlagslån om nominellt 6 350 kr med 63 500 avskiljbara teckningsoptioner. Priset per option var 28,70 kr. Lånet erbjöds nyanställda och personer knutna till Medivirkoncernen samt CCS AB. Räntesatsen var 5 procent. Lånet återbetalades den 31 oktober 1998. De avskiljbara optionerna berättigar till teckning av aktier av serie B till kursen 240 kr. Teckning kan ske under tiden 1 juli 2003 - 30 september 2003. Vid full teckning ökar eget kapital med 15,2 MSEK och antalet B-aktier med 63 500 stycken. Det totala antalet utestående optionsrätter, 333 500 stycken, motsvarar vid full teckning cirka 5 procent av aktiekapitalet.

Medivirs femton största aktieägare 30 december 1999*

Rangordnade efter röstandel	A-aktier	B-aktier	% av röster	% av kapital
Öberg, Bo	284.000	283.200	24,8	8,5
Johansson, Nils Gunnar	284.000	163.000	23,8	6,7
Sahlberg, Christer	92.000	46.685	7,7	2,1
SEB		564.700	4,5	8,5
AMF		547.400	4,3	8,2
Skandia		535.000	4,2	8,0
Pharmachemical		200.000	1,6	3,0
Rydé, Kurt		148.000	1,2	2,2
SHB		143.800	1,1	2,2
Banco		140.000	1,1	2,1
Folksam		98.900	0,8	1,5
Svenska Metallindustriarbetarförbundet		88.599	0,7	1,3
Gamla Livförsäkringsaktiebolaget, fd TryggHansa Liv		85.000	0,7	1,3
Philipson, Lennart		84.000	0,7	1,3
Allmänna Pensionsfonden femte fondstyrelsen		83.700	0,7	1,3
Totalt	660.000	3.211.984	77,9	58,2

* Källa: VPC AB, Direkt- och förvaltarregistrerade. I tabellen med Medivirs största aktieägare kan en ägaruppgift vara sammanslagen med flera poster i VPCs statistik. Sammanslagningen syftar till att visa en institutions eller privatpersons totala ägande i Medivir. Denna sammanslagning har ej gjorts i övriga tabeller i Mediviraktien.

Aktieägarkategorier 30 december 1999*

	% av röster	% av kapital
Svenska privatpersoner	73	49,5
Svenska institutioner	24	45
Utländska institutioner	3	5,5
Utländska privatpersoner	0	0
Totalt	100	100

Källa: VPC AB, Direkt- och förvaltarregistrerade.

Aktieägarstatistik 30 december 1999

Storleksklass	Antal aktieägare	Antal aktier	% av kapital
1-100	1.635	127.953	1,9
101-1000	1.324	579.276	8,7
1001-5000	195	447.048	6,7
5001-20000	55	611.822	9,2
20001-100000	34	1.777.138	26,7
100001-	11	3.110.585	46,8
Totalt	3.254	6.655.022	100

Källa: VPC AB, Direkt- och förvaltarregistrerade.

Aktiekapitalets utveckling

År	Transaktion	Nominellt belopp, kr	Förändring av aktiekapital, kr	Totalt aktiekapital, kr	Totalt antal A-aktier	Totalt antal B-aktier	Totalt antal aktier
1988/89	Bildande av bolag	10		50.000	5.000		5.000
	Nyemission 1:1	10	50.000	100.000	10.000		10.000
	Nyemission 3:1	10	300.000	400.000	10.000	30.000	40.000
1991/92	Fondemission 1:1	10	400.000	800.000	20.000	60.000	80.000
	Nyemission 1:8	10	100.000	900.000	22.500	67.500	90.000
1992/93	Fondemission 4:1	10	3.600.000	4.500.000	112.500	337.500	450.000
1994/95	Apportemission 1:7	10	2.250.000	6.750.000	112.500	562.500	675.000
1996	Fondemission 3:1	10	20.250.000	27.000.000	450.000	2.250.000	2.700.000
	Split 2:1	5		27.000.000	900.000	4.500.000	5.400.000
	Omstämpling till B-aktier	5		27.000.000	740.000	4.660.000	5.400.000
	Nyemission 598:2700 till teckningskursen 125 kr	5	5.980.000	32.980.000	740.000	5.856.000	6.596.000
1997	Omstämpling till B-aktier	5		32.980.000	660.000	5.936.000	6.596.000
1999	Riktad apportemission	5	295.110	33.275.110	660.000	5.995.022	6.655.022

Aktieägaravtal och hembud

Mellan Medivirs A-aktieägare finns ett avtal som innebär att avtalsparterna skall uppträda i enlighet med de beslut i aktuella frågor som parterna fattat före bolagsstämma. Skulle parterna vid sin förberedande överläggning ej enas i visst ärende gäller som beslut den uppfattning som företräds av majoriteten av vid överläggningen representerade A-aktieröster.

Vidare innebär avtalet att om en A-aktieägare önskar överlåta sina A-aktier till annan A-aktieägare eller tredje man skall aktierna omstämplas till B-aktier. Detsamma skall gälla om part på annat sätt förvärvar A-aktier i Medivir. Om en majoritet av A-aktieägarna så beslutar skall A-aktierna kunna överlåtas till ny ägare utan omstämpling, varvid den nye ägaren skall inträda i gällande A-aktieägaravtal som part. För aktier av serie A gäller hembud enligt bolagsordningen.

Kontakter med kapitalmarknaden

Medivir presenterade verksamheten vid ett flertal tillfällen under året vid olika arrangemang anordnade av aktiesparför-
eningar, banker och fondkommissionärs-
firmor både i Sverige och utomlands.

Analys av Medivir

Medivir har under året följts av följande fondkommissionärer och banker.

Företag	Namn	Telefonnummer
Alfred Berg Fondkommission	Julius Klominek	08-723 58 47
Aragon Fondkommission	Mattias Häggblom	08-791 36 45
Aros Securities	Ingemar Kihlström	08-458 56 27
D. Carnegie	Rein Piir, Helena Pettersson	08-676 86 91/08-676 86 92
Den Danske Bank	Carl Harald Janson	08-568 81 535
Fischer & Partner	Ola Olsson	08-463 85 08
Matteus Fondkommission	Conny Granelli	08-613 42 14
Hagströmer&Qviberg	Rosalind Lee	+44-171-877 05 40
Svenska Handelsbanken	Stefan Wikholm/ Mikael Horal	08-701 14 10/08-701 14 37



Medivir strävar efter att tillhandahålla öppen, snabb och korrekt information till såväl aktieägare som kapitalmarknad och glädjer sig därför åt att företaget erhöll en delad förstaplats i tidningen Aktiespararens årsredovisningstävling.

Styrelse och revisorer

Ordinarie ledamöter i Medivirs styrelse

Lennart Philipson. Född 1929. Med.Dr., Professor. Styrelseledamot sedan 1997. Emeritus i cellulär och molekylär biologi vid Karolinska Institutet sedan 1998. Antal aktier i Medivir: 84 000 av serie B. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 0.

Lars-Göran Andrén. Född 1943. Civilingenjör inom kemiteknik. Styrelseledamot sedan 1998. VD, koncernchef och styrelseledamot i Biacore International AB. Styrelseordförande i Biomaterialkonsortiet inom Stiftelsen för Strategisk Forskning. Medlem av Advisory Board eLabs Europe, Tyskland. Antal aktier i Medivir: 500 av serie B. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 0.

Sten Dahlstrand. Född 1947. Fil.Pol.Mag. Styrelseledamot sedan 1997. Ansvarar för finansiella frågor inom Medicarb AB. Antal aktier i Medivir: 200 000 av serie B via Pharmachemical AB. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 0.

Nils Gunnar Johansson. Född 1939. Tekn.Dr., Docent. Styrelseledamot sedan 1988. Antal aktier i Medivir: 284 000 av serie A och 163 000 av serie B. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 0.

Berndt Sjöberg. Född 1931. Fil.Dr., Professor. Styrelseledamot sedan 1996. Styrelseordförande i AProsPos Research AB och Innoventus Uppsala Life Science AB samt styrelseledamot i BioNative AB. Bedriver även verksamhet via eget konsultbolag. Antal aktier i Medivir AB: 64 000 av serie B. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 20 000 av serie B.



Anders Wiklund



Nils Gunnar Johansson



Bo Öberg



Lars-Göran Andrén



Sten Dahlstrand



Berndt Sjöberg

Anders Wiklund. Född 1940. Apotekare. Styrelseledamot sedan 1997. Rådgivare inom bioteknologisk och läkemedelsindustri. Tidigare flera verkställande positioner inom Kabi- och Pharmacigruppen. Styrelseledamot i InSiteVision, Ribozyme Pharmaceuticals, Bioreason och Esperion Therapeutics, alla i USA samt Glyco Design i Kanada. Antal aktier i Medivir: 500 av serie B. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 0.

Bo Öberg. Född 1939. Fil.Dr., Professor. Styrelseledamot sedan 1988. Styrelseledamot i BioAgri AB, Agrivir AB samt Accuro Immunology AB. Antal aktier i Medivir: 284 000 av serie A och 283 200 av serie B. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 0.

Ordinarie ledamöter i CCS styrelse

Per Baumann. Se beskrivning sid 64
Jonas Frick. Se beskrivning sid 64
Johan Harmenberg. Se beskrivning sid 64
Håkan Thylén. Född 1944. Pol.mag. Styrelseledamot sedan 1998. Tidigare VD för Claes Ohlson AB och vice VD i IKEA AB. Innehar ett flertal olika styrelseuppdrag. Antal aktier i Medivir: 0. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 0.

Revisorer

Peter Clemedtson, Auktoriserad revisor, Öhrlings Pricewaterhouse Coopers AB. Född 1956. Revisor i Medivir sedan 1999.

Liselott Stenudd, Auktoriserad revisor, Öhrlings Pricewaterhouse Coopers AB. Född 1956. Revisor i Medivir sedan 1999. och revisorsuppleant 1998.

Suppleant:

Ulf Westerberg, Auktoriserad revisor, Öhrlings Pricewaterhouse Coopers AB. Född 1959.

Ledningsgruppen i Medivir

Per Baumann, född 1959. Civilekonom. Chief Financial Officer. Ekonomichef. Anställd 1997. Tidigare befattningar som revisor samt koncernekonomichef MGruppen. Antal aktier i Medivir: 120 av serie B. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 2 000 av serie B.

Anna Bernsten, född 1961. Civilingenjör. Vice President. Business Development and Investor Relations. Chef för Affärsutveckling och Investerarkontakter. Anställd 1998. Tidigare befattningar bland annat som marknadsdirektör och affärsområdeschef inom Baxter Medical och Pharmacia & Upjohn. Antal aktier i Medivir: 0. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 2 500 av serie B.

Jonas Frick, född 1957. Civilekonom. CEO and President. Verkställande direktör och koncernchef i Medivir sedan 1996. Tidigare befattningar bland annat som managementkonsult och affärsområdeschef Pharmacia & Upjohn i Japan, Uppsala och Italien. Antal aktier i Medivir: 1 000 av serie B. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 40 000 av serie B.

Johan Harmenberg, född 1954. Med.Dr., Docent. Vice President. Clinical Development. Chef läkemedelsutveckling. Anställd 1997. Tidigare befattningar bland annat som klinisk prövningsledare, medicinsk rådgivare och medicinsk chef inom Roche, Astra och Pharmacia & Upjohn. Antal aktier i Medivir: 43 000 av serie B. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 2 500 av serie B.

Nils Gunnar Johansson, född 1939. Tekn.Dr., Docent, Vice President. Medicinal Chemistry. Forskningschef läkemedelskemi t o m 30 november. Anställd sedan 1988. Tidigare bland annat chef för läkemedelskemi antiviral terapi på Astra. Antal aktier i Medivir: 284 000 av serie A och 163 000 av serie B. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 0.

Bo Öberg, född 1939. Fil.Dr., Professor. Vice President. Research. Forskningschef t o m 30 november. Anställd sedan 1988. Tidigare bland annat chef för preklinisk forskning antiviral terapi på Astra. Antal aktier i Medivir: 284 000 av serie A och 283 200 av serie B. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 0.

Bertil Samuelsson, född 1950. Fil.Dr., Professor. Vice President Research. Forskningschef. Anställd sedan 1 december 1999. Tidigare bland annat chef för läkemedelskemi på AstraZeneca i Mölndal. Antal aktier i Medivir: 20 400 av serie B. Teckningsoptioner motsvarande antal aktier i Medivir: 0.

Från vänster:

Johan Harmenberg, Per Baumann, Nils Gunnar Johansson, Anna Bernsten, Bo Öberg och Jonas Frick



Ordlista

AIDS Acquired immunodeficiency syndrome, förvärd immunbristsjukdom, orsakad av HIV.

Aminosyra Byggsten i proteiner (äggviteämnen).

Antiviralt medel Medel som hindrar virusförökning.

Bältros Smärtsam sjukdom med blåsbildning i huden orsakad av ett herpesvirus, varicella zoster-virus (VZV).

Cellkultur Celler som växer i provrör. Kan infekteras med virus. Virus förökar sig bara i celler.

CD Candidate Drug. Substans utvald för att gå vidare till klinisk prövning.

CMV Cytomegalovirus. Ett herpesvirus som ger svåra ögoninfektioner hos immundefekta patienter.

CRO Contract Research Organization. En typ av konsultföretag som specialiserat sig på att utföra t ex kliniska prövningar åt läkemedelsföretag.

Dermatofyter Svampsjukdom på huden.

DNA Deoxyribonukleinsyra. Gener består av DNA som är uppbyggt av små byggstenar, nukleotider, vilkas ordningsföljd utgör den genetiska informationen.

EBV Epstein-Barr virus. Detta herpesvirus orsakar bland annat körtelfeber.

Emulsioner Beredning bestående av en oljefas och en vattenfas.

Enzym En oftast mycket stor proteinmolekyl som ombesörjer kemiska reaktioner i djur och växtceller. Detta sker snabbt och med stor precision utan att enzymet självt förbrukas.

Farmakokinetik Läran om läkemedels omsättning i människokroppen (upptag, fördelning, omvandling och utsöndring).

Farmakodynamik Läran om läkemedels påverkan på kroppen.

Fas I klinisk prövning Studier av ett läkemedel på friska frivilliga försökspersoner. Brukar omfatta 20–50 individer.

Fas II klinisk prövning De första studierna av ett läkemedel på patienter med den sjukdom medlet är avsett för. Brukar omfatta 100–500 patienter.

Fas III klinisk prövning Jämförande studier med läkemedel på ett stort antal patienter. Behövs oftast som dokumentation för en registreringsansökan (NDA) för ett nytt läkemedel.

FDA Food and Drug Administration. Den organisation i USA som motsvarar det svenska Läkemedelsverket.

Förädlingsvärde per anställd Omsättningen minus kostnader för köpta varor och tjänster dividerat med medelantalet årsanställda.

Gen Se DNA.

Generika Läkemedel, för vilka det inte finns något patentskydd.

Genital herpes Infektion med HSV-2 (ibland HSV-1) som är latent men ofta också ger upphov till sår på könsorgan.

GLP Good Laboratory Practice. Kvalitetssäkring av laboratoriemetod.

GMP Good Manufacturing Practice. Kvalitetssäkrad produktionsmetod. GMP-godkännande från myndighet behövs vid tillverkning av läkemedel (GMP-certifiering).

Hepatit B Gulsot orsakad av humant hepatit B-virus (HBV).

Hepatit C Gulsot orsakad av humant hepatit C-virus (HCV).

Herpesgruppens virus En grupp virus av vilka åtta infekterar människor. Virus stannar latent i kroppen efter infektion.

HHV-6, -7, -8 Humant herpesvirus typ 6, 7, 8. Nyupptäckta herpesvirus som infekterar människor. Den kliniska betydelsen av dessa virus är för närvarande inte helt klarlagd.

HIV Humant immunbristvirus. Virus som hos människor ger brist i immunförsvaret och upphov till AIDS.

HSV Herpes simplex-virus. Ger munsår (oftast typ 1) och genital herpes (oftast typ 2).

Hydrokortison Inflammationsdämpande läkemedel.

Immunmodulerande medel Ett läkemedel som påverkar immunreaktioner.

IND Investigational New Drug application. Ansökan om att få göra klinisk prövning.

Inhibera Hämma.

Interferon Kroppseget protein med antiviral och antitumör effekt.

ISO 9000 Ett kvalitetssäkringssystem främst med avseende på produktutveckling, produktion och kontroll.

ISO 14001 Miljöledningssystem som skall underlätta för organisationen att uppnå miljömål och ekonomiska mål.

Karbamid Vattenbindande substans.

Klinisk forskning/prövning Prövning (test) av läkemedel på människor. Indelas i fas I, fas II och fas III.

Kombinatorisk kemi En metod för att snabbt framställa och optimera ett stort antal kemiska substanser.

Labial herpes, munherpes (oral herpes) Herpesinfektion med HSV-1 (ibland HSV-2) som är latent men ofta också ger upphov till munsår.

Latent infektion Infektionsämne (till exempel virus) som finns kvar i kroppen utan att ge symptom under kortare eller längre tid.

Lead Arbetet i uppfinningsfas, syftar till att hitta en grundsubstans (lead) från vilken ett antal läkemedelskandidater kan utvecklas.

Lead förening En patenterbar kemisk förening som kan optimeras till en candidate drug (CD).

Legotillverkning Tillverkning på uppdrag av annat bolag.

LC-MSD Liquid Chromatography Mass Selective Detector, ett instrument för separation och mätning av olika molekylers egenskaper och koncentration.

Lymfocyt En typ av cell som deltar i immunförsvaret.

Makrofager En typ av cell som deltar i immunförsvaret.

Metabolism Ämnesomsättning, omvandling av substans i kroppen.

Molekyl Olika (eller ibland samma) sorts atomer som hålls ihop av kemiska bindningar.

Mutant Mutanter uppkommer genom förändringar i arvsmassan. Ett virus kan mutera och bli motståndskraftigt (resistent) mot en viss substans.

NCE New Chemical Entity, helt ny kemisk substans.

NDA New Drug Application. Ansökan om att få sälja ett nytt läkemedel.

Nukleosidanaloger Substanser som har likheter med de byggstenar som används vid uppbyggnad av nukleinsyror, gener. Kan vara polymerashämmare.

Nukleosider/nukleotider Byggstenar i nukleinsyra. Se DNA.

Optimera struktur Göra en substansstruktur så bra som möjligt exempelvis avseende upptag i kroppen.

Option Rätt att köpa aktier i framtiden.

Originalläkemedel Läkemedel med patentskydd. Motsats till generika.

OTC-läkemedel Over The Counter. Receptfritt läkemedel.

PCR Polymerase Chain Reaction, en teknik att mångfaldiga små mängder DNA material till mätbar nivå.

Polymeras En typ av enzym som kopierar arvsmassan hos till exempel ett virus.

Polymerashämmare En substans som inhiberar polymeras.

Preklinisk forskning Forskning kring en läkemedelssubstans fram till prövning i människor, så kallade kliniska provningar.

Prioritetsansökan Den först inlämnade ansökan gällande ett visst patent.

Prodrug En substans som i kroppen omvandlas till ett läkemedel.

Profylax Förebyggande behandling.

Proteas Ett enzym som kan klyva proteiner till mindre bitar.

Protein Är uppbyggda av långa kedjor av aminosyror. En stor del av såväl celler som mikroorganismer består av proteiner.

Rekombinant Rekombinant teknologi innebär t ex att en mänsklig gen sätts in i en bakterie som därmed kan producera ett mänskligt protein.

Resistens Minskad effekt av en substans som normalt hämmar ett virus eller en annan mikroorganism.

Röntgenkristallografi Metod att bestämma strukturen hos stora molekyler till exempel enzym.

SOP Standard Operating Procedure. En dokumenterad beskrivning hur en viss prövning görs eller ett visst arbetsmoment utförs.

Screening Prövning av effekt hos ett stort antal substanser.

Sekvensering Ett sätt att analysera en DNA-sammansättning

Syntetisera Tillverka.

Topikal För användning på hud och slemhinnor.

Toxikologi Läran om hur giftiga substanser är och vilka biverkningar de ger.

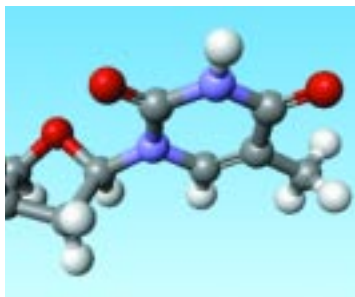
Trovirdine En tidig Medivirsubstans som hämmar HIV-polymeras.

UVA, UVB Olika typer av ultraviolett ljus som förekommer i solljus.

Virologi Läran om virus och virusjukdomar.

Virus Kan ej föröka sig självständigt. Förökar sig inuti värdceller. Är för sin förökning beroende av ett stort antal enzymer från värdceller. Har dock oftast med sig några få egna enzymer (till exempel polymeras och proteas) som är kritiska för virusförökning. Medivirs forskning är inriktad på dessa för virus kritiska nyckelenzymer.

VZV Varicella zoster-virus. Ett herpesvirus som ger upphov till bältros och vattkoppor.



Medivir AB

Lunastigen 7, 141 44 Huddinge

Tel 08-608 31 00, Fax 08-608 31 99

E-post medivir@medivir.se

www.medivir.se

CCS AB

Tunavägen 277 B, 781 73 Borlänge

Tel 0243-781 00, Fax 0243-23 38 80

CCS (UK) Ltd

Unit 1, Horner Close, Broadstairs, Kent,
CT10 2YD, Storbritannien

Tel +44 1843 866 341, Fax +44 1843 869 299