

Keskusteluaiheita – Discussion papers

No. 1075

Raine Hermans* – Martti Kulvik**

SIMULAATIO LÄÄKEKEHITYSALAN KANNATTAVUUDESTA JA RISKEISTÄ***

* Raine Hermans, Visiting Professor, Managerial Economics of Biotechnology, Kellogg School of Management, Northwestern University, 2001 Sheridan Road, North Wing 5234, Evanston, IL-60208, USA, Tel. +1-847-467-1397, Fax +1-847-467-2180

** Martti Kulvik, Tutkija, Etlä ja Etlätieto Oy, Lönrotinkatu 4 B, 00120 Helsinki, puh. +358-9-6099 0245, gsm +358-41-543 3342, martti.kulvik@etla.fi, sekä HYKS Neurologian klinikka, PL 340, 00029 HUS

*** Kauppa- ja teollisuusministeriö käynnisti ja rahoitti käsillä olevan tutkimushankkeen; haluamme erityisesti kiittää Pekka Lindroosia hänen antamastaan vahvasta tuesta sekä Kauko Kurkelaa yksityiskohtaisista kommentteista. Euroopan Sosiaalirahasto ESR:n / Opetusministeriön rahoitus on puolestaan mahdollistanut työn loppuun saattamisen, mitä suuresti arvostamme. Kiitämme Suomen bioteknologiayhtiöitä heidän osallistumisestaan koko tämän raportin pohjana olevaan kyselyyn. Lisäksi haluamme kiittää arvokkaista kommentteista ja ideoista seuraavia henkilöitä: Ari Grönroos (Tekes), Saara Hassinen (FIB) ja Pekka Ylä-Anttila (Etlä ja Etlätieto Oy). Lopuksi esitämme kiitollisuutemme kaikille niille alan muille toimijoille, joilta olemme saaneet erinomaisia kommentteja ja parannusehdotuksia.

HERMANS, Raine – KULVIK, Martti, SIMULAATIO LÄÄKEKEHITYSALAN KANNATTAVUUDESTA JA RISKEISTÄ, ETLA, The Research Institute of the Finnish Economy, Elinkeinoelämän Tutkimuslaitos, 2007, 25 s. (Keskusteluaiheita, Discussion Papers, ISSN 0781-6847; No. 1075).

TIIVISTELMÄ: Tässä tutkimuksessa simuloidaan lääkekehitykseen suuntautuneiden pienten ja keskisuurten biotekniikkayritysten tulevaisuutta, erityispainopisteenä kansantaloudelliset implikaatiot. Simulaatiossa huomioidaan vaihtoehtoisia kehityspolkuja, joiden avulla on arvioitu erilaisten liiketoimintamallien toimialakohtainen kasvuvaikutus. Koska simulaation lähtökohtana ovat yhtiöiden vuonna 2004 ilmaiset kehityskelpoiset hankkeet, laskee projektien lukumäärä simulaation myöhemmässä vaiheessa verraten pieneksi ja markkina-arvon kehitys riippuu täysin siitä, mitkä yksittäiset projektit pääsevät eteenpäin. Simulaatio perustuu 21 yhtiön yhteensä 46 erillisen tuoteaihion portfolioon; otos kattaa n. 80% Suomen pienistä ja keskisuurista lääkesovelluksiin tähtäävistä bioteknologiayhtiöistä. Kansainvälisesti tarkasteltuna verrattain pienestä hankemäärästä ja toisaalta lääkekehitykseen liittyvien korkeiden riskien johdosta todennäköisyysjakaumat yksittäisen vuoden sisällä ovat varsin vinoja siten, että suurin todennäköisyysmassa sijaitsee lähellä nollaa sisältäen kuitenkin pitkän hännän korkeille markkina-arvoille. Simulaatio siis osoittaa, että kehitystyöhön sisältyy suuria tuotto-odotuksia, mutta samalla liiketoiminnan ja teknologiakehityksen epäonnistumisriskit ovat huomattavat jopa koko alan tasolla. Tulosten perusteella tulisi miettiä, miten tällaisia riskejä voisi hallita. Tämä voisi tapahtua esimerkiksi kehittämällä sellaisia innovaatiopoliittikan välineitä, jotka 1) ohjaavat yrityksiä hyödyntämään Suomen erityispiirteitä ja ainutlaatuisia voimavaroja, ja jotka 2) ohjaisivat panostamaan erityisesti [epäonnistumis]riskien hallintaan, sekä 3) mahdollisesti painottamaan ratkaisuja jotka tarjoavat myös yhteiskunnallisia hyötyjä, perusteluna julkiselle sektorille kantaa kehitysriskejä.

Asiasanat: arvonmääritys, biotekniikka, rahoitus, tutkimus- ja kehitystoiminta

JEL codes: C15, G31, L65

Sisällysluettelo

Tiivistelmä

1	Tutkimuksen tavoitteet	1
1.1	Lääketeollisuus dominoivana osa-alueena	1
2	Aineisto ja menetelmät	1
2.1	Suomen lääkitteollisuus	2
2.2	Simulaatiomallin rakentaminen: yleiset oletukset	3
2.3	Simulaatio vaihtoehtoisten strategioiden talousvaikutuksista.....	5
3	Tulokset	5
3.1	I Skenaario: Suomalainen biotekniikkayritys jatkaa kaupallistamista ilmaisemansa strategian mukaisesti	6
3.1.1	Ajanjakso 2005-2009	6
3.1.2	Ajanjakso 2005-2015	8
3.2	II Skenaario: Suomalainen lääkeyritys.....	9
3.2.1	Arvioidut kustannukset ajanjaksolle 2005-2009.....	9
3.2.2	Arvioidut kustannukset ajanjaksolle 2005-2016.....	10
3.2.3	Riskikorjatut nettonykyarvot	11
3.3	III Skenaario: Tuotekehitysprojektien aineettomat oikeudet lisen- soidaan ulkomaille ennen taloudellisesti vaativimpia tuotekehitys- ja markkinointivaiheita.....	14
	Omistus ulkomaille:	
3.4	IV Skenaario: Yritysten osakekanta myydään ulkomaille ja yritys- ten tuotekehitystä ei jatketa Suomessa.....	14
3.5	V Skenaario: Yritysten osakekanta myydään ulkomaille ja kehitys- työtä jatketaan osittain Suomessa.....	16
4	Johtopäätökset.....	16
5	Julkisen sektorin osuus lääkekehityksessä: tapauselostus simulaation pohjalta	19
	Taustakirjallisuutta.....	23

1 Tutkimuksen tavoitteet

Lääkeala on ollut merkittävässä asemassa bioteknisiä sovelluksia kehitettäessä ja rahoitettaessa. Tämän tutkimuksen tavoitteena on simuloida, millaisia koko toimialaa koskevia kasvuvaikutuksia lääkealan biotekniikkayritysten erilaiset liiketoimintastrategiat tuottavat. Simulaatioilla tarkastellaan lääkealan markkinapotentiaalia sen erityispiirteet huomioiden, ja ennakoidaan erilaisten liiketoimintastrategioiden kansantaloudellisia vaikutuksia pitkällä aikavälillä.

1.1 Lääketeollisuus dominoivana osa-alueena

Suomessa on useampia tutkimuksen huippuyksiköitä sekä ainutlaatuinen yhtenäinen potilastietojärjestelmä, jotka luovat vahvan perustan kotimaiselle lääkekehitykselle. Lääkealaan onkin panostettu huomattavasti, joskin panostukseen on julkisuudessa kohdistunut myös kritiikkiä. Lääkekehityksen riskiprofiili on kirjava, ja kehitys syntetisoidusta yhdisteestä valmiiseen tuotteeseen on perinteisesti vaatinut huomattavia taloudellisia panostuksia ja pitkän ajan. Lääkekehitys on murrosvaiheessa ja suuret kansainväliset lääkevalmistajat hakevat biotekniikasta ratkaisuja ongelmiinsa: esimerkiksi systemaattista yhdisteiden syntetisointia on korvattu kohdespesifiin mallinnukseen perustuvalla räätälöidyllä synteesillä, ja kliinisiä tutkimusfaaseja voidaan nopeuttaa ja osittain korvata tietoteknisillä simulaatioilla.

Lääkekehityksessä kliinisen faasi kolmen laajat potilaskokeet ovat tyypillisesti suurten lääkeyritysten harteilla, ja pienemmät yritykset toimivat joko lääkekehityksen varhaisemmissa vaiheissa tai suurten yritysten alihankkijoina kehityksen loppuvaiheissa. Kehitystyön luonne muuttuu olennaisesti kehityskaaren edetessä. Koska pienet lääkekehitysyhtiöt keskittyvät pääsääntöisesti omaan erityisosaamiseensa, poikkeavat myös niiden arvonluontistrategiat huomattavasti toisistaan.

2 Aineisto ja menetelmät

Tässä tutkimuksessa simuloidaan Suomen bioteknisen lääkekehityksen kasvupotentiaalia huomioiden mikrotasolla eri kehitysvaiheisiin liittyvät mahdollisuudet riskitasoineen. Simulaatiossa mukana olevat yritykset ovat identifioineet itsensä bioteknologiayrityksiksi, jotka toimivat lääkekehitysalalla. Simulaation lähtökohtana on ollut näiden bioteknologiayhtiöiden itsensä ilmaiset strategiat. Aineisto perustuu näiltä osin ETLAn bioteknologia-aineistoon, joka on kuvattu yksityiskohtaisesti teoksessa Hermans, Kulvik ja Tahvanainen (2006).

Simulaatio viittaa menetelmään, jolla yritetään mukaila sellaista reaali maailman järjestelmää, joka on matemaattisesti liian monimutkaista tai liian työlästä kuvata muilla menetelmillä. Yksi simulaatiomenetelmä on Monte Carlo -simulaatio, joka tuottaa satunnaisesti arvoja epävarmoille muuttujille ja luo ennusteen hyödyntämällä lukemattomia iteraatioita (Drakos 1995). Monte Carlo -simulaatiota sovelletaan useilla aloilla, joista esimerkkinä mainittakoon ydinvoimalan reaktorin suunnittelu, syövän säteilytyshoidot, liikennevirrat,

öljylähteiden etsintä, talousennusteet ja panos-tuotos-mallit (Bullard ja Sebald 1988; Roland-Holst 1989; Hermans ja Kulvik 2005). Tässä tutkimuksessa simuloidaan Suomen lääkekehitysalan tuotekehityskustannuksia ja toiminnan kannattavuutta olettaen, että kaikki yritykset noudattavat kussakin skenaariossa yhdenmukaista strategiaa; poikkeuksen tästä muodostaa perusskenaariomme, jossa oletetaan kunkin yhtiön noudattavan omaa, itse ilmaisemaansa yksilöllistä strategiaa

2.1 Suomen lääketieteellisyys

ETLA ja Etlatieto Oy ovat keränneet vuosina 2002-2004 ainutlaatuisen biotekniikkayrityksiä koskevan tietokannan. Hermans ja Luukkonen (2002) ja Hermans, Kulvik ja Tahvanainen (2005) esittävät aineistosta yksityiskohtaisen kuvauksen. Aineiston pohjalta on rakennettu ennustemalli, joka analysoi Suomen bioteollisuuden kansantaloudellisia ja toimialoitaisia kasvuvaikutuksia (Hermans ja Kulvik, 2005). Ennustemalliin sisällytettiin biotekniikkayritysten riskiprofiili arvioiden konkurssiriskiä sekä odotetun myynnin onnistumistodennäköisyyttä. Ennustemalli on kansantalouden tasolla perusteltu ja antaa riittävän kuvan toimialan kasvunäkymistä lyhyellä aikavälillä.

Suomen pienet biotekniikkayritykset eivät vielä ole kyenneet saamaan aikaan merkittävää myyntiä. Etlan aiempien hankkeiden pohjalta on kuitenkin kyetty rakentamaan sellaiset yritysmaat riskiprofiilit, jotka huomioivat yritysten tuoteportfolioiden koostumuksen sekä niihin liittyvät tulonodotukset; yksittäisten yhtiöiden arvonluontipotentiaalin ja tähän liittyvien riskien luotettava arviointi edellyttää niiden arvonluontistrategian tuntemista.

Vuoden 2004 kysely sisältää tietoja 21 biotekniikkayrityksen tuoteportfolioista, joiden tuotekehitys tähtää lääkealalle. Näillä yrityksillä on yhteensä 46 tietokannassa kuvattua, lääkealalla hyödynnettävää tuoteaihiota. Yritykset ovat arvioineet tuoteaihioidensa markkinapotentiaalia sekä ilmaisseet hallinnoimiensa innovaatioiden kaupallistamisstrategian. Yhtiöiden ilmaisema strategia ja kasvuodotukset on suhteutettu kirjallisuudesta löytyviin lääketieteellisyttä koskeviin tunnuslukuihin, taulukko 1 (US Congress, OTA 1993, DiMasi et al. 2003, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America 2006). Simulaatiomme vertailukohteena ja lähtökohtana käytämme laajimmin referoitua DiMasin et al. (2003) tutkimusta, joka tarkastelee kymmenen suuren lääkeyhtiön yhteensä 68:a lääketettä.

Taulukko 1. Projektien lukumäärä lääkekehityksen eri vaiheissa vuonna 2005.

Aineiston projektien kehitysvaiheet	kpl
Uuden molekyylin löytäminen	
Prekliininen testaus	33
Faasi 1	3
Faasi 2	7
Faasi 3	3
Viranomaisyväksyntä	0
Jatkuva turvallisuusvalvonta, Faasi 4	0

Taulukko 1 osoittaa, että simulaatiossa käytetyn poikkileikkausaineisto painottuu selkeästi prekliinisen vaiheen kehitysprojekteihin, toisaalta myös kliinisten kokeiden faasissa 2 on jopa 7 aihiota.

2.2 Simulaatiomallin rakentaminen: yleiset oletukset

Simulaation lähtökohtana ovat kunkin hankkeen lääkekehityskustannusten lisäksi odotettu myynti, pohjautuen kunkin yrityksen ilmaisemiin myyntiodotuksiinsa. Lääkkeen markkinointiin on oletettu kohdentuvan 30 – 50 prosenttia tuloista (Hermans ja Linnosmaa 2007), ja markkinoinnin onnistumisen (todellinen markkinapotentialiaali + todellinen penetraatio) on arveltu vaihtelevan välillä 50-100 prosenttia yhtiöiden omista arvioista. Lääkekehitysprojektien markkina-arvon tarkastelussa käytämme riskikorjattua nykyarvoa (risk-adjusted net present value, rNPV; ks. taulukko 3 sekä sivu 1).

Yhtiöiltä on erikseen kysytty kunkin hankkeen patenttisuojan alkamisajankohtaa, mistä on edelleen laskettu patenttisuojan kesto. Niillä yhtiöillä, jotka eivät ole ilmoittaneet patenttisuojan alkamisajankohtaa, patenttihakemuksen jättöpäivän on arvioitu olevan keskimäärin kahden vuoden päässä ilmoitetusta tutkimushankkeen alkamisajankohdasta. Arvio perustuu yhtiöiden ilmoittamiin tutkimusfaaseihin; esimerkiksi faasi yhdessä olevan tutkimusvaiheen keston on oltava lähempänä 8 kuin 15 vuotta. Hankekohtaisen patenttisuojan raukeamisen jälkeen myynnin arvon oletetaan laskevan 20 prosenttiin edellisen vuoden myynnistä (ks. esim. Frank et al. 2003).

Hankkeiden kehitysvaiheiden perusteella voidaan myös arvioida hankkeen keskimääräiset jäljellä olevat kehityskustannukset kutakin vaihetta kohden. Kussakin faasissa kustannukset iteroidaan tasajakaumasta, jonka ääripäät on esitetty taulukossa 1 (US Congress, OTA 1993, DiMasi et al. 2003, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America 2006). Kuhunkin kehitysvaiheeseen kuuluva keskimääräinen aika sekä hankkeiden keskimääräinen onnistumistodennäköisyys on samoin johdettu kirjallisuudesta (US Congress, OTA 1993, DiMasi 2001a, DiMasi 2001b, DiMasi et al. 2003, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America 2006); nämä tiedot on yhdistetty taulukkoon 2. Onnistumistodennäköisyydet voidaan havainnollistaa myös seuraavasti: yhtä onnistunutta lääkemolekyyliä varten on seulottava keskimäärin 10 000 kemiallista yhdistettä, joista 250 etenee prekliiniseen vaiheeseen eläinkokeisiin ja tarkempaan kemialliseen analyysiin. Näistä 5:llä aloitetaan kliiniset potilastutkimukset ja siis lopulta yksi lääke hyväksytään pysyvään myyntiin.

DiMasin et al. (2003) estimoima faasin 3 kehityskustannus hyväksytyjen lääkkeiden osalta on 115 miljoonaa, ja kaikkien aihoiden osalta 86 miljoonaa dollaria. Yhdysvaltain Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (2006) lisäävät faaseihin erillisen viranomaishyväksynnän kustannuksineen. Simulaatiossa erillinen viranomaishyväksyntä huomioidaan, siten, että faasin 3 läpäisseet hankkeet käyvät vielä läpi viranomaishyväksynnän, mutta simulaation faasin 3 ja viranomaishyväksynnän kokonaiskustannukset vastaavat yhteensä DiMasin et al. (2003) esittämiä faasin 3 kustannuksia.

Simulaatiossa kustannusten epävarmuus on huomioitu siten, että todennäköisyysjakauma vastaa keskiarvoltaan ja mediaaniltaan DiMasin et al. (2003) esittämiä arvioita. Kunkin kehitysvaiheen keskikustannuksissa on huomioitu kustannusten keskihajonta, ja minimi ja maksimi vastaavat normaalijakauman 95 prosentin todennäköisyysmassaa; keskiarvoa pienemmät luvut ovat kaikkein todennäköisimpiä. Tällä tavoin saadaan simulaation perustaksi todellisia lääkekehityskustannuksia mahdollisimman tarkasti vastaava vaihteluväli, ja taulukossa 2 esitetty kustannusten vaihtelu kuvaa tämän myötä todennäköisintä kustannusrakennetta eri vaiheissa.

Taulukko 2. Kunkin lääkehankkeen vaatima kehitysaika, onnistumistodennäköisyys ja keskimääräinen kehityskustannus vaiheittain (USD vuoden 2000 hinnoin).

Faasi	Kunkin vaiheen vaatima aika	Onnistumistodennäköisyys	Keskikustannus kehitysvaiheittain	Mediaanikustannus kehitysvaiheittain
Lääkeaihion löytäminen	5	0.01 %	6 050	4 000
Prekliininen testaus	3	0.40 %	242 000	195 000
Faasi 1	2	15.00 %	15 200 000	11 700 000
Faasi 2	2	30.00 %	41 700 000	31 500 000
Faasi 3	3	60.00 %	86 300 000	62 000 000
Viranomaishyväksyntä	2	90.00 %	29 000 000	17 000 000
Jatkuva turvallisuusvalvonta	8	99 %	140 000 000 (8 vuoden aikana)	90 000 000 (8 vuoden aikana)

Markkinoille pääsyn jälkeen on edelleen riski, että lääkkeestä paljastuu laajemmassa käytössä ei-toivottuja ominaisuuksia; nämä voivat johtaa joko käyttöindikaatioiden rajoitukseen tai jopa kokonaan markkinoilta poistamiseen. Jatkuvaan turvallisuusvalvontaan liittyvän liiketoimintariskin olemme ottaneet huomioon varovaisena 1% epäonnistumistodennäköisyytenä vielä markkinoille pääsyn jälkeen; esimerkiksi Brännback et al. ovat esittäneet samalle ilmiölle noin 2.5% riskin (Brännback et al. 2005). Rahan aika-arvon huomioimiseksi laskelmissa on myös huomioitu inflaatio EKP:n rahapolitiikan mukaisena 2 prosentina vuositasolla. Kaikki tulokset on muunnettu vastaaman vuoden 2000 hintoja.

Tuloksista havaitaan, että kustannukset kasvavat voimakkaasti lääkkeen hyväksymisprosessin viimeisiin vaiheisiin tultaessa. Prekliinisen vaiheen tutkimustoiminta voidaan rahoittaa melko vaatimattomalla panostuksella (alle miljoona euroa per tutkimusprojekti), kun taas kolmannen faasin kliiniset tutkimukset, viranomaishyväksyntä ja jatkuva turvallisuusvalvonta maksavat lääkeyhtiölle 205-371 miljoonaa euroa. Tässä simulaatiossa käytetyt luvut ovat linjassa DiMasin (2003) erittelemien, kokonaiskustannuksia matalampien ”out-of-pocket” –kustannusten kanssa.

Riskittömäksi diskonttokoroksi on otettu 15 %, mikä on hieman USA:ssa käytettyä alan diskonttokorkoa alhaisempi. Pienille biotekniikkayhtiöille ei käytännössä ole tarjolla pankkilainatyypistä rahoitusta, vaan kaupallisella puolella todennäköisiä rahoittajia ovat riskisijoittajat sekä suuret lääkeyhtiöt; näiden sisäinen korkokanta (IRR) on tyypillisesti ollut 20% silloin kun keskimääräinen pääomakustannus (WACC) on 9% (Moscho et al. 2000, Stewart et al. 2001, Hermans et al. 2007). Valitsemamme 15% kuvastanee tällä hetkellä paremmin Suomen julkispainotteisten sijoittajien suhteellisesti vaatimattomampia tuotto-odotuksia.

Kombinoimalla diskonttokorko hankkeiden onnistumistodennäköisyyteen saadaan johdettua potentiaalisten rahoittajien vaatima riskikorjattu tuottovaatimus (taulukko 3).

Taulukko 3. Riskikorjattu tuottovaatimus kehitysvaiheittain.

	Pre-kliininen	Faasi 1	Faasi 2	Faasi 3	Viranomaishyväksyntä	Jälki-turva	Markkinointi
Riskikorjattu tuottovaatimus	99 %	44 %	41 %	36 %	28 %	15 %	15 %
Onnistumistodennäköisyys	0.4 %	15.0 %	30.0 %	60.0 %	90.0 %	99.0 %	100.0 %

Riskikorjattu tuottovaatimus on tuotekehityksen alkuvaiheessa noin 100 %, mutta laskee nopeasti aina hankkeen siirtyessä seuraavaan vaiheeseen. Lopulta tavanomaisen lääkeyhtiön, joka tekee loppuvaiheen kehitystyön ja markkinoinnin, tuottovaatimus on keskimäärin 20 % (Moscho et al. 2000).

2.3 Simulaatio vaihtoehtoisten strategioiden talousvaikutuksista

Yllä johdetuilla tunnusluvuilla ja mallin todennäköisyysjakaumilla on toteutettu Monte Carlo -simulaatio, joka iteroi mallin 10 000 kertaa ja tuottaa tulokseksi näistä johdetut toiseen vaiheen todennäköisyysjakaumat. Malli kattaa yritysten koko lääkekehityskaaren sisällyttämällä tarkasteluun faasikohtaiset onnistumistodennäköisyydet.

Simulaatiossa huomioidaan vaihtoehtoisia kehityspolkuja, joiden avulla on arvioitu erilaisien liiketoimintamallien toimialakohtainen kasvuvaikutus. Simulaatioissa ja niiden johtopäätöksissä on tarkasteltu viittä eri liiketoimintamallia:

I Suomalainen biotekniikkayritys jatkaa kaupallistamista kyselyssä ilmaisemansa strategian mukaisesti.

II Suomalainen lääkeyritys ostaa tai lisensoi itselleen biotekniikkayritysten tuotekehitysprojektit ja kehitystyö viedään loppuun kotimaassa.

III Tuotekehitysprojektien aineettomat oikeudet lisensoidaan ulkomaille ennen taloudellisesti vaativimpia tuotekehitys- ja markkinointivaiheita.

Yritysten osakekanta myydään ulkomaille ja

IV Kehitystyötä jatketaan osittain Suomessa

V Kehitystyö siirretään ulkomaille

Ensimmäisen mallin tuottamaa ennustetta verrataan eri kaupallistamisstrategioiden tuottamiin kansantaloudellisiin vaikutuksiin kohdissa 2-5. Mallit tarjoavat mahdollisuuden kvantifioida eri strategiavaihtoehtojen vaikutuksia perustuen mikrotason yritysaineistoon. Mikrotason aineisto on puolestaan toimialakohtaisen mallintamisen ja vaihtoehtoskenaarioiden rakentamisen perusedellytys.

Simulaatioiden tuottamat jakaumat on tulkittava esimerkin omaisina, keinona havainnollistaa eri strategiavaihtoehtojen mahdollisia taloudellisia vaikutuksia eri näkökulmista. Numeerisia lukuja ei sinänsä tule tulkita todellisina tai euromääräisinä ennusteina, koska simulaatio olettaa ensimmäistä skenaarioita lukuun ottamatta, että kussakin tarkastelussa kaikilla kehitysprojekteilla on identtinen strategia. Näistä varauksista huolimatta teknologiapolitiikan arvioinnin ja suunnittelun kannalta hanke antaa parhaan saatavilla olevan arvon Suomen pienten ja keskisuurten (P&K) bioteknologiayhtiöiden lääkesovellusten nykyarvosta huomioiden eri kehitysvaiheiden skenaariot.

3 Tulokset

Simulaation tulokset esitetään erikseen kunkin strategiavaihtoehdon mukaan jaoteltuina. Lisäksi kukin strategiaryhmä on jaettu kahteen ajanjaksoon: vuodesta 2005 vuoden 2009

loppuun sekä vuoden 2015 loppuun. Lääkeyhtiöiden itsensä ilmoittamat ennusteet ulottuvat vuodelle 2008, minkä jälkeen oletetaan myynnin säilyvän samalla tasolla. Skenaarioissa III-V yritysten rojalituloista on johdettu lääkkeen koko myyntitodotus vuoden 2025 loppuun.

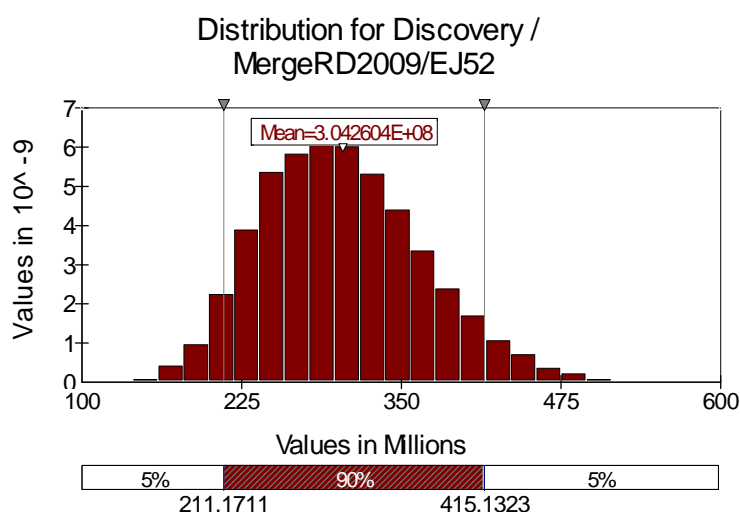
3.1 *I Skenaario: Suomalainen biotekniikkayritys jatkaa kaupallistamista ilmaisemansa strategian mukaisesti*

3.1.1 Ajanjakso 2005-2009

Oletukset:

- ETLAn tiedot yritysten odotetusta myynnistä sellaisenaan, noudattaen yrityksen ilmaisemaa strategiaa
- onnistumistodennäköisyydet (DiMasi 2001b, DiMasi et al. 2003)
- R&D-kustannukset (out-of-pocket-tyyppisinä, US Congress, OTA 1993, DiMasi et al. 2003, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America 2006; taulukko 1)

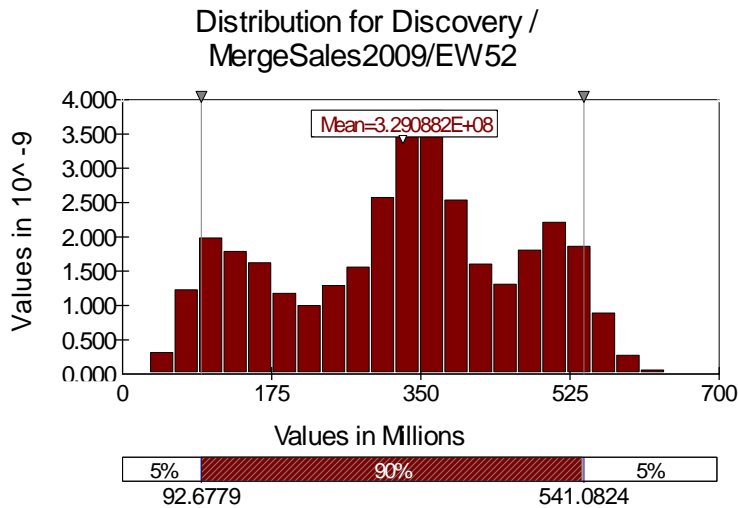
Kaikki yhtiöt ilmoittavat saavansa hankkeistaan myyntituloja ennen lääkkeen markkinoille tuloa. Tämän perustella voidaan olettaa, että kaikki hankkeet tullaan lisensoimaan jossakin kehitysvaiheessaan, todennäköisesti kehitys- ja markkinointikulujen kattamiseksi ja sitä kautta riskien hallitsemiseksi. Koska suhteelliset kehityskustannukset nousevat vahvasti hankkeen edetessä seuraavaan vaiheeseen, on edelleen oletettavaa että kehityskustannuksista suurin osa siirtyy kannettavaksi yhtiön ja koko kotimaisen lääkesektorin ulkopuolelle. Malli huomioi, että projektin epäonnistuessa myös kustannukset lakkaavat. Oletamme Suomen lääkesektorin osuudeksi jäävän 20 prosenttia kaikista kokonaiskustannuksista.



Kuva 1. Tutkimus- ja kehityskustannusten arvo (vuoden 2000 hinnoin) ajanjaksolle 2005-2009.

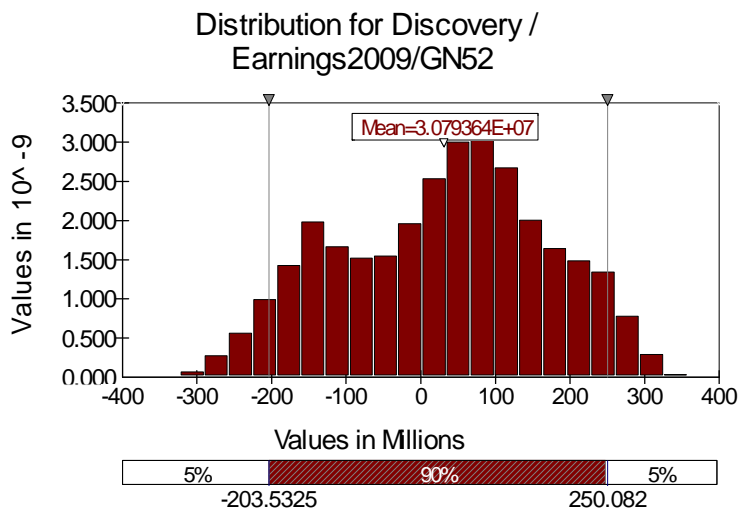
Simulaation tuloksena T&K-kustannukset vuosille 2005-2009 asettuvat lähes normaalijakauman muotoon, kuva 1. Tuloksesta voidaan nähdä, että yhtiöiden T&K –kustannusten todennäköisyysjakauma on melko tiivis ja T&K –kustannukset vaihtelevat 210 miljoonan euron ja 415 miljoonan euron välillä tarkasteltavan viisivuotiskauden aikana.

Sen sijaan hankkeista saatava oletettujen tulojen jakauma hajailee laajalle, kolmeen osaan (kuva 2), kuvastaan myynnin onnistumisen epävarmuutta. Skenaario ulottaa varhaisen vaiheen lääkekehityksen joko - tai -asetelman koko teollisuuden alalle: potentiaalisesti erittäin menestyksekkään tulevaisuuden lisäksi kuvasta voi nähdä vaihtoehtoisia skenaarioita, jotka ilmaisevat alalle väistämättömien riskien realisoitumista.



Kuva 2. Myynnin arvo (vuoden 2000 hinnoin) ajanjaksolle 2005-2009.

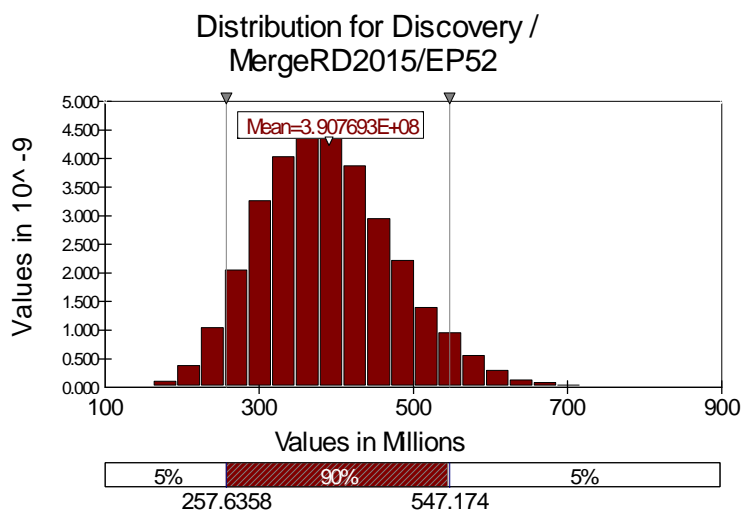
Kun myynnistä (rojaltituloista) vähennetään T&K-kustannukset, saadaan tuloksena nettomyynti vuosille 2005-2009, kuva 3. T&K-kustannusten on oletettu jäävän 0-20 prosenttiin kokonaiskustannuksista lisensoinnin tai yhteistyösopimuksen jälkeen. Myynnistä ei ole vähennetty markkinointikustannuksia, koska kaikkien hankkeiden strategiaan kuuluu lisensointi yhtiöiden ulkopuolelle ja tulot ovat siten suoria rojaltituloja. Todennäköisyys sille, että aineistomme yritysten nettomyynti on positiivinen vuosikymmenen loppuun ulottuvissa laskelmissa jää alle 5 prosentin.



Kuva 3. Nettomyynti (vuoden 2000 hinnoin) ajanjaksolle 2005-2009.

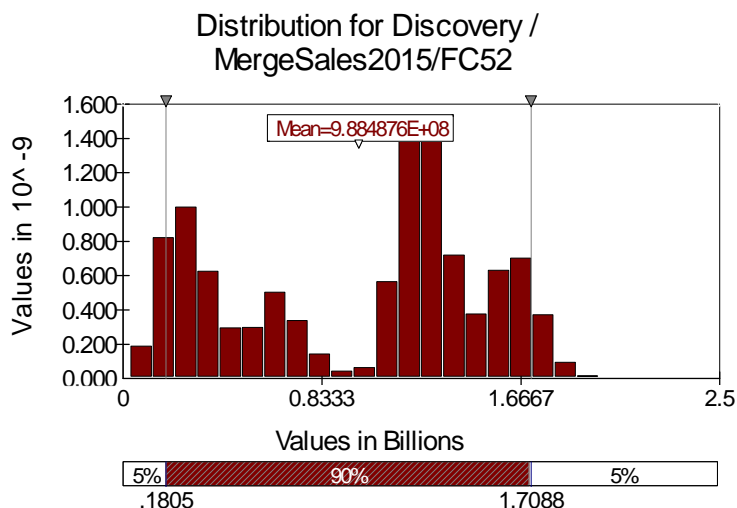
3.1.2 Ajanjakso 2005-2015

Vuoteen 2015 ulottuvassa skenaariossa tutkimus- ja kehityskustannukset eivät ratkaisevasti muutu lyhyempään ajanjaksoon verrattuna (kuva 4), koska huomattava osa tutkimustyöstä siirtyy ulkopuolisten tahojen suoritettavaksi jo vuosikymmenen loppuun mennessä.



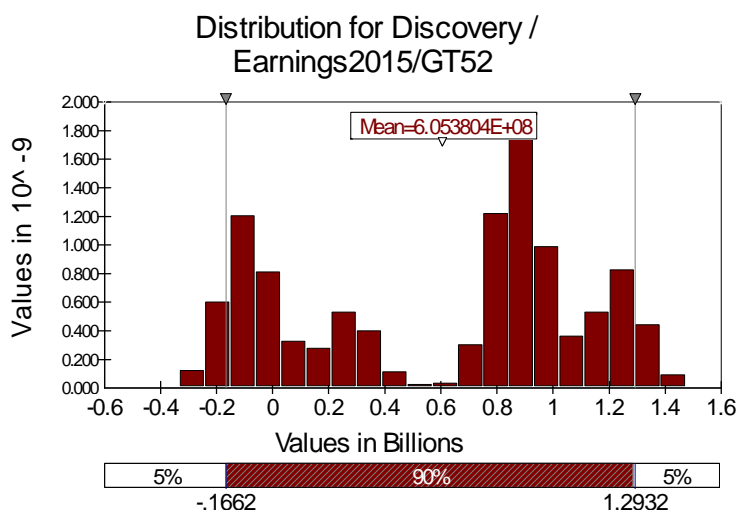
Kuva 4. Tutkimus- ja kehityskustannusten arvo (vuoden 2000 hinnoin) ajanjaksolle 2005-2015.

Myynnin suhteen on havaittavissa voimistunut kaksijakoisuus lyhyemmän ajanjakson simulaatioon verrattuna; oletettua kokonaisyntiä on ehtinyt kerääntyä enemmän ja siten myös myynnin keskiarvo on noin kolminkertainen lyhyempään ajanjaksoon verrattuna (Kuva 5).



Kuva 5. Myynnin arvo (vuoden 2000 hinnoin) ajanjaksolle 2005-2015.

Myös nettomyynnissä voidaan havaita myynnin hajaantunut todennäköisyysmassa, mikä korostaa yksittäisten projektiryhmien erilaisia odotuksia (Kuva 6). Kaksijakoisuutta korostaa vielä se, että projektien määrä on tarkastelukauden lopulla entisestään vähentynyt.



Kuva 6. Nettomyynti (2005) ajanjaksolle 2005-2015.

Nettomyynnin aikarakenteen riskejä kasvattaa se, että kustannukset syntyvät suhteellisen varmasti tarkastelujakson alkupuolella, ja vastaavasti epävarmempaa myyntiä saadaan aikaan vasta jakson loppuvaiheessa. Täten muutaman tuotteen onnistuminen aiheuttaa merkittävän nettomyynnin kasvun, mutta toisaalta jo muutaman yksittäisen hankkeen epäonnistuminen tai siirtyminen kokonaan ulkomaille voi kääntää suomalaisen teollisuuden nettomyynnin kokonaisarvon negatiiviseksi.

Seuraavassa luvussa tarkastellaan skenaariota, jossa kotimainen lääkeyritys pyrkii kehittämään lääkeaihiot loppuun saakka. Samassa yhteydessä käsitellään myös tarkemmin riskien rakennetta, sekä tuodaan simulaatioon mukaan uutena elementtinä riskikorjattu nettomyyntiarvo huomioimaan yksittäisten onnistuneiden tai epäonnistuneiden kehityshankkeiden vaikutus nettomyyntiin.

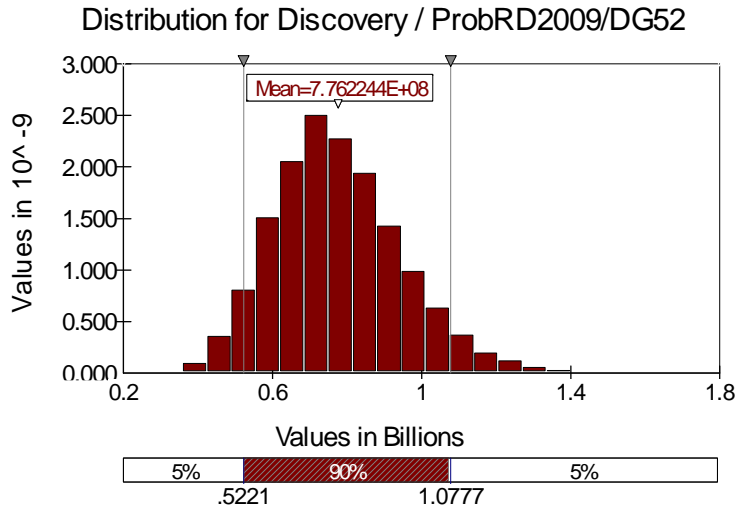
3.2 II Skenaario: Suomalainen lääkeyritys

Tätä skenaariota simuloivissa malleissa suomalainen lääkeyritys ostaa tai lisensoi itselleen biotekniikkayritysten tuotekehitysprojektit ja kehitystyö viedään loppuun kotimaassa; strategiovaihtoehtoa voisi kuvailla termillä Oy Suomi Ab. Strategian taustalla voitaisiin ajatella olevan pyrkimys maksimoida kotimaahan jäävä osuus mahdollisesta lääkehankkeiden arvonnoususta. Tällaiseen strategiaan houkuttelee projektin huomattava arvonnousu kunkin onnistuneen kehitysvaiheen loppuvaiheessa. Kääntöpuolena on vaadittavien panostusten ja sen myötä riskien nouseminen vastaavan kehitysvaiheen alussa. Talouskirjallisuudessa tällainen asetelma on havainnollistettavissa nousevin panoksilla tapahtuvaan vedonlyöntiin (ks. tarkemmin esim. Stewart et al. 2001, joka tarkastelee bioteknologisten lääkekehityshankkeiden taloudellista arviointia sijoittajan kannalta). Seuraavassa teoreettisessa asetelmassa tarkastelemme ensin kummankin aikajänteen vaatimia panostuksia, ja sitten vastaavia nettoarvoja.

3.2.1 Arvioidut kustannukset ajanjaksolle 2005-2009

Mikäli kaikki tutkimuksen 46 lääkekehityshanketta saatettaisiin loppuun Suomessa, tarvittaisiin simulaatiomme mukaan kehityspanoksia keskimäärin noin 780 miljoonan euron verran

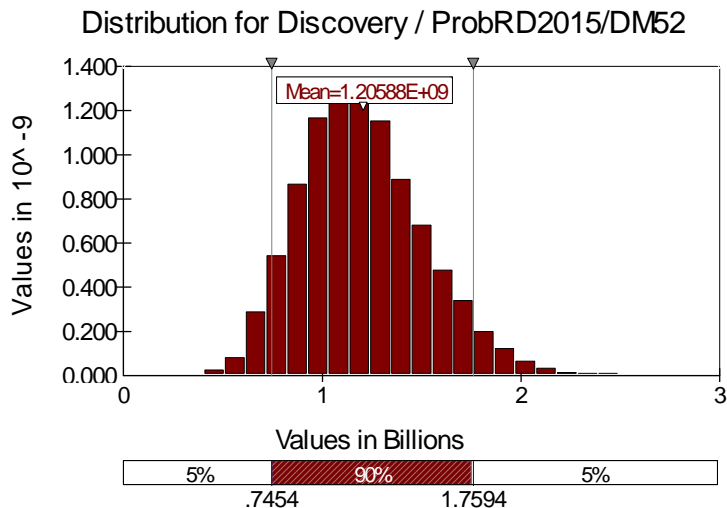
ajanjaksolla 2005-2009, vuoden 2000 valuuttakurssein. Lääkekehityksen T&K-panostukset olisivat 90 prosentin todennäköisyydellä välillä 520-1070 miljoonaa euroa (Kuva 7). Todennäköisyysjakauma muistuttaa muodoltaan normaalijakaumaa kuvan 1 jakauman tavoin, mutta tarvittavat panostukset ovat noin kolminkertaiset siihen verrattuna. T&K-kustannusten normaalisen kaltainen jakauma kuvaa kustannusten ”varmuutta”.



Kuva 7. Tutkimus- ja kehityskustannusten arvo (vuoden 2000 hinnoin) ajanjaksolle 2005-2009.

3.2.2 Arvioidut kustannukset ajanjaksolle 2005-2016

Pidemmällä tarkastelujaksolla kulut edelleen nousevat, vaihdellen 90 prosentin luottamusvälissä 750 miljoonasta 1.8 miljardiin euroon (Kuva 8).



Kuva 8. Tutkimus- ja kehityskustannusten arvo (vuoden 2000 hinnoin) ajanjaksolle 2005-2015.

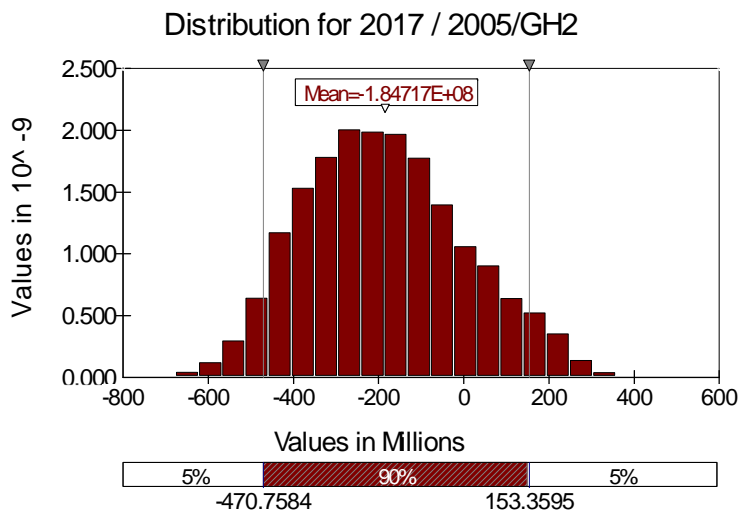
Täten kaikkien lääkekehityshankkeiden saattaminen loppuun edellyttäisi seuraavan yhden-toista vuoden ajanjaksolla minimissään 750 miljoonan euron ja maksimissaan 1.8 miljardin

euron panostuksen; tämä vaatisi keskimäärin 60 – 160 miljoonan euron vuosittaisen panostuksen seuraavan kymmenen vuoden ajan.

Näissä arvioissa on mukana vain n. 80 prosenttia Suomen lääkekehitysyhtiöistä; koko hankeportfolion huomioiminen nostaisi vaadittavien panostusten kokonaisluvun hieman tarkasteltua suuremmaksi.

3.2.3 Riskikorjatut nettonykyarvot

Riskikorjattu nettonykyarvo (rNPV) huomioi lääkekehitysprojektin arvioidun myyntipotentiaalin ja T&K-kustannukset kokonaisuudessaan. Tulokset voidaan tulkita simulaation tuottamana ennusteena siitä, miten arvokkaaksi sijoittajat arvioivat suomalaiset lääkekehitysprojektit kokonaisuutena. Jos kaikki projektit myytäisiin yhdelle toimijalle tai tuotekehitys suoritettaisiin esim. yhden julkisesti noteeratun yrityksen toimesta, niin rNPV kuvaisi simulaation tuottamaa yhtiöiden yhteenlaskettua kauppahintaa eli markkina-arvoa, tai vastaavasti yhtiön pörssikurssin keskimääräistä tasoa tietynä vuonna mikäli yhtiö olisi listautunut. Tasot ovat vertailukelpoisia, koska ne on systemaattisesti ilmoitettu vuoden 2000 hinnoin. Simulaatioissa on huomioitu patenttisuojan raukeaminen ja sen myötä myynnin lasku 20 prosenttiin siitä, mikä se oli patentin voimassaoloaikana (Frank et al. 2003).

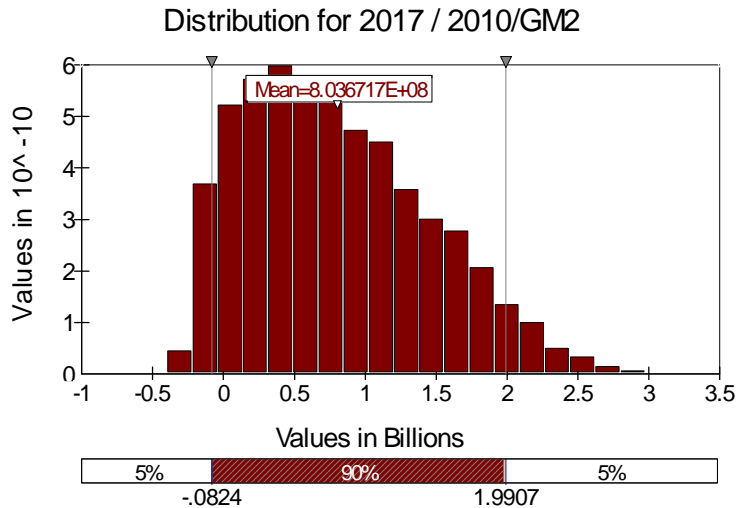


Kuva 9. Riskioikaistut nettonykyarvot (vuoden 2000 hinnoin) vuonna 2005.

Suomen bioteollisuus on verrattain nuorta; vuonna 2003 tutkimuksen lääkeyhtiöillä ei ollut omia lääkeaihoitaan vielä markkinoilla. Tutkimusprojektien varhainen vaihe näkyy vuoden 2005 riskikorjatussa nettonykyarvosimulaatiossa vinona jakaumana, joka lisäksi painottuu selkeästi negatiiviselle puolelle (Kuva 9). Nuoreen teollisuushaaraan sisältyy rahoittajan kannalta myös paljon riskejä, mikä heijastuu korkeina tuottovaatimuksina (taulukko 3).

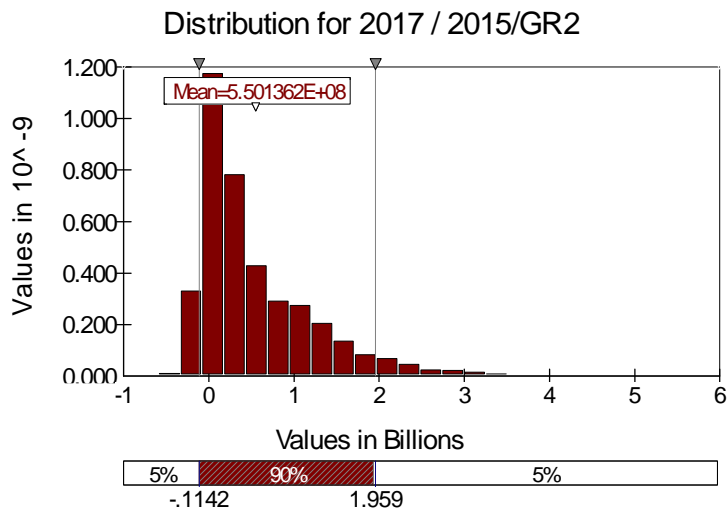
Nettonykyarvon negatiivisuus simulaatiossa voidaan pitkälti selittää sillä, että yli kaksi kolmasosaa tarkasteltavista kehitysprojekteista oli vuonna 2005 vielä prekliinisessä vaiheessa. Käyttämämme riskikorjattu diskonttokorko prekliinisen vaiheen projekteille dilutoi simulaatiossa epävarmat ja kaukana tulevaisuudessa olevat tuottojen nykyarvot; eli mitä kauempana tulevaisuudessa ja mitä epävarmempia tuotot ovat, sitä vähemmän sijoittajat laskevat niille arvoa tuotekehityksen alkuvaiheessa.

Jos sijoittajat käyttävät arvonmäärityksessään simulaatiossa käytettyjen riskikorjausten kaltaisia diskonttotekijöitä, niin simulaation tuottaman tuloksen mukaan koko bioteknologisen P&K lääkekehityssektorin markkina-arvo olisi negatiivinen vuonna 2005. Tämän skenaarion mukaan olisi hyvin vaikeata, ellei mahdotonta, saada yksityisiä sijoituksia jotka tukisivat koko toimialaa.



Kuva 10. Riskikorjatut nettonykyarvot vuonna 2010.

Vuosikymmenen lopussa jakauma on vielä vahvemmin vino, mutta samalla se on siirtynyt kokonaisuutena positiiviseen suuntaan (Kuva 10). Simulaatio ennakoi, että sijoittajien tai pörssimarkkinoiden mielenkiinto toimintaansa jatkavia lääkekehitysprojekteja kohtaan tulisi olemaan verraten suuri vuosikymmenen vaihteessa. rNPV:n huomattava laajuus kuvastaa kuitenkin markkina-arvon kehittymiseen liittyviä riskejä.

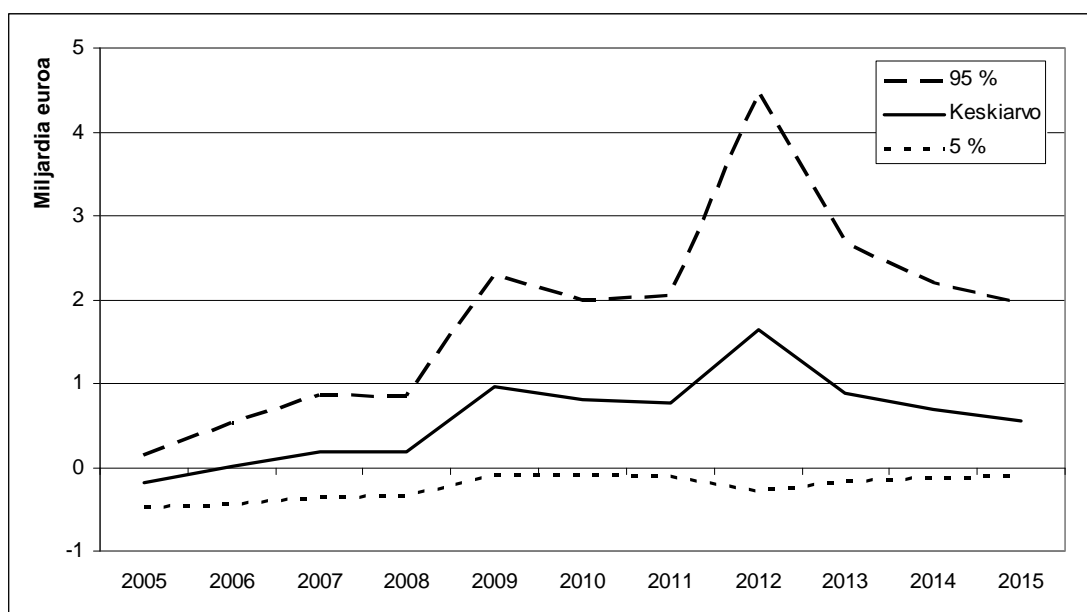


Kuva 11. Riskikorjatut nettonykyarvot vuonna 2015.

Vuonna 2015 lääkekehitysprojektien markkina-arvon odotus on hyvin samankaltainen kuin viisi vuotta aiemmin. Positiivinen häntä on hieman madaltunut, kun hankkeiden oletettu elinikä alkaa lähestyä loppuaan (Kuva 11). Markkina-arvon maksimiraja on säilynyt kui-

tenkin kohtalaisen korkeana, koska hengissä selvinneet projektit toimivat ”lypsylehminä”: odotettua myyntiä on vielä jäljellä jokunen vuosi samalla kun T&K-kustannukset ovat jo takanapäin.

rNPV-simulaation tuloksia tulkittaessa on tärkeää huomata, etteivät esitetyt tulokset kerro suoraan yksittäisten hankkeiden kannattavuudesta, vaan tässä yhteydessä tarkastellaan alaa kokonaisuutena. Useamman hankkeen epäonnistuminen aiheuttaisi voimakkaan vinoutuman tappiolliseen suuntaan: lääkekehityskustannukset realisoituvat varhain, ja mikäli hanke osoittautuu epäonnistuneeksi, jäävät odotetut myyntitulot silti kokonaan toteutumatta. Jos tällaisia alkuvaiheen projekteja on useita, jää nettonykyarvo kokonaisuutena negatiiviseksi.



Kuva 12. Suomalaisien lääkekehitysprojektien riskikorjattu nettonykyarvo simulaatiossa eri vuosina.

Oy Suomi Ab:n simuloitun markkina-arvon kehitys esitetään kuvassa 12 vuosille 2005 - 2015. Markkina-arvo on aluksi negatiivinen, mutta lähtee varovaiseen kasvuun lääkekehitysprojektien edetessä lääkehyväksyntäprosessissa ja samalla osan projekteista loppuessa. Simulaation mukaan sijoittajat arvioisivat nykyisten projektien suurimman markkina-arvon osuvan vuosiin 2012 - 2013. Tällöin kaksi tai kolme vuonna 2005 alkuvaiheissa ollutta hanketta saa viranomaishyväksynnän ja pääsee markkinoille. Tämän jälkeen markkina-arvo kääntyy laskuun, koska tuotteiden patenttisuojan raukeamiseen alkaa olla verraten vähän aikaa.

Simulaatio antaa kuvan alan huomattavien tuotto-odotusten ja riskien kulkemisesta käsi kädessä. Samalla kun simulaatio tuottaa viiden prosentin todennäköisyyden sille, että tarkasteltavien projektien markkina-arvo on useita miljardeja euroja vuonna 2012 (yläraja kuvassa 12), niin viiden prosentin todennäköisyydellä voidaan todeta myös, että vielä vuonna 2015 ei ole saavutettu Suomi-näkökulmasta tarkasteltuna koko alan kannattavuuden nollarajaa (alaraja kuvassa 12).

Oy Suomi Ab:n strategian kannalta markkina-arvon simuloitu kehitys tarkoittaa sitä, että uusia tuoteaihoita tulisi olla jatkuvasti riittävästi kehitteillä jos halutaan ylläpitää tietty

markkina-arvon taso. Mikäli puolestaan huolehditaan vain nyt olemassa olevista projekteista, kuvitteellisen pörssikurssin volatilitiiteetin voi odottaa olevan verraten suuri. Uusien aihoiden kehittäminen siis vähentää volatilitiiteettia, lisää kussakin skenaariossa panosten ja mahdollisten tuottojen absoluuttisia raha-arvoja, mutta ei vaikuta yksittäisten hankkeiden onnistumistodennäköisyyksiin tai lyhennä kehitysaikaa.

Olettaen, että tuoteaihioiden keskimääräinen rakenne ei muutu, tilanne on aiemmin mainitun peliteoreettisen viitekehityksen mukaisesti rinnastettavissa panosten kasvattamiseen samalla, kun toimijoiden lukumäärä vähenee. Mikäli kuitenkin tapahtuu oppimista tai kyetään muutoin hyödyntämään aiempaa kehitystyötä tavalla joka ratkaisevasti parantaa kehitystyön riskienhallintaa, voidaan kehityskulun lopputulemaan vaikuttaa positiivisesti.

Todettakoon, että yllä oleva projektien lukumäärää koskeva argumentointi on yleistettävissä myös muihin skenaarioihin.

3.3 *III Skenaario: Tuotekehitysprojektien aineettomat oikeudet li-sensoidaan ulkomaille ennen taloudellisesti vaativimpia tuotekehitys- ja markkinointivaiheita.*

Hankekohtainen aineistomme paljasti, että yritykset toteuttavat pääosin juuri tämänsisällöistä strategiaa (vrt. strategia I: Suomalainen biotekniikkayritys jatkaa kaupallistamista ilmaisemansa strategian mukaisesti). Tämän perusvaihtoehdon simulointi on siten suoritettu jo yllä.

Omistus ulkomaille:

Ulkoistamisstrategia voidaan edelleen jakaa kahteen alastrategiaan, joita käsittelemme tarkemmin alla.

3.4 *IV Skenaario: Yritysten osakekanta myydään ulkomaille ja yritysten tuotekehitystä ei jatketa Suomessa*

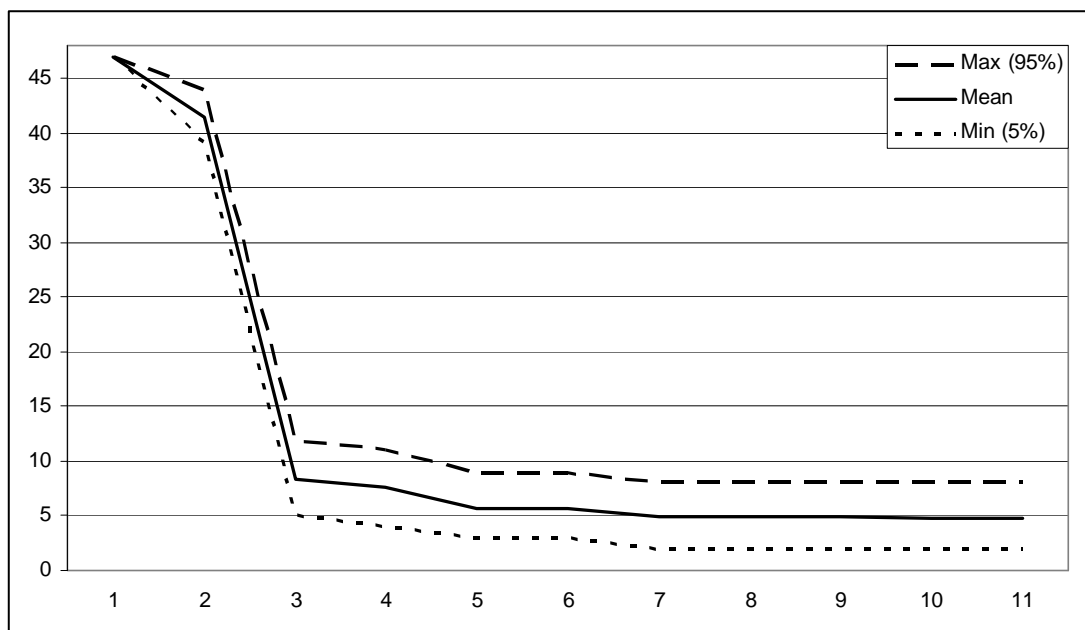
Käytännössä yritykset myytäisiin yksittäin ja eri ajankohtina. Tässä yhteydessä on kuitenkin tarkasteltava bioteknologista pientä ja keskisuurta lääkekehitysalaa kokonaisuutena, *en bloc*, jotta saadaan piirrettyä kuva alan arvonkehityksestä sektorina. Tämän mukaisesti kuvan 12 ilmaisemat rNPV-laskelmat kuvaavat tarkasteltujen projektien laskennallista markkina-arvoa eri ajankohtina. rNPV-laskelmat voidaan tulkita kuvitteellisten sijoittajien arvioiksi koko sektorin nykyarvosta vastaavina ajankohtina. Simulaatiossa siis tarkastellaan alan arvon kehitystä kokonaisuutena, periaatteella, että joku taho ostaisi koko jäljellä olevan portofolion kerralla yhtenä ajankohtana.

Simulaation tulosten mukaan projektien myyntihinta jää verraten alhaiseksi tarkastelujakson alussa. Projektien yhteenlaskettu keskimääräinen markkina-arvo saavuttaa 1 miljardin tason vuosikymmenen lopulle tullessa, mutta voi olla tuossa vaiheessa viiden prosentin todennäköisyydellä myös selvästi negatiivinen. Mikäli negatiivinen rNPV toteutuu, voi-

daan tulkita että sijoittajat eivät olisi kiinnostuneita tarkasteltavista lääkekehitysprojekteista ainakaan kokonaisuutena.

Alaan positiivisesti suhtautuva sijoittaja saattaisi haluta etsiä sijoitukselleen sellaista ajan-kohtaa, jolloin huomattava osa kehityskustannuksista on jo maksettu. Ostohinta on suhteellisen alhainen vuosina 2007 - 2008, mutta projektit vaativat vastaavasti vielä huomattavia lisäpanostuksia. Simulaatio näyttää arvonnousun suurimmaksi lähivuosina ja vuosikymmenen taitteessa, ja lähivuosina on myös odotettavissa tarkasteltavien projektien lukumäärän voimakas lasku. Nämä seikat johtavat projektien valintaan kohdistuvien riskien pienemiseen (informaatioasymmetrian merkitys pienenee).

Vuosina 2012 - 2013 ollaan simulaation positiivisimmassa skenaariossa, suurimman arvonnousun kynnyksellä. Tällöin myös huomattava osa T&K-kustannuksista on jo toteutunut ja kokonaisriskitaso siten selkeämmin hallittavissa. Koko tarkasteltava lääkekehityssektori on simulaatiossa panostanut tuotekehitykseen puolesta yhteen miljardia euroa (kuva 7). Sektorin markkina-arvo on tällöin simulaatiossa keskiarvolla ilmaistuna vajaat 1.5 miljardia euroa. Kuitenkin on huomattava, että yllä kuvattujen myyntiskenaarioiden mukaan sektorin onnistumistodennäköisyydet ovat hyvin kaksijakoiset. Positiivisimmassa skenaariossa tuotekehityspanostukset kyetään kattamaan, kun taas negatiivisessa skenaariossa rNPV on negatiivinen, vähentäen sijoitushalukkuutta.



Kuva 13. Projektien lukumäärä yli ajan.

Kyselyn toteuttamishetkellä (2004) ilmaistujen senhetkisten ja tulevien lääkekehitysprojektien lukumäärä laskee nopeasti yli ajan (kuva 13). Vuosikymmenen lopulle tultaessa simulaation mukaan projekteista on käynnissä alle 10. Tämä kuvastaa sitä, miten alan onnistuminen pelkistyy yksittäisten projektien onnistumiseen ja siihen, mitä strategioita yrittäjät niiden kohdalla valitsevat.

Prekliiniseen vaiheeseen tulevista lääkeaihoista vain keskimäärin viisi etenevät kliiniseen tutkimukseen ja yksi pääsee markkinoille (DiMasi 2001b, Pharmaceutical Research and

Manufacturers of America 2006). Koska kuvassa 13 kyseessä on kehitysvaiheen loppupuolella olevia lääkkeitä, on mallinnus huomattavan tunnoton alkuvaiheen kehityshankkeiden lukumäärälle: 250 uutta prekliiniseen vaiheeseen edennyttä aihiota nostavat loppupään hankkeiden lukumäärää yhdellä. Keskeiseksi muodostuu siten jo aiemmin keskusteltu osaava riskienhallinta, erityisesti kyky tunnistaa onnistumisen kannalta vähemmän todennäköiset aihiot mahdollisimman varhain.

Sijoittajan kuten myös julkisen sektorin näkökulmasta ajoitus liittyy riskienhallintaan. Kun myydään yritykset, myydään alkuvaiheessa mahdollisuus saada huomattavia pääomaverotuloja. Mutta jos alan nettonykyarvo on negatiivinen (kuvan 12 alaraja), eivät (kansainväliset) sijoittajat ole halukkaita tekemään sijoituksia. Tällöin julkisen sektorin tulee päättää, haluaako se kantaa joiltain osin sektorin liiketoimintariskiä.

Riskien ja tuotto-odotusten punnitsemisessa julkinen sektori voi myös tietoisesti valita yksityisestä sijoittajasta poikkeavan linjauksen, mitä käsitellään vielä lisää tämän raportin keskusteluosiossa (sivu 21). Ennen johtopäätöksiä käymme kuitenkin vielä läpi viimeisen skenaarion.

3.5 V Skenaario: Yritysten osakekanta myydään ulkomaille ja kehitystyötä jatketaan osittain Suomessa

Tämä skenaario rakentuu suoraan yhdistämällä yllä kuvatut nettonykyarvolaskelmat (skenaario 4) ja simulaatiot ensimmäisestä yritysten omien strategioiden mukaisesta skenaariosta. Strategiavaihtoehdossa 1 yhtiöiden oletettiin jatkavan tuotekehitystä Suomessa, mutta valtaosa myöhäisempien faasien t&k:sta siirtyivät [ulkomaisten] yhteistyökumppanien harteille. On oletettavaa, että ulkomaisessa omistuksessa olevan hankkeen kehitystyöstä Suomeen sijoitetaan se osa, johon täällä on jo ennestään osaamista. Käytännössä [ulkomainen] emoyhtiö siirtää Suomessa tapahtuvaan T&K:hon siirtohinnoittelun kautta rahaa. Tämän voidaan olettaa vastaavan skenaarion 1 simulaatiota kustannusten osalta.

Koko skenaariossa sektorin ongelmana on edelleen yritysten houkuttelevuus nettonykyarvomielessä. Mikäli rNPV on positiivinen, ja mikäli projektit myydään suhteellisen varhaisessa vaiheessa, siirtyy suuri osa liiketoimintariskistä ulkomaiselle sijoittajalle. Toisaalta vastaavasti myös portfolion arvonnousuun liittyvät odotukset realisoituvat ulkomailta.

4 Johtopäätökset

Tässä tutkimuksessa simuloitiin pienen ja keskisuuren bioteknologiapohjaisen lääketieteellisen kehitystä Suomessa olettaen, että koko ala hyödyntää samanlaisia rahoitusmalleja ja liiketoimintastrategioita. Oletus siitä, että kaikki yhtiöt omaksuvat samanlaisen liiketoimintastrategian, tuskin käytännössä toteutuu. Tämän vuoksi simulaation tuloksia ei tulisi tulkita tarkkoina euromääräisinä ennusteina alan todennäköisestä kehityksestä, vaan pikemminkin apuvälineenä liiketoiminta- ja rahoitusriskien vertailussa ja hallinnassa.

Haluamme myös painottaa, että tämä simulaatio koskee vain biotekniikkayritysten lääke-sovelluksia. Tuloksia ei voi eikä tule yleistää koskemaan muita biotekniikan sovelluksia ja yrityksiä; niiden kohdalla päteekin usein varsin toisenlainen ansaintalogiikka.

Simulaation tulosten sovellettavuus käytäntöön liittyy siihen, ovatko simulaation lääkekehitys- ja markkinointikustannuksiin liittyvät lähtökohdat oikeat. Jos esim. lääkekehityskustannukset Suomessa poikkeavat olennaisesti muun maailman lääkekehityskustannuksista, niin DiMasin et al. (2003) estimaatteja ei voida käyttää. Toisaalta simulaatiossa hyödynnettiin DiMasin out-of-pocket –suuruusluokan kustannuksia, jotka ovat kliinisissä tutkimusfaaseissa lähes puolet pienempiä kuin varsinaiset pääomitetut kustannukset. Tämän perusteella simulaation voisi uskoa aliarvioivan kustannuksia ja antavan todellisuutta positiivisemmän kuvan. Toisaalta on olemassa esimerkkejä, joiden mukaan suomalainen lääkekehitys on kyennyt tekemään edullisesti myös ulkomailla toteutettavia kliinisiä kokeita, ja Suomen lääkekehityksen osalta on esitetty arvioita myös alhaisemmista kustannuksista (Kurkela 2006, Brännback et al. 2005). Näin ollen yritystasolla tuotekehitysprojektien valinnalla on suuri merkitys. Suomessa on joitain esimerkkejä siitä, että on kyetty kehittämään keskimääräistä merkittävästi pienemmillä kehityskustannuksille alkuperälääkkeitä, jotka ovat menestynyt kansainvälisillä markkinoilla.

Voidaan myös kysyä, hallitaanko tekniset riskit paremmin Suomessa kuin ulkomailla; osataanko huonosti kannattavat hankkeet tunnistaa ja lopettaa erityisen varhaisessa vaiheessa? Aineistossamme olleet lääkekehitysprojektit eivät näytä vahvistavan tätä siltä osin, että eri faaseissa olleet projektit näyttivät olevan suhteellisen iäkkäitä. Toisaalta aineistomme kehitysprojektit olivat selkeästi painottuneet prekliiniseen vaiheeseen, joka sinällään voi kertoa myös myöhempien vaiheiden projektien aktiivisesta lopettamisesta. Tulee kuitenkin muistaa, että aineistomme on poikkileikkaus, jolloin teknisten riskien hallintaa ei näiltä osin voi suoraan arvioida. Dynaamiseen tarkasteluun päästäisiin toteuttamalla päätekysely, jossa kartoitetaan miten ilmoitetut hankkeet todellisuudessa menestyivät ja vertaamalla tätä tietoa jo kerättyyn dataan yhtiöiden vuonna 2002 antamista arvioista vuoden 2006 myynnistään.

Markkinointiin ja jakeluun liittyvät kysymykset herättävät myös kysymyksiä lääkekehityksen loppuunsaattamisen osalta kotimaassa. Suomen pieni koko voitaisiin kompensoida, mikäli maassamme olisi lääkekehitystä tukevaa ja siitä kiinnostunutta globaalin mittakaavan teollisuutta. Suuren lääketeollisuuden puuttuminen johtaa siihen, että alan liikkeenjohdotkokemus jää vaillinaiseksi eikä myöskään valmiita jakelukanavia ole globaaleille markkinoille. Tällöin muodostuu riski siitä, että markkinointi ei vastaa tehokkuudessaan suomalaisten yhtiöiden omia odotuksia ja kansainvälisten kilpailijoiden kykyä hyödyntää markkinapotentiaalia.

Suuren suomalaista biotekniikkateollisuutta tukevan lääketeollisuuden puuttuminen saattaa osaltaan vähentää muidenkin rahoittajien kiinnostusta. Suomen omat bioalaa tuntevat rahoitusmarkkinat ovat verraten pienet, mikä saattaa synnyttää jopa riskin siitä, että hyväkin hanke lopetetaan absoluuttisen rahoituksen loputtua. Lähitukialojen puuttuminen saattaa vaikuttaa myös siten, että bioalan rahoittajat ovat liiketaloudellisesti kokemattomia. Kokemattomien rahoittajien myötä voi syntyä riski siitä, että poimitaan teknologisesti mielenkiintoisia ja tieteellisesti vakuuttavia, mutta liiketaloudellisesti ja strategisesti heikosti perusteltuja kohteita. Lisäksi sekä yritysten että rahoittajien kokemattomuus saattaa mahdollistaa sen, että yrityksillä on kannustin jatkaa lääkehyväksyntäprosessia vaikka tulokset olisivat epäselvät, koska ei osata tulkita kliinisten kokeiden tuloksia ja tämän myötä ei osata lopettaa rahoitusta riittävän varhaisessa vaiheessa.

Yritysten simuloitu markkina-arvo on korkeimmillaan, kun alkuvaiheen projektit pääsevät markkinoille 2012-2013. Mikäli lääkekehitys saataisiin vietyä loppuun saakka Suomessa ja

kaikki projektit myytäisiin vasta tuolloin ulkomaille, saataisiin simulaation mukaan valtiolle pääomaverotuloja useita satoja miljoonia keskiarvosta laskettuna. Tätä ennen tulisi kuitenkin satsata projekteihin satoja miljoonia, eli suunnilleen saman verran. Tosin tulee muistaa, että jotkut aiemmin markkinoille päässeet tuloja tuottavat projektit ovat myös synnyttäneet tuloja jo tätä aiemmin.

Simulaation tuottamien jakaumien tulkitsemiseksi on olennaista huomata, että myös riskit ovat huomattavia. Markkina-arvon alaraja (5%) saavuttaa positiivisen arvon vasta 2015. Keskiarvoja ei voida sinänsä käyttää, koska onnistuminen on hyvin kaksijakoinen. Toisaalta yläraja (5%) on useita miljardeja euroja. Samalla vuoden 2012 markkina-arvon odotettu kasvu ennakoii myös alarajan notkahdusta alaspäin. Toisin sanoen suuret tuotto-odotukset ja suuret riskit kulkevat käsi kädessä.

Mikäli tukitoimialojen puute johtaa siihen, ettei lääkekehitystä voida viedä loppuun saakka Suomessa ja siten kehitystyö ja markkinointi suoritetaan loppuun ulkomailta, muodostaa projektien markkina-arvon kehitys keskeisen mittarin projekteista saatavalle hyödyille sekä yrittäjien, että julkisen sektorin näkökulmasta. Tällöin aktiivisen yritystoiminnan ja uusien työpaikkojen sijasta tarkastellut lääkekehitysprojektit synnyttävät pääomaverotuloja, jotka osaltaan kompensoivat aiempia julkisen sektorin investointeja.

Tehdyn selvityksen ja simulaation perusteella on kansantaloudellisesti houkuttelevin vaihtoehto tilanne, jossa kehitystyötä jää Suomeen, mutta riskejä siirretään ulkomaisille alan suuryrityksille myymällä joko hankkeiden ja yhtiöiden osia tai kokonaisuuksia rajojemme ulkopuolelle. Tällöin myynnistä saatavat pääomatulot ja niiden verot jäävät Suomeen, ja lisäksi kotimaahan virtaa varoja kattamaan uusien aloitettavien hankkeiden kehityskustannuksia. Tutkimus- ja tuotekehitystoiminnan jäämisestä Suomeen syntyy hyötyjä sekä työllisyysvaikutuksina että kotimaisen osaamispääoman kertymisinä. Tutkimus- ja kehitystoiminnan osittainen jatkaminen Suomessa näyttääkin olleen lääkekehitysyhtiöiden pääasiallinen strategia. Pääkysymykseksi muodostuu se, millä perusteilla T&K saadaan ankkuroitua ainakin osittain Suomeen.

Projektien liiketaloudellista arvoa simuloitaessa havaittiin, että projektien lukumäärä on myöhemmässä vaiheessa verraten pieni ja markkina-arvon kehitys riippuu täysin siitä, mitkä yksittäiset projektit pääsevät eteenpäin. Lisäksi todennäköisyysjakaumat yksittäisen vuoden sisällä ovat hyvin vinoja siten, että suurin todennäköisyysmassa sijaitsee lähellä nollaa sisältäen kuitenkin pitkän hännän korkeille markkina-arvoille.

Simulaatio siis osoittaa, että kehitystyöhön sisältyy suuria tuotto-odotuksia, mutta samalla liiketoiminnan ja teknologiakehityksen epäonnistumisriskit ovat huomattavat jopa koko alan tasolla. Tulosten perusteella tulisi miettiä, miten tällaisia riskejä voisi hallita. Miten Suomen lääkekehitysyhtiöt ovat tässä onnistuneet, selviäisi eksplisiittisesti tekemällä toinen poikkileikkauskysely vuodelta 2006, joka oli edellisen kyselyn kaupallistamisen päätepiste.

Simulaation tuloksen voi tulkita myös siten, että pienen avoimen talouden ei välttämättä kannata lähteä tekemään asioita samalla tavoin kuin kaikki muut tekevät, vaan tulisi löytää syytä toiminnan tukemiselle. Tuloksia voidaan tarkastella muun tutkimuksen valossa, esim. Suomelle yhdessä elinkeinoelämän, julkisen sektorin ja tiedeyhteisön kanssa laadittu bioteollisuusstrategia kirjassa Hermans ja Kulvik (2006). Suomen lääkekehityksen liittymistä ainutlaatuisiin resursseihimme käsitellään myös tulevassa artikkelissa Hermans, Kulvik, Löffler (2007): "Sustainable Technology Development of the Bio-Pharmaceutical Industry

in a Small Open Economy – Utilizing Unique and Regionally Abundant Resources on the Way to Global Markets".

Julkisen sektorin rooliin julkishyödykkeiden tarjoajana liittyy arviointi siitä, synnyttävätkö lääkekehitysprojektit joitain sellaisia ulkoisvaikutuksia joita ei kyetä saamaan muutoin aikaan. Esimerkiksi synnyttääkö toiminta sellaisia työpaikkoja ja sellaista osaamista yhteiskuntaan, jota elinkeinoelämä voisi jatkossa hyödyntää. Tai nähdäänkö hankkeissa sellaista yhteiskunnallista arvoa, joka puolustaa sektorin kehittämistä elinvoimaisemmaksi; tarjoavatko hankkeet esimerkiksi huomattavia kansanterveydellisiä mahdollisuuksia. Tässä kohdin on muistettava, että julkisen sektorin rooli sijoittajana vaatii erityisen harkittuja ja läpinäkyviä instrumentteja jotta interventiot eivät johda markkinavääritymään (ks. Hermans et al. 2007).

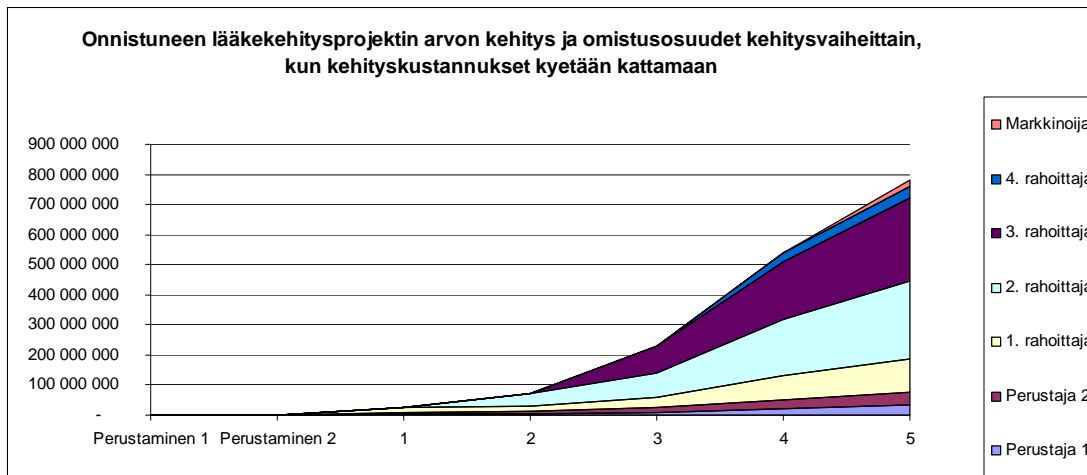
5 Julkisen sektorin osuus lääkekehityksessä: tapaus- selostus simulaation pohjalta

Sijoitustoiminnassa korkea riski edellyttää suurta tuottovaatimusta; lääkekehityksen alkuvaiheissa riskikorjattu diskonttokorko on lähes 100 prosenttia ja prekliinisen kehitysvaiheen alussa vielä tätäkin paljon korkeampi. Suuri diskonttokorko vähentää lääkekehitysprojektien nettonykyarvoa prekliinisessä vaiheessa niin paljon, että kehityskustannuksia ei pitäisi kyetä kattamaan yksityisellä rahoituksella. Sen sijaan diskonttokoron (ja riskin) huomattava alentuminen kliinisiin kokeisiin tultaessa mahdollistaa simulaatiossa yksityisen rahoituksen saannin. Kuvassa 14 on esitetty riskikorjatun diskonttokoron kehittyminen yli ajan sellaisessa keskimääräisessä lääkekehitysprojektissa, jossa tarvitaan aina kunkin faasin aikana lisärahoitusta ja jonka nettoarvo vastaa pääomitettua kokonaiskustannusta 11 vuoden kuluttua.



Kuva 14. Keskimääräisen lääkekehitysprojektin riskikorjattu diskonttokorko yli ajan. Ajan-
kohta 0 kuvaa lääkkeen markkinoille tuloa.

Kuvassa 15 tarkastellaan puolestaan sijoituksen arvon ja vastaavien omistusosuuksien kehittymistä faaseittain ottaen päätepisteeksi lääkkeen pääseminen markkinoille ja olettaen, että kehityskustannukset kyetään kattamaan. Kuva ilmaisee projektin nettonykyarvon kussakin vaiheessa. Yhteensä markkinoille päässeeseen hankkeeseen sisältyy aiemmin mukaisesti keskimäärin 10 000 lääkeaihiota, joista 250 etenee prekliiniseen vaiheeseen (kemialliset ja eläinmalleilla sekä eläimillä suoritettavat toksisuuskoeket), ja edelleen viisi kliniseen vaiheeseen.



Kuva 15. Onnistuneen lääkekehitysprojektin arvon kehitys ja omistuosuuksien jakautuminen rahoituskierroksittain eri kehitysvaiheissa. Ks tarkempi selite tekstissä.

Kuvassa oletetaan yhtiömuotoisen lääkekehityksen käynnistyvän, kun on löydetty sellainen molekyyli joka kannattaa viedä prekliiniseen vaiheeseen. Täten kuvan numerot 0-5 vastaavat normaalia faasien numerointia: Perustamisen 1. vaihe kuvaa prekliinisen vaiheen alkua, perustamisen 2. vaihe kuvaa prekliinisten testien loppuvaihetta eläinkokeineen, rahoituskierrokset 1-3 vastaavat kliinisiä faaseja 1-3, 4. rahoituskierros luvitusta, ja viimeinen kohta kuvaa markkinoinnin aikaista turvallisuusvalvonnan ensimmäistä vuotta. Suhteellisesti suurimmat arvonnousut osuvat kliinisten kokeiden faaseihin 1 ja 2. Erityisesti faasin 2 loppuvaiheeseen tultaessa euromääräinen arvonnousu on huomattava.

Kuvaa 15 täydentää taulukko 4, jossa tarkastellaan edellisen lisäksi myös rahoitustarvetta kunkin faasin kohdalla. Tässä yhteydessä on tarkoitus ainoastaan havainnollistaa tarvittavien sijoitusten, omistusosuuksien ja projektin nettonykyarvon kehittymistä lääkekehitysprojektin onnistuessa (taulukossa 4: alleviivatut luvut, suluissa olevat luvut, ja alin rivi). Mainittakoon lisäksi, että yksi rahoittajataho voi ottaa kantaakseen useita kierroksia, ja toisaalta kuvassa 15 esitetyt kierrokset voivat jakaantua useampaan pienempään kierrokseen. Alla olevilla esimerkeillä pyritään kuvastamaan konkreettisesti lääkekehitykseen liittyvien tuotto-odotusten ja riskien suhdetta.

Taulukko 4. Sijoitukset (alleviivattu) ja aiempien sijoitusten arvon kehitys eri lääkekehitysfaaseissa simulaation keskimääräisessä lääkehitysohjelmassa, luvut miljoonia euroja (omistusosuus kursivoituna).

Perustaja 1. vaihe	Perustaja 2. vaihe	1. rahoitus- kierros	2. rahoitus- kierros	3. rahoitus- kierros	4. rahoitus- kierros	Markki- noija
<u>0.006</u>	0.182	4.22	5.14	10.1	22.5	31.9
<i>100.0 %</i>	<i>43 %</i>	<i>17 %</i>	<i>7 %</i>	<i>4 %</i>	<i>4 %</i>	<i>4 %</i>
	<u>0.242</u>	5.63	6.84	13.4	30.0	42.5
	<i>57 %</i>	<i>22 %</i>	<i>9 %</i>	<i>6 %</i>	<i>6 %</i>	<i>6 %</i>
		<u>15.2</u>	18.5	36.2	81.1	115
		<i>61 %</i>	<i>26 %</i>	<i>16 %</i>	<i>15 %</i>	<i>15 %</i>
			<u>41.7</u>	81.7	183	259
			<i>58 %</i>	<i>36 %</i>	<i>34 %</i>	<i>33 %</i>
				<u>86.3</u>	193	273
				<i>38 %</i>	<i>36 %</i>	<i>35 %</i>
					<u>29.0</u>	41.0
					<i>5 %</i>	<i>5.3 %</i>
						<u>17.5</u>
						<i>2.2 %</i>
0.005	0.423	25.1	72.1	228	539	780
<i>100 %</i>	<i>100 %</i>	<i>100 %</i>	<i>100 %</i>	<i>100 %</i>	<i>100 %</i>	<i>100 %</i>

Mikäli prekliinisen vaiheen alussa Perustajalla on vain yksi molekyyli, onnistumistodennäköisyys on noin yhden suhde 10 000:een; vastaavasti 2. vaiheessa onnistumistodennäköisyys on noin yhden suhde 250:een. Alhaisten onnistumistodennäköisyyksien vuoksi projektin nettonykyarvo on esimerkiksi vain noin 5 000 euroa prekliinisen vaiheen alussa ja reilut 400 000 euroa sen loppuvaiheessa. Faasissa 1 rahoitustarve on 15.2 miljoonaa euroa ja (riskikorjattu) nettonykyarvo 25 miljoonaa euroa: uusi rahoittaja saa 15 miljoonan sijoituksella itselleen 60 %:n omistusosuuden.

Prekliinisen vaiheen sijoittaja (Perustaja), joka sai projektista 100 % omistusosuuden 6 000 euron sijoituksella, voi puolestaan kasvattaa omistuksensa arvon yli 30 miljoonan euron arvoiseksi mikäli hän jää omistajaksi markkinoille tulon saakka; tällöin hänellä on vielä 4 % omistusosuus. Vastaavasti jos yritys on perustettu vasta prekliinisen vaiheen loppupuolella (perustajavaiheet 1 ja 2 yhteensä), siihen sijoitetut 248 000 euroa vastaavat markkinoille tultaessa 10 % omistusosuutta.

Jos Perustaja myy 7 % omistusosuutensa pois toisella rahoituskierroksella, faasissa 2, hän saa reilut 5 miljoonaa euroa. Toisaalta projektin epäonnistuessa täysin omistuksen arvo on nolla euroa tai se saattaa olla jopa negatiivinen, mikäli perustajalla on projektista henkilökohtaisia vastuita enemmän kuin saamia.

Alin rivi kuvaa projektin nettonykyarvoa kussakin vaiheessa, ja samalla sitä hintaa jolla sijoittaja voi ostaa itselleen koko projektin. Esim. kolmannella rahoituskierroksella, vastaten simulaation faasia 3, (lääke)yritys voi sijoittaa projektin kehityskuluihin 86 miljoonaa euroa ja ostaa aiempien sijoittajien koko omistusosuuden 140 miljoonalla eurolla, sijoittaen siten yhteensä 227 miljoonaa euroa.

Keskiarvolaskelmissa markkina-arvo ylittää lisäsijoitustarpeen kaikissa muissa faaseissa paitsi varhaisessa prekliinisessä vaiheessa, jolloin rahoitustarve on suurempi kuin projektin

riskikorjattu nettonykyarvo. Negatiivinen nettonykyarvo tarkoittaa käytännössä kahta asiaa: 1) yksityinen ammattisijoittaja ei ole halukas sijoittamaan tarvittavaa koko summaa projektiin, ja 2) sijoittaja haluaa 100 prosentin omistusosuuden. Tämän vuoksi on ymmärrettävää, että alkuvaiheessa käytetään tyypillisesti yrityksen perustajan omaa rahoitusta.

Julkinen sektori

Julkisen sektorin rooli voisi näkyä juuri tässä alkuvaiheessa siten, että nettonykyarvon negatiivinen osuus voitaisiin korvata innovaatiotukina. Jos tavoitteena on saada varmasti yksi keskimääräinen kannattava lääkekehitysprojekti markkinoille saakka, tarvitaan lääkemolekyylin perustutkimusvaiheessa noin 10 000 tutkimusaihiota. Simulaatiossa yhden tällaisen aihion riskikorjattu nettonykyarvo on noin 5000 euroa ja kustannukset reilut 6 000 euroa. Eräs vaihtoehto kehitystyön toteuttamiseksi on julkisen sektorin tuki 1 000 eurolla projektia kohden. Tällainen yhteensä vajaan 10 miljoonan euron satsaus yhtä markkinoille pääsystä lääkemolekyyliä kohden vastaa karkeasti 15 % akateemisten biotekniikkatutkimuksen vuosimenoista Suomessa. Laskelma perustuu oletukseen, että nettonykyarvon mukainen 50 miljoonaa euroa saadaan katettua muista lähteistä.

Prekliinisen vaiheen myöhäisvaiheen käy läpi 250 aihiota yhtä onnistunutta lääkettä kohden. Yhden prekliiniseen faasin läpäisseen aihion nettonykyarvo on keskimäärin 420 000 euroa. Koska kehityskustannukset ovat noin 240 000 euroa, on toiminta liiketaloudellisesti mielekästä; tässä vaiheessa yritystoiminnan katsotaankin tyypillisesti käynnistyvän. Mikäli yhtiö kehittää samanaikaisesti useita rinnakkaisia lääkeaihioita, kasvavia kustannuksia kompensoi suurempi onnistumistodennäköisyys.

Todellisuudessa kustannukset luonnollisesti vaihtelevat projekteittain, minkä simulaatiomalli ottaa huomioon: simulaatiossa iteroidaan myös vaihtoehdot, joissa kustannukset ovat pienempiä ja suurempia kuin keskimääräiset kehityskustannukset. Myöhemmissä vaiheissa keskimääräisen projektin nettonykyarvo on todennäköisesti suurempi kuin sen tarvitsema lisärahoitus, jolloin yksityinen sektori voi rahoittaa projektin loppuun.

Taustakirjallisuutta:

- Brännback, Malin – Jalkanen, Markku – Kurkela, Kauko – Soppi, Esa (2005). Pharma development in Finland today and 2015. *Technology Review* 179/2005, Tekes, Helsinki.
- Bullard, C. W. – Sebald, A. V. (1988) ‘Monte Carlo Sensitivity Analysis of Input-output Model’, *The Review of Economics and Statistics*, Vol. 70, No. 4, pp. 708-712.
- DiMasi, J.A. – Hansen, R.W. – Grabowski, H.G. (2003). The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics* 22, pp. 151–185.
- DiMasi, J.A., 2001a. New drug development in the United States 1963–1999. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 69, no. 5, pp. 286–296.
- DiMasi, J.A., 2001b. Risks in new drug development: approval success rates for investigational drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 69, no. 5, pp. 297–307.
- Drakos, N. (1995) Introduction to Monte Carlo Methods. Computational Science Education Project, Computer Based Learning Unit, University of Leeds. Electronic book in <http://csep1.phy.ornl.gov/mc/mc.html>. Access date 8 December 2004.
- Frank, Richard G. – Seiguer, Erica (2003). Generic Drug Competition in the USA. *Business Briefing: Pharmatech 2003*, 56-61. Business Briefings Ltd, May 2003.
- Hermans, Raine (2003): The Capital and Ownership Structure of Finnish Small and Medium-Sized Bio-Pharmaceutical Companies (in Finnish). *Dosis, Pharmaceutical Journal*, vol. 19, no. 3, pages 133-145.
- Hermans, Raine (2004a): What are Bio-pharmaceutical Companies Made of? (in Finnish.) In Luukkonen, Terttu (ed.) (2004): *Biotechnology in Finland: The Promotion of Knowledge-Based Business* (with English Summary). ETLA series B 207, pages 65-90.
- Hermans, Raine (2004b): International Mega-Trends and Growth Prospects of the Finnish Biotechnology Industry – Essays on New Economic Geography, Market Structure of the Pharmaceutical Industry, Sources of Financing, Intellectual Capital and Industry Projections. Doctoral thesis for the Department of Industrial Engineering and Management, Helsinki University of Technology. ETLA A-40, 172 pages. Taloustieto Oy, Helsinki.
- Hermans, Raine – Kamien, Morton – Kulvik, Martti (2007): Modern Infant Industry Argument in Action: Governmental Technology Funding as a Divider for Strategic Orientations within the Bio-Pharmaceutical Business. To be submitted.
- Hermans, Raine – Kauranen, Ilkka (2005): Value Creation Potential of Intellectual Capital in Biotechnology: Empirical Evidence from Finland. *R&D Management*, vol. 35, 171-185.
- Hermans, Raine – Kulvik, Martti (2004a): Measuring intellectual capital and sources of equity financing – value platform perspective within the Finnish biopharmaceutical

industry. *International Journal of Learning and Intellectual Capital*, vol. 1, no. 3, 282-303.

- Hermans, Raine – Kulvik, Martti (2004b): The Health Care Cost Crisis and the Growth Potential of the Biotechnology Industry. *The Finnish Economy and Society*, pages 103-108, ETLA/EVA, Helsinki.
- Hermans, Raine – Kulvik, Martti (2005): Projected Growth Effects of the Biotechnology Industry in Finland: The Fourth Pillar of the Economy? *International Journal of Biotechnology*, vol. 7, no. 4, 269-287.
- Hermans, Raine . Kulvik, Martti (2006): Initiatives on a Sustainable Development Strategy for Finnish Biotechnology. In Hermans, Raine – Kulvik, Martti (eds.) (2006). *Sustainable Biotechnology Development – New Insights into Finland*, ETLA series B 217.
- Hermans, Raine . Kulvik, Martti (2006): Sustainable Technology Development and International Trade. In Hermans, Raine – Kulvik, Martti (eds.) (2006). *Sustainable Biotechnology Development – New Insights into Finland*, ETLA series B 217.
- Hermans, Raine – Kulvik, Martti – Löffler, Alicia (2007): Sustainable Technology Development of the Bio-Pharmaceutical Industry in a Small Open Economy – Utilizing Unique and Regionally Abundant Resources on the Way to Global Markets. To be submitted.
- Hermans, Raine . Kulvik, Martti – Tahvanainen, Antti-Jussi (2006): The Biotechnology Industry in Finland. In Hermans, Raine – Kulvik, Martti (eds.) (2006). *Sustainable Biotechnology Development – New Insights into Finland*, ETLA series B 217.
- Hermans, Raine – Kulvik, Martti - Ylä-Anttila, Pekka (2005): International Mega-trends and Growth Prospects of the Finnish Biotechnology Industry: Recent Economic Research and Policy Implications. *Journal of Commercial Biotechnology*, vol. 11, no. 2, 134-145.
- Hermans, Raine- Linnosmaa, Ismo (2007): Price Regulation, R&D Inputs and Price Mark-ups of the Pharmaceutical Industry. Forthcoming in *Journal of Pharmaceutical Finance, Economics & Policy*, vol. 16, no. 2.
- Hermans, Raine – Tahvanainen, Antti-Jussi (2006). Regional Differences in Patterns of Collaboration, Specialisation and Performance. In Hermans, Raine – Kulvik, Martti (eds.) (2006). *Sustainable Biotechnology Development – New Insights into Finland*, ETLA series B 217.
- Hermans, Raine – Ylä-Anttila, Pekka (2004): Biotechnology and the Finnish Industrial Future (in Finnish). In Luukkonen, Terttu (ed.) (2004): *Biotechnology in Finland: The Promotion of Knowledge-Based Business (with English Summary)*. ETLA series B 207, pages 105-119.
- Hussi, Tomi – Hermans, Raine – Kulvik, Martti (2006). How do you see the future prospects of the Finnish biotechnology industry? – Interviewing 89 business leaders. In

- Hermans, Raine – Kulvik, Martti (eds.) (2006). Sustainable Biotechnology Development – New Insights into Finland, ETLA series B 217.
- Kurkela, Kauko (2006). Kokemuksia kliinisten kokeiden toteuttamisesta Suomalaiselle valmisteelle. Henkilökohtainen tiedonanto, ETLA 5.12.2006.
- Kulvik, Martti – Linnosmaa, Ismo – Hermans, Raine (2007): Adoption of new technologies and costs of health care. Submitted.
- Linnosmaa, Ismo – Hermans, Raine – Hallinen, Taru (2004): Price-cost Margin in the Pharmaceutical Industry - Empirical Evidence from Finland. *The European Journal of Health Economics*, vol.5, no. 2, 122-128.
- Luukkonen, Terttu – Tahvanainen, Antti-Jussi – Hermans, Raine (2004): The Finnish Biotechnology Industry (in Finnish) – Overview (in Finnish). In Luukkonen, Terttu (ed.) (2004): *Biotechnology in Finland: The Promotion of Knowledge-Based Business* (with English Summary). ETLA series B 207, pages 7-28.
- Moscho, Alexander - Hodits, Regina A - Janus, Friedemann – Leiter, Josef M.E. (2000). Deals that make sense. *Nature Biotechnology* vol. 18, no. 7, pp. 719–722.
- Nikulainen, Tuomo – Hermans, Raine – Kulvik, Martti (2007): Patent citations indicating present value of the biotechnology business. Submitted.
- Nikulainen, Tuomo – Hermans, Raine – Kulvik, Martti (2006). Biotechnology Patent Citations: Economic Value and Technological Significance. In Hermans, Raine – Kulvik, Martti (eds.) (2006). *Sustainable Biotechnology Development – New Insights into Finland*, ETLA series B 217.
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (2006). Pharmaceutical Industry Profile 2006. Washington, DC: PhRMA, March 2006.
- Roland-Holst, D. W. (1989) ‘Bias and Stability of Multiplier Estimates’, *Review of Economics and Statistics*, Vol. 71, No. 4, pp. 718-721.
- Stewart, Jeffrey J. – Allison, Peter N. – Johnson, Ronald S. (2001). Putting a price on biotechnology. *Nature Biotechnology*, vol. 19, No. 9, pp. 4-9.
- Tahvanainen, Antti-Jussi – Hermans, Raine (2004): The Financing Sources of Small and Medium-Sized Biotechnology Companies (in Finnish). In Luukkonen, Terttu (ed.) (2004): *Biotechnology in Finland: The Promotion of Knowledge-Based Business* (with English Summary). ETLA series B 207, pages 91-104.
- Tahvanainen, Antti-Jussi – Hermans, Raine (2005): Funding Intellectual-Capital-Abundant Technology Development: Empirical Evidence from the Finnish Biotechnology Business. *Knowledge Management Research & Practice*, vol. 3, no. 2, 69-86.
- U.S. Congress, Office of Technology Assessment (1993). Pharmaceutical R&D: Costs, Risks and Rewards. *OTA-H-522*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, February 1993.

ELINKEINOELÄMÄN TUTKIMUSLAITOS (ETLA)
THE RESEARCH INSTITUTE OF THE FINNISH ECONOMY
LÖNNROTINKATU 4 B, FIN-00120 HELSINKI

Puh./Tel. (09) 609 900
Int. 358-9-609 900
<http://www.etla.fi>

Telefax (09) 601753
Int. 358-9-601 753

KESKUSTELUAIHEITA - DISCUSSION PAPERS ISSN 0781-6847

Julkaisut ovat saatavissa elektronisessa muodossa internet-osoitteessa:
<http://www.etla.fi/finnish/research/publications/searchengine>

- No 1043 VILLE KAITILA – REIJO MANKINEN – NUUTTI NIKULA, Yksityisten palvelualojen kansainvälinen tuottavuusvertailu. 13.10.2006. 50 s.
- No 1044 SAMI NAPARI, Perhevapaiden palkkavaikutukset: Katsaus kirjallisuuteen. 09.10.2006. 18 s.
- No 1045 MIKA PAJARINEN – PETRI ROUVINEN – PEKKA YLÄ-ANTTILA, T&K:n verokannustimien mahdollisia vaikutuksia suomalaisten yritysryhmien valossa. 13.10.2006. 29 s.
- No 1046 LAURA VALKONEN, Verokannustimet innovaatiopolitiikan välineenä – Katsaus verokannustimien käyttöön OECD-maissa. 13.10.2006. 26 s.
- No 1047 ALBERTO DI MININ – CHRISTOPHER PALMBERG, A Case for Non-Globalisation? – The Organisation of R&D in the Wireless Telecommunications Industry. 23.10.2006. 28 p.
- No 1048 TUOMO NIKULAINEN – RAINE HERMANS – MARTTI KULVIK, Patent Citations Indicating Present Value of the Biotechnology Business. 25.10.2006. 21 p.
- No 1049 TOMI KYYYRÄ – MIKA MALIRANTA, The Micro-Level Dynamics of Declining Labour Share: Lessons from the Finnish Great Leap. 02.11.2006. 35 p.
- No 1050 KARI E.O. ALHO, Structural Reforms in the EU and The Political Myopia in Economic Policies. 03.11.2006. 30 p.
- No 1051 MIKKO KETOKIVI, When Does Co-Location of Manufacturing and R&D Matter? 03.11.2006. 22 p.
- No 1052 MIKA PAJARINEN – PETRI ROUVINEN – PEKKA YLÄ-ANTTILA, Uusyritysten kasvuhakuisuus. 03.11.2006. 77 s.
- No 1053 RAIMO LOVIO, Sijainti seuraa strategiaa: Kokonaiskuva suomalaisten monikansallisten yritysten globaalien karttojen muutoksista 2000 – 2005. 03.11.2006. 30 s.
- No 1054 KARI E.O. ALHO – NUUTTI NIKULA, Productivity, Employment and Taxes – Evidence on the Potential Trade-offs and Impacts in the EU. 10.11.2006. 24 p.
- No 1055 JUSTIN BYMA – AIJA LEIPONEN, Can't Block, Must Run: Small Firms and Appropriability. 11.11.2006. 30 p.
- No 1056 AIJA LEIPONEN, Competing Through Cooperation: Standard Setting in Wireless Telecommunications. 11.11.2006. 30 p.
- No 1057 TERTTU LUUKKONEN – MARI MAUNULA, Riskirahoituksen merkitys biotekniikka-alalla – Pääomasijoittajien vertailu yritysten näkökulmasta. 14.11.2006. 50 s.
- No 1058 VESA KANNIAINEN, Yrittäjyyden ja yritysten verokannustimet. 08.12.2006. 28 s.

- No 1059 JYRKI ALI-YRKKÖ, Ulkoistus ja toimintojen siirrot Suomesta ulkomaille – Katsaus 2000-luvun alun tilanteesta. 11.12.2006. 24 s.
- No 1060 OLLI-PEKKA RUUSKANEN, Time Use during the Parental Leave and the Return to Employment. 30.12.2006. 32 p.
- No 1061 VILLE KAITILA – NUUTTI NIKULA – JUDIT KARSAI, Suomalaiset yritykset Tšekin, Slovakian, Unkarin ja Slovenian markkinoilla. 18.12.2006. 90 s.
- No 1062 NIKU MÄÄTTÄNEN – PANU POUTVAARA, Should Old-age Benefits be Earnings Tested? 18.12.2006. 24 p.
- No 1063 AIJA LEIPONEN – CONSTANCE E. HELFAT, When Does Distributed Innovation Activity Make Sense? Location, Decentralization, and Innovation Success, 20.12.2006. 32 p.
- No 1064 CHRISTOPHER PALMBERG – MIKA PAJARINEN – TUOMO NIKULAINEN, Transferring Science-Based Technologies to Industry – Does Nanotechnology make a Difference? 04.01.2007. 64 p.
- No 1065 NIKU MÄÄTTÄNEN – MIKA MALIRANTA, T&K-toiminnan verokannustimet ja yritysdynamiikka. 04.01.2007. 23 s.
- No 1066 TARMO VALKONEN, Tutkimus- ja tuotekehitysinvestointien verotuki. 11.01.2007. 24 s.
- No 1067 TERTTU LUUKKONEN – MARI MAUNULA, Non-financial Value-added of Venture Capital: A Comparative Study of Different Venture Capital Investors. 18.01.2007. 26 p.
- No 1068 MARKKU MAULA, Verokannustimet yksityishenkilöiden riskipääomasijoitusten aktivoinnissa. 22.01.2007. 40 s.
- No 1069 OLAVI RANTALA, Palvelualojen kilpailu ja hinnanmuodostus kansainvälisessä vertailussa. 22.01.2007. 40 s.
- No 1070 JYRKI ALI-YRKKÖ, Ulkoistukset Suomen teollisuusyrityksissä – onko toimialalla merkitystä? 12.02.2007. 15 s.
- No 1071 JYRKI ALI-YRKKÖ, Tuotannon ja T&K-toiminnan ulkoistaminen – motiivit ja onnistuminen. 12.02.2007. 16 s.
- No 1072 CHRISTOPHER PALMBERG, Nanoteknologiastako seuraava yleiskäyttöinen teknologia? – Havaintoja Suomen näkökulmasta. 08.02.2007. 25 s.
- No 1073 JUKKA LASSILA – TARMO VALKONEN, Longevity Adjustment of Pension Benefits. 12.02.2007. 20 p.
- No 1074 KARI E.O. ALHO – NUUTTI NIKULA, Productivity, Employment and Taxes – A Svar Analysis of the Trade-offs and Impacts. 22.02.2007. 19 p.
- No 1075 RAINE HERMANS – MARTTI KULVIK, Simulaatio lääkekehitysalan kannattavuudesta ja riskeistä. 26.02.2007. 25 s.

Elinkeinoelämän Tutkimuslaitoksen julkaisemat "Keskusteluaiheet" ovat raportteja alustavista tutkimustuloksista ja väliraportteja tekeillä olevista tutkimuksista. Tässä sarjassa julkaistuja monisteita on mahdollista ostaa Taloustieto Oy:stä kopiointi- ja toimituskuluja vastaavaan hintaan.

Papers in this series are reports on preliminary research results and on studies in progress. They are sold by Taloustieto Oy for a nominal fee covering copying and postage costs.