



Kliniska prövningar i Kina och Indien

Utmaningar och satsningar för ökat antal prövningar

Antalet kliniska läkemedelsprövningar minskar i Sverige. Samtidigt satsar tillväxtekonomier som Kina och Indien stort på området. Den här rapporten ger en inblick i några av utmaningarna för länderna samt hur respektive land arbetar för att förbättra förutsättningarna för kliniska prövningar.

Dnr: 2015/105
Myndigheten för tillväxtpolitiska utvärderingar och analyser
Studentplan 3, 831 40 Östersund
Telefon: 010 447 44 00
Fax: 010 447 44 01
E-post: info@tillvaxtanalys.se
www.tillvaxtanalys.se

För ytterligare information kontakta: Carl Wadell
Telefon: 010 447 44 73
E-post: carl.wadell@tillvaxtanalys.se

Förord

Tillväxtanalys har regeringens uppdrag att analysera och utvärdera svensk tillväxtpolitik. Den här kortare rapporteringen är en del av Tillväxtanalys löpande omvärldsbevakning på uppdrag av utbildningsdepartementet. Rapporten beskriver utveckling relaterad till kliniska prövningar i Kina och Indien. Projektdeltagare vid Tillväxtanalys har varit Christer Ljungwall, Andreas Muranyi-Scheutz och Carl Wadell.

Stockholm, april 2015

Enrico Deiacco
Avdelningschef, Innovation och globala mötesplatser
Tillväxtanalys

Innehåll

Sammanfattning	7
Summary	9
1 Kina: Översikt av regelverket för kliniska prövningar	11
1.1 Snabb ökning av kliniska studier i Kina	11
1.2 Strängare regler och konvergens mot internationell standard	12
1.3 Kvalitets-och effektivitetsöverbåganden	14
1.4 Rekrytering av patienter till klinisk prövning	14
1.5 Långsamma tillståndsprocesser	15
1.6 Problem i samband med klinisk prövning	17
1.7 Diskussion.....	17
2 Indien: Kliniska prövningar – förändringar i allmänhetens uppfattning och det regulatoriska ramverket	19
2.1 Sektorns värde och trender	20
2.2 Chaudhury's expertkommitté	21
2.3 Sammanhållen lagtext förbereds.....	22
2.4 Framtiden för kliniska prövningar i Indien.....	22

Sammanfattning

Antalet kommersiella kliniska läkemedelsprövningar i Sverige har gått ned de senaste fem åren. Samtidigt ser vi hur tillväxtekonomier som Kina och Indien satsar för att öka antalet kliniska prövningar i respektive land. Den här rapporten ger en inblick i ländernas satsningar för att utveckla regelverken för kliniska prövningar samt några av utmaningarna relaterade till dessa satsningar.

Kina sticker ut som ett av få länder i världen där antalet kliniska prövningar ökat under de senaste fem åren, om än från relativt låga nivåer. Indien har däremot, trots satsningar, en nedåtgående trend. Drivkrafterna för läkemedelsindustrin att genomföra prövningar i dessa länder är bland annat tillgången till stora marknader, lägre kostnader för prövningar samt tillgången till stora patientgrupper med stor genetisk variation och i vissa fall liten eller ingen behandlingshistorik. Det är dock inte självklart att ökningarna i dessa länder medför färre prövningar i Sverige. Till viss del kan ökningarna kopplas till läkemedelsindustrins globalisering och att allt fler företag gör flera internationella multicenterprövningar. Samtidigt är det viktigt att förstå och väga in utvecklingen i dessa länder när insatser för att främja kliniska prövningar i Sverige utformas.

Båda länderna står inför utmaningarna att skapa en stabil och förutsägbar regulatorisk miljö och utveckla myndigheter som har förmågan att upprätthålla kvaliteten i ansökningsprocess, genomförande och granskning av prövningar. Framförallt tiden för tillståndsgivande lyfts fram som en flaskhals i länderna. I Kina går man mot internationella regler på området med en tydlig ansvarsfördelning, vilket anses vara en starkt bidragande orsak till att ansökningstiderna minskat trots att antalet ansökningar ökat med 20 procent under perioden 2012–2014. Även om fas I-studier av läkemedel utvecklade utanför Kina inte är tillåtet så ser vi samtidigt en utveckling där kinesiska myndigheter har förbättrat förutsättningarna för internationella multicenterprövningar i fas II. Data från den typen av prövningar kan användas i införandet av nya läkemedel i landet. Den här utvecklingen kan stärka incitamenten för läkemedelsföretag att inkludera Kina i sina globala utvecklingsplaner. Även i Indien finns det en lagstiftning som förhindrar fas I-prövningar på potentiella läkemedel som utvecklats i andra länder.

I Indien uppmärksammades flera fall av missförhållanden kring kliniska prövningar 2010, vilket ledde till att ansvariga myndigheter blev mer noggranna i sitt arbete. Det här medförde att ansökningsprocessen började ta längre tid och läkemedelsföretagen upplevde att processen blev mer oförutsägbar. Antalet genomförda prövningar minskade med 25 procent åren 2011–2012 jämfört med åren 2009–2010. En annan följd av de uppmärksammade missförhållandena i Indien var att ett nytt regelverk introducerades 2013. Läkemedelsindustrin ansåg dock att det nya regelverket var överdrivet strikt och antalet prövningar minskade även åren 2013 och 2014. Under 2014 har en ny och mer sammanhållen lagtext för att reglera läkemedelsprövningar tagits fram. Om lagen antas kan det bli en signal till industrin att Indien nu får ett mer stabilt regelverk, vilket spås kunna ha en positiv inverkan på antalet kliniska prövningar i landet.

Oegentligheter förekommer även i Kina och det finns fall där genomförare manipulerat resultat och dokumentation. Samtidigt är kinesiska myndigheter medvetna om problematiken och sedan 2013 samverkar man med bland annat amerikanska läkemedelsverket (FDA) för att utbilda myndighetspersonal, forskare och företag. Enligt FDA är kinesiska myndigheter på god väg att utveckla en verksamhet som motverkar oegentligheter. Sam-

tidigt ser vi här en skillnad mellan Kina och Indien. I Indien, till skillnad från Kina, har allmänhetens förtroende för kliniska prövningar haft en stor inverkan på utformningen och användandet av regelverken. Samtidigt är lågt förtroende och misstänksamhet mot forskare det enskilt största hindret för rekrytering av prövningsdeltagare i Kina.

Den här utvecklingen, att både Kina och Indien satsar för att öka antalet kliniska prövningar kan potentiellt sett bidra till att minska antalet kliniska prövningar i Sverige. Men utvecklingen kan även skapa möjligheter för Sverige. I Kina och Indien har man tillgång till stora populationer men det saknas i stor utsträckning kompetens att utföra kliniska prövningar. I Sverige är situationen den omvända. Här har vi kompetens och erfarenhet av att genomföra kliniska prövningar med hög kvalitet men saknar en stor population. En del i att öka Sveriges konkurrenskraft borde således vara att utforma det svenska systemet för att få maximal nytta av utvecklingen i dessa länder. Genom samarbeten med läkemedelsföretag och myndigheter i Kina och Indien kan Sverige bli en naturlig partner i internationella multicenterprövningar. Det kan även finnas anledning att se över stödet till svenska läkemedelsföretag som vill genomföra kliniska prövningar i Kina och Indien för att ta sig in på dessa marknader.

Summary

During the last five years, the number of commercial clinical pharmaceutical trials in Sweden has gone down. At the same time, it is apparent how emerging economies like China and India are striving to increase the number of clinical trials being conducted in their respective country. This report gives an insight into the countries' efforts to develop the regulations for clinical trials and some of the challenges that involves.

China stands out as one of only a few countries in the world where the number of clinical trials has increased over the last five years, albeit from relatively low levels. India, on the other hand, is experiencing a downward trend despite its efforts. The incentives for the pharmaceutical industry to conduct trials in these countries include access to large markets, lower costs for the trials, access to large groups of patients with substantial genetic variation and, in some cases, little or no treatment history. However, it is not self-evident that increases in these countries will lead to fewer trials in Sweden. The increases can be linked in part to the globalisation of the pharmaceutical industry and to the fact that a growing number of companies are conducting more international multicentre trials. At the same time, it is important to understand and consider the trends in these countries when shaping efforts to promote clinical trials in Sweden.

Both countries are facing the challenge of creating a stable and predictable regulatory environment and developing government agencies that are able to uphold quality in the application process, implementation and scrutiny of the trials. Above all, the long licensing process is pointed out as being a bottleneck in these countries. China is breaching international regulations in this field concerning a clear allocation of responsibility. This is seen as being a major contributing factor to the shortening of application times even though the number of applications has increased by 20 % from 2012 to 2014. Even though phase I studies of pharmaceuticals developed outside China are not permitted, we can see a trend where Chinese government agencies have improved the prerequisites for international multicentre phase II trials. Data from this type of trial can be used for the introduction of new pharmaceuticals into the country. This development may strengthen the incentive for pharmaceutical companies to include China in their global development plans. In India too, there is legislation that prevents the phase I testing of potential pharmaceuticals that have been developed in other countries.

In India, several cases of anomalies concerning clinical trials were reported in 2010 which led to the government agencies in charge becoming more scrupulous in their work. This resulted in the application process becoming longer and the pharmaceutical companies perceiving the process as being less predictable. The number of conducted trials decreased by 25 % during 2011–2012, compared with 2009–2010. Another consequence of the reported anomalies in India was the introduction of a new set of regulations in 2013. However, the pharmaceutical industry perceived the new regulations as being unnecessarily stringent and the number of trials continued to drop in both 2013 and 2014. During 2014, a new and more coherent legislative text has been formulated to regulate trials on pharmaceutical products. If the law is adopted, it could be a signal to the industry that India now has a more stable set of regulations, which is forecast to have a positive effect on the number of clinical trials in the country.

Irregularities occur in China too and there have been cases where the implementers of trials have manipulated results and documentation. Nevertheless, the Chinese authorities

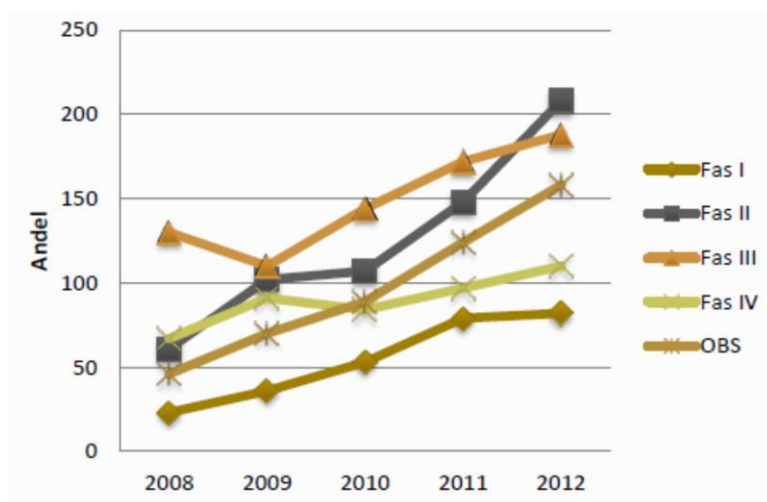
are aware of the problem. As of 2013, they have been collaborating with, among others, the United States Food and Drug Administration (FDA) with regard to educating government agency personnel, researchers and companies. According to FDA, the authorities in China are well on their way to establishing procedures that will counteract irregularities. At the same time, there is a difference between China and India. In India, but not in China, the confidence of the general public in clinical trials has had a great impact on the formulation and use of regulations. However, low confidence in and mistrust of researchers is the single largest obstacle for the recruitment of trial participants in China.

The fact that both China and India are striving to increase the number of clinical trials is a development that could potentially be a contributing factor to a reduction in the number of clinical trials conducted in Sweden. But the trend could also create opportunities for Sweden. China and India have access to huge populations but, to a large extent, they lack the competence to conduct clinical trials. In Sweden, the situation is the reverse. Here, we have the competence and experience to conduct high-quality clinical trials but we lack a large population. Thus, one way of increasing Sweden's competitiveness would be to shape the Swedish system so as to gain maximum benefit from the developments in these two countries. By cooperating with pharmaceutical companies and government agencies in China and India, Sweden can become a natural partner in international multicentre tests. There may also be grounds to review the support given to Swedish pharmaceutical companies that want to conduct clinical trials in China and India in order to help them penetrate those markets.

1 Kina: Översikt av regelverket för kliniska prövningar

1.1 Snabb ökning av kliniska studier i Kina

Klinisk prövning utgör en viktig komponent i evidensbaserad framtagning av läkemedel och andra nya produkter.¹ Som sådan är den viktig också för att ekosystemet inom livs- vetenskaperna – där akademisk forskning, vård, företag och myndigheter finns med – ska fungera väl.² De globala förhållandena för kliniska studier, inklusive läkemedelsprövningar, har förändrats. USA är fortsatt dominerande men med en sjunkande andel prövningar. Flera länder i Europa har också sett antalet prövningar sjunka.³ Samtidigt har, i de globala databaserna, antalet prövningar som utförs i Kina ökat kraftigt under de senaste fem åren, om än från låga nivåer (Figur 1). Fram till och med 2014 hade totalt 5 194 heltäckande kliniska prövningar registrerats i Kina.⁴ Fördelat på olika kategorier uppgår det totala antalet ansökningar till 15 580.⁵



Figur 1 Utvecklingen av kliniska prövningar i Kina efter registreringsdatum (OBS står för observationsstudier).

Källa: www.clinicaltrials.gov

¹ Med kliniska prövningar avses en undersökning på friska eller sjuka människor för att studera effekten av ett läkemedel eller behandlingsmetod. Kliniska prövningar delas upp i olika faser. Fas I (effektstudier på friska försökspersoner), Fas II (patientstudier i begränsad skala), Fas III (jämförande studier på stort antal patienter) och Fas IV (övervakning av biverkningar). Källa: Uppsala kliniska forskningscenter.

² Svar Direkt 2014:01 Kliniska prövningar – policyinitiativ och trender, <http://www.tillvaxtanalys.se/sv/publikationer/svar-direkt/svar-direkt/2014-01-31-kliniska-provningar---policyinitiativ-och-trender.html>

³ Ibid. Läkemedelsverket visade på en minskning av antalet ansökningar om prövningar i Sverige med 30 procent mellan 2007 och 2012.

⁴ I tillägg har det registrerats 10 385 ansökningar för olika delmoment. Källa: www.chictr.org/en/about.aspx

⁵ Omfattar: Complete (5 195); Prospective (3 977); Retrospective (1 217); Interventional (3 323); Prevention (101); Diagnostic test (177); Cause (78); Prognose study (49); Epidemiological (85); Relative factors (150); Observational (1 228). Källa: Ibid.

Ökningen beror dels på affärsmöjligheter i form av tillverkning och försäljning av läkemedel i Kina men också på de specifika möjligheter som finns i landet. Inte minst intressant är att populationen är mycket stor och att antalet sjukdomar som tidigare företrädesvis existerat i utvecklade länder nu snabbt ökar i omfattning även i Kina. Där finns väl utvecklade biodatabanker och till detta kan läggas ett fördelaktigt kostnadsläge.⁶ Intresset beror dessutom på behovet av att göra globala läkemedelsprövningar för alla marknader simultant. Detta utgör en förändrad modell där läkemedelsbolagen tidigare gick från marknad till marknad men numera försöker komma in på flera marknader parallellt.⁷ Det är i många fall svårt eller omöjligt att få ett godkännande i ett land om man inte testat där. Ökningen förstärks av att resurser för forskning och utveckling (FoU) som kinesiska läkemedelsföretag spenderar på kliniska prövningar ökar i snabb takt.⁸ Samtidigt ställs allt strängare krav från de kinesiska myndigheter som utarbetar regler, förordningar och ansvarar för kontroll och uppföljning.

Under senare år – med betoning på tiden efter Kinas inträde i världshandelsorganisationen WTO 2001 – har de kinesiska myndigheterna genomfört betydande förändringar i regelverk och tillståndsprocesser relaterade till kliniska prövningar. Detta har bland annat lett till en tydligare ansvarsfördelning, stärkta IP-rättigheter, ökad transparens och konvergens mot internationella regler på området. Samtidigt har följsamheten av dessa regler varit varierande och trots de mycket långtgående förändringarna pågår en diskussion kring problem med bland annat otillbörlig efterbearbetning (förfalskning) av data, resultat och dokumentation.⁹ Det finns också frågetecken kring de långa tiderna för tillståndsprövning, svårigheter bland inhemska aktörer att utforma prövningar av internationell standard samt tillgång till expertis och utförare inom hela kedjan.¹⁰ Myndigheterna arbetar dock proaktivt i syfte att förbättra situationen. Kina är en snabbt växande marknad för kliniska prövningar och detta är en trend som med hög sannolikhet kommer att fortgå under lång tid framöver.

1.2 Strängare regler och konvergens mot internationell standard

Klinisk prövning är i allmänhet hårt reglerad i de flesta länder även om det förekommer stora skillnader i både bredd och djup. Kina är ett av de länder vars regelverk började utvecklas ganska sent. Landets högsta ansvariga myndighet för kliniska prövningar är Stasrådet [State Council] och dess direkt underliggande myndighet 'China [State] Food and Drug Administration (CDFS, tidigare SFDA)', vilken instiftades 1998.¹¹ Ett år senare, 1999, inleddes arbetet med att implementera två grundläggande och världsomspännande riktlinjer för klinisk prövning, *Helsingforsdeklarationen* från 1964 och *Good Clinical Practice (GCP)* från 1996. Fyra år senare, 2003, ansågs GCP var fullt implementerad. Samtidigt genomfördes en omorganisering av SFDA och namnet ändrades till China Food and Drug Administration (CFDA). Det rapporteras dock från flera håll om bristande

⁶ Det finns ingen nationell samling av biodatabanker i Kina utan dessa administreras ofta av de största sjukhusen. Kinas tre största biodatabanker administreras av Peking University Hospital, Beijing Cancer Hospital, och Zhongshan Cancer Hospital.

⁷ Vidare finns en viss artefakt i att rapporteringen till databaser som clinicaltrials.gov blivit bättre. Det är bara för läkemedel som man vill få godkända för den amerikanska marknaden som man måste rapportera till databasen.

⁸ <http://www.iconplc.com/icon-files/insight-newsletter/March12/conducting.html>

⁹ www.fda.gov BBC, 9 juli 2013 beskriver två fall av allvarliga incidenter.

¹⁰ Med utförare avses en individ, företag, institution eller organisation som äger tillståndet till initiering, genomförande och/eller finansiering av en klinisk prövning. Källa: Uppsala kliniska forskningscentrum.

¹¹ Benämndes fram till 2003 State Food and Drug Administration (SFDA).

följsamhet av reglerna och CFDA har fått utstå hård kritik för brister i kontroll och uppföljning.¹²

I syfte att förbättra situationen implementerades i slutet av 2011 de så kallade *Guiding Principles for Administration on Phase I Clinical Trials on Drugs (Phase I GCP)*.¹³ Detta följdes i oktober 2013 av *Guiding Principles for the Quality Management of Clinical Studies on Vaccines (Vaccine GCP)*. Eftersom studier kring vaccin i normalfallet omfattar prövningar på friska personer (testobjekt) och genomförs vid vaccinationscentraler snarare än vid sjukhus innebär *Vaccine GCP* en mer strikt kontrollmekanism i jämförelse med *Phase I GCP*. De vägledande principerna anses av vissa bedömare inte vara någonting annat än en sammanfattning av befintliga GCP. Andra är mer positiva och hävdar att det är ett första steg till att reformera hela licensieringssystemet för läkemedel i Kina.

Den senaste uppdateringen av lag- och regelverk för klinisk prövning, *Measures for Administration of Clinical Research Projects of Medical Institutions*, effektuerades så sent som 16 oktober 2014. I tillägg till tidigare regelverk för klinisk prövning utfärdat av CFDA omfattar det nya ramverket regler för hur klinisk prövning ska bedrivas, och inkluderar även krav på medicinsk utrustning samt övrig forskning som bedrivs av läkare ute på sjukhusen. CFDA är mycket aktivt när det gäller att uppdatera befintligt regelverk för kliniska prövningar och omvärlden kan förvänta sig en kontinuerlig anpassning till internationell standard. Betydande förändringar har skett och till exempel ska nu i större omfattning än tidigare gälla att:

- riktlinjer som styr arbetet hos övervakande enheter, rapportering och tillsyn uppfyller internationell standard,
- samtliga ansökningar om kliniska prövningar är sökbara genom CFDA:s databas som också ska vara öppen för allmänheten,
- ansvarig utförare kan begära planeringsmöte med tillståndsgivande myndigheter före det att en ansökan om klinisk prövning lämnas in,
- CFDA:s lokala enheter kan genomföra oanmälda kontroller hos utföraren/utförarna av kliniska prövningar. CFDA har också upprättat ett elektroniskt system för kontroll och uppföljning

Fortfarande gäller att det kinesiska regelverket inte tillåter klinisk prövning i fas I av ett nytt läkemedel utvecklat utanför Kina. Inte heller får det nya läkemedlet användas innan sådan prövning först genomförts utanför Kina. Detta är en omdebatterad förordning men CFDA håller fast vid att det handlar om att sätta patientens/testobjektets säkerhet i första ledet. Så snart en prövning övergår till fas II så kan den ansvariga utföraren ansöka om att i Kina få genomföra en internationell prövning med deltagande institutioner från olika länder, en så kallad *International Multicenter Clinical Trial (IMCT)*. Med förutsättning att resultaten från en sådan prövning möter uppsatta krav kan de direkt användas för att ansöka om tillstånd att tillverka och sälja läkemedlet i Kina.¹⁴ Detta, i sin tur, skapar ett

¹² Se till exempel <http://www.fda.gov/>

¹³ Innehållet bygger på (i) Guidelines for Phase I Clinical Trials of the Association of the British Pharmaceutical Industry, (ii) Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products, (iii) Guideline for Good Clinical Practice of the European Medicines Agency. Källa: <http://www.abpi.org.uk/>

¹⁴ Detta sker genom en så kallad New Drug Application (NDA) vilken framställs till Center for Drug Evaluation (CDE).

starkt incitament bland företag verksamma inom området att använda Kina som bas för kliniska prövningar från fas II och framåt.

1.3 Kvalitets-och effektivitetsöverbäganden

En utförare måste välja ett av CFDA godkänt laboratorium för fas I-prövningen. Laboratoriet måste i sin tur vara ackrediterat av *China National Creditation Service for Conformity Assessment* i linje med *Accreditation Criteria for the Quality and Competence of Medical Laboratories*. Ett laboratorium måste uppfylla krav på lokaler, utrustning och verksamhetsstyrning. GCP pekar ut riskanalys, riskhantering och styrning av prövningarna som extra viktiga. En etisk kommitté måste noga följa upp eventuella risker, arbetsplaner, innehåll i godkännandedokumentet, kvalifikationer och erfarenhetsbedömning hos utförande laboratorium och dess personal samt rekrytering av testobjekt.

Ansvarig utförare, forskare och den etiska kommittén skall arbeta nära tillsammans för att hantera och undvika risker. En utförare måste också utreda eventuella risker före en klinisk prövning startar och sedan nå ett gemensamt beslut med varje deltagande laboratorium beträffande riskhantering. Samtidigt skall den etiska kommittén ansvara för information av åtgärder för riskkontroll samt ansvara för att de införs och följs. Den etiska kommittén har rätt att tillfälligt avbryta en prövning, eller att avsluta den helt. Detta sker framförallt i situationer där prövningen riskerar bryta mot lagar och förordningar eller etiska regler; om medicin eller medicinska instrument som används i studien upptäcks ha kvalitetsbrister; där det finns uppenbara risker förenade med prövningen som inte kan kontrolleras i tillfredsställande utsträckning; det upptäcks att den ansvarige utföraren har ett egenintresse kring förväntat resultat; korrupktion eller intressekonflikter beträffande forskningsresultat; eller när resultaten kan inkräkta på redan existerande IPR.

GCP anger också att den utrustning och de metoder som använts för att generera ursprungsdata ska inspekteras och verifieras. Samtidigt anges inte vem som ansvarar för inspektion och verifiering. Utförare, projektansvarig och laboratorieansvarig måste gemensamt signera en slutrapport vilken skickas till *Center for Drug Evaluation* vid CFDA. I tillägg till detta måste laboratorieansvarig själv signera analysrapporten beträffande alla former av biomedicinsk data.

GCP kräver vidare att ansvarig utförare och laboratorier ingår ett forskningsavtal som dels specificerar nyttan hos varje deltagande enhet och dels vilka rättigheter som föreligger hos respektive part. Bland annat måste ett sådant avtal specificera finansieringsdelen, syfte och omfång av de kliniska prövningarna samt redogöra för eventuell utlokalisering av delmoment. En utförare kan överlämna delar av arbetet till en *Contract Research Organization*, men oavsett detta är utföraren fullt ansvarig för de delmoment som utlokaliseras.

1.4 Rekrytering av patienter till klinisk prövning

Även med Kinas stora befolkning är rekrytering av patienter/testobjekt för klinisk prövning ofta en tidsödande aktivitet. Patienternas kunskap har ökat och de flesta lägger betydande tid på egenforskning via internet innan de bestämmer sig för att delta. Anledningen till varför en patient väljer att delta skiljer sig åt.¹⁵ Studier har visat att personlig vinning är en avgörande faktor bakom valet att delta i en klinisk prövning. Vanligast förekommande är också att en patient letar efter nya behandlingsmetoder mot en åkomma de har, tror sig ha,

¹⁵ Samtal med forskare vid College of Life Science, Peking University. Limkakeng A, Phadtare A, Shah J, Vaghasia M, Wei DY, et al. (2013) Willingness to Participate in Clinical Trials among Patients of Chinese Heritage: A Meta-Synthesis. PLoS ONE 8(1).

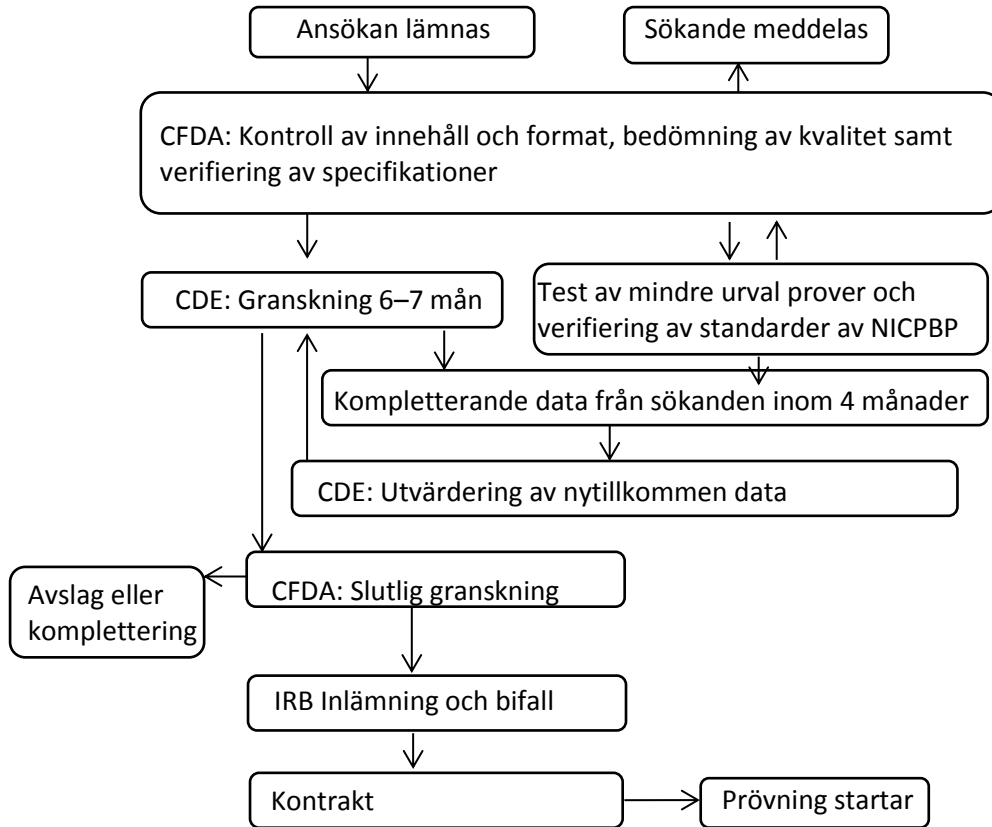
eller är rädda för att få i framtiden. Det här beteendet är speciellt avgörande för patienter som redan är drabbade av en sjukdom men som inte har tillgång till en effektiv behandling. Efter detta prioriteras möjligheten till gratis sjukvård. Det är enklast att rekrytera till kliniska prövningar där importerade läkemedel används samtidigt som prövningar med helt nya produkter kräver avsevärt högre ersättning till patienten/testobjektet. Även altruism är en viktig faktor när det gäller patienters inställning till att medverka i kliniska prövningar. Faktorer som rekommendationer från släktingar, familj, vänner och läkare är också viktiga. Lågt förtroende och misstänksamhet mot forskare anses vara det enskilt största hindret för att delta i kliniska prövningar.

1.5 Långsamma tillståndsprocesser

Fram till nyligen har ansökningstiden för tillstånd att genomföra kliniska prövningar i Kina varit mycket lång, i flera fall upp till 18 månader. Detta har lett till höga kostnader och stor osäkerhet för sökanden, och dessutom utgjort ett betydande hinder för kinesiska aktörer att delta i prövningar med globala aktörer. Med de nya regler som införts har ansökningstiden minskat till i genomsnitt sju månader för *Biologicals* och 12 månader för *New Chemical Entity*. Detta är en anmärkningsvärd förbättring med tanke på att antalet ansökningar ökat med ungefär 20 procent under perioden 2012–2014. En bidragande orsak till förbättringarna har varit en omfattande omorganisation av *Center for Drug Evaluation (CDE)* och införandet av nya metoder för utvärdering.¹⁶ Figur 2 ger en översikt av ansökningsprocessen.¹⁷

¹⁶ CDE Good Practice Review and CDE Drug Scientific Review Decision Path Practice.

¹⁷ Clinical Trial Applications (CTA).



Figur 2 Översikt av ansökningsprocess för kliniska studier i Kina.

Källor: www.tigermed.net/ och *Insight*. Vol. 23, March 2012. CFDA: China Food and Drug Administration; CDE: Center for Drug Evaluation; NICPBP: National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products; IRB: Institutional Review Board.

Ansökningarna delas in i sex huvudkategorier:

- Nytt läkemedel till människa (Investigational New Drugs)¹⁸
- Marknadsföring av nytt läkemedel (New Drug Application)
- Generiska läkemedel (Abbreviated New Drug Applications)
- Kompletteringar (Supplementary Applications)
- Import av läkemedel (Renewal Applications for Imported Drugs)

Sedan 2009 sker först en granskning av klinisk data parallellt av två från varandra skilda granskningsgrupper. Därefter sker en tvärvetenskaplig granskning och till sist fattas beslut av tre från varandra skilda beslutsgrupper. Syftet med denna modell är att säkerställa vetenskaplig noggrannhet samt att minimera risken för att eventuella personliga relationer

¹⁸ Omfattar även International Multicenter Clinical Trials.

mellan en ansvarig utförare och tjänstemän vid tillståndsgivande myndighet påverkar utfallet. I de fall en IMCT ska genomföras av en ny produkt gäller att den först måste ha passerat fas I utanför Kina. Trots detta kräver CFDA ofta att fas I upprepas i Kina innan tillstånd ges för fas II. Prövningar beträffande vaccin i förebyggande syfte måste ha godkännande från ursprungslandet före en prövning kan bli aktuell i Kina. Vid IMCT i Kina skall all data från tidigare prövningar göras tillgängliga för kinesiska myndigheter.

Förbättringarna till trots är den kinesiska tillståndsprocessen fortfarande mycket tidsödande och komplicerad. En bidragande orsak till detta är att själva godkännandet av ansökan är det instrument som legitimerar myndigheternas kontroll och uppföljning av kliniska prövningar. Detta visar på ett fortsatt lågt förtroende mellan myndigheter och utförare vilket försvårar både tillståndsgivning och faktiska prövningar. I länder som till exempel Sverige och USA behövs normalt tillstånd för kliniska prövningar men handläggningstiden är betydligt snabbare än i Kina och skall normalt inte överstiga 60 dagar.¹⁹

1.6 Problem i samband med klinisk prövning

Oegentligheter inom klinisk prövning, till exempel efterkonstruktion av data, resultat eller dokumentation är fortsatt ett problem i Kina.²⁰ Myndigheterna är dock varse svårigheterna och arbetar aktivt med problemen. Till exempel påbörjade *China's Center for Drug Evaluation* i juli 2013 arbetet med en tvåårig åtgärdsplan (*The Proposal to Standardize Pharmaceutical Clinical Trial Data Management 2013–2015*) i syfte att stärka regelverket kring hantering av data från klinisk prövning. Åtgärdsplanen var ett resultat av en serie allvarliga incidenter med efterkonstruktioner av kliniska prövningar, samtidigt som myndigheterna kritiserades för bristande regelverk och uppföljning. Även utländska myndigheter har uppmärksammat problemen och deltar tillsammans med kinesiska myndigheter i arbetet med att upptäcka och förhindra alla former av oegentligheter. Ett sådant samarbete är det som CFDA och dess amerikanska motsvarighet, Food and Drug Administration (FDA) bedriver sedan 2012. Vi den tidpunkten öppnade FDA ett kontor i Kina och har sedan dess utbildat mer än 1 600 läkemedels- och livsmedelstillverkare samt tjänstemän från olika kinesiska myndigheter. FDA rapporterar vidare att kinesiska myndigheter är på god väg att utveckla nödvändig infrastruktur för att motverka oegentligheter. I slutändan handlar det om förtroendet för hela den kinesiska läkemedelsindustrin med tillhörande forskning.

1.7 Diskussion

Förutsättningarna för att bedriva kliniska prövningar i Kina förbättras i snabb takt och med detta följer ett ökat intresse från utländska aktörer att ta del av de fördelar som finns. Trenden med ett ökat antal kliniska prövningar i Kina – med kinesiska såväl som utländska aktörer – kommer med hög sannolikhet fortsätta. Därmed ökar i snabb takt även konkurrensen om kompetenta kinesiska samarbetspartners.

I Sverige finns en hög innovationskapacitet, lång erfarenhet från arbete med kliniska kvalitetsregister och kliniska prövningar samt en stark forskningsplattform. Samtidigt är antalet tillgängliga individer som är möjliga att ta med i kliniska prövningar relativt litet. I Kina är situationen delvis annorlunda. Patientunderlaget är stort och det finns väl utvecklade bio-databaser att tillgå. Samtidigt saknas en bred erfarenhet av kliniska prövningar och medicinsk forskning ligger i det hela efter den i Sverige. Samtidigt finns i Kina ett förhållandevis stort antal laboratorier av hög kvalitet, men med underutnyttjad kapacitet. Detta visar

¹⁹ <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Kliniska-provningar/Ansokan-steg-for-steg>

²⁰ BBC, 9 juli 201; Samtal med forskare vid College of Life Science, Peking University.

på hög komplementaritet mellan Sverige och Kina och utgör en god bas för utbyte och samarbete.

Samtidigt kvarstår diverse problem i systemet och följsamheten av de nya reglerna och förordningarna varierar. Framför allt amerikanska myndigheter har uttryckt oro för bristfälligt hantering av data, resultat och dokumentation samt andra oegentligheter. Kinesiska myndigheter har också uppmärksammat problemet och startade ett samarbete amerikanska FDA som sedan år 2012 är på plats i Kina. FDA rapporterar 2014 att kinesiska myndigheter är på god väg att utveckla nödvändig infrastruktur för att motverka oegentligheter. Tillståndsprocessen med åtföljande bifall eller avslag av ansökan för att genomföra kliniska prövningar är avgörande i det här arbetet då förtroendet mellan myndigheter och utförare är lågt.

2 Indien: Kliniska prövningar – förändringar i allmänhetens uppfattning och det regulatoriska ramverket

Precis som i Sverige och många andra länder finns det i Indien intressenter (läkemedelsbranschen, regeringsföreträdare) som vill se en ökning i antalet kliniska prövningar som genomförs i landet och även attrahera utländska företag och andra organisationer att förlägga sina kliniska prövningar till Indien. Anledningen är att när kliniska försök genomförs i ett land når de nya behandlingarna patienterna i detta land tidigare. Vidare är kliniska prövningar associerade med högvärdesarbete, som förutom ekonomiskt värde också har en effekt på kunskapsnivån hos de medverkande läkarna och annan personal som är involverad på klinikerna där de kliniska prövningarna genomförs. Det finns också utrymme att öka andelen kliniska prövningar som genomförs i Indien. Indien har en sjättedel av världens befolkning och en femtedel av världens sjukdomsbörda, ändå genomförs mindre än två procent av världens kliniska prövningar i Indien.²¹

Men det finns också motstånd mot kliniska prövningar, där motståndarna (enskilda debattörer och organisationer) hävdar att säkerheten för patienterna inte är tillräckligt god vid kliniska prövningar i Indien.

Denna rapport går i korthet igenom avgörande faser i hur den allmänna uppfattningen om kliniska prövningar och det regulatoriska ramverket för kliniska prövningar har förändrats och hur detta har påverkat attraktiviteten av Indien som destination för kliniska prövningar. Ur svenskt perspektiv ger rapporten en referenspunkt till hur stark konkurrent Indien är om kliniska prövningar, eller hur attraktivt Indien är för den som är intresserad av att genomföra prövningar i landet.

Kliniska prövningar började genomföras i Indien på 1990-talet. Intresset ökade från 2005 när lagstiftningen i Indien ändrades så att utländska företag kunde genomföra kliniska studier i Indien utan att först ha genomfört dem någon annanstans. Dock, kvarstår begränsningen att kliniska prövningar i fas I av ett nytt läkemedel, utvecklat utanför Indien, inte får genomföras i Indien innan en sådan prövning först genomförts någon annanstans.

Drivkrafterna för de sponsrande företagen att genomföra kliniska prövningar i Indien var att få;

- bättre tillgång till den stora indiska läkemedelsmarknaden
- lägre kostnader för prövningarna (30–50 procent lägre än i USA/Europa)²²
- tillgång till en stor grupp patienter som kunde rekryteras förhållandevis snabbt för att delta i studierna
- tillgång till patientgrupper med stor genetisk variation
- tillgång till patienterna med liten eller ingen behandlingshistorik (kliniskt naiva).

²¹ "India's contribution a mere 2% in clinical research", BioSpectrum 20 augusti 2014, tillgänglig på: <http://www.biospectrumindia.com/biospecindia/news/218589/indias-contribution-mere-clinical-research/page/1>

²² Tarun Garg et. al, "Opportunities and Growth of Conduct Clinical Trials in India", International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, vol 8, issue 1, maj-juni 2011.

2.1 Sektorns värde och trender

Enligt en uppskattning från företaget Frost & Sullivan var marknaden för kliniska prövningar i Indien värd USD 450 miljoner (3,4 miljarder SEK) 2010–11. Antalet kliniska prövningar som genomfördes i Indien ökade fram till och med 2010, varefter de minskade (se Figur 3). De två huvudsakliga anledningarna till minskningen beskrivs i korthet i följande stycken.

Den första faktorn var att ett flertal fall av missförhållanden under kliniska prövningar uppmärksammades, inte minst i media, där det ifrågasattes om reglerna följts under dessa prövningar, om studierna var säkra för patienterna och huruvida studierna hade genomförts på ett etiskt sätt. Allmänhetens förtroende för kliniska prövningar gick ner. I och med den negativa uppmärksamheten försämrades miljön för att genomföra kliniska prövningar i Indien. Bland annat reagerade de ansvariga myndigheterna med att granska ansökningshandlingarna mer noggrant, vilket ledde till att tillståndsgivningen tog längre tid än tidigare och framför allt blev processen oförutsägbart. Antalet kliniska prövningar som genomfördes under tvåårsperioden 2011–2012 var 25 procent lägre än under de två föregående åren 2009–2010.

Den andra faktorn som påverkade antalet kliniska prövningar var en direkt följd av den föregående. På grund av den negativa uppmärksamheten beordrade högsta domstolen (Supreme Court) det ansvariga ministeriet²³ att se över det svaga regelverket och kontrollen av prövningarna. Den ansvariga myndigheten, Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO), svarade genom att förstärka det regulatoriska ramverket för kliniska prövningar, särskilt så att skyddet för patienterna skulle stärkas. I januari 2013 publicerades nya regler, som stipulerade striktare rutiner för information och medgivande (informed consent) vid rekrytering av patienter till kliniska studier och betydligt högre ersättningar till patienter och deras anhöriga för skador eller dödsfall som uppstår under kliniska prövningar. Dessutom infördes striktare regler för inrapporterande till myndigheterna av avvikande händelser under prövningarna.²⁴ Den nya lagstiftningen kritiserades av representanter för såväl inhemska som utländska läkemedelsbolag, som ansåg att den var överdrivet strikt och att den skulle försvåra genomförandet av kliniska prövningar i Indien.²⁵ Som resultat minskade antalet nya studier, såväl 2013 som 2014. Exempelvis beslutade National Institute of Health (USA) att avbryta rekryteringen av patienter till 35 kliniska prövningar som hade planerats att genomföras i Indien.²⁶ Även indiska läkemedelsbolag, som exempelvis Biocon valde att flytta kliniska prövningar till andra länder.²⁷ Antalet kliniska prövningar som genomfördes 2013–2014 var 33 procent lägre än under perioden 2011–2012 och antalet prövningar 2014 var bara en tredjedel så många som under toppåret 2010.

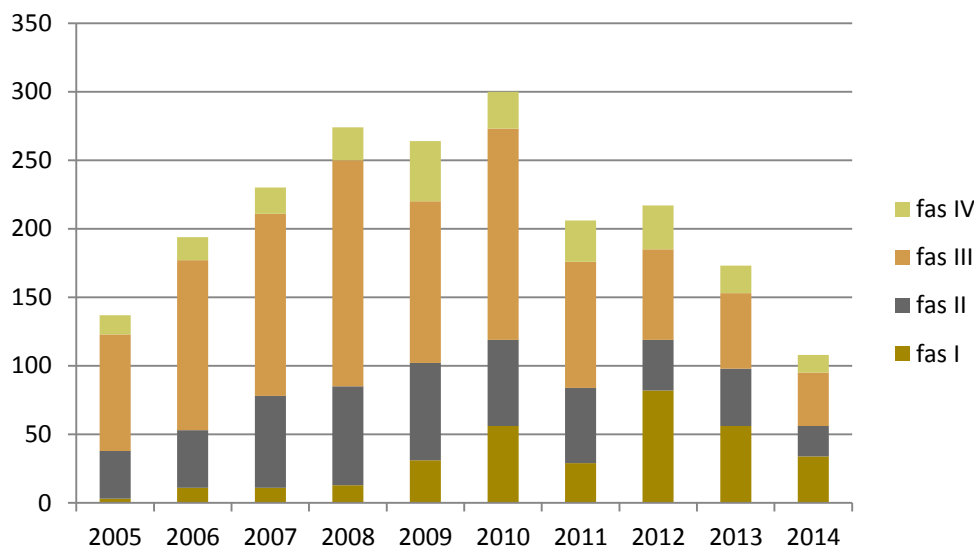
²³ Ministry of Health and Family Welfare

²⁴ P. Saxena och R. Saxena, "Clinical Trials: Changing Regulations in India", *Indian J. Community Med.* 2014 Oct-Dec; 39(4): 197–202; tillgänglig på: <http://www.ijcm.org.in/text.asp?2014/39/4/197/143018>

²⁵ "New Restrictions Stall Drug Trials in India", *The Wall Street Journal*, 28 januari 2014, tillgänglig på: <http://blogs.wsj.com/indiarealtime/2014/01/28/new-restrictions-stall-drug-trials-in-india/>

²⁶ Pressmeddelande från indiska hälsoministeriet, Ministry of Health and Family Welfare, 28 augusti 2013, tillgängligt på: <http://pib.nic.in/newsite/erelease.aspx?relid=98830> och "US agency confirms suspension of India clinical trials", *Mint*, 23 juli 2013, tillgänglig på: <http://www.livemint.com/Politics/1Ca8VuUShTLAbzeq5ru1ZP/US-agency-confirms-suspension-of-India-clinical-trials.html>

²⁷ "Biocon forced to move clinical trials out of India", *Business Standard*, 24 januari 2014, tillgänglig på: http://www.business-standard.com/article/companies/biocon-forced-to-move-clinical-trials-out-of-india-114012400052_1.html



Figur 3 Sedan toppnivån 2010 har det totala antalet nya kliniska prövningar i Indien minskat. Orsaken till minskningen från 2010 till 2011–2012 bedöms vara större osäkerhet i det regulatoriska klimatet i Indien efter att missförhållanden i kliniska prövningar uppmärksammats. Minskningen till 2013–2014 bedöms bero på de nya striktare reglerna som infördes i januari 2013.

Källa: Data från databasen Clinicaltrials.gov vid National Institute of Health (USA), extraherad och bearbetad av Tillväxtanalys.

2.2 Chaudhurys expertkommitté

Ministeriet tillsatte i februari 2013 en kommitté ledd av farmakologen Ranjit Roy Chaudhury som fick till uppgift att formulera policy och riktlinjer för hur nya läkemedel ska godkännas, vilka villkor som ska gälla för kliniska prövningar och hur läkemedel ska kunna avregistreras (säljstoppas). Ministeriet antog expertkommitténs rekommendationer i slutet av 2013.²⁸ Dessa inkluderade;

- etiska kommittéer måste ackrediteras,
- prövningsledare måste ackrediteras
- siter (kliniker där prövningen genomförs) måste ackrediteras
- process ska fastställas som ska följas vid granskning av och godkännande av planer för kliniska prövningar,
- IT-hjälpmiddel ska införas för att säkerställa transparens,
- process ska fastställas som ska följas vid rapportering av allvarliga avvikande händelser,
- reglering av vilken kompensation som ska betalas ut till patient/anhöriga vid skador eller dödsfall som orsakats av den kliniska prövningen.

²⁸ “Actions on the recommendations of prof. Ranjit Roy Chaudhury Expert Committee to formulate policy and guidelines for approval of new drugs, clinical trials and banning of drugs”, tillgänglig på www.cdscn.nic.in

CDSO följde upp sitt beslut från januari 2013 med att utfärda ytterligare direktiv för att formalisera dessa nya regler för kliniska prövningar i juli 2014.²⁹

2.3 Sammanhållen lagtext förbereds

I slutet av 2014 publicerade så ministeriet ett utkast (Drugs and Cosmetics (Amendment) Bill, 2015) till förändringar av lagen som reglerar läkemedel och kosmetika (Drugs and Cosmetics Act, 1940).³⁰ I detta utkast föreslås att ett nytt kapitel läggs till den ursprungliga lagen, där kliniska prövningar regleras. Planen är att uppdateringen av lagen ska diskuteras i parlamentssessionen som börjar i slutet av februari 2015.³¹

Branschföreträdare och juridisk expertis är nöjda med att reglerna för kliniska prövningar nu förs samman i en sammanhängande lagtext i ett eget kapitel av lagen, istället för ett lapptäcke av enstaka direktiv publicerade vid olika tidpunkter.³² Däremot tycker branschföreträdare fortfarande att innehållet i lagen, bland annat kompensationsnivåer och straffsatser är för strikta och juridisk expertis pekar ut kvarstående otydligheter i den föreslagna lagtexten.

2.4 Framtiden för kliniska prövningar i Indien

Det återstår nu att se om lagtexten antas av parlamentet i sin nuvarande form, eller om ytterligare ändringar görs. Om lagtexten antas kan det vara en signal till företag och andra sponsorer av kliniska prövningar att Indien har skapat stabilitet i regleringen av kliniska prövningar, vilket kan återställa Indien till en attraktiv destination för kliniska prövningar. Det finns dock en risk att branschen fortsatt bedömer att kraven på sponsor, läkare och andra involverade parter är för strikta och att man därför fortsätter att söka alternativa destinationer för att genomföra kliniska prövningar. Lägligt har CDSCO:s chef, Drug Controller General of India, Dr. G. N. Singh, publicerat ett budskap på myndighetens webbsida, som lyder ”2015 would be the year for streamlining of regulatory procedures without compromising patient safety”.³³

²⁹ Tillgängliga på: <http://www.cdsc.nic.in/forms/list.aspx?lid=1843&Id=31>

³⁰ Tillgänglig på: <http://www.cdsc.nic.in/forms/list.aspx?lid=2019&Id=1>

³¹ ”Health ministry releases draft Drugs and Cosmetics (Amendment) Bill, 2015 to amend D&C Act, 1040”, i Pharmabiz, 6 januari 2015, tillgänglig på: <http://www.pharmabiz.com/NewsDetails.aspx?aid=86007&sid=1>

³² ”Clinical trial research is no crime”, The Hindu Business Line, 1 december 2014, tillgänglig på: <http://www.thehindubusinessline.com/opinion/clinical-trial-research-is-no-crime/article6652150.ece> och ”Regulation of Clinical Trials and the Need for Comprehensive Reform”, Economic & Political Weekly, 14 februari 2015, tillgänglig på: <http://www.epw.in/commentary/regulation-clinical-trials-and-need-comprehensive-reform.html>

³³ [http://www.cdsc.nic.in/writereaddata/DCGI%20Message\(1\).pdf](http://www.cdsc.nic.in/writereaddata/DCGI%20Message(1).pdf)

Tillväxtanalys, myndigheten för tillväxtpolitiska utvärderingar och analyser, är en gränsöverskridande organisation med 60 anställda. Huvudkontoret ligger i Östersund och vi har verksamhet i Stockholm, Brasilia, New Delhi, Peking, Tokyo och Washington D.C.

Tillväxtanalys ansvarar för tillväxtpolitiska utvärderingar, analyser och internationellt kontaktskapande och därigenom medverkar vi till:

- stärkt svensk konkurrenskraft och skapande av förutsättningar för fler jobb i fler och växande företag
- utvecklingskraft i alla delar av landet med stärkt lokal och regional konkurrenskraft, hållbar tillväxt och hållbar regional utveckling

Utgångspunkten är att forma en politik där tillväxt och hållbar utveckling går hand i hand. Huvuduppdraget preciseras i instruktionen och i regleringsbrevet. Där framgår bland annat att myndigheten ska:

- arbeta med omvärldsbevakning och policyspaning och sprida kunskap om trender och tillväxtpolitik
- genomföra analyser och utvärderingar som bidrar till att riva tillväxthinder
- göra systemutvärderingar som underlättar prioritering och effektivisering av tillväxtpolitikens inriktning och utformning
- svara för produktion, utveckling och spridning av officiell statistik, fakta från databaser och tillgänglighetsanalyser
- tillhandahålla globala mötesplatser och främja internationellt kontaktskapande inom tillväxtpolitiken

Svar Direkt:

I serien Svar direkt redovisas de uppdrag vi får i dialog med Regeringskansliet eller med samarbetsmyndigheter och som ska redovisas med kort varsel. Här återfinns våra redovisningar av aktuella händelser, trender och utvecklingsmönster från vår omvärld. Layouten ska tydligt signalera snabbhet och hög aktualitet.

Övriga serier:

Rapportserien – Tillväxtanalys huvudsakliga kanal för publikationer.

Statistikserien – löpande statistikproduktion.

PM – metodresonemang, delrapporter och underlagsrapporter är exempel på publikationer i serien.