



Biosimilarer i Kina

– en överblick av förutsättningar och trender

Kina är en viktig marknad för nya biologiska läkemedel men det finns även en stor efterfrågan på billiga kopior av dessa läkemedel, så kallade biosimilarer, som kan utvecklas när patentskydden går ut. Den här rapporten ger en överblick av förutsättningar och trender relaterade till utveckling, tillverkning och försäljning av biosimilarer i Kina.

Dnr: 2016/034

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: Christer Ljungwall eller Carl Wadell
Telefon: +46 10 65 32 64 80 (Christer), +46 10 447 44 73 (Carl)
E-post: christer.ljungwall@tillvaxtanalys.se, carl.wadell@tillvaxtanalys.se

Förord

Den svenska regeringen gjorde 2015 en omfattande satsning på forskning, utveckling och tillverkning av biologiska läkemedel. Kina är en viktig marknad för nya biologiska läkemedel men det finns även en stor efterfrågan på billiga kopior av dessa läkemedel, så kallade biosimilarer, som kan utvecklas när patentskydden går ut. Den här rapporten ger en överblick av förutsättningar och trender relaterade till utveckling, tillverkning och försäljning av biosimilarer i Kina. Rapporten är en del av Tillväxtanalys löpande omvärldsbevakning och är författad av Christer Ljungwall och Linda Westman vid Tillväxtanalys kontor i Peking och Carl Wadell.

Stockholm, februari 2016

Enrico Deiacco
Avdelningschef, Innovation och globala mötesplatser
Tillväxtanalys

Innehåll

Sammanfattning	7
Summary	8
1 Biosimilarer i Kina	9
1.1 En växande läkemedelsindustri.....	9
1.2 Ökad betydelse av biosimilarer i Kina	10
1.3 Inhemsk tillverkning och marknad för biosimilarer.....	11
2 Internationell verksamhet	14
2.1 Utländska företag i Kina	14
2.2 Kinesiska företag expanderar utomlands	15
2.3 Kopplingar till Sverige.....	16
3 Forskning och innovation.....	18
3.1 Ledande forskning.....	18
3.2 Statliga stöd till FoU	19
4 Statliga strategier	21
4.1 Lagstiftning.....	21
4.2 Stort behov av förenklade godkännande processer	22
4.3 Prissättning	24
5 Diskussion.....	25
6 Intervjuer	27

Sammanfattning

Efterfrågan på biologiska läkemedel ökar i Kina, bland annat på grund av framväxten av nya sjukdomsområden, snabbt stigande realinkomster och en växande medelklass. Samtidigt är biologiska originalläkemedel för dyra för den absoluta majoriteten av kineser vilket skapat en omfattande marknad för snarlika – och billigare – kopior, så kallade biosimilarer. Kinesiska tillverkare av biosimilarer har väsentligt höjt sin kompetensnivå de senaste åren och flera kinesiska företag är världsledande inom biosimilar-industrin. Man satsar även, i allt större utsträckning, på att utveckla egna patent för biologiska läkemedel. Den kinesiska staten har bidragit till den här utvecklingen, bland annat genom att rikta omfattande statliga stöd till forskningsverksamhet inom biotekniksektorn. I februari 2015 trädde även ett nytt och tydligare regelverk för utveckling, tillverkning och prövning av biosimilarer i kraft. Regelverket spås bland annat förbättra tillgängligheten till nya läkemedel samt stoppa så kallade ”follow-on biologics”, det vill säga kopior med betydligt lägre kvalitet än original-produkterna.

Kinesiska företag utvecklar biosimilarer som i vissa fall är 40 procent billigare än snarlika utländska importerade läkemedel. De vanligaste biosimilarerna är versioner av väletablerade läkemedel som används för behandling av bland annat bröst-, njur-, blod- och hudcancer, autoimmuna sjukdomar, anemi och behandlingar vid organtransplantationer. Flera kinesiska företag exporterar dessa läkemedel, i första hand till Latinamerika och Östeuropa. En utmaning för kinesiska tillverkare av biosimilarer är det höga priset på de originalläkemedel som de försöker efterlikna. Detta är framförallt en utmaning för en växande skara mindre tillverkare med begränsade finansiella resurser. Dessutom ökar konkurrensen då allt fler företag försöker skapa biosimilarer av samma originalläkemedel.

I vilken utsträckning biologiska originalläkemedel kopieras skiljer sig relativt mycket mellan olika läkemedelstyper. Roche uppskattas exempelvis stå för en stor del av försäljningen av interferoner i Kina och har hittills utsatts för relativt låg konkurrens från kinesiska tillverkare av biosimilarer. Samtidig konkurrerar exempelvis Novo Nordisk i allt större utsträckning med kinesiska versioner av deras insulin.

Det finns en växande marknadspotential för biologiska läkemedel i Kina. Inte minst Astrazenecas planer på att starta nya forskningscentrum i Shanghai och i staden Wuxi, samt företagets övervägande att investera i en tillverkningsanläggning för biologiska läkemedel vittnar om detta. Överlag finns det en stor efterfrågan på svensk kompetens inom forskning och tillverkning relaterad till biologiska läkemedel i Kina och det finns intressanta forskningsmöjligheter, inte minst kopplade till de omfattande gen- och blodbanker som byggts upp. Vidare finns det ett behov bland små, svenska läkemedelsföretag av ökat stöd för att ta sig in på den kinesiska marknaden.

Fortsatt uppmärksamhet bör riktas mot sjukdomsområden som har särskilt stor utbredning i Asien såsom leversjukdomar, luftvägssjukdomar och magcancer. Inom dessa områden förväntas kinesiska företag och forskningsinstitut fortsätta utveckla biosimilarer såväl som sofistikerade originalläkemedel.

Summary

The demand for biomedicines in China is growing, due to the emergence of new diseases coupled with rising incomes and a rapidly expanding middle class. As the prices of most biological drugs remain unaffordable to the majority of the population in China, biosimilars (“copies” of biological medicines with expired patents) developed by local companies are coming to play an increasingly important role. Chinese producers of biosimilars have raised their technical capacity significantly over the past years, and some of them are today leading in the biosimilar industry. Many of these firms are at the same time aiming to develop patents for brand name biologic drugs.

The Chinese government has contributed to this trend by directing funding towards R&D in the biotech sector. In February 2015, the government also issued new legislation for development, production and testing of biosimilars. These regulations are expected to improve accessibility and quality of biological drugs in China, and at the same time weed out some of the “follow-on-biologics” that don’t meet the standards for biosimilars.

Some Chinese firms are today developing biosimilars that can be marketed at a price level of around 40 per cent of imported alternatives. The most common biosimilars on the market in China are used in treatment of cancer (breast cancer, kidney cancer, leukemia, and skin cancer), autoimmune disease, anemia and treatment related to organ transplants. Many Chinese companies are exporting biological drugs, primarily to markets in Latin America and Eastern Europe. A challenge to Chinese drug firms is the price of the brand named biologic drugs that they seek to develop a version of (the “reference drug”). This is especially a barrier to small companies with limited financial capacity. At the same time, the competition on the biosimilar market is increasing, as several firms seek to develop versions of the same drug.

The extent to which biomedicines are copied differs on the type of drug. For example, it is estimated that Roche dominates the market of interferons in China, and has so far met with limited competition with Chinese firms. On the other hand, Novo Nordisk is increasingly competing with Chinese firms that have developed similar copies of its biomedicine insulin treatment.

There is a growing market potential for biomedicines in China. AstraZeneca’s plans to invest in a new research centre in Shanghai and Wuxi, and the consideration to invest in production capacity for biomedicine in China is in line with this trend. There is a demand for Swedish experience in research and production of biomedicines. In general, there is a need to provide greater support for small Swedish firms that aim to establish themselves on the Chinese market. Further, there are interesting possibilities to cooperate with Chinese actors in testing new biomedicines, as China’s efforts in building gene and blood banks in recent years creates advantageous conditions for such activities.

Continued attention should be directed towards China’s research into stem cells and diagnostics, where the country in some aspects is leading. This is especially the case for diseases that are more prevalent in Asia, such as liver disease, respiratory diseases and gastric cancer. In these areas, Chinese companies and research institutes are expected to continue developing increasingly sophisticated biosimilars as well as brand named biologic drugs.

1 Biosimilarer i Kina

1.1 En växande läkemedelsindustri

Marknaden för läkemedel i Kina har expanderat i en mycket hög takt de senaste åren och med detta har följt en snabb utveckling av landets läkemedelsindustri. Kostnaden för vård och läkemedel nära trefaldigades mellan åren 2006 och 2011. Med ett beräknat marknadsvärde på motsvarande runt 900 miljarder SEK¹ är Kina idag världens tredje största marknad för läkemedel efter USA och Japan (Tabell 1). Konsultfirman Research and Markets har uppskattat att värdet av marknaden för läkemedel i Kina kommer att dubbla fram till år 2020 och därmed nå ett värde av runt 1700 miljarder SEK.² Det här bidrar till att den snabba tillväxttakten inom industrin förväntas upprätthållas.

Tabell 1 Kostnader för Kinas sjukvård och läkemedel

		2006 (SEK)	2011 (SEK)
Vårdkostnader	Totala utgifter inom vården	1300 miljarder	3000 miljarder
	Per capita kostnad inom vården	1000	2100
Läkemedel	Total marknad	220 miljarder	600 miljarder
	Global rankning	9	3

Källa: *Le Deu et al, 2012*

En grupp läkemedel för vilken efterfrågan ökar särskilt snabbt är biologiska läkemedel. Biologiska läkemedel är läkemedel vars aktiva substans har producerats ur material av biologiskt ursprung och som efterliknar kroppens egna substanser. Molekylstrukturen hos biologiska läkemedel är mycket komplex och de är generellt svåra att tillverka eftersom även små strukturskillnader kan resultera i förändrade läkemedelsegenskaper. Biologiska läkemedel kan vara vacciner, blodprodukter, antiserum, poly- eller monoklonala antikroppar, enzymer, interferoner, och peptidhormoner. Biologiska läkemedel kan framställas genom rekombinant DNA-teknik (där minst två sekvenser av DNA från olika källor kombineras), användning av transformerade celler (exempelvis celler som behandlats med strålning för att uppföra sig som cancerceller), eller metoder för monoklonala antikroppar (mAb) (kopior av delar av immunförsvarets B-celler).³

En faktor som bidrar till en ökande efterfrågan på biologiska läkemedel i Kina är framväxten av nya sjukdomsområden i kombination med snabbt stigande realinkomster och en växande medelklass. Från att hälsofrågor i huvudsak handlat om infektionssjukdomar råder idag en tydlig trend där kroniska sjukdomar kopplade till nya livsstilar och matvanor dominerar. Sjukdomar som blir allt vanligare inkluderar autoinflammatoriska sjukdomar, cancer och diabetes. Biologiska läkemedel skapar nya möjligheter till behandling av den här typen av sjukdomar, vilket medför att efterfrågan ökar i mycket hög takt.

Patenterade biologiska läkemedel har hittills varit för dyra för att få stort genomslag på den kinesiska marknaden och har inte funnits med på listan över mediciner som subventioneras via sjukförsäkringssystemet. Marknaden för biologiska läkemedel i Kina beräknades år

¹ Research and Markets (2015.07), "Pharmaceutical Industry in China to 2020: An In Depth Analysis of Multinational and Chinese Biopharma Companies"

² Ibid.

³ Läkemedelsverket (2015), "Biologiska läkemedel"

2014 uppgå till cirka 25 miljarder SEK, alltså en begränsad del av den totala marknaden.⁴ Bilden är dock på väg att förändras. En studie har till exempel visat att försäljningen av läkemedel baserade på rekombinanta proteiner vid flera av de större kinesiska sjukhusen mellan år 2005 till år 2013 ökade med 20 procent årligen.⁵

Även avancerade läkemedel tillverkade av inhemska företag blir allt vanligare, exempelvis långverkande rekombinanta proteiner och monoklonala antikroppar. Åtta inhemska tillverkade läkemedel baserade på monoklonala antikroppar har blivit godkända i Kina och används bland annat för behandling mot psoriasis, lever- och lungcancer och autoimmuna sjukdomar.⁶ Departementet för Vetenskap och Teknik (MOST) har beräknat att försäljningen av läkemedel baserade på monoklonala antikroppar tillverkade av inhemska läkemedelsföretag kan komma att uppnå ett värde motsvarande runt 40 miljarder SEK år 2020.⁷

Den här rapporten fokuserar på så kallade på biosimilarer och ger en överblick av marknadsutsikterna samt trender vad gäller utveckling och tillverkning av den här typen av preparat. Biosimilarer är ”liknande kopior” av biologiska läkemedel vars patent har gått ut. Originalläkemedlet, det så kallade referensläkemedlet, har nästan exakt samma molekylstruktur och egenskaper som biosimilaren. Företag som utvecklar biosimilarer kan ansöka om patent för ”kopian” med referens till originalläkemedlet. För att godkännas måste biosimilaren dock uppvisa tillräckligt hög likhet med referensläkemedlets molekylstruktur och egenskaper. Detta kan vara svårt att åstadkomma eftersom företag, i vanliga fall, inte har tillgång till detaljerad information kring referensläkemedlets tillverkningsprocess. Trots dessa utmaningar finns det idag en rad framgångsrika biosimilarer på den kinesiska marknaden som spelar en allt viktigare roll i landets sjukvård.

1.2 Ökad betydelse av biosimilarer i Kina

Den kinesiska marknaden för biosimilarer har expanderat mycket snabbt sedan de första läkemedlen introducerades för drygt 20 år sedan. År 1989 lanserades det första ”kopierade” biologiska läkemedlet på den kinesiska marknaden (*human interferon 1 beta*). Därefter lanserades under 1990-talet ett flertal läkemedel baserade på rekombinanta proteiner, såsom glykoprotein-hormoner (EPO:s), granulocytkolonistimulanter (G-CSF), antikroppar och interferoner.

Ordet ”biosimilar” har använts i policysammanhang i Kina först sedan 2014 (se avsnitt 4.1). De biologiska läkemedel som utvecklades innan dess har inom industrin beskrivits som ”follow-on biologics” snarare än biosimilarer.⁸ Flera av dessa läkemedel har haft lägre kvalitet än originalprodukterna och generellt inte mött internationell standard (General Medical Practice, GMP) som gäller för biosimilarer. På grund av denna otydlighet är det svårt att fastställa hur många biosimilarer som faktiskt utvecklats i Kina. Kinas departement för vetenskap och teknologi (MoST) konstaterade år 2015 att endast 22 inhemska tillverkade läkemedel är formellt godkända som biosimilarer. Samtidigt indikerade en

⁴ Lane, E. (2015), “Big Pharma bodies ask China FDA to review comparability in biosimilar approval guidelines”, *FiercePharmaAsia*

⁵ PRNewswire (2015), *China Recombinant Protein Drug Industry Report, 2014-2017*

⁶ Zhang, M. Et al (2015), ”Development of Monoclonal Antibodies in China: Overview and Prospects”, *BioMed Research International*

⁷ Muntlig meddelande, intervju med CNCBD under MOST, 2015.11.23

⁸ Haas, M. (2013), “Bettering China’s biosimilars”, *BioCentury*

studie från år 2012 att så mycket som 361 av totalt 382 godkända kinesiska biologiska läkemedel var versioner av tidigare existerande läkemedel.⁹

De vanligaste biologiska läkemedlen i Kina används för behandling av cancer och auto-immuna sjukdomar. Eftersom läkemedel baserade på rekombinanta proteiner är komplicerade att utveckla har läkemedelsföretagen i Kina i första hand valt att skapa nya versioner av väletablerade mediciner som säljs av stora internationella företag. Till exempel har flera läkemedel som liknar *Herceptin*, ett läkemedel mot bröstcancer, varit framgångsrika. Inhemskt tillverkade biologiska läkemedel tros idag stå för en stor del av försäljningen av biologiska läkemedel i landet (inhemska företag står för runt 70 procent av den totala försäljningen inom läkemedelssektorn).¹⁰ År 2013 uppskattades att inhemskt tillverkade G-CFS- och EPO-preparat stod för 82 procent och 86 procent av försäljningen till kinesiska sjukhus.¹¹ Andelen varierar dock mellan regioner och i områden med högre inkomst tenderar konsumtionen av utländska biologiska läkemedel att vara högre.

En faktor som bidrar till växande konsumtion av inhemska biologiska läkemedel är att de, i fler fall än originalläkemedlen, täcks av den kinesiska sjukförsäkringen. De läkemedel för vilka staten erbjuder ersättning (i form av en viss procentsats av priset på läkemedlet) finns med på Kinas *National Reimbursement Drug List* (NRDL). För konsumenten är dessa läkemedel betydligt billigare än jämförbara läkemedel som inte finns med på listan. Biosimilarer har antagits på listan i ett antal provinser, såsom Jjiangsuprovinen, men finns ännu inte med på den nationella listan. Mer storskalig tillverkning och effektivare hantering av kliniska prövningar kan komma att bidra till ytterligare prisfall på biosimilarer, vilket skulle kunna skapa bättre tillgänglighet för den grupp patienter som inte har råd att köpa originalläkemedlen. Det finns även möjlighet att utveckla versioner av originalläkemedel som inte har registrerat patent i Kina. I dessa fall har tillverkaren av den nya versionen av läkemedlet möjlighet att snabbare få igenom ansökan för nyutvecklade produkter inom det kinesiska patentsystemet.

Andra faktorer som bidrar till utveckling av biosimilarer i Kina är statliga satsningar på bioteknik, särskilt inom stamcells forskning, antikroppar, immunologi och diagnostik. Det är främst den ökade förekomsten av cancer i Kina som har bidragit till de här satsningarna. De senaste åren har den kinesiska läkemedelsindustrin, inklusive projekt kring biologiska läkemedel, även tilldragit sig ett ökat intresse från riskkapitalindustrin. Slutligen bidrar inflödet av kompetens som skapas av att allt fler kinesiska forskare återvänder till Kina till mer avancerad forskning och utveckling av nya läkemedel och behandlingsformer.

1.3 Inhemsk tillverkning och marknad för biosimilarer

Kinesiska tillverkare av biosimilarer har väsentligt höjt sin kompetensnivå de senaste åren. Ett av de mest framgångsrika läkemedlen i Kina är *Yisaipu*, som utvecklats samt tillverkas och säljs av det Shanghaibaserade företaget CP Guojian (CPG). *Yisaipu* är en version av företaget Amgens läkemedel *Enbrel* som används i behandling av reumatism. Ett skäl till att läkemedlet varit framgångsrikt är det låga priset: *Yisaipu* är ungefär 40 procent billigare än originalet. Det Shanghaibaserade företaget Celgen Biopharmaceutical säljer en liknande kopia, vid namn *Qiangke*. CPG säljer även en version av *Zenopax*, vid namn *Xenopax*, som används vid behandling i samband med njurtransplantation.

⁹ Pharma Intelligence Live (2014), "Biosimilars in China"

¹⁰ Business China (2014), *China's Pharmaceutical sector*

¹¹ PRNewswire (2015.05.05), "China Recombinant Protein Drug Industry Report, 2014-2017"

En rapport av det brittiska konsultföretaget Visiongain identifierade år 2013 tre kinesiska företag bland de tio globalt ledande företagen inom biosimilar-industrin: 3SBio, Beijing SL Pharmaceutical och Shanghai Fosun Pharmaceutical (Tabell 2).¹² Företaget 3SBio tillverkar bland annat *EPIAO* (en sorts EPO) som lanserades år 1998 och är ledande i Kina inom behandling av olika former av anemi. 3SBio tillverkar även *Inleusin*, som år 1996 var den första interleukinen att bli godkänd i Kina och används vid behandling av njur- och hudcancer. Företaget säljer även *Intefen*, som godkändes år 1995 och används i behandling av leukemi, och *TPIAO* som används vid behandling av brist på blodplättar. Företaget har åtta kinesiska patent och elva varumärken registrerade för dessa läkemedel.¹³

Beijing SL Pharmaceutical, etablerat år 1994, säljer bland annat det ledande läkemedlet *Li Sheng Su*, vilket är en G-CSF som används för att stimulera produktionen av vita blodceller. Shanghai Fosun Pharmaceuticals är ett privat företag som de senaste åren expanderat mycket snabbt genom strategiska investeringar på runt 14 miljarder SEK.¹⁴ Enligt Bloomberg Business har Fosun passerat de stora statliga företagen som är verksamma inom samma område. Företaget Henlius, ett dotterbolag till Fosun, har ansökt om klinisk prövning av fyra antikroppar som är versioner av *Rituxan*, *Herceptin*, *Avastin* och *Humira*.

Fosun Pharmaceuticals är även en stor tillverkare och försäljare av insulin. År 2012 stod Fosun Pharmaceutical tillsammans med kinesiska Tonghua Dongbao för runt 15 procent av försäljningen av insulin i Kina.¹⁵ Tonghua Dongbao var år 1998 det första kinesiska företaget att utveckla rekombinant insulin och år 2012 stod företaget för runt åtta procent av den globala handeln med insulin.¹⁶

Ett annat kinesiskt företag som siktar på att bli en ledande tillverkare av biologiska läkemedel är Innovent Biologics med bas i Jiangsuprovinen. Enbart i år har företaget tagit in nära 900 miljoner SEK i riskkapital som ska användas för att lansera tio nya antikroppar, varav fyra är biosimilarer.¹⁷ Innovent har bland annat lanserat versioner av de monoklonala antikropparna *Rituxan* och *Humira* som kan användas för behandling av autoimmuna sjukdomar och leukemi. Ytterligare ett exempel på ett framgångsrikt företag är Chengdu Kanghong Biotechnology, vars behandling mot ögonsjukdomen AMD var ett av de första läkemedlen baserade på monoklonala antikroppar att bli godkänt i Kina.¹⁸

Utöver detta säljer minst nio kinesiska företag olika versioner av det amerikanska företaget Amgens läkemedel mot anemi, *Epogen*, och minst 18 kinesiska företag säljer kopior av Amgens läkemedel mot brist på vita blodkroppar, *Neupogen*. Det här är förhållandevis små företag och deras produktionskapacitet och produktkvalitet håller ännu inte för internationell konkurrens. En snabbt växande inhemsk efterfrågan förväntas å andra sidan bidra till fortsatt produktutveckling och högre intäkter vilket så småningom kan göra dessa företag konkurrenskraftiga.¹⁹

¹² Visiongain (2013), "Pharma Leader Series: Top 25 Biosimilar Drug Manufacturers 2013-2023"

¹³ Bloomberg Business (2015), "3sbio Inc (1530:Hong Kong) – Company description"; 3SBio (2007), "2007 Second Quarter Results, Financial Presentation"

¹⁴ Bloomberg News (2015.06.15), "Fosun Pharma Looks to Upend Pharmaceuticals With Overseas M&A"

¹⁵ ManufacturingChemist (2012), "Asia and Latin America will drive biosimilars growth in next decade, says Visiongain"

¹⁶ PharmaIntelligence (2012.10.31), "Biocon Biosimilar human Insulin (Insugen) shows comparable efficacy and safety compared to Novo Nordisk's Human Insulin in a Global Phase 3 study"

¹⁷ Garde, D. (2015), "China's Innovent banks \$100M to cash in on the biosimilar boom", FierceBiotech

¹⁸ ChinaBio Today (2013.12.20), "Kanghong Pharma Gains CFDA Approval for China's First Innovative Mab"

¹⁹ Reuters (2015), "Change of Biosimilars in China"

Tabell 2 Ledande företag verksamma inom utveckling av biosimilarer i Kina

Namn	Produkt (Original)	Behandlingsområde
CP Guojian	Yisaipu (Enbrel) Xenopax (Zenopax)	Autoimmuna sjukdomar (t.ex. rheumatism) Behandling vid organtransplantation
3SBio	EPIAO TPIAO Intefen Inleusin	Anemi Behandling mot brist av blodplättar Leukemi Njur- och hudcancer
Beijing SL Pharmaceutical	Li Sheng Su Mai Ge Er Xin Ji Er	G-CSF Interleukin Interleukin
Shanghai Fosun (Henlius Biotech)	HLX01 (Rituxan) HLX02 (Herceptin)	Antikroppar för behandling av non-Hodgkins lymfom (NHL) och RA Bröstcancer
Tonghua Dongbao	Ultrolente insulin (Glargine)	Insulin
Innovent Biologics	IBI301 (Rituxan); IBI303 (Humira);	Antikroppar, bland annat för behandling av leukemi & RA
GeneScience Pharmaceuticals	Jintropin (Somatropin)	Tillväxthormon
Celgen Biopharmaceutical	Qiangke (Enbrel)	Autoimmunitetssjukdomar (t.ex. rheumatism)

Källa: Sammansatt av TVA

En utmaning för de inhemska företagen är det höga priset på många av de patenterade läkemedel som de försöker efterlikna. Det betyder höga kostnader för kinesiska företag som behöver testa sina produkter och jämföra med originalet. Detta är ett problem särskilt som många företag aktiva inom tillverkning av biosimilarer i Kina är små företag med begränsade möjligheter till omfattande investeringar. Många företag har dessutom valt att kopiera samma originalläkemedel vilket lett till hög konkurrens och spås komma att resultera i begränsade vinstmarginaler för enskilda företag. Ett exempel på detta är tillverkningen av versioner av *Herceptin*, som till en början såldes mycket framgångsrikt men idag tillverkas av för många aktörer.

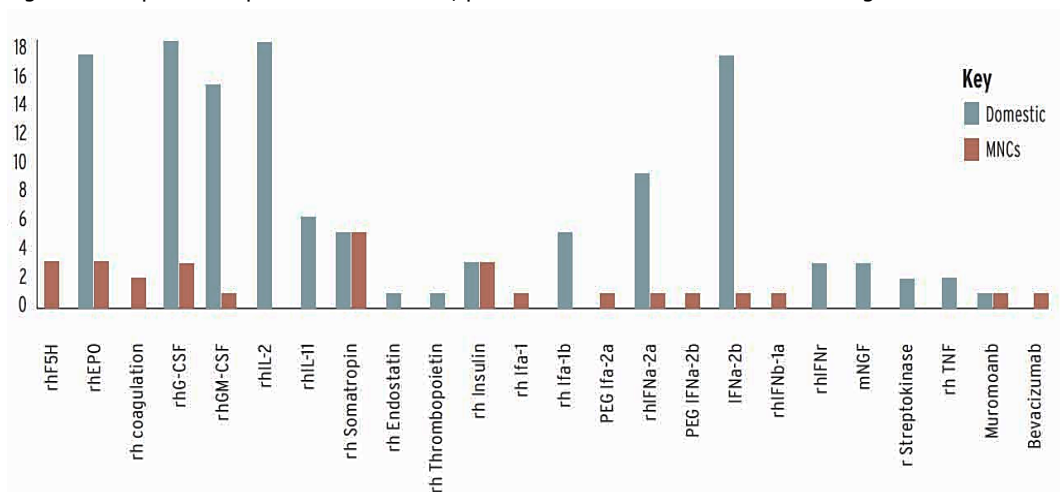
En annan trend är att en stor mängd privata företag, även aktiva inom helt andra branscher och med låg kunskap om läkemedelsbranschen, visar intresse att investera i nya läkemedel i Kina. Det finns många exempel på hur brist på erfarenhet leder till misslyckade investeringar. Ett sådant är det kinesiska företaget Chongqing Beer som investerat 130 miljoner SEK i ett kinesiskt vaccin mot hepatit B, som de senare var tvungna att sälja för 1,3 miljoner SEK.

2 Internationell verksamhet

2.1 Utländska företag i Kina

Med en expanderande marknad för läkemedel står Kina i fokus för många utländska läkemedelsföretag. Samtidigt innebär marknaden i Kina hård konkurrens med inhemska tillverkare och långsamma godkännande av nya mediciner. Inhemska företag är idag ledande när det gäller tillverkning av de flesta biologiska läkemedel som används i Kina, även om vissa underkategorier domineras av multinationella företag (Figur 1). Utländska tillverkare dominerar fortfarande försäljningen av vissa komplexa läkemedel, som rekombinant insulin, rekombinanta koagulationsfaktorer och interferoner. Roche uppskattas exempelvis stå för runt 70 procent av försäljningen av interferoner i Kina.²⁰ Dessa komplexa läkemedel har hittills utsatts för relativt låg konkurrens med biosimilarer.

Figur 1 Antal produkter på marknaden i Kina, per inhemska och multinationella företag



En annan typ av biologiska läkemedel som domineras av utländska företag är behandlingar mot diabetes, ett snabbt växande sjukdomsområde i Kina där marknaden förväntas uppgå till cirka 26 miljarder SEK år 2016.²¹ Franska Sanofis insulin *Lantus* har funnits på den kinesiska marknaden sedan 2005 och har idag den största marknadsandelen. Försäljningen av danska Novo Nordisks rekombinanta insulin *Victoza* (på marknaden i Kina sedan år 2011) uppgick år 2013 till ett värde av cirka 190 miljoner SEK. Dessa läkemedel konkurrerar i allt högre grad med biosimilarer. Sedan 2005 säljer Pekingbaserade Gan and Lee Pharmaceuticals den inhemska biosimilaren *Basalin* och Hong Kongbaserade United Laboratories International tillverkar biosimilaren *Uslin*.

Ett skäl till att många utländska företag har valt att utveckla biologiska läkemedel i Kina är de låga kostnaderna för forskning och utveckling (FoU). Läkemedelsföretagen Merck, Sanofi och Novartis har till exempel forskningsenheter i Kina. Samarbeten med lokala forskningsinstitut eller företag har blivit en allt vanligare strategi för utländska läkemedelsföretag i Kina. Samarbeten bidrar till att förenkla godkännande av nya läkemedel och kommersialisering av nya produkter, särskilt då det krävs fler tillstånd för utländska företag än för inhemska tillverkare. Kinesiska företag drar i sin tur nytta av hög kompetens, hög kvalitet och tillgång till marknader i exempelvis Europa och Nordamerika. Kinesiska

²⁰ PRNewswire (2015.05.05), "China Recombinant Protein Drug Industry Report, 2014-2017"

²¹ Reuters (2015), "Change of Biosimilars in China"

företag söker därför i större utsträckning än tidigare aktivt utländska partners för samarbete kring utveckling och försäljning av biosimilarer.

Exempel på utländska företag som samarbetar med kinesiska företag inom utveckling, tillverkning och försäljning av läkemedel i Kina är mellan kinesiska Hisun och amerikanska Pfizer, samt mellan kinesiska Innovent och de amerikanska företagen Adimab och Lilly. Innovent har samarbetat med Lilly i utvecklingen av antikroppar som ska användas till tre olika sorters cancerbehandling. Lilly utlovade investeringar på motsvarande tio miljarder SEK i projektet, bland annat i utbyte mot tillstånd att sälja de nya läkemedlen på den kinesiska marknaden.²² Amerikanska Oncobiologics samarbetar med kinesiska Huahai Pharmaceutical i utveckling, tillverkning och försäljning av biosimilarna *Humira*, *Rituxan*, *Avastin* och *Herceptin* som ska säljas i 30 länder.

2.2 Kinesiska företag expanderar utomlands

Idag finns inget kinesiskt företag som säljer biosimilarer på den amerikanska eller europeiska marknaden. Flera kinesiska läkemedelsföretag expanderar dock utomlands och investerar i tillverkningskapacitet som möter internationell standard. Innovent förbereder investering i ett laboratorium med en tillverkningskapacitet på 15,000 liter, som ska möta kinesisk, europeisk och amerikansk standard för rekombinanta proteiner. I syfte att exportera sina produkter satsade företaget på att följa internationell standard redan innan Kina antagit riktlinjer för godkännande av biosimilarer. Även 3Sbio, baserat i Shenyang, har nyligen investerat i ett tillverkningscentrum för biologiska läkemedel som ska möta europeisk standard. 3Sbio har redan registrerat *EPIAO* i 17 länder och förbereder export av läkemedlet.

CP Guogian exporterar *Yisapu* till Colombia sedan 2006 och har även etablerat sig i andra latinamerikanska länder, samt i Indien. Tonghua Dongbao säljer sitt rekombinanta insulin i över 20 länder, inklusive Ukraina, Ryssland, Polen, Brasilien och Mexiko. Mellan år 2001 och 2012 genererade företaget runt 70 miljoner SEK genom försäljning utanför Kina.²³ Fosun meddelade i juni 2015 att företaget planerar att expandera utomlands och samtidigt satsa uppemot sju miljarder SEK på utveckling av nya läkemedel (år 2014 låg företagets satsningar på FoU på runt 700 miljoner SEK).²⁴ Målsättningen är att inkomsterna från företagets försäljning utanför Kina ska generera runt 40 procent av Fosuns totala intäkter. Det bör samtidigt noteras att Fosuns biosimilarer kan komma att tillverkas för så lite som en tiondel av tillverkningskostnaden i Europa.

En strategi som troligtvis kommer att bli vanligare är att kinesiska företag säljer tillverknings- och forskningstjänster till utländska företag. Två av de företag som Tillväxtanalys intervjuat (WuXi AppTec och Genor Biopharma) använder sig av en sådan affärsmodell. WuXi AppTec har på beställning av sina utländska klienter levererat läkemedel (inklusive antikroppar, enzymer och fusionsproteiner) till USA, Frankrike och Australien till förkliniska studier. Dessa läkemedel kan komma att kommersialiseras, men den främsta målsättningen är fortsatt produktutveckling utomlands.

Genor Biopharma har på liknande sätt importerat sofistikerad utrustning från GE Healthcare och utför tillverkning av läkemedel på beställning. Företaget har fått förfrågningar från amerikanska läkemedelsföretag att bedriva kontraktbaserad forskning, särskilt studier

²² Garde, D. (2015), "Lilly signs a \$1B deal to deepen its oncology ties with China's Innovent", FierceBiotech

²³ PharmaIntelligence (2012.10.31), "Biocon Biosimilar human Insulin (Insugen) shows comparable efficacy and safety compared to Novo Nordisk's Human Insulin in a Global Phase 3 study"

²⁴ Bloomberg News (2015.06.15), "Fosun Pharma Looks to Upend Pharmaceuticals With Overseas M&A"

inom kloning. Företaget utvecklar även fem olika biosimilarer, antikroppar som är versioner av *Avastin* (för behandling av ändtarmscancer) och *Humira* (för behandling av rheumatism). Företaget överväger att samarbeta med ett europeiskt företag genom att tillverka läkemedel i Kina för export till den europeiska marknaden. Genor exporterar redan läkemedel till Sydkorea och undersöker möjligheterna för export till Australien.

En annan strategi för kinesiska företag kan vara att ansöka om godkännande för nya läkemedel utomlands för att kringgå Kinas långa ansökningsprocesser. 3Sbio sägs ha ansökt om patent för läkemedel hos Europeiska Läkemedelsmyndigheten (EMA) för att på så vis kunna korta ned tiden för ansökningsprocessen och slutligen etablera sig på den europeiska marknaden. Detta är dock inte en vanlig strategi, då de flesta kinesiska företag är inriktade främst på den inhemska marknaden. Det är mer sannolikt att kinesiska företag i större utsträckning än tidigare kommer att köpa upp små utländska företag för att få tillgång till en viss typ av expertis för att sedan tillverka läkemedel för den kinesiska marknaden.

2.3 Kopplingar till Sverige

Det största läkemedelsföretaget med svensk anknytning i Kina är Astrazeneca. Astrazeneca har varit verksam i Kina sedan år 2006 och haft forskningsverksamhet i Kina sedan år 2011. Företaget valde att förlägga FoU-verksamhet i Kina för att skapa en närmare koppling till den kinesiska marknaden, där försäljningen ökat stadigt de senaste åren. Ett ytterligare skäl var att forskningsverksamheten i Kina drar nytta både av svensk kompetens och av fördelar med att vara baserad i Kina, såsom hög effektivitet och låga kostnader.

Astrazeneca har nyligen meddelat att de kommer att genomföra en stor satsning för att etablera fler av sina läkemedel på den kinesiska marknaden.²⁵ Planer finns på att starta nya forskningscentrum i Shanghai och i staden Wuxi, och företaget överväger att investera i en tillverkningsanläggning för biologiska läkemedel (tillverkning av småmolekylära läkemedel finns redan på plats). Satsningen innebär även ett nytt avtal med företagets kinesiska samarbetspartner, Wuxi Apptec, kring utveckling av biologiska läkemedel. Astrazeneca samarbetar med WuXi AppTec genom att köpa upp nyutvecklade produkter vilka sedan kan användas för fortsatt forskning eller kommersialisering. Företagen samarbetar även inom forskning på flera områden såsom onkologi, behandling av sjukdomar i andningsvägarna, autoimmuna sjukdomar samt hjärt- och kärlsjukdomar. WuXi AppTec har till exempel samarbetat med Astrazeneca i utvecklingen av en ny form av behandling mot lungcancer som i nuläget genomgår förkliniska studier.

Ett exempel på hur Astrazeneca utvecklar nya läkemedel som är särskilt kopplade till hälsofrågor i Asien är utvecklingen av ett läkemedel mot äggstockscancer (*Olaparib*), framtaget av företagets amerikanska forskningsavdelning. Den kinesiska forskningsavdelningen har visat att behandlingen även kan användas för behandling av magcancer, vilket har en större koppling till sjukvården i Kina. Astrazenecas forskningsverksamhet i Kina involverar utveckling av en ny behandling mot hjärncancer, som genomgår fas-3-studier och kan bli det första biologiska läkemedlet som företaget lanserar i Kina. Astrazeneca utvecklar även behandlingar mot kroniska leversjukdomar och luftvägs-sjukdomar i Kina – sjukdomsområden som är särskilt utbredda i Asien. Företaget har forskningssamarbeten med kinesiska forskningsinstitut, vilket inkluderar ett forskningscentrum i Shenzhen som arbetar med behandlingar mot njursjukdomar samt en doktorandutbildning som drivs i samarbete med Pekinguniversitetet.

²⁵ Seirakowiak, E. (2015.12.16), "Stärker verksamheten och storsatsar i Kina", *Life Science Sweden*

Ett exempel på ett kinesiskt läkemedelsföretag som har expanderat sin verksamhet till Sverige är Sinorda Biomedicine. Företaget är baserat i Kina men drivs av individer som arbetat och studerat under många år i Sverige. Sinorda köpte upp det svenska företaget Cormorant Pharma – ett läkemedelsföretag med väl utvecklad kompetens inom utveckling av biologiska läkemedel – när det gick i konkurs. Affärsmodellen bygger på att utveckla nya läkemedel genom det svenska dotterbolaget för att sedan marknadsföra dessa på den kinesiska marknaden. Cormorant Pharma har tidigare utvecklat modifierade T-celler som används för att förbättra immunförsvaret och som redan finns på den kinesiska marknaden. Genom intäkterna från det här läkemedlet kan företaget finansiera forskning för att utveckla nya läkemedel, exempelvis cancerbehandlingar, men även diagnosticering och genmodifiering. Detta har ännu inte blivit en vanlig strategi, men det kan komma att bli vanligare att kinesiska företag samarbetar med företag i Sverige genom att lansera nya läkemedel på den kinesiska marknaden och använda intäkterna till att finansiera forskning i Sverige.

3 Forskning och innovation

3.1 Ledande forskning

Kunskapsnivån inom forskning och utveckling i Kina har höjts avsevärt de senaste åren. Detta illustreras enklast genom det växande antal universitet, forskningsinstitut och företag som ansöker om internationella patent inom medicin. Som exempel listar Tabell 3 några av de aktörer som ansökt om internationella patent för diagnostik och användning av monoklonala antikroppar.

Tabell 3 Lista över USPTO patentansökningar inom mAb av kinesiska organisationer

Organisation	Ansökningar	Patent
Shanghai Cancer Institute	2006	DKK-1 protein för cancerdiagnostik
Xiamen University	2006	Antikroppar som binder vid influensavirus
Shanghai Biomabs Pharmaceuticals	2006	Tillverkning och användning av anti-TNF-alfa antikropp
Shanghai Cancer Institute	2006	Anti-EFGRv3 antikropp
Shanghai Aosaiersi Biotech	2006	Tillverkning och användning av anti-VEGFR antikropp
Chinese Academy of Medical Sciences	2006	Tillverkning och användning av "anti-human trail receptor DR5"
Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise	2006	Monoklonal antikropp mot hepatitis E virus
CP GuoJian	2006	Diagnostisering av melanocytiska lesioner

Källa: Zhang, M. Et al (2015), "Development of Monoclonal Antibodies in China: Overview and Prospects", BioMed Research International

Samtidigt är många av de patentansökningar som inkommit under de senaste åren fortfarande av låg kvalitet. En uppskattning som angetts under Tillväxtanalys intervjuer är att CDFA mottog runt 120 ansökningar för nya biologiska läkemedel förra året. Av dessa är troligtvis en stor andel versioner av existerande läkemedel som inte kommer att hålla måttet för internationell konkurrens eller patent. Det är dessutom möjligt att en del av dessa ansökningar kommer att dras tillbaka eller avslås i och med att hårdare krav för godkännande genomförs.

Ett område där Kina ligger relativt långt fram är forskning inom stamcellsterapi. I Tillväxtanalys intervjuer med enskilda forskare anges stora statliga stöd i kombination med svag tillsyn som en bidragande orsak till framgångarna inom just det här området. Kryphål i regelverken gör att det funnits stora möjligheter att snabbt testa nya behandlingar, och detta element av "trial and error" har bidragit till innovation. Det här tillvägagångssättet påverkar dock bland annat patientsäkerheten och utgör nu en prioriterad fråga för Hälsodepartementet. Projekt som tidigare genomförts med metoder som inte mött vetenskaplig standard har i stor utsträckning avbrutits av myndigheten sedan 2014. Ett annat område där Kina ligger i framkant är behandlingar för sjukdomar som är vanliga i Asien, exempelvis levercancer, lungcancer, magcancer och HPV.

Forskning relaterad till utveckling av biosimilarer drevs till en början i Kina i större utsträckning av företag än universitet eftersom det ligger ett intresse i kommersialisering av kopior av existerande läkemedel. Idag bedriver dock även flera universitet framgångsrika forskningsprojekt relaterade till biosimilarer, exempelvis i städerna Xian och Chengdu.

Vissa universitetsforskare anser att det är svårt att få medel till långsiktiga forskningsprojekt. Till exempel bedriver Jiaotonguniversitetet forskning kring dosering av insulin och av långverkande proteinbaserade läkemedel. Dessa upptäckter har inte gått vidare mot kommersialisering eftersom universitetet inte lyckats hitta finansiering från den privata sektorn.

Ett område där svensk forskningsverksamhet skulle kunna skapa fördelar genom att samarbeta med kinesiska aktörer är inom prövning av nya biologiska läkemedel. Kina har de senaste åren gjort omfattande satsningar på upprättande av gen- och blodbanker som kan användas till detta. Materialet är av ett mycket större omfång än det som finns tillgängligt för svenska forskare.

3.2 Statliga stöd till FoU

I Kinas 12:e femårsplan (2011–15) uppmärksammades bioteknik som en av sju strategiska tillväxtindustrier vilka tilldelades stora statliga stöd under femårsperioden. Detta stöd innefattar bland annat skattelättnader samt direkta bidrag till forskning och investeringar. Forskning med speciellt fokus mot stamceller och investeringar i medicinsk utrustning har fått särskilt stora stöd. En av målsättningarna har varit att etablera innovativa plattformar för utveckling av läkemedel och teknologi med kinesiska patent. Dessa stöd har bidragit väsentligt till den växande aktiviteten bland företag och forskningsinstitut verksamma inom biomedicin i Kina. Samtidigt har Kinas Hälsodepartement utlovat nya stöd på motsvarande 100 miljarder SEK till biotekniksektorn under den 13:e femårsplanen (åren 2016–20).²⁶ Vid sidan av detta bidrar staten med traditionell forskningsfinansiering. I nuläget pågår en reform av systemet för forskningsfinansiering vilket bland annat framhåller att biomedicin kommer att fortsätta att vara ett strategiskt forskningsområde.²⁷

De statliga stöden till biotekniksektorn har varit – och är fortsättningsvis – mycket kostsamma för den kinesiska staten. De hittills stora subventioner som gått till de inhemska företagen leder också till frågetecken kring hur konkurrenskraftig läkemedelsindustrin kommer att vara när de statliga stöden upphör. En studie som publicerats i *Nature* indikerar att de flesta kinesiska företag verksamma inom biomedicinsk forskning får någon form av statligt stöd och att många av företagen är beroende av dessa medel för sin överlevnad.²⁸

Det statliga programmet *Thousand Talents Program* bedöms ha medfört att fler kinesiska forskare lämnat sina tjänster utomlands, framför allt i USA, för en ny karriär i Kina. Övriga märkbara förändringar med syfte att öka kvaliteten inom inhemsk forskning är att en forskare kan ansöka om statliga forskningsstöd även för projekt som drivs av internationella team, något som ökar möjligheterna att samarbeta med utländska forskare. Hälsodepartementet har också signalerat att man i framtiden kommer att särskilja mindre mellan utländska och inhemskt tillverkade läkemedel. Möjligheterna att attrahera forskare från Europa och Nordamerika beskrivs som en avgörande faktor när det gäller att förändra forskningsverksamheten i Kina och bidra till att göra Kina världsledande inom läkemedelsforskning.

Under de senaste åren har Kina satsat stort på etablering av industriparke med inriktning på bioteknik. Ledande exempel är Zhongguancun Life Science Park i Peking, Zhangjiang Hi-Tech Park i Shanghai, Shenzhen Hi-Tech Industrial Development Zone och Tianjin Economic-Technological Development. Liknande distrikt har även vuxit fram i städerna

²⁶ Lan, L. (2015), "Nation seeks strategic industries' development", Chinadaily; Biotechnology Industry Organization (2013), "Biotech A Prominent Focus of China's 12th Five-Year Plan"

²⁷ Se Tillväxtanalys studie (SSF)

²⁸ Frew, S. et al (2008), "Chinese health biotech and the billion-patient market", *Nature Biotechnology* 26

Guangzhou, Wuhan, Chengdu, Wuxi, Taizhou och Suzhou. Genom att dessa kluster ofta är belägna i närheten av ledande universitet och även lockar betydande utländska investeringar har de goda möjligheter att fungera som inkubatorer för nya läkemedelsföretag med inriktning på biologiska läkemedel.

4 Statliga strategier

4.1 Lagstiftning

Under flera år saknades en tydlig lagstiftning för biosimilarer i Kina vilket innebar en betydande osäkerhet för företag och forskningsinstitutioner. I syfte att ändra på detta utfärdade myndigheterna år 2014 ”Technical Guideline for the Research, Development and Evaluation of Biosimilars” vilket var ett första utkast till ett regelverk för utveckling, tillverkning och prövning.²⁹ De nya riktlinjerna trädde i kraft i februari 2015 och det övergripande syftet är att reglera forskning och tillverkning av biosimilarer i Kina samt att bidra till en mer kontrollerad utveckling av läkemedelsindustrin i sin helhet. Målsättningen med riktlinjerna är även att förbättra tillgängligheten till nya läkemedel. Dokumentet består av tre delar som behandlar definitioner, användningsområden, användning av originalmediciner, utvärdering, kliniska studier och andra säkerhetskriterier.³⁰

De nya reglerna specificerade att biosimilarer måste vara baserade på samma (rekombinerade) aminosyrasekvenser som originalläkemedlet och ha samma kvalitet, säkerhet och effekt. För biosimilarer gäller samma ansökan om godkännande som för alla andra nya läkemedel, med undantaget att de tekniska prövningarna ska följa riktlinjerna i lagstiftningen för biosimilarer.³¹ Lagstiftningen är tydlig med att en godkänd biosimilar inte får användas som referensläkemedel. Originalläkemedlet ska vara godkänt inom eller utanför Kina vid tidpunkten för prövning och inom Kina vid tidpunkten för godkännande.

Processen och principerna för godkännande är följande:

Jämförelseprincipen: Läkemedlet ska ha jämförelsevis samma säkerhet, kvalitet och effekt som originalläkemedlet.

Stegvis godkännande: Läkemedlets likhet med originalet måste kunna demonstreras genom en stegvis process. Om läkemedlet uppvisar en tillräckligt stor likhet vid första steget kan ytterligare prövning undvikas.

Metod för insamling av data: Urvalet måste samlas in med en konsekvent metodik.

Likhetsprincipen: Likhet med originalet utvärderas utifrån studier som visar på likhet i fysiska och kemiska egenskaper och bioaktivitet, följt av tester på djur och toxikologiska studier och slutligen kliniska studier.³²

I vissa fall kan extrapolering av godkända indikatorer användas istället för en full prövning. Detta tillämpas i fall där det kan demonstreras att biosimilarens sjukdomsmekanismer eller receptorer fungerar likadant som originalläkemedlets. I dessa fall måste det nya läkemedlet även möta krav på säkerhet och immunogenicitet.

Än så länge tillämpas lagstiftningen enbart på biosimilarer baserade på rekombinant protein men kan komma att utökas till polyetylenglykol-modifierade produkter. Majoriteten av dokumentets definitioner och utvärderingsprocesser är baserade på den europeiska lagstiftningen för biosimilarer, som även legat till grund för motsvarande policydokument i Australien och Sydkorea. Detta är en fördel, särskilt för utländska

²⁹ China Food and Drug Administration (2015)

³⁰ Definitionen är följande: “A recombinant therapeutic protein with the same amino acid sequence as an approved biologic drug and similar in quality, safety and efficacy.”

³¹ Ropes & Gray (2015), “China Announces Final Biosimilars Guideline”

³² Ropes & Gray (2015), “China Announces Final Biosimilars Guideline”

företag, eftersom de redan är bekanta med hur stora delar av lagstiftningen fungerar.³³ Den kinesiska staten hävdar att man satsat på att skapa riktlinjer som ska motsvara eller överstiga de standarder som specificerats för EU, USA och av WHO.

Till skillnad från lagstiftning i Europa och USA, vilken utformades till stor del för att skapa ett tydligt konsument- och patentskydd, har riktlinjerna i Kina till stor del antagits på grund av starka påtryckningar från företag som pekat på vikten av ett tydligt regelverk för utveckling av läkemedelsindustrin. Det amerikanska företaget Biotechnology Industry Organization kommenterade att Kinas nya riktlinjer kräver visst tydliggörande när det gäller IP-rättigheter, originalläkemedel, forskning och utvärdering, immunogenicitet och utbytbarhet. Överlag konstaterades dock att riktlinjerna är i linje med amerikanska och europeiska regelverk.³⁴

Samtidigt innebär den här utvecklingen att de så kallade ”follow on biologics” som funnits på marknaden troligtvis inte kommer att kunna möta de uppskrivade kraven. En tänkbar konsekvens av detta är att ett antal kinesiska företag försvinner från marknaden. Investeringar i utrustning för att tillverka biologiska läkemedel i stor skala, och i enlighet med den nya standarden, beräknas uppgå till motsvarande cirka 1,7 miljarder SEK över en femårsperiod. Endast ett fåtal företag i Kina har idag kapacitet att klara detta. Enligt en uppskattning ligger Kinas totala produktionskapacitet av biologiska läkemedel på mindre än 30,000 liter. Detta kan jämföras med Sydkoreas kapacitet på 500,000 liter.³⁵

Kinesiska patent på farmakologiska produkter gäller under 10 år för design- och användningspatent och under 20 år för nya uppfinningar.³⁶ Det här betyder att de första patent för inhemska läkemedel som söktes på 1990-talet redan har, eller snart kommer att gå ut. Eftersom marknaden varit oreglerad under en lång tid finns fortfarande problem med patentskydd, men de intervjuer som Tillväxtanalys haft med företag inom branschen indikerar att situationen långsamt förbättras genom att tillsynsmyndigheterna nu tar sin uppgift på större allvar.

4.2 Stort behov av förenklade godkännande processer

Det finns överlag ett mycket stort behov av att reformera processerna för ansökan, prövning och godkännande av nya läkemedel i Kina. I dagsläget är detta en process som är långsammare än i till exempel Sydkorea, Japan, USA och Europa. Det finns även ett behov av att höja kompetensnivån hos tillsynsmyndigheter, särskilt i samband med utvärdering av läkemedels säkerhet. De senaste åren har myndigheten med ansvar för tillsyn av läkemedelssektorn (CFDA) haft stora problem med brist på kompetens och korruption. Kinesiska företag som Tillväxtanalys talat med uppger att nästan vilken typ av läkemedel som helst har kunnat bli godkända utan att myndigheten samlat in relevant data eller utvärderat viktiga aspekter som patientsäkerhet. År 2007 nådde problemet kulmen, då chefen för CFDA (mellan 1998 och 2005) avrättades på grund av allvarliga korruptions-

³³ Zou, C. (2014), “China issues long-awaited biosimilars guidelines draft, could become top market”, *Bioworld*; Brennan, Z. (2014), “China’s draft biosimilar guide mirrors EU, US in more general ways”, *BioPharma*

³⁴ Lane, E. (2015), “Big Pharma bodies ask China FDA to review comparability in biosimilar approval guidelines”, *FiercePharmaAsia*

³⁵ Reuters (2015), “Change of Biosimilars in China”

³⁶ På engelska benämnt som: (i) utility model patents/design patents, (ii) invention patents.

brott. Den främsta anledningen var att han ansvarat för godkännandet av en form av antibiotika vars användning resulterade i tio dödsfall.³⁷

Läkemedelsindustrin i Kina påverkas fortfarande av att under många år ha verkat under bristfällig tillsyn. Till exempel hävdar representanter för kinesiska företag att många tjänstemän saknar kompetens att implementera den nya lagstiftningen och att flera företag tillverkar produkter av låg kvalitet. Just nu arbetar Kina med att reformera tillsynsprocessen för prövning av nya läkemedel och samtidigt höja nivån på CFDA:s verksamhet. Denna reformprocess leds av State Council då CFDA bedöms ha så stora problem att de inte har kapacitet att leda reformarbetet.

Närliggande problem som också ska hanteras är att ändra patentsystemet så att patentintrång blir straffbart (tidigare har konsekvensen enbart varit kompensation) och forskare ska kunna tilldelas patenträttigheter (inte bara tillverkaren av läkemedel vilket fram tills nu varit fallet). En tidigare regel som satte en maxgräns för att immateriella tillgångar bara fick utgöra 70 procent av registrerat kapital har avskaffats. Reformen genomförs även för att snabbare kunna godkänna läkemedel som redan är väletablerade och visat sig ha god effekt på andra marknader. Detta skulle kunna göra stor skillnad för de patienter som väntar på behandling i Kina idag. Förhoppningen är att dessa förändringar sammantaget även kommer att bidra till en mer innovationsvänlig miljö.

Processen för att godkänna nya biologiska läkemedel i Kina tar idag mellan sex till åtta år.³⁸ Eftersom biosimilarer ska genomgå samma process som originalläkemedel, fast enligt egna tekniska kriterier, är det fortfarande oklart hur lång tidsperioden för godkännande kommer att bli. Idag kan det ta upp till sex månader att över huvud taget få ett svar efter att ha skickat in en ny ansökan och tre dagar att inspektera testanläggningen. Ett problem är att de riktlinjer, som på pappret är tydliga, i praktiken är svåra att tillämpa. Grundproblemet ligger i att bestämma hur ”lik” en biosimilar ska vara originalet. Kinesiska myndigheter arbetar fortfarande med standardisera genomförandeprocesser för regelverket, vilket bidrar till långa handläggningstider. Statens målsättning är att tidsperioden för godkännande ska kortas ned och man har ett system för ”fast track” av vissa prioriterade läkemedel. Det krävs dock förtydligande av vilka läkemedel som kan ansöka om en snabbare ansökningsprocess. Därutöver betonas vikten av förbättrad tillsyn av läkemedel efter att de blivit tillgängliga på marknaden.

Viss förbättring har observerats det senaste året. Till exempel har projekt som helt saknar data avvisats vilket inte alltid har varit fallet tidigare (CFDA sägs tidigare ha godkänt vissa projekt utan att ens ha begärt data). Idag förbjuds företag som avslöjas ha ansökt om oseriösa projekt att bedriva forskningsverksamhet de följande tre åren, vilket bidrar till att höja nivån på FoU inom branschen. Samtidigt händer det fortfarande att oseriösa projekt godkänns. Jiaotong Universitetet, som bedriver forskning inom diabetesdosering, beskriver att ett projekt tilldelades en organisation i Peking som inte hade någon forskningsverksamhet eller erfarenhet inom området. Skälet misstänks vara personliga kopplingar mellan den statliga finansören och projektledaren.

³⁷ Chinadaily (2007.07.10), “Former SFDA chief executed for corruption”

³⁸ Ropes & Gray (2015), “China Announces Final Biosimilars Guideline”

4.3 Prissättning

I Kina har det tidigare funnits pristak på läkemedel i syfte att förbättra tillgängligheten till mediciner med höga priser. Detta pristak har, mellan år 2014 och 2015, stegvis avskaffats av Nationella utvecklings- och reformkommissionen (NDRC). Det råder dock inte fri prissättning på läkemedel då myndigheterna fortfarande har stort inflytande på prisnivåerna. För det första utformas ersättningsnivåerna genom sjukförsäkringen av en myndighet under Hälsodepartementet. Denna myndighet är även ansvarig för att se till att prissättningen av läkemedel som inkluderas på listan befinner sig på en ”rimlig nivå”. För det andra sätts priserna för patenterade läkemedel inte enbart av marknaden utan påverkas även av prisförhandlingar mellan företag och myndigheter. Även prisnivåerna för vaccin, blodprodukter och preventivmedel påverkas av den här typen av förhandlingar. Nationella utvecklings- och reformkommissionen har även inflytande över den process där sjukhus och apotek köper läkemedel vilket sammantaget betyder att endast ett fåtal läkemedel faktiskt är prissatta ur ett marknadsperspektiv.

Listan över vilka läkemedel som täcks av sjukförsäkringen spelar en betydande roll enligt flera av de företag Tillväxtanalys har intervjuat. Eftersom listan ges ut en gång om året kan de företag som missar förhandlingen drabbas hårt. Enligt andra tillverkare spelar sjukförsäkringssystemet en mindre roll för biosimilarer eftersom dessa läkemedel, åtminstone till att börja med, är så dyra att majoriteten av befolkningen inte har råd att köpa dem även om de kan få ersättning för en del av kostnaden. För kemiska läkemedel och andra produkter med lägre kostnad är det å andra sidan av yttersta vikt att vara med på listan.

5 Diskussion

Det är tydligt att läkemedelsföretagen i Kina väsentligt har höjt kunskapsnivån och blivit mer konkurrenskraftiga de senaste åren. De större inhemska företagen har på ett strategiskt sätt utnyttjat utvecklingspotentialen för biosimilarer men satsar även på att utveckla egna patent. Det framgår tydligt att de kinesiska företagen utvecklar biologiska läkemedel både för den inhemska och globala marknaden. När den nya generationen läkemedel som produceras i Kina möter internationell standard beträffande kvalitet och säkerhet ökar de kinesiska företagens konkurrenskraft väsentligt, inte minst genom de mycket låga produktionskostnaderna. Kinesiska företag är mycket medvetna om att de konkurrerar på en global marknad och med företag som idag har en mycket större tillverkningskapacitet för biologiska läkemedel, till exempel sydkoreanska företag som Samsung.

Om biosimilarer inom en nära framtid i större utsträckning inkluderas på listan över läkemedel som täcks av den statliga sjukförsäkringen kan användningen komma att öka i en snabbare takt. Dessa läkemedel kommer fortsätta att säljas på en prisnivå högt över läkemedel tillverkade av små molekyler, men ersättning genom sjukförsäkringen innebär en omfattande kostnadsreducering för kinesiska patienter. Prisnivån på kinesiska biosimilarer är dessutom ofta runt 40 procent lägre än snarlika utländska importerade läkemedel. Redan idag har flera kinesiska företag en fördel genom låg kostnad för sofistikerad forskningsverksamhet och tillverkningsanläggningar, vilket används för att sälja forsknings- och tillverkningstjänster till utländska företag. Detta är en trend som troligtvis kommer att öka de kommande åren.

Vissa observatörer anser även att Kina har en fördel i tillverkningen av läkemedel baserade på små molekyler, eftersom dessa är mindre kunskapsintensiva och mer känsliga för kostnadsfördelar baserade på storskalig drift och billig arbetskraft. Samtidigt råder det delade uppfattningar kring i vilken utsträckning kostnadsfördelar verkligen kan leda till konkurrensfördelar på den internationella marknaden. En forskare inom branschen poängterar att läkemedel är en produkt som är svår att flytta mellan marknader och förknippad med komplicerade administrativa processer. För att expandera till nya marknader krävs att läkemedlet passerar ytterligare en process för godkännande, vilket ofta anses som allt för tidskrävande. Därför är möjligheten att etablera sig på den europeiska marknaden också beroende av EMA:s attityd gentemot kinesiska produkter. Det är till exempel inte troligt att billiga kinesiska läkemedel kommer att godkännas om de har sämre effekt än originalet. Det är inte heller särskilt troligt att läkemedel som har samma effekt kommer att bli särskilt framgångsrika om de konkurrerar med väletablerade europeiska eller amerikanska företag som har stora fördelar i fråga om marknadsföring. Ett exempel är en biosimilar som används i behandling mot lungcancer, utvecklad i Kina. Trots att det har fått patent i Kina och har nästan samma effekt som originalet har läkemedlet haft mycket begränsat genomslag. Det kan i sådana fall vara mer troligt att läkemedlet får genomslag om det köps upp av en utländsk konkurrent och sedan marknadsförs i Europa.

Många investerare i Kina är dessutom kortsiktiga och inte intresserade av att ge stöd åt projekt som kan generera vinster först efter fem år eller mer. Det kan krävas flera år innan kinesiska företag har den erfarenhet och kunskap som krävs för storskalig tillverkning av nya produkter och att på allvar konkurrera på utvecklade marknader utanför Kina. I stället är det mer troligt kinesiska företag expanderar i länder som genomgår snabb ekonomisk utveckling eller står inför en ökande efterfrågan (t.ex. Brasilien, Mexiko, Indien, och länder i Östeuropa).

Det finns flera fördelar för kinesiska företag att samarbeta med svenska företag och forskare. I Sverige finns avancerad kunskap och lång erfarenhet av att bedriva forskning och företag inom läkemedelssektorn. Kinesiska företagare uppger att det är lätt att hitta seriösa forskare, konsulter och juridiska experter som underlättar verksamheten i Sverige. Det här är områden som är särskilt svaga inom läkemedelssektorn i Kina och där svensk expertis skulle kunna bidra till att överbrygga glappet mellan forskningsverksamhet och kommersialisering. Ett flertal svenska företag och forskningsinstitut bedriver ledande forskning relaterad till antikroppar och behandlingar mot cancer. Astrazeneca har till exempel utvecklat en av världens mest framgångsrika behandlingar mot lungcancer, vilket är en högt prioriterad hälsofråga i Kina. Den specifika typ av kunskap som finns i Sverige är av stort intresse för kinesiska företag, inklusive investerare som söker efter projekt för riskkapital. Det finns goda möjligheter att utveckla produkter i Sverige för export till marknaden i Kina.

För svenska företag är bilden annorlunda och hos dem upplevs den kinesiska marknaden för läkemedel som mycket svårhanterlig och kostsam. Där råder bland annat stora problem med administrativa och juridiska processer. Framför allt från de mindre svenska aktörerna lyfts frågan allt oftare om behovet av att samla små läkemedelsföretag i kluster för att på så vis kunna samverka kring gemensamma frågeställningar. Mer stöd efterfrågas för att små aktörer ska kunna hantera Kinas komplicerade system och etablera sig på den snabbt växande marknaden.

6 Intervjuer

- 2015-11-17 Dr Hu Pingsheng, Sinorda Biomedicine
- 2015-11-17 Mr. Jason Li, Genor Biopharma
- 2015-11-17 Professor Jin Tuo, Jiaotong University, School of Medicine
- 2015-11-18 Dr. Steve Yang, WuXi Applications Company
- 2015-11-23 China National Centre for Biotechnology Development (MoST)
- 2015-12-14 Dr. Cheng ZiQiang, Vice President and Senior Manager of Governmental Affairs of Astra Zeneca

Konsultation med Luni Chen (Karolinska Institutet) och Krister Martin (f.d. Astra Zeneca)

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.