

PM

2015:09

# Potential och utmaningar för samordning av **kliniska studier**

## Lärdomar från England, USA och Danmark

**Goda nationella förutsättningar** för kliniska studier gynnar både folkhälsa och ekonomisk tillväxt. Här studerar Tillväxtanalys hur England, USA och Danmark arbetar med nya organisationsformer och ledningsstrukturer för kliniska studier – och vad Sverige kan lära av dem.



Dnr: 2014/274

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](mailto:info@tillvaxtanalys.se)  
[www.tillvaxtanalys.se](http://www.tillvaxtanalys.se)

För ytterligare information kontakta: Andreas Muranyi Scheutz  
Telefon: 010 447 44 94  
E-post: [andreas.muranyi-scheutz@tillvaxtanalys.se](mailto:andreas.muranyi-scheutz@tillvaxtanalys.se)

## Förord

Goda nationella förutsättningar för kliniska studier gynnar både folkhälsa och ekonomisk tillväxt. Men som flera utredningar visat går vägen från forskning till patient många gånger långsamt och kantas dessutom av ineffektiva organisatoriska strukturer. Tillväxtanalys har därför i samarbete med Vetenskapsrådet genomfört en internationell omvärldsanalys med fokus på strukturell organisation och ledningsstrukturer för kliniska studier (inklusive forskning och prövningar). En detaljerad studie har genomförts av relevanta organisationer i England, Danmark och USA.

Syftet har varit att stödja Vetenskapsrådets arbete att starta en verksamhet för nationell samordning av kliniska studier. Rapporten beskriver och analyserar de problem och utmaningar som de olika länderna erfarit med att förbättra förutsättningarna för att skapa ett gott klimat för att genomföra kliniska prövningar. Analysen utmynnar i lärdomar och ett antal rekommendationer för det fortsatta operativa arbetet med att bygga upp den nationella samordningsfunktionen – de viktigaste observationerna och slutsatserna sammanfattas i kapitel 1 medan de specifika fallstudierna analyseras var för sig i resterande avsnitt.

Rapporten har skrivits av Henrik Mattsson på Sweco Strategy AB med stöd av Anna Ledin, Tillväxtanalys. Kapitlet om Danmark har skrivits av Helene Norberg på Sweco Strategy med stöd av Paula Zeilon på Life Science Foresight Institute. Martin Wikström och Andreas Muranyi Scheutz, båda Tillväxtanalys, har varit projektledare.

Stockholm, april 2015

Enrico Deiacio  
Avdelningschef, Innovation och globala mötesplatser  
Tillväxtanalys



## Innehåll

<b>Sammanfattning .....</b>	<b>7</b>
<b>Summary .....</b>	<b>10</b>
<b>1 Sammanfattning av lärdomar från nationell samordning av kliniska prövningar i England, USA och Danmark .....</b>	<b>13</b>
1.1 Likheter och skillnader i utmaningar och drivkrafter .....	14
1.2 Varför samordna? .....	16
1.3 Strategier för att förkorta handläggningstider .....	19
1.4 Strategier för att tidigarelägga starttider .....	22
1.5 Strategier för att korta momenttider .....	23
1.6 Strategier för att generera bättre beslutsunderlag .....	24
1.7 Strategier för att generera bättre ingångsvärden .....	25
1.8 Strategier för att generera bättre utgångsvärden .....	25
1.9 Slutsatser och rekommendationer .....	26
<b>2 England .....</b>	<b>28</b>
2.1 Utmaningar och drivkrafter .....	29
2.2 Huvudsakliga strategier .....	31
2.3 De studerade organisationernas sammanhang .....	32
2.4 The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency .....	33
2.4.1 Huvudman och ledning .....	34
2.4.2 Dimensionering och finansiering .....	35
2.4.3 För studien särskilt relevant verksamhet .....	35
2.4.4 Samverkan .....	36
2.4.5 Resultat, framgångsfaktorer och utmaningar .....	36
2.5 Health Research Authority .....	37
2.5.1 Huvudman och ledning .....	37
2.5.2 Finansiering .....	38
2.5.3 Dimensionering .....	38
2.5.4 Verksamhet i översikt .....	39
2.5.5 Regleringseffektivisering och ökat offentligt deltagande .....	39
2.5.6 Arbetssätt för att stödja transparens och spridning av forskningsresultat .....	39
2.5.7 Arbetssätt för förbättring av reglering .....	40
2.5.8 Resultat och utmaningar .....	41
2.6 National Institute for Health Research .....	43
2.6.1 Ledning och ledningsstruktur .....	43
2.6.2 Finansiering och dimensionering .....	45
2.6.3 Verksamhet .....	45
2.6.4 Resultat och utmaningar .....	48
2.7 Samverkan och patientmedverkan .....	51
2.7.1 HRAs Collaboration and Development Steering Group .....	52
2.7.2 HRA:s och NIHR:s patientmedverkansfrämjande .....	52
2.7.3 Clinical Research Networks .....	52
2.8 IT-strukturer .....	53
2.8.1 Integrated Research Application System (IRAS) .....	53
2.8.2 Clinical Practice Research Datalink (CPRD) .....	54
2.8.3 NIHR Systems .....	55
2.9 Det engelska fallets kärna .....	55
<b>3 USA .....</b>	<b>56</b>
3.1 Utmaningar och drivkrafter .....	57
3.2 Huvudsakliga strategier .....	60
3.3 De studerade organisationernas sammanhang .....	62
3.4 U.S. Department of Health and Human Services .....	63
3.5 The Food and Drug Administration .....	64
3.5.1 Critical Path Initiative .....	64
3.5.2 Accelerated Approval och Adaptive Design .....	66
3.5.3 Regulatory Science Initiative .....	67
3.5.4 Reagan-Udall Foundation .....	70
3.5.5 Centers of Excellence in Regulatory Science and Innovation .....	70

3.6	National Institutes of Health .....	71
3.6.1	National Cancer Institute, ett exempel .....	71
3.6.2	Clinical Center.....	72
3.6.3	National Centre for Advancing Translational Sciences .....	74
3.7	Samverkan och patientmedverkan .....	75
3.8	Mini-Sentinel program .....	76
3.9	Huvudsakliga lärdomar från USA .....	77
<b>4</b>	<b>Danmark .....</b>	<b>78</b>
4.1	Hälso- och sjukvårdens struktur .....	78
4.2	Synen på kliniska prövningar i Danmark .....	79
4.3	Initiativ för att stärka kliniska prövningar.....	81
4.4	Organisationer för kliniska prövningar .....	85
4.4.1	Överblick över organisationer för kliniska prövningar.....	85
4.4.2	En Indgang.....	87
4.4.3	Patientmedverkan och -inflytande i kliniska studier.....	92
4.5	Lärdomar för Sverige från Danmark .....	94
4.6	Tack till intervjuade personer .....	95

## Sammanfattning

Rapporten fångar upp erfarenheter och lärdomar från England, USA och Danmark med avseende på styrning, samordning och förbättring av nationella förutsättningar för kliniska prövningar. Arbetet har tagit sin utgångspunkt dels i den statliga utredningen ”Starka Tillammans” (SOU 2013:87), dels i de landrapporter och analyser som Tillväxtanalys tidigare publicerat på samma, eller relaterade, tema.<sup>1</sup> De slutsatser och rekommendationer som presenteras nedan riktar sig främst till arbetet med att bygga upp en svensk nationell samordningsfunktion för kliniska studier i Göteborg.

### *Fyra båtar i samma storm – samma problem, olika förutsättningar*

Överlag ingår Sverige och fallstudieländerna i samma gemenskap. Alla är länder som traditionellt har starka positioner inom livsvetenskaperna i allmänhet och inom kliniska studier i synnerhet. Baksidan av den traditionella styrkan är att omvandlingstrycket har varit svagt – höga vinstmarginaler och gles konkurrens har över tid resulterat i en relativt låg kostnadsmedvetenhet och svag processinnovation. Det senaste årtiondet i synnerhet har förutsättningarna förändrats. Kostnaderna för att ta fram nya läkemedel och behandlingar har ökat kraftigt. Sannolikheten att lyckas ta fram en framgångsrik produkt har minskat. Den globala konkurrensen har hårdnat. De offentliga finansieringssystemen, som utgör grundbulten för såväl grundforskningen som för de viktiga prövningsmiljöerna och avsättningsmarknaderna i vårdsektorn, dras med stora nedskärningskrav i spåren av den största finanskrisen sedan 1930-talet. Samma ekonomiska kris har även slagit mot näringslivet och lett till att riskkapitalet sökt sig till tryggare sektorer med kortare tid till marknad för nya produkter. Denna flerfrontspress som nu drabbar life science-sektorn kan komma att få allvarliga konsekvenser för såväl folkhälsa, till följd av att industrin nyligen helt övergett vissa sjukdomsområden, som för ekonomisk tillväxt i life science-sektorn och relaterade industrier.

De internationella lärdomarna pekar ut två gemensamma drivkrafter och två övergripande utmaningar. Goda nationella förutsättningar för kliniska prövningar gynnar både (i) folkhälsa och (ii) ekonomisk tillväxt. Detta sker framförallt genom att fler och bättre behandlingar och innovativa produkter snabbare når patienter och tillgodoser medicinska behov – inte bara i det nationella sammanhanget utan även på globala avsättningsmarknader. I dagsläget tar dock vägen från forskarens skrivbord till patientens sjukhussäng (a) för lång tid och (b) risken för misslyckanden längs vägen är för stor. Brister i effektivitet och träffsäkerhet, kombinerat med ökande utvecklingstider och risker för utvecklingsmisslyckanden, leder till att mycket höga kostnader överförs på vårdmarknaden och att vårdsystemets förmåga att bota svåra sjukdomar eventuellt inte hänger med i utvecklingen av de växande vårdbehov och vårdkostnader som följer av att en allt större och växande andel av många länders befolkning nu är äldre och lever längre än tidigare. Detta är de allmänna riktningar som genomsyrar samtliga studieländer och även den svenska situationen. Men varje lands lösningar tar sin utgångspunkt i specifika nationella förutsättningar.

<sup>1</sup> Kliniska prövningar – policyinitiativ och trender. Tillväxtanalys, Svar Direkt 2014:01, tillgänglig på: <http://www.tillvaxtanalys.se/sv/publikationer/svar-direkt/svar-direkt/2014-01-31-kliniska-provningar---policyinitiativ-och-trender.html>. Vad händer inom Life Sciences internationellt? - Nuläge och trender i utvalda länder. Tillväxtanalys, Svar direkt 2012:05 tillgänglig på: <http://www.tillvaxtanalys.se/sv/publikationer/svar-direkt/svar-direkt/2012-10-23-vad-hander-inom-life-sciences-internationellt---nulage-och-trender-i-utvalda-lander.html>

### *England – top-down-styrning och nya myndigheter*

Det engelska fallet präglas av en tydlig top-down-approach. Parlamentet har i ett omfattande utredningsarbete identifierat ett antal problem och därefter formulerat en tydligt nationell strategi. Denna strategi har i sin tur fått stort genomslag på myndighetsnivå och genomsyrar såväl språkbruk som reella förändringar i styrningsstrukturen. Situationen är alltså redan från början sammanhållen och koordinerad. Dock visar den engelska erfarenheten att det trots detta finns ett stort behov av löpande samordning. Orsaken är att det redan finns ett omfattande system på plats – och att systemets aktörer inte i normalfallet förstår varför man hamnat i den situation man nu är i, eller hur man bäst ska ta sig ur den. Det finns därför en naturlig tröghet i implementeringen av den nationella strategin.

Den huvudsakliga lärdomen för svensk del är tudelad: dels är det engelska fallet, som ligger många år före Sverige i sitt nationella samordningsarbete, fyllt av exempel på hur det offentliga konkret kan arbeta med olika aspekter av förbättringsarbete, dels illustrerar fallet tydligt att framgångsrik samordning bygger på ett löpande och tålmodigt arbete inom ramen för varaktiga plattformar, dvs. offentliga organisationer som har ett långsiktigt uppdrag att förbättra ekosystemet för klinisk forskning i England.

### *Danmark – bottom-up-lösningar inspirerade av England*

Liksom i övriga länder har kliniska provningar minskat i Danmark. Den medicinska forskningen är det enskilt största forskningsområdet i Danmark och de forskningsstrategiska perspektiven och deras betydelse för hälso- och sjukvården, för medborgarna och för förutsättningarna för innovation och tillväxt betonas i den politiska retoriken. En mängd initiativ har tagits för att vända utvecklingen. Det uttrycks en stark tilltro till att det med lämpliga insatser går att göra Danmark mer attraktivt för kliniska provningar, trots ett högre kostnadsläge än vissa av konkurrentländerna. Det betonas att strukturella insatser kan göra kliniska provningar mer effektiva, och därmed göra Danmark till ett mer attraktivt land för dessa studier. Det framhävs också att det är i skärningspunkten mellan läkemedelsbolagens och sjukhusens forskning som de stora utvecklingsmöjligheterna finns, både för landets tillväxt, näringslivsutvecklingen, hälso- och sjukvården och patienterna.

De danska åtgärderna är i detta inspirerade av Englands strategi – men till följd av framförallt storleksskillnaderna mellan de två länderna har danskarna känt sig tvungna att vända på strategiarbetets riktning. Danmark är uppdelat i fem sjukvårdsregioner och den nationella samordningen består av fem regionala koordinatörer som fungerar som en ingång för forskare och industri. Koordinatorerna samverkar så att forskare och representanter från industrin bara behöver kontakta en av dem, för att få tillgång till patientunderlag och kontakter med relevanta forskare och kliniker i hela Danmark. Koordinatorerna samarbetar även så att ansökningar om kliniska provningar når hela landet om man kontaktar en av dem – och man erbjuder stödjande tjänster till både forskare och industri. Det man i England åstadkommit med hjälp av ett reformerat myndighetsparaply har man alltså i Danmark uppnått med start i den lokala nivån.

### *USA – på jakt efter framtidens kliniska provningar*

Det enskilt starkaste intrycket av den amerikanska erfarenheten är att man angriper, eller i alla fall har en ambition att angripa, problemen på en, jämfört med England och Danmark, avsevärt mer grundläggande nivå. På den högsta styrningsnivån finns en tydlig oro för att kombinationen av att vara världens dyraste land för kliniska provningar och att ha världens mest överutnyttjade vårdssystem skapar en ohållbar situation. Synen är att det inte räcker att



i detta sammanhang snabba på handläggning av ansökningsförfaranden eller dylikt. För att klara sig ur kostnadskrisen måste hela processen tänkas om.

För svensk del blir USA ett verktyg för att se in i framtiden – dels längs den möjliga utvecklingsvägen att vi i Sverige hamnar i samma trängda kostnadsläge, dels i bemärkelsen att det som händer i USA de närmaste åren kommer att avgöra vilka ramar svenska verksamheter har att anpassa sig till om de vill ha fortsatt tillgång till världens största marknad. Medan vi har mycket att lära av England i termer av hur samordningsmyndigheter rent praktiskt kan byggas på kort sikt, har vi mycket att lära av USA i termer av de samordningsutmaningar som sådana myndigheter kommer att behöva hantera på längre sikt.

## Summary

This report captures lessons from England, USA and Denmark, with regards to governance, coordination and improvement of national conditions for clinical trials. The text takes a point of departure in “Starka Tillsammans” (SOU 2013:87), on the one hand, and in country reports on the same theme previously published by the Swedish Agency for Growth Policy Analysis, on the other.<sup>2</sup> The following conclusions and recommendations are aimed mainly at the building of a national coordination function for clinical studies in Gothenburg.

### *Four different national contexts facing the same basic challenges*

Overall, Sweden and the countries studied in this report have a lot in common. All share a traditionally strong position within the life sciences in general, and for clinical studies in particular. On the flip side of this coin, all countries have also been characterised by weak transformation pressure – high profit margins and weak competition have over time resulted in a lack of cost awareness and process innovation. Due to several recent changes, particularly in the last decade, the pressure is now mounting. The costs involved in developing new drugs and treatments have risen sharply. The probability of success in developing new products has decreased. Global competition is getting stronger. The main driver of basic research – the public research funding system – as well as the public health care sector, which constitutes an important test environment and market for new drugs and treatments, now face severe resource cuts in the wake of the deepest and longest financial crisis since the 1930s'. The private sector has also been hit hard by the financial crisis and venture capital has partly abandoned the life sciences for safer industries with shorter product development times. In short, the life science sector is under pressure from all directions, which may result in severe negative impact to public health (as industry abandons entire treatment areas) and economic growth.

The international lessons captured in this report point out two common drivers and two general challenges. Good national conditions for clinical trials benefit both: (i) public health, and (ii) economic growth. The main mechanism is that more and better treatments reach patients quicker and meet healthcare needs faster – not just nationally, but in international markets as well. At the present time, however, the road from desktop to bedside is: (a) too long and (ii) too risky. A lack in efficiency and precision, combined with increasing development times and development failure risk, lead to unsustainably high costs being transferred onto the healthcare system. Also, it may hinder the healthcare system's capacity and capabilities from keeping up with the growing demand for healthcare created by changing demographics. In short, these are the common challenges that all countries included in the study are facing, but each national response is formed by specific national conditions.

<sup>2</sup> Kliniska provningar – policyinitiativ och trender. Tillväxtanalys, Svar Direkt 2014:01, tillgänglig på: <http://www.tillvaxtanalys.se/sv/publikationer/svar-direkt/svar-direkt/2014-01-31-kliniska-provningar---policyinitiativ-och-trender.html>. Vad händer inom Life Sciences internationellt? - Nuläge och trender i utvalda länder. Tillväxtanalys, Svar direkt 2012:05 tillgänglig på: <http://www.tillvaxtanalys.se/sv/publikationer/svar-direkt/svar-direkt/2012-10-23-vad-hander-inom-life-sciences-internationellt---nulage-och-trender-i-utvalda-lander.html>

### *England – top-down-governance and new government agencies*

The English case is marked by a clear top down approach to meeting the abovementioned challenges. A comprehensive analysis ordered by Parliament resulted in the formulation of a national strategy. This strategy, in turn, has been implemented in the form of new government agencies and changes to the governance structure for clinical trials in England. There is consequently a high degree of formal coordination in the design of the national landscape. The English case, however, shows that there is also a need for continuous day to day coordination in the implementation of the national strategy. The reason for this is that there is already a comprehensive system in place, at the start of implementation – and that the actors in this system generally do not have a full picture of why the situation has changed and what needs to be done in order to adapt. In this sense, there is an inherent inertia in the implementation of the national strategy.

The main lesson for the Swedish situation is twofold: on the one hand, the English case, which is years ahead of Sweden in terms of national coordination, is rich in examples of how the public sector in practical terms can play a role in improving the situation for clinical trials; on the other hand, the English case stresses how important continuous efforts and lasting public platforms (i.e. public bodies with explicit and long term mandates to improve the national eco system for clinical trials) are to successful implementation of coordination strategies.

### *Denmark – bottom-up-solutions inspired by England*

Medical research is the single largest research area in Denmark and clinical trials is often described as central, in Danish political discourse, to Danish healthcare, public health, and for innovation and economic growth. Like England and the US, Denmark has also seen a decrease in the number of clinical trials. Initiatives have been put in place to turn this development around. Efforts take a main point of departure in the notion that Denmark could very well be made into a more attractive location for clinical trials despite its relative cost disadvantages, but that policies need to be targeted at specific areas for this to succeed. In particular, the intersection between public and private research is identified as an area of large potential for future development and growth.

Danish policy is largely inspired by the English approach – but, due to the Danish system being significantly smaller in scale, the Danish strategy is to address the problems with a bottom up, rather than a top down, approach. Denmark is divided into five healthcare regions and the national coordination structure is simply made up of five regional coordinators that serve as access points for researchers and industrial actors. In practice, said coordinators collaborate to ensure that they form a national network of patients, researchers and clinics that can be accessed through one single point of contact at the regional level. The network also handles applications for clinical trials and various supporting services to researchers and industry. In many ways, this network of regional coordinators achieves the same national coordination structure that the central reforms have achieved in England, but with a point of departure in the local level.

### *USA – searching for the future of clinical trials*

The US case represents a broad variety of strategies – but one thing sticks out in particular: the focus on making fundamental changes to the logic of clinical trials as we know it. At the highest levels of US governance there is a clear worry that the system is unsustainable in its present form. This seems a reasonable concern given that the US has both the highest

average cost for clinical trials, and the highest per capita consumption of healthcare, in the world. The US view is that faster administration and more efficient regulation of clinical trials, which is the focus in England and Denmark, is not enough to solve the problem. Instead, in this view, the overall process for clinical trials needs to be redesigned.

From a Swedish perspective, the US case offers a glimpse into the future – in part with regards to the possible scenario that Sweden may soon end up in the same cost dilemma that the US is currently facing, in part in the sense that the US development is likely to continue to dictate how things are done in Sweden, since it will likely continue to be the dominant market and research arena for this industry. While we have a lot to learn from England in terms of how coordinating bodies can be built and operated in the short term, we have much to learn from the US in terms of the challenges that such bodies will face in the longer term.

## 1 Sammanfattning av lärdomar från nationell samordning av kliniska prövningar i England, USA och Danmark

Rapporten presenterar tre fallstudier med syftet att samla internationella lärdomar inför byggandet av en nationell samordningsfunktion för kliniska prövningar i Göteborg. De tre länder som studerats är England, USA och Danmark. Dessa har valts ut av fem länder som Tillväxtanalys tidigare studerade med fokus på utmaningar och strategier för life science i allmänhet och kliniska studier i synnerhet.<sup>3</sup> Samtliga fallstudier är relevanta för den svenska samordningsfunktionen, men på olika sätt.

I England har man under en längre tid arbetat med att reformera styrningsstrukturen för kliniska studier. De engelska reformerna har utmynnat i en formell nationell struktur och tydlig top-down-styrning. I Danmark genomförs sedan några år tillbaka ett arbete som är starkt inspirerat av det engelska fallet, men som, till följd av Danmarks bedömningar av landets specifika förutsättningar, antar en avsevärt mer informell form, med tydliga inslag av bottom-up-styrning. Sammantaget täcker alltså fallstudierna från England och Danmark väl in ett brett spektrum av hur nationell samordning kan hanteras – från formella strukturer till mer informella arbetssätt, från strategier som tar sin utgångspunkt i en övergripande nationell styrningsinfrastruktur till strategier som tar sin utgångspunkt i den lokala nivån. I USA står man inför liknande utmaningar som i de europeiska länderna, men till följd av landets unika styrningsramverk och industriella position tar sig strategierna andra former än i England och Danmark. I USA ges exempel på ett mer omfattande och öppet arbete med att i grunden förändra hela värdekedjan och de processer som tar en ny behandling från forskarens skrivbord till patientens sjukhussäng.

Samtidigt som de tre studerade länderna funnit sina egna lösningar är det också tydligt att man står inför i princip samma utmaningar oavsett land. Life science, och inte minst läkemedelsindustrin, är starkt globaliserad – inte bara i termer av värdekedjornas och de största företagens geografiska utbredning, utan även i termer av reglering och standarder för säkerhet och kvalitet. En relevant jämförelse från policysynpunkt är flygindustrin. Det råder starka internationella beroendeförhållanden bland industrins aktörer på såväl marknadssidan, som tillverkningsidan och regleringssidan. Ingen nationell styrningsaktör kan bortse från det globala landskapet utan måste i hög grad förstå hur den nationella situationen bäst kan anpassas och positioneras.

Den analys av fallstudierna som presenteras i detta kapitel tar sin utgångspunkt i utredningen ”Starka Tillsammans”<sup>4</sup>. Utredningens uppdrag var att föreslå ett system för nationell samordning, rådgivning och stöd till den kliniska forskningens aktörer – detta med bakgrund i att utvecklingen av läkemedel, medicintekniska produkter och behandlingsmetoder länge varit viktig för Sverige men nu uppvisar en tendens att minska i omfattning. Den föreliggande analysens styrande ambition är att vara empiridriven med bas i de tre fallstudierna, vilket innebär att observationer, argument och slutsatser ibland går utöver de problembeskrivningar och fokuseringar som görs i ”Starka Tillsammans”. Detta ska inte tolkas som ett underkännande av utredningens slutsatser, utan snarare som ett kompletterande bidrag. Eftersom beslutsprocessen för byggandet av den svenska nationella samord-

<sup>3</sup> Kliniska prövningar – policyinitiativ och trender. Tillväxtanalys, Svar Direkt 2014:01

<sup>4</sup> Starka Tillsammans. Betänkande av Utredningen om nationell samordning av kliniska studier. SOU 2013:87

ningsfunktionen ännu befinner sig på ett tidigt stadium är det lämpligt att ha en bred inställning till urvalet av lärdomar från de länder som ligger före Sverige i utvecklingen av nationella samordningsfunktioner.

Rapporten har följande struktur. Resterande delar av det här kapitlet ägnas åt syftet av de tre fallstudierna. Först beskrivs likheter och skillnader i de utmaningar och drivkrafter som respektive land, inklusive Sverige, står inför. I avsnitt 1.2 diskuteras de målsättningar som arbetet med samordning, rådgivning och stöd siktar på. Därefter görs i en rad avsnitt en hypotesdriven analys av hur den svenska samordningen, utifrån det vi sett i England, USA och Danmark, kan tänkas stärka nationella förutsättningarna för kliniska studier. Kapitlet avslutas med ett avsnitt som beskriver studiens rekommendationer inför byggandet av den svenska samordningsfunktionen. I kapitel 2–4 presenteras de tre fallstudierna. Studierna följer inte exakt samma struktur men fokuserar i huvudsak på att med relativt hög detaljrikedom beskriva vad man faktiskt gör i respektive sammanhang och hur det tycks fungera. Varje studies utformning präglas dock av fallets specifika empiri – i det toppstyrda England hamnar fokus på det formella myndighetslandskapet, i fallet Danmark lyfts istället de gräsrotsinitiativ som utgör landets Englandsinspirerade men ändå unika angreppssätt, i fallet USA utgörs den röda tråden av ambitionen att i grunden reformera sättet på vilket vi utvecklar och reglerar läkemedel, medicinteknik och nya behandlingar.

### **1.1 Likheter och skillnader i utmaningar och drivkrafter**

Överlag ingår Sverige och fallstudieländerna i samma gemenskap. Alla är länder som traditionellt har starka positioner inom livsvetenskaperna i allmänhet och inom kliniska studier i synnerhet. De starka positionerna har drivits fram av i princip samma faktorer, men med individuella skillnader i termer av relativa styrkor och svagheter: (i) stark nationell grundforskning, (ii) sofistikerad och pålitlig nationell reglering, (iii) högt utvecklade sjukvårdssystem, och (iv) närvaro av starka näringslivsaktörer, inte minst i form av multinationella läkemedelsbolag, så kallad Big Pharma.

Ytterligare en gemensam faktor är respektive nations syn på varför denna sektor är viktig, nämligen den dubbla vinsten av bättre folkhälsa och starkare ekonomisk tillväxt. Folkhälsan menar man stärks av att bättre behandlingar snabbare når patienter, och de ekonomiska fördelarna är att ett innovativt och kunskapsintensivt näringsliv gynnas av forskning som i hög grad är kommersialiseringsbar. Dessutom kan bättre behandling av inte minst stora folksjukdomar sänka sjukvårdskostnader och produktionsförluster.

Ländernas life science-sektorer har under en längre tid präglats av ett alltför lågt omvandlingstryck. Detta beror dels på de initialt starka positionerna och avsaknaden av global konkurrens, dels på den vetenskapliga utvecklingens läge relativt de problem som företagens produkter försöker lösa. De starka globala positionerna, som kommit ur ett slags ”first mover advantage”, och avsaknaden av tillräcklig infrastruktur och förmåga i övriga världen, medförde under lång tid att de traditionella ländernas life science-företag präglades av höga vinstmarginaler och ett lågt fokus på kostnader och effektivitetsförbättringar. Det vetenskapliga läget var också sådant att det under de senaste 50 åren funnits en stor mängd lågt hängande frukt att plocka. Den hälsovetenskapliga produktutvecklingen har därför lett till att många nya behandlingar med mycket stora avsättningsmarknader kunnat tas fram till relativt låga kostnader. Samtidigt som denna gynnsamma situation utgjorde grundvalen för framväxten av life science-sektorn som vi känner den i Sverige och fallstudieländerna, lade det även grunden för de allvarliga utmaningar som sektorn nu står inför.

Som framgår av respektive fallstudie, samt beskrivningen av det svenska sammanhanget i Starka Tillsammans, är situationen för life science-sektorn nu en helt annan. Kostnaderna för att ta fram nya läkemedel och behandlingar har ökat kraftigt. Sannolikheten att lyckas ta fram en framgångsrik produkt har minskat. Den globala konkurrensen har hårdnat. De offentliga finansieringssystemen, som utgör grundbulten för såväl grundforskningen som de viktiga prövningsmiljöerna och avsättningsmarknaderna i vårdsektorn, dras med stora nedskärningskrav i spåren av den största finanskrisen sedan 1930-talet. Samma ekonomiska kris har även slagit mot näringslivet och lett till att inte minst riskkapitalet sökt sig till tryggare sektorer med kortare tid till marknad för nya produkter. Denna flerfrontspress som nu drabbar life science-sektorn kommer sannolikt att få allvarliga konsekvenser för såväl folkhälsa, till följd av att industrin nyligen helt övergett vissa sjukdomsområden, som ekonomisk tillväxt i life science-sektorn och relaterade industrier.

De tre fallstudieländerna och Sverige befinner sig här i samma storm, men sitter inte i samma båt. För USA handlar det exempelvis främst om att de höga kostnaderna för framförallt läkemedelsutveckling inte är hållbara givet andra samhällsmål. Den amerikanska sjukvården kan inte i längden bära de priser som det ineffektiva produktutvecklingssystemet överför på marknaden. Detta problem behöver dock inte nödvändigtvis överföras på Sverige eftersom det svenska vårdssystemet på många sätt är bättre utformat än det amerikanska i termer av hur vården ransoneras till befolkningen. Snarare är det troligt att Sverige är och kommer att fortsätta att vara en "free-rider" på det amerikanska systemets höga innovationstakt. För mindre länder som Sverige och Danmark finns dock en inte oansenlig risk för total sektorskollaps till följd av att hela kompetensinfrastrukturen hotas – exempelvis genom att tusentals individer som representerar landets mest högt utbildade och erfarna spetskompetens hamnar i långa perioder av arbetslöshet i kölvattnet av stora företagsnedläggningar. Sådana händelser riskerar att få stort negativt genomslag i det känsliga och av ett fåtal större företag beroende svenska systemet. Behovet av genomgripande förbättring av den kliniska forskningen, inklusive kliniska prövningar och uppföljningar efter marknadstillstånd, som eftersträvas i USA, är därför angeläget även i Sverige, trots att skälen inte är desamma. På liknande sätt är det arbete som sker på myndighetsnivå i England relevant för Sverige, även om det troligen inte är en bra idé att kopiera tillvägagångssätt och styrningsstrukturer rakt av. Fallet Danmark är ett exempel på hur man kan låta sig inspireras av internationella erfarenheter (i det fallet av England) men ändå anpassa dessa erfarenheter till de egna nationella förhållandena.

Det vore i sammanhanget givetvis intressant att i bedömningen av de internationella lärdomarna kunna säga något om ländernas olika utgångslägen. Vi ser exempelvis i England att man lyckats effektivisera handläggning av den etiska tillståndsprövningen – men att man trots detta troligen fortfarande är sämre på sådan handläggning än sina svenska motsvarigheter. Det går dock inte att inom ramarna för den föreliggande studien göra en seriös analys av de olika ländernas startpunkter, eller av vad som skulle kunna tänkas vara ett rimligt globalt benchmark för olika förbättringar. Det följande tar istället utgångspunkt i principen att det för varje land är viktigt att förbättra helhetsituationen för kliniska studier och prövningar i landet. För svensk del kommer detta realistiskt sett, och i bästa fall, innebära att man på vissa områden kommer att lyckas få till vissa effektivitetsvinster medan man på andra områden inte kommer att lyckas åstadkomma någon förändring. Det centrala är dock inte att bli bäst på allt, utan att ta hem de förbättringsvinster som går att göra inom ramen för de specifika nationella förutsättningarna. När den följande analysen pratar om lärdomar, menas därför sådana erfarenheter som gjorts internationellt och som får anses relevanta för det svenska arbetet i någon mån, men det betyder inte att den svenska sam-

ordningsfunktionen nödvändigtvis ska ta fasta på exakt de strategier och arbetssätt som den internationella erfarenheten bygger på. Detta framgår i ytterligare detalj i rapportens slutsatser och rekommendationer.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att fallstudieländerna och Sverige: (i) i stor utsträckning delar drivkrafter och ambitioner – vi kommer från samma ställe och vi vill åt samma håll, (ii) utsätts för samma övergripande utmaningar, dock med egna nationella konsekvenser – vi sitter i samma storm, men inte i samma båt, och (iii) delar behovet av att lägga mer kraft på att styra upp och effektivisera de nationella förutsättningarna för att ta nya läkemedel och behandlingar från skrivbord till patientnytta.

## 1.2 Varför samordna?

I Starke Tillsammans konstateras att det är angeläget och möjligt att vidta fyra åtgärder på nationell nivå för att stärka svensk life science i allmänhet och förutsättningarna för kliniska prövningar i synnerhet<sup>5</sup>:

1. Etablering av ett nationellt stöd- och samordningssystem, byggt på samarbete mellan sex regionala stödfunktioner och en ny nationell nämndmyndighet.
2. Omgående satsning på några särskilt angelägna utvecklingsområden.
3. Förenklingar i de regulatoriska processerna.
4. Förbättring av statistikinsamlingen inom området.

Bakgrunden till förslagen är att det i Sverige, trots en generellt gynnsam situation, finns vissa flaskhalsar som hotar landets position – särskilt som lokalisering för kliniska prövningar. Den allmänna problembeskrivningen pekar på att specifika svenska fördelar som (i) vår folkbokföring, (ii) våra epidemiologiska register och (iii) våra kvalitetsregister, inte får tillräckligt utslag på landets internationella konkurrensförmåga eftersom det saknas vissa grundläggande praktiska förutsättningar och incitament<sup>6</sup>:

*”Det måste vara organisatoriskt och ekonomiskt möjligt att delta [i kliniska prövningar]. Insatserna måste också ge någon typ av fördel för de medverkande på olika nivåer, t ex genom att tillföra efterfrågad kunskap till den egna verksamheten, ge möjligheter till akademisk meritering och/eller tillgång till intressanta professionella nätverk. Här finns det problem i dag, och förbättringar behöver utvecklas i samspel mellan vården och industrin.”*

Utredningen formulerar sju målsättningar för att göra Sverige till en starkare miljö för kliniska studier<sup>7</sup>:

- Mobilisering av patientengagemanget, så att patienter får och ser nytta av sin medverkan.
- Tillit och långsiktighet i relationerna mellan vård, akademi och industri, så att man med utgångspunkt från sina olika roller kan arbeta nära tillsammans.
- Integrering av forskning i det löpande vårdarbetet, så att kliniska studier fortlöpande stödjer och stimulerar utvecklingen av det vardagliga arbetet.

<sup>5</sup> Ibid. sid 10

<sup>6</sup> Ibid. sid 9

<sup>7</sup> Ibid. sid 9



- Snabba och effektiva regulatoriska processer, så att både internationella och inhemska forskare ser Sverige som ett attraktivt land att förlägga sina studier i.
- Kompatibla och sökbara system för att hitta patienter, så att även studier som kräver specifika patientunderlag kan hanteras i Sverige.
- Goda utvecklingsmöjligheter för lovande kliniska forskare, så att vi får en god återväxt av forskare med internationell lyskraft.
- Effektiva former för svenskt, nordiskt och internationellt samarbete, så att vi bygger de samarbetsrelationer som behövs.

Som framgår är den kliniska samordningsfunktionen bara en av fyra lösningar och den riktar sig inte heller till samtliga problem- och målområden. Sett i fallstudiernas perspektiv är det dock tydligt att samordning är en genomgående framgångsfaktor av rang för hela förbättringsarbetet. Detta fångas även implicit av utredningens titel och allmänna slutsatser<sup>8</sup>:

*”I vårt utredningsarbete har det blivit tydligt att det finns många organisationer och enskilda individer som har stor kunskap och ett stort engagemang kring kliniska studier. Lika tydligt har det blivit att det finns åsiktsskillnader och krafter som drar åt olika håll. Delvis av historiska skäl finns misstro mellan olika aktörer – mellan staten, landstingen och kommunerna, mellan preklinisk- respektive klinisk forskning, mellan olika landsting och regioner samt inte minst mellan hälso- och sjukvården och industrin. Det har funnits en alltför stark tendens att peka på andras tillkortakommanden och vad den andre ska ändra på för att situationen ska bli annorlunda. Detta förhållningssätt duger inte om Sverige ska bevara och stärka sin konkurrenskraft vad avser klinisk forskning och kliniska studier. Vad som nu krävs är utmanande och gemensamma mål där de olika aktörerna med respekt för olika roller och perspektiv arbetar tillsammans. Bara tillsammans blir vi starka!”*

Den aktuella studien har med anledning av detta valt att bortse från den mer begränsande beskrivningen av vad en svensk samordningsfunktion bör fokusera på, och har istället anammat den bredare förståelsen av samordningsfunktionens potentiella bidrag, som kommer till uttryck i såväl utredningens slutord som i erfarenheterna från de tre internationella fallstudierna. Detta ska, återigen, inte ses som ett underkännande av de slutsatser som dras i Starka Tillsammans utan snarare som ett komplement. I realiteten kommer förstås en rad avgränsningar att behöva göras i formuleringen av den nya nämndmyndighetens specifika uppdrag och uppgifter, men det ligger inte på den här rapporten att inleda avgränsningsarbetet redan i framtagandet av beslutsunderlagen. Tvärtom siktar rapporten på att ge en så bred förståelse som möjligt av på vilka sätt samordning kan förbättra nationella förutsättningar för kliniska studier.

I grunden av allt förbättringsarbete som sker i fallstudieländerna finns två dimensioner: dels handlar det om tidsbesparande åtgärder, dels handlar det om kvalitetsförbättrande åtgärder. Dessa två dimensioner, men framförallt tidsdimensionen speglas även i det svenska fallet<sup>9</sup>:

<sup>8</sup> Ibid. sid 138

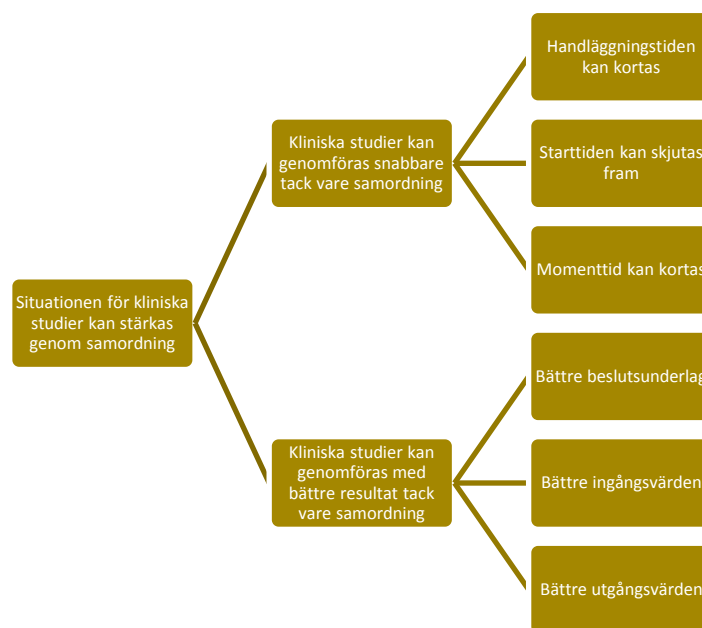
<sup>9</sup> Ibid. sid 9

*”Tiden en avgörande faktor. Man vill så snabbt som möjligt kunna hitta precis de patienter/prövningspersoner som behövs, man vill ha en snabb godkännandeprocess och man vill ha ett genomförande utan onödiga fördröjningar.”*

Syftet med att samordna är alltså i grund och botten att det antingen ger en tidsbesparing, eller att det ger ett bättre genomförande av olika slag. Vinsterna av såväl tidsbesparing som resultatförbättring är av tre typer: (i) folkhälsan gynnas av ökad translationstakt och bättre utfall, (ii) ekonomisk tillväxt gynnas direkt av framförallt lägre kostnader, lägre risk och bättre produkter, och (iii) ekonomisk tillväxt gynnas indirekt och på längre sikt via stärkt nationell konkurrenskraft, inte minst genom att landet blir mer attraktivt för lokalisering av kliniska prövningar och andra högvärdfunktioner. Frågan är nu: hur kan detta uppnås på bästa sätt? Och specifikt för den aktuella studien: vilka lärdomar kan man dra från de internationella erfarenheterna med avseende på hur samordning kan stärka förutsättningarna för kliniska studier i Sverige? För att strukturera den övergripande analysen och besvara denna fråga formuleras följande hypotes:

*H1: ”Situationen för kliniska prövningar i Sverige kan förbättras (som definierat av ovanbeskrivna mål) genom en nationell samordning.”*

Syftet är inte här att genomföra en klassisk hypotesprövning. Syftet är att använda hypotesen för att strukturera analysen. Detta är viktigt. Om vi inte strukturerar analysen på en hypotes riskerar vi att göra våra urval och dra våra slutsatser inom ramen för en slags själv-uppfyllande profetia – det vill säga att vi i den internationella miljön letar efter just de saker som Starka Tillsammans identifierar, eller att vi för den svenska samordningsfunktionens lärande endast väljer sådana erfarenheter som är viktiga i de studerade länderna. Med hjälp av en logisk hypotes ges en slags oberoende fixpunkt till de empiriska observationerna. Hypotesen genererar en analysstruktur som inte enbart drivs av att besvara frågor utifrån en preliminär (och per definition begränsad) förståelse utan som faktisk kan bidra till att förädla den preliminära förståelsen även i sättet den ställer frågor.



Figur 1 Den hypotesdrivna strukturens första steg. Genom vilka logiska kombinationer kan hypotesen vara sann?

I ett första steg ges strukturen genom att vi ställer oss frågan: ”på vilka sätt kan hypotesen uppfyllas?”. Det vill säga, via vilka vägar kan samordning leda till en förbättring, och vilka förhållanden måste till för att hypotesen logiskt sett skall vara sann? Figur 1 skisserar svaret i första och andra ledet.

Notera att varje ny nivå i strukturen ger nya hypoteser. Om den övergripande hypotesen ska kunna stämma måste åtminstone en av följande två hypoteser stämma: (H1a) ”kliniska studier kan genomföras snabbare tack vare samordning”, och/eller (H1b) ”kliniska studier kan genomföras med bättre resultat tack vare samordning”. För att H1a ska kunna stämma måste minst en av följande hypoteser stämma: (H1a1) ”handläggningstiden kan förkortas tack vare samordning”, (H1a2) ”starttiden kan tidigareläggas tack vare samordning”, och (H1a3) ”momenttider kan förkortas tack vare samordning”. Samma sak gäller för hypotes 1b enligt illustration i Figur 1. Rapporten ska inte här i detalj redogöra för ytterligare steg i analysstrukturen – syftet med denna beskrivning är att ge läsare en insyn i hur följande avsnitt i detta inledande kapitel tagits fram.

Det hela bygger på att analysen börjar i två ändar och går mot mitten. I fallstudierna drivs analysen av empiri – det vill säga, givet studiens fokus presenteras och analyseras sådant som i respektive nationellt sammanhang anses vara viktiga frågor och arbetsätt. I detta kapitel fallstudiesyntes drivs analysen från andra hållet, av en logisk hypotes. I mitten möts det som görs i de olika länderna med syntesens logiska analyssträd. Resultatet blir en slags karta över hur logiskt tänkbara åtgärder, å enda sidan, och faktiskt genomförda åtgärder, å den andra, sammanfaller. Vilka glapp finns? Vilka åtgärdsområden dominerar? Går det att säga varför utfallet blivit som det är i relation till den abstrakta alternativstrukturen? Och slutligen: hur bör Sverige positionera sig i detta?

Följande avsnitt struktureras efter nivå tre i Figur 1. Avsnitt 1.3–1.5 diskuterar hur samordning kan leda till kortare handläggningstider, snabbare starttider och kortare momenttider. Avsnitt 1.6–1.8 diskuterar hur samordning kan bidra till bättre beslutsunderlag, bättre ingångsvärden och bättre utgångsvärden. Tillsammans täcker dessa avsnitt in alla logiskt tänkbara mekanismtyper som kan leda till antingen snabbare eller bättre genomförande av kliniska studier. Respektive avsnitt redogör för begreppsdefinitioner och avgränsningar.<sup>10</sup>

### 1.3 Strategier för att förkorta handläggningstider

Smidigare och effektivare insatser från utomstående part är den mest uppmärksammade utmaningen i såväl Sverige som i de studerade länderna. Detta sammanfattas här i begreppet handläggningstider – alltså den administrativa tid som det tar att få till stånd insatser från utomstående part. Med detta menas inte bara formella handläggningstider utan all typ av tidsåtgång relaterad till att genomföra ett nödvändigt steg med en utomstående part. Med utomstående part menas en aktör annan än den som sponsrar den kliniska studien (eller den CRO som eventuellt agerar proxy åt sponsorn). Figur 2 ger en översikt av de vanligaste parternas insatser i ett läkemedels väg från idé till marknad. För enkelhetens skull illustreras processen stegvist, men i realiteten sker vissa steg parallellt.

<sup>10</sup> Som framgår av hypotesformuleringarna i steg 3 kan man tänka sig att olika mekanismer i realiteten är överlappande och relaterade. För analysens stringens är det dock önskvärt att kategorierna är ömsesidigt exklusiva och kollektivt uttömmande (MECE), det vill säga att de olika kategorierna inte beskriver överlappande fenomen eller som helhet missar något viktigt. Det aktuella analyssträdet är kollektivt uttömmande – det finns inga logiskt giltiga sätt förutom de här listade kategorierna på vilka tiden kan kortas eller resultatet förbättras. Däremot är kategorierna inte helt exklusiva – exempelvis är förkortad handläggningstid en nödvändig, men inte alltid tillräcklig, förutsättning för tidigarelagd starttid.

Först och främst måste en studie få tillstånd från etiska kommittéer samt prövningstillstånd av motsvarande Läkemedelsverket. Den senare prövningen bedömer säkerhet och effektivitet i olika steg (etiska kommittéer är även inblandade i grundforskning). Det som avgör tiden i detta steg är främst tre saker: (i) huruvida ansökan fylls i på ett korrekt sätt, (ii) myndighetens handläggningstid, och (iii) kommunikation mellan ansökande part och myndigheten. Samtliga dessa faktorer har med regelverkens komplexitet och parternas kompetens att göra. Man kan alltså snabba på detta steg både genom förenkling och genom utbildning/information. I nästa steg måste sponsorn i regel rekrytera en läkare/motsvarande som är villig att utföra studien (detta varierar för olika faser, vissa kontraktforskningsorganisationer, CRO, kan här ha viss inhouse-kapacitet vilket gör att man inte behöver söka sig utanför affärsrelationen). Viktiga faktorer i detta steg är: (i) uppbyggda relationer, (ii) formella och informella hinder för läkarens deltagande, (iii) studiens relevans för existerande patientgrupper och forskningsområden.



Figur 2 En illustration av hur olika parter påverkar ett läkemedels väg från kandidatstatus till marknad

I det tredje steget måste patienter rekryteras till studien. Hur lång tid detta tar beror på främst följande faktorer: (i) information om patientpopulationer, (ii) patienters kunskap om vilka prövningar som planeras, (iii) patienters förtroende för sponsor och utförare samt för kliniska prövningar i allmänhet, och (iv) faktisk tillgång till relevanta patienter. Många av dessa saker underlättas av IT-strukturer.

I steg fyra söker sponsorn marknadstillstånd för kandidaten. Detta följer samma principer som tillståndsprövningen och involverar motsvarande Läkemedelsverket. För tillstånd på andra marknader gäller specialförfaranden – varför det i regel går fortare att nå marknaden i det land man utfört prövningen.

I resterande steg är det svårare att på ett konkret sätt prata om tidsfördröjningar till följd av utomstående part. När sponsorn väl har fått marknadstillstånd föreligger inga formella hinder för att produkten når framgång, men i praktiken handlar det om att produkten nu ska bedömas av betalare, vårdgivare, läkare och patienter. Den här fasen är förvisso relevant, bland annat diskuterar USA-studien det faktum att valet av siter (kliniken eller klinikerna där studien utförs), utförare (oftast läkare) och patientgrupper inför utförandet av kliniska studier också får genomslag på hur snabbt marknaden tar till sig behandlingen.

Från myndighetshåll handlar detta om att vårdssystemet ska bestämma sig för vilka kostnadsmissiga och hälsomässiga effekter den nya behandlingen har jämfört med existerande behandlingar. För läkare handlar det om att få information om nya behandlingar som leder till beslut om exempelvis vilka läkemedel man föreskriver sina patienter. För patienter handlar det om vilken behandling man väljer, vilket i sin tur kan ha en mängd dimensioner av såväl kunskapsmässig, kognitiv och praktisk karaktär. Hur snabbt och väl dessa olika grupper tar denna typ av beslut är viktigt både för folkhälsan och för näringslivet – och det är rimligt att tänka sig att en samordningsfunktion kan spela en betydande roll i att identifiera och åtgärda problem i detta skede.

I sammanfattning kan man konstatera att den enskilt största fokuseringen ligger just på att förkorta handläggningstider av olika slag (Tabell 1). Stora delar av motiveringen bakom myndighetsreformerna i England, och de därav inspirerande ambitionerna i Danmark, bygger på antagandet att tiden för handläggning i den etiska prövningen och för tillståndsgivning för prövning och marknadstillstånd, utgör signifikanta delar av den totala tidsåtgången för en klinisk studie. Man bör dock ställa sig delvis kritisk till detta synsätt. Trots att man i vissa fall, som exempelvis för etiska prövningar i England, har lyckats korta handläggningstiderna avsevärt är det ändå ganska små skillnader det rör sig om – ett par dagar på sin höjd. Dessa dagar är förvisso värda mycket pengar, men är ändå bara en marginell del av den totala tidsåtgången för en genomsnittlig studie. Det finns även en bortre gräns för hur mycket man kan korta handläggningen utan att försämra säkerheten och, i förläggningen, förtroendet för regleringssystemet. Det som potentiellt sett kan få större genomslag är patientrekryteringen.

Slutsatsen blir som följer: det finns luft att hämta in i termer av handläggningstider – och ofta kan detta ske till ett relativt lågt pris genom att öka effektiviteten, informationen, tydligheten och enkelheten. Lärdomen från England är att en nationell samordningsmyndighet inte bara är väl satt att identifiera och åtgärda denna typ av brister utan i många fall även är det enda sätt på vilket problem i realiteten kan identifieras och förbättringar uppnås. Några dagar hit eller dit i handläggningstider påverkar knappast de direkta hälso- och näringslivsmässiga effekterna men kan ha avgörande verkan på framförallt den geografiska fördelningen av kliniska prövningar i multinationella koncerner. Ofta uppstår en koncernintern konkurrens mellan olika enheter om vilken enhet som snabbast och bäst kan utföra en studie. Allt annat lika (vilket ofta är fallet för systemenheter inom multinationella företag) kan det då bli helt avgörande att det i den ena enhetens lokalisering tar 10 dagar att få ett tillstånd och att det i den andra enhetens lokalisering tar 15 dagar.

Dock kan man konstatera att den internationella uppmärksamheten på just detta förbättringsområde är oproportionerligt stor sett till den totala ”luften i systemet”. Även i England som på vissa områden haft ett exceptionellt dåligt utgångsläge för tillståndsprövningen har man snabbt hamnat i en situation där förbättringsarbetet hindras av exempelvis juridiska faktorer såsom lagar om anställningsskydd och arbetstid. Den största vinsten tycks vara dels att förutsägbarheten ökar med nationell samordning (man vet att det tar ett visst antal dagar och behöver inte oroa sig för hur lång tid det ska ta), dels att man bygger en plattform för ett fortsatt identifikations- och förbättringsarbete.

Tabell 1 En översiktlig bild av hur man internationellt jobbar med olika insatser inom dessa åtgärdsområden

Handläggningsområde	Exempel på internationella strategier
Etisk tillståndsgivning Prövningstillstånd fas 1–3 Marknadstillstånd	<p><b>England:</b> (i) skapa enhetligt system för etisk prövning som samlar samtliga funktioner och aktörer i en enhet, (ii) skapa en enhetlig process för översyn av ledtider och nationell likriktning av standards och regeltolkningar, (iii) skapa en funktion som kontinuerligt fokuserar på att förbättra den regulatoriska miljön för kliniska prövningar.</p> <p><b>USA:</b> (i) förbättra uppföljning efter marknadstillstånd för att därigenom minska betydelsen av det första beslutet, (ii) gör regelverket mer förutsägbart och tydligt när det gäller de alternativ som läkemedelsutvecklare har att välja mellan och vilka för- och nackdelar olika vägar har, (iii) gör tillståndsprövningen mer förutsägbart och förbättra kommunikationen kring enskilda tillståndsgivningsprocesser, (iv) ge handläggare större auktoritet och personligt ansvar för att lösa konflikter och att främja återkoppling och information.</p> <p><b>Danmark:</b> (i) one-stop-shops för tillståndsgivning för kliniska prövningar, (ii) gemensam vägledning för beredning av kliniska prövningar, (iii) förenkling av regelverket för forskningsetiska kommittéer, (iv) gemensam IT-plattform för ansökningar till myndigheterna.</p>
Utförarekrytering	<p><b>England:</b> omfattande arbete inom ramen för främst NIHR som fokuserar på att (i) uppmuntra klinisk forskningsmeritering bland NHS läkare (ekonomiska incitament), (ii) främja plattformar för kliniska studier inom NHS, och (iii) utbilda läkare och sjuksköterskor i klinisk forskning.</p> <p><b>USA:</b> olika program med främst specialkliniker för att bygga starka miljöer för läkare som är intresserade av klinisk forskning. Man har problem med att läkare i det bredare systemet inte tycker att det är intressant (vare sig ekonomiskt eller vetenskapligt) att utföra kliniska studier, vilket man löser med specialmiljöer. På hög strategisk nivå tillsätts även strukturer för att förstå mer om de faktorer som styr utförarekrytering.</p> <p><b>Danmark:</b> Bland annat jobbar man med ramavtal och information om vad det innebär för läkare att utföra kliniska studier. Vissa skandaler har lett till att man även måste jobba med striktare reglering för att återupprätta förtroendet. Mycket sker informellt och en utmaning är att ändra kulturen i dansk vård kring detta.</p>
Patientrekrytering	<p>Omfattande verksamhet i såväl England som USA med huvudsaklig betoning på IT-resurser och patientregister för att hitta och matcha patienter. Förtroende och utbildning är viktiga faktorer som man håller under uppsikt, men inga områden som kräver akuta åtgärder i dagsläget. I Danmark finns många pågående utredningsprojekt, men inte någon strategi eller åtgärd som riktigt landat.</p>

## 1.4 Strategier för att tidigarelägga starttider

Detta förbättringsområde utgör delvis en aspekt av att ha kortare handläggningstider. Ju kortare handläggningstider, desto snabbare kan man komma igång. Detta gäller inte minst tiden för patientrekrytering, som drastiskt kan påverka startdatum. Dock är handläggningstiden endast en nödvändig – inte en tillräcklig – förutsättning. Snabbare handläggning leder bara till snabbare prövningsstart om sponsor och utförare är helt klara att sätta igång när tillståndet kommer. Samtliga länder har här strategier för att öka möjligheterna att identifiera patientgrupper och potentiella studiepopulationer på förhand. Dessa kan tänkas leda till både snabbare rekrytering och snabbare uppstart.

Utöver patientrekryteringsstrategier är det dock bara USA som har uttryckliga mekanismer på plats för att tidigarelägga starttider. Arbetet bygger på att förskjuta hållpunkter på en tidsaxel som totalt sett behåller sin utsträckning. Detta är en intressant strategi med stor potential. Problemet för exempelvis läkemedelsindustrin eller för patienter är nämligen inte

den totala tidsåtgången för den kliniska studiens alla faser; en klinisk studie har i realiteten ingen slutpunkt. Det som är viktigt för industri och patienter är att prövningar och marknadsintroduktion kan ske så snart som möjligt med bibehållen säkerhet – eftersom det först är efter marknadsintroduktion som produkten i fråga kan börja få signifikanta effekter på folkhälsa och ekonomi. Att studier sedan måste fortsätta är under de förutsättningar som nämns ovan är inget större problem för vare sig sponsor eller patienter utan snarare ett tillstånd man är van vid. Regleraren kan när som helst upptäcka hittills okända problem med preparat som varit på marknaden under lång tid – även om risken för detta är liten, och minskande ju längre tid som går – och det är också troligt att nya teknologier och IT-strukturer inom kort kommer att kunna upptäcka saker som vi inte tidigare kunnat se inom säkerhets- och effektivitetsfrågor. Därför har det potentiellt sett en stor effekt att flytta fram tidpunkter för studiestart och marknadsintroduktion trots att den totala studietiden inte minskas avsevärt.

Utmaningen är att göra detta utan att det medför oacceptabla höjda risker för patienterna. Om man slarvar med detta riskeras inte bara den faktiska patientsäkerheten, utan även allmänhetens förtroende för den statliga regleringen. Om detta förtroende förbrukas står systemet inför avsevärt större problem än de problem man nu strävar efter att åtgärda. I USA har man tre typer av strategier för att uppnå snabbare startpunkter utan att höja patientrisken.

För det första har FDA utvecklat olika typer av snabbspår i regleringen – det kan röra sig om påskyndat godkännande av behandlingar som möter akuta vårdbehov eller om flexibla prövningsupplägg som tillåts förändra saker som metod och urval under studiens gång, i syfte att under kortare tid samla samma eller bättre information.

För det andra försöker man öka anpassningen till mindre patientpopulationer. Patientrisk definieras nämligen i relation till patientnyttan – och för vissa grupper kan det därför vara acceptabelt att tolerera betydligt högre risker och effektivitetsosäkerhet än för andra. En tioprocentig risk för dödliga biverkningar är exempelvis helt oacceptabel för en patientgrupp som utan behandling inte har en förhöjd dödsrisk, men samma preparat kan vara rimligt att ge till en patientgrupp som har en kraftigt förhöjd dödsrisk utan behandling.

För det tredje arbetar man med att utveckla en ökad förmåga att på ett systematiskt och aktivt sätt spåra risker och effektivitetsindikatorer efter det att läkemedel och behandlingar getts marknadsstillstånd. Detta kräver omfattande IT-strukturer (se avsnittet om Mini-Sentinel). Principen i det senare fallet är att man kan tillåta större osäkerhet i det första marknadsbeslutet om man har bra varningssystem som följer upp vad som händer efter marknadsintroduktionen.

## **1.5 Strategier för att korta momenttider**

Den enskilt största potentialen för tidsvinster står att göra genom att minska tiden det tar att genomföra själva prövningarna. I huvudsak handlar detta om att göra vetenskapliga framsteg dels inom grundforskningen, dels inom kliniska metoder och verktyg. Detta är av en alltför teknisk natur för att rymmas inom ramen för denna rapport. Det är dock värt att notera att det finns vissa ambitioner på detta område i USA och till viss del i England. Troligen kommer de viktigaste utvecklingarna inom kliniska prövningar de närmast årtiondena att handla om just revolutionerande reformer av själva logiken och upplägget för kliniska prövningar. Kanske kommer vi snart inte längre att ha den uppdelning i faser som vi nu tar för givet. Kanske kommer vissa faser att helt försvinna. Att tala om konkreta strategier för detta är i dagsläget för tidigt – men som framgår av fallstudierna finns en

strategisk medvetenhet och vissa mer eller mindre omfattande försök att lägga grunden för ett sådant paradigmskifte.

Det som är tydligt i samtliga fallstudier är att denna typ av frågor inte automatiskt plockas upp av systemets aktörer – en nationell samordningsfunktion har därför här en viktig marknadskompletterande roll att fylla. En nationell innovationsförmåga på det kliniska området stannar delvis från att det finns offentliga aktörer, inte minst inom reglering och forskningsfinansiering, som inom sitt mandat kan leda ett utvecklingsarbete för styrmedel och regleringsmedel. En del i detta som tycks nödvändig, inte minst från den engelska erfarenheten, är att det finns en väletablerad och långsiktig plattform som inte bara kan lyfta den här typen av frågor utifrån direkt systemstimuli (exempelvis att aktörer klagar på att handläggningstiderna är för långa eller att regelverket är för snårigt) utan som också har förmåga att fånga upp sådant som man inte nödvändigtvis letar efter. Historien tar knappast slut för att vi skärper upp regleringen av kliniska prövningar och industridynamiken ser inte ut att sakta ner utan snarare får vi räkna med snabbare förändringsförlopp i framtiden. Det vore, givet de internationella erfarenheter som nu finns hos de länder som gått före Sverige på detta område, verkligen ett missat gyllene tillfälle om den svenska samordningsfunktion som nu byggs upp inte ges inslag av innovationsledarskap i någon form. Sådant ledarskap kan emellertid även förläggas på annat håll – i USA ligger det exempelvis på FDA och dess Regulatory Science Initiative.

## 1.6 Strategier för att generera bättre beslutsunderlag

Avsnitt 1.3 till 1.5 har sammanfattat de åtgärdsområden som kan snabba på kliniska studier och prövningar. Detta är som sagt det huvudsakliga intresseområdet för de länder som studerats inom ramen för den aktuella studien. Detta avsnitt – och de två följande – fokuserar på åtgärder och strategier för att öka kvalitativa aspekter av kliniska prövningar. Den första dimensionen av att öka genomförandets kvalitet är att få fram bättre information från de studier som utförs. Detta kan givetvis resultera i tidsvinster, men har även andra värden som kan stärka förutsättningar för kliniska studier och prövningar.

För det första kan ett bättre beslutsunderlag leda till att behandlingens effektivitet ökar genom en bättre förståelse av dosering och patientförutsättningar. För det andra kan ett bättre beslutsunderlag leda till att bedömningar av patientsäkerhet görs med större precision, vilket i sin tur kan leda till ökade möjlighet för individualiserade behandlingar. Slutligen kan bättre beslutsunderlag resultera i snabbare innovationsprocesser genom att information från kliniska studier i högre grad kan återanvändas i framtida studier (se bättre ingångsvärden).

I USA arbetar man aktivt med denna typ av strategier. En del i detta är Adaptive Trial Design – som strävar efter att öka studieuppläggets träffsäkerhet. En annan del rör satsningar på bättre utvärderingsverktyg för reglerande myndigheter och utförare. En tredje del rör satsningar på att utveckla biomarkörer. Den första strategin är i dagsläget kontroversiell eftersom det finns en oro för att man i jakten på bättre beslutsunderlag istället ska hamna fel och börja slarva med noggrannheten.

I England pågår mer konservativa varianter av de amerikanska projekten. Inte minst jobbar man inom NIHR mycket med att öka utvärderingskompetensen i systemet.

En nationell samordningsfunktion kan här ha en viktig roll att spela eftersom det behövs en mer överblickande aktör utan särintresse. Näringslivet kan vara frestat att gå alltför fort fram – genom att exempelvis vilja introducera otestade markörer och modeller, medan



reglerande myndigheter snarare kan tänkas vara alltför konservativa och sakna incitament för nytänkande – vilken också är en potentiell källa till irritation och skuldbeläggande mellan systemets parter av just den sort som utredarna varnar för i *Starka Tillsammans*. En samordningsfunktion skulle därför kunna gynna samverkan kring innovation på utvärderingsområdet.

### **1.7 Strategier för att generera bättre ingångsvärden**

Det andra sättet på vilket sannolikheten för framgångsrika och värdefulla studier kan ökas är genom att öka kvalitén på studiernas ingångsvärden. Detta kan göras på två vis: antingen genom att kandidater väljs ut på ett mer träffsäkert sätt, eller att utgångsinformationen om kandidaten och patienten förbättras. På detta område pågår en mängd initiativ, dock ofta i tidiga skeden, i de studerade länderna. Patientregister antas framåt spelar en stor roll i att matcha kandidater med sjukdomar. I USA, och i något mindre grad i England, finns en medvetenhet om att forskningsfinansiärerna inte i tillräcklig grad främjar forskning som ligger nära tillämpning – men hittills saknas tydliga strategier för att åtgärda detta, utan man jobbar istället i marginalen av de rådande strukturerna. I framförallt USA framhåller man på hög strategisk nivå vikten av att bättre återanvända information från de studier som utförs. I England pågår vissa projekt för att öka registreringen och spridning av kliniska forskningsresultat.

För samordningsfunktionens del kan man se en tydlig relevans i att leda ett arbete för att minska flyktigheten i de strukturer och kunskaper som nu endast tillfälligt skapas inom ramen för kliniska prövningar. För att förstå denna utmaning är det värdefullt att se kliniska studier utifrån ett tidsgeografiskt perspektiv. Ur ett sådant perspektiv handlar alla projekt i grunden om att samla olika typer av resurser och saker i tidsrumsliga knippen. För att laga en middag måste man exempelvis samla ingredienser, en person, matlagingskunskap, och matlagingsutrustning av olika slag, på en specifik plats inom en specifik tidsrymd. Om man varje gång tvingas samla alla dessa saker från spridda platser blir det svårare att genomföra projektet än om alla dessa saker redan finns samlade i köket. Kostnaden av att utföra projekt minskar främst genom att man bygger en varaktig infrastruktur för projekttypen ifråga. Denna princip är förstås direkt överförbar också på kliniska prövningar, som i grund och botten är komplexa projekt som äger rum på specifika och reglerade platser under specifika och reglerade tidsrymder. Men faktum är att många kliniska prövningar såsom de organiseras idag är förvånansvärt dåligt förberedda och ovaraktiga projektyper, givet deras komplexitet i övrigt. Ofta börjar varje studie om från början i termer av site, utförare och patientgrupp – vilket innebär enorma uppstartskostnader som inte minskar över tid. Särskilt i USA-studien framkom vikten av att minska flyktigheten genom att öka informationsresurser, bygga varaktiga och återanvändbara plattformar för prövningar, att matcha relevanta patienter med specifik forskningstematik och att fånga upp och tillgängliggöra de erfarenheter som görs i varje klinisk studie. Utifrån det svenska perspektivet kan det här vara värt att tänka på hur en samordningsfunktion kan tänkas bidra till att göra så att mer av projektinfrastrukturen och projektresultaten kan återanvändas och ackumuleras över tid.

### **1.8 Strategier för att generera bättre utgångsvärden**

Slutligen kan kvalitetsförbättringar ske i termer av bättre utgångsvärden. Detta innebär att det som kommer ut av kliniska studier är mer användbart på olika sätt. Intressantast i sammanhanget är strategier som siktar på att aktivt styra den kliniska forskningen på de övergripande målen – exempelvis ökad folkhälsa eller ökad ekonomisk tillväxt.

Utgångsvärdesförbättrande åtgärder kan ta många former – det kan handla om allt från att styra systemet på särskilt relevant sjukdomstematik, till att genom innovativ prövningsdesign förfina kandidatens träffsäkerhet redan i de första faserna. Den grundläggande principen utifrån ett strategiskt perspektiv är dock att ta stimulering och styrning mot vissa resultat ett steg längre – istället för att bara öka processens insatsvaror (exempelvis genom mer finansiering av projekt som tar grundforskningsresultat närmare tillämpning) eller att effektivisera processen (exempelvis genom att förenkla regelverk och administration) siktar utgångsvärddeförbättrande åtgärder på att också påverka exempelvis vilka produkter som utvecklas, vilka patientgrupper som prioriteras, och vilka hälsomässiga och ekonomiska mål som stimuleras.

En nationell samordningsfunktion kan här spela en betydande roll i att identifiera exempelvis marknadsmisslyckanden. Systemets innovationskraft kommer i huvudsak från marknadskrafter, men liksom för andra områden fungerar inte marknaden perfekt. Läkemedelsindustrin agerar inom en viss incitamentsstruktur som tenderar att gynna framtagandet av vissa produkter, och att missgynna framtagandet av andra. Att identifiera glapp mellan produktutveckling och vårdbehov är ett viktigt uppdrag för det offentliga – och eftersom det offentliga står för såväl merparten av grundforskningen som betalningen för de färdiga produkterna torde det finnas stora möjligheter för introduktion av styrmedel som adresserar utgången av utvecklingsprocesserna. Detta har dubbel förbättringspotential: dels kan det gynna produktutveckling som bäst möter upp mot folkhälsobehov, dels visar fallstudierna att viljan bland både allmänhet (friska frivilliga) och läkare (utförare) att delta i kliniska prövningar ökar om dessa ser ett högre samhälls syfte med produkten i fråga (alltså ett högre syfte än att ett företag ska tjäna pengar på produkten). Det finns dock även risker. Det är viktigt att inte på detta sätt skapa nya osäkerheter eller hinder för marknadens aktörer. Privat och offentligt befinner sig i ett ömsesidigt beroendeförhållande och relationen bör, vilket också understryks i *Starka Tillsammans*, värderas högt och vårdas väl.

## 1.9 Slutsatser och rekommendationer

Som torde framgå av den ovanstående syntesen visar fallstudierna att det finns potential för att på olika sätt förbättra förutsättningarna för kliniska studier genom nationell samordning. De sex huvudsakliga mekanismerna för att åstadkomma detta beskrivs i avsnitt 1.3–1.8, och en stor mängd exempel på hur dessa mekanismer kan komma till uttryck i implementeringen av strategier och i nationella styrningsramverk ges i följande kapitel. På den internationella arenan fokuseras vissa mekanismer i nuläget mer än andra, och det finns anledning att noga överväga vilken balans mellan mekanismer som bör eftersträvas i Sverige. Tillväxtanalys vill med anledning av rapportens slutsatser formulera följande rekommendationer till arbetet med den svenska samordningsfunktionen.

### *Ta utgångspunkt i den väg som Starka Tillsammans har stakat ut*

Fallstudierna stödjer överlag de observationer och slutsatser som görs i den statliga utredningen. Vi rekommenderar därför att arbetet med att bygga upp samordningsfunktionen tar en tydlig utgångspunkt i sagda utredning.

### *Överväg att bredda och stärka mandatet*

Fallstudierna visar att det finns ett bredare behov av samordning än det som kommer till uttryck i *Starka Tillsammans*. De internationella lärdomarna är att åtminstone två av de funktioner som utredningen lägger som separata åtgärder (processförenklningar och bättre statistik) i realiteten kommer att kräva omfattande och kraftfulla samordningsinsatser för

att kunna förverkligas inom ramarna för det system som redan är på plats. Ett sådant mandat kan teoretiskt sett förläggas på annat håll, men de fall som studerats här visar att det är mest logiskt att förlägga mandatet för implementeringssamordning på just den nationella samordnaren.

### *Lös akuta problem men blicka också framåt*

Fallstudierna visar att det finns både akuta problem och långsiktiga utmaningar. Situationen för kliniska prövningar måste i vissa avseenden förbättras så snart som möjligt, annars riskerar grundläggande infrastruktur att kollapsa (exempelvis humankapitalet). Det framstår dock även som sannolikt att vi står inför ett paradigmskifte i bemärkelsen att det system och de processer som vi nu tar för givet inom kort kan ha spelat ut sin roll. Det är därför viktigt att inte bara hantera den aktuella krisen utan att också bygga beredskap, varaktiga plattformar och offentliga förmågor för att hantera kommande skiften. Detta skulle med fördel kunna ske och ledas, eller åtminstone samordnas, inom ramen för den svenska samordningsfunktionens arbete. Den viktigaste indikatorn för den långsiktiga trenden är i dagsläget USA:s agerande. Att life science-sektorns maktcentrum skulle förskjutas till en annan marknad tycks osannolikt – snarare kommer den nuvarande krisen troligen resultera i omfattande korrigeringar i just USA och därefter spridas i det globala systemet eftersom detta står i beroendeförhållande till den enskilt största avsättningsmarknaden.

### *Sätt upp tydliga mål inom ramen för nationella förutsättningarna*

En sammantagen analys av de trender, problembeskrivningar och strategier som kommer till uttryck i de internationella fallstudierna målar en tydlig bild: life science i allmänhet, och läkemedelsutveckling i synnerhet sker i starkt globaliserade värdekedjor. Detta betyder att en stor del av det som i slutändan sätter ramarna för verksamheter på det svenska territoriet i själva verket sker utanför detsamma – och bortom den svenska samordningens och politikens kontroll. Detta medför i sin tur att den enskilt största framgångsfaktorn för svenska insatsers effektivitet blir hur väl dessa anpassas till de begränsade nationella förutsättningarna och styrkorna. Arbetet med nationell samordning bör därför i stor utsträckning ske utifrån en medvetenhet om detta. Konkret innebär en sådan medvetenhet att varje målsättning granskas kritiskt utifrån vad som är realistiskt att uppnå i Sverige – att ha många kliniska prövningar i Sverige är bra, men inte till vilket pris som helst. Att som Sverige delta i begränsade delar av värdekedjan kan tvärtom leda till att vi tar på oss orimliga globala risker – exempelvis genom att utföra och bekosta dyra moment med låg avkastning. Vad innebär det exempelvis för Sverige att vi nationellt nu i stort sett saknar aktörer som kan ta nya läkemedel och behandlingar den sista biten till marknaden (det bästa, minst riskfyllda, och mest lönsamma steget)? Är det rimligt att bekosta tidiga riskfyllda faser om bästa möjliga exit nationellt är att sälja patent till utländska bolag? Mycket finns att vinna av att förbättra de nationella förutsättningarna för kliniska prövningar i Sverige – men alla former av förbättringar leder inte till nettonyttan i termer av folkhälsa och ekonomisk tillväxt.

## 2 England

I detta kapitel presenteras fallstudien på England. Ambitionen har här varit att inom ramen för uppdraget – det vill säga med fokus på organisering och styrning – i så stor utsträckning som möjligt bygga vidare på den Storbritannienstudie som rapporteras i ”Kliniska Prövningar – policyinitiativ och trender” (Svar Direkt 2014:1). Detta kapitel är dock avsevärt smalare i sitt analytiska fokus i och med att den föreliggande studien tydligt drivs av att ta fram detaljerade beslutsunderlag till processen med att starta en svensk samordningsfunktion för klinisk forskning.

En del av fallstudien bygger på att i detalj beskriva relevanta organisationer i termer av huvudman, styrning, ledning, dimensionering, finansiering och verktyg. Den andra delen av fallstudien syftar till att identifiera relevanta lärdomar från respektive organisations utmaningar och resultat. Som framgår i Tillväxtanalys tidigare studier av life science i England drivs det engelska arbetet av en tydlig strategisk agenda. Man har tagit fram ett antal analyser och måldokument som är centrala för reformer och organisationsförändringar. Dessa strategier är tydliga i sina ambitioner och problembeskrivningar, och fångas väl av tidigare studier som Tillväxtanalys har genomfört. Den aktuella studiens ambition har därför varit att följa upp hur arbetet med strategierna faller ut när tanke möter verklighet. Inom vilka områden tycks organisationerna uppnå de strategiska målen, och inom vilka områden misslyckas man med detsamma – och varför blir utfallet som det blir?

De möjligheter och utmaningar som ligger till grund för det engelska styrningsramverket, samt de strategier som i hög grad genomsyrar organisationernas verksamhet och mål, beskrivs nedan i en sådan omfattning att kapitlets fokus, urval, och argumentation blir begriplig även för den läsare som inte är bekant med life science och klinisk forskning i England. Vi rekommenderar dock att den läsare som önskar ett bredare sammanhang och en djupare förståelse av de omfattande sjukvårds- och forskningsreformerna som på senare tid präglat Storbritannien, också läser Tillväxtanalys tidigare rapporter om ämnet.<sup>11</sup>

För att, inom ramarna för studien, hamna rätt i balansen mellan bredd (antalet organisationer) och djup (detaljrikedomen per organisation) fokuserar vi på de organisationer vars arbete och erfarenheter kan anses vara direkt relevanta för den svenska samordningsfunktionen. För att behålla detaljrikedomen även i beskrivningen av hur organisationernas olika insatser har fallit ut lutar sig rapporten i princip uteslutande på officiella rapporter, årsredovisningar, oberoende revisioner med fokus på prestationsindikatorer, samt den parlamentariska redovisningen och diskussionen om respektive organisation. Dock har vissa anpassningar fått göras i termer av hur många organisationsaspekter som kunnat följas upp.

Som nämnts har det engelska sammanhanget under en längre tid varit utsatt för omfattande reformer och detta pågår även i skrivande stund. Att utföra en fallstudie som dels ska beskriva vad som faktiskt görs i de studerade organisationerna, dels ska försöka fånga vilka effekter detta har haft på olika aspekter av reglering, samordning, och stöd för

<sup>11</sup> Kliniska prövningar – policyinitiativ och trender. Tillväxtanalys, Svar Direkt 2014:01, tillgänglig på: <http://www.tillvaxtanalys.se/sv/publikationer/svar-direkt/svar-direkt/2014-01-31-kliniska-provningar---policyinitiativ-och-trender.html>. Vad händer inom Life Sciences internationellt? - Nuläge och trender i utvalda länder. Tillväxtanalys, Svar direkt 2012:05, med landrapport om Storbritannien tillgänglig på: <http://www.tillvaxtanalys.se/sv/publikationer/svar-direkt/svar-direkt/2012-10-23-vad-hander-inom-life-sciences-internationellt---nulage-och-trender-i-utvalda-lander.html>

kliniska studier, är kort och gott som att skjuta på ett rörligt mål inuti ett rörligt mål. Studien har därför tvingats att stabilisera bilden på konstgjord väg genom att bortse från vissa av förändringsprocesserna. Den bild som ges är därför något av en synvilla som är specifikt riggad för att besvara studiens frågeställningar och inte för att ge en heltäckande nutidsbild av vad som pågår i England.

Det bör även nämnas att det engelska fallet utmärker sig mot andra fall i termer av hur omfattande och precist man har jobbat med dessa frågor under en längre tid – i vissa avseenden ligger man nästan ett decennium före Sverige. Föreliggande rapport strävar efter att ge en matnyttig översikt över de aktörer och verktyg som tagits fram – men det är uppenbart att rapporten trots detta endast kunnat skrapa det engelska systemet på ytan. Det kommer med stor sannolikhet vara intressant att följa utvecklingen i England under de närmaste åren, inte minst för att se hur de satsningar som nu görs kommer att falla ut. I de fall detaljaspekter av inkluderade organisationer hamnat utanför studiens avgränsning hanterar vi detta genom att referera till ytterligare läsning.

Slutligen bör nämnas att rapporten avser England och inte Storbritannien. Även detta är en nödvändig förenkling. I realiteten är det så att de studerade organisationerna och verktygen i vissa fall verkar inom England, i vissa fall verkar inom Storbritannien, och i vissa fall verkar inom EU. De senare fallen fångas upp i rapporten eftersom EU-situationen delas även av Sverige, men de sammanhangsspecifika delarna i relation till Storbritannien filtreras bort. När vi skriver England så betyder det alltså att arbetet gäller minst England, men det utesluter inte att myndigheten eller initiativet även rör Storbritannien.

## 2.1 Utmaningar och drivkrafter

En stor del av det omfattande reformarbete som på senare tid präglat det engelska styrningssystemet för kliniska prövningar och forskning drivs i huvudsak av två faktorer: (i) folkhälsa, och (ii) ekonomisk tillväxt. Detta är viktigt att ha med sig genom hela den följande texten, eftersom det i så hög grad präglar de engelska organisationernas arbete. Bakgrunden till detta beskrivs framförallt i två dokument: ”The Plan For Growth”, och ”A new pathway for the regulation and governance of health research”.<sup>12</sup> De mål som dessa rapporter formulerar är snarlika de som den svenska regeringens utredning ”Starka tillsammans” identifierar – och som motiverar satsningen på en samordning av kliniska studier i Sverige.

Kliniska studier anses spela in i en positiv utveckling av dessa faktorer enligt följande logik:

1. Effektiva kliniska prövningar i England gör att engelska patienter nås snabbare av nya och bättre behandlingar (=bättre folkhälsa).
2. Väl utförda kliniska prövningar minskar risken för att engelska patienter drabbas av allvarliga bieffekter (=bättre folkhälsa).
3. Ju mer av den kliniska prövningsverksamheten som utförs i England, desto fler arbetstillfällen och desto mer värdeskapande i en attraktiv ekonomisk sektor, inom vilken England traditionellt sett varit bland de världsledande (=förbättrade förutsättningar för ekonomisk tillväxt/hämmande inverkan på ekonomisk stagnation).

<sup>12</sup> The Academy of Medical Sciences, 2011, A new pathway for the regulation and governance of health research, <http://www.acmedsci.ac.uk/p47prid88.html> och The Plan for Growth, tillgänglig på: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/31584/2011budget\\_growth.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/31584/2011budget_growth.pdf)

4. Kliniska prövningar anses genomgående ha gynnsamma effekter på innovationsprocesser i den engelska life science-industrin och inom NHS (=bättre folkhälsa och bättre förutsättningar för ekonomisk tillväxt).

I relation till denna logikkedja sker sedan en tid tillbaka ett antal negativa utfallsförändringar som tillsammans, i sin tur, anses kräva åtgärder i form av ett förändrat styrningsramverk för kliniska studier. De negativa utfallsförändringar är som följer:

1. Antalet kliniska prövningar minskar stadigt sedan 2006 (med viss stabilisering och tendens till återhämtning på sistone).
2. Andelen nya behandlingstyper som inte passar in väl i det rådande regelverket växer i relation till andelen traditionella behandlingstyper (exempelvis specialbehandlingar för smala sjukdomsbilder med litet patientunderlag).
3. Behovet av kliniska prövningar inom grupper som traditionellt sett inte deltar i kliniska studier, framförallt äldre, växer.

Dessa utfallsförändringar har olika orsaker. Det minskade antalet kliniska prövningar är ingenting som är unikt för England utan något som sker över hela EU, dock finns det såväl internationella som Englandsspecifika drivkrafter bakom detta, som tillsammans bidrar till att antalet kliniska prövningar i England minskat kraftigt från 6 procent år 2006 till nivåer ner mot 2 procent av den globala potten. Internationellt framträder två huvudsakliga faktorer: (i) framväxande marknader för patientrekrytering, och (ii) EU:s regelverk för kliniska studier. Framväxten av nya icke-europeiska lokaliseringar för kliniska prövningar drivs av tre saker:

1. Länder som exempelvis Ryssland, Indien, Kina och Brasilien uppvisar en kraftigt ökad förmåga att genomföra kliniska studier och deras befolkningsunderlag är större och ”kliniskt naivt”. Stora befolkningar är en särskild fördel i senare faser som kan kräva mycket stora studiepopulationer. Med ”kliniskt naivt” menas att befolkningar som inte har haft tillgång till sjukvård i samma omfattning som sina västeuropeiska motsvarigheter representerar en mindre störningsrisk i den kliniska prövningen i och med att de mer sällan deltar i flera behandlingar samtidigt.
2. De nya lokaliseringssländerna har ofta en betydande kostnadsfördel gentemot de traditionella lokaliseringssländerna, och denna fördel anses överväga eventuella brister i förmåga och kvalitet.
3. De nya lokaliseringssländerna utgör inte bara framväxande rekryteringsbaser för kliniska prövningar utan även framväxande marknader för läkemedelsföretagens produkter. Genom att genomföra studierna på plats i dessa marknader nås inträdesfördelar av olika slag. Dels genom en snabbare godkännandeprocesser för behandlingarna, dels genom att man på en gång tar hänsyn till genetiska variationer mellan etnicitetsgrupper, som annars riskerar att påverka behandlingseffektiviteten och behandlingssäkerheten.

EU:s regelverk för kliniska prövningar anses vara den andra huvudsakliga faktorn bakom det minskade antalet kliniska studier i Europa och England. Detta gäller särskilt en av de viktigaste bitarna av regelverket – The EU Clinical Trials Directive 2001/20/EC (CTD) – som täcker kliniska prövningar för ”Investigational Medicinal Products” (IMP), det vill säga såväl traditionella läkemedel som biofarmaceutiska läkemedel. Regelverket infördes för att skapa enhetlighet i sättet kliniska prövningar hanteras och regleras i EU:s medlems-

länder, men har kritiserats för att de facto försvåra möjligheten att genomföra så kallade ”multi-centre trials”, det vill säga studier som sträcker sig över flera medlemsländer.<sup>13</sup>

Kritikerna menar att jakten på enhetlighet har skett på bekostnad av studieanpassad proportionalitet mellan risk och krav. Regelverket innebär alltså att samtliga studier tvingas möta lika hårda krav, oavsett om studien medför höga eller låga risker. Samtidigt menar kritikerna även att det trots detta i vissa aspekter finns för stora möjligheter att tolka regelverket på olika sätt, vilket har lett till förluster i enhetlighet mellan medlemsländerna. Sammantaget innebär detta att CTD motverkar ett av sina viktigaste syften, nämligen att göra det enklare att få upp studiepopulationens storlek med hjälp av multi-centre trials.

Med avseende på Englandsspecifika faktorer bakom den negativa utvecklingen har kritik framförts mot såväl regelverk som de reglerande myndigheterna. Kritiken rör i huvudsak olika aspekter som gör att det antingen (i) tar för lång tid att sätta upp kliniska studier i England, eller (ii) är för svårt för de som söker tillstånd att förutse utfallet av ansökningarna i termer av handläggningstid och resultat:

1. Alltför många tredje parter är inblandade. Studier behöver tillstånd från minst tre och som mest sex olika tillståndsgivarnivåer för nya studier (vilket förvärras av att många nivåer även har regionala enheter, se punkt 3).
2. Tillståndsgivande aktörer håller varierande kvalitet i förutsägbarhet och handläggningstider. Detta anses delvis bero på att det för vissa delar av tillståndsprocessen saknas bra översyn.
3. Vissa aktörer är nationella för hela England, medan andra är lokala för den specifika studielokaliseringen, vilket gör att antalet tillståndsgivare ökar för varje lokalisering som läggs till, varpå möjligheten att öka studiepopulationens rekryteringsbas hämmas.
4. Storbritanniens tolkning av CTD, som tillämpas genom the Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004, anses vara en av de striktare i EU, vilket ger Engelska aktörer en relativ konkurrensnackdel visavi sina europeiska motsvarigheter.

Märk väl att det engelska fallet är snarlikt det svenska när det gäller allmän problem-beskrivning, allmän utvecklingsriktning, och nyckelförklaringar.<sup>14</sup> Den svenska utredningen pekar dock i högre grad på samverkan än den engelska analysen – särskilt i bemärkelsen att man från svenskt håll pratar mer om samverkan med andra länder och att man lägger mer fokus på explicit samverkan med olika parter (exempelvis industri och akademi). Samverkan omnämns i de engelska analyserna, men på ett annat sätt. Detta diskuteras mer djupgående i kapitel 2.7.

## 2.2 Huvudsakliga strategier

De utmaningar och drivkrafter som beskrivs ovan har lett till omfattande förändringar i det engelska styrningsramverket och även till olika initiativ på EU-nivå. Den nya engelska strukturen har som sagt sin grund i två analyser som med fördel kan läsas av den som önskar ytterligare detaljerad bakgrund.<sup>15</sup> De huvudsakliga strategierna handlar om att:

<sup>13</sup> The Academy of Medical Sciences, 2011, A new pathway for the regulation and governance of health research.

<sup>14</sup> Starka Tillsammans, SOU 2013:87

<sup>15</sup> The Academy of Medical Sciences, 2011, “A new pathway for the regulation and governance of health research”, <http://www.acmedsci.ac.uk/p47prid88.html> och “The Plan for Growth”. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/31584/2011budget\\_growth.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/31584/2011budget_growth.pdf)

1. Skapa ett enhetligt system för etisk prövning som samlar samtliga funktioner och aktörer i en enhet.
2. Skapa en enhetlig process för översyn av ledtider och nationell likriktning av standards och regeltolkningar.
3. Skapa en funktion som kontinuerligt fokuserar på att förbättra den regulatoriska miljön för kliniska prövningar.
4. Skapa enhetlighet kring hur tillgång till och användning av hälsodata ska gå till.

Nav i allt detta arbete är den nya myndigheten Health Research Authority (HRA). HRA har det övergripande ansvaret för all hälsoforskningsreglering och utgör tillsammans med den reformerade tillståndsmyndigheten Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA – se eget kapitel) de huvudsakliga aktörerna för förverkligande av den engelska strategin att göra landet mer attraktivt för kliniska studier. Förhoppningen är att reformen ska leda till: (i) en mer strömlinjeformad reglering och tillståndsgivning, (ii) en ökad kostnadseffektivitet i kliniska studier, (iii) minskade hinder för marknadsinträde, och (iv) en bättre service till samtliga aktörer inom kliniska studier som har med denna myndighetssfär att göra.

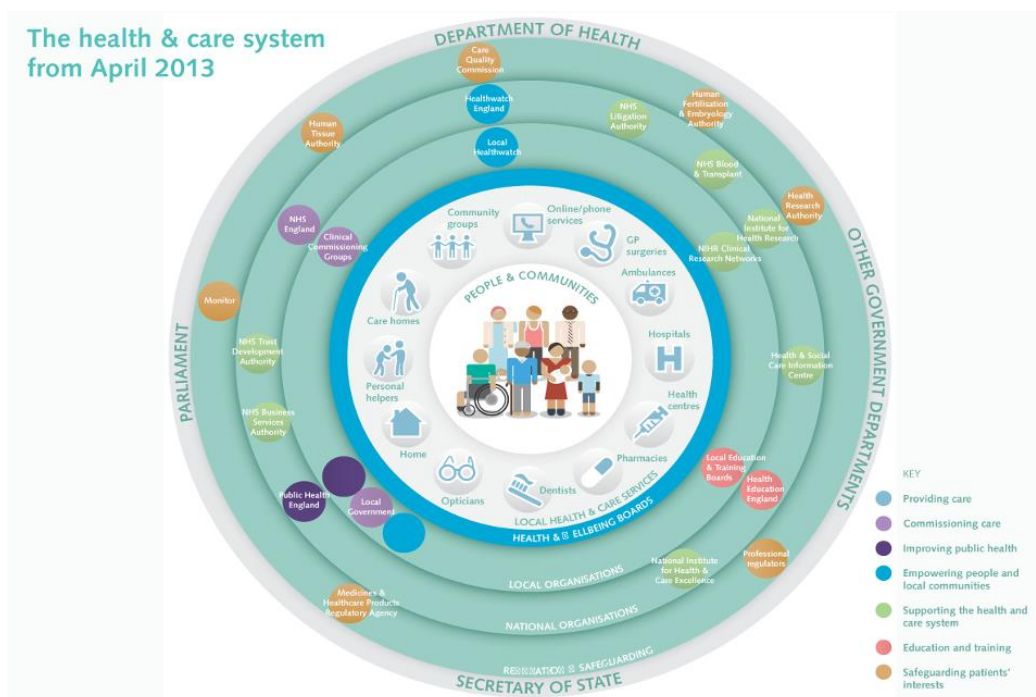
### **2.3 De studerade organisationernas sammanhang**

Den föreliggande studien har av ovan nämnda skäl inte för avsikt att kartlägga hela det sammanhang i vilket de organisationer som detaljstuderas ingår. För en sådan överblick rekommenderas Tillväxtanalys rapport ”Measurements for Improved Quality in Healthcare”.<sup>16</sup> Figur 3 beskriver the National Healthcare System (NHS). Det för det aktuella sammanhanget relevanta att observera är att de här studerade myndigheterna och organisationerna generellt sett sorterar under Department of Health, har sina stadgar inom ramen för NHS:s konstitution och rapporterar direkt till parlamentet eller ansvarig minister.

---

<sup>16</sup> Svar direkt 2013:08, tillgänglig på: <http://www.tillvaxtanalys.se/sv/publikationer/svar-direkt/svar-direkt/2013-05-20-measurements-for-improved-quality-in-healthcare---england.html>





Figur 3 Det engelska hälsosystemet i översikt. Yttre gröna ringen visar regleringsaktörer, varav MHRA (nederst) och HRA (längst till höger) reglerar kliniska studier.

Källa: [www.gov.uk/government/publications/the-health-and-care-system-explained](http://www.gov.uk/government/publications/the-health-and-care-system-explained)

Den engelska strategin för kliniska studier verkställs huvudsakligen genom reglering, finansiering och samordning. Regleringen gäller främst etisk prövning samt tillståndsgivning för kliniska prövningar. Finansieringen riktar sig mot alla faser i utvecklingskedjan, från grundforskning till translation. Samordningen avser verkställandet av strategin genom integrering eller koordinering av systemets aktörer, strömlinjeformning av verktyg, processer och regelverk, samt vad som skulle kunna benämnas artificiell intelligens och anpassningsbarhet, det vill säga utvecklandet av systemets egen förmåga till anpassning och lärande – och att därmed lägga grunden till systemets långsiktiga konkurrenskraft. För den föreliggande studiens syften fokuserar denna rapport på tre organisationer som utgör en slags paraplystruktur för en mängd verksamheter och mekanismer inom reglering, finansiering och samordning. Två av organisationerna, the Health Research Authority (HRA) och Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) ansvarar tillsammans för i princip all reglering av kliniska studier i England. HRA fyller i tillägg till sitt reglerande ansvar även rollen som den centrala samordnaren. The National Institute for Health Research (NIHR) är systemets forskningsfinansieringsaktör och sätter genom sin verksamhet och sina enheter ramarna och incitamentsstrukturerna för all klinisk forskning inom NHS i England. Tillsammans utgör dessa tre organisationer den absoluta merparten av det styrningslandskap på vilket förutsättningar, möjligheter och hinder för kliniska studier i England bestäms.

## 2.4 The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

MHRA är Englands motsvarighet till svenska Läkemedelsverket. Myndigheten reglerar läkemedel och medicinsk teknik i Storbritannien, men har även ett bredare uppdrag i att skydda och förbättra folkhälsa samt att stödja innovation genom vetenskaplig forskning och utveckling. Nyligen slogs MHRA ihop med National Institute for Biological Standards

and Control (NIBSC) som arbetar med standardisering och kontroll av biofarmaceutiska läkemedel. Myndighetens tredje del består av Clinical Practice Research Datalink (CPRD), vars målsättning är att förbättra folkhälsa med hjälp av anonymiserad klinisk data från NHS. CPRD beskrivs i ytterligare detalj under avsnittet om IT-lösningar.

#### 2.4.1 Huvudman och ledning

MHRA är en verkställande myndighet under Department of Health. Det uppdrag man verkställer har fyra övergripande delar. För det första handlar det om att genom tillståndsgivning, kontroller och uppföljning säkerställa patientsäkerhet i relation till utveckling och försäljning av läkemedel och medicinsk teknik. För det andra handlar uppdraget om att förbättra folkhälsan genom kunskapsarbete som förbättrar användningen av bland annat läkemedel. För det tredje ska myndigheten uppmuntra utvecklingen av nya och bättre produkter. Slutligen ska myndigheten stödja de strategiska utvecklingsmål som diskuteras i ovanstående avsnitt och arbeta på EU-nivå för att förbättra regleringsarbetet i Europa.

Myndigheten leds av en styrelse vars ordförande är direkt ansvarig för myndighetens verksamhet inför ministrar och parlament. Ansvarsområdet för styrelsen är dock direkt avskilt från beslutsfattande gällande tillståndsgivning, vilket ligger på ett Corporate Executive Team (CET). Styrelsens ansvar (utöver traditionella uppgifter som exempelvis att följa budget) omfattar snarare strategiska frågor, exempelvis: (i) att regleringssystemet för läkemedel är effektivt och robust, givet dels utvecklingen på det vetenskapliga området, dels utvecklingen internationellt, (ii) att arbeta för att öka allmänhetens förståelse för läkemedelssäkerhet, och (iii) att myndigheten på ett bra sätt interagerar med allmänheten, med läkemedelstillverkare, och med vårdpersonal. Styrelsens åtta icke-verkställande ledamöter utses av ansvarig minister efter en öppen ansökningsprocess och gruppens sammansättning är i dagsläget cirka en tredjedel akademiker, en tredjedel från näringslivet, och en tredjedel från vårdsektorn.

Styrelsen stöds av CET som består av verkställande direktör, avdelningsdirektörer, chefen för NIBCS, chefen för CPRD och en representant från Department of Healths juridiska avdelning. CET ansvarar för i princip all daglig verksamhet.

I myndighetens ledningsskikt har man även skapat sju oberoende rådgivande kommittéer. Dessas uppgift är att, parallellt med ordförandens och styrelsens strategiska rapporter till minister och parlament, ge oberoende råd till ministern angående läkemedelsreglering. Som framgår av följande lista rör knappt hälften av kommittéerna tematiska områden inom läkemedelsfrågor medan resterande kommittéer handhar frågor av systemkaraktär, med fokus på bland annat innovation och industrisamverkan:

- Advisory Board on the Registration of Homeopathic Products
- Herbal Medicines Advisory Committee
- The Review Panel
- Independent Scientific Advisory Committee for MHRA database research
- Medicines Industry Liaison Group
- Innovation Office
- Blood Consultative Committee

## 2.4.2 Dimensionering och finansiering

MHRA har drygt 1200 anställda på fyra platser nationellt. Myndigheten är en ”government trading fund” vilket närmast kan liknas vid ett statligt bolag. Detta innebär att huvuddelen av inkomsten härrör från försäljning. I MHRA:s fall drar myndigheten in ca 113 miljoner pund (1,19 miljarder SEK) per år i avgifter (2013) och ytterligare ca 28 miljoner pund (294 miljoner SEK) från DH enligt avtal. Finansieringen är strukturerad som följer:

- Alla inkomster från läkemedelsreglering kommer från avgifter som sätts till full kostnadstäckning och en rörelsemarginal på 3,5 procent.
- Merparten av inkomsten från medicinsk teknik härrör från avtal med DH.
- I NIBSC fall kommer drygt hälften av inkomsterna från avgifter och resten är ett tillskott från DH som ersättning för NIBSC:s uppgifter relaterade till att skydda och gynna folkhälsan.
- CPRD fungerar som en joint venture med NIHR (se kapitel 2.6).
- MHRA (ursprungliga enheten), NIBSC och CPRD står på egna ben budgetstyrningsmässigt och subventionerar i regel inte varandras verksamhet.

## 2.4.3 För studien särskilt relevant verksamhet

Detta avsnitt beskriver i ytterligare detalj vissa av de verksamheter och verktyg som MHRA använder. Dessa representerar det urval, av en omfattande verksamhet, som får anses ha särskilt bäring på de frågor som föreliggande studie intresserar sig för.

- *UK Early Access to Medicines Scheme (EAMS)* syftar till att ge patienter med livshotande eller gravt handikappande tillstånd tillgång till ännu icke godkända licensprodukter. MHRA har sjösatt en pilotversion av detta arbetssätt under 2013 och nästa steg är enligt MHRA att verka för lagstiftning på EU-nivå.
- *Patient Group Consultative Forums* är ett MHRA-projekt som syftar till att öka samverkan med patienter och att fånga upp patienters perspektiv. Inom projektet skapar man olika tematiska grupper, exempelvis *the Commission on Human Medicines Patient and Public Expert Advisory Group* som specialstuderar hur man kan förbättra expertrådgivning till patienter och hur man kan öka patienters förståelse om deras möjligheter att påverka exempelvis licenseringsprocesser.
- En större verksamhet av relevans för studien är *the Clinical Practice Research Datalink (CPRD)*. CPRD tillhandahåller anonymiserad patientdata från NHS primärvård. Detta beskrivs ytterligare i avsnitt 2.8.

Slutligen är MHRA ansvarig för att regleringen blir smidigare. Detta sker genom att:

- Prioritera studier som sker i samverkan med industri.
- Minimera regelbördan.
- Öka anpassningsbarheten och förmågan att reagera på omvärldsförändringar.

Regelförenklingsarbetet sker inom fem tematiska områden:

- *Life Sciences and Growth* – utreder just nu huruvida tidigare tillgång till behandlingar för vissa grupper är en hållbar metod givet risker och fördelar samt jobbar allmänt med

attraktivitetsfrågor, det vill säga hur England kan bli en mer attraktiv lokalisering för kliniska prövningar.

- *EU/International Regulation* – jobbar dels proaktivt med lobbying för att få till stånd en för England fördelaktig EU-lagstiftning på området, dels för att förstå hur England på bästa sätt ska implementera EU-reglering.
- *Regulatory Policy Development* – utvecklar och stöder regleringspolicy.
- *Burden Reduction/Simplification* – i planeringsstadiet, arbete för att minska regelbördan och förenkla regleringen.
- *Regulatory Strategy* – arbetar med att stöda och förbättra arbetet med regelförbättring inom myndigheten och att sätta den strategiska riktningen för ovanstående teman.

#### 2.4.4 Samverkan

Myndighetens samverkansstrategi bygger på att förbättra servicen och närheten till sina intressenter. Detta gör man främst via de olika verksamheter och strategier som beskrivs ovan – det vill säga genom att minska regleringsbördan och förbättra tillgängligheten. Ett verktyg utöver detta som man använder sig särskilt av i detta avseende är möten (drygt 200 anordnade möten årligen) och konferenser som syftar till att MHRA ska vara nära sina intressenter – såväl på EU-nivå som på hemmaplan.

MHRA har också nyligen skapat något som man kallar ”Innovation Office”. Funktionen hjälper (mot en avgift) företag och forskare med rådgivning för att de ska kunna navigera såväl det vetenskapliga som det regulatoriska landskapet på ett mer träffsäkert och effektivt sätt.<sup>17</sup>

#### 2.4.5 Resultat, framgångsfaktorer och utmaningar

MHRA har inte utvärderats i strikt bemärkelse (utvärdering kommer 2015), men två källor ger ändå en bild av hur väl man lyckats uppnå sina mål och i vilka avseenden man har stött på hinder. Som de flesta engelska myndigheter rapporterar MHRA årligen till den ansvarige ministern/parlamentet och i denna rapportering följer man upp så kallade KPI (Key Performance Indicators). Enligt denna redovisning framgår att man möter de flesta av sina uppsatta mål avseende hantering av tillståndsgivning (se Tabell 2). Kommentaren från CET är att man för att komma ner ytterligare i handläggningstid i princip skulle behöva göra om personalregler och myndighetens styrning för att kunna ha en mer varierande personalstyrka över året.

Tabell 2 Mål och prestation för handläggningstider av olika ansökningstyper.

Typ	Mål	Resultat
Validering av ansökan licensering (IB/II)	14 dagar	89 %
licensering (IA)	30 dagar	96 %
Behandling av ansökan licensering New Market UK	150 dagar	100 %
licensering (IB)	30 dagar	97 %
licensering (II)	90 dagar	98 %
Behandling ansökan klinisk prövning UK	30 dagar	100 %
Medeltal behandlingstid Fas I-prövningar	14 dagar	11,8 dagar

Källa: MHRA Annual Report and Accounts 2013

<sup>17</sup> <https://www.gov.uk/government/groups/mhra-innovation-office>

När det gäller de strategiska målen sker en rad förändringar i organisation och arbetsätt (enligt ovan) som ligger i linje med strategin – man gör så att säga vad man sagt att man ska göra. Det går dock inte i nuläget att bedöma hur väl det aktuella utfallet står sig i termer av vad som är nettoeffekten av MHRA:s verksamhet och vad som hade hänt ändå. Är målen rimliga? Kan man göra mer? Har man ett någorlunda optimalt arbetsätt i implementeringen av strategin? Dessa frågor förblir obesvarade åtminstone fram tills myndigheten utvärderas under det kommande året (Triennial review). Sammantaget når man dock i hög grad de mål som parlamentet godkänt för myndigheten för föregående år.

Styrelsen lyfter särskilt två utmaningar. För det första frågan om de svårigheter som uppstått framförallt för CPRD i och med att allt fler patienter väljer att inte delta i anonymiserade register. Man ser här en potentiell risk som kan hota framväxten av registerdatainnovationer. För det andra menar styrelsen att myndighetens organisationsform som statligt bolag (government trading fund) utgör ett hinder för den typen av organisationsamordning och investeringar som följer av den strategiska riktningen. Detta kan anses vara en generell lärdom – omfattande reformer avseende en myndighets arbetsuppgifter och målsättningar bör resultera i att även se över det administrativa ramverk inom vilket dessa nya uppgifter i realiteten ska utföras.

I rapporten “Innovation in Regulation of Health Research” lyfts frågan om att regleringsprocessen är avsevärt smidigare än den framstår. Två utmaningar anses skapa onödiga barriärer och regelbörda. För det första att MHRA inte i tillräcklig utsträckning fått till sig det lagutrymme som den flexibla EU-lagstiftningen tillåter. Rekommendationen i rapporten är att MHRA mer aggressivt ska förankra en flexiblare tolkning av regelverket, så länge hänsyn också tas till patientsäkerhet och studieeffektivitet. För det andra att MHRA är alldeles för dåliga på att informera sina intressenter om den flexibilitet som faktiskt finns tillgänglig även inom det rådande regelverket. Att lyfta kunskapen om de olika regleringsvägarna menar man skulle kunna öka antalet kliniska prövningar.

## 2.5 Health Research Authority

Health Research Authority (HRA) är en relativt ny myndighet som skapades i december 2011 – som en direkt konsekvens av det utredningsarbete som beskrivs ovan. HRA:s uppdrag är tudelat – dels ska man skydda och verka för patienter och allmänheten inom ramen för hälsoforskning – främst genom att se till att sådan forskning är säker, etisk och transparent – dels ska man arbeta för en smidigare forskningsreglering på området.<sup>18</sup> Det övergripande målet med verksamheten är att öka såväl patienternas förtroende för, som deltagande i, hälsoforskning – vilket på sikt antas leda till att stärka det övergripande folkhälsomålet som beskrivs inledningsvis i detta delkapitel. HRA är därför att betrakta som en central del av det engelska styrningsramverket för kliniska prövningar och myndigheten är den organisation som i vår bedömning bäst motsvarar den föreslagna satsningen i Sverige (det finns dock även stora skillnader, vilka diskuteras i det avslutande delkapitlet).

### 2.5.1 Huvudman och ledning

HRA sorterar närmast under Department of Health (DH) och har en nära koppling till DH:s minister (Secretary of State).<sup>19</sup> Ministern har befogenheter att lägga till, ändra och ta bort mandat och funktioner inom HRA, och HRA fungerar som direkt representant för

<sup>18</sup> <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2014/23/part/3/chapter/2/enacted>

<sup>19</sup> Märk väl att HRA sedan 1 januari 2015 omvandlats till en så kallad Non Departmental Public Body. Denna rapport bortser från detta eftersom ingenting har hunnit hända under denna nya organisationsform.

ministern i, bland annat, etiska kommittéer. HRA styrs av NHS:s stadgar och värdegrund, och rapporterar årligen till parlamentet. Under verksamhetsåret styrs HRA tämligen tätt av DH med hjälp av kvartalsvis uppföljningar och månatliga utbetalningsrundor. Man tycks lägga stor vikt vid att DH ska kunna försäkra sig om att HRA möter sina mål med hjälp av dessa mekanismer.

För verksamheten ansvarar en klassisk bolagsstyrelse bestående av fyra icke-verkställande ledamöter (inklusive styrelseordföranden) och tre verkställande ledamöter (inklusive verkställande direktör). Styrelsemötena hålls offentligt och alla dokument och protokoll finns tillgängliga på [www.hra.nhs.uk](http://www.hra.nhs.uk). Styrelsens sammansättning består av lika delar (i) professorer med huvudsaklig verksamhet inom akademien, (ii) representanter från näringslivet, och, (iii) personer med erfarenhet av företagsstyrning (dessa dominerar den verkställande delen av styrelsen).

Utöver klassiska stödfunktioner har den verkställande direktören en *Datapolicy Advisor* och en *Ethics Advisor* till sitt förfogande, och står även värd för the *National Research Ethics Advisors' Panel*, vilket tydligt reflekterar HRA:s relativt stora fokus på etikprövning.<sup>20</sup>

### 2.5.2 Finansiering

HRA:s årsbudget är i nuläget knappt 10 miljoner pund (121 miljoner SEK) varav den absoluta merparten (ca. 9,7 miljoner pund / 118 miljoner SEK) utgörs av finansiering från parlamentet. Det är inte möjligt, inom ramarna för denna studie, att säga något konkret om vad en motsvarande funktion skulle kosta i Sverige. Det kan dock nämnas att antalet ansökningar för etikprövning avseende kliniska studier är ungefär lika stor i England och Sverige – HRA anger siffran 4800 ansökningar per år<sup>21</sup>, och regeringens utredning *Starka Tillsammans* anger siffran ”långt över 5 000”<sup>22</sup>. Dock omfattar HRA:s uppdrag långt mer än enbart etikprövning.

### 2.5.3 Dimensionering

HRA har 122 anställda och har även en omfattande volontärverksamhet. Drygt 1000 personer fungerar som volontärer i framförallt *National Research Ethics Service Committees* (REC) – i vilka etisk tillståndsprövning för kliniska prövningar sker – men även i *National Research Ethics Advisors' Panel* (NREAP) och *Confidentiality Advisory Group* (CAG).

<sup>20</sup> För organisationsschema se: <http://www.hra.nhs.uk/documents/2014/12/hra-board-senior-management-group.pdf>

<sup>21</sup> <http://www.hra.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/09/KPI-performance-report-Qtr-4-March-2014-Final.pdf>

<sup>22</sup> <http://www.regeringen.se/content/1/c6/23/09/39/6c0f2d00.pdf>

#### 2.5.4 Verksamhet i översikt

HRA har följande mandat:

- Att koordinera och standardisera praxis gällande reglering av forskning inom hälsa och social omvårdnad.
- Vissa funktioner relaterade till forskningsetiska kommittéer (se följande stycken).
- Sitta som medlem i *United Kingdom Ethics Committee Authority*<sup>23</sup> som ansvarar för att etablera, erkänna och överse alla etiska kommittéer i Storbritannien.
- Vissa funktioner relaterade till tillståndsgivning för konfidentiell patientdata.

#### 2.5.5 Regleringseffektivisering och ökat offentligt deltagande

HRA:s huvuduppdrag är att skapa en effektivare reglering av kliniska studier och att öka offentligt deltagande kliniska studier. Syftet är att genom detta skapa en mer gynnsam och attraktiv miljö för kliniska studier i synnerhet och life science generellt, i England – vilket i sin tur skulle gynna de övergripande strategiska målen om folkhälsa och ekonomisk tillväxt.

HRA har brutit ned detta huvudmål i sju delmål som olika delar av verksamheten styr efter:

- Att antalet patienter och friska deltagare i kliniska studier ökar och att dessa båda grupper samtidigt känner sig trygga i att delta.
- Att det blir lättare att ansöka om att utföra kliniska studier och att får besked fortare.
- Att forskare upplever det som lättare att utföra högkvalitativ etisk forskning.
- Att NHS upplever att kliniska studier gynnar såväl personal som patienter.
- Att industrin uppfattar England som en fördelaktig plats för att bedriva kliniska studier.
- Att mer av de tillgängliga medlen från olika forskningsfinansiärer går in i faktiskt forskning snarare än att gå till att starta upp och sjösätta forskningsprojekt.
- Att kliniska prövningar dokumenteras i register och att kliniska forskningsresultat får en större spridning.

#### 2.5.6 Arbetsätt för att stödja transparens och spridning av forskningsresultat

HRA arbetar med följande verktyg för att möta målet om transparens:

- Register och dokumentation av forskningen.
- Publicering och spridning av forskningsrön och slutsatser.
- Ge tillgång till bakomliggande forskningsdata.
- Spridning av resultat, slutsatser och data till de som deltagit i forskningsprojekt (avslutade).
- Tillgång till vävnad som används i forskning, för framtida forskningsbruk.

<sup>23</sup> [http://www.legislation.gov.uk/uksi/2004/1031/pdfs/uksi\\_20041031\\_en.pdf](http://www.legislation.gov.uk/uksi/2004/1031/pdfs/uksi_20041031_en.pdf)

## 2.5.7 Arbetsätt för förbättring av reglering

HRA:s arbete med att förbättra och samordna regleringen sker på två huvudsakliga sätt, dels genom framtagandet av lösningar som direkt förbättrar situationen för externa parter, dels genom framtagandet av interna mekanismer som förbättrar möjligheterna att implementera den övergripande strategin. För den svenska samordningsfunktionens del är det viktigt att notera att en stor del av HRA:s arbete i detta tidiga skede handlar om att få den nya organisationen på plats och att implementera samordningen så att organisationen och uppdraget på allvar får genomslag i det engelska landskapet. Detta görs inte bara genom skapandet av nya verktyg för regelförenkling utan kräver stora insatser för att få en mängd partners och andra berörda aktörer att dels förstå de förändringar som sker, dels att, rakt uttryckt, rätta sig i ledet.

*Collaboration and Development Steering Group* – Ett verktyg som syftar till att implementera en enhetlig tillståndsgivningsprocess samt proportionella standarder. HRA skapade verktyget eftersom de i sitt uppdrag är så pass beroende av andra aktörers beteende för att uppnå sina samordnings- och förenklingsmål. Gruppens uppdrag inledningsvis är att:

- Identifiera samordningsproblem.
- Identifiera avgörande omvärldsfaktorer som HRA:s strategiarbete måste ta hänsyn till.
- Bedöma hur arbetet ska prioriteras.
- Utveckla mekanismer för att följa upp hur HRA:s strategiimplementering fortskrider.
- Aktivt arbeta för att stödja gemensamma lösningar och HRA:s arbete bland partners och andra berörda parter.

*IRAS – Integrated Research application system.* IRAS är ett system som skapar en enda ansökningspunkt för tillståndsgivning åt hälsoforskningsprojekt (alltså inte bara kliniska studier). Systemet beskrivs i avsnitt 2.8.

*HRA Stakeholder Forum* – ett verktyg som syftar till att sprida information om dels vilka planer och ambitioner som HRA har för att förbättra regleringslandskapet, dels att uppdatera relevanta parter om hur arbetet fortskrider. Det första forumet hölls 2013 och hade 150 deltagare från akademi, vård, allmänhet, regulatorer, och industri.

*Email Queries* – ett system där Research Ethics Committees (REC), forskare, sponsorer och övriga parter inom kliniska studier via epost kan få hjälp från HRA:s experter med främst etiska frågor.

*NRES – National Research Ethics Service* stödjer REC med etisk guidning, managementstöd, kvalitetsramverk (QA), och kompetensutvecklingsprogram. Man jobbar även tillsammans med REC och övriga parter för att strömlinjeforma den etiska granskningsprocessen. Slutligen bidrar man i HRA:s övergripande arbete med att öka transparensen i den kliniska forskningen (som beskrivs nedan).

*RECs – Research Ethics Committees* är de etiska prövningsnämnder som tillsätts, stöds och övervakas av HRA. Det är HRA:s ansvar att se till att de nämnder man etablerar och godkänner utför en effektiv och kompetent etisk granskning av all hälsoforskning. Man tar även över allt juridiskt tjänsteutövningsansvar från kommittéernas utövare. I detta ansvar ingår specifikt att:



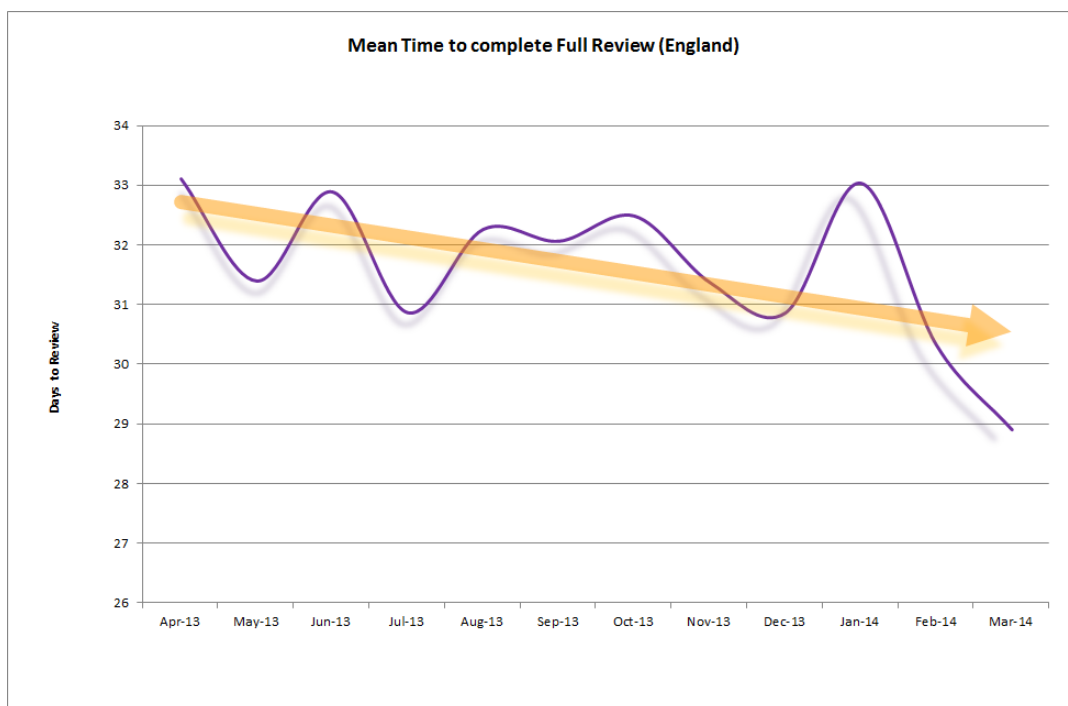
- Publicera ”the REC policy document” som klargör vad HRA förväntar sig av kommittéernas arbete – detta måste hålla sig inom ramarna för de allmänna regelverken rörande kliniska studier.
- Tillse att REC möter dessa krav.
- Vid behov koordinera kommittéernas verksamhet.
- Vid behov fördela arbetsuppgifter till kommittéerna.
- Utveckla träningsprogram för REC-personal.
- Allmänt stödja kommittéerna med råd och hjälp (även finansiellt stöd vid behov).

*Proportionate Review* – Ett verktyg som låter vissa typer av studier gå igenom en snabbare etisk prövningsprocess. Om ingen av följande föreligger tillåts studien använda proportionell prövning (här har vi på grund av den fackmässiga detaljrikedomen i listan valt att inte översätta densamma):

- Clinical Trials of Investigational Medicinal Products (CTIMP).
- Clinical investigations of medical devices prior to CE marking.
- Research involving adults lacking capacity to consent and subject to the MCA (Eng/Wales) /AWI (Scot).
- Research involving exposure to ionising radiation which is additional to that received in routine clinical care for any participant.
- Research Tissue Bank (new application).
- Research Database (new application).
- Research involving prisoners.
- Studies funded by the US Department for Health and Human Services.
- Research involving residents or information about residents in Residential Care homes in Northern Ireland.
- Research involving patients or information about patients in Nursing Homes or Independent Health Care Clinics in Northern Ireland.

### 2.5.8 Resultat och utmaningar

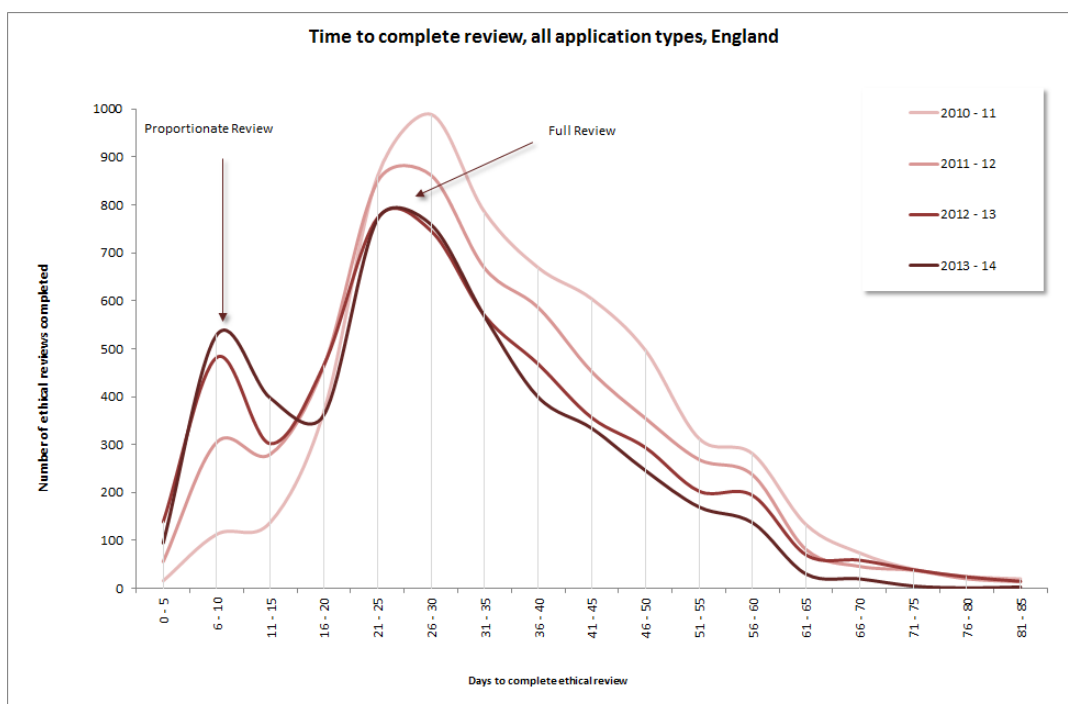
HRA har inte utvärderats. Deras KPI:s visar dock att man överlag tycks ha förbättrat den nationella processen för etiska prövningar. Detta gäller för såväl fullständiga etiska prövningar (Figur 4) där man kortat tiden med i genomsnitt 4 dagar (motsvarande drygt 10 procent), som för proportionell prövning (Figur 5).



Figur 4 Genomsnittlig tid för etisk prövning.

Källa: <http://www.hra.nhs.uk>

Resultaten ligger väl inom de krav som ställs av Standard Operating Procedures (prövning inom 60 dagar), men möter inte HRA:s egen målsättning på 40 dagar. Endast 75 procent av ansökningarna (full prövning) prövades inom denna tid 2014.



Figur 5 Förändring i antal genomförda prövningar per dagspänn.

Källa: <http://www.hra.nhs.uk>

Man har även haft tekniska problem med sitt transparensarbete. De IT-verktyg som HRA använder för att lagra och sprida forskningsresultat och bakomliggande data har inte fungerat. Det går därför inte att säga något om i vilken mån man i övrigt varit framgångsrik i detta arbete.

Samordningen av RECs har medfört att regionala och tematiska kommittéer, som tidigare fungerat exceptionellt dåligt, kunnat styras upp i HRA:s regi. Ett tydligt exempel på detta är Gene Therapy Advisory Committee (GTAC) som tidigare hade genomsnittliga prövningstider på 180 dagar (lagkravet är prövning inom 90 dagar). När HRA tog över GTAC satte man den egna målsättningen till 60 dagar – men överträffade detta och låg för 2013 på ett genomsnitt av 40 dagar.

## 2.6 National Institute for Health Research

The National Institute for Health Research (NIHR) ansvarar för den kliniska forskningen inom NHS. Organisationen sorterar under, och finansieras av DH och finns representerad över hela England. Liksom ovanbeskrivna myndigheter strävar NIHR efter att öka såväl folkhälsa som life science-baserat nationellt västånd. I NIHR går vägen till målet via skapandet och styrandet av vad man själva kallar ”världens mest integrerade system för klinisk forskning”. En högre grad av integration, menar man, leder till en avsevärt snabbare resa för forskningsresultat från ”skrivbord till sjukhussäng”.<sup>24</sup> NIHR är en mycket omfattande organisation som rymmer en stor variation av verksamheter och avdelningar. Nedan fokuseras de verksamheter, strukturer och arbetssätt som är av störst relevans för de aktuella frågeställningarna.

NIHR styrs av samma ledord som övriga organisationer och myndigheter relaterade till kliniska studier: folkhälsa och ekonomisk tillväxt. I NIHR:s fall bryts dessa ledord ner i följande konkreta syften:

- Att etablera NHS som ett internationellt erkänt centrum för forskningsexcellens.
- Att attrahera, utveckla och behålla de bästa forskarna inom klinisk forskning.
- Att generera forskning som fokuserar på att förbättra hälsa och omvårdnad.
- Att stärka och strömlinjeforma de forskningsadministrativa systemen.
- Att öka patienters och allmänhetens möjligheter att delta i, och gynnas av, forskning.
- Att främja och skydda patienters och allmänhetens intressen inom hälsoforskningen.
- Att vara drivande i att öka translationstakten från forskningsresultat till konkret patientnytta.
- Att maximera NHS forskningspotential och därigenom bidra till ekonomisk tillväxt inom life sciences.

Dessa mål eftersträvas genom en omfattande egen verksamhet (se nedan) samt genom samverkan med offentliga finansörer, akademi, välgörenhetsstiftelser och industri.

### 2.6.1 Ledning och ledningsstruktur

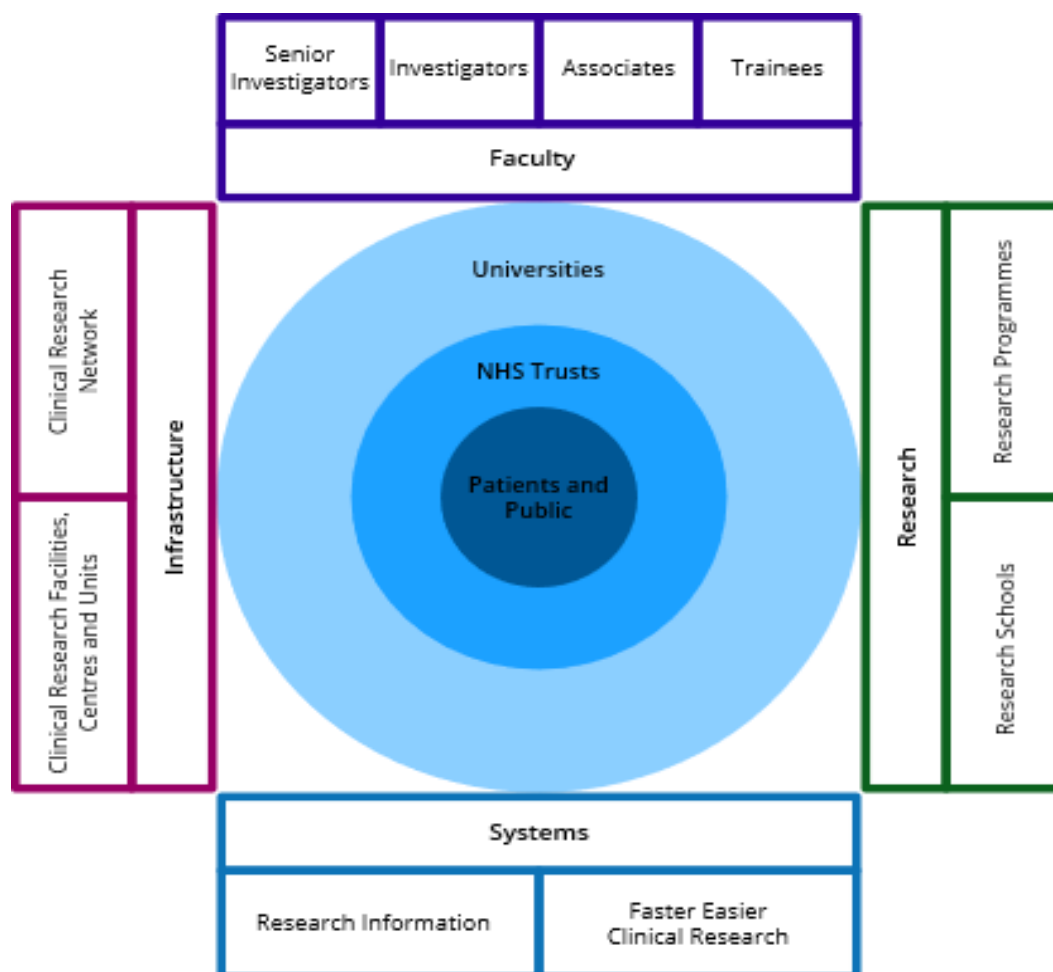
NIHR styrs med utgångspunkt i ”The Health and Social Care Act 2012” som i sina statuter ålägger NHS och ministern ansvaret för att ”främja forskning” och ger ministern makt-

<sup>24</sup> <http://www.nihr.ac.uk/about/>

medel för att möta ansvaret. Direktiven i Health and Social Care Act gäller hela NHS England och NIHR bör bäst förstås som ett centralt verktyg som ministern förfogar över i arbetet med att verkställa sitt forskningsfrämjande uppdrag.

NIHR styrs således från DH via ministerns närmaste underställda – departementets Chief Medical Officer och dess Director of Research and Development. Den övergripande strategiska styrningen sköts av DH:s *Research and Development Directorate (RDD)*. RDD stöds i detta av två funktioner:

- *NIHR Advisory Board* – denna rådgivande stödfunktion bistår ledningens arbete avseende organisationskultur och resultat. Utgörs av verkställande ledning från NHS olika organ samt representanter från akademi och patientorganisationer.
- *NIHR Strategy Board* – denna rådgivande stödfunktion bistår ledningens arbete med styrning och strategisk implementering. Ett huvudsakligt fokus är att hjälpa ledningen att säkerställa en effektiv och enhetlig organisation och med extern och intern kommunikation. Utgörs av direktörerna för NIHR:s coordinating centres och forskningsprogram (se nedan).



Figur 6 NIHR:s struktur i översikt.

Verkställandet av verksamheten struktureras i fyra pelare (se Figur 6): (i) Infrastruktur, (ii) Fakultet, (iii) Forskning, och (iv) System.

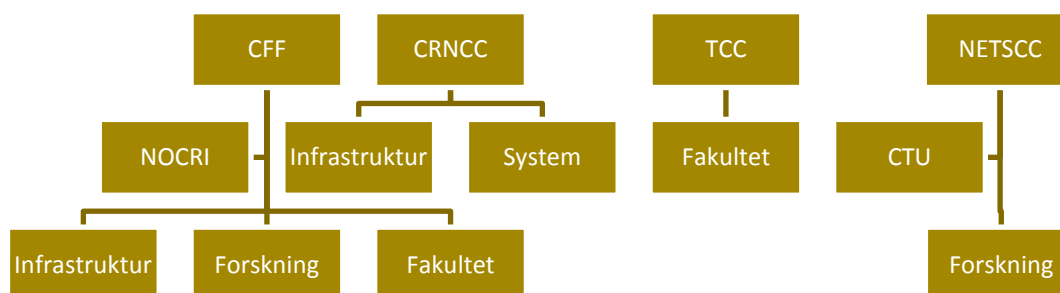
Infrastruktur har hand om såväl fysisk som mänsklig forskningsinfrastruktur och styrs av två enheter: (i) Clinical Research Network Coordinating Centre (CRNCC) och (ii) Central Commissioning Facility (CCF). Inom ramen för CCF finns även en specialenhet som heter NIHR Office for Clinical Research Infrastruktur (NOCRI).

Fakultet stödjer individer som antingen utför eller deltar i forskning. Avdelningens lärande och karriärsutvecklingsverksamhet styrs av NIHR Trainees Coordinating Centre (TCC).

Forskning ”beställer” (commissions) och finansierar forskning, och styrs av NIHR Evaluation, Studies and Trials Coordinating Centre (NETSCC) samt CCF.

System främjar snabbhet och enkelhet genom olika lösningar för att hantera forskning och resultat. Det kan handla om såväl administration som information. Enheten styrs av CRNCC.

För att ge en tydligare bild av de olika styrenheternas mandat anges i följande beskrivningar av verksamheten vilken enhet – CFF (inklusive NOCRI), CRNCC, TCC, eller NETSCC – som styr verksamheten. En översikt ges i Figur 7.



Figur 7 NIHR:s styrningsstruktur (mellanskiktet) i översikt.

## 2.6.2 Finansiering och dimensionering

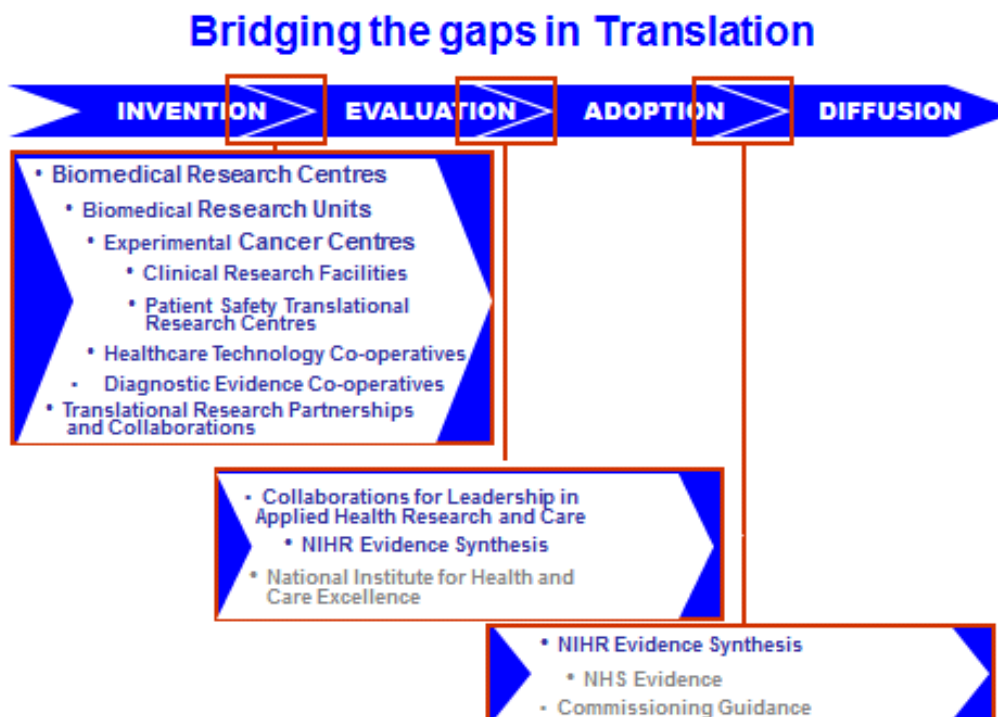
NIHR spenderar knappt en miljard pund (12 miljarder SEK) årligen varav Infrastruktur står för drygt 60 procent, Forskning står för drygt 20 procent, Fakultetsträning står för drygt 10 procent och System står för knappt 3 procent.

## 2.6.3 Verksamhet

NIHR:s verksamhet beskrivs här i enlighet med den fyrdelade strukturen som beskrivs ovan.

### *Infrastruktur*

NIHR:s infrastruktuursatsningar består av olika typer av infrastruktur (som dock ibland sammanfaller): (i) infrastruktur för translation, (ii) infrastruktur för patientrekrytering, (iii) infrastruktur för tematiskt fokus, och (iv) infrastruktur för samverkan. Infrastruktuursatsningen på translation är den mest centrala och kan även förklaras genom att skäras över utvecklingskedjan från tidiga faser till applikation, enligt Figur 8.



Figur 8 NIHR:s satsningar på ökad translation, fördelade över translationsprocessens olika steg.

Källa: NIHR Annual Report

Följande satsningar görs för tillfället inom ramen för NIHR Infrastruktur.

- 11 stycken *Biomedical Research Centres* (BRC) och 20 *Biomedical Research Units* (BRU) som genomför och stöder projekt med målsättningen att skapa konkreta behandlingar utifrån vetenskapliga framsteg inom biomedicin. Styrts av CCF.
- *Translational Research Partnerships* (TRP) samlar världens bästa kliniska forskare inom ramen för ledande akademiska/NHS-miljöer för att främja samverkan mellan forskning och industri i tidiga och utforskande utvecklingsfaser (för nya läkemedel och behandlingar). BRCs och BRUs utgör i regel den grundläggande fysiska infrastrukturen för dessa miljöer. Det finns även tematiska varianter av TRP som kallas *Translational Research Collaborations* (TRC). De fungerar i princip på samma sätt som TRP gör, men med ett tydligt tematiskt fokus (exempelvis *TRP in Dementia* och *TRP in Rare Diseases*). Styrts av CRNCC.
- *Clinical Research Facilities for Experimental Medicine* (CRF) tillhandahåller specialbyggda forskningsmiljöer för patientcentrerad forskning. Infrastrukturen ger kliniska forskare tillgång till patienter i en miljö bestående av lokaler, teknologi, grundforskning och spetskompetens av högsta och senaste standard. Styrts av CFF.
- *Patient Safety Translational Research Centres* (PSTRC) är en variant av BRC men med fokus på metoder för att förbättra den vård NHS ger sina patienter i termer av säkerhet, kvalitet och effektivitet. Styrts av CFF.
- *BioResource* är en frivilligpanel bestående av såväl friska som sjuka personer som är villiga att delta i kliniska projekt. Styrts av CRNCC.

- *Experimental Cancer Medicine Centres (ECMC)* har byggts upp av NIHR tillsammans Cancer Research UK och syftar till att öka dels grundforskningstakten, dels translationstakten för cancerbehandlingar. Styrts av CFF.
- *Healthcare Technology Co-operatives (HTC)* utvecklar begrepp, demonstrerar proof of principle och tar fram forskningsprotokoll för vårdteknologi. Styrts av CFF.
- *Diagnostic Evidence Co-operatives (DEC)* fungerar som expertisstöd och katalysator för evidensgenerering om in vitro diagnosverktyg (IVD). Styrts av CFF.
- *National Phenome Centre* stöder forskningen om arv- och/eller miljötriggade sjukdomar genom att bistå med teknologi för kemisk analys av blod- och urinprov. Styrts av CRNCC.
- *Clinical Research Network (CRN)* förenklar för patienter och vårdpersonal att delta i klinisk forskning. Nätverket syftar till att förenkla och snabba på planering och genomförande av såväl kommersiella som icke-kommersiella studier inom NHS i England. CRN består av 15 lokala nätverk (LCRN) och täcker mer än 30 kliniska specialiserade områden. CRN:s verksamhet och funktion beskrivs ytterligare i kapitel 2.7 om patientdeltagande. Styrts av CRNCC.
- *Collaborations for Leadership in Applied Health Research and Care (CLAHRC)* kopplar samman de engelska universiteten med NHS-enheter i universitetens lokala miljö i forskningsprojekt med hög och bred potentiell tillämpbarhet inom det engelska vårdssystemet. Styrts av CFF.

### *Fakultet*

Genom Fakulteten samlar NIHR samtliga personer som fått finansiering från NIHR, oavsett var de har sin huvudsakliga anställning, var i kedjan från grundforskning till tillämpning de befinner sig, eller om de verkar inom centrala eller mer perifera delar av systemet för kliniska studier i England. Som medlem i NIHR:s fakultet erbjuds man i ett nätverk av likasinnade kollegor olika program för karriärstöd, utbildning och utvecklingsmöjligheter. Trots att fakulteten endast står för 10 procent av budgeten talar NIHR särskilt varmt om verksamheten, som man menar är NIHR:s ”hjärta”. Tankesättet här är att man kan jobba hur mycket som helst med samordning, infrastruktur och forskningsfinansiering, men att inget av detta kommer att ge någon effekt om man inte först ser till att attrahera, utbilda och utveckla bra människor för att befolka systemet.

Fakulteten har formulerat särskilda delmål utifrån de övergripande strategiska målen:

- Att på nationell nivå bygga ett ledande kollegium av de bästa individerna inom klinisk- och hälsoforskning – för att hållbart kunna attrahera, utveckla och behålla de bästa människorna i systemet.
- Att styra fakultetsmedlemmarnas fokus till de områden inom hälsoforskningen som bäst möter nuvarande och framtida behov hos patienter och allmänhet.
- Att värdesätta såväl ledare som samarbetspartners inom hälsoforskningen.
- Att stödja de akademiska karriär- och träningsvägar som finns för vårdpersonal och andra nyckelgrupper inom hälso- och vårdforskningen.

För att uppnå målen jobbar man med tre typer av verktyg: (i) finansiering av löner; (ii) formella träningsprogram, och (iii) möten, workshops och mentorer. Finansieringen sker

på olika nivå och i samarbete med olika finansieringskällor (exempelvis från Wellcome Trust och DH:s Policy Research Programme) – i vissa fall även via NIHR:s infrastruktur-satsningar. I regel innebär inte finansiering att mottagaren anställs av NIHR utan denne fortsätter då att vara anställd inom ramen för sin ordinarie verksamhet. Oavsett källa tilldelas och nivå sätts finansieringen utifrån vetenskaplig kvalitet och relevans för NIHR:s övriga mål. Man har därmed skapat en effektiv incitamentmekanism som styr in inte minst NHS-forskningen på de övergripande strategiska målen.

Träningsprogrammen styrs av TCC och finansieras av DH. Liksom lönefinansieringen styrs tillgången till träning av meriter samt NIHR-relevans. Ett specifikt krav är att den tränades forskning måste kunna anses leda till tillämpningseffekt inom en femårsperiod. Träningsprogramsverksamheten består av ett stort antal olika alternativ och inriktningar.

### *Forskning*

Forskningsfinansiering inom specialdesignade program utgör en femtedel av NIHR:s budget. Programmen syftar till att styra in den kliniska forskningen i England på (i) framtagandet av nya vårdlösningar, (ii) bättre utvärdering av nya lösningar och behandlingars effektivitet, (iii) förebyggande och diagnostik, och, (iv) ökad spridning av kunskap, inte minst sådan information och forskningsresultat som utgör viktiga beslutsunderlag i arbetet med att förbättra vård och omsorg. Följande finansieringsprogram är för närvarande aktiva inom NIHR Forskning (de första fem handhas av CCF, resterande av NETSCC):

- Invention for Innovation (i4i).
- Programme Grants for Applied Research.
- Programme Development Grants.
- Research for Patient Benefit.
- Research for Innovation, Creativity and Risk (under avveckling).
- Efficacy and Mechanism Evaluation Programme.
- Health Services and Delivery Research Programme.
- Health Technology Assessment Programme.
- Public Health Research Program.
- Systematic Reviews Programme.

### *System*

System är den budgetmässigt minsta delen av NIHR, och också den som utför det mest specifika uppdraget – nämligen att utveckla webbaserade informationssystem som underlättar inmatning, hämtning och spridning av klinisk data. Syftet är att öka såväl tillgång på data som datakvalité vilket man menar kommer att öka NIHR:s och dess breddare partner-nätverks effektivitet. NIHR Systems arbete styrs av NIHR Design Authority och ett centralt Data Standards-dokument. Några av de system och lösningar som man tagit fram beskrivs ytterligare i kapitel 2.8.

#### 2.6.4 Resultat och utmaningar

Inte heller NIHR:s verksamhet har utvärderats. I NIHR:s fall är detta ett större problem än för HRA och MHRA, eftersom organisationen är mångfaldigt mer omfattande och mång-



facetterad. NIHR saknar även en tydlig resultatuppföljning i termer av KPI-värderingar. Detta avsnitt försöker trots det att nämna några av de saker som NIHR anser sig ha uppnått – dessa skall ses som illustrationer snarare än som effekter av verksamheten.

NIHR:s huvudsakliga bidrag består i att styra kliniska studier genom att sätta en rad mekanismer på plats som gör att verksamhet som med stor sannolikhet skulle ha skett även utan NIHR nu får potential att växa i omfattning och effektivitet. För det första handlar det om mekanismer för ökad samverkan mellan akademi och industri – inte minst genom CRN. Mer än hälften av alla kommersiella kliniska prövningar i England sker nu inom ramen för CRN. Så här förklaras detta av personer från NIHR och från näringslivet<sup>25</sup>:

*”More companies are returning to the Network because of positive personal experiences. They know we can help them identify sites, which is of particular relevance to companies new to therapeutic areas; they know they gain access to expert feasibility guidance through our clinical specialty groups and that we can offer hands-on support for study delivery. Commercial research is a highly competitive field and companies are increasingly aware that we can help their studies perform more effectively in the NHS.”*

Clare Morgan, NIHR Clinical Research Network Industry Director

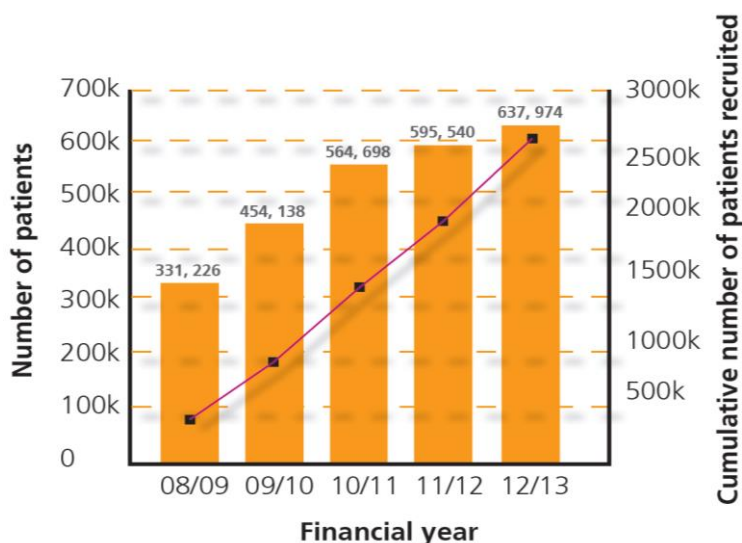
*”We are now seeing an increase in the number of Network studies that meet recruitment targets because performance management is becoming part of Clinical Research Network culture. Within Industry, we routinely performance manage our studies by engaging with Investigators and their teams to identify issues and find solutions. However, when this conversation becomes a collaboration between the Network, NHS and the sponsor, it is more powerful. By working together we can take advantage of additional resources and ideas to support solutions and ensure delivery. Trust R&D staff are now recognising the significance of commercial research within the NHS and this is having a positive impact on study set-up.”*

Adrienne Clarke, Oncology Clinical Team Manager at GlaxoSmithKline UK

*”These figures show that the majority of Phase II to Phase IV commercial studies are now seeking NIHR Clinical Research Network support and taking place in the NHS. This is giving more patients access to cutting edge practice and providing a real opportunity to drive growth within the UK economy. This level of Industry commitment demonstrates the impact of collaboration within the research community and the benefit of the Government's continued investment in research infrastructure.”*

Sally Davies, Chief Medical Officer and Chief Scientific Adviser for the Department of Health

<sup>25</sup> Artikel i the Guardian: <http://www.theguardian.com/healthcare-network-nihr-clinical-research-zone/nihr-crn-embedded-in-industry-practice>



Figur 9 Patientrekrytering inom CRN

Källa: NIHR Annual Report

För det andra, och kopplat till samverkan mellan industri och NHS, handlar det om att NIHR:s mekanismer och infrastruktur uppmuntrar till förändringar som gynnar patientrekrytering. Exempelvis genom att man kräver att finansierade projekt möter riktlinjerna avseende patientrekrytering (första patienterna rekryterade senast inom 70 dagar).

Exakt vilken mekanism som leder till ökningen som illustreras i Figur 9 går inte att säga inom ramarna för den föreliggande studien, men det är uppenbart att antalet rekryterade patienter inom ramen för NIHR:s olika CRN ökar stadigt.

För det tredje sätter NIHR upp mekanismer för tematiskt fokus och man visar gärna upp siffror på hur de tematiska områdena växer i termer av spenderade medel. Utan tillgång till utvärderingar är det svårt att säga något om vad det egentligen betyder att tematiska forskningsprogram genererar forskning inom det tematiska området. Däremot är det ganska tydligt att NIHR på detta sätt fångar in stora kliniska forskningsfält i sitt styrningsnät. Kanske hade dessa projekt genomförts ändå, med samma peng fast med ett annat namn på avsändarplats, men den hade då inte blivit föremål för de krav och incitament som ges inom ramen för NIHR:s verksamhet. Just detta är kanske att betrakta som den stora effekten av NIHR:s finansieringsverktyg – alltså inte att verktygen genererar mer klinisk forskning, men att en större andel av den kliniska forskningen nu hamnar inom ramen för de mekanismer och målbeskrivningar som den engelska strategin har formulerat.

För det fjärde tycks NIHR:s verksamhet främst genom BRU, BRC och ECMC, växla upp den statliga finansieringen i partnerskap med industriaktörer. Här finns inga siffror att jämföra med, men NIHR hävdar i sina årsredovisningar att dessa enheter drar in mellan fyra och sex pund i privat finansiering för varje pund skattebetalarna investerar. Detta samband har ökat stadigt under mätperioden. Man drar här även in vinst på IP-ägarskap med motsvarande två procent av den statliga finansieringen. Uppväxlingen är förstås en effekt av det ökade antalet samarbeten mellan industri och NHS som får antas ha positiva effekter i flera led.

Denna typ av exempel och trender tyder på att NIHR:s verksamhet tycks styra på målen och ge avtryck i NHS. Fortsatt menar man sig stå inför samma utmaningar som ledde till skapandet av NIHR, nämligen:

- Att finansiering inte alltid hänger med i utvecklingen, utan är upplåst i föråldrade forskningsstiftelser
- Outnyttjad potential för samverkan mellan NHS och life science-industrin
- Glapp mellan innovation inom hälsovården, å ena sidan, och regleringen av hälsoforskning å den andra
- Brist på evidens i NHS förbättring av vårdlösningar och behandlingar, till följd av att resultaten från kliniska studier inte dokumenteras och/eller sprids
- För hög administrativ börda på de personer som egentligen används bäst när de utför forskning (och inte administration)
- Glapp mellan forskningen, å ena sidan, och nationens internationella konkurrenskraft å den andra

## 2.7 Samverkan och patientmedverkan

Det finns två övergripande former av samverkansarbete inom HRA, MHRA och NIHR. Dels arbetar man med att förbättra integrationen mellan myndighetsapparaten olik delar, dels strävar man efter att öka interaktionen mellan myndighetsapparaten och övriga kliniska aktörer, inte minst från industrin. I den svenska rapporten *Starka Tillsammans* delas dessa två typer upp och bara den ena – extern interaktion – rekommenderas som ett mål för den svenska samordningsfunktionen. Det framstår dock som helt självklart efter att ha studerat det engelska fallet att den enskilt viktigaste utmaningen för de engelska myndigheternas samordningsarbete handlar om att få interna delkomponenter att dra åt samma håll. Det ena utesluter inte det andra i själva verkställandet, men det tycks vara så att många av de hinder som hämmar extern interaktion i själva verket skapats av en bristande intern integration – eftersom detta skapar långa ledtider, ett svåröverskådligt regulatoriskt system och kommunikationssvårigheter mellan olika intressenter. Samma sak gäller patientmedverkan, som ju också får anses vara en form av samverkan – ju bättre det offentliga är samordnat, smidigt, och transparent, desto troligare är det att patienter och friska frivilliga vill delta i kliniska studier. Många aspekter av arbetet med såväl integration som interaktion ingår i verksamhetsbeskrivningarna i föregående kapitel – detta kapitel samlar de centrala dragen av samverkan från respektive delkapitel och kompletterar bilden med ett antal mer detaljerade exempel på hur man har jobbat med dessa frågor i England.

### 2.7.1 HRAs Collaboration and Development Steering Group

Ett verktyg som syftar till att implementera en enhetlig tillståndsgivningsprocess samt proportionella standarder. HRA skapade verktyget eftersom de i sitt uppdrag är så pass beroende av andra aktörers beteende för att uppnå sina samordnings- och förenklingsmål. Gruppens uppdrag inledningsvis är att:

- Identifiera samordningsproblem.
- Identifiera avgörande omvärldsfaktorer som HRA:s strategiarbete måste ta hänsyn till.
- Bedöma hur arbetet ska prioriteras.
- Utveckla mekanismer för att följa upp hur HRA:s strategiimplementering fortskrider.
- Aktivt arbeta för att stödja gemensamma lösningar och HRA:s arbete bland partners och andra berörda parter.

### 2.7.2 HRA:s och NIHR:s patientmedverkansfrämjande

HRA har som nämnts en viktig roll att spela i att utforma systemet på ett sådant sätt att patienter vill medverka. Detta är ett exempel på den första formen av samverkansfrämjande enligt ovan – organisationen arbetar inte aktivt med patientmedverkansprojekt på samma sätt som exempelvis NIHR, utan ser istället logiken att om systemet och klinisk forskning uppfattas som nyttigt, smidigt, och säkert så kommer patienter att vilja medverka. Av denna anledning fokuserar HRA:s arbete i huvudsak på att förstå patienters förväntningar och intressen. Man menar att arbetet hittills gett belägg för slutsatsen att patienter:

- Vill ha en bra forskningsgrund för den vård de tar emot.
- Vill bidra till denna forskningsgrund i den mån de kan.
- Värdesätter öppenhet och transparens.
- Värdesätter att etiska kommittéer övervakar kliniska studier.
- Är negativa till byråkrati.

Nästa steg i arbetet är att med grund i detta utveckla en strategi för allmänhetens engagemang (Public Involvement Strategy) som syftar till att HRA kontinuerligt fångar upp allmänhetens input. Man går även vidare med att stärka patientskyddet eftersom man ser ett starkt samband mellan patienters förtroende för skyddet och deras vilja att bidra till forskningen.

NIHR har en mer direkt verkan på patientmedverkan som genomsyrar hela NHS. Genom införandet av ett så kallat Patient and Public Involvement (PPI) som centralt bedömningskriterium i NIHR:s tilldelning av forsknings, löne- och träningsfinansiering har man skapat en enkel men kraftfull mekanism som dels medvetandegör forskningsledare och sponsorer om patientmedverkanaspekten, dels ger dem incitament att bli bättre på att uppmuntra och underlätta patientmedverkan.

### 2.7.3 Clinical Research Networks

Som torde framgå av kapitlet om NIHR så spelar Clinical Research Networks, CRN, en central roll för samverkan inom kliniska studier i allmänhet och för patientmedverkan i synnerhet. Nätverken har följande delmål:

- Att se till att patienter och vårdpersonal från hela landet har möjlighet att delta i, och gynnas av, kliniskt forskning.
- Att integrera hälsoforskning och vård.
- Att öka den kliniska forskningens kvalitet, tidseffektivitet och samordning.
- Att öka samverkan mellan industri och NHS, samt se till att NHS kan möta de hälso-forskningsbehov som finns inom industrin.

NIHR:s CRN tillhandahåller en stödstruktur för kliniska studier i form av bland annat sjuksköterskor med specialträning för kliniska studier, farmaceuter, samt olika labbtjänster vid 15 lokala CRN (LCRN) som i termer av personal är helt integrerade med NHS.<sup>26</sup> Den nuvarande strukturen är dock ny sedan 2014. De resultat som diskuteras i kapitlet om NIHR härrör från den gamla strukturen med: (i) sex tematiska nätverk, ett nätverk för primärvård och ett så kallat ”comprehensive network”, (ii) åtta samordningscentrum (utöver det nationella samordningscentrum som kvarstår), och (iii) mellan sex och 32 LCRN per nätverk (totalt 102 stycken nationellt). Bakgrunden till detta är eventuellt av intresse för den svenska samordningsfunktionen. Strukturen uppstod gradvis till följd av att finansieringen växte och att nya nätverk skapades så snart nya medel stod till förfogande. Detta skapade till slut en så pass komplex struktur att själva samordningssyftet gick om intet. Denna struktur har nu gjorts om enligt ovan och sammanfaller nu i stort med det geografiska mönstret för de så kallade Academic Health Science Networks som beskrivs i tidigare rapporter från Tillväxtanalys.

Tematiskt är den nya strukturen mer integrerad i bemärkelsen att varje LCRN kan vara involverad i samtliga tematiker. Istället har man inrättat Clinical Research Specialities (30 stycken olika) som består av grupper av kliniska forskare som har till uppgift att uppmuntra partners att involvera sig i kliniska projekt inom deras respektive fält. Varje specialitet har även en slags sambandsofficer, en National Clinical Speciality Lead som har till uppgift att koordinera respektive portfölj nationellt och engagera industriparters med flera i sitt område, samt att återkoppla industribehov och dylikt till det lokala nätverket. Det är just detta handfasta och kommunikativa sätta att jobba som tycks ligga till grund för de positiva resultaten.

## 2.8 IT-strukturer

Här beskrivs några IT-strukturer för exempelvis informationsspridning om prövningar, behov och resultat, utbildning, patientrekrytering och för industrins samarbeten med vård-systemet.

### 2.8.1 Integrated Research Application System (IRAS)

Integrated Research Application System (IRAS) är ett system som skapar en enda ingång för tillståndsgivning åt hälsoforskningsprojekt. Systemet fungerar så att en hemsida: (i) samlar in all information från ansökaren på ett och samma ställe, (ii) använder filter för att se till att ansökan anpassas till respektive projekt och därmed vare sig för lite eller för mycket information efterfrågas, och (iii) genom sin struktur hjälper ansökaren att fylla i sin ansökan på ett korrekt sätt. Ansökningssystemet ersätter separata ansökningsförfaranden till följande instanser:

<sup>26</sup> Clinical Research Network Version 10 (January 2015) Planned revision & re-issue date: July 2015

- Administration of Radioactive Substances Advisory Committee (ARSAC).
- Gene Therapy Advisory Committee (GTAC).
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).
- NHS/HSC R&D offices.
- NRES/NHS/HSC Research Ethics Committees.
- Confidentiality Advisory Group (CAG), formerly the National Information Governance Board (NIGB).
- National Offender Management Service (NOMS).
- Social Care Research Ethics Committee.

### 2.8.2 Clinical Practice Research Datalink (CPRD)

En större verksamhet av relevans för studien är the Clinical Practice Research Datalink (CPRD), som tillhandahåller anonymiserad patientdata från NHS primärvård. Databasen omfattar miljontals patienter och används för att besvara kliniska frågor om befolkningen – framförallt om sjukdomar och om patienternas kliniska resa ”från vaggan till graven”. Syftet med verksamheten är stödja utvecklingen av nya behandlingar och att öka folkhälsan. Det i sammanhanget enskilt viktigaste bidraget från CPRD:s verksamhet är utvecklingen av Trialviz<sup>27</sup>, ett IT-verktyg som med hjälp av drygt 3,5 miljarder journalanteckningar rörande 15 miljoner patienter gör det möjligt att snabbt få en överblick hur många potentiella kandidater som finns för kliniska studier. Trialviz administreras av CPRD men även NIHR har tillgång till systemet och båda parter samverkar för att med hjälp av verktyget för att möta de behov som finns hos sponsorer av kliniska prövningar.

Andelen forskningsstudier och andelen stora läkemedelsföretag som nyttjar CPRD ökade stadigt under den studerade perioden.<sup>28</sup> Denna typ av användning av Real World Data anses ha stor potential för framtiden och erhåller stort intresse, men det är för tidigt att inom ramen för denna studie säga något mer om vilka lärdomar som gjorts annat än att detta verktyg radikalt kan sänka kostnaderna för att sätta upp kliniska studier och att de länder som utvecklar sådana verktyg onekligen skulle få en fördel i allokeringen av studielokaliseringar. Den största utmaningen tycks här vara juridiska och förtroendemässiga aspekter relaterat till patientdatahanteringen (mer om detta under avsnitt 2.6.4). Det tycks även tydligt, även om det är för tidigt att säga säkert, att samverkan och samordning kommer att spela en avgörande roll i hur väl denna typ av lösningar utnyttjas. CPRD:s arbete speglar tydligt en sådan insikt och man har inlett en rad samarbeten, dock är det, återigen, för tidigt att säga något om lärdomar från detta.

För svensk del kan det vara intressant att notera att engelsmännen ser sig som något av ”first movers” med denna lösning och att de förväntar sig en framväxande konkurrens inom patientdatalösningar från andra länder inom en snar framtid. Att döma av regeringens utredning Starka Tillsammans är bilden att Sverige ligger i framkant inom patientdata sedan länge och att det är England som håller på att knappa in på oss. Hur det verkligen ligger till har inte gått att bedöma inom ramarna för den här studien. Säkert är dock att tillgången och tillgängligheten på patientdata av detta slag i framtiden kommer att vara en viktig konkurrensfördel vid allokering av kliniska studier globalt.

<sup>27</sup> <http://www.dataline.co.uk/portfolio/cprd-trialviz/>

<sup>28</sup> MHRA Annual report and accounts 2013/2014

### 2.8.3 NIHR Systems

Som framgår av denna rapport är det system av olika aktörer som ska samordnas inom ramen för den engelska strategin omfattande och komplext. En viktig del i den interna integrationen av detta komplex utgörs av NIHR:s IT-system. Detta består av:

- NIHR:s hemsida vars roll är att kommunicera allt det omfattande arbete som sker inom NIHR:s fyra delar till såväl interna som externa parter, samt till allmänheten.
- En NIHR HUB som möjliggör för Fakulteten att arbeta tillsammans virtuellt genom allt från epost, och sökfunktioner till videokonferenser och dokumentmallar.
- En central katalog över samtlig NIHR-forskning.
- En datainsamlingservice för NIHR:s Coordinating Centres som syftar till att kunna ha en kontinuerlig uppföljning av den mångfacetterade verksamhetens resultat.
- En sökfunktion som möjliggör för patienter, allmänhet och kliniska forskare att söka information om pågående studier.

## 2.9 Det engelska fallets kärna

Det engelska fallet präglas av en tydlig top-down-approach. Parlamentet har i ett omfattande utredningsarbete identifierat ett antal problem och därefter formulerat en tydligt nationell strategi. Denna strategi har i sin tur fått stort genomslag på myndighetsnivå och genomsyrar såväl språkbruk som reella förändringar i styrningsstrukturen. Situationen är alltså redan från början sammanhållen och koordinerad. Dock visar den engelska erfarenheten att det trots detta finns ett stort behov av löpande samordning. Orsaken är att det redan finns ett omfattande system på plats – och att systemets aktörer inte i normalfallet förstår varför man hamnat i den situation man nu är i eller hur man bäst ska ta sig ur den. Det finns därför en naturlig tröghet i implementeringen av den nationella strategin. Den huvudsakliga lärdomen för svensk del är tudelad: dels är det engelska fallet, som ligger många år före Sverige i sitt nationella samordningsarbete, fyllt av exempel på hur det offentliga konkret kan arbeta med olika aspekter av förbättringsarbete, dels illustrerar fallet väl att framgångsrik samordning bygger på ett löpande och tålmodigt arbete inom ramen för varaktiga plattformar, dvs. offentliga organisationer som har ett långsiktigt uppdrag att förbättra ekosystemet för klinisk forskning i England.

### 3 USA

USA är i många avseenden centrum för den globala läkemedelsindustrin, inte minst gällande klinisk verksamhet. Här finns de största läkemedelsföretagen, de starkaste forskningsmiljöerna, och de största kontraktsforskningsorganisationerna (CRO). Här finns även de största databaserna och många av de världsledande branschorganisationerna. USA är i denna bemärkelse en viktig plats att förstå för den som vill få inspiration om hur klinisk forskning kan organiseras och samordnas.

Samtidigt är skillnaderna mellan USA och Sverige enorma. De båda ländernas politiska, juridiska och ekonomiska systemen är i så hög grad väsensskilda att Sverige, enkelt uttryckt, inte kan lära sig på samma sätt av den amerikanska erfarenheten som av de engelska och danska erfarenheterna. Detta får givetvis en rad konsekvenser för fallstudien.

För det första är det inte meningsfullt att ägna samma uppmärksamhet åt detaljbeskrivningar av de amerikanska organisationernas dimensionering, finansiering och ledningsstruktur. Istället beskrivs översiktligt de problem som organisationerna är satta att lösa och därefter fokuseras i detalj på vad man faktiskt gör för att lösa problemen.

För det andra blir urvalet av organisationer och verksamheter ännu snävare för USA än för de andra fallstudierna. De studerade organisationerna skall ses som illustrativa exempel på hur man jobbar med olika typer av utmaningar. Bakom varje exempel finns i regel ett myller av likartade organisationer och verksamheter på olika administrativa nivåer (federalt, delstat, stad) och i olika samhällssektorer (offentligt, privat, NGO:s och not-for-profit). Urvalet har skett med vägledning av Tillväxtanalys tidigare rapporter<sup>29</sup> samt de specifika uppdragsfrågorna och det svenska perspektivet, men representerar sannolikt inte ett optimalt urval (att göra ett sådant på det amerikanska aktörslandskapet är mycket resurskrävande och helt enkelt ogörligt inom ramarna för den föreliggande studien). Rapportens slutsatser ska därför tolkas som giltiga inom ramarna för urvalet, men inte som representativa för hela den amerikanska erfarenheten av styrning för kliniska studier. Mycket återstår att hämta från USA som inte går att fånga i denna rapport.

Slutligen tillförs i urvalet av organisationer sådant som inte är direkt applicerbart i det svenska sammanhanget, men som ändå, till följd av USA:s speciella roll, utgör en betydelsefull del av det globala ramverk som det svenska sammanhanget ingår i. Exempelvis styr det amerikanska regelverket de facto även över kliniska studier som genomförs i Sverige eftersom målet ofta är att i något läge kunna få marknadsaccess i USA. Sveriges formella rätt att reglera kliniska studier inom sitt eget territorium väger inte särskilt tungt om svenska förhållanden hamnar på kollisionkurs med de amerikanska tillståndskraven – vilket inte gäller omvänt.

Ambitionen har här varit att inom ramen för uppdraget – det vill säga med fokus på organisering och styrning – i så stor utsträckning som möjligt bygga vidare på den USA-studie som rapporteras i ”Kliniska Prövningar – policyinitiativ och trender” (Svar Direkt

<sup>29</sup> Kliniska prövningar – policyinitiativ och trender. Tillväxtanalys, Svar Direkt 2014:01, tillgänglig på: <http://www.tillvaxtanalys.se/sv/publikationer/svar-direkt/svar-direkt/2014-01-31-kliniska-provningar---policyinitiativ-och-trender.html>. Vad händer inom Life Sciences internationellt? - Nuläge och trender i utvalda länder. Tillväxtanalys, Svar direkt 2012:05, med landrapport om USA tillgänglig på: <http://www.tillvaxtanalys.se/sv/publikationer/svar-direkt/svar-direkt/2012-10-23-vad-hander-inom-life-sciences-internationellt---nulage-och-trender-i-utvalda-lander.html>



2014:1). Detta kapitel är dock avsevärt smalare i sitt analytiska fokus i och med att den föreliggande studien tydligt drivs av att ta fram detaljerade beslutsunderlag till processen för att starta en svensk samordningsfunktion för klinisk forskning.

De möjligheter och utmaningar som ligger till grund för de amerikanska verksamheterna och strategierna, beskrivs nedan i en sådan omfattning att kapitlets fokus, urval, och argumentation blir begriplig även för den läsare som inte är bekant med life science och klinisk forskning i USA. Vi rekommenderar dock läsning av Tillväxtanalys tidigare rapporter i ämnet. Rapporten lutar sig på officiella rapporter, årsredovisningar, oberoende audits med fokus på prestations-indikatorer, paneldebatter, konferenser och expert-intervjuer, samt redovisningar till kongressen.

### 3.1 Utmaningar och drivkrafter

I september 2012 överlämnade PCAST (President's Council of Advisors on Science and Technology) sin *Report to the President on Propelling Innovation in Drug Discovery, Development, and Evaluation*. Rapporten baseras på ett års diskussioner inom den grupp som PCAST skapat för att ta fram rekommendationer till Vita Huset, bestående av ledande företrädare från läkemedelsindustri, patientföreningar, läkarsällskap och vårdbeställare, samt från den regulatoriska myndigheten, Food and Drug Administration (FDA) (se avsnitt 3.5) och den federala forskningsutföraren/finansiären National Institutes of Health (NIH) (se avsnitt 3.6). Vita Huset hade något år tidigare konstaterat att framtagandet av nya behandlingar och läkemedel inte hängt med i den grundvetenskapliga utvecklingen, utan snarare att en flaskhals uppstått i translationen mellan biomedicinsk forskning och patientnytta. Denna rapport får i sammanhanget anses vara det närmaste USA kommit en nationell problembeskrivning och strategi på området kliniska studier, och utgör därför den föreliggande studiens röda tråd.<sup>30</sup> Allt stammar dock inte från denna rapport och dess rekommendationer – det finns andra studier och rapporter som i vissa delar dels haft genomslag på egen hand, dels underbygger PCAST arbete. Dessa andra källor till strategiska arbetssätt redovisas i det följande när så är aktuellt. PCAST rapport står för synen på den systemövergripande problembilden och de lösningar och strategier som hyser bredast och starkast stöd bland amerikanska aktörer. PCAST konstaterar följande:

- USA har under de senaste 25 åren varit ledande i en explosiv vetenskaplig utveckling på hälsoområdet.
- Grundforskningsfronten har dock under denna tid sprungit ifrån den kliniska forskningsfronten.
- Trots att antalet vetenskapliga framsteg ökar över tid och att mer resurser än någonsin nu tillförs den kliniska forskningen, har det inte skett någon motsvarande ökning i antalet nya behandlingar.
- PCAST-gruppen är överens om att detta har sin grund i en mängd olika faktorer, varav merparten står att finna i andra delar av systemet än i reglering och styrningssystem (observera dock att detta inte utesluter att exempelvis en nationell samordningsfunktion som är en del av styrningssystemet skulle kunna bidra till att förbättra även dessa delar).
- PCAST drar slutsatsen att en ökad translationsgrad skulle få stora positiva konsekvenser för såväl folkhälsa som ekonomisk tillväxt.

<sup>30</sup> <http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/pcast-fda-final.pdf>

Utgångspunkten för den amerikanska problembeskrivningen är att landets världsledande position beror på att man länge haft vad man benämner ett gynnsamt nationellt ekosystem för läkemedelsutveckling, men att detta system nu är utsatt för en rad negativa förändringar. Systemet har tre komponenter: (i) grundforskning, (ii) läkemedelsindustri, och (iii) reglering. Historiskt sett har var och en av dessa komponenter haft en gynnsam utveckling och starkt bidragande systemfunktion. Den amerikanska grundforskningen har som bekant åtnjutit stora resurser i olika typer av kapital (främst humankapital, finansiering, och infrastruktur). Den amerikanska läkemedelsindustrin har från början varit ett globalt nav i termer av storlek, tillväxt och ledningsfunktioner. De federala regleringsaktörerna har, om man får tro PCAST<sup>31</sup>, varit världsledande i att finna den viktiga balansen mellan fördel och risk som ligger till grund för en hållbar läkemedelsreglering. För den kliniska forskningen kan man även konstatera att andra grupper, som exempelvis patienter, läkare och farmaceuter traditionellt haft en attityd och ett agerande som gynnat den kliniska forskningen i USA. Detta system utmanas nu på samtliga fronter<sup>32</sup>:

- Den biomedicinska grundforskningen har sedan drygt ett decennium präglats av federala besparingar och denna utveckling ser ut att fortsätta under överskådlig framtid. Detta gäller överlag även för den kliniska forskningen inom USA:s vårdsektor.<sup>33</sup>
- Resursutrymmet har även stramats åt inom läkemedelsindustrin som nyligen genomgick de största patentsskydds förlusterna<sup>34</sup> någonsin.
- Riskkapitalet har i spåren av finanskrisen tenderat att söka sig till industrier med kortare produktutvecklingstid till marknad och lägre risk.
- Inte bara riskkapitalet, utan även kärnföretagen i läkemedelsindustrin har nyligen helt lämnat tematiska områden som ansetts vara för komplicerade eller riskfyllda, inte minst har nedläggningar inom neurodegenerativa sjukdomar åsamkat stora systemförluster för folkhälsan – vilket troligen kommer att bli tydligt först på sikt.
- Trots att regleringsaktörerna generellt uppfattas som lyhörda, finns en inneboende tröghet i regelverket som ibland motverkar innovation på det kliniska prövningsområdet.

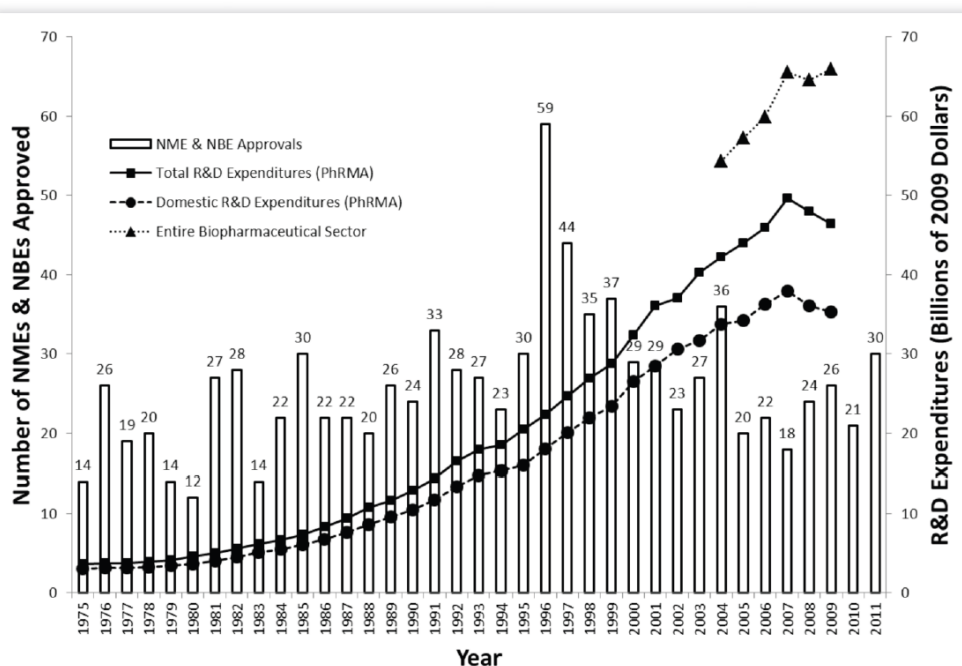
Denna negativa utveckling avspeglas tydligt i förhållandet mellan utgifter och resultat i det amerikanska läkemedelsutvecklingssystemet – vilket framgår av Figur 10.

<sup>31</sup> Det råder inga tvivel om att den amerikanska forskning och industrin varit och är världsledande, men det går att diskutera i vilken utsträckning FDA verkligen varit världsledande. Regleringsaktörerna på världens största läkemedelsmarknad har en given central roll i det globala systemet men detta beror eventuellt mer på att man till följd av sitt inflytande som marknadsledare kan diktera villkoren för resten av världsmarknaden, och inte nödvändigtvis på att man sitter på den objektivt sett bästa regleringsmetoden.

<sup>32</sup> <http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/pcast-fda-final.pdf>

<sup>33</sup> Se exempelvis <http://www.pnas.org/content/111/16/5773>

<sup>34</sup> Det vill säga att patentskyddet har löpt ut.



Figur 10 Utvecklingen av input och output i den amerikanska läkemedelsutvecklingen. Avser både kemiska och biologiska entiteter.

Källa: PCAST

PCAST identifierar sju huvudsakliga utmaningar (av relevans för den aktuella studien) som man menar måste hanteras för att den negativa trenden ska kunna vändas. Två av dessa rör tidiga skeden i forsknings- och utvecklingsprocessen och de fem övriga handlar om reglering och tillståndsgivning<sup>35</sup>:

- Grundforskningen är bra på att öka den grundläggande förståelsen för biologiska mekanismer men är för dålig på att öka kunskapen om de verktyg som behövs för att driva läkemedelsutvecklingen framåt. Inte minst gäller detta teknologiutveckling inom bedömning av läkemedelskandidater (i termer av effektivitet och toxicologi). PCAST menar att detta i huvudsak beror på att man investerar alldeles för lite i den typ av tvärvetenskapliga miljöer som behövs för att ta fram denna typ av verktyg, samt att det finns negativa attityder bland forskare gentemot forskning som ligger nära tillämpning.
- Kliniska studier och prövningar utformas och drivs på ett ineffektivt sätt. Inte minst i termer av att man för varje prövning dels ”uppfinner hjulet på nytt” och är dålig på att återanvända kunskap mellan studier, dels tvingas följa steg och processer för sakens skull även när de olika stegen inte egentligen bidrar till att öka värdet, etiken, eller säkerheten.
- FDA har för små möjligheter att följa upp och reglera redan godkända läkemedel, vilket försenar tillståndsgivningen genom att öka kraven på det första beslutet. En ökad möjlighet till systematisk uppföljning och reglering av läkemedel som nått marknaden

<sup>35</sup> Eftersom mycket av sådant som i Sverige kommer att ligga på den nationella samordnaren i USA ligger på FDA, som ju egentligen är en reglerare, blir vissa aspekter av den amerikanska regleringen intressant. Detta diskuteras mer utförligt i rapportens inledande syntes.

skulle innebära att beslut om marknadsstillstånd inte blev lika ödesdiga som nu är fallet.

- FDA har för lite flexibilitet i bedömningen av relationen mellan risk och nytta för olika patientgrupper. Eftersom nyttan är olika stor för olika patientgrupper finns det många grupper för vilka det är motiverat att acceptera en betydligt högre risk än den medelrisk som är acceptabel för hela populationen.
- FDA behöver starkare verktyg för att följa upp risker och nyttor med redan godkända preparat och att kommunicera lärdomarna från sådana uppföljningar till allmänheten. Detta skulle dels kunna öka förståelsen av nya behandlingars nytta och risker, dels öka allmänhetens förtroende för regleringsprocessen och dess aktörer – vilket i sin tur kan bidra till folkhälsa genom att behandlingar i högre grad följs av patienter.
- Regelverket måste bli mer förutsägbart och tydligt när det gäller de alternativ som läkemedelsutvecklare har att välja mellan och vilka för- och nackdelar olika vägar har. Framför allt kan FDA bli bättre på att ta fram riktlinjer snabbare och med högre kvalitet.
- Tillståndsprövningen måste bli mer förutsägbar och kommunikationen kring enskilda tillståndsgivningsprocesser måste förbättras. Det stora hindret är idag att FDA:s agerande i interaktionen med läkemedelsutvecklare är strikt styrt av formella bestämmelser. Man skulle kunna uppnå en effektivare samverkan om projektledarna på FDA hade större auktoritet och personligt ansvar för att lösa konflikter och att främja återkoppling och information.

Denna problembeskrivning är som sagt inte den enda som figurerar i det amerikanska sammanhanget. Den är emellertid den senaste och mest brett förankrade problembeskrivningen, och får därför här stå som representant för hur man ser på utmaningar och drivkrafter i USA. Den enda andra större problembeskrivningen som kan anses vara av liknande dignitet är FDA:s Critical Path Opportunities List (CPOL) från 2006, och FDA:s Regulatory Science Initiative (RSI) från 2011.<sup>36</sup> CPOL och RSI behandlas ytterligare i avsnittet om FDA.

### 3.2 Huvudsakliga strategier

USA har av naturliga skäl till följd av landets styrningsstruktur inte på samma enhetliga sätt som exempelvis England omsatt ovan nämnda problembeskrivningar i en nationell strategi.<sup>37</sup> Däremot har PCAST, och även FDA via CPOL, tagit fram ett antal specifika rekommendationer, varav vissa också har förverkligats i form av nya organisationer. I detta avsnitt behandlas dessa rekommendationer och strategier som likvärdiga, oavsett om de är just rekommendationer eller faktiska strategier. Logiken bakom detta är att det för svenskt vidkommande inte spelar någon större roll vilka rekommendationer som i just USA:s fall har omsatts i verkligheten – skälen bakom sådant kan nämligen vara många, och det finns ett egenvärde i att betrakta alla centrala observationer från PCAST och CPOL som viktiga lärdomar; oavsett verkställandegrad är dessa rekommendationer nämligen utfallet av gediget analysarbete inom ramen för brett sammansatta grupper av de mest relevanta

<sup>36</sup> [www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM077258.pdf](http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM077258.pdf)

<sup>37</sup> Den federala nivån är inte jämförbar med en nationell nivå styrningsmässigt. Detta i kombination med det amerikanska systemets högre grad av privatisering och maktindelning gör att det inte blir meningsfullt att tala om nationell samordning på samma sätt i USA som i England, Danmark och Sverige.

amerikanska aktörerna. Vissa av rekommendationerna från PCAST är dessutom ett direkt resultat av utvärdering av pågående initiativ – inte minst inom NIH och FDA.

PCAST:s rekommendationer tar sikte på ett ambitiöst, men enligt gruppen realistiskt mål, nämligen att USA inom en 15-årsperiod ska:

*”Double the output of innovative, new medicines for patients with important unmet medical needs, while increasing drug efficacy and safety, through industry, academia, and government working together to decrease clinical failure, clinical trial costs, time to market, and regulatory uncertainty”*

Nyckelorden är alltså att genom *samverkan* minska *kostnad*, *tidsåtgång* och *risk/osäkerhet* vid läkemedelsutveckling, inklusive kliniska prövningar.

Tabell 3 ger en översikt över PCAST:s rekommendationer och kopplar även dessa till relevanta organisationer och projekt (som beskrivs ytterligare i egna delkapitel). De rekommendationer som FDA ger i CPOLE och RSI beskrivs i delkapitlet om FDA nedan. Övriga studier om utmaningar, drivkrafter och rekommendationer sorterar under relevanta delkapitel. Eventuella resultat och fortsatta utmaningar relaterade till implementeringen av rekommendationer och strategier i de beskrivna organisationerna och projekten diskuteras antingen i respektive delkapitel eller i kapitlet om samverkan och IT-strukturer. Eftersom det inte går att koppla det amerikanska strategiarbetet på ett lika tydligt sätt till organisationen av den offentliga styrningsstrukturen får arbetet med att dra lärdomar för utformningen av den svenska samordningsfunktionen ta fasta på de amerikanska observationerna i sig. Vilka frågor är det man prioriterar? Vilka av dessa är relevanta för svenskt vidkommande? Vilka av de relevanta utmaningarna och arbetssätten är av sådant slag att en svensk samordningsfunktion skulle kunna tänkas arbeta med liknande frågor? I fallstudier nas syntes görs en ansats att besvara dessa frågor mer explicit. I det följande ligger fokus på att beskriva de olika strategierna och dess utfall i termer av verksamheter och organisationer.

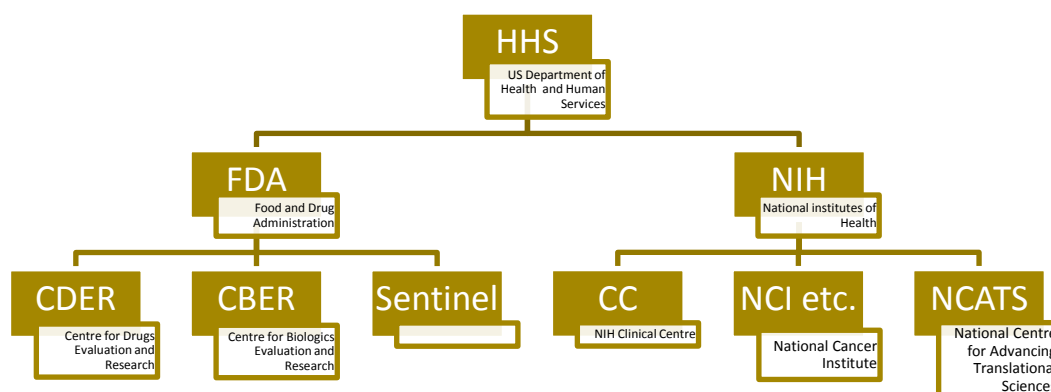
Tabell 3 PCAST rekommendationer i översikt.

Fas/område	Rekommendation	Organisation/Projekt
Drug discovery och läkemedelsutveckling	Stöd federala initiativ som syftar till att accelerera behandlingsutveckling. Främst genom finansiering till biomedicinsk grundforskning och translationscentra.	NCATS (se 3.6.3) RUF (se 3.5.4)
	Främja framväxten av "högnivåsamverkan" med fokus på att accelerera behandlingsutveckling.	Identifiera behov inom:  Teknologi och metoder för läkemedelsupptäckt och utveckling  Klinisk prövningskompetens  Riktlinjer och information om utvecklingsvägar
Utvärdering	Utnyttja möjligheten till accelererad tillståndsgivning och eftermarknads-uppföljning fullt ut.	FDA
	Skapa nya prövningsvägar för läkemedel som visat sig vara säkra och effektiva i specifika patientgrupper.	"Special Medical Use" - designation
	Utforska nya vägar för "Adaptive Approval" via pilotprojekt, men skapa ej ny lagstiftning ännu.	Critical Path Initiative
Övervakning och information om nytta och risker	Förbättra verktyg för översyn och kommunikation avseende klinisk nytta och risk.	FDA Sentinel
FDA:s styrning	Reformera FDA:s ledning.	Commissioner's Advisory Board for Medical Products  Pre-market review leaders
Ekonomiska incitament	Studera existerande och potentiella ekonomiska incitament för att stimulera innovation inom läkemedelsutveckling	HHS (se 3.4)

### 3.3 De studerade organisationernas sammanhang

Som diskuteras ovan utgör urvalet av organisationer och projekt en smal del av det amerikanska ekosystemet för kliniska prövningar. Ekosystemet har fyra delar: (i) offentlig sektor, (ii) privat sektor, (iii) akademi, och (iv) patienter och NGO:s. Här studeras främst offentlig sektor och med fokus på reglering, infrastruktur och finansiering inom ramen för U.S. Department of Health and Human Services (HHS; se Figur 11). Nyckelordet för den amerikanska strategin är dock som sagt samverkan, och denna ambition speglas också i organisationslandskapet. Många av de initiativ för vilka HHS tekniskt sett står som huvudman, är i realiteten närmast att likna vid konsortium. Studien beskriver även ett antal organisationer som är hemmahörande i den privata eller icke-statliga sektorn, men som fyller systemfunktioner som i ett svenskt sammanhang skulle kunna tänkas ligga inom ramen för offentlig policy. För ytterligare beskrivningar av dessa organisationer se Tillväxtanalys tidigare rapport om USA.<sup>38</sup>

<sup>38</sup> Kliniska prövningar – policyinitiativ och trender. Tillväxtanalys, Svar Direkt 2014:01, tillgänglig på: <http://www.tillvaxtanalys.se/sv/publikationer/svar-direkt/svar-direkt/2014-01-31-kliniska-provningar--->



Figur 11 I studien ingående organisationer och projekt inom offentlig sektor.

### 3.4 U.S. Department of Health and Human Services

HHS är en stor myndighet varav FDA och NIH utgör en bråkdel. Det är inte relevant att i det aktuella sammanhanget beskriva myndighetens övergripande verksamhet, men delar av HHS övergripande strategi är av specifikt intresse. Framförallt gäller detta strategins målområde 2: *Advance Scientific Knowledge and Innovation*.<sup>39</sup>

Inom detta målområde styr HHS på 4 delmål som är relevanta för den föreliggande studien (för att inte förlora specifik mening presenteras dessa i originalformulering på engelska):

- Objective A: Accelerate the process of scientific discovery to improve health.
- Objective B: Foster and apply innovative solutions to health, public health, and human services challenges.
- Objective C: Advance the regulatory sciences to enhance food safety, improve medical product development, and support tobacco regulation.
- Objective D: Increase our understanding of what works in public health and human services practice.

Inom delmål A jobbar man med tre huvudsakliga verktyg: (i) strategisk utveckling av det kliniska humankapitalet (genom forskningsanslag och liknande), (ii) forsknings- och utvecklingsinfrastruktur (exempelvis biologiska och kemiska bibliotek och databaser) och (iii) tematiska forskningsprogram inom exempelvis farmakologi och toxikologi för kliniskt viktiga sjukdomar (särskilda program inom exempelvis Astma och genetiska barnsjukdomar).

Inom delmål B arbetar myndigheten med att identifiera möjligheter till samverkan av olika slag. Det kan handla om samverkan mellan myndigheter och inom myndigheter, eller om samverkan mellan myndighetssfären och allmänheten eller det privata näringslivet. För kliniska prövningar och forskning verkställs strategin genom NIH (se 3.6). Det kan även

policyinitiativ-och-trender.html. Vad händer inom Life Sciences internationellt? - Nuläge och trender i utvalda länder. Tillväxtnalys, Svar direkt 2012:05, med landrapport om USA tillgänglig på: <http://www.tillvaxtnalys.se/sv/publikationer/svar-direkt/svar-direkt/2012-10-23-vad-hander-inom-life-sciences-internationellt--nulage-och-trender-i-utvalda-lander.html>

<sup>39</sup> [http://www.hhs.gov/budget/performance/2016/annual-performance-plan-report-cross-agency-priority-goals.html#\\_Strategic\\_Goals\\_Overview](http://www.hhs.gov/budget/performance/2016/annual-performance-plan-report-cross-agency-priority-goals.html#_Strategic_Goals_Overview)

handla om öppen innovation. Konkret verkställer man denna del av strategin med hjälp av verktyg som Federal Advisory Committees, tävlingar (exempelvis Breast Cancer Startup Challenge) och öppna problemlösningsevents (exempelvis HHS Datapalooza). Ett annat viktigt verktyg är så kallade HHS Pathways inom vilka man kan söka stöd och expertis inom tematiska områden som inkubation, entreprenörskap, partnerskap och liknande. Satsningar av detta slag tycks ha fått stor spridning, men det är oklart i vilken utsträckning dessa aktiviteter förändrar innovationstakten.<sup>40</sup>

Inom delmål C genomför man ett brett arbete av vilket mycket inte har med läkemedelsutveckling att göra. Vissa specifika verktyg är dock av intresse. Inte minst arbetet med att utveckla biomarkörer för genetisk profilering. Detta arbete syftar till att inom ramen för the National Center for Toxicological Research ta fram verktyg som bättre kan förutse risker och nyttor med nya substanser.

Delmål D, slutligen, handlar om att med olika programinsatser främja evidensbaserad utveckling av vård. Man har i dagsläget olika tematiska program som dock inte explicit har med kliniska studier att göra. Däremot tycks det ske en förskjutning mot det kliniska området framöver i form av planerade satsningar på Alzheimersvård, HIV-behandling och utbildning av kliniska forskare för att öka dessas kompetens inom evidensbaserad behandlingsutveckling.

### 3.5 The Food and Drug Administration

FDA är på sätt och vis USA:s motsvarighet till svenska Läkemedelsverket – men har ett avsevärt större uppdrag än att reglera läkemedel. Myndigheten ansvarar i USA även för översyn och tillståndsgivning för mat, dryck, tobak och veterinärmedicinska produkter. De enheter inom FDA som tydligast motsvarar läkemedelsverket heter CDER – Centre for Drugs Evaluation and Research och CBER – Centre for Biologics Evaluation and Research. Det är inte här meningsfullt att beskriva FDA:s struktur, ledning och uppdrag utöver de beskrivningar av specifika enheter och projekt som följer nedan. Men det är på sin plats att säga något om synen på FDA:s regleringsuppdrag – som består i att säkerställa att de behandlingar som används i USA är: (i) säkra och (ii) effektiva. Definitionen av dessa två ledord utgör nämligen i sig viktiga ramar för hela styrningsprocessen för kliniska prövningar i USA. Säker definieras av FDA som att ”risker och bieffekter är motiverade i relation till nytta”. Effektiv betyder att ”behandlingen gör det som tillverkaren hävdar”. Dessa definitioner är viktiga att ha med sig i analysen av det förbättringsarbete som nu pågår för att snabba på och på andra sätt göra kliniska prövningar mer effektiva.

#### 3.5.1 Critical Path Initiative

Critical Path Initiative (CPI) är den i sammanhanget viktigaste delen av FDA:s strategiska arbete. Initiativet lanserades 2004 som en konsekvens av FDA:s rapport Innovation/-Stagnation; Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products. Rapporten kan ses som en föregångare till PCAST:s rapport och har många likheter med densamma i sin beskrivning av centrala utmaningar och drivkrafter. Dock fokuserar FDA-rapporten tydligare på translationsförbättring inom specifika sjukdomsområden, inte minst de stora ”dödarna” diabetes, cancer och Alzheimers. Den första stora insatsen inom initiativet var att utreda vilka möjligheter som finns för att förbättra translationsprocesser i USA. Detta arbete resulterade 2006 i CPOL (se ovan).

<sup>40</sup> <http://www.hhs.gov/budget/performance/2016/annual-performance-plan-report-goal-2-objective-b.html>



CPOL listar 76 konkreta åtgärder som skulle öka möjligheterna att bedöma säkerhet och nytta för nya läkemedel. Åtgärderna faller inom sex huvudsakliga områden:

- Bättre bedömningsverktyg
- Strömlinjeformade kliniska prövningar
- Bättre utnyttjande av bioinformatik
- Moderniserad tillverkning
- Förbättrad förmåga att ta fram lösningar på akuta folkhälsoproblem
- Bättre kunskap om särskilda riskgrupper och pediatrik

Det är inte görligt att här i detalj gå igenom samtliga 76 åtgärder som FDA nu styr mot att implementera, men en översikt ges i Tabell 4.

Tabell 4 En översikt av de huvudsakliga åtgärdsområdena som CPOL identifierar.

Område	Åtgärdstyp
Bedömningsverktyg	Standarder för biomarkörer Biomarkörer för specifika sjukdomar (exempelvis astma, infektionssjukdomar, cancer, neurodegenerativa sjukdomar, hjärt- och kärlsjukdomar och neuropsykiatriska sjukdomar) Säkerhetsbiomarkörer (för att förutse toxikologi, genetik, immunrespons, vaccinsrespons) Bildteknologianvändning för biomarkörer Sjukdomsmodeller
Strömlinjeformning	Innovativ prövningsdesign Förbättrad mätning av patientrespons Bättre standarder för data och blanketter
Bioinformatik	Biomarkörsidentifikation Virtuella kontrollgrupper Adverse Event Data Mining Simulering (av klinisk prövning)
Tillverkning	Biologisk tillverkning (vacciner, cellterapi, tissue engineering) Medicintekniktillverkning (biokompatibilitet) Läkemedelstillverkning Nanoteknologi
Akuta folkhälsoproblem	Snabbare patogenidentifikation Bättre prognostisering i sjukdomsmodeller
Riskgrupper	Exempelvis: Depressionsdiagnostik Kliniska prövningar för barn och ungdomar

Senaste avrapporteringen till kongressen angående vilken nytta CPI har haft skedde 2010 (därefter kom delvis en vidareutveckling av CPI-strategin, som går under namnet Regulatory Science Initiative). Rapporten visade på flera exempel där CPI:s verksamhet fått genomslag. Inte sällan har så skett i samverkan med andra aktörer som CPI antingen finansierat, etablerat eller samlat i konsortium och liknande. Störst framgång tycks man ha haft i arbetet med att ta fram olika typer av biomarkörer. Genom skapandet av *International Serious Adverse Events Consortium* och *the Predictive Safety Testing Consortium* anser FDA att CPI starkt har bidragit till patientsäkerheten i USA. Dessa konsortier har bland annat lett till att stora industriaktörer som normalt är konkurrenter har delat data med varandra för att öka förståelsen av toxikologi och liknande säkerhetsaspekter.

I arbetet med att förbättra kliniska prövningar har man genom CPI skapat två nya vägar genom tillståndsgivningen: (i) adaptive design (se eget delkapitel) och (ii) non-inferiority design. I samarbete med the Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI) har man också skapat utbildningsprogram för kliniska forskare. Syftet med dessa program är att se till att de läkare som i praktiken genomför de kliniska studierna runt om i landet har den kompetens de behöver för att säkerställa att prövningen är säker och effektiv. Det bör även nämnas att man inom ramen för CPI skapade Sentinel, som beskrivs i ett eget delkapitel nedan.

Totalt genomfördes 2010 mer än 70 olika projekt inom ramen för CPI, till en kostnad av 18 miljoner USD (126 miljoner SEK) (varav drygt hälften till samverkansprojekt med cirka 35 olika externa parter).<sup>41</sup>

### 3.5.2 Accelerated Approval och Adaptive Design

Accelerated Approval Program och Adaptive Trial Design är två verktyg med potential att snabba på translationstakten genom att effektivisera regleringen av kliniska prövningar. Accelerated Approval används sedan lång tid tillbaka och Adaptive Design är i princip under vad som kan liknas vid pilotutveckling.

*Accelerated Approval* möjliggör för behandlingar som motsvarar ett ”icke-mött medicinskt behov” att nå patienter innan traditionella bevis finns för att behandlingen fungerar. I viss mån liknar programmet det som i Sverige/EU kallas CUP (compassionate use program). Programmet använder så kallade ”surrogate endpoints” – det vill säga olika markörer för att behandlingen förbättrar situationen för patienten – och kan med hjälp av dessa bedöma läkemedlets effekt långt innan en traditionell klinisk effekt kan bevisas. Det tar exempelvis mycket längre tid att påvisa att en ny cancerbehandling minskar risken att dö i cancer än det tar att påvisa att behandlingen hämmar tumörtillväxt. Givet omständigheterna är det då motiverat att nöja sig med att man lyckats hämma tumörtillväxten, även om det inte helt är bevisat att detta i sin tur höjer överlevnadsgraden. Efter att ett marknadstillstånd givits inom programmet måste tillverkaren ändå utföra de prövningar som traditionellt sker innan marknadstillstånd. Behandlingar som passerar programmet möter alltså över tid samma prövningskrav, men tidpunkten för första marknadsintroduktion flyttas fram avsevärt på detta sätt.

*Adaptive Trial Designs* handlar om att tillåta mer flexibla upplägg för kliniska prövningar. Genom att tillåta i förväg flaggade anpassningar under studiens gång hoppas man kunna gynna framväxten av prövningsupplägg som exempelvis snabbare samlar samma eller större mängd information som traditionella studier, har bättre chanser att nå sina uppsatta

<sup>41</sup> Report on project receiving critical path support (2010)

framgångströsklar, eller skapar en bättre förståelse för exempelvis dosering och skillnader mellan patientgrupper. Exakt hur detta uppnås är av väldigt teknisk natur, men det handlar enkelt uttryckt om att de som utför prövningen tillåts förändra metod, urval och markörer längs vägen – dock endast i linje med från början flaggade alternativ. Programmet har den huvudsakliga fördelen att beslut om prövningsdesign kan fattas med bättre informationsunderlag än brukligt. Innan prövningen startats vet sponsorn nämligen i regel inte särskilt mycket om hur studien kommer att falla ut, men förståelsen av detta ökar mycket snabbt när studien väl är igång.<sup>42</sup>

Adaptive Trial Design är dock fortsatt kontroversiell. Dels därför att upplägget anses öka risken för bias och felaktiga slutsatser, dels för att ansökningsprövningen blir avsevärt mer komplicerad inom ramen för detta program. Ansökningsprövningen riskerar att förlängas eftersom prövningens upplägg är mer komplicerat, vilket i sin tur såväl försvårar bedömningen som ökar risken för att ansökan inte blir komplett vid första försöket. Risken för bias ökar i och med att metod och studiegruppsval görs efter det att metod och studiegruppsurval redan börjat få effekt – främst genom att man då fortsätter med positiva spår eller avbryter negativa spår vilket kan skapa en slags självuppfyllande profetia. Båda dessa faktorer innebär en risk att programmet motverkar sina syften genom att de facto förlänga FDA:s tillståndsgivningsprocess och sänka prövningens kvalitet.<sup>43</sup>

### 3.5.3 Regulatory Science Initiative

Samtidigt som FDA:s verksamhet inom ramen för bland annat CPOL har haft en rad konkreta genomslag i regleringen av kliniska studier i USA, är man från ledningens håll oroad för att förändringarna av läkemedelsutvecklingsprocessen inte är revolutionerande nog. Den huvudsakliga oron är att de höga kostnaderna för läkemedelsutveckling helt enkelt inte går ihop långsiktigt med en högkvalitativ och tillgänglig vård.

*”It is clear that we cannot continue to develop products the way we have been doing it for many years. The problem is that it [now] cost more money. And who is going to pay for that? If we want healthcare and medical products to be accessible, they have to be available at a price that is affordable. We have to rethink how we develop drugs. We have to look very critically at the process. Looking at everything from the discovery process [to the] marketing process and even the post-marketing process”*

Frank F. Weichold, director Critical Path och Regulatory Science Initiatives, FDA

*”On average right now to try and bring a new drug to the market costs about 1 to 2 billion dollars. If you have spent 2 billion dollars on developing a new product, what do you have to price it at to get your return on investment? If we were to try to support cures for all the orphan diseases it would consume the entire U.S. GDP. Clearly we need to do a better job in trying to bring down development costs.”*

Vicki Seyfert-Margolis, Ph.D. former senior advisor at the FDA

<sup>42</sup> <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm122932.htm>

<sup>43</sup> <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM201790.pdf>

Med anledning av detta har FDA under de senaste åren utvecklat en strategi i tillägg till CPOL som heter the Regulatory Science Initiative. Initiativet fokuserar på att öka förståelsen för hur hela regleringsprocessen kan förbättras – inte bara i termer av snabbare ansökningsförfaranden och liknande – utan hur processen som den ser ut idag kan reformeras i grunden, från de tidigaste upptäcktsfaserna till post-marknadsanalys.



Figur 12 En översikt av målområden och första nivåns delmål i Regulatory Science Initiative

Vissa delar av initiativet bär med sig komponenter från CPOL medan andra är mer nydanande (observera att CPOL i realiteten inte ersatts av RSI). Figur 12 ger en översikt av de viktigaste målen och delmålen. FDA bryter i sin strategi ner dessa delmål i en mängd specifika implementeringsverktyg som tillsammans ger en rik bild av hur man tänker sig

att strategin ska förverkligas. Det är dock inte görligt att presentera denna detaljrikedom här, utan vi tvingas hänvisa läsaren till källorna.<sup>44</sup>

En central aspekt av genomförandet av Regulatory Science Initiative är att FDA söker strategiska allianser med olika parter. Myndigheten ser ett värde i att bygga upp en intern förmåga att utveckla Regulatory Science, men inser att detta enorma arbete inte i huvudsak går att genomföra i FDA:s egen regi. FDA:s ambition är att fungera som ett nav för de strategiska allianser av externa parter vilka de facto kommer att vara de som implementerar FDA:s strategi. Detta har 4 konkreta dimensioner:

- Partnerskap med andra myndigheter.
- Utveckling och träning av nyckelpersonal.
- Direkta finansieringsmekanismer.
- Public Private Partnerships (PPP).

I partnerskap med andra myndigheter – inte minst NIH – arbetar FDA med att etablera plattformar och forum för att främja Regulatory Science Programs. Konkret kan det handla om att man ger riktlinjer, medfinansiering eller andra former av stöd för framväxten och utvecklingen av konsortier och arbetsgrupper. Ambitionen är att partnerskap ska formas också på den internationella nivån och att man på sikt ska bygga globala förmågor inom Regulatory Science.

FDA ser den egna personalens kompetens som en avgörande faktor i det strategiska arbetet och myndighetens möjligheter att leda reformarbete inom reglering på längre sikt. Med anledning av detta satsar man på att bygga plattformar, nätverk och program för en kontinuerlig utveckling av myndighetens humankapital. Detta innefattar allt från specifika utbildningsprogram om exempelvis nya teknologier och framsteg, till att uppmuntra extramural aktivitet som konferensdeltagande och liknande samverkan med övriga delar av ekosystemet. Detta omfattar såväl att FDA-personal rör sig utanför myndigheten som att myndigheten regelmässigt bjuder in akademiker och människor från läkemedelsindustrin till workshops, seminarium och möten – inom ramen för bland annat Commissioner's Fellowship Program. Man betonar även vikten av att inte begränsa samverkan till formell sådan.

Trots att FDA inte i huvudsak är en finansierande myndighet har man ändå vissa mekanismer till sitt förfogande för finansiering av olika satsningar. Bland annat har man genom sitt Critical Path-program möjlighet att direkt stödja relevanta forskningsprojekt inom Regulatory Science. Ofta förekommer andra typer av expertstöd parallellt med sådan finansiering. Centers of Excellence in Regulatory Science and Innovation (CERSI), som beskrivs i eget avsnitt nedan, är en vanlig form för detta. FDA uttrycker en ambition att inom den närmaste framtiden öka användningen av finansieringsverktyg för att implementera strategin – men man konstaterar samtidigt att budgetutrymme för dessa verktyg är begränsat till satsningar på plattformfinansiering och andra lösningar som kan dra till sig medfinansiering från annat håll.

PPP:s, slutligen, ses av FDA som det enskilt viktigaste verktyget och man är i dagsläget involverad i ett antal större PPP:s. En viktig pusselbit i PPP-arbetet är the Reagan-Udall Foundation (RUF).

<sup>44</sup> <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/UCM268225.pdf>

### 3.5.4 Reagan-Udall Foundation

RUF är en icke vinstgivande stiftelse som skapades av kongressen i syfte att främja FDA:s arbete med att stärka Regulatory Science. Stiftelsen fungerar som en plattform för PPP:s av olika slag inom finansiering och forskning. Plattformen är en neutral samlingspunkt för olika intressen och underlättar samverkan genom att exempelvis ha processer för att hantera intressekonflikter.

Mellan 2009 och 2013 drog RUF in drygt 6 miljoner dollar (ca 20 miljoner SEK) från industri, stat och andra stiftelser.<sup>45</sup> Pengarna fördelas på olika projekt inom tre huvudsakliga områden (se Figur 13).



Figur 13 Översikt av de tematiska områden som RUF stödjer

### 3.5.5 Centers of Excellence in Regulatory Science and Innovation

FDA:s Centers of Excellence in Regulatory Science and Innovation (CERSI) är samverkansplattformar mellan myndigheten och akademi, och ett exempel på hur de initiativ och strategier som beskrivs ovan har omsatts i verkligheten.

Till en kostnad av cirka 1 miljon dollar (Cirka 7 miljoner SEK) styck har FDA sedan 2011 skapat tre CERSIs vid ledande universitet. I dagsläget lokaliseras dessa till University of Maryland, Georgetown University och University of California at San Francisco (med UCSF-Stanford och Johns Hopkins University). Ett CERSI bedriver i huvudsak spetsforskning inom Regulatory Science men fungerar även som plattform för FDA:s övriga insatser inom RSI (se ovan), inte minst med avseende på kompetensutveckling för FDA:s personal och som nav för samverkan.

<sup>45</sup> <http://www.reaganudall.org/wp-content/uploads/2013/05/RU-Source-of-Funds-2009-2013.pdf>

### 3.6 National Institutes of Health

NIH är USA:s myndighet för medicinsk forskning och världens enskilt största medicinska forskningsfinansiär. Särskilt i det amerikanska strategiarbetet, som har ett så pass öppet sätt att se på reformer av styrningsstrukturen för kliniska studier, är NIH en aktör med en enormt viktig potentiell roll att spela. Det är exempelvis svårt att se hur translationsförutsättningarna i tidiga utvecklingsfaser skulle kunna ändras mer än marginellt utan omfattande reformer inom ramen för NIH – eftersom det är NIH:s bestämmelser som sätter ramarna för hur nära tillämpning den NIH-finansierade forskningen får gå. Något sådant reformarbete pågår dock inte (ännu) i USA utan man hittar istället lösningar med utgångspunkt i nuvarande strukturer – exempelvis läggs inte NIH:s finansiering om till att inkludera tidiga produktutvecklingsfaser (vilket skulle uppnå mycket av det som ovanbeskrivna strategier strävar efter), utan FDA jobbar istället i marginalen av NIH:s struktur med projekt och plattformar som kopplar till den befintliga finansieringsstrukturen. Frågan om forskningsfinansiärernas roll i reformarbetet diskuteras ytterligare i den övergripande analysen av fallstudierna, men i det här kapitlet fokuseras endast ett par konkreta aspekter av NIH:s infrastruktur med särskild bäring på kliniska studier.

#### 3.6.1 National Cancer Institute, ett exempel

Merparten av den kliniska forskningen i USA sker inom ramen för NIH:s olika institut. Dessa är i regel tematiskt uppdelade på sjukdomar. National Cancer Institute (NCI) får här stå som exempel på hur systemet fungerar – men observationerna från NCI kan ofta överföras till motsvarande institut för andra sjukdomar och tematiska områden. Det tematiska präglar dock givetvis den faktiska verksamheten – exempelvis betonar man inom NCI vikten av att i kliniska studier bedöma hur olika behandlingar påverkar specifika cancerpatientbeteenden. Det går inte att inom ramarna för den här studien bedöma exakt vilka fördelarna och nackdelarna är med USAs tematiska uppdelning.

Centralt för det amerikanska upplägget är att de tematiska instituten blir drivande, eller hämmande, för utvecklingen av kliniska metoder och strategier.<sup>46</sup> Inom cancerforskningen får man exempelvis ett naturligt fokus på att utveckla behandlingsaspekter som har att göra med individualiserad behandling, genetiska markörer och precisionsbehandling. I de fall de sjukdomsspecifika intressena sammanfaller med FDA:s strategi – vilket det i cancerfallet gör för arbetet med att utveckla biomarkörer och förståelse för specifika patientgrupper – uppstår synergier som förbättrar strategiimplementeringen. Det uppstår här även en slags pilotpotential där lärdomar inom ett tematiskt område kan spilla över på andra områden som inte har haft samma prioriteringar. Men man kan förstås även tänka sig att det i den motsatta situationen uppstår en konflikt mellan den verkställande strukturen och de strategiska målen. I USA sker detta nu på helt opportunistisk basis – det vill säga när det råkar sig så att ett område av intresse för exempelvis cancerforskningen också är viktigt för regulatory science. Men detta är en typ av drivkrafter och utmaningar som en samordningsfunktion eventuellt kan vara väl placerad för att identifiera och angripa eller uppväxla på mer formell basis.

NCI kliniska program sträcker sig från fas 1 till 4 och fokuserar ofta på att undersöka effekten av kombinerade behandlingar och individualiserade behandlingar. Man skapar här ett komplement till den privata sektorn som i regel inte intresserar sig för denna typ av kliniska frågor.

<sup>46</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50892/pdf/TOC.pdf>

Drygt 25 000 patienter deltar årligen i NCI:s kliniska program och NCI har under åren byggt upp en avsevärd infrastruktur för att samordna och driva kliniska studier med cancerfokus. Några relevanta exempel är:

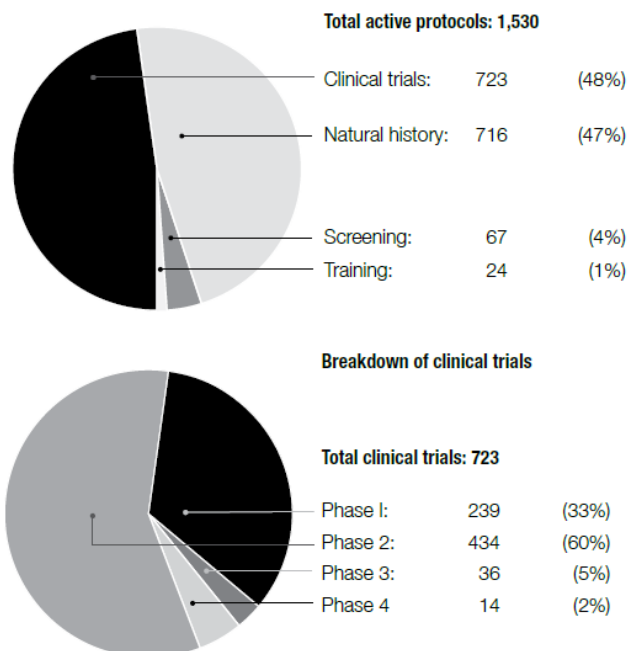
- *Experimental Therapeutics Clinical Trials Network (ETCTN)* – rekryterar patienter baserat på molekyllära analyser av deras tumörer och testar olika typer av experimentella behandlingar som befinner sig i de tidigaste utvecklingsfaserna. ETCNT anses vara en viktig kandidatproducent för olika aktörskonstellationer som vill ta sig an senare utvecklingsfaser av de prövade behandlingarna. Även här kan man tala om en funktion som löser ett marknadsmisslyckande genom att ta sin utgångspunkt i den dagliga vården av patienter istället för att som många privata marknadsaktörer ta sin utgångspunkt i ett bibliotek av tiotusentals potentiellt användbara molekyler (även om sådana bibliotek förstås också är ett viktigt komplement för ETCNTs arbetsätt). Nätverket driver även tester av hela läkemedelsgrupper snarare än specifika läkemedel, vilket också utgör en sorts marknadskomplement.
- *Consortia for Early Phase Prevention Trials* – är ett liknande initiativ som ETCTN men med fokus på prevention. Man testar en mängd olika preventiva behandlingar mot specifika riskgrupper i relativt små kliniska studier.
- *National Clinical Trials Network (NCTN)* – en nationell infrastruktur för fas II och III studier som också sträcker sig in i Kanada (totalt 3000 kliniker). Nätverkets siter har bland annat förmåga att stödja genetiskt screenad patientrekrytering för riktade behandlingar och kan genom att matcha patienter med rätt studie öka effektiviteten, snabbheten och säkerheten avsevärt.
- *Coordinating Center for Clinical Trials (CCCT)* – samlar olika expertgrupperingar i en rådgivande resurs som kan användas av NCI:s kliniker. På så sätt kan man göra rätt från början och ägna mer tid åt studier och vård istället för åt administration.
- *Central Institutional Review Boards (CIRBs)* – En samordningsfunktion för etikprövning.
- *Cancer Trials Support Unit (CTSU)* – samlar all information om NCI-sponsrade prövningar på ett och samma ställe för att öka lärande och gynna nationell patientrekrytering.
- *National Clinical Trials Network Tissue Banks* – samlar vävnadsprover från NCI-prövningar.
- *Center for Cancer Research inom ramen för Clinical Center* – NCI:s verksamhet vid NIH:s forskningssjukhus som helt dedikeras till kliniska prövningar. Se eget avsnitt nedan. Generellt sett görs pionjärstudier vid Clinical Center för att sedan utvidgas till andra NCI-stödda center runt om i landet.

### 3.6.2 Clinical Center

NIH:s Clinical Center (CC) är ett sjukhus helt dedikerat till kliniska studier. CC har två huvudsakliga uppdrag: (i) att påskynda translation genom kliniska studier, och (ii) att utbilda kliniska forskare. Historiskt sett har sjukhuset tagit fram en del banbrytande behandlingar och man bedriver för närvarande drygt 1 000 aktiva kliniska studier – mestadels i tidiga faser (se Figur 14). CC har drygt 2 000 olika kliniska forskare anställda (varav merparten är läkare) och samlar också specialister från hela landet inom ramen för NIH:s olika program. Detta gör att man samlar en stor mängd klinisk kompetens på ett och



samma ställe och att man därmed även skapar vad som måste ses som en oslagbar studiemiljö för framtidens kliniska personal.



Figur 14 Översikt av de pågående kliniska prövningarna på CC fördelat per fas.

För patienterna har CC fördelen att man snabbare får tillgång till spetskompetens och de senaste rönen. Det fullständiga fokuset på kliniska studier ger läkarna och forskarna stort utrymme för kreativitet och att följa spår som normalt inte kan prioriteras inom ramen för traditionell vårdproduktion. Genom olika Sabbatical-program kan utomstående forskare och annan klinisk personal bjudas in under längre, men ändå tillfälliga, perioder.

Årligen rekryteras drygt 10 000 nya patienter och friska frivilliga till CC:s verksamhet och stor möda tycks läggas på patientperspektivet – exempelvis erbjuds boende för familjemedlemmar under prövningstiden, samt dagis och reguljär skolverksamhet för barn och tonåringar.

CC styrs med hjälp av olika rådgivande expertgrupper, vars uppdrag är att hålla CC:s verksamhet uppdaterad i relation till den vetenskapliga utvecklingen och regelverksreformer. Ledningen lyfter i årsredovisningarna vikten av expertgruppernas input för verksamheten:

- NIH Advisory Board for Clinical Research – sköter bland annat resursallokering, planering och verksamhet. ABCR består av ledande experter inom klinisk forskning från såväl myndigheter, akademi och industri. Gruppen koordinerar även hela NIH Intermural Program – av vilket CC är en viktig nod.
- Board of Scientific Counselors – Denna grupp bestående av experter från såväl NIH som utomstående organisationer sorterar direkt under NIH:s chef och ansvarar för att löpande utvärdera NIH:s aktiviteter inom ramen för Extramural Program (inklusive

CC). För CC ansvarar man främst för de akademiska utbytesprogrammen och andra strategiska humankapitalfrågor.

- Medical Executive Committee – styr CC:s vårdstandarder
- Patient Advisory Group – rådgivare till CC:s chef i alla patientfrågor.

Lärdomen av CC:s styrning är att man verkligen betonar vikten av att styras av områdesexperter. Utan sådan input menar man att det är omöjligt att vara fortsatt relevant som aktör i det kliniska forskningslandskapet. Syftet är att vara nav och förebild och därför måste man ligga i framkant visavi övriga aktörer.

### 3.6.3 National Centre for Advancing Translational Sciences

NCATS skapades i slutet av 2011 som ett nytt NIH Center med det specifika syftet att lösa translationsproblem på den amerikanska marknaden. Det unika med NCATS i det amerikanska landskapet är att organisationen inte huvudsakligen fokuserar på specifika sjukdomar eller forskningstematiker (även om man också gör vissa specifika insatser, se nedan). Istället angriper man den del av problemet som handlar om gemensamma nämnare för alla typer av hälsovetenskapliga translationsproblem. Translation inom vetenskapsbaserad produktutveckling ses alltså som en vetenskap i sig – och precis som i annan vetenskap handlar det om att nå förbättring genom forskning om ämnet, i det här fallet translation. Forskningen om translation kan handla om allt från teknologier och metoder som snabbar på translationssteg till förståelse av politik, styrningsramverk och organisering av translation.

Translationsforskningen som antingen utförts av NCATS eller som har stimulerats av organisationens program har hittills resulterat i följande problembeskrivning och områden för fortsatta studier:

- Grundforskare och produktutvecklare har bristande kunskaper om de specifika vetenskapliga utmaningar som translationsprocessen i sig skapar – dessa skiljer sig nämligen från den vetenskap som respektive part normalt sysslar med och är kompetent inom.
- Det finns för få tillräckligt kvalificerade utförande forskare (investigators).
- De miljöer i vilka translationen till stor del måste äga rum stödjer oftast inte samverkan mellan den offentliga och den privata sektorn.
- Undermåliga och dåligt anpassade studier i kombination med lågt patientdeltagande.
- Vissa regleringsaspekter står i vägen för förbättringar av ovanstående punkter.

Grundprincipen för NCATS verksamhet är att translation bygger på samverkan. I stort sett varje verksamhetsdel sker därför i någon form av relation med en utomstående part – från industri, patientgrupper, offentlig sektor, vård och reglerare.

Dessa samarbeten sträcker sig över samtliga translationsfaser och NCATS är också formellt organiserat i enheter som ansvarar för respektive fas (preklinisk och klinisk) samt en enhet som täcker upp ett tvärperspektiv (cross-cutting division).

Under den korta tid organisationen har funnits har den lanserat en hel del projekt och program samt gjort åtgärder för att förbättra translationsförhållandena i USA. Nedan ges ett urval av de viktigaste<sup>47</sup>. NCATS har:

<sup>47</sup> NCATS Annual report 2013

- Inrättat och utvecklat så kallade *Clinical and Translational Science Awards (CTSA)* vid 62 lärosäten och institut. Stödet syftar till att stimulera forskning om translation.
- Inrättat *Discovery New Therapeutic Uses for Existing Molecules (New Therapeutic Uses)* pilot program som använder sig av crowdsourcing för att matcha forskare med industriaktörer.
- Delat ut olika priser utöver CTSA som syftar till att stimulera bland annat utveckling av bättre utvärderingsmetoder för toxikologi.
- Inrättat *Bridging Interventional Development Gaps (BrIDGs)* programmet för att stimulera behandlingsutveckling.
- Ingått partnerskap med större läkemedelsbolag och skapat forskningsprogrammet *Therapeutics for Rare and Neglected Diseases (TRND)* samt en offentligt tillgänglig databas över *RNA interference (RNAi)*-information.

I sammanhanget kan det vara värt att nämna ett svenskt initiativ som i vissa avseenden påminner om relevanta delar av NCATS verksamhet, nämligen BIO-X-programmet som drivs av Uppsala BIO. Detta program kan med fördel också studeras i arbetet med att bygga upp den svenska samordningsfunktionen.

### 3.7 Samverkan och patientmedverkan

Merparten av det som görs i termer av samverkan och patientrekrytering faller in under respektive avsnitt ovan. Detta kapitel beskriver dock en del av de samverkansutmaningar och drivkrafter som de olika aktörerna pekar på.

För det första har studier visat<sup>48</sup> att implementeringen av ”best practice” kanske inte är så rationell som myndigheternas strategier ger uttryck för. Man fokuserar mycket på att ta fram de bästa evidensbaserade alternativen, men studier visar att: (i) finansiella incitament är den huvudsakliga drivkraften i förändringar av kliniska arbetssätt (även om det finns bevisade skillnader i resultat mellan arbetssätten) – innovation som utmanar den implementerande aktörens (oavsett om denne är privat eller offentlig) finansiella intressen kommer att möta motstånd genomgående i translationsprocessen, (ii) även de bästa evidensbaserade bedömningarna misslyckas generellt med att utse en tydlig vinnare vilket gör att det de facto är svårt att få konsensus bakom förändringars nytta, (iii) kognitiva bias växlar ofta upp eventuella oklarheter mellan olika alternativ på ett sådant sätt att den verkställande parten tenderar att gynna tolkningar som ligger i linje med sina intressen, (iv) jämförande studier tar inte alltid hänsyn till patientperspektivet, vilket gör att nya behandlingar som medicinskt är överlägsna kan möta motstånd i patienters beslutsprocesser, (v) de beslutsfattandestöd som finns tillgängliga för att hjälpa patienter att ta bra behandlingsbeslut, och som skulle kunna motverka ovannämnda utmaningar, används i alltför liten utsträckning.<sup>49</sup> Detta påverkar såväl samverkan mellan olika parter som patientmedverkan i negativ bemärkelse – men fångas sällan upp i strategiska åtgärder. Dock fungerar hanteringen av intressekonflikter väl inom begränsade delar av ekosystemet (exempelvis RUF).

<sup>48</sup> Eric C. Schneider et al., Dissemination and Adoption of Comparative Effectiveness Research when Findings Challenge Current Practice, RAND Corporation, tillgänglig på: [http://www.rand.org/pubs/technical\\_reports/TR924.html](http://www.rand.org/pubs/technical_reports/TR924.html)

<sup>49</sup> Ibid

För patienterna verkar dock finansiell bias eller andra intressekonflikter inte vara något som sänker vilja att delta – även när patienten är medveten om existerande finansiell bias. Liksom i det engelska sammanhanget är det tydligt att människor ser ett högre syfte i att delta i kliniska studier och att man överlag litar på att de reglerande myndigheterna håller koll på de finansiella intressekonflikterna.<sup>50</sup> Däremot är det fortsatt svårt för patienter att känna till vilka studier som finns tillgängliga för deltagande och att hitta var dessa studier då äger rum.<sup>51</sup>

För det andra uttrycks i utvärderingar och debatter en frustration över att samverkan är alltför flyktig – man samlar sig på projektbasis, men bygger inte långsiktiga plattformar som finns krav efter det att det specifika projektet avslutats.<sup>52</sup> Detta adresseras dock i hög grad av CPOL och i ännu högre grad av RSI.

För det tredje verkar oviljan bland den breda skaran läkare att leda kliniska studier vara ett motståndskraftigt problem. Läkare i allmänhet upplever att de har små incitament att delta i kliniska studier – de klagar på att det tar för mycket tid, inte lönar sig finansiellt, är förknippat med administrativa svårigheter och att de saknar passion för CRO-industrins affärsmässiga och pressade sätt att bedriva studier. För att lösa detta problem har man som beskrivs ovan inrättat specialkliniker och andra plattformar där man samlar de läkare som är intresserade av kliniska prövningar. Men de behandlingar som tas fram i sådana specialmiljöer visar sig då ha avsevärt svårare att ta sig in i breda vårdmiljöer än behandlingar som tas fram i den förstnämnda typen av studier.<sup>53</sup>

### 3.8 Mini-Sentinel program

Mini-Sentinel är ett samarbete för datadelning mellan akademiker och olika myndigheter. Programmet utgör FDA:s nya system för att identifiera och analysera risker som inte upptäcks under den kliniska prövningen. Mini-Sentinel skapades på mandat av kongressen och består av två delar: BloodSCAN, som är CBER:s system för att upptäcka hittills upptäckta läkemedelsrisker med hjälp av blodprover som samlats in med andra syften inom vårdsystemet, och PRISM, som är ett motsvarande system relaterat till vaccinationsrisker och vaccineffektivitet. Systemet är i praktiken en distribuerad databas uppbyggd av 18 olika partners databaser (främst försäkringsbolag, exempelvis Kaiser Permanente). Totalt innehåller Mini-Sentinel patientdata, labbdata och provdata från 178 miljoner individer. Populationen är i princip representativ för den amerikanska befolkningen och innehåller såväl försäkrade som oförsäkrade individer. Tekniskt sett håller varje part kontroll över sin del av datan men delar tillgång till den övergripande databasen. Syftet är dels att i sig öka säkerheten, dels att på sikt kunna minska behovet av omfattning i studiefaser innan marknadstillstånd (se diskussionen om startpunkter i kapitel 1). Systemet syftar också till att ersätta det nuvarande systemet för rapportering om biverkningar.

En stor utmaning med avseende på datakvalitén har att göra med hur data kommer in till Mini-Sentinel. För tillfället bygger datainsamlingen delvis på vårdadministrationens registreringar av patientdata och denna är bristfällig. Men FDA poängterar att systemet är avsevärt mycket bättre än den passiva övervakning genom inrapportering som man tidigare använde.

<sup>50</sup> Financial Conflicts of Interest and their Regulation: The Perspectives of Research Participants, <http://aspe.hhs.gov/evaluation/fullreports/06/8459.htm>

<sup>51</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50892/pdf/TOC.pdf>

<sup>52</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50892/pdf/TOC.pdf>

<sup>53</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50892/pdf/TOC.pdf>

En viktig aspekt av Sentinelanalyserna är transparens. FDA flaggar för alla produkter som man planerar att analysera och tillverkaren har möjlighet att kommentera den planerade analysen. I efterhand publicerar man även resultatet av analysen för respektive produkt. Transparensen handlar inte bara om industrirelationer utan om att öka allmänhetens förtroende för myndighetens tillsyn och reglering av de substanser som man tillåter på den amerikanska marknaden. Exempelvis har man använt Sentinel för att studera om nya generationer av vacciner är effektivare och säkrare än sina föregångare och publicerat resultaten i media.

### **3.9 Huvudsakliga lärdomar från USA**

Det enskilt starkaste intrycket av den amerikanske erfarenheten är att man angriper, eller i alla fall har en ambition att angripa, problemen på en, jämfört med England och Danmark, avsevärt mer grundläggande nivå. Kanske beror detta på att USA med stor marginal är världens dyraste land för kliniska prövningar, vilket kombinerat med världens mest överutnyttjade vårdssystem, skapar en situation som så tydligt är ohållbar kostnadsmässigt. För svensk del blir USA ett verktyg för att se in i framtiden – dels längs den möjliga utvecklingsvägen att vi i Sverige hamnar i samma trängda kostnadsläge, dels i bemärkelsen att det som händer i USA de närmaste åren kommer att avgöra vilka ramar svenska verksamheter har att anpassa sig till om de vill ha fortsatt tillgång till världens största marknad. Medan vi har mycket att lära av England i termer av hur samordningsmyndigheter rent praktiskt kan byggas på kort sikt, har vi mycket att lära av USA i termer av de samordningsutmaningar som sådana myndigheter kommer att behöva hantera på längre sikt (se kapitel 1 för ytterligare diskussion om detta).

## 4 Danmark

### 4.1 Hälsa- och sjukvårdens struktur

Den danska hälso- och sjukvården består av tre nivåer: den statliga, den regionala och den kommunala. På den statliga nivån ansvarar Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse och Sundhedsstyrelsen för övergripande styrning, reglering, planering, uppföljning och tillsyn av hälso- och sjukvården. På den regionala nivån är Danmark sedan år 2007 uppdelat i fem sjukvårdsregioner. Dessa regioner är Region Hovedstaden, Region Sjælland, Region Syddanmark, Region Midtjylland och Region Nordjylland. Dessa regioner har ansvar för produktionen av all offentlig hälso- och sjukvård samt därutöver för infrastruktur och regional utveckling. Regionerna ansvarar för att förhandla om uppdrag och ersättningsnivåer för primärvården och att beställa vård från andra utförare, till exempel privata och offentliga utförare av primärvård. På den lokala nivån finns 98 kommuner som ansvarar för förebyggande och hälsofrämjande arbete, samt för vårdhem och hemsjukvård. Regionerna representeras av intresseorganisation Danske Regioner och kommunerna av Kommunernas Landsforening.

Det finns universitet och forskning i samtliga fem regioner och samarbetet mellan universitetet och sjukhusen anses fungera väl på regional nivå. Samverkan sker även via Danske Regioner som har representanter från universitetet på central nivå.

Organisationen Danske Regioner syftar till att samla regionerna och tillvarata deras intressen nationellt och internationellt. Organisationens visioner är att:

- främja den regionala demokratin,
- skapa plattformar för samarbete,
- bidra till utvecklingen av regionernas verksamheter,
- vara en aktiv deltagare i samhällsdebatten

Danske Regioner förhandlar den årliga budgeten för regionerna med regeringen och fastställer löne- och anställningsvillkor. Organisationen är också involverad i strategiska projekt och finansierar även forskningsprojekt, både direkt och indirekt. Danske Regioner är engagerad i frågor som bland annat offentligt-privat samarbete inom hälso- och sjukvårdsområdet, fritt sjukhusval, kvalitetsregister, ehälsa, läkemedelsutveckling, byggandet av nya sjukhus, initiativ relaterat till olika behandlingsområden samt en mängd forskningsstrategiska initiativ.

Den medicinska forskningen är det enskilt största forskningsområdet i Danmark och de forskningsstrategiska perspektiven och deras betydelse för hälso- och sjukvården, för medborgarna och för förutsättningarna för innovation och tillväxt betonas inom Danske Regioner. Inom detta område finns flera initiativ, bland annat om biobanker, partnerskap med läkemedelsindustrin om kliniska prövningar i tidiga skeden på utvalda områden, forskningsinfrastruktur för klinisk cancerforskning samt initiativet En Indgang som syftar till att göra Danmark mer attraktivt för kliniska prövningar och som beskrivs mer ingående nedan.

År 2012 slogs Sundhedsstyrelsen (motsvarande Socialstyrelsen) ihop med Lægemedelsstyrelsen (motsvarande Läkemedelsverket). Godkännande av kliniska studier har fram tills nyligen behövts både hos Sundhedsstyrelsen och de etiska kommittéerna, men sedan år

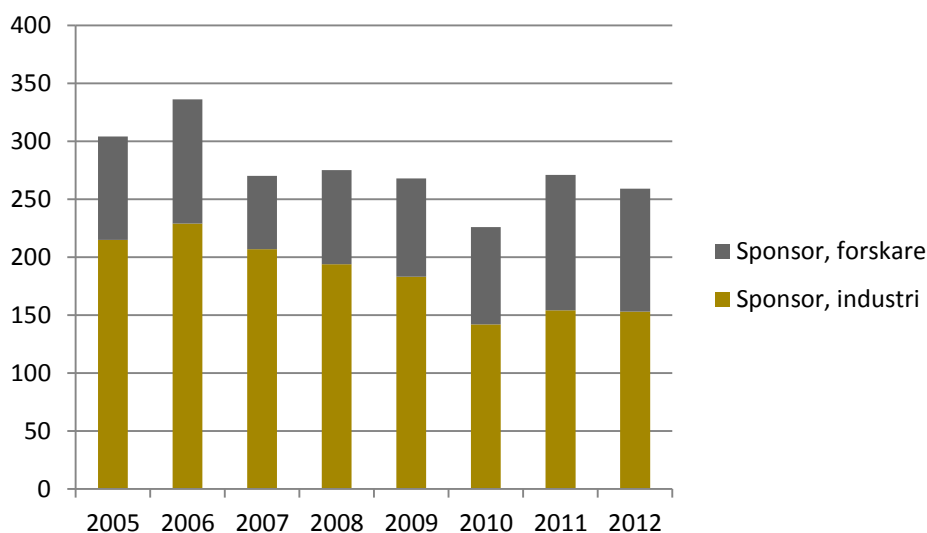
2014 behövs endast en ansökan som skickas in via en gemensam IT-baserad portal. De etiska kommittéerna består av 11 regionala kommittéer som är fördelade i de fem regionerna och som löpande behandlar forskningsprojekt. Därutöver finns Nationale Videnskabetiske Komité, NKV, som är en central koordinerande funktion under hälsoministeriet som behandlar komplexa ärenden och frågor av principiell karaktär.

## 4.2 Synen på kliniska prövningar i Danmark

Det finns en stor medvetenhet i Danmark om vikten av kliniska prövningar, både för att patienterna ska få del av de senaste läkemedlen, för hälso- och sjukvårdssektorns utveckling, för forskningen, för näringslivet och för innovationsklimatet. Samtliga perspektiv betonas i retoriken, såväl patientperspektivet, som näringslivs-, innovations- och tillväxtperspektivet. Behovet av att få fram de senaste läkemedlen för att kunna erbjuda en hälso- och sjukvård i framkant framhävs starkt. Det framhävs också med stor tydlighet att den medicinska forskningen och de läkemedelsbolag som finns i landet är viktiga för Danmark. Det finns en stark vilja att vara ett attraktivt land för både denna forskning och både inhemska och utländska läkemedelsföretag. Detta har uttryckts tydligt i både strategiska dokument och i konkreta initiativ under de senaste åren.<sup>54</sup>

### *Nedgång och hård konkurrens, på ett område som är viktigt för Danmark*

Bakgrunden till detta engagemang är att kliniska prövningar har uppvisat en negativ utveckling under en längre period. Antalet kliniska prövningar totalt i Danmark gick ner mellan 2006 och 2010, men har under senare år ökat något. Till klinisk forskning räknas såväl läkemedel som medicinskt tekniska produkter och hjälpmedel.



Figur 15 Antal ansökningar om kliniska försök år 2005–2013, fördelat på sponsortyp

Källa: Sundhedsstyrelsen 2014

Det är främst de industrifinansierade prövningarna som har minskat (se Figur 15), och det är också dessa som står i fokus i många av de initiativ som tagits under de senaste åren.

<sup>54</sup> Se t.ex. Ministeriet for sundhed og forebyggelse, Uddannelses- og forskningsministeriet, Danske Regioner, (2014) "Handlingsplan for styrkede rammer for offentligt-privat samarbejde om klinisk forskning", maj 2014, samt Danske Regioner (2012) "En indgang, for industrien til kliniske forsøg i Danmark".

Konkurrensen om de kliniska prövningarna har hårdnat, och erfarenheten av minskande kliniska prövningar delar Danmark med flera länder i västvärlden. Dessa prövningar ökar däremot – dock från låga nivåer – i tillväxtekonomierna, som i till exempel Asien.<sup>55</sup>

Av de kliniska prövningar som genomförs i Danmark, genomförs i två tredjedelar av fallen delar av studien även i andra europeiska länder. Av de industrisponsrade försöken är andelen cirka 90 procent. Dessa andelar har varit relativt konstanta under de senaste åren.<sup>56</sup>

Den bild av Danmarks nuläge när det gäller den kliniska forskningen som förmedlas av berörda ministerier är att den danska forskningen är av hög kvalitet, transparent och effektiv.<sup>57</sup> I relation till invånarantal är Danmark bland de länder i världen som genomför flest kliniska försök.<sup>58</sup> Forskning inom hälso- och sjukvård är också viktig för Danmark och den har stor betydelse för såväl export som sysselsättning.

Statistiken visar tydligt att det är Region Hovedstaden som dominerar utvecklingen på detta område. Över hälften, 56 procent, av ansökningarna om kliniska läkemedelsförsök koordineras från Region Hovedstaden, medan 22 procent koordineras av Region Midtjylland, 13 procent från Region Syddanmark och 1 procent från Region Sjælland.

### *Stor medvetenhet om vikten av insatser*

Mot bakgrund av den hårdnande konkurrensen och vikten av detta område för Danmark, finns det en tydlig medvetenhet om att det krävs insatser för att utvecklingen ska vända. Det har därför under de senaste åren uppvisats en stark vilja till kraftsamling för att göra Danmark mer attraktivt för kliniska prövningar. Det framhävs att politiska åtgärder är viktiga och en förutsättning för att kunna vända denna trend. Det framhävs också att det är möjligt att med insatser kunna påverka utvecklingen.<sup>59</sup>

Det uttrycks en stark tilltro till att det med lämpliga insatser går att göra Danmark mer attraktivt för kliniska prövningar, trots ett högre kostnadsläge än vissa av konkurrentländerna. Det betonas att strukturella insatser kan göra kliniska prövningar mer effektiva, och därmed göra Danmark till ett mer attraktivt land för dessa studier. Det framhävs också att det är i skärningspunkten mellan läkemedelsbolagens och sjukhusens forskning som de stora utvecklingsmöjligheterna finns, både för landets tillväxt, näringslivsutvecklingen, hälso- och sjukvården och patienterna. Vikten av att samverka mellan industrin, hälso- och sjukvården och den offentliga forskningen framhävs med stor emfas.<sup>60</sup>

De konkreta utmaningar som identifierats<sup>61</sup> och som behöver åtgärdas handlar om att kliniska prövningar ska vara strategiskt viktigt på alla chefsnivåer inom hälso- och sjukvårdssektorn. Det behöver också säkerställas att kontakten mellan industrin och relevanta offentliga forskare och forskningsmiljöer är bra. Slutligen behöver administrationen och

<sup>55</sup> Ministeriet for sundhed og forebyggelse, Uddannelses- og forskningsministeriet, Danske Regioner, (2014)

”Handlingsplan for styrkede rammer for offentligt-privat samarbejde om klinisk forskning”, maj 2014.

<sup>56</sup> Sundhedsstyrelsen, (2013) ”Årsrapport 2013, Kliniske forsøg med løgemidler på mennesker”

<sup>57</sup> Ministeriet for sundhed og forebyggelse, Uddannelses- og forskningsministeriet, Danske Regioner, (2014)

”Handlingsplan for styrkede rammer for offentligt-privat samarbejde om klinisk forskning”, maj 2014.

<sup>58</sup> Ministeriet for Forskning, Innovation og Vidergående Uddannelser, (2013) ”INNO+”

<sup>59</sup> Danske Regioner (2012) ”En indgang, for industrien til kliniske forsøg i Danmark”

<sup>60</sup> Ministeriet for sundhed og forebyggelse, Uddannelses- og forskningsministeriet, Danske Regioner, (2014)

”Handlingsplan for styrkede rammer for offentligt-privat samarbejde om klinisk forskning”, maj 2014.

<sup>61</sup> Ministeriet for sundhed og forebyggelse, Uddannelses- og forskningsministeriet, Danske Regioner, (2014)

”Handlingsplan for styrkede rammer for offentligt-privat samarbejde om klinisk forskning”, maj 2014.



myndighetsutövningen kring kliniska prövningar vara smidig, vad gäller ansökningar, etikprövning, information kring patientunderlag etc.

Det finns en kraft och en vilja i den politiska och den strategiska retoriken att Danmark genom strategiska insatser och ökad samverkan mellan offentliga och privata parter ska bli mer attraktivt och dra till sig fler kliniska prövningar i den internationella konkurrensen. Beroendet av denna sektors forskning och näringsliv anses vara alltför stort för att inte satsa stort. Det betonas att samverkan mellan offentliga och privata sektorn är en avgörande faktor för kliniska prövningar och att denna samverkan ska ingå i hälso- och sjukvårdens vardag, med respekt för bägge parter villkor gällande exempelvis säkerhet, transparens, kvalitet och effektivitet.

### 4.3 Initiativ för att stärka kliniska prövningar

De senaste åren har det varit flera utspel på detta område. Det har framförts signaler från både politiker, sjukhusledningar och enskilda kliniker om vikten av att driva initiativ som främjar attraktiviteten för kliniska prövningar.

I rapporten ”*Dansk Sundhedsforskning – Status og Perspektiver*” från 2008 poängterades behovet av bättre förutsättningar för samarbete mellan industri och offentliga aktörer och behovet av att systematiskt använda forskningsresultat i den kliniska vardagen och inom näringslivet.

Tillväxtplanen *Sund Vækst* som lades fram av regeringen år 2010 betonade att ramverket för klinisk forskning behöver stärkas. Planen framförde en mängd förslag för att stärka de kliniska prövningarna i Danmark, såsom:

- att industrins förväntningar på sjukhusen skulle identifieras,
- one-stop-shops för tillståndsgivning för kliniska prövningar,
- gemensam vägledning för beredning av kliniska prövningar,
- förenkling av regelverket för forskningsetiska kommittéer,
- gemensam IT-plattform för ansökningar till myndigheterna,
- gemensam nationell portal för annonsering av kliniska prövningar,
- förbättrad IKT och telemedicin,
- bättre marknadsföring av Danmark på detta område,
- bättre förutsättningar för innovation.

#### *Handlingsplan för klinisk forskning*

I maj år 2014 lanserade *Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, Uddannelses- og Forskningsministeriet* samt *Danske Regioner* en ny handlingsplan med fokus på offentligt-privat samarbete om klinisk forskning.<sup>62</sup> Syftet med planen är att öka den kliniska forskningen och samarbetet mellan industrin och den offentliga hälso- och sjukvården, för att uppnå bättre behandlingsmetoder och samtidigt stärka forskningen och tillväxten.

<sup>62</sup> Ministeriet for sundhed og forebyggelse, Uddannelses- og forskningsministeriet, Danske Regioner, (2014) ”Handlingsplan for styrkede rammer for offentligt-privat samarbejde om klinisk forskning”, maj 2014.

I denna handlingsplan betonas Danmarks styrkor i den offentliga hälso- och sjukvården, de starka forskningsmiljöerna, läkemedelsindustrin och dess betydelse för Danmark och dess medborgare. Ett gott samarbetsklimat mellan forskningen och näringslivet framhävs som en förutsättning som gynnar patienterna.

Bakgrunden till handlingsplanen är regeringens tillväxtplan för hälso- och välfärd som presenterades i juni 2013 ”Vækstplan for sundheds- og velfærdsløsninger”. I denna tillväxtplan finns en mängd uppställda övergripande målsättningar för perioden 2014–2017 såsom exempelvis att antalet kliniska prövningar med offentligt-privat samarbete ska öka med 10 procent, att 20–30 industriinitierade försök ska tillkomma, att antalet patienter i kliniska prövningar ska öka med 5 procent genom offentligt-privat samarbete och att arbetet med att förbättra kvaliteten på kliniska forskningen ska fortsätta mellan 2014–2017.

Till dessa övergripande mål finns insatser och delmål som handlar om att stärka ramverket för offentlig-privat samverkan inom kliniska prövningar. Det handlar om frågor kring ledning, planering och spelregler såsom att främja anställningar som kombinerar forskning och kliniskt arbete, att stärka regelverken för att understödja samarbete mellan industrin och hälso- och sjukvårdspersonalen, att alla sjukhus ska fördela sin budget så att den kliniska forskningen ges tid och resurser i klinikens vardag samt att representanter för klinisk forskning ska finnas i sjukhusens och regionernas ledningsgrupper. Danmark uppvisar dessutom höjda ambitioner för att dra till sig finansiering från EU:s kommande forskningsprogram och den kliniska forskningen tillhör de områden som kommer betonas, enligt den handlingsplan som lagts fram för den kliniska forskningen.

Samarbetet mellan offentlig sektor och industri ska även stärkas genom att göra det lättare för verksamheter att komma i kontakt med forskarnätverk, ansökningsprocesserna ska bli mer effektiva och det ska bli lättare att rekrytera patienter i tillräckligt antal. Initiativet *En Indgang*, som är en av de viktigaste insatserna inom kliniska prövningar i Danmark, ska stärkas ytterligare genom bland annat etablering av nationella forskarnätverk och marknadsföringsåtgärder. En *Indgang* beskrivs mer ingående nedan.

### *Fokus på forskarnätverk*

Det finns ett behov av att understödja etableringen av flera sjukdomsspecifika nationella forskarnätverk, då dessa bidrar till att öka antalet kliniska prövningar. I handlingsplanen för kliniska försök anges därför forskarnätverk inom specifika diagnosområden på tvärs av både regioner och organisatorisk tillhörighet som prioriterad insats. Initiativet drivs av Danske Regioner, och som exempel anges DD2, *Dansk Center for Strategisk Forskning i type 2-diabetes*, vilket är ett nationellt diabetesforskningscenter som samlar relevanta parter från olika delar av landet och från olika organisationer för en samlad insats inom diabetesområdet. Nätverket finansieras av *Det Strategiske Forskningsrådet* och de involverade aktörerna, som är universitetssjukhusen i Aarhus, Odense och Rigshospitalet, Diabetesföreningen, Novo Nordisk, Sundhedsstyrelsen samt regioner och kommuner.

Såväl industri som forskare efterfrågar liknande nätverk för att få en bättre koordinering av forskarnätverk på tvärs av regioner och organisationstyper. Detta ger starkare forskningsprojekt med en mer samlad kompetens och möjligheter att samla och använda patientdata i gemensamma databaser. Det ger också möjlighet till samordningsfördelar kring att administrera och driva de kliniska prövningarna. Det finns ett konkret behov av sekretariatsbistånd för att kunna driva dessa forskarnätverk.

Att snabbt kunna få en överblick över antalet tillgängliga patienter samt forskarnätverkens kontaktinformation, kompetenser, forskning och resultatindikatorer, betonas för att

Danmark ska vara ett konkurrenskraftigt alternativ för kliniska prövningar. För detta krävs att kliniker och forskare samarbetar på tvärs över landet. Det är en erfarenhet i Danmark att det är viktigt att sådana insatser drivs underifrån och baseras på ett behov och en önskan från inblandade parter och inte skapas ovanifrån. Det kan till exempel handla om att stärka upp redan existerande nätverk.

### *En katalog för starkare innovationspolitik – INNO+*

Ytterligare ett initiativ, *INNO+*, är ett program inom innovationspolitiken för att stimulera samarbete mellan offentlig och privat sektor. *INNO+* är inte ett politiskt dokument i bemärkelsen att de är de politiskt bestämda prioriteringarna som anges, utan en katalog av strategiska och angelägna områden för innovation som kommit fram i dialog med en mängd olika aktörer. I *INNO+* är hälso- och sjukvårdens innovationer en del, och när det gäller kliniska prövningar syftar programmet till att läkemedelsindustrin och danska forskargrupper ska utvecklas till ett integrerat kliniskt forskningslaboratorium för tidiga kliniska prövningar inom områden där Danmark har konkurrensfördelar.

Inom *INNO+* programmet är målsättningen att etablera tre till fem pilotcenter för experimentell behandling och kliniska prövningar, så kallade *proof of concept studies*. Detta ska bidra till kliniska forskningsmiljöer på sjukhusen som i större utsträckning samarbetar med läkemedelsindustrin. Den största andelen av kliniska prövningar i Danmark är fas II och fas III studier. Detta initiativ syftar till att bygga upp koncept för dessa kliniska prövningar på pilotcenter för områden som cancer, dermatologi, allergi och diabetes där det redan finns starka forskningsmiljöer och framgångsrika företag.

För att driva dessa pilotcenter behöver regelverk, samarbetsformer, forskningsinfrastruktur och organisation utvecklas, vilket är huvudsyftet med detta initiativ. Konceptet förutsätter samarbete mellan relevanta myndigheter, universitetssjukhus och privata företag. Det kommer också kräva utveckling av forskningsinfrastruktur såsom tillgång till biobanker register, apparatur etc. och en effektiv patientrekrytering.

Dessa satsningar ska finansieras från en ny myndighet, *Danmarks Innovationsfond*, vilken bildades i oktober 2013 och är en sammanslagning av flera olika fonder, bland annat *Det strategiske forskningsråd*. Myndigheten har en årlig budget på cirka 1,5 miljarder DKK (1,9 miljarder SEK). Upp till en tredjedel av medlen kan användas för satsningar inom *INNO+*.<sup>63</sup>

### *Åtgärder för bättre marknadsföring*

Vikten av marknadsföringsåtgärder framhävs i den ovan nämnda handlingsplanen, för att göra det känt i omvärlden att det finns goda förutsättningar för kliniska prövningar i Danmark.

*En Indgang* ska under 2015 presenteras på nätet på engelska (se även nedan) och därutöver är ett antal aktörer inblandade i ökad marknadsföring av Danmarks goda förutsättningar för kliniska prövningar, till exempel marknadsföringskonsortiet *Healthcare Denmark* som drivs av ett antal offentliga och privata aktörer i samverkan.

Ytterligare ett initiativ för marknadsföring är att *Invest in Denmark* år 2012 gav ut rapporten ”Start with Denmark – The heart of life sciences for research and business” där Danmark beskrivs med alla sina goda förutsättningar för kliniska prövningar. Här framförs

<sup>63</sup> Tillväxtanalys (2014), ”Kliniska prövningar – policyinitiativ och trender”, Svar Direkt 2014:01

att Danmark ligger i topp vad gäller antalet kliniska prövningar per capita, liksom vad gäller kvaliteten på klinisk forskning, den kvalificerade personalen, danskarnas villighet att delta i försök, de snabba och smidiga processerna och de stora investeringarna i sjukvården.

### *Bättre processer och regelverk*

Myndigheterna har en viktig roll för att förenkla, effektivisera och snabba upp ansökningsprocesserna. Här pågår även arbete för att harmonisera processer mellan länder inom EU, och att bli mer aktiva i det europeiska samarbetet på detta område är ett pågående initiativ.

Målsättningar för kortare handläggningstider har också satts upp och Sundhedsstyrelsen har avtalat med läkemedelsindustrin att ett första svar ska vara sponsorn i handen senast 42 kalenderdagar efter mottagen ansökan. År 2013 blev 88 procent av alla ansökningar till Sundhedsstyrelsen om kliniska prövningar behandlade inom 42 dagar och 98 procent blev behandlade inom de 60 dagar som är fastställt enligt EU:s direktiv.<sup>64</sup>

Sundhedsstyrelsen har, tillsammans med de vetenskapsetiska kommittéerna, under 2014 lanserat en gemensam ansökningsportal, vilket innebär att endast *en* ansökan behöver lämnas in som sedan skickas vidare till respektive myndighet. Regionerna samarbetar över regiongränserna och vid multicenter-prövningar behöver företaget bara lämna in en ansökan i den region där försöksledaren är verksam.

Ytterligare ett exempel på förenkling är att från år 2012 är det inte längre krav på att hela dokumentationen vid en klinisk prövning ska översättas till danska. Det räcker det med en sammanfattning av protokollen på danska.

Därutöver görs arbete från myndighetshåll gällande regelverket och lagstiftningen för samverkan mellan läkare och näringslivet. Detta ska understödja kunskapsutbyte som är till nytta för patienterna, samtidigt som läkarnas trovärdighet ska stå oantastligt, och vissa förändringar i lagstiftningen är på gång. För att understödja vikten av gott samarbete mellan industrin och offentliga hälso- och sjukvården, finns redan idag ett avtal som visar ramverket för samarbete mellan industrin och läkare. Detta avtal finns på läkemedelsindustriorganisationens hemsida.<sup>65</sup> Trots dessa insatser finns det exempel på skandaler där läkare har tagit pengar i egen ficka vid kliniska prövningar, vilket påverkat ryktet för dessa studier negativt. Regelverket har därför nu stramats upp, och kontrollen av reglernas efterlevnad har skärpts.

### *Bättre IT-plattformar och register*

Myndigheterna kan även bidra med nationella IT-plattformar. *Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse*, *Danske Regioner* och *Kommunernes Landsforening* lanserade i oktober 2013 en plattform: *sundhed.dk*. Portalen är landstäckande och ska göra det enklare att rekrytera patienter till kliniska prövningar. Här annonseras kliniska prövningar och här kan forskare söka efter försökspersoner. Kliniska försök får, när de får godkänt i ansökningsförfarandet, en förfrågan om de vill annonsera på denna sida.

Initiativ för bättre dataregister är viktigt för kliniska prövningar. Registerforskningen är ett av de viktigaste konkurrensmedlen inom dansk hälsoforskning, liksom i övriga nordiska länder. *Strategisk Alliance for Register- og Sundhedsdata (STARS)* som etablerades 2013 är ett nätverk som samlar hälso- och sjukvårdsektorn, forskarvärlden, patientföreningar,

<sup>64</sup> ”Årsrapport 2013 Kliniske forsøg med lægemidler på mennesker”, Sundhedsstyrelsen, juni 2013.

<sup>65</sup> [www.lif.dk](http://www.lif.dk)

*Den Nationale Videnskabetiske Komité* och näringslivet. STARS har syftet att säkra en nationell dialog och koordinering för datakvalitet; hur data samlas in, bearbetas och förmedlas. Det finns även ett arbete, som startade 2013 och avslutades 2014, om en nationell strategi för att arbeta med att vidareutveckla och effektivisera åtkomsten till dataregister för forskare.

### *Finansiering*

Den ovan nämnda handlingsplanen<sup>66</sup> går igenom viktiga initiativ och områden för insatser, men har ingen öronmärkt finansiering för dessa initiativ och insatsområden. I Danmark förhandlas budgeten för det kommande året varje år och denna förhandling avslutas under juni månad varje år. Handlingsplanen lanserades i maj 2014 med förhoppningen att de insatser den förespråkar skulle komma med i 2015 års budget. Emellertid fanns det inte möjlighet till detta, men det finns goda möjligheter till annan finansiering för merparten av initiativen, enligt *Danske Regioner* som i januari 2015 är mitt i denna process.

## **4.4 Organisationer för kliniska prövningar**

### 4.4.1 Överblick över organisationer för kliniska prövningar

Centrala organisationerna för kliniska prövningar i Danmark är *Danske Regioner*, *Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse*, *Uddannelses- og Forskningsministeriet* och *Den Nationale Videnskabetiske Komité*. Dessa organisationer och flera andra, till exempel universitetssjukhusen och de regionala hälso- och sjukvårdsorganisationerna har etablerat nätverk och i vissa fall organisationer för att implementera sina strategier och intentioner, vanligen i samarbete.

Sundhedsstyrelsen anger i sin årsrapport att de organisationer och grupper de samarbetar mest med är sekretariaten för de etiska kommittéerna, läkarnas organisationer, Good Clinical Practice-enheterna, läkemedelsindustrins arbetsgrupp för kliniska utveckling och arbetsgruppen för genterapi.

### *NSS*

*Det Nationale Samarbejdsforum for Sundhedsforskning* (NSS) är ett initiativ som bland annat syftar till att stärka samarbete och koordinering mellan privata och offentliga aktörer. Syftet är att behålla Danmarks internationellt sett starka position inom hälsoforskning. NSS består av medlemmar från lärosäten och industrin, regionerna, patientföreningar och ministerier. Forumet fungerar som rådgivande organ och kommer med inspel till nya förslag och initiativ. Nätverket har bland annat fokuserat på frågor som rör utbildning, rekrytering av forskare, patientrekrytering till klinisk forskning, planering av ny sjukhusstruktur, och patientmedverkan i forskningen. NSS är rådgivande och har ingen egen budget för att implementera förslag. NSS har dock drivit och gett ut publikationer med ett antal förslag för klinisk forskning som har initierats under de senaste åren, bland annat ökad marknadsföring, forskarnätverk, insatser för patientrekrytering, IT-portal och förenklade processer.<sup>67</sup> I 2013 års årsrapport framhåller NSS att det finns ett behov av att industrin kan skapa kostnadseffektiva och högkvalitativa tester som går snabbt. Det

<sup>66</sup> Ministeriet for sundhed og forebyggelse, Uddannelses- og forskningsministeriet, Danske Regioner, (2014) "Handlingsplan for stykede rammer for offentligt-privat samarbejde om klinisk forskning", maj 2014.

<sup>67</sup> NSS (2009) "Klinisk forskning i Danmark – tid till handling"

sistnämnda är en av de största utmaningarna, bland annat då patientrekrytering är en tidskrävande process.

### *NEXT*

En organisation som etablerats under år 2014 är *NEXT* (National EXperimental Therapeutic partnership), som är ett samarbete mellan ett antal sjukhus, universitetet och läkemedelsindustrin i Danmark. Projektet, som startade i oktober 2014 har en budget på 124 miljoner danska kronor (157 miljoner SEK), varav Innovationsfonden bidrar med 50 miljoner (63 miljoner SEK) över fem år. Deltagande parter är *KU*, *Syddansk Universitetshospital*, *Aarhus universitetshospital*, *Aalborg universitetshospital* samt företagen *LEO Pharma*, *Roche*, *Novartis Healthcare*, *MSD Danmark*, *Novo Nordisk*, *Bioneer* och *Region Hovedstaden*.<sup>68</sup>

Partnerskapet ska arbeta med att attrahera fler tidiga kliniska prövningar till Danmark (Fas I och II) med syftet att ge hälso- och sjukvården möjlighet att delta i den senaste kliniska forskningen och vara i framkant vad gäller testandet av nya behandlingar. En huvuduppgift inledningsvis är förbättra och stärka ramverket för just de tidiga kliniska försöken, och därigenom göra Danmark mer attraktivt för dessa försök. Deltagande industripartners kommer att ha tillgång till en ”optimerad” infrastruktur för kliniska prövningar. Partnerskapet förväntas resultera i att Danmark ska kunna locka större investeringar och fler kliniska studier. En förhoppning är att om Danmark attraherar fler försök i tidiga skeden så ökar möjligheterna för att också kliniska försök i senare skeden ska läggas i Danmark.

Organisationen *NEXT* är intressant för industrin.<sup>69</sup> Det är en annan form av organisation som man går till inom de diagnoser som ingår i *NEXT*. Industrins representanter vill gärna visa sitt engagemang för denna organisation och lägga relevanta försök där för att bidra till att öka konkurrenskraften på dessa områden.

### *NTA*

Ett annat initiativ där såväl Danmark som Sverige deltar är *Nordic Trial Alliance (NTA)*. *NTA* är ett pilotprojekt som pågår 2013–2015 i syfte att stimulera och stötta nordiskt samarbete vid så kallade kliniska multicenterstudier. Nätverket erhåller finansiering från NordForsk och Nordiska ministerrådet och syftar bland annat till att underlätta samarbete och kunskapsöverföring mellan forskare i Norden och att kunna erbjuda forskare och industri en ingång till hela Nordens patientunderlag. *NTA* ska även ge information om processer och relevant forskningsinfrastruktur.<sup>70</sup>

LIF, läkemedelsföretagens organisation är också med i *NTA*, *Nordic Trial Alliance*, men man betonar att det arbete som görs mellan länder i första hand ska ske inom ramarna för EU. Ett nordiskt samarbete ska inte vara något utanför EU utan baseras på EU:s regelverk.

### *VIF*

*VIF*, *Videncenter for Innovation og Forskning* etablerades i januari 2012. *VIF* är en organisation som etablerades av *Region Hovedstaden* för att arbeta med rådgivning till medarbetare inom hälso- och sjukvård. Denna rådgivning handlar om exempelvis

<sup>68</sup> <http://innovationsfonden.dk/aktuelt/pressemeddelelser/uhelbredelige-kraeftpatienter-kan-faa-testet-nye-laegemidler-paa-egen-krop/next-baggrundsinformation-om-samfundspartnerskabet/>

<sup>69</sup> Intervju med LIF

<sup>70</sup> <http://nta.nordforsk.org/>

patentering, forskningsfinansiering eller klinisk forskning. VIF finansieras av Region Hovedstaden och koordinatör för En Indgang i Region Hovedstaden är anställd av VIF.

### *GCP-enheter*

*GCP-enheter* (Good Clinical Practice) finns vid universitetssjukhusen i Köpenhamn, Aalborg/Aarhus och Odense.<sup>71</sup> Enheterna hjälper icke-kommersiella forskare att planera, genomföra och övervaka kliniska försök enligt GCP. Enheterna är inte en myndighet men en offentlig samarbetspartner. GCP-enheterna kan också stödja (mot betalning) andra kliniska prövningar, initierade av forskare lokaliserade i utlandet eller vid företag. GCP enheterna är sammankopplade i ett nationellt nätverk.

### *CTU*

Copenhagen Trial Unit (CTU) utformar, genomför och analyserar kliniska prövningar. CTU finns inom Rigshospitalet i Region Hovedstaden, och genomför också systematiska granskningar av kliniska prövningar. CTU bildades 1995 och har 5,5 miljoner danska kronor (cirka 7 miljoner SEK) i statliga medel årligen. Enheten är aktiv i europeiska nätverk, bland annat som del av sekretariatet i European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN), ett nätverk för utveckling av multinationella kliniska projekt i Europa.<sup>72</sup>

### *DCRIN och DCRC*

*Danish Clinical Research Infrastructures*, DCRIN blev medlem i det europeiska nätverket ECRIN år 2004. DCRIN består av Copenhagen Trial Unit, och forskare från universitetssjukhusen i Aarhus, Odense och Rigshospitalet, samt GCP-enheterna. *Network Danish Clinical Research Consortium*, DCRC bildades år 2008 för att skapa ett starkt danskt nätverk för kliniska prövningar. Syftet med DCRC och DCRIN är att sammankoppla dansk klinisk expertis inom akademien för att öka kvaliteten i den kliniska forskningen, och att utbilda och sprida denna kunskap vidare.<sup>73</sup> Nätverket koordineras av CTU (se ovan), men eftersom CTU inte har en budget för att driva nätverket aktivt, så är detta idag snarast att betrakta som en ”pappersprodukt”.<sup>74</sup>

## 4.4.2 En Indgang

Nätverket *En Indgang* etablerades år 2012 som ett resultat av analysen i tillväxtplanen *Sund Vækst* från 2010. En Indgang är en samarbetsorganisation för att förenkla och effektivisera upprättandet av kliniska studier i Danmark. Syftet är att därigenom göra Danmark till en mer attraktiv lokalisering för kliniska prövningar.

Bakgrunden till En Indgang är att industrin uttryckte svårigheter med att sätta upp kliniska prövningar i Danmark. Det var svårt att komma i kontakt med lämpliga forskare och få tillgång till patientunderlag, och industrin upplevde processerna tunga och statiska. Industrins representanter var också tydliga med att det behövdes en service som var landsäckande. En Indgang startade som ett pilotprojekt i Region Hovedstaden år 2010. År 2012 avtalade regionerna, regeringen och En Indgang att alla regioner skulle delta i nätverket.

<sup>71</sup> [www.gcp-enhed.dk](http://www.gcp-enhed.dk)

<sup>72</sup> Tillväxtanalys (2014), ”Kliniska prövningar – policyinitiativ och trender”, Svar Direkt 2014:01

<sup>73</sup> <http://www.ecriin.org/index.php?id=400>

<sup>74</sup> Tillväxtanalys (2014), ”Kliniska prövningar – policyinitiativ och trender”, Svar Direkt 2014:01

Regionerna har därefter successivt tillkommit fram till 2014 då det spridits till hela landet. Inga extra medel har skjutits till utan implementeringen har hanterats inom ramen för regionernas budget. Det finns avtal om de ekonomiska villkoren mellan Danske regioner och respektive region.

Organisationen består av fem regionala koordinatörer som fungerar som en ingång för forskare och industri. Koordinatorerna samverkar så att forskare och representanter från industrin bara behöver kontakta en av dem, så får de tillgång till patientunderlag och kontakter med relevanta forskare och kliniker i hela Danmark. Koordinatorerna samarbetar så att ansökningar om kliniska prövningar når hela landet om man kontaktar en av dem.

En Indgang erbjuder stödjande tjänster till både forskare och industri. En Indgang ger stöd till industrin i form av kontakter mellan industri och forskare och ger även stöd vid så kallade ”feasibility-studier” där förutsättningarna att genomföra en viss klinisk prövning kartläggs. Industrin kan kontakta En Indgang direkt eller genom ett så kallat Contract Research Organization (CRO) vilket är ett företag med personal och utrustning som kan anlitas för att utföra kliniska försök. När industrin (eller CRO) vänder sig till en koordinator inom En Indgang så levereras ett svar inom fyra dagar för feasibility-kontrakt från hela Danmark.

En Indgang har direktkontakt med kliniker i sin region och möjliggör för industrin att få tillgång till patienter i hela landet. En Indgang gör också uppsökande arbete för att sprida information om sina tjänster samt värdet av att lägga tid, resurser och delaktighet på kliniska prövningar. Dessutom stödjer En Indgang de kliniker som har bristfällig erfarenhet av kliniska prövningar.

En Indgang gör registersökningar för att undersöka patientunderlaget för en viss klinisk studie. Region Midtjylland har tillstånd att genomföra registersökningar i hela landet för att ta reda på hur många patienter som finns och var de finns. Tillgänglighet och användandet av dessa register är ett potentiellt utvecklingsområde för En Indgang.

Ytterligare en roll för En Indgang är att vara inblandad i de forskarnätverk som nu är på gång att etableras. Rekryteringen av patienter förväntas stärkas genom dessa forskarnätverk. Ett exempel är det lungmedicinska nätverket som startats i regi av En Indgang. Detta nätverk är etablerat i nära samarbete med industrin och nätverket fungerar som en kontaktpunkt för industrin. Nätverket innebär att det blir en förhandlingspart för industrin och inte en mängd kliniker, och även att patienterna får samma villkor oavsett vilken klinik de behandlas på. Nätverket blir också ett sekretariat som kan avlasta sjukhusläkarna i genomförandet av de kliniska prövningarna.

Vid uppstarten av En Indgang jämfördes olika upplägg med andra länder, bland annat Storbritannien. En Indgang är ett betydligt mindre resurskrävande initiativ och är mer av ett underifrån-upp-initiativ än de brittiska initiativen.

Organisationen Danske Regioner är värd för En Indgang men har i praktiken inte någon aktiv roll mer än att följa upp och anordna statusmöten. De fem koordinatörerna är anställda av respektive sjukhusregion för de specifika arbetsuppgifter som En Indgang medför. Samtliga koordinatörer, utom i Region Hovedstaden, sitter på kliniska institut som har ansvaret för forskningen inom hälso- och sjukvård i regionen. I Region Hovedstaden sitter koordinatören på regionens kontor.



Det betonas av koordinatörerna att kvaliteten på de tjänster de erbjuder i hög grad beror på deras egna nätverk och egen bakgrund. Det krävs en bakgrund där man har kännedom om den forskning som sker på sjukhusen och de forskare som kan vara tänkbara för kliniska försök. Samtidigt krävs kännedom om industrins behov och synsätt.

Koordinatorerna möts en gång i månaden för erfarenhetsutbyte, men kommunicerar mer frekvent per mail och hjälper varandra med tjänster vid förfrågningar. De har en kontaktperson på Danske Regioner som är administratör över verksamheten. Ansvarig för verksamheten är sundhedsdirektören i respektive region.

Det finns ett juridiskt nätverk kopplat till En Indgang som hjälper till med upprättandet av kontrakt. Syftet med det juridiska nätverket är att spara tid för industrin och forskarna. Standardkontrakt för kliniska försök har upprättats, men enligt nätverkets representanter används dessa endast i begränsad utsträckning och deras tid går huvudsakligen åt till att utforma specifika kontrakt för varje enskilt försök. Det går dock ofta att använda standardkontrakten som förlaga. Ungefär 10 procent av tiden läggs på att stödja industrin och merparten går åt till forskarinitierade studier. Juristerna samarbetar med koordinatörerna och möts i samarbetsgrupper. Det finns dock utvecklingspotential i att samarbeta mer och utveckla processerna; samarbetet är fortfarande i en utvecklingsfas och det tar tid att bygga upp bland annat för att man sitter utspridda och juristerna gör detta utöver sitt vanliga arbete.<sup>75</sup>

Representanterna för det juridiska nätverket är till skillnad från koordinatörerna inte anställda specifikt för att tillgodose de arbetsuppgifter som En Indgang medför. De är jurister som arbetar åt sjukhusen och de har både olika tillhörigheter och arbetsuppgifter. Det innebär ibland konflikter genom att de får utföra dessa tjänster utöver sina ordinarie sysslor.

En Indgang är en kontinuerlig process som på längre sikt har ambitionerna att ytterligare utveckla bland annat IT-systemen för rekrytering av patienter, att skapa bättre ekonomiska incitament för kliniska prövningar inom hälso- och sjukvården, att på sikt göra En Indgang till ett ännu mer samlat initiativ för alla funktioner och att det juridiska nätverket ska diskutera och komma med förslag på förenklade rutiner och regelverk. Ett tätare samarbete med koordinatörerna skulle vara önskvärt.<sup>76</sup>

En Indgang har varit viktigt för att få regionerna att samarbeta och se sig som ett land gentemot industrin och forskare. Det går dock inte att komma ifrån att det också finns konkurrens mellan regionerna. Det behövs ett perspektiv att tänka på landet som helhet. Koordinatorerna anger att när det märks att det går att attrahera fler försök om man samarbetar så sker det förändringar i tankemönster. Det är särskilt svårt att få regioner att bidra till något som främst gynnar någon annan region.

### *Samverkan med industrin*

Industrins behov är högprioriterat för En Indgang och de tjänster som erbjuds är viktiga för industrin. Både industrin och CRO:s i Danmark uttrycker att de är väldigt nöjda med den service som ges. Man är också väldigt nöjd med att detta är en underifrån-upp-process där nya tankemönster och tjänster utvecklas successivt. Att det nu etableras forskarnätverk är ett exempel på hur En Indgang kan växa till nya uppgifter.

<sup>75</sup> Intervju med jurist i En Indgang

<sup>76</sup> Danske Regioner

En egen hemsida på engelska är nästa steg för En Indgang, något som industrin tycker är viktigt. Den nya hemsidan beräknas vara klar under våren 2015. Den hemsida som nu finns är på danska under Danske Regioner och räcker inte för industrins behov och hjälper inte till att marknadsföra Danmark internationellt som land för kliniska prövningar. Idag har också varje region en hemsida med lite olika rutiner och beskrivningar på danska om vad En Indgang erbjuder.

En Indgang ger industrin en central part för hela Danmark att ha en dialog med och det är av betydelse för att åstadkomma de förändringar som är viktiga för industrin, såsom tillgång till patientunderlag i hela Danmark genom en kontakt, effektivare processer och stöd vid feasibility-studier. Det har varit en löpande dialog mellan alla inblandade parter under flera år. Representanter från läkemedelsindustrin upplever att det finns en stor lyhörddhet för deras behov. De tjänster som erbjuds har utvecklats i riktning mot industrins önskemål, de används i allt högre utsträckning och de är dessutom gratis. Feasibility-studierna går snabbare och hela processen kring dem har effektiviserats. Detta är en dialog som involverat inte bara En Indgang utan flera myndigheter och organisationer och där engagemanget varit högt från alla inblandade. Processen med kontrakten har blivit mer strukturerad, men samtidigt finns flexibilitet för att anpassa till verksamheternas behov, och det är en styrka. Det finns inte från industrins sida något behov av en fast lösning eller modell utan resultatet i form av snabbare processer och åtkomst till kliniker och patienter har varit målet.

En utmaning man upplever från industrins sida är att det ibland fortfarande kan vara svårt att koordinera regionerna, trots rutiner för samarbete. Det är ofta dyrare för industrin att driva multicenterstudier, men regionerna vill gärna behålla patienterna inom sin region eftersom de äger sjukhusen. Det är inte heller säkert att patienterna är intresserade av att byta sjukhus.

Från En Indgangs sida frågar man sig – när man har givit de svar och kontakter som efterfrågats och det ibland inte händer något och man inte hör något mer – vad beror detta på? Det vill säga vilka är skälen till att ändå etablera den kliniska prövningen i ett annat land eller inte alls? Denna information återstår att ta reda på för organisationen. Man vet att ungefär 35 procent av alla förfrågningar leder vidare till en klinisk prövning och att förfrågningarna fördubblades mellan 2012 och 2013, liksom mellan 2013 och 2014, men man vet inte varför 65 procent av förfrågningarna ledde till att den kliniska prövningen genomfördes i något annat land, eller inte genomfördes alls. Ett av de kommande stegen är att följa upp En Indgang och få data på hur bra det fungerar och vad det beror på när prövningarna inte landar. Det har diskuterats mycket om vilka indikatorer som är relevanta, viktiga och möjliga att använda för att följa upp En Indgang. Man bör måla upp de indikatorer som är viktiga men även de som kan användas för marknadsföring av verksamheten utomlands.

### *Samverkan med hälso- och sjukvården på universitetsnivå*

Även samverkan med och service gentemot hälso- och sjukvården på universitetssjukhusen är en prioriterad uppgift. En Indgang har lagt ner stort arbete på att marknadsföra sig och göra sig välkänt på relevanta kliniker. En Indgang har en viktig uppgift i att sprida vikten av samarbete mellan klinikerna och industrin och att bidra till att starta upp en dialog mellan dessa parter. Det har dock betonats att man inte ska blanda sig i relationer och samarbeten som redan fungerar, utan endast när nya kontakter behöver tas mellan de ingående parterna. Det finns en stor mängd prövningar som sker på uppbyggda kontaktnät

och som inte går via En Indgang och intentionerna är att det så ska förbli. Det poängteras att En Indgang inte ska störa eller vara en onödig omväg för redan etablerade nätverk.

En viktig del i den informationsspridning som görs av En Indgang är att föra fram vikten av kliniska prövningar. En positiv utveckling på detta område handlar mycket om att sjukhusledningarna betonar att detta är viktigt för att sjukhuset ska vara på topp. Det akademiska värdet av kliniska prövningar är ofta inte tillräckligt stort för merparten av studierna och inte heller har det funnit en budget på sjukhuset. Här sker nu sakta men säkert ett paradigmskifte i Danmark där en mängd initiativ verkar i samma riktning.

### *Samverkan med primärvård*

En svaghet idag för kliniska prövningar i Danmark, är att samarbetet med primärvården är relativt outvecklad. Detta framhålls av samtliga intervjuade och finns även med som ett insatsområde i handlingsplanen. Det finns goda grunder för att stärka detta samarbete då flera av de stora folksjukdomarna i stor utsträckning diagnosticeras och behandlas inom primärvården. De forskningsresultat som tas fram inom sjukhusvården borde i högre grad komma till nytta inom primärvården, och skulle även i större utsträckning kunna tas fram i samarbete med primärvården för att få ett bättre och mer relevant patientunderlag. Det finns konkreta behov av att involvera primärvården i kliniska prövningar inom stora folksjukdomar som exempelvis hjärt- och kärlsjukdomar samt KOL.

Det är en utmaning att bygga upp ett samarbete med primärvården för både industrin och En Indgang. Det finns intresse av att samarbeta med primärvården för kliniska prövningar, men det saknas tradition, intresse och incitament inom primärvården att arbeta med forskning, och även tillsammans med näringslivet, vilket är utmaningar som söker lösningar. I dagsläget finns tre forskningsenheter inom primärvården; i Köpenhamn, Odense och Aarhus som har i uppgift att ge rådgivning och stöd till forskning inom primärvården. Det finns således enheter och strukturer för detta ändamål, men det finns inte nätverk och allianser med allmänpraktiserande läkare för klinisk forskning.

För att finna lösningar har man i Danmark tittat på Sverige och Karolinska Universitetssjukhusets upplägg för samarbete med primärvården för kliniska prövningar. Där finns möjligheter till resurstöd genom anställda koordinatörer och sjuksköterskor samt timavlönade allmänläkare. Projektet på Karolinska fick uppstartsfinansiering, men är nu självförsörjande och dess kliniska prövningar är huvudsakligen finansierade via näringslivet. I Danmark har man även lärt sig från Storbritannien där forskningsnätverk för allmänläkare har funnits i flera år.

En slutsats är att Danmark inte är något föregångsland när det gäller samarbete med primärvården, utan på detta område finns mycket att göra. I dagsläget verkar utmaningarna dominera över lösningarna, och det behövs åtgärder för att på sikt öka primärvårdens deltagande i kliniska prövningar.

### *Möjliga samarbetspartners för den kommande svenska samordningsfunktionen*

Vid intervjuer med personal från En Indgang uttrycker samtliga en öppenhet för samarbete med svenska parter. Syftet är främst att det skulle möjliggöra tillgång till ett större patientunderlag och att bättre kunna tillmötesgå industrins behov eftersom denna är uppdelad på den nordiska marknaden och inte utifrån de enskilda länderna. Sverige har också många av de styrkor som också Danmark har och som kan föras ut gemensamt som exempelvis register, databanker, framgångsrik forskning etc. Fokus för de intervjuade personerna är dock i första hand att ena Danmark och driva utvecklingen framåt där. Det finns för

aktörerna inom En Indgang ett behov av att i första hand få sitt land att agera på nationell och inte regional nivå, och att samarbeta med något annat land kan ses som en försvårande omständighet i ett samarbete som fortfarande är under utveckling inom Danmark och där man upplever att mycket återstår att göra både vad beträffar effektiviteten i processerna och samordningen mellan regionerna.

Det är också ett faktum att Danmark och Sverige är konkurrenter på detta område. Detta betonas av samtliga intervjuade. Samtidigt är näringslivet ofta indelat utifrån ett nordiskt perspektiv snarare än de enskilda länderna, och om det ger en global konkurrensfördel att samarbeta så finns det en öppenhet och vilja för det.

Även näringslivets representant, via LIF, uttrycker denna öppenhet för samarbete med andra länder som till exempel Sverige, men även LIF betonar att arbete tillsammans med andra länder bör ske inom EU:s samarbetsformer snarare än att utöka samarbetet med specifika samarbetsformer för nordiskt samarbete eller samarbete med enskilda länder.

### *IT-strukturer*

En viktig IT-struktur är den kommande hemsidan, som på ett attraktivt sätt ska beskriva de tjänster som En Indgang erbjuder och de styrkor Danmark har som värdland för kliniska prövningar. Det är en efterlängtd tjänst som skulle ge betydligt större möjligheter att marknadsföra En Indgang och Danmark som attraktivt land för kliniska prövningar. Idag finns olika hemsidor inom de olika regionerna som på danska beskriver – på lite olika sätt – vad tjänsterna består av. Detta har enligt industrin varit hämmande för utvecklingen.<sup>77</sup>

När det gäller patientrekrytering så är möjligheten att annonsera och rekrytera patienter via sundhed.dk, som angavs ovan, viktig för de prövningar som görs genom En Indgang.

För *feasibility*-studierna finns patientregister för varje region som visar diagnos och var patienterna blivit behandlade. Dessa används för att få tillgång till patientunderlag för de kliniska prövningarna. Det är endast en av koordinatorena som har tillgång till dessa register och hon serverar de andra regionerna med denna tjänst. Inga nya register eller databaser har skapats specifikt för En Indgang utan koordinatorena använder de befintliga.

En ny tjänst är under tidig utveckling inom Danske Regioner; det är ett register som kan ge en snabb överblick över patienterna. Denna tjänst syftar till att ge snabb information om hur många patienter Danmark kan erbjuda, och som kan ligga till underlag för ett beslut om var en klinisk prövning ska läggas. Informationen ska inte vara detaljerad utan mer ge en snabb överblicksbild över antal patienter. Det finns legala frågor att hantera innan denna tjänst kan startas framförallt att säkra sekretessen vid diagnoser med få patienter och ägandefrågor mellan stat och region.

#### 4.4.3 Patientmedverkan och -inflytande i kliniska studier

Patientmedverkan ses både som ett värde i sig själv och som ett medel för att öka behandlingskvalitet och effektivisera hälso- och sjukvårdens resurser. Patientmedverkan syftar till att säkerställa att patienternas behov sätts i centrum vid utveckling av nya lösningar och insatser. Det övergripande ansvaret för patientmedverkan i forskning och kliniska prövningar har *Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse* och *Utdannelse- og forskningsministeriet*, genom sitt ansvarar för inriktning och utformning av forskning om hälsa.

<sup>77</sup> Intervju med LIF

Danmark har inspirerats av utvecklingen i andra länder som exempelvis England, Skottland och Kanada på detta område. Det finns ett stort intresse av att utveckla patientmedverkan i hälso- och sjukvården generellt, men det finns brist på rutiner och evidensbaserade metoder för hur det ska gå till.

Under 2011 etablerade NSS en arbetsgrupp med uppgift att beskriva hur patientmedverkan i forskningen kan öka inom hälso- och sjukvårdsområdet. Arbetsgruppen följer löpande vad som sker inom området patientmedverkan i forskningen och i NSS årsrapport för 2013 konstateras att det arbetas på flera håll med forsknings- och innovationsprojekt med inriktning på patientmedverkan, men att det inte finns någon koordinerande aktör som kan samla in resultat och bidra till samordnad implementeringen av resultaten. Vidare ställs det oftast inte krav från forskningsfinansiärer på att patientmedverkan bör integreras i forskningsprojekten. NSS har presenterat ett antal rekommendationer för vad som kan behöva göras för att fortsatt stärka patientmedverkan inom forskningen, exempelvis samordning av resultat och krav i ansökningsprocesser.<sup>78</sup>

Forskningsråd och finansiärer, som exempelvis *Dansk Innovationsfond* och *Det Frie Forskningsråd*, kan påverka patientmedverkan i forskning genom de villkor som formuleras för beviljande av medel. Det finns även ett antal branschorganisationer, exempelvis *Medicoindustrien*, *Dansk Ehrverv* och *Lægemiddelindustriforeningen (Lif)* som arbetar med frågor som rör patientmedverkan i klinisk forskning och hur man ska kunna säkra patienternas perspektiv i det framtida hälso- och sjukvårdssystemet. Dessa organisationer deltar i utformandet av nya initiativ och för en dialog med berörda ministerier och myndigheter.

Patientorganisationer har en central roll avseende patientmedverkan såväl inom forskning som hälso- och sjukvård. Ett exempel är *Kræftens Bekæmpelse* som arbetar med initiativ och frågor rörande patientmedverkan. Denna organisation har även bidragit med medel till forskningsprojekt som handlar om patientmedverkan i forskning.<sup>79</sup>

Det finns även regionala organisationer som arbetar med patientmedverkan i klinisk forskning. Ett exempel är *Enhed for Forskning og Innovation (EFI)* som är ett kunskapscentrum för forskning och innovation, och som etablerades av *Region Hovedstaden* under 2012. Centrumet arbetar bland annat med rådgivning om metoder och processer för att stödja patientmedverkan och innovation, men även med stödinsatser som rör klinisk forskning.

Därutöver finns det universitet och forskningsinstitut som bedriver forskning och utbildning om patientmedverkan i ett antal forskningsprojekt utifrån olika utgångspunkter. Ett område där patientmedverkan betonas är forskning och utveckling av tekniska lösningar. Den danska regeringen har tillsammans med *Danske Regioner* och *Kommunernas Landsforening* tagit fram en nationell strategi för digitalisering av hälso- och sjukvården under 2013–2017, i vilken telemedicin pekas ut som ett av fokusområdena. En nationell handlingsplan för användning av telemedicin har fastställts och det har satts igång ett antal storskaliga försök med telemedicinska lösningar för olika grupper av patienter med kroniska sjukdomar.

<sup>78</sup> Det nationale samarbejdsforum for sundhedsforskning. Årsrapport for 2013

<sup>79</sup> Exempel i detta avsnitt kommer från ”Patientmedverkan i hälso- och sjukvård samt forskning och innovation, Fallstudie Danmark”, Tillväxtanalys, kommande publikation

## 4.5 Lärdomar för Sverige från Danmark

Några tydliga lärdomar, framgångsfaktorer och utmaningar går att fånga från det danska exemplet.

I Danmark har satsningar gjorts för kliniska prövningar bestående av många initiativ på olika områden. En enskild organisation eller satsning på ett område gör troligen begränsad skillnad, om den inte kompletteras med andra satsningar på andra områden. Insatser för att samordna regionerna, att ge en ingång till koordinerad rådgivning och stöd i processerna tillsammans med juridisk hjälp, marknadsföring, utveckling av regelverk, IT-plattform för patientrekrytering, forskarnätverk och inte minst reformer inom sjukhusen som understödjer vikten av klinisk forskning, är starka signaler som alla verkar i samma riktning och som sammantaget kan ge effekter. I Danmark uttrycks en stark tilltro till att politiska strategier och åtföljande konkreta initiativ på detta område kan spela stor roll.

Den samordnande organisationen i Danmark, En Indgang, har växt fram underifrån. I olika moment, såsom forskarnätverken, har den influerats av brittiska erfarenheter, men som helhet är det en resurseffektiv, för att inte säga en lågbudget-, reform där Danmark har gått sina egna vägar. Den kontinuerliga framväxten av En Indgang är en dialog mellan samtliga ingående parter, och överlag är intressenterna nöjda och resultatet anses bra. Framgången för En Indgang är i hög utsträckning beroende av den enskilda koordinators nätverk och kompetens, men det upplägg som valts verkar vara tillräckligt för att tillgodese behoven. I vissa regioner har arbetet inriktats mot kontakter med industrin medan andra har arbetet gentemot kliniker och forskare, och till exempel varit ute och informerat på klinikerna. Över tid har båda dess uppgifter betonats.

En svaghet med denna samarbetsorganisation är att det krävs att varje region – även de som inte har så mycket kliniska prövningar – tycker att detta är viktigt. Kliniska prövningar ges olika betydelse i olika regioner och där det inte är så betydelsefullt måste ändå engagemanget vara dedikerat. Detta kan vara en faktor som gjort att det tagit flera år att samla alla regionerna. Den sista regionen kom in i nätverket så sent som under 2014, en mer kraftfull styrning uppifrån hade förmodligen gett en snabbare process. Koordinatorer som arbetar i regioner som inte har särskilt många kliniska prövningar upplever inte samma uppbackning från sin region som de med fler. Det kommer dock från politiskt håll tydliga signaler om att området är viktigt och att det krävs nytänkande på alla ledningsnivåer. Det krävs att både regionledning, sjukhusledning, klinikchefer och enskilda läkare är engagerad i utvecklingen av kliniska studier i Danmark.

Liksom i Sverige har de enskilda klinikerna lite tid och resurser att lägga på klinisk forskning. Här har tydliga signaler om resursförstärkning förts fram. Det är en utmaning att föra fram behovet av att arbeta med kliniska prövningar inom hälso- och sjukvårdssektorn och det krävs ledningens stöd på alla nivåer.

För samordningsorganisationen är det viktigt att berätta att man finns och vad man kan erbjuda, både internt mot kliniker och forskare men även externt mot industrin i Danmark och utlandet. Det är även viktigt att etablera forskningsenheter som är inriktade på kliniska studier, och som kan erbjuda studier med god kvalitet, utförda med personal som har träning för detta. Det finns i Danmark idag tre–fyra generella samt en stor mängd mindre och mer specialiserade enheter på klinikerna, men det behövs fler och mer struktur för att Danmark ska kunna leva upp till den konkurrenskraft man anser sig besitta. Detta behöver växa fram som resultat av ökat fokus, politiska initiativ och förbättrade incitament. En samordningsorganisation kan inte verka ensam, utan behöver ett sammanhang.

## **4.6 Tack till intervjuade personer**

Britta Smedegaard Andersen, NEXT (tidigare En Indgang)

Helene Nørrelund, En Indgang, Region Midtjylland

Lene Hartmann, En Indgang, Region Sjælland

Kristian Teglkamp, En Indgang, Region Hovedstaden

Susanne Kudsk, Aarhus Universitet/Region Midtjylland, Jurist, En Indgang

Jakob Bjerg Larsen, Lægemedelindustriforeningen (Lif)

Ove Ravnholt, Danske Regioner

**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 och analyser 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

**Om PM-serien:** Exempel på publikationer i serien är metodresonemang, delrapporter och underlagsrapporter.

**Övriga serier:**

Rapportserien – Tillväxtanalys huvudsakliga kanal för publikationer.

Statistikserien – löpande statistikproduktion.

Svar Direkt – uppdrag som ska redovisas med kort varsel.