

PM

2017:06

Sällsynta sjukdomar – en möjlighet för svensk life science

Idag uppskattas så många som 350 miljoner människor i världen leva med en sällsynt sjukdom och årligen upptäcks omkring 250 nya diagnoser. Denna rapport beskriver och jämför förutsättningar för, och satsningar på, sällsynta sjukdomar och utveckling av sällsynta läkemedel i Sverige, EU, USA samt några länder i Asien.



Dnr: 2016/198

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

För ytterligare information kontakta: Carl Wadell
Telefon: +46 72 232 33 67
E-post: carl.wadell@tillvaxtanalys.se

Förord

Denna rapport är en omvärldsanalys som beskriver och jämför förutsättningar för, och satsningar på, sällsynta sjukdomar och utveckling av sÄrläkemedel i Sverige, EU, USA samt några länder i Asien. Rapporten avser att bidra till regeringens strategiska satsning på livsvetenskaper.

Projektledare för rapporten har varit Carl Wadell. Landkapitlen bygger på underlag från Shiori Schules (Japan), Linda Westman (Kina), Andreas Muranyi-Scheutz (Indien och Singapore), Carl Wadell (Sverige, EU, USA och Sydkorea).

Tack till projektets referensgrupp som bidragit med värdefull återkoppling. Deltagarna i referensgruppen var Kristina Lidén-Mascher (Nationella kvalitetsregister), Karolina Antonov (Lif – de forskande läkemedelsföretagen i Sverige), Maria Nilsson (Vetenskapsrådet), Sofie Gustavsson (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV) samt Ann Nordgren (Karolinska institutet).

Stockholm, januari 2017.

Enrico Deiacco
Avdelningschef, Innovation och globala mötesplatser
Tillväxtanalys

Innehåll

Sammanfattning	7
Summary	9
1 Inledning	11
1.1 Vad är en sällsynt sjukdom?	11
1.2 Läkemedel för sällsynta sjukdomar	12
1.3 Innovation innebär inte enbart läkemedel	14
1.4 Patienter och anhöriga bidrar till utvecklingen	14
1.5 Syfte och frågeställningar	15
1.6 Genomförande och kvalitetsgranskning	16
2 Sverige: Goda förutsättningar men ingen nationell strategi	17
2.1 Industrins utveckling i Sverige	17
2.2 Kliniska prövningar med sällsynta läkemedel	18
2.3 Sällsynta sjukdomar intressant för omstöpt industri	19
2.4 Förutsättningar att utveckla läkemedel för sällsynta diagnoser	20
2.5 Statliga satsningar på sällsynta diagnoser	21
2.6 De nordiska länderna – samarbeten och lärdomar	34
3 EU: Sällsynta sjukdomar del i satsning på individanpassad medicinering	36
3.1 EU satsar på sällsynta sjukdomar	36
3.2 Mot en täckande och gemensam klassificering	38
3.3 Register för sällsynta diagnoser i EU	38
3.4 European Reference Networks	39
3.5 International Rare Diseases Research Consortium	40
3.6 Adaptivt godkännande och kliniska prövningar på små populationer	41
3.7 Sällsynta diagnoser i FP7 och Horizon 2020	41
3.8 Nationella strategier för sällsynta sjukdomar – exemplet Frankrike	42
4 USA: Pionjärsland som står inför förändring	45
4.1 Orphan Drug Act	45
4.2 Innovativa myndigheter har främjat utvecklingen	46
4.3 Utveckling driven av patientrörelse	48
4.4 Patientregister och internationella samarbeten	48
4.5 Sällsynta sjukdomar med Trump som president	49
5 Indien: Domstolsfall påverkar policyutvecklingen	50
5.1 Generell nationell policyutveckling om sällsynta sjukdomar och sällsynta läkemedel	51
5.2 Strategier för att främja innovation inom sällsynta sjukdomar	53
5.3 Register för sällsynta sjukdomar	53
5.4 Internationella samarbeten gällande kliniska studier	53
5.5 Indien befinner sig i transformativ fas	54
6 Japan: Omfattande satsningar på sällsynta sjukdomar	55
6.1 Ny lagstiftning för sällsynta sjukdomar	55
6.2 Lagstiftning för att främja utveckling av sällsynta läkemedel	55
6.3 Innovationsfrämjande initiativ inom sällsynta sjukdomar	56
6.4 Hälsodata relaterad till sällsynta diagnoser	57
6.5 Internationellt samarbete för kliniska studier	58
7 Kina: Ökat intresse men brist på policy	59
7.1 Ökat intresse för sällsynta sjukdomar	59
7.2 Stor potential för sällsynta läkemedel men brist på policystöd	60
7.3 Omfattande satsning på precisionsmedicin	62
7.4 Register och databaser	62
7.5 Möjligheter till internationellt samarbete	63
8 Singapore: Växande intresse men ingen särskild policy	65
8.1 Policyutveckling för sällsynta sjukdomar och sällsynta läkemedel	65
8.2 Nationella innovationsinitiativ för sällsynta sjukdomar	66
8.3 Register för sällsynta diagnoser	67
8.4 Internationell samverkan kring sällsynta sjukdomar	68
9 Sydkorea: Ny lag och nationell strategi	69

9.1	Ny lag och strategi för sällsynta sjukdomar	69
9.2	Policyutveckling för sällsynta läkemedel i Sydkorea	70
9.3	Ökat intresse för internationella samarbeten.....	71
10	Diskussion och slutsatser	72
11	Rekommendationer	74

Sammanfattning

Idag uppskattas så många som 350 miljoner människor i världen leva med en sällsynt sjukdom. Dessa sjukdomar är i många fall genetiskt betingade och drabbar i stor utsträckning barn. Sjukdomarna är ofta allvarliga, progressiva, degenerativa samt i många fall kroniska och livshotande. Patienter med sällsynta sjukdomar tillbringar i genomsnitt mer tid i sjukvården än andra patienter och är mer kostsamma. Omkring 8 000 sällsynta sjukdomar är idag kartlagda och av dessa känner man till den genetiska orsaken för ungefär 4 600. Årligen upptäcks ungefär 250 nya diagnoser och för varje ny diagnos finns det möjligheter att utveckla nya behandlingar. Marknaden för så kallade sÄrläkemedel anses ha en hög tillväxtpotential i relation till marknaden för andra läkemedel. Vilka är förutsättningarna för Sverige och svenska företag att ta del av denna innovations- och tillväxtpotential och samtidigt bidra till en bättre och mer kostnadseffektiv sjukvård? Den här rapporten beskriver och jämför förutsättningar för, och satsningar på, sällsynta sjukdomar och utveckling av sÄrläkemedel i Sverige, EU, USA samt några länder i Asien.

Mot individanpassad medicinering och ny lagstiftning i tillväxtekonomier

I bland annat USA, EU och Japan finns sedan länge särskild lagstiftning för att främja utvecklingen av produkter för sällsynta sjukdomar, vilket gjort dessa länder till de mest attraktiva marknaderna. Framförallt USA har varit ett pionjärsland. Nu finns det dock en viss osäkerhet kring utsikterna för forskning och innovation inom sällsynta sjukdomar i USA. I flera länder, och i EU, är satsningar på sällsynta sjukdomar en del av omfattande satsningar på individanpassad medicinering. I tillväxtekonomier som Kina och Indien har sällsynta sjukdomar länge varit förbisedda men nu utformas särskilda lagar även i dessa länder. I Kina tros en ny lag bland annat komma att omfatta en definition av sällsynta sjukdomar, system för datainsamling, riktlinjer för diagnostisering, behandling och rehabilitering samt regler för import och inhemsk utveckling av sÄrläkemedel. I Indien har flera uppmärksammade domstolsfall lett till att centralregeringen nu påbörjat ett arbete med att ta fram lagstiftning.

Nationella strategier och infrastruktur för genanalys

Även om det gjorts en rad viktiga satsningar i Sverige för att främja utvecklingen inom sällsynta sjukdomar så är Sverige ett av få länder i Europa som saknar en strategi för området. Vissa andra europeiska länder, som exempelvis Frankrike, har nationella strategier som adresserar såväl sjukvård som forskning och innovation. Den franska strategin fokuserar bland annat på bättre klassificering, utveckling av nationellt patientregister, stärkt koordinering av expertis, särskild forsknings- och innovationsfinansiering, internationella samarbeten samt ökad kapacitet för gensekvensering. Just möjligheten att analysera DNA är viktig för att diagnostisera sällsynta sjukdomar och Sverige ligger långt fram på detta område. Den här typen av diagnostisering tros komma att spela en central roll i omställningen till en mer individanpassad hälso- och sjukvård och flera länder satsar nu på nationella infrastrukturer för genetisk diagnostisering i stor skala.

Internationella samarbeten och konsolidering av patientdata

Rapporten visar hur flera länder satsar på att stärka sitt engagemang i internationella konsortier för att utveckla ny diagnostik och behandlingar samt plattformar för att dela data. Sverige har en god internationell samverkan, vilket inte minst bekräftas av ett högt

deltagande i EU:s FP7-program och i ansökningarna till de europeiska referensnätverken. Samtidigt finns det flera globala initiativ där Sverige skulle kunna gynnas av att vara mer aktivt. Exempel på sådana projekt är International Rare Disease Research Consortium samt datadelningsprojekten Beacon och Matchmaker Exchange. Det finns även en rad pilotprojekt inom EU kring bland annat kliniska prövningar på små populationer, användning av ”verklig” klinisk data samt användning av register för utvärdering av nya läkemedel som Sverige bör följa och lära av. Sällsynta sjukdomar kan även gynnas av en stärkt nordisk samverkan. Rapporten visar hur patientdata, både i Sverige och i andra länder, ofta är utspridd i diagnosspecifika register av varierande kvalitet. En del i problematiken är att den europeiska läkemedelsmyndigheten ålägger företag att starta nya register i och med marknadsgodkännande av nya läkemedel. Det finns även vissa frågetecken kring hur det nya dataskyddsdirektivet från EU kommer att påverka möjligheterna att dela data.

Patienter och anhöriga bidrar till innovation

En tydlig trend i flera länder är att patienter och anhöriga blir allt aktivare i beslut om sin egen vård samt i forsknings- och innovationsprojekt. I flera länder har patientorganisationer spelat en central roll för utvecklingen. Sverige har gjort satsningar på patient- och användardriven innovation i hälso- och sjukvården och dessa arbetssätt bör med fördel kunna användas inom sällsynta sjukdomar. Samtidigt finns ett behov av att stärka teknikutöverföringskompetensen, inte minst för att ta tillvara på innovationspotentialen i de europeiska referensnätverken.

Svenska företags utveckling och behov

Antalet svenskutvecklade läkemedel som fått sär-läkemedelsstatus i EU och USA har ökat kraftigt det senaste decenniet och så har även antalet svenska mikro- och småföretag som utvecklar sär-läkemedel. Även antalet kliniska prövningar på läkemedel för sällsynta sjukdomar har ökat i Sverige de senaste åren. Samtidigt finns det ett antal förbättringsområden som kan främja utvecklingen av sär-läkemedel i Sverige. Företagen i studien önskar bättre möjligheter att identifiera patienter, minskad fragmenteringen av patientdata, ökad tydlighet kring vilka evidens som krävs för att få subventioner (framförallt för läkemedel för mycket sällsynta sjukdomar), bättre möjligheter för nationella kvalitetsregister att bidra till utvärderingar av nya läkemedel samt ett gränssnitt för att använda anonymiserade journaldata. Företagen ser mycket positivt på de europeiska referensnätverk som nu sätts upp och hoppas på en nära samverkan med dessa. Samtidigt efterfrågas svenska strategier för både sällsynta sjukdomar och individanpassad medicinering.

Bra läge för nationell strategi

Sverige har gjort många viktiga satsningar för att främja utvecklingen inom sällsynta sjukdomar och förutsättningarna i landet för att utveckla innovation för sällsynta sjukdomar är goda. Samtidigt finns det förbättringsområden och nu är det en bra tidpunkt att utveckla en mer sammanhållen och ambitiös nationell strategi. Detta tillsammans med satsningar på en nationell infrastruktur för diagnostisering med hjälp av gensekvensering kan bli viktiga för utvecklingen inom sällsynta sjukdomar samt för utvecklingen av en mer individanpassad hälso- och sjukvård.

Summary

Today as many as 350 million people in the world are living with a rare disease. These diseases are often genetically determined and largely affect children. The diseases are often serious, progressive, degenerative and in many cases chronic and life-threatening. Rare disease patients spend on average more time in healthcare compared to other patients and are more costly. Around 8,000 rare diseases have currently been surveyed and of these, the genetic cause is known for about 4,600 of them. Every year, about 250 new diagnoses are discovered, and every new diagnosis offers the possibility of developing new treatments. The market for so-called orphan drugs is deemed to have a high growth potential in relation to the market for other drugs. What are the prerequisites for Sweden and Swedish companies to benefit from this potential for innovation and growth, and to simultaneously contribute to better and more cost efficient health services? This report describes and compares prerequisites for, and initiatives in relation to, rare diseases and development of orphan drugs in Sweden, the EU, the USA and a number of countries in Asia.

Towards personalised medicine and new legislation in growth economies

In the USA, Japan and the EU there has long been specific legislation to promote the development of products for rare diseases, which has made these countries the most attractive markets. In particular the USA has been a pioneering country. However, the prospects for rare disease research and innovation are currently somewhat uncertain in the USA. In several countries, and in the EU, public initiatives in relation to rare diseases are a part of an extensive focus on personalised medicine. In growth economies such as China and India, rare diseases have long been overlooked, but specific laws are now being drafted in these countries too. In China, a new law is expected to include a definition of rare diseases, a system for data collection, guidelines for diagnostics, treatment and rehabilitation, as well as rules for import and domestic development of orphan drugs. In India, a number of notable court rulings have now led to the central government starting to draw up legislation.

National strategies and infrastructure for gene analysis

Even though a number of important initiatives have been conducted in Sweden to promote developments within rare diseases, Sweden is one of a small number of countries in Europe not to have a strategy for the field. Some other countries, France for example, have national strategies which address both medical care, research and innovation. The focus for the French strategy includes better classification, development of a national patient register, strengthened coordination of expertise, specific research and innovation financing, international cooperation and increased capacity for gene sequencing. The possibility of analysing DNA is particularly important in the diagnosis of rare diseases and Sweden is well advanced in this area. This type of diagnostics is also considered to play a central role in the transition to a more personalised healthcare system and several countries are now investing in national infrastructures to implement genetic testing on large scale.

International cooperation and consolidation of patient data

The report shows how several countries are focusing on strengthening their involvement in international consortia in order to develop new diagnostics and treatments, as well as platforms for sharing data. Sweden has good international connections, which is confirmed

not least by a high level of participation in the EU's FP7 programme and in applications to the European reference networks. At the same time, there are several global initiatives where Sweden could benefit from being more active. Examples of such projects are the International Rare Disease Research Consortium and the Beacon and Matchmaker Exchange data sharing projects. There are also a number of pilot schemes within the EU surrounding areas such as clinical trials of small populations, use of "real" clinical data and use of registers to evaluate new drugs, which Sweden should follow and learn from. Rare diseases can also benefit from strengthened Nordic cooperation. The report shows how patient data, in both Sweden and other countries, is often dispersed in diagnosis-specific registers of varying quality. Part of the problem is that the European pharmaceutical authorities instruct companies to start new registers as market approval is received for new drugs. Moreover, there are some question marks over how the new data protection directive from the EU will affect the opportunities to share data.

Patients and relatives contributing to innovation

A clear trend in several countries is that patients and relatives are becoming increasingly active in making decisions about their own care, as well as in research and innovation projects. In several countries patient organisations have played a central role in the development. In Sweden, initiatives have been made in patient and user-driven innovation in health and medical care, and it should be possible to use these ways of working to advantage within rare diseases. There is also a need to strengthen expertise in relation to technology transfer, not least in order to utilise the innovation potential in the European reference networks.

Swedish companies' development and requirements

The number of Swedish-developed drugs that have been granted orphan status in the EU and the USA has increased substantially in the last decade, as has the number of Swedish micro- and small businesses which are developing orphan drugs. The number of clinical trials of drugs for rare diseases has also increased in Sweden in recent years. At the same time, there are a number of areas of improvement that can promote the development of orphan drugs in Sweden. The companies in the study would like to have better opportunities to identify patients, less fragmentation of patient data, increased clarity surrounding which evidence is required to receive grants (primarily for drugs for very rare diseases), better opportunities for a national quality register to contribute to evaluations of new drugs, as well as an interface to use anonymous journal data. The companies are very positive towards the European reference networks which have now been set up and are hoping for closer cooperation with them. Moreover, Swedish strategies for both rare diseases and personalised medicine are called for.

Beneficial situation for national strategy

Sweden has implemented many important initiatives to promote developments within rare diseases and the prerequisites in the country to develop innovation for rare diseases are good. However, there are areas of improvement and that now is a good time to develop a more coherent and ambitious national strategy. Such initiative together with a national infrastructure for diagnostics using gene sequencing would be important for developments within rare diseases, as well as for the development of a more personalised healthcare system.

1 Inledning

1.1 Vad är en sällsynt sjukdom?

Sällsynta sjukdomar är diagnoser som finns hos en liten grupp människor. I Sverige är definitionen att diagnosen ska finnas hos högst 1 person per 10 000 invånare och leda till funktionsnedsättning.¹ I olika länder används dock olika definitioner. Utöver att vara just sällsynta så är dessa sjukdomar ofta allvarliga, progressiva, degenerativa samt i många fall kroniska och livshotande. Patienter med sällsynta sjukdomar tillbringar i genomsnitt mer tid i sjukvården än andra patienter och är betydligt mer kostsamma.² Sjukdomarna, som ofta drabbar barn, kräver i många fall även ett omfattande engagemang från närstående.

I världen kan det vara så många som 350 miljoner människor som har en sällsynt sjukdom.³ Idag finns drygt 8 000 sällsynta diagnoser kartlagda och av dessa känner man till den genetiska orsaken för ungefär 4 600.⁴ Årligen upptäcks ungefär 250 nya sällsynta diagnoser.⁵ Cirka 80 procent av alla sällsynta sjukdomarna är medfödda och beror på genetiska mutationer eller kromosomfel. Sällsynta sjukdomar kan dock uppstå av en rad olika anledningar och i vissa fall är det en kombination av genuppsättning och miljöfaktorer. En stor del av de sällsynta sjukdomar som är kända idag är tumörsjukdomar men de förekommer inom så gott som alla sjukdomsområden.

Möjligheterna att diagnostisera sällsynta sjukdomar har förbättrats kraftigt i och med kartläggningen av det mänskliga genomet och att den ökade kunskapen om sambanden mellan genuppsättning och sjukdom. Kostnaden att göra en så kallad helgenomsekvensering sjönk mellan åren 2001 och 2014 från 100 miljoner dollar till ungefär 1 000 dollar, och spås sjunka ytterligare i framtiden.⁶ Även framsteg inom bioinformatiken, med förbättrad datorkapacitet och nya analysverktyg, har drastiskt förbättrat möjligheterna att ställa diagnos.

Synsättet inom sällsynta sjukdomar, att varje individ har en unik biologi, har även påverkat den generella synen på sjukdom. Termer som precisions-, personifierad-, stratifierad- och individanpassad medicin används för att beskriva denna trend. Inom EU används följande definition för individanpassad medicin, eller på engelska *personalised medicine*:

*"a medical model using characterization of individuals' phenotypes and genotypes (e.g. molecular profiling, medical imaging, lifestyle data) for tailoring the right therapeutic strategy for the right person at the right time, and/or to determine the predisposition to disease and/or to deliver timely and targeted prevention"*⁷

I USA och Kina används termen precisionsmedicin och 2015 initierade USA ett omfattande initiativ för precisionsmedicin och 2016 följde Kina efter med en liknande satsning.

¹ <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/omovanligadiagnoser>

² Walker, C.E. et al., 2016. The collective impact of rare diseases in Western Australia: an estimate using a population-based cohort. *Genetics in Medicine*.

³ What is a rare disease? EURODIS – Rare Disease Europe, 2015

⁴ Från presentation av Ann Nordgren, Centrum för sällsynta diagnoser, 2016

⁵ http://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2015/09/IRDIRC_State-of-Play-2015.pdf

⁶ <https://www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome/>

⁷ <http://ec.europa.eu/research/health/index.cfm?pg=policy&policyname=personalised>

Intåget av mer individanpassad medicinering innebär att sällsynta diagnoser blir allt vanligare, inte minst inom tumörsjukdomar. Bröstcancer har exempelvis gått från att ha setts som en sjukdom till att idag delas upp i ett stort antal diagnoser. Tillsynes likadana tumörer skiljer sig på molekylnivå och ger upphov till olika sjukdomar som måste behandlas på olika sätt.⁸ Samtidigt sticker sällsynt cancer ut i den mening att förekomsten varierar kraftigt beroende på hur länge patienter överlever. Här finns det diskussioner om att sällsynt cancer bättre skulle definieras genom incidens, det vill säga antalet fall av en sällsynt cancer per år. Även folksjukdomar som fetma eller kardiovaskulärsjukdom tros i framtiden kunna förstås bättre genom att patienter grupperas utifrån biologisk profil.

Samtidigt har vården och forskningen kring de ärftliga sällsynta sjukdomarna unika förutsättningar. En del av dessa sjukdomar är extremt ovanliga och i många fall är det svårt att ställa diagnos samt att identifiera patienter och experter. Detta medför även en brist på data vilket gör att det för många diagnoser saknas kunskap om sjukdomarnas naturliga förlopp. Vidare saknas även en heltäckande klassificering av sällsynta sjukdomar, vilket i sin tur försvårar registrering i journalsystem samt uppföljning och forskning. Internationell samverkan är därför centralt för att föra fältet framåt.

1.2 Läkemedel för sällsynta sjukdomar

Läkemedel för sällsynta diagnoser (särsläkemedel) är enligt EU avsett för diagnos, prevention eller behandling av ett livshotande, allvarligt funktionsnedsättande sjukdomstillstånd som förekommer hos högst 5 av 10 000 individer inom EU vid den tidpunkt då ansökan görs. Det kan även röra sig om ett allvarligt och kroniskt sjukdomstillstånd som förekommer inom EU men där det utan stimulansåtgärder är osannolikt att försäljningsintäkterna skulle generera tillräcklig återbäring för att motivera kostnaderna för de nödvändiga investeringarna i forskning.⁹

Den globala marknaden för särsläkemedel uppskattas till ungefär 50 miljarder dollar vilket utgör cirka 6 procent av den totala läkemedelsmarknaden. Mellan åren 2001 och 2010 uppskattas dock särsläkemedel ha haft en årlig tillväxt med 25,8 procent jämfört med 20,1 procent för en kontrollgrupp av läkemedel utan särsläkemedelsstatus.¹⁰ Antalet läkemedel som tilldelas särsläkemedelsstatus har ökat i USA, Europa och Japan det senaste decenniet (figur 1). Omkring 40 procent av alla läkemedel som får särsläkemedelsstatus i EU är avsedda för behandling av sällsynt cancer.¹¹ Bilaga 3 ger en överblick över lagstiftningen för särsläkemedel i länderna som denna studie omfattar.

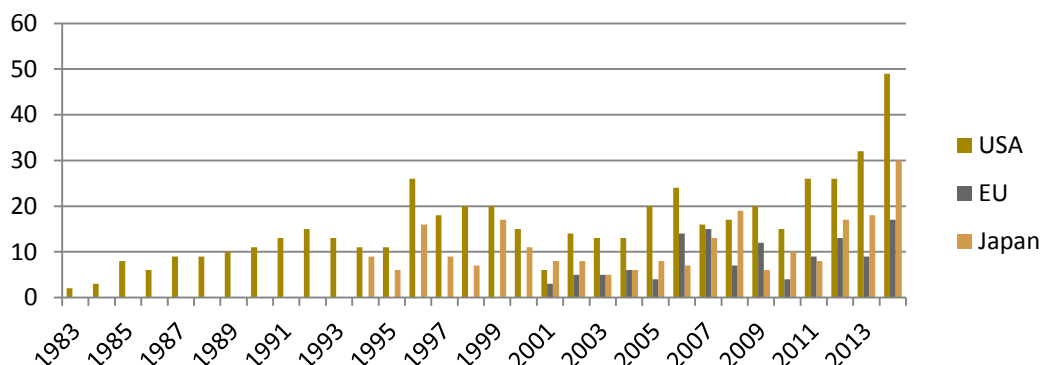
⁸ Sim, Sarah Yen Mi, et al. "Future Role of Molecular Profiling in Small Breast Samples and Personalised Medicine." *A Comprehensive Guide to Core Needle Biopsies of the Breast*. Springer International Publishing, 2016. 803-817.

⁹ <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER---2004/Orphan-Drugs---foraldralosa-lakemedel-eller-saralakemedel/>

¹⁰ <http://thomsonreuters.com/content/dam/openweb/documents/pdf/pharma-life-sciences/white-paper/1001450.pdf>

¹¹ Rodwell C. och Aymé S., eds., "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", Juli 2014.

Figur 1 Antalet läkemedel som tilldelats sär läkemedelsstatus åren 1983-14 i USA, EU och Japan.



Källa. Korchagina, D. et al. (2015) Orphan designation and approvals in the EU, USA and Japan, *ISPOR 18th Annual European Conference*.

En anledning till det ökade intresset för sär läkemedel är att en rad länder har infört särskilda lagstiftningar för att främja forskning, utveckling och marknadsföring av sär läkemedel. USA var det första landet som införde den här typen av lagstiftningar 1983 och därefter har bland annat EU, Japan och Singapore etablerat liknande lagar. Syftet med dessa lagar var att adressera utmaningen med höga utvecklingskostnader för förhållandevis små marknader med begränsad lönsamhet. Exempel på incitament är skattelättnader för forskning, marknadsexklusivitet, gratis vetenskaplig rådgivning, snabbspår för marknadsgodkännanden samt program för så kallad off label-användning.

Även riskkapitalbolag har fått upp ögonen för denna typ av läkemedel. En anledning, utöver att de adresserar ett otillfredställt medicinskt behov, är att det ofta är tydligt kartlagda sjukdomar och att det finns ett nära samarbete mellan forskare och läkare.¹² Ytterligare en fördel med sär läkemedel är att de ofta är biologiska läkemedel som är förhållandevis svåra att kopiera.

Då sär läkemedel per definition riktar sig mot små patientpopulationer skiljer sig utformningen av kliniska prövningar av dessa läkemedel från andra kliniska prövningar. Även om kostnaderna för prövningar av läkemedel för sällsynta sjukdomar ofta är lägre än för andra prövningar så är kostnaderna per patient högre. En genomgång av de prövningar som registreras på sidan clinicaltrials.org visade att dessa prövningar mer sällan är randomiserade och oftare utan jämförelse med placebo eller annan behandling.¹³ Dessa skillnader medför bland annat svårigheter att få fram statistiskt säkerställda resultat.

Sär läkemedel godkänns därför ofta på svag evidens vilket medför att det finns ett stort behov av studier kring dessa läkemedels effekter och säkerhet i den kliniska vardagen. Möjligheten att, efter godkännande, fortsätta utvärdera läkemedlen är även av avgörande betydelse för att göra hälsoekonomiska utvärderingar vilka ligger till grund för sjukvårdens beslut att betala. Då patientpopulationen är liten krävs ofta internationell rekrytering av patienter, vilket kan vara både svårt och kostsamt.

Utsikterna att hitta nya behandlingar och botemedel skiljer sig dock mellan olika sällsynta diagnoser och det kan i vissa fall ta mycket lång tid att utveckla nya behandlingar. Ett

¹² <http://www.lifesciencesweden.se/finansiering-eller-stod/har-hittar-du-pengarna/>

¹³ Bell, S.A. och Smith, C.T., 2014. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet journal of rare diseases*, 9(1), p.1.

exempel är cystisk fibros där forskare redan 1989 identifierade genen som orsakar sjukdomen men där det först nu kommer effektiva läkemedel som inte bara lindrar symtomen.

Det bör även poängteras att det inte alltid handlar om att utveckla nya läkemedel utan även att hitta nya indikationer för existerande preparat. Det går även att konstatera att det finns en rad olika typer av läkemedel. Några exempel är terapier som ersätter enzymer, immunterapier baserade på antikroppar, terapeutiska proteiner, genterapier, stamceller och RNA-baserade terapier.

1.3 Innovation innebär inte enbart läkemedel

Den här rapporten fokuserar primärt på innovation i form av nya läkemedel för sällsynta diagnoser men innovationspotentialen innefattar även andra typer av produkter. Ett exempel är användningen av biologiska gensaxar som CRISPR/Cas9. Forskare använde nyligen tekniken för att redigera den defekta genen i möss med Duchennes muskeldystrofi.¹⁴ Forskarna tror att upp emot 80 procent av framtida patienter med sjukdomen kan komma att hjälpas av en sådan behandling. Ett annat exempel är Sickle-cellssjukdom där forskare framgångsrikt använt Crispr på möss. I det här fallet finns det tillräckligt med klinisk data för att inom kort påbörja kliniska studier på människa.¹⁵

Det blir även allt vanligare med sär-läkemedel som adresserar patientgrupper som identifieras med hjälp av biomarkörer. Detta tillvägagångssätt tros komma att spela en central roll i övergången till en mer individanpassad medicinering. Samtidigt finns det en debatt huruvida läkemedel som adresserar diagnoser ställda med biomarkörer bör tilldelas sär-läkemedelstatus. Argumenten som förs fram är att dessa läkemedel går förhållandevis snabbt att utveckla och är relativt dyra samtidigt som de i många fall används även för andra diagnoser.¹⁶

Även nanomedicin pekas ut som ett område med en stor innovationspotential inom sällsynta diagnoser. Framtida innovationer in sällsynta diagnoser kommer troligtvis även innefatta tjänster (exempelvis hjälpmedel för kosthållning). Vidare finns det stor innovationspotential kopplat till onlinetjänster för patienter inom exempelvis aktiv hälsostyrning.

1.4 Patienter och anhöriga bidrar till utvecklingen

Inom sällsynta sjukdomar är det inte ovanligt att patienten och dennes anhöriga har en aktiv roll i vården. En starkt bidragande orsak är att patienterna ofta är de verkliga experterna på sin diagnos och många patienter har en aktiv roll i beslut om behandlingar.

Patienter involveras även allt mer aktivt i forskningsprocessen. En anledning är att öka sannolikheten att ”göra rätt forskning” snarare än att ”göra forskningen på rätt sätt”. Patienten måste vara delaktig i alla steg från forskningsprioriteringar, forskningsdesign, genomförande av forskning samt spridning av forskningsresultat.¹⁷ Att öka patienternas delaktighet är även av betydelse för hälsoekonomiska utvärderingar av nya produkter.

¹⁴ <http://www.sciencemag.org/news/2015/12/crispr-helps-heal-mice-muscular-dystrophy>

¹⁵ <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/47468/title/More-Success-Fixing-Sickle-Cell-Gene-with-CRISPR/>

¹⁶ Kesselheim et al. 2017. Biomarker-defined subsets of common diseases: policy and economic implications of Orphan Drug Act coverage. PLoS medicine, 14(1)

¹⁷ Geissler, J. 2016, The role of patients and healthcare providers in translational medicine, Presentation, Personalised Medicine Conference. 1-2 June 2016, Brussels

Framförallt handlar det om att förstå vilka värden som en ny produkt skapar för patienten, men även för exempelvis anhöriga, arbetsgivare och socialtjänst.¹⁸

Under de senaste decennierna har patienten, anhöriga och patientföreningar även blivit allt mer aktiva i utvecklingen av nya produkter och tjänster inom sällsynta diagnoser. En starkt bidragande orsak är återigen att patienter ofta blir experter på sin sjukdom och denna kunskap har visat sig ha stort värde i utvecklingen av nya behandlingar. Många patientorganisationer har gått från att vara rena lobbyorganisationer till att bli forskningsfinansierare och i vissa fall har de en aktiv roll i utvecklingen av nya behandlingar.

Det finns forskning som pekar på att sannolikheten för innovation är mer trolig bland patienter och deras familjemedlemmar om sjukdomen är allvarlig. Det är dock mindre sannolikt att mycket allvarligt sjuka patienter själva bidrar till innovation, vilket troligtvis beror på att deras sjukdom hämmar dem allt för mycket.¹⁹ Vidare pekar forskningen på att den främsta utmaningen för patientinnovationer är att få stöd i utvecklingsarbetet samt att sprida lösningar till andra med samma diagnos.²⁰

Samtidigt blir patienter med sällsynta diagnoser allt mer uppkopplade. Online-plattformar som Patients Like Me, Inspire, Rare Connect och Rare Share bidrar till att föra samman patienter runt om i världen med samma diagnos och mycket kommunikation sker via sociala medier. Den här utvecklingen bör även främja spridning av innovation.

Sammanfattningsvis har möjligheterna att diagnostisera och behandla sällsynta sjukdomar kraftigt förbättrats under de senaste decennierna och antalet sällsynta diagnoser ökar kontinuerligt. Den snabba teknikutvecklingen i kombination med patienter som blir allt aktivare i forskning och utveckling indikerar att denna utveckling ännu är i sin linda.

1.5 Syfte och frågeställningar

Den här rapporten analyserar och jämför förutsättningar för, och satsningar på, sällsynta sjukdomar och läkemedel i Sverige, EU, Frankrike, Indien, Japan, Kina, Singapore, Sydkorea och USA. Alla länder utom Frankrike har valts eftersom länderna är av generell strategisk betydelse för Sverige och att Tillväxtanalys har personal på plats.²¹ Frankrike valdes eftersom landet har kommit långt med sin nationella strategi för sällsynta sjukdomar. Syftet är att identifiera möjligheter för Sverige att stärka sin konkurrenskraft genom samverkan, innovation och tillväxt relaterad till sällsynta sjukdomar.

Tre övergripande frågeställningar har varit vägledande för studien:

- Hur ser utvecklingen ut för svenska företag som bedriver forskning och utveckling kring läkemedel för sällsynta diagnoser. Hur kan förutsättningarna för dessa företag förbättras i Sverige?
- Vilka är de främsta svenska satsningarna och samarbetena, i Sverige och internationellt, för att främja utveckling inom sällsynta diagnoser och läkemedel? Vilka är resultaten och hur kan de förbättras ytterligare?

¹⁸ Kanavos, P. 2016, Patient engagement and health economics, Presentation, Personalised Medicine Conference. 1-2 June 2016, Brussels

¹⁹ Kuusisto, J. et al., 2013. Consumer innovation in Finland. Incidence, Diffusion and Policy Implications. Vaasa (Proceedings of the University of Vaasa, 189).

²⁰ Oliveira, P. et al., 2015. Innovation by patients with rare diseases and chronic needs. Orphanet journal of rare diseases, 10(1), p.1.

²¹ Från 1 januari 2017 har Tillväxtanalys inte längre några utlandskontoren

- Hur arbetar EU och andra länder för att skapa förutsättningar för innovation relaterad till sällsynta sjukdomar? I vilken utsträckning och på vilket sätt bör Sverige vara en del av dessa satsningar och vad kan Sverige lära?

1.6 Genomförande och kvalitetsgranskning

Olika metoder har använts för att besvara frågeställningarna. Sekundära källor har i stor utsträckning använts för att skapa en nulägesbild av vad som händer i Sverige och andra länder. Intervjuer har genomförts med bland annat myndighetsanställda, forskare, kliniker och företagsrepresentanter i Sverige och i andra länder. I Sverige har diskussioner förts med bland annat Vinnova, Socialstyrelsen, Vårdanalys, SKL, forskare vid Centrum för Sällsynta sjukdomar, Riksförbundet Sällsynta diagnoser samt ett antal företag. Olika typer av statistik gällande bland annat företag som utvecklar särsläkemedel har sammanställts.

För att kvalitetssäkra rapporten har en referensgrupp använts för att återkoppla på studiens design och stödja i tolkningen av resultat och slutsatser. Deltagarna i referensgruppen var Kristina Lidén-Mascher (Nationella kvalitetsregister), Karolina Antonov (LIF), Maria Nilsson (Vetenskapsrådet), Sofie Gustavsson (TLV) samt Ann Nordgren (Karolinska institutet).

2 Sverige: Goda förutsättningar men ingen nationell strategi

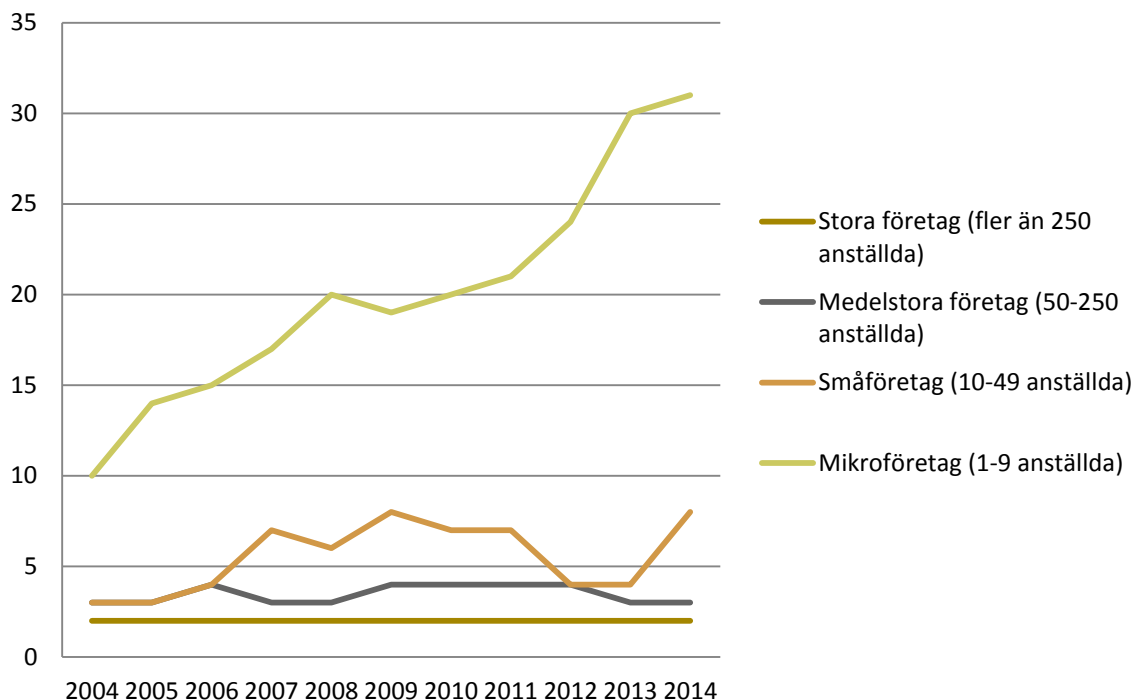
Det här kapitlet ger en överblick av hur svenska företag som utvecklar läkemedel för sällsynta diagnoser utvecklats de senaste åren samt hur dessa företag upplever förutsättningarna att utveckla nya produkter i Sverige. Vidare beskrivs och analyseras statliga satsningar som gjorts i Sverige under de senaste åren utifrån ett innovation- och tillväxtperspektiv.

2.1 Industrins utveckling i Sverige

Life science-industrin pekas ofta ut som en sektor där Sverige bör vara konkurrenskraftigt eftersom sektorn är kunskapsintensiv med höga förädlingsvärden. Totalt sett har dock antal anställda i life science-industrin minskat mellan åren 2004–14. Den starkast bidragande orsaken till denna nedgång är en omstrukturering av Astrazenecas forskning i Sverige.²² Exkluderar man Astrazeneca ökade antalet anställda inom svensk life science med 1,4 procent åren 2012–14.

Ser man till de svenska företag som bedriver forskning och utveckling av läkemedel som har, eller som har potential att inom kort få, sär läkemedelsstatus så har antalet mikroföretag ökat kraftigt de senaste tio åren. Även antalet små företag har ökat något medan antalet medelstora och stora företag ligger på en relativt oförändrad nivå (figur 2).

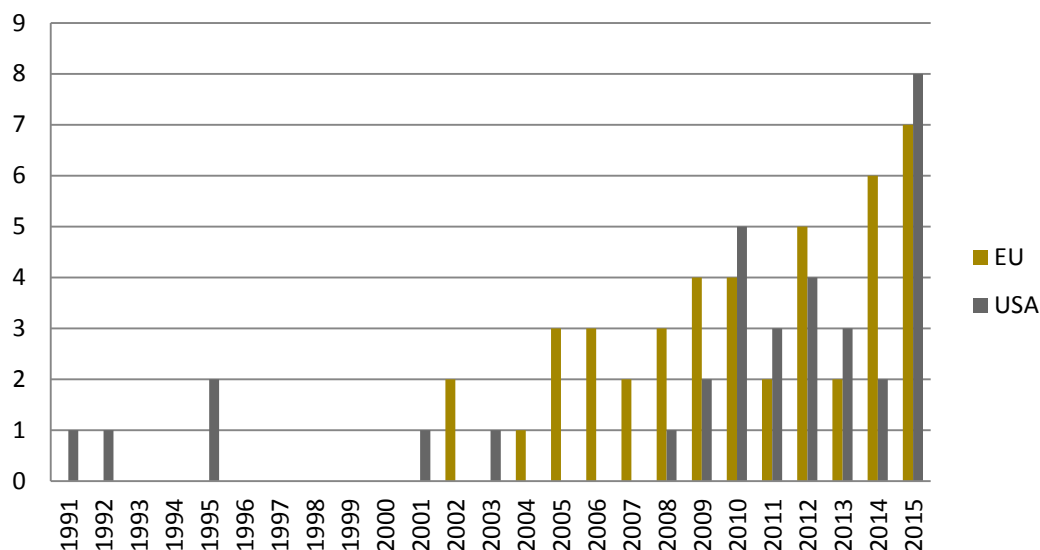
Figur 2 Antal svenska företag som utvecklar läkemedel som fått, eller tros komma att få, sär läkemedelsstatus åren 2004–14. Se företagen i Bilaga 1.



²² Wadell, C., Tillväxten i svensk life science-industri 2012-14 – fortsatt nedgång eller nytändning?, Tillväxtanalys, PM 2016:04

Även sett till antalet tilldelade sär läkemedelsstatus så är det en relativt kraftig ökning bland de svenska företagen mellan åren 2006 och 2015 (figur 3). Under 2015 tilldelades bolagen Clanotech AB, Dilaforette AB, Hansa Medical AB, Infant Bacterial Therapeutics AB, Toleranzia AB, Sixera Pharma AB, Lokon Pharma AB samt Oncopeptides AB sär läkemedelsstatus i EU och/eller USA.

Figur 3 Antalet tilldelade sär läkemedelsstatus för svenska företag åren 1991–2015 i EU och USA.



Källa: *The Swedish Drug Discovery & Development Pipeline 2016, December 2016, SwedenBio*

Utöver dessa läkemedel finns det några exempel på svenskutvecklade läkemedel för sällsynta diagnoser som har marknads godkännande i EU men som inte har sär läkemedelsstatus. Ett sådant exempel är Astrazenecas läkemedel Caprelsa för behandling av en viss typ av cancer samt tre läkemedel från SOBI för vissa diagnoser.

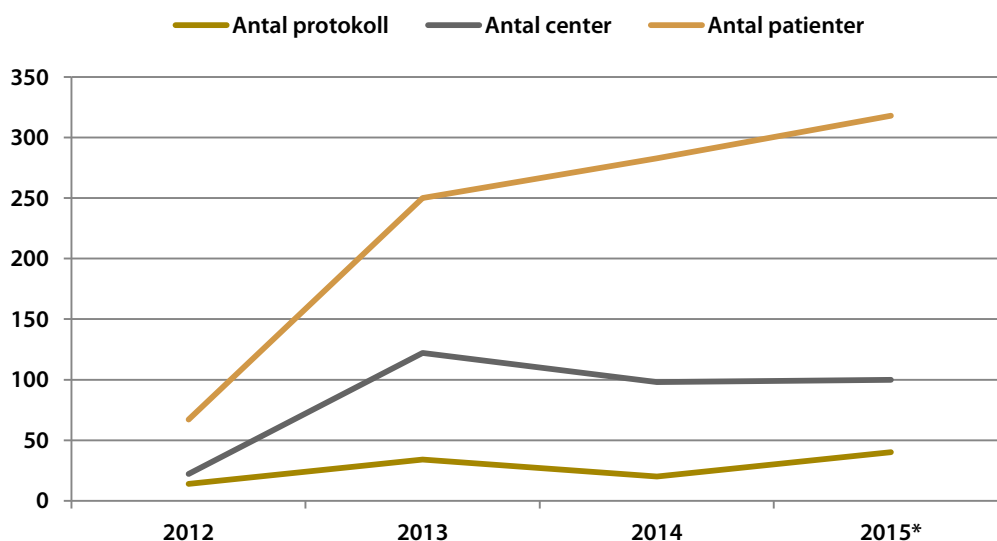
2.2 Kliniska prövningar med sär läkemedel

Den generella utvecklingen i Sverige de senaste åren är att akademiska kliniska studier ökat medan kliniska prövningar med företag som sponsorer minskat. Enligt branschföreningen Sweden Bio:s pipeline-rapport för 2015 adresserade 42 av de 107 rapporterade kliniska prövningarna i fas 1–3 en sällsynt diagnos. Detta var nästan en fördubbling av antalet prövningar för sällsynta diagnoser jämfört med 2014.²³ LIF visar i sin årliga FoU-rapport att den kliniska aktiviteten för sär läkemedel ökat de senaste åren. Mellan åren 2012 och 2015 ökade både antalet center som genomför prövningar och antalet protokoll men framförallt ökade antalet patienter som deltog (se figur 4).²⁴ Dessa prövningar motsvarar ungefär 10 procent av alla kliniska läkemedelsprövningar som årligen görs i Sverige.

²³ The Swedish Drug Development Pipeline 2015, Sweden Bio, 2015

²⁴ FoU 2015 Forskning och utveckling av läkemedel i Sverige, LIF 2016

Figur 4 Antal protokoll, center och patienter för kliniska prövningar med sär läkemedel



Källa: LIF:s FoU-enkät, 2016

2.3 Sällsynta sjukdomar intressant för omstöpt industri

Det faktum att antalet små innovativa läkemedelsföretag som utvecklar läkemedel för sällsynta sjukdomar ska även ses i ljuset av de förändringar som många stora läkemedelsföretag gör i sina innovationsmodeller.

Läkemedelsindustrin är starkt beroende av forskning och utveckling och mellan åren 2006–15 ökade industrins utgifter för forskning och utveckling globalt från 108 till 141 miljarder dollar.²⁵ En av de stora utmaningarna för industrin är att ökade kostnader för forskning och utveckling även ökar investerarnas förväntan på avkastning på satsat kapital. Även om det finns undantag, så har industrin i sin helhet inte levt upp till dessa förväntningar sett till antalet nya läkemedel som har nått marknaden de senaste åren.²⁶ Astrazenecas nedläggning i Södertälje 2012 är ett exempel på ett företag som gjorde omfattande investeringar i forskning som tyvärr inte gav tillräckliga resultat. Den här utvecklingen, med en ineffektiv forskning, har tvingat många företag att tänka om kring sina innovationsmodeller.

Vad är det då som stora läkemedelsbolag nu gör för att effektivisera sin forskning? Här pekar forskning inom området på tre primära aktiviteter²⁷:

- Minska risker i portföljer och projekt
- Minska kostnaderna för forskning och utveckling
- Öka innovationspotentialen

En central del i alla dessa aktiviteter är att öppna upp företagets innovationsmodell. För att minska risk och kostnader arbetar företagen exempelvis allt mer med licensieringar, att

²⁵ Evaluate Pharma. World Preview 2015. <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp15.pdf>. Nedladdad 13 December 2016.

²⁶ Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8:959–68.

²⁷ Schuhmacher, A. et al., 2016. Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), p.1.

lägga ut forskning på externa aktörer eller att hitta samarbetspartners för att ta produkter till marknaden. Några av de mest intressanta aktörerna att hitta samarbeten med är framstående akademiska institutioner och små bioteknikföretag. Ett exempel är företaget GSK som lägger nästan hälften av sin forsknings- och utvecklingsbudget på samarbeten med akademien och små bioteknikföretag.²⁸

Givet denna omstrukturering torde små svenska företag som utvecklar läkemedel för sällsynta sjukdomar samt framstående akademiska miljöer som jobbar med dessa diagnoser vara av stort intresse för flera av de stora läkemedelsföretagen. Frågan är hur politiken bör utformas för att öka sannolikheten att framtida samverkansprojekt och förvärv omsätts till tillväxt och välstånd i Sverige?

2.4 Förutsättningar att utveckla läkemedel för sällsynta diagnoser

Inom ramen för den här studien har diskussioner förts med ett antal företag och branschföreträdare kring förutsättningarna för att utveckla och utvärdera läkemedel för sällsynta sjukdomar i Sverige, samt hur dessa förutsättningar kan förbättras. Diskussioner har förts med både företag som jobbar med läkemedel för ärftliga sällsynta sjukdomar samt företag som adresserar ovanliga varianter av cancer. På vissa områden skiljer sig dessa företags arbetsätt och behov. Samtidigt finns det tillsynes fundamentala aspekter som de flesta företag verkar vara överens om.

En aspekt som är central för alla företag är möjligheten att identifiera patienter med en viss diagnos. Företag som utveckla behandlingar för sällsynta ärftliga sjukdomar beskriver det som ett detektivarbete att hitta patienter där man idag lägger mycket resurser på att ringa runt till olika kliniker för att hitta patienter. Företagen upplever att data kring olika sällsynta sjukdomar överlag är fragmenterad och att det behövs nya lösningar att samla in, standardisera och använda data. Man ser ett värde i ett nationellt patientregister för sällsynta diagnoser och en stärkt koordinering av olika diagnoser och sjukdomsområden. Företag ser en stor potential i European Reference Networks (ERN) och hoppas på nära samverkan med dessa nätverk. Företagen är överlag samstämmiga i att internationell samverkan är en förutsättning för att utveckla och utvärdera läkemedel för sällsynta sjukdomar.

En anledning att satsa på ett nationellt patientregister är att många av de register som finns idag inte är tillgängliga för alla företag. En starkt bidragande orsak är att det europeiska läkemedelsverket (EMA) ålägger företag att upprätta produktregister i och med marknads-godkännande. En situation som ofta uppstår är att det kommer nya läkemedel som adresserar samma diagnos och som skulle behöva tillgång till de existerande registren. Företaget som administrerar det existerande registret saknar dock incitament att dela data med potentiella konkurrenter vilket tvingar företaget med nya produkter att leta patienter i andra länder. Ytterligare ett problem är att företagen saknar incitament att utveckla registren på lång sikt utan enbart för att uppfylla EMA:s krav. Flera företag efterfrågar därför en lagstiftning på EU-nivå som främjar mer långsiktiga och innovationsfrämjande patientregister för sällsynta sjukdomar.

Möjligheten att identifiera patienter har även stor inverkan på företagets beslut om var de genomför kliniska prövningar. För ett litet land som Sverige är det särskilt viktigt att snabbt och effektivt rekrytera patienter för att komma på tal när bolag bestämmer var de

²⁸ Regalado A. Money seeks idea. MIT. Technol Rev. 2012;115(6):75–6.

ska förlägga kliniska prövningar. Ytterligare en aspekt som vägs in när dessa beslut tas är sannolikheten att de nya läkemedlen kommer att tas upp i sjukvården. Här efterfrågar företagen framförallt en tydlighet från TLV kring vilka evidens myndigheten efterfrågar i samband med subvention. Framförallt de företag som utvecklar läkemedel för mycket ovanliga sjukdomar upplever att det finns en otydlighet.

Flera företag upplever att de nationella kvalitetsregistren i många fall saknar relevanta variabler för att bidra till utvärderingen av nya läkemedel för små populationer. Man upplever även att det saknas incitament att engagera sig i den här typen av utvärderingar. Enligt företagen finns det dock enstaka register som skiljer sig från mängden och redan idag erbjuder dessa möjligheter. Några positiva exempel som nämns är det svenska RA-registret samt projektet SCAPIS.

Samtidigt framhåller vissa företag att det på sikt vore önskvärt att gå från särskilda kvalitetsregister till att samla all patientdata i journalsystemen och skapa ett sökbart gränssnitt. I detta gränssnitt skulle företagen kunna ställa frågor om hur bland annat biologisk profil, livsstil och behandlingar påverkar patienten. Sverige har satsat mycket på nationella kvalitetsregister och företagen menar att de är överlägsna för vissa typer av studier men sällan för utvärdering av nya behandlingar.

För företag som adresserar ovanliga varianter av folksjukdomar är patientpopulationen ofta relativt välkänd och det är i många fall mer aktuellt att identifiera små eller medelstora populationer, snarare än enstaka patienter, för vilka en viss behandling lämpar sig. Här upplever företagen att andra länder ligger längre fram när det kommer till att på bredfront samla in biologiska prover från befolkningen och göra avidentifierad data tillgänglig för utveckling av diagnostiska metoder och utvärdering av behandlingar. Här lyfts bland annat Finland fram som ett föregångsland.

De flesta företag som Tillväxtanalys talat med ställer sig frågande till varför inte Sverige implementerat EU:s rekommendationer från 2009 gällande sällsynta sjukdomar. Flera företagsrepresentanter tror att en nationell plan skulle vara värdefull för att synliggöra patienterna samt för att koordinera statliga insatser för sjukvård, forskning och innovation. Det anses vara centralt att forskande kliniker får en central roll i utformningen av en strategi för att få ett fokus på patienten samt forskning och utveckling. Frankrikes nationella strategi för sällsynta sjukdomar pekas ut som ett framgångsexempel. Andra företag framhåller att de skulle vilja se en svensk strategi för precisionsmedicin.

Ett internationellt initiativ som framhålls av industrin är konferensen ICORD som årligen för samman en rad internationella aktörer för att diskutera forskning, etik, politik och handlingsplaner relaterade till sällsynta sjukdomar. Konferensen arrangeras vart annat år i ett utvecklingsland och syftar i stor utsträckning till att sprida best-practice och en global harmonisering av arbetsätt inom bland annat kliniska studier.

2.5 Statliga satsningar på sällsynta diagnoser

Under de senaste åren det i Sverige gjorts en rad satsningar som direkt eller indirekt främjat sjukvård, forskning och innovation relaterad till sällsynta sjukdomar. Den allmänna debatten i Sverige har i stor utsträckning handlat om hur hälso- och sjukvårdens resurser kan samordnas för att rätt diagnos ställs, samt för att kompetent och likvärdig vård ges till personer med en sällsynt diagnos. Det diskuterats även huruvida Sverige behöver en nationell plan för sällsynta sjukdomar.

I debatten har även behovet av en nationell funktion lyfts fram som kan ta ett helhetsgrepp kring denna högspecialiserade vård samt läkemedelsanvändningen. Vidare har det framförts att olika regionala centra bör specialisera sig på olika diagnoser samt att dessa centra bör utveckla individbaserade register som kan underlätta uppföljning av patienter och även användas i klinisk forskning. Vidare har upptag av sällsynta läkemedel varit en aktuell fråga där man bland annat debatterat kring nya betalningsmodeller där priset är starkare kopplat till långsiktiga effekter.

Det här stycket syftar till att ge en överblick av några av de satsningar som gjorts samt, baserat på intervjuer, diskutera om det finns några möjligheter att stärka Sveriges konkurrenskraft genom innovation och tillväxt relaterad till sällsynta diagnoser.

2.5.1 Nationell Funktion för Sällsynta Diagnoser

Socialstyrelsen fick 2010 i uppdrag av regeringen att inrätta en nationell funktion för samordning, koordinering och informationsspridning inom området sällsynta diagnoser. Den Nationella Funktionen för Sällsynta Diagnoser inrättades, efter upphandling, vid Ågrenska som är ett kompetenscentrum och en mötesplats för barn med sällsynta diagnoser och deras familjer. Funktionen har rapporterat till Socialstyrelsen och har som stöd i sitt arbete haft en referensgrupp som utsetts och leds av Socialstyrelsen. Socialstyrelsen fick 2015 i uppdrag att utvärdera verksamheten och ge förslag på framtida förvaltning, erfarenheter och resultat.²⁹

Socialstyrelsen anser i utvärderingen, i linje med många av utredningens remissinstanser, att det är av vikt att bygga upp regionala centrum (CSD) för sällsynta diagnoser på landets sju universitetssjukhus. Uppdraget till CSD bör enligt Socialstyrelsen utformas i likhet med arbetet som utförts inom inrättandet av Regionala cancercentrum (RCC). På samma sätt som vid RCC ska CSD enligt förslaget främja överföring av kunskap mellan forskning och vård, arbeta multidisciplinärt, arbeta utifrån ett helhetsperspektiv på patientens behov.

Vid dessa centra ska klinisk verksamhet och forskning utföras av expertgrupper som ansvarar för en sjukdom eller grupp av sjukdomar. Enligt rapporten kan NFSD:s arbetsuppgifter bland annat komma att innefatta nationell samordning av expertteam (undvikande av dubbelarbete nationellt), stöd till framtagande av nationella vårdprogram, stödja upprättandet av ett nationellt register och stöd till samordning av hälso- och sjukvården med socialtjänst och övriga samhällsaktörer samt stöd till strukturell patient/brukar-medverkan. Den nationella funktionen skulle även kunna arbeta internationellt med implementeringen av Patient-rörlighetsdirektivet genom att samordna expertteam med det framväxande Europeiska referensnätverket.

Socialstyrelsen slår i rapporten fast att det pågår en rad aktiviteter inom området sällsynta sjukdomar internationellt, inte minst på EU-nivå. NFSD har vid behov medverkat i internationella sammanhang, som tidigare nämnts till exempel inom Nordiska ministerrådets arbete med att etablera ett nordiskt nätverk. Socialstyrelsen anser att det är av vikt att frågor som rör sällsynta sjukdomar bevakas internationellt. Myndigheten bedömer att oavsett NFSD:s framtida organisation så finns kapacitet hos till exempel Socialstyrelsen att i samverkan utföra det internationella arbetet gällande sällsynta sjukdomar. I Europeiska kommissionens expertgrupp och inom Europeiska kommissionens arbete med att etablera

²⁹ <http://www.sallsyntadiagnoser.se/wp/wp-content/uploads/2016/05/NFSD-F%C3%B6rslag-p%C3%A5-f%C3%B6rvaltning-erfarenheter-och-resultat-april-2016.pdf>

Europeiska referensnätverk inom högspecialiserad vård och sällsynta sjukdomar representeras Sverige av Socialstyrelsen.

Karolinskas Centrum för Sällsynta Diagnoser – ett bra exempel

Ett av de CSD:s som kommit längst i utvecklingen är den vid Karolinska sjukhuset. Vid centrumet finns en tydlig vilja och plan att ytterligare stärka den kliniska forskningen och utbildningen kring sällsynta diagnoser. Vid Karolinskas CSD upplever man att man lyckats åstadkomma mycket inom Sverige sedan NFSD initierades. Vad avser forskningen så har en del av CSD:s arbete varit att inventera vilka forskare, på Karolinska, som bedriver forskning kring sällsynta sjukdomar. Det finns exempel där två forskare har suttit i samma hus och bedrivit nära relaterad forskning utan att känna till varandra.

Karolinskas CSD håller även i databaserna GenSvar samt den svenska ingången till Orphanet och ansvarar för insamling av information kring svenska resurser inom alla kategorier som omfattas av databasen (Centres of expertise inkl. nätverk, diagnostiklaboratorier och analyser, kliniska prövningar, patientorganisationer, institutioner etc.) CSD Karolinska är med i Orphanet Joint Action projektet som är en mycket effektiv inkörsport till det som sker inom sällsyntafältet på europeisk nivå.

Karolinskas CSD lägger idag stor vikt vid internationella forskningssamarbeten och man är med på 18 ansökningar till ERN. Man arbetar även för att Sverige skall kunna ansluta sig till International Rare Disease Consortium (IRDiRC) som är ett globalt konsortium där man har som mål att upptäcka 200 nya sällsynta sjukdomar till år 2020. Karolinska är även initiativtagare till den internationella konferensen ICORD som årligen bjuder en rad internationella aktörer för att diskutera forskning, etik, politik och handlingsplaner relaterade till sällsynta sjukdomar. Denna konferens arrangerar man vart annat år i ett utvecklingsland. 2017 arrangeras konferensen i Peking och 2018 i Indien.

Slutligen deltar även Karolinskas CSD, som en av få utvalda internationella aktörer, som ett Clinical and research site, i amerikanska NIH:s Undiagnosed Disease Network International (UDNI). Vid centrat har man byggt upp ett multidisciplinärt team för syndromdiagnostik där en viktig del i verksamheten är samarbetet med SciLifeLab och möjligheten att genomföra gensekvensering. Här ser man det som en styrka att den kliniska genomiken inom SciLifeLab är en del av vården vilket skiljer sig från många andra länder där det är ren forskning.

CSD Karolinska kommer under våren 2017 att starta en pilot med helt ny typ av mottagning. Den så kallade RARAMottagningen skall vara en "One stop shop" för personer med sällsynta syndrom och stort behov av samordning, där experterna skall samlas kring patienten istället för att patienten ska behöva besöka många olika vårdgivare. Mottagningen skall vara åldersövergripande och följa patienten livet ut och vara öppen för patienter från hela landet. Den skall erbjuda syndromdiagnostik i världsklass samt specialistsjukvård och vardagssjukvård kopplad till en digital vårdcentral. Forskning, såväl medicinsk, etnologisk, psykologisk, pedagogisk och hälsoekonomisk skall knytas till RARAMottagningen eftersom den erbjuder unika möjlighet att träffa grupper av patienter med sällsynta diagnoser

Inte minst framtida expertgrupper inom ERN skulle ges möjlighet att träffas vid denna klinik. Till kliniken skulle man även koppla en klinisk prövningsverksamhet och ge möjligheter till företag att genomföra studier av nya behandlingar. Förhoppningen är att RARA-kliniken vid Karolinska ska vara en pilot och att liknande verksamhet kan byggas upp i andra delar av landet.

En central del i arbetet är även att etablera ett nationellt kvalitetsregister för sällsynta diagnoser. Detta register skulle vara uppbyggt kring vedertagna diagnoskoder för sällsynta sjukdomar och innehålla relevanta data. Information om mutationer och andra genetiska förändringar anses särskilt viktigt. Det här skulle bland annat underlätta för företag som vill identifiera patienter med en viss diagnos och genetisk förändring som kan erbjudas behandling eller deltagande i läkemedelsprövning.

I detta arbete finns det diskussioner om att registret bör innehålla nordisk data och det ska även göras kompatibelt med European Platform for Rare Diseases Registries (Epirare). Registret anses bli relativt unikt i den meningen att det fångar alla sällsynta sjukdomar. De flesta register idag avser endast en viss diagnos. Även om man ser att det i framtiden kommer att bli fler sällsynta diagnoser upplever man inte att det behöver bli en konflikt med existerande register. Utgångspunkten bör vara var den bästa vården finns för patienterna.

Vid Karolinskas CSD upplever man att det är ett gap mellan forskningen och utvecklingen av nya behandlingar. Man tycker det är viktigt att satsningen på SciLifeLab inte stannar vid diagnostik utan att det även skapas förutsättningar för klinisk forskning. Konkret skulle man vilja se ett tillskott av möjligheter att utföra funktionella studier och av läkare som är skickliga på att analysera genomdata utifrån ett kliniskt perspektiv. Ökad kompetens och resurser inom detta område skulle förbättra möjligheterna att diagnostisera fler patienter.

Vidare önskar man att det fanns bättre infrastruktur för samarbeten med industrin kring utvecklingen av nya behandlingar. Bland annat har man tankar kring att koppla på någon form av organisation som kan fånga upp nya idéer och forskningsrön och se om det går att göra innovation av det.

2.5.2 Förslag på nationell plan

Flera av de förslag som beskrivs ovan presenterades redan 2012 av Socialstyrelsen då man utvärderade den nationella funktionen och tog man även fram ett förslag på nationell strategi för sällsynta diagnoser. Det övergripande syftet med upprättandet av en strategi var att säkerställa att personer med en sällsynt diagnos skulle få tillgång till samhällsresurser nödvändiga för en god hälsa.³⁰

I förslaget lyftes bland annat fram att det fanns ett behov av en gemensam definition av sällsynta sjukdomar eftersom olika aktörer använder olika definitioner. Vidare pekade man på att grundforskning så väl som kliniska studier på sällsynta sjukdomar har ett stort mervärde men att det ofta krävs EU-samarbeten. Förslaget lyfte även fram betydelsen av regionala centra för att skapa möjlighet att diagnostisera, behandla, utbyta/dela samt föra ut kunskap och erfarenheter. Här pekade man även på betydelsen av patientdelaktighet samt att stärka den digitala infrastrukturen för informationsutbyte och kunskapsöverföringen inom hälso- och sjukvården.

Strategin har dock inte realiserats något som flera personer som Tillväxtanalys pratat med ställer sig frågande till. Samtidigt menar man att Sverige har haft betydligt mer ”verkstad” på området än många av de länder som antagit en nationell strategi. Det framförs dock att en nationell strategi är viktig för att samla aktörer och att synliggöra sällsynta diagnoser.

³⁰ Sällsynta sjukdomar - En slutrapport om nationell funktion och förslag till strategi, Socialstyrelsen, 2012-10-11

SKL verkar för nationell kunskapsstyrning

Sverige Kommuner och Landsting (SKL) har under 2016 arbetat utifrån Socialstyrelsens rekommendationer kring en liknande organisering av kunskapsstyrningen inom sällsynta diagnoser som för cancerområdet och man hoppas kunna presentera ett förslag under 2017. Samtidigt framhåller SKL att det finns ett behov av ytterligare strategiska insatser för att främja NFSD nodernas utvecklingsuppdrag och förutsättningar att samverka med industrin.

På ett övergripande plan lyfts i flera sammanhang SKL:s positionspapper för klinisk forskning i vården fram som ett viktigt steg att göra denna typ av forskning till en integrerad del av hälso- och sjukvården.³¹ I denna skrift tydliggörs även att det ingår i landstingens, regionernas och kommunernas uppdrag att skapa goda förutsättningar för, och att bedriva klinisk forskning av hög kvalitet och i enlighet med god etisk standard. Det framhålls även att detta kräver samverkan med andra aktörer inom området som universitet, myndigheter, forskningsfinansiärer och life science-industrin. Detta är viktigt för sällsynta diagnoser eftersom detta område kräver en nära samverkan mellan dessa aktörer.

2.5.3 Ovanlig cancer del i cancerstrategin

Ett stort antal av de sällsynta läkemedel som nått marknaden de senaste åren har, som redan nämnts, varit inriktade på ovanliga former av cancer. Detta sjukdomsområde är även ett av de områden där många länder, inklusive Sverige, gjort omfattande satsningar på forskning och innovation. Onkologin är därför ett av de områden där man kommit längst med att etablera en infrastruktur och arbetssätt för att hantera kliniska studier på sällsynta sjukdomar och som Socialstyrelsen beskriver i sin rapport ovan kan det nationella arbetet kring sällsynta diagnoser lära från den nationella cancersatsningen.

År 2009 presenterade den regeringen en nationell cancerstrategi med fokus på framtida behov och utmaningar. Strategin avsåg ta ett helhetsperspektiv och omfattade primär prevention, tidig upptäckt, diagnostik, behandling, palliativ vård, kunskapsbildning samt kunskapsspridning. Redan här går det att konstatera att detta, i jämförelse med NFSD, är en mer omfattande strategi, bland annat i det avseende att den tydligt riktar in sig på forskning och utveckling för att bekämpa cancer.

Bland de cirka 200 diagnoser som det nationella cancerregistret använde 2009 fanns ett stort antal undergrupper och strategin hade ett särskilt stycke om ovanliga cancersjukdomar och vilka särskilda problem och utmaningar dessa sjukdomar för med sig. I strategin konstaterar man att kunskaps- och kompetensuppbyggnad för ovanliga cancersjukdomar ska ske efter samma principer som cancervården i övrigt med den skillnaden att sällsynta cancerdiagnoser kräver mer samarbete och koordinering. Man argumenterar att de få fall som finns inom ett landsting måste betraktas tillsammans med hela sjukvårdsregionens eller hela landets patienter och ibland med Norden eller delar av Europa som bas.

I strategin slås det även fast att de som arbetar med sällsynta varianter av cancer behöver träffa tillräckligt många patienter för att utveckla sin yrkesskicklighet. Detta handlar dels om kirurgens och övriga specialisters manuella skicklighet, dels om att skapa ett kritiskt kunskapsunderlag.

³¹ SKL:s positionspapper om klinisk forskning, Patienter behöver forskning för att få bästa möjliga vård – inte bara idag utan även imorgon, 2015

Regionala cancercentrum i samverkan

En central del i cancerstrategin var, som redan nämnts, utvecklingen av RCC. Några månader in i etableringen av RCC, vid årsskiftet 2010–11, inrättades en nationell samordningsgrupp för de sex regionala cancercentrumen. RCC i samverkan fungerar i praktiken som en exekutiv ledningsgrupp för genomförandet av den nationella cancerstrategin. Sammansättningen av gruppen syftar till att skapa tydlig koppling och öppen kommunikation mellan det nationella, regionala och lokala och att projekt som initieras på nationell nivå får stöd, styrning och förankring såväl regionalt som lokalt.

Regionala Cancercentrum för samverkan driver en rad projekt som kan bidra med lärdomar till en mer omfattande satsning på sällsynta sjukdomar. Ett exempel är en nationell cancerportal som utvecklats i samverkan med bland annat representanter från industrin och kvalitetsregister. I ett pilotprojekt samlas information in om molekylärpatologiska och histopatologiska data såväl som information om behandlingsresultat och biverkningar av behandlingar.

Den här typen av strukturerad inmatning av data tillsammans med klinisk information skapar unika förutsättningar för att följa och utvärdera den behandling som ges. Två av syftena med projektet är att samla realtidsdata för kliniker angående tumöreffekter och biverkningar av given behandling samt skapa en modell för registrering av andra målriktade terapier både för lungcancer och andra tumörtyper. Den här typen av infrastruktur är något som ofta efterfrågas i den mer generella debatten kring förbättrade förutsättningar att utvärdera särläkemedel. Pilotprojektet inriktar sig mot ALK-hämmare och lungcancer, men utifrån erfarenheterna i projektet ska en skalbar modell skapas för att bredda konceptet till att omfatta andra tumörgrupper.

Ytterligare ett resultat av cancerstrategin är att regionala cancercentrum i samverkan lanserat en stödtjänst som ska göra det lättare för cancersjukvården att rekrytera patienter till kliniska studier. I samarbete med Nätverket för universitetssjukhusens provningsenheter inom onkologi (NASTRO), har nu RCC i samverkan utvecklat en nationell databas för pågående kliniska studier – Cancerstudier i Sverige.

2.5.4 Ordnat införande och subvention av särläkemedel

För en person med en sällsynt sjukdom kan nya behandlingar vara av avgörande betydelse för hur han eller hon kan leva sitt liv. Möjligheterna att bota och lindra dessa sjukdomar förbättras hela tiden och genom att ett tidigt godkännande av särläkemedel kan nya behandlingsalternativ komma patienten till nytta, i allt snabbare takt. En tidig introduktion innebär dock att det ofta kan finnas osäkerheter kring nya läkemedels effekter och säkerhet. Särläkemedel är dessutom i regel betydligt dyrare än andra läkemedel och även om de är kostnadseffektiva så kan den samlade kostnaden blir påtaglig för staten och landstingens budgetar. Idag utgör särläkemedel 3 procent av Sveriges samlade läkemedelskostnad.

Den ökade tillgången och användningen av särläkemedel ställer nya krav på hur sjukvården budgeteras, organiseras och kompetensutvecklas. Lägg därtill att tillgången till nya läkemedel varierar mellan både landsting och patientgrupper. För att möta dessa utmaningar togs 2011 ett initiativ, bland annat inom ramen för Nationell läkemedelsstrategi, att vidareutveckla samarbetet kring ett nationellt införande av nya läkemedel, så kallat *ordnat införande*. Andra projekt och initiativ som bidragit till ordnat införande är OtIS-projektet samt TLV:s klinikläkemedelsprojekt.

De nya samarbetsformerna trädde i kraft 2014 och syftade till att uppnå en jämlik, kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av nya läkemedel. Mer konkret innefattar denna process trendsparning, urval, hälsoekonomisk utvärdering, beslut/rekommendationer och uppföljning av nya läkemedel. Ett stort antal aktörer är involverade denna process, däribland samtliga landsting, Sveriges Kommuner och Landsting, ett flertal myndigheter, läkemedelsföretag och patientorganisationer.

Vårdanalys publicerade i juli 2016 en första utvärdering av ordnat införande konstaterar att den samlade omdömet hos aktörerna är positiv men att det finns ett antal utvecklingsområden.³² Dessa utmaningar rör bland annat transparens, förutsägbarhet, rättsäkerhet, uppföljning, landstingens processer, samordning, patientinvolvering samt information. Man pekar även på ett antal målkonflikter som uppstår mellan olika intressenter. Exempelvis finns det en potentiell målkonflikt mellan individnytta och samhällsekonomisk nytta, avvägningen mellan tidigt eller sent införande samt nationellt införande i relation till lokalt.

I Vårdanalys rapport lyfter man särskilt fram behovet av utökad uppföljning av bland annat läkemedels effekter, säkerhet och kostnadseffektivitet. Detta är även något som flera av de intervjuade företagen i den här studien efterlyser. Detta gäller inte minst läkemedel med ett tidigt införande. För företagen är ett tidigt införande av betydelse eftersom det kan bidra till ökad kunskap om läkemedlets effekter och hur det kan utvecklas. Vårdanalys kan en tidig introduktion bidra till att förlänga läkemedlets livscykel och ge ökade intäktsmöjligheter. Samtidigt innebär ett tidigt införande en osäkerhet kring effekter och risker samt att begränsningar i data kan göra det svårt att beräkna kostnadseffektiviteten. Från TLV:s perspektiv är det ofta svårt att göra uppföljningar av nya läkemedels effekter då det saknas data. Men några få undantag har kvalitetsregistren inte tillräckligt god täckningsgrad eller innehåller inte tillräckligt med läkemedelsrelaterad information för att medge uppföljning på läkemedelseffekter.

Många sär-läkemedel subventioneras i Sverige

Vidare finns det en debatt om hur sär-läkemedel subventioneras i Sverige. Det debatteras bland annat om det behövs nya modeller för att utvärdera och subventionera sär-läkemedel i Sverige? Bland annat har det förts fram förslag att stat och landsting gemensamt ska betala sär-läkemedel och att företagen får betalt utifrån uppnådd effekt. Här förs det även fram att prissättning ska kunna genomföras parallellt med godkännandeprocessen samt att läkemedelsbolagen bör vara mer transparenta kring prissättningen.

TLV fattar beslut om subvention utifrån lagen om läkemedelsförmåner vilket innebär att kostnaderna för användning av ett visst läkemedel, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), ska framstå som rimlig från ett medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt perspektiv. I praktiken innebär det att TLV har en differentierad betalningsvilja där högre kostnader accepteras för tillstånd med hög svårighetsgrad än för tillstånd med låg svårighetsgrad.

Vissa debattörer menar att TLV efter ett godkännande från det europeiska läkemedelsverket (EMA) hanterar frågan om subventionering inom ramen för läkemedelsförmånen på ett, för de drabbade patienterna, på ett oberäkneligt sätt. En fråga är huruvida TLV bör ta

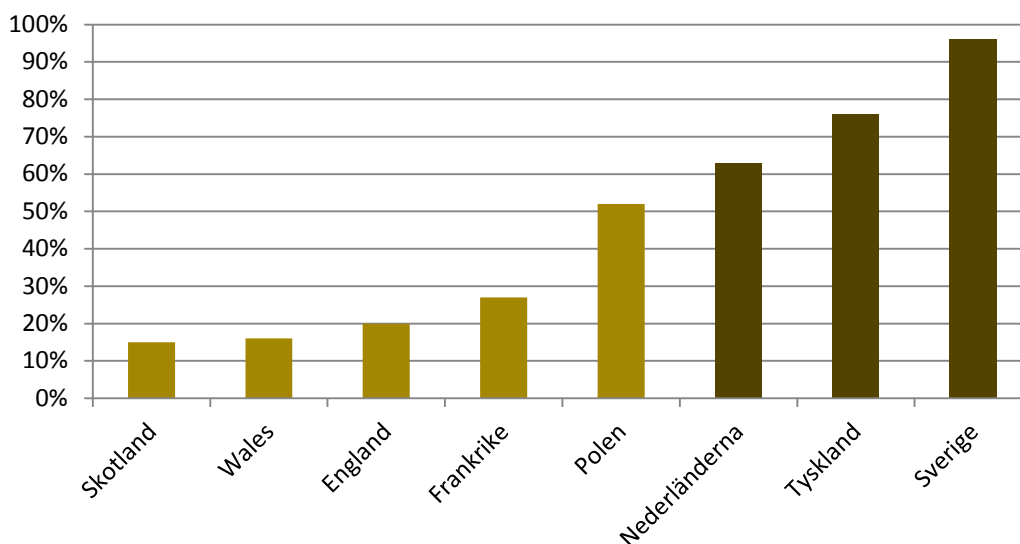
³² Utvärdering av ordnat införande av nya läkemedel - En förstudie, Myndigheten för vård- och omsorgsanalys Tryck: TMG Sthlm, Stockholm 2016

större hänsyn till individperspektivet, snarare än gruppenspektivet, när man bedömer vissa väldigt dyra sällsynta läkemedel.

Samtidigt visar en studie från 2016 som undersöker hur 101 sällsynta läkemedel som godkändes av det EMA under perioden 2002–15 har blivit utvärderade och getts subvention i åtta Europeiska länder, däribland Sverige.³³ Studien visar att TLV ligger i mitten sett till andelen sällsynta läkemedel som utvärderats. Sverige är dock det land som gett subvention till flest sällsynta läkemedel efter utvärdering (figur 5). Värt att notera att Sverige, Tyskland och Nederländerna som ligger i topp bland länderna i studien, med avseende på att ge subvention, använder särskilda kriterier i processen för att ge subvention för sällsynta läkemedel.

Av de sällsynta läkemedel som studien avsåg så var 18 procent inriktade mot mycket ovanliga sjukdomar, 34 procent inriktade mot cancer och 50 procent var inriktade mot indikationer som inte var mycket ovanliga eller cancer. Sverige ligger, enligt artikeln, i topp när det kommer till att ge positiva rekommendationer för subvention av sällsynta läkemedel för mycket sällsynta sjukdomar och cancer.

Figur 5 Andel utvärderade sällsynta läkemedel som getts subvention i respektive land. Mörkmarkerade länder har särskilda kriterier i processen för att ge subvention till sällsynta läkemedel.



Källa: Kawalec et al., 2016.

2.5.5 Satsningar på hälsodata

En central del för att utveckla och utvärdera läkemedel för sällsynta sjukdomar är tillgång till patientdata för att bättre förstå sjukdomar, identifiera patienter och utvärdera nya behandlingar. För företag som utvecklar nya produkter är det ofta avgörande viktigt att kunna samla in och analyser så kallad verklighetsdata, d.v.s. hur läkemedlet fungerar för patienten i den kliniska vardagen. Den här typen av data är, som redan nämnts, även av stor betydelse för exempelvis TLV som fattar beslut om läkemedelssubvention.

Sverige lyfts ofta fram som ett föregångsland när det kommer till patientdata, inte minst på grund av landets befolkningsregister, hälsodataregister, kvalitetsregister och biobanker. Nedan ges en överblick av några nationella satsningar relaterade till insamling,

³³ Kawalec, P., Sagan, A. and Pilc, A., 2016. The correlation between HTA recommendations and reimbursement status of orphan drugs in Europe. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1), p.122.

strukturering och användande av hälsodata. Vidare beskrivs några utmaningar och potentiella förbättringsåtgärder som framkommit i studien.

Patient- och kvalitetsregister för sällsynta diagnoser

I Sverige finns idag inget nationellt individbaserat register för sällsynta diagnoser. Däremot finns det enligt Orphanet 18 diagnosspecifika register i Sverige (bilaga 2). Majoriteten av dessa ligger i Stockholm/Uppsala (12 st) och Skåne (6 st). Därutöver finns de ett register i Umeå, Göteborg respektive Karlskrona. Av dessa register drivs 14 av kliniker vid universitetssjukhus, 2 av kliniker vid vanliga sjukhus, 1 av företag och 1 av en region. Vidare bidrar fyra av registren med data till internationella diagnosspecifika register.

Det den kliniska professionen inom sällsynta diagnoser vill använda patientbaserade register till är att:

- Monitorera prevalens och incidens av sjukdom
- Förstå olika sjukdomars naturliga historia
- Monitorera produkter och behandlingars säkerhet
- Utvärdera nya behandlingars kliniska effektivitet och kostnadseffektivitet
- Utvärdera och förbättra sjukvårdens kvalitet
- Forskning kring sjukdomars etiologi

På Karolinskas CSD pågår ett arbete med att etablera ett nationellt patientdata register för sällsynta sjukdomar. Registret som planerar att tas i drift under 2017 syftar ytterst till att erbjuda optimal vård för patienter med sällsynta sjukdomar. För att göra det är det dock viktigt ytterligare få en överblick över patientgruppen, förstå sjukdomarnas naturliga förlopp samt att samla erfarenheter kring vård och behandlingar.

Genom att utgå från molekylära diagnoser kan patienter på ett enkelt sätt identifieras och erbjudas att delta i läkemedelsprövningar. Patientdata laddas först upp i ett lokalt beslutsstöd och med patienternas godkännande kan uppgifterna därefter flyttas över till det nationella registret. Exempel på basvariabler kan vara namn, kön, diagnos, vilken gen, mutation eller annan typ av genetisk avvikelse patienten har och om patienten lämnat samtycke. Därutöver kan expert team lägga till variabler som är relevanta för en speciell diagnos.

Vidare finns det i Sverige idag 96 Nationella Kvalitetsregister med gemensamt ekonomiskt stöd från sjukvårdshuvudmännen och staten. Under 2016 får också 12 så kallade registerkandidater ekonomiskt stöd. Utöver dessa finns det ett stort antal andra lokala, regionala och nationella kvalitetsregister.

Staten och landstingen satsade under åren 2012–16 drygt en och en halv miljard kronor på att utveckla de Nationella Kvalitetsregistren. Kvalitetsregister används primärt till att ta fram underlag för ett kontinuerligt och systematiskt förbättringsarbete i vården. Registerdata används dock även för forskning och många företag följer upp sina produkter med hjälp av registerdata. Det finns inget nationellt kvalitetsregister för sällsynta diagnoser.

Idag fungerar det så att företag enbart kan köpa tjänster från register. Det är inte tillåtet för företag att sponsra register men företag får ha samarbetsprojekt med register, i synnerhet i ett tidigt skede när register är under utveckling, för att i ett senare skede kunna leverera

tjänster. I den här typen av projekt ska både hälso- och sjukvården och företaget ska bidra ekonomiskt till projektet. Exempel på tjänster som företag idag köper från kvalitetsregister är information om indikationer, hur många patienter som står på ett visst läkemedel, läkemedelseffekt och livskvalitet.

Flera aktörer som Tillväxtanalys talat med upplever att många nationella kvalitetsregister idag inte är strukturerade och organiserade på ett sätt som gör att de snabbt kan engageras i att identifiera patienter med en viss biologisk profil eller bidra till utvärderingen av nya läkemedel för en sällsynt sjukdom. Vidare upplever man att majoriteten av den forskning som bedrivs är på existerande produkter.

2.5.6 Biobanker och analys av biologiska prover

Det finns idag ungefär 600 biobanker i Sverige varav hälften hos hälso- och sjukvårdshuvudmännen och ett 50-tal på universitet för medicinsk forskning. För att kunna identifiera patienter med en sällsyntdiagnos och utveckla nya behandlingar krävs ofta både geno- och fenotypdata. Vissa register samlar idag in blodprover från sina patienter i en biobank för DNA-analys. Ett sådant register är Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ) som samlar in blodprover från patienter med ledgångsreumatism. Patienter som samtycker till att delta lämnar blod i samband med besök på sin reumatologmottagning.

Svensk Nationell Forskningsinfrastruktur för Biobankning och Analys av Biologiska Prover (BBMRI.se) är en nationell forskningsinfrastruktur för sparande och analys av biobanksprov från patienter och friska frivilliga. Sju svenska universitet är partners i BBMRI.se med Karolinska Institutet som värduniversitet och projektet finansieras under åren 2010–2017 av Vetenskapsrådet. Projektet är den största satsningen någonsin av Vetenskapsrådet.

Syftet med BBMRI är att optimera insamling, lagring, uttag och analys av prover för medicinsk forskning kommer att ge nya möjligheter att upptäcka sjukdomar på ett tidigt stadium och avgöra vad som är den bästa behandlingen för en viss sjukdom. BBMRI har sitt säte i Graz, Österrike, och koordinerar aktiviteter från de nationella noderna som nu etablerats i många europeiska länder, samt ger Common Services till forskarsamhället. Genom BBMRI ges Sverige en möjlighet att delta i en internationell biobanksinfrastruktur i internationell framkant.

The International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) har nyligen bestämt att rekommendera internationella principer för delning av biobanksprover och data som etablerats av BBMRI.se och CRB (Centre for Research Ethics and Bioethics, Uppsala Universitet). Några av forskarna inom BBMRI är även involverade i RD Connect som är ett EU-initiativ att samla globala forskare för att utveckla nya diagnosverktyg och nya behandlingsmetoder för människor med sällsynta sjukdomar. Projektet syftar särskilt till att skapa förutsättningar för forskare att dela geno- och fenotypdata.

Under 2016-17 genomförs en utredning kring en uppdaterad biobankslag som syftar till att förbättra förutsättningarna för användning av prover och uppgifter i svenska biobanker för patientens, hälso- och sjukvårdens och forskningens behov. En viktig del i utredningen handlar om möjligheterna att ingå internationella samarbeten inom forskningen när det handlar om utlämnande av vävnadsprover.

Biobanker kommer med stor sannolikhet att vara av stor betydelse för att bedriva forskning kring sällsynta diagnoser, inte minst eftersom användningen inte kräver att patienten är direkt involverad. Från ett företagsperspektiv vill man med hjälp av genomsekvensering

använda data från biobanker för att bland annat; bättre förstå sjukdomar, identifiera nya läkemedelsmål, identifiera patienter för kliniska studier samt i slutändan matcha ihop patienten med lämpliga behandlingar.

Från ett svensk perspektiv är det noterbart att Astrazeneca har lanserat ett integrerat genomikinitiativ för läkemedelsutveckling tillsammans med Human Longevity, Inc., US; the Wellcome Trust Sanger Institute, UK och The Institute for Molecular Medicine i Finland. Inom ramen för projektet ska man använda information från 2 miljoner genomsekvenser för läkemedelsutveckling inom alla sjukdomsområden. I projektet ska företaget Human Longevity genomföra helgenomsekvenser och applicera sina analysverktyg för bland annat mönsterigenkänning.

2.5.7 Ny lagstiftning påverkar förutsättningarna att dela data

Som redan nämnts är delning av patientdata för forskningsändamål centralt för att öka kunskapen om sällsynta diagnoser. Det pågår nu ett arbete i både Sverige och EU med att ändra lagstiftningen som reglerar möjligheterna att dela register data. Den stora förändringen är att EU:s dataskyddsdirektiv från 1995 kommer att ersättas av en EU-förordning. Förordningen ersätter därmed de nationella lagstiftningar vilket i Sverige främst omfattar personuppgiftslagen (PUL).

Det övergripande syftet med lagen har varit att få till en EU-harmonisering, att stärka skyddet för enskilda samt att förenkla för företag att behandla personuppgifter inom unionen. Även med den nya lagen kommer det vara tillåtet att behandla personuppgifter i forskning. Däremot är det svårt att förutse eventuella begränsningar kan komma av den nya förordningen bestämmelserna har prövats. Det pågår nu en rad utredningar i Sverige kring implementeringen av förordningen. Bland annat tittar en särskild utredare på en kompletterande reglering av behandling av personuppgifter för forskningsändamål. Detta uppdrag ska redovisas i slutet av 2017.

En central del inom sällsynta diagnoser är möjligheten att dela genomdata internationellt. Inom ramen för the Global Alliance for Genomics and Health pågår det nu minst två pilotprojekt kring hur detta kan göras inom ramen för olika länders lagstiftning.³⁴ Det projektet är Project Beacon³⁵ där man utvecklar en enkel internet tjänst för att söka gendata. Det andra projektet är Matchmaker Exchange³⁶ där man genom en webb genomikinitiativ portal ska kunna identifiera patienter utifrån individuell geno- och fenotypdata.

Det råder osäkerhet kring hur den nya förordningen kommer att påverka möjligheterna att dela patientdata. Vissa som Tillväxtanalys pratat med är inte oroliga och menar att så länge patienten ger sitt samtycke (vilket de allra flesta med sällsynta diagnoser gör) är det inget problem. Andra menar dock att det känner en osäkerhet kring vad förordningen innebär och menar att de har behov av juridisk rådgivning för att göra rätt.

2.5.8 Nationell infrastruktur för genetisk diagnostisering

Under 2016 har en rad svenska aktörer som arbetar med klinisk genetik arbetat fram ett förslag på en nationell infrastruktur för att öka användningen av gensekvensering inom

³⁴ Dyke et al., 2016. Registered access: a 'Triple-A' approach. *European Journal of Human Genetics*, 24(12), pp.1676-1680.

³⁵ <http://ga4gh.org/#/beacon>

³⁶ <http://www.matchmakerexchange.org/>

diagnostiken. Denna satsning skulle gynna, inte bara diagnostisering av sällsynta sjukdomar, utan även andra sjukdomsområden. Tanken är att bygga vidare på den samverkansmodell som idag finns mellan sjukvården och SciLifeLab kring diagnostisering med dna-analys.

2.5.9 Innovations- och forskningsstöd för sällsynta diagnoser

I detta stycke beskrivs kortfattat de satsningar som statliga Vinnova och Vetenskapsrådet gjort för att främja forskning- och innovation inom sällsynta diagnoser. Inledningsvis går det att konstatera att ingen av myndigheterna har haft några utlysningar som varit särskilt riktade mot forskning eller innovation inom sällsynta diagnoser. Med det sagt har det gjorts en rad satsningar som, även om de inte varit specifikt avsedda för sällsynta diagnoser, har kommit området till godo.

Vinnova

Inom ramen för Vinnovas utlysning Forska&Väx har flera företag som utvecklar läkemedel för sällsynta sjukdomar fått anslag. Några av företagen är iCell Science AB, Glionova AB, Cormorant Pharmaceuticals AB samt Toleranzia AB. Vinnova har under de senaste åren även stöttat utvecklingen av ett antal strategiska innovationsagendor. Det finns fyra agendor som adresserar en mer individanpassad medicinering men ingen agenda som är särskilt inriktad mot läkemedel för sällsynta sjukdomar. De fyragendorna är:

- Personalized Medicine – from invention to innovation
- SWELife
- How world-class diabetes research will contribute to Swedish growth
- Sverige som internationellt centrum för life science

Inom alla dessa agendor diskuteras sällsynta sjukdomar även om det primärt är fokuserat på ”sällsynta folksjukdomar” och inte genetiska medfödda sällsynta sjukdomar. Här upplever dock Vinnova att de existerande agendorna bör kunna öppnas upp även för aktörer som arbetar med dessa diagnoser. Vinnova har även bidragit med viss finansiering till RARA-mottagningen som utvecklas vid Karolinska sjukhuset.

Under 2016 fick Vinnova, tillsammans med Vetenskapsrådet, uppdraget att utforma en utlysning för utveckling och produktion av biologiska läkemedel. I utformningen av utlysningen har det förts en diskussion kring sällsynta diagnoser och sällsynta läkemedel med bland annat representanter från industrin. En del av dessa diskussioner handlar om vilken typ av biologiska läkemedel som i framtiden kommer utvecklas för att behandla sällsynta sjukdomar. Idag är många av de nya läkemedlen proteinläkemedel men industrin ser att det i framtiden kommer bli att vanligare med bland annat cellterapi. Detta för i sin tur med sig frågor kring hur Sverige bör investera för att stärka sin konkurrenskraft långsiktigt inom detta område.

Vinnova har även haft en rad utlysningar kring innovationsslussar och testbäddar i vården som främjar användar- och patientdriven innovation. Myndigheten har dock inte finansierat den här typen av verksamhet inom sällsynta sjukdomar.³⁷ Med den erfarenhet

³⁷ <http://www.vinnova.se/EffektaXML/ImporteradeUtlysningar/2016-02856/Patientsluss%20-%20utlysningstext%20Rev%2027maj2016.pdf#%28733894%29.pdf>

som Vinnova byggt upp på området borde det dock finnas möjligheter att utforma utlysningar för patientinnovation inom sällsynta diagnoser.

Vetenskapsrådet

Även Vetenskapsrådet har gjort en rad satsningar som haft betydelse för sällsynta diagnoser. Inom ramen för sina fria projektbidrag finansierar Vetenskapsrådet grundforskning inom områden av relevans för sällsynta sjukdomar inklusive inom klinisk behandlingsforskning.

Vetenskapsrådet har, som tidigare nämnts, finansierat uppbyggnad av nationell biobanksinfrastruktur (bbmri.se) som spås komma att bli av stor betydelse för utvecklingen av ny diagnostik och behandlingar av sällsynta sjukdomar. Vetenskapsrådet är också engagerad i dialogen kring en omfattande EU-satsning på forskning om sällsynta diagnoser och medlem i ett internationellt konsortium för individanpassad medicin, IC PerMed.

Vetenskapsrådet har även i uppdrag av regeringen att bygga upp en verksamhet för att förbättra tillgängligheten till registeruppgifter i Sverige för forskningsändamål och underlätta användningen av dessa och har lanserat portalen *registerforskning.se* som stöttar forskare som vill använda registerdata i sin forskning. På sidan finns information om register (inklusive kvalitetsregister), hur data för forskning begärs ut samt information om hur gällande lagstiftning ser ut. Registerdata i kombination med biobanksinformation tros ha stor potential att generera betydelsefulla forskningsresultat.

Ytterligare en relevant satsning är Kliniska Studier Sverige (KSS) som samordnar akademien, hälso- och sjukvården och industrin kring kliniska studier i Sverige. Organisationens inriktning baseras till stor del på utredningen ”Starka tillsammans”³⁸ som pekade ut följande insatser:

- Etablering av ett nationellt stöd- och samordningssystem.
- Omgående satsning på några särskilt angelägna utvecklingsområden.
- Bygga ett system för att effektivt och etiskt avvägt kunna finna och tillfråga patienter som är lämpliga för specifika studier.
- Bygga upp en informationsportal till nytta för alla som på olika sätt arbetar med eller berörs av kliniska studier.
- Förenklingar i de regulatoriska processerna.
- Förbättring av statistikinsamlingen inom området.

Inom ramen för KSS har man dock inte arbetat specifikt med kliniska studier på produkter för sällsynta diagnoser.

2.5.10 SciLifeLab skapar goda förutsättningar

SciLifeLab startades 2010 och är ett samarbete mellan Karolinska Institutet, Kungliga Tekniska högskolan, Stockholms universitet samt Uppsala universitet. En central del i SciLifeLab är möjligheterna till genomsekvensering och resurserna inom klinisk genetik, vilket gör att anläggningen har stor betydelse för diagnostisering och forskning inom sällsynta sjukdomar. Inom klinisk genetik på SciLifeLab är sällsynta sjukdomar det sjukdomsområde som man arbetar mest med eftersom analyserna är av stor betydelse i

³⁸ Starka tillsammans, SOU 2013:87, Utbildningsdepartementet

vården. Sedan januari 2014 har SciLifeLab bland annat samarbeten med tre kliniker på KI som syftar till att diagnostisera ärftliga sällsynta sjukdomar. Hitintills har man genomfört helgenomsekvensering på fler än 1500 patienter och har täckt fler än 10 olika sjukdomsområden. Idag gör man den här typen av diagnoser rutinmässigt.

2.6 De nordiska länderna – samarbeten och lärdomar

I Norden bor det drygt 26 miljoner invånare och det är stora likheter mellan hur ländernas sjukvårds- och välfärdsystemen är uppbyggda. Det har förts fram att de nordiska länderna bör initiera ett framåtriktat samarbete inom området sällsynta diagnoser.³⁹ Flera aktörer som Tillväxtanalys pratat med intygar att samverkan generellt sett är enklare inom Norden men vissa menar även att det händer mer inom sällsynta sjukdomar på EU-nivå. Man menar att det är olyckligt om ökad nordisk samverkan sker på bekostnad av engagemangen i EU.

Sett till möjligheterna att dela data i forskningsprojekt finns det stora fördelar med en nordisk samverkan. I alla länderna har medborgare ett unikt personnummer som möjliggör longitudinell forskning med olika former av register- och biobanksdata. Vidare är ländernas dataskyddslagstiftning baserade på EU:s direktiv. Den kanske främsta utmaningen är den stora och heterogena flora av datakällor samt organisationer som underhåller dessa.⁴⁰ Ytterligare en utmaning är hur det nya dataskyddsdirektivet från EU som träder i kraft 2018 kommer att påverka möjligheterna att dela data mellan länderna. Forskning på data kommer även i framtiden vara möjligt men det är svårt att förutspå alla konsekvenser.

Nordiska ministerrådet och dess forskningsorganisation NordForsk bedriver ett antal projekt som kan gynna utveckling och utvärdering av särsläkemedel i regionen. Det har gjorts vissa riktade satsningar mot sällsynta sjukdomar som exempelvis Rarelink som är en webportal för patienter och experter. Vidare har det gjorts mer generella satsningar som exempelvis Nordic Trial Alliance (NTA) som syftar till att öka antalet kliniska prövningar i Norden genom samverkan. Ett annat exempel är The Nordic Biobank Network där BBMRI organisationer i de nordiska länderna samverkar kring användningen av biobanker. Ytterligare ett initiativ är Nordic Information for Action eScience Center (NIASC) som ska främja användningen av avancerad dator och informationsteknik inom vetenskapliga områden såsom bioinformatik, beräkningsbiologi och genetik.

Ett särskilt intressant projekt inom ramen för det nordiska e-infrastrukturinitiativet NeIC är projektet Tryggve där man utvecklar en nordisk plattform som ska hantera känsliga data från bland annat biobanker, bilder och genomdata. NordForsk har även utlyst forskningsmedel till nordiska samverkansprojekt inom sitt hälsa- och välfärdsprogram som uppmuntrat till samarbete om ovanliga sjukdomar, hälsodata och individanpassad medicin.

Det finns även exempel där Sverige kan lära från sina nordiska grannar för att underlätta registerbaserad forskning kring sällsynta sjukdomar. Danmark har exempelvis skapat ett system för fjärråtkomst av hälsodata och Finland lyfts ofta fram av industrin som ett föregångsland när det kommer till biobanker. Vid Åbo och Helsingfors universitetssjukhus samlar man rutinartat in biologiska prover för forskning och utveckling, då patienter besöker sjukvården. I samband med detta ger patienten även sitt samtycke att proverna

³⁹ Könberg, B. 2014, Det framtida nordiska hälsosamarbetet, Nordiska ministerrådet

⁴⁰ Sandberg, M (2012) Reinforced Nordic collaboration on data resources - Challenges from six perspectives, CSC, TemaNord 2012:514

används (avidentifierat) i forskningsprojekt. Tillväxtanalys har dock erfarit att det är oklart om detta arbetsätt kommer att vara tillåtet med den nya dataskyddsförordningen.

Ytterligare en utveckling är att Danmark, Norge och Finland håller på att ta fram nationella planer för klinisk genomik som troligtvis kommer att implementeras under 2017.⁴¹ Alla satsningarna är femåriga och fokuserar bland annat på cancer och sällsynta sjukdomar. Finland är det enda landet med ett uttalat fokus på farmakogenetik (hur genetiska skillnader påverkar hur personer reagerar på läkemedel). Sett till finansieringen så tenderar Finland's Genome Strategy att vara mest omfattande.

⁴¹Danmark - Det Danske Genom Program; Norge - The Norwegian Strategy for Personalised Medicine in Healthcare; Finland - Finland's Genome Strategy

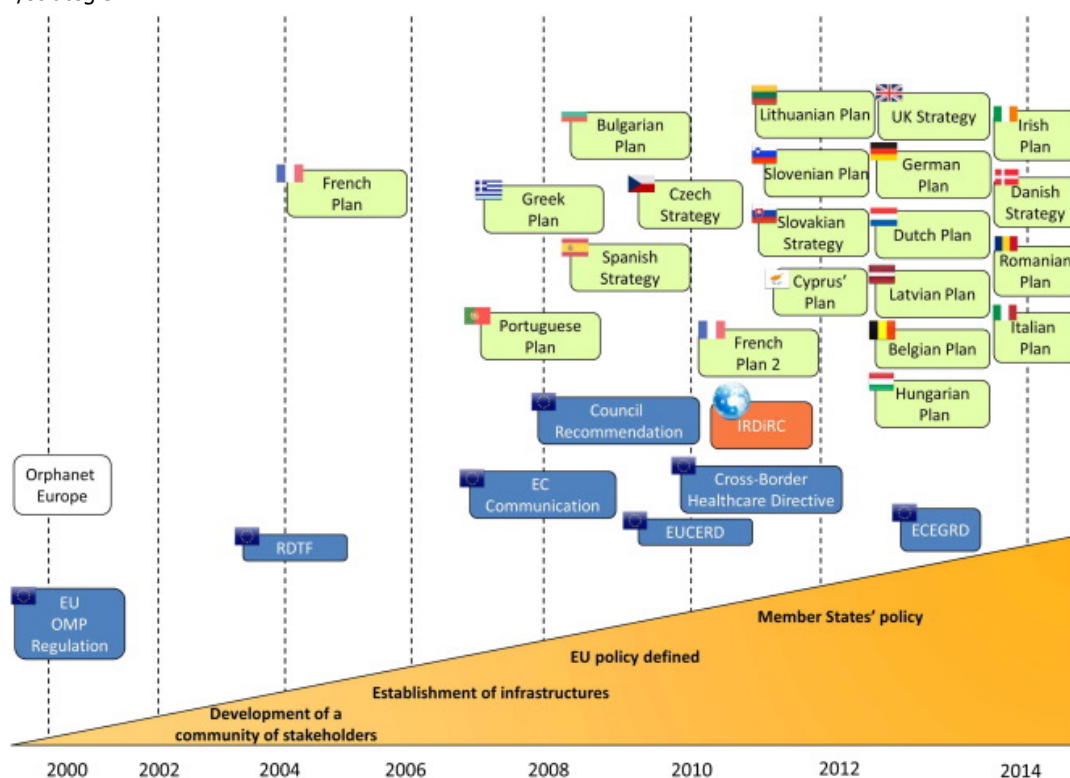
3 EU: Sällsynta sjukdomar del i satsning på individanpassad medicinering

3.1 EU satsar på sällsynta sjukdomar

I EU räknas en sjukdom som sällsynt om den drabbar färre än 5 av 10 000 invånare. I dag finns det ungefär 6 000 olika sällsynta sjukdomar i EU som drabbar mellan 27 och 36 miljoner människor.⁴² Under 1990-talet växte frustrationen inom EU att det saknades effektiva behandlingar mot många sällsynta sjukdomar. Forskningsinitiativen var relativt få och det gjordes i princip inga medicinska genombrott. Detta ledde till att ett nytt regelverk för läkemedel togs fram och trädde i kraft år 2001. Som tidigare nämnts har antalet tilldelningar av läkemedelsstatus ökat kraftigt i EU de senaste åren.

År 2009 rekommenderade EU kommissionen alla medlemsländer att utveckla nationella strategier för sällsynta sjukdomar. I rekommendationen uppmanades länderna bland annat att etablera en definition av sällsynta sjukdomar, främja forskning, delta i ERN samt stötta patientorganisationer. Frankrike är ett av de länder som anses ha kommit längst med implementeringen av sin nationella strategi. Sverige är, som redan nämnts, ett av få länder i Europa som fortfarande inte har antagit en nationell plan. Figur 6 ger en överblick över EU-initiativ och nationella planer.

Figur 6 EU:s satsningar på sällsynta sjukdomar samt införandet av nationella planer genomikinitiativ r/strategier



Källa: Rodwell C., Aymé S., eds., "2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe", July 2014.

⁴² <http://www.eurordis.org/about-rare-diseases>

Inom ramen för EU:s andra hälsoprogram 2008–13 finansierades en rad projekt med syfte att skapa bättre möjligheter att dela kunskap och expertis inom EU kring sällsynta diagnoser. Bland annat gjordes investeringar i webplattformen Orphanet för att förbättra dess processer att tillsammans med nationella myndigheter samla in, validera och katalogisera diagnoser samt att göra sidan mer användarvänlig. Vidare finansierades uppbyggnaden av kommissionens expertgrupp för sällsynta diagnoser (EUCERD) som verkar för att samla in data enligt en internationell nomenklatur samt att dela information och policy mellan länder. Socialstyrelsen representerar Sverige i expertgruppen.

Det finns även en rad satsningar inom EU på ovanlig cancer. Som redan nämnts är omkring 40 procent av de läkemedel som får sär läkemedelsstatus avsedda för behandling av ovanlig cancer. Det finns studier som pekar på att sällsynt cancer representerar cirka 22 procent av alla cancerfall som diagnostiseras årligen i Europa.⁴³ År 2009 skapade kommissionen ett *European Partnership on action against cancer* (EPAAC).

Utöver satsningarna på sällsynta sjukdomar gör nu EU-kommissionen omfattande satsningar på individanpassad medicin (personalised medicine). Individanpassad hälso- och sjukvård anses ha stora möjligheter att förbättra individens hälsa genom prevention och mer effektiva behandlingar. Kommissionen har därför tagit initiativet att, med bland annat forskningskonsortiet IRDiRC (se nedan) som förebild, starta konsortiet IC PerMed för att påskynda utvecklingen. Det kommissionen vill uppnå med konsortiet är att:

- Etablera Europa som en global ledare inom individanpassad hälso- och sjukvård.
- Stärka forskning kopplad till individanpassad hälso- och sjukvård genom ökad koordinering.
- Ta fram underlag som demonstrerar värdet av en mer individanpassad hälso- och sjukvård. Tillgängliggöra individanpassad medicin för medborgarna.

Ytterligare ett initiativ av EU-kommissionen för att främja individanpassad medicinering och stärka Europas konkurrenskraft är Innovative Medicine Initiative (IMI). Projektet syftar till att ta bort hinder för forskning och utveckling av nya läkemedel och är världens största offentlig-privata samverkansprojekt med en budget på 3276 miljarder euro för åren 2009–2024. Inom ramen för IMI genomförs en rad delprojekt av betydelse för utvecklingen inom sällsynta sjukdomar. Några exempel är:

- *Patient Preferences in benefit risk assessments during the drug life cycle* (Prefer). Projektet syftar till att undersöka när och hur patientens preferenser kring fördelar och risker med läkemedel ska vägas in i beslut. Målet är att ta fram rekommendationer för hur patienter bör engageras under utveckling, godkännande, efter godkännande av nya behandlingar.
- *Incorporating real-life clinical data into drug development* (GETREAL). Projektet syftar till att utveckla nya metoder för att använda data från den ”verkliga” kliniska miljön i utvecklingen av nya behandlingar.
- *European Patients' Academy on Therapeutic Innovation* (EUPATI). Projektet är initierat av patienter och syftar till att utveckla en akademi för patienter som vill kunna delta mer aktivt och effektivt i utvecklingen av nya behandlingar. Danmark är enda nordiska land som deltar i projektet.

⁴³ Gatta et al, “Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe”, *European Journal of Cancer* 2011 Nov;47(17):2493-51

- *Electronic Health Records Systems for Clinical Research (EHR4CR)*. Projektet är en tjänsteplattform för att tillgängliggöra data från elektroniska patientjournaler för forskning på ett sätt som är förenligt med rådande dataskyddslagar och patienträttigheter.

3.2 Mot en täckande och gemensam klassificering

En stor utmaning i arbetet med att bygga upp Orphanet och andra databaser är klassificeringen av sällsynta sjukdomar. Idag används International Classification of Diseases (ICD) globalt för att göra denna klassificering. I den senaste versionen ICD10 saknas dock många sällsynta sjukdomar och det förekommer även att sjukdomar är felklassificerade.

Det kanske främsta problemet med detta är att sjuklighet och dödlighet kopplat till sällsynta sjukdomar inte syns i statistiken. Därför har detta blivit en prioriterad fråga för kommissionen och man stöttar uppdateringen av ICD11 som presenteras under 2017 där 5 000 sällsynta sjukdomar kommer att finnas med. Trots dessa ansträngningar kommer klassificeringen av sällsynta sjukdomar vara en utmaning även i framtiden

Orphanet är helt integrerat med ICD10 (och en betaversion av ICD11) samt andra nomenklaturer. Orphanet har även sina egna koder och kommissionens expertgrupp rekommenderar att länder använder dessa koder om det inte finns i ICD. Man testar nu detta arbetssätt i Frankrike och Tyskland och tanken är att överföra Orphanets koder till ICD11. Ett viktigt projekt för att få detta att hända är kommissionens treåriga ”Joint Action” projektet RD-Action.

Ytterligare ett initiativ som är av betydelse är International Consortium for Human Phenotype Terminologies (ICHPT) som lanserades 2012. I detta konsortium samlar man centrala benämningar för fenotypiska anomalier som man stött på inom sällsynta sjukdomar. Dessa data kommer förhoppningsvis komma med i ICD11 och främja interoperabiliteten mellan olika databaser.

3.3 Register för sällsynta diagnoser I EU

Patientregister anses av EU vara en central del i de nationella strategierna för sällsynta diagnoser. Inte minst anses register viktiga för forskning, epidemiologi samt folkhälsa. Kommissionen pekar på att register möjliggör kunskapsbyggande kring sällsynta diagnoser, effekter och utveckling av behandlingar samt för planeringen av sjukvårdstjänster. I november 2016 fanns det 733 patientregister för sällsynta diagnoser i Europa, registrerade i Orphanet.

På nationell nivå överväger en rad europeiska länder att inom ramen för sina nationella strategier starta nationella register. Även på EU-nivå arbetar expertgruppen för sällsynta sjukdomar sedan 2011 med att etablera plattformen EPIRARE (European Platform for Rare Disease Registries).⁴⁴ Vidare bildades 2012 organisationen RD-Connect som med finansiering för sex år fick det liknande uppdraget att integrera databaser, register, biobanker och klinisk bioinformatik relaterad till sällsynta diagnoser.

⁴⁴ <http://www.epirare.eu/>

3.3.1 EMA Patient Registry Initiative

European Medicines Agency (EMA) initierade i september 2015 ett Patient Registry Initiative som syftar till att öka samverkan mellan registerhållare och företag som vill använda registerdata i olika skeden av produkters livscykel. Syftet är att kartlägga existerande register och komma med förslag på riktlinjer för register så att de kan användas för utveckling och uppföljning av produkter. Vidare ska projektet utveckla en metodologi som ska stödja företag som utvecklar produkter som inte omfattas av existerande register. Framförallt handlar ta fram en guide som kan ge stöd kring vilka variabler och protokoll som ska användas för att säkerställa att registret har en vidare användning. Som redan nämnts ålägger EMA idag företag att upprätta produktspecifika register i och med marknadsgodkännande.

3.3.2 Ny dataskyddslag kan ändra förutsättningarna

Forskningen kring sällsynta diagnoser är beroende av internationella forskarsamarbeten och att prover kan delas över landsgränserna. Den 4 Maj 2016 presenterades en ny dataskyddslag i EU som träder i kraft den 25 maj 2018. Lagen syftar bland annat till att ge en god grund för säkert användande av data i forskning. En viktig del i lagen är att den möjliggör så kallat brett samtycke för forskning vilket innebär att forskare inte behöver ha en personssamtycke för varje specifik analys.

Regeringen har nyligen tillsatt en utredare för att analysera vilken reglering av personuppgiftsbehandling för forskningsändamål som är möjlig och kan behövas utöver den övergripande reglering som den mer övergripande Dataskyddsutredningen kommer att föreslå. Man vet dock inte säkert hur lagen kommer att påverka möjligheterna att dela data mellan länder då mycket tros komma att visa sig i tolkningar och praxis efter att den börjat gälla.

3.4 European Reference Networks

En EU-satsning fått stor betydelse för patienter med sällsynta sjukdomar är EU:s patientrörlighetsdirektiv från 2011 som innebär att patienter kan få betald vård i ett annat land. När direktivet kom var det primärt inriktat mot högspecialiserad vård men de naturliga samverkansstrukturerna inom sällsynta sjukdomar gjorde att det tillämpades där. I direktivet finns även särskilda skrivningar om att patienter med sällsynta diagnoser ska kunna få rätt till betald vård i ett annat land, även om den vården inte betalas av patientens hemland.

Som en del i direktivet skapades även det redan nämnda ERN (European Reference Network for Rare Diseases). Dessa nätverk samlar europeisk medicinsk expertis för att hantera komplexa och ovanliga medicinska tillstånd som kräver en koncentration av kunskap och resurser. På så sätt ska nätverket erbjuda en vård som inte skulle vara möjlig för länderna att leverera på egen hand. Vidare kommer nätverken att initiera och driva forsknings- och utvecklingsprojekt inom området, som har förstärkta möjligheter att erhålla EU-finansiering.

Det som krävs för att bilda en ERN är att ansökan har minst 10 centra 8 medlemsländer, att det finns en koordinator, att det finns ett nationellt stöd av ansökan (ges av Socialstyrelsen i Sverige). Fokus för många ERN är på sällsynta sjukdomar, men det går även att bilda ERN med fokus på bredare områden.

Det finns en uttalad förhoppning om att ERN även ska bidra till ökad samverkan mellan akademien, industrin och vårdsektorn vilket bland annat ska omfatta utveckling av modeller

för translationella forskning, läkemedelsutveckling, utveckling av högteknologisk genetisk diagnostik samt funktionella studier. Utöver bättre vård och forskning kan ERN alltså innebära fler och tätare samarbeten för Sverige och stärka Sveriges anseende internationellt.

För att få ett starkt patientengagemang i ERN har den Europeiska patientföreningen EURODIS utvecklat patientrepresentantgrupper för varje ERN som ska föra patientens talan i utvecklingen av nätverken.

I flera av de intervjuer som Tillväxtanalys genomfört med både kliniker, forskare och företagsrepresentanter lyfts ERN fram som en ”game changer” för diagnostik och behandling inom sällsynta sjukdomar.

3.5 International Rare Diseases Research Consortium

En av EU:s främsta satsningar på innovation inom sällsynta sjukdomar är International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) som initierades 2011. IRDiRC består av 42 olika medlemmar från 17 (plus EU-organ) från olika länder och det kostar 10 miljoner dollar att bli medlem i konsortiet. Sverige är idag inte medlem. Inom ramen för konsortiet samarbetar forskare och forskningsfinansierare från hela världen för att nå målsättningen att ha tagit fram 200 nya behandlingar för sällsynta sjukdomar år 2020. Vidare ska man år 2020 även ha skapat förutsättningar för att diagnostisera majoriteten av sällsynta sjukdomar.⁴⁵ Dessa målsättningar kommer i stor utsträckning vara uppfyllda under 2017 och nya målsättningar håller på att formuleras.

För att nå detta mål fokuserar konsortiet på att:

- Etablera och skapa tillgänglighet till harmoniserad data
- Utföra molekylär och klinisk karaktärisering av sällsynta sjukdomar
- Stärka translationell, preklinisk samt klinisk forskning.
- Effektivisera de etiska och regulatoriska processerna.

Inom konsortiet finns det tre vetenskapliga kommittéer som fokuserar på diagnostik, terapi och interdisciplinär samverkan. Dessa kommittéer utformar forskningsprioriteringar, följer upp framsteg uppmanar till delning av kunskap och ”best practice”, slår fast standards och föreslår färdplaner för konsortiet. Kommittéerna ger även uppdrag till ”task forces”. Konsortiet har även en nära samverkan med konsortiet Global Alliance for Genomics and Health (GAGH)⁴⁶ och man samarbetar inom flera uppdrag. GAGH initierades 2013 av amerikanska och kanadensiska forskare och har som mål att ta tillvara på den globala potentialen i genomdata. Varje år ger IRDiRC ut en övergripande rapport över situationen för forskningsanslag och initiativ inom sällsynta diagnoser.

Sverige har idag inte något engagemang i GAGH. I flera samtal som Tillväxtanalys haft med olika aktörer tycker man det är synd att Sverige inte är med, framförallt för att vi skulle kunna bidra och få ta del av utvecklingen men även för att det skickar otydliga signaler kring Sveriges ambition inom området. Det lyfts fram att Sverige inte behöver gå med själva utan att man kan göra det tillsammans med andra nordiska länder eller inom ramen för Nordforsk.

⁴⁵ <http://www.irdirc.org/>

⁴⁶ <http://genomicsandhealth.org/>

3.6 Adaptivt godkännande och kliniska prövningar på små populationer

Som redan nämnts finns det uppenbara utmaningar med kliniska prövningar inom sällsynta diagnoser. Den kanske främsta utmaningen är att patientpopulationen är liten vilket ofta gör det svårt och kostsamt att rekrytera patienter. Det faktum att man ofta inte känner till sjukdomarnas naturliga historia är även det en utmaning. Det är även större sannolikhet att prövningar av läkemedel för sällsynta sjukdomar är i fas I eller fas II (72,5% i jämförelse med 38,5% för ej sällsynta sjukdomar).⁴⁷

För att möjliggöra snabbt införande av särsläkemedel planerar EMA att införa så kallat adaptivt godkännande som innebär ett stegvis godkännande där data samlas in kontinuerligt samtidigt som risker och samhällsekonomiskt värde bedöms. Godkännande processen använder existerande lagar och mellan 2014–16 genomförde EMA ett pilotprojekt. Några av lärdomarna från pilot projektet var att:⁴⁸

- Patienterna behöver bli mer aktiva i valet av läkemedel som ska få adaptivt godkännande. Deras synpunkter behövs på en rad aspekter så som genomförbarhet, etiska avvägningar samt deltagande. Kliniker måste även engageras för att integrera register i den kliniska vardagen.
- Det behövs mer arbete för att utveckla metoder för att samla verklighetsdata för att kunna bedöma både verkan och effektivitet.
- HTA-myndigheter behöver engageras tidigt i processen för att så tidigt som möjligt börja utvärdera kostnadseffektiviteten i nya läkemedel.

EU-kommissionen sponsrar nu tre pilotprojekt (ASTERIX, IDeAl och InSPiRe) för att ytterligare lyfta kunskapen om kliniska prövningar på små populationer. IRDiRC:s vetenskapliga sekretariat har tagit fram ett dokument som mer noggrant går igenom utvecklingen vad gäller kliniska prövningar på små populationer.⁴⁹

3.7 Sällsynta diagnoser i FP7 och Horizon 2020

Under åren 2007-2013 satsade EU genom det sjunde ramprogrammet 620 miljoner euro på 120 forsknings- och innovationsprojekt inom sällsynta sjukdomar. Projekten genomfördes inom i princip alla sjukdomsområden och projekten genomfördes i de flesta fall av internationella multidisciplinära team med deltagande från universitet, forskningsorganisationer och läkemedelsföretag. En genomgång av projekten visar att Sverige totalt sett var relativt framgångsrika med att ta hem projekt och anslag i jämförelse med våra nordiska grannländer (tabell 1). Totalt sett tog Sverige hem mer än dubbelt så mycket kapital än Danmark. En intressant observation är dock att Danmark tog hem mer pengar än Sverige inom cancer, ett område som det satsas mycket på i Sverige.

⁴⁷ Bell, S.A. och Smith, C.T., 2014. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. Orphanet journal of rare diseases, 9(1), p.1.

⁴⁸ Final report on the adaptive pathways pilot, EMA/276376/2016, 28 July 2016, European Medicines Agency

⁴⁹ Preparatory Document for Joint Workshop on Small Population Clinical Trials - Challenges in the Field of Rare Diseases, IRDiRC Scientific Secretariat, 12 January 2016

Tabell 1 Antal projekt (belopp angett i miljoner euro inom parentes) som de nordiska länderna tog del av inom ramen för FP7-program inriktade mot sällsynta sjukdomar åren 2007–13

	Sverige	Danmark	Finland	Norge
Cancer	2 (17,8)	4(20,9)	1(5,9)	1(5,9)
Kardiovaskulär-, lung- samt blodsjukdom	3(14,4)	4(17,1)	2(11,8)	1(5,9)
Dermatologi, ögonsjukdomar, urologi samt njursjukdomar	4(16,7)	1(3)	1(11,9)	1(5,9)
Immunologi	4(15,6)	1(5,9)	0	1(2,9)
Metabola sjukdomar samt endokrinologi	5(29,4)	2(11,9)	0	1(5,9)
Neurologi, mental hälsa, neuromuskulärsjukdom samt sjukdomar i rörelseapparaten	6(49,6)	4(32,7)	1(3)	2(8,9)
Systembiologi, Molekylärgenetik, databaser, klinisk farmakologi, support och koordinering	7 (23,3)	1(3)	3 (15,3)	0
Total:	31(166,8)	17(82,6)	8(47,9)	7(53,4)

Källa: *Rare diseases – How Europe is meeting the challenge, EU-kommissionen, 2013*

Svenska företag har dragit nytta av FP7 utlysningar inom sällsynta sjukdomar. Ett exempel är företaget SOBI som deltagit i projektet Developakure där en rad företag, universitet och kliniker från olika länder samverkar för att studera effekt och risker med SOBI:s läkemedel nitisinone. Förhoppningen är att få ett marknadsgodkännande för behandling av patienter med sjukdomen Alkaptonuria (AKU). Ett av projektets uttalade mål är att bidra till IRDiRC:s målsättning att fostra internationella samarbeten kring sällsynta sjukdomar och identifiera 200 nya behandlingar för sällsynta sjukdomar till år 2020.

EU kommer även fortsättningsvis att ha ett starkt engagemang för forskning inom sällsynta sjukdomar genom programmet Horizon 2020, som pågår under perioden 2014–2020. Tre projekt, som är ett resultat av arbetsprogrammet för 2014–15, kommer att fortlöpa. Dessa program är SC0806, RETHRIM samt ERA-NET projektet E-RARE-3. Vidare har projekt valts ut för finansiering inom utlysningen New Therapies for Rare Diseases inom en rad sjukdomsområden. I arbetsprogrammet för 2016–17 finns det två utlysningar som fokuserar på sällsynta sjukdomar: SC1-PM-03–2017 Diagnostic characterisation of rare diseases samt SC1-PM-08–2017 New therapies for rare diseases.

3.8 Nationella strategier för sällsynta sjukdomar – exemplet Frankrike

Även om flera EU-länder initierat arbetet med nationella strategier eller planer så finns det stora skillnader i utformning och grad av implementering. I flera länder befinner man sig fortfarande i en fas där man samlar intressenter för att bestämma var insatserna måste göras. Det som många länder adresserar, eller avser adressera, är behovet av att koordinera expertisen nationellt och internationellt, relevant klassificering i hälso- och sjukvårdens informationssystem, nationell registrering av patienter med sällsynta diagnoser samt tillgång till information om sällsynta diagnoser genom Orphanet. Likheterna i de nationella planerna beror till stor del på att länderna utgått från EU:s rekommendationer.

Det är dock få länder i EU som har särskild forsknings- och innovationsfinansiering för sällsynta diagnoser. De specifika utlysningar som görs kommer ofta från välgörenhets-

organisationer eller patientorganisationer.⁵⁰ Istället finansieras forsknings- och innovationsprojekt i stor utsträckning via mer generella utlysningar. Samtidigt finns det undantag. I Frankrike finansierades grundforskning på sällsynta diagnoser med 113 miljoner euro åren 2005–11 och i landets uppdaterade plan har man ett särskilt kapitel inriktat på forskning.

Flera personer som Tillväxtanalys pratat med menar att just Frankrike är det land i Europa som kommit längst med sin nationella plan.

Frankrike var 2004 först i EU med att implementera en nationell plan för sällsynta sjukdomar med allokerade resurser. Planen som sträckte sig över åren 2005–08 omfattade tio målsättningar:

- Öka den epidemiologiska kunskapen om sällsynta sjukdomar
- Uppmärksamma det unika med sällsynta sjukdomar
- Ta fram information om sällsynta sjukdomar för patienter, sjukvårdspersonal och samhället
- Utbilda sjukvårdspersonal att identifiera sällsynta sjukdomar
- Organisera screening och diagnostiska tester
- Förbättra tillgängligheten och kvalitén på sjukvården
- Göra ansträngningar för att främja produkter för sällsynta diagnoser
- Svara upp mot de speciella behov som patienter med sällsynta sjukdomar har och utveckla stöd för patientorganisationer
- Främja forskning och innovation inom sällsynta sjukdomar, framförallt behandlingar
- Utveckla nationella och internationella partnerskap inom sällsynta sjukdomar

Den andra franska planen utvecklades under 2009–10 i samverkan mellan hälsoministeriet och ministeriet för högre utbildning och forskning. För att utvärdera den första planen och ta fram underlag till den andra planen använde man sju arbetsgrupper som omfattade 184 personer. Bland deltagarna i arbetsgrupperna återfanns bland annat kliniker, forskare, experter på sällsynta sjukdomar och företrädare för patientorganisationer. Den andra planen hade en budget på 180 miljoner euro och sträckte sig över åren 2011–14. De tio målsättningarna hade i den andra planen kondenserats till:

- Förbättra kvalitén av vården för patienter med sällsynta sjukdomar
- Utveckla forskningen kring sällsynta sjukdomar
- Förstärk europeiska och internationella samarbeten inom sällsynta sjukdomar

För att lyckas med detta har landet satsat på att utrusta universitetslaboratorium med den senaste tekniken inom gensekvensering för kliniskt bruk och man arbetar strategiskt för att skapa en rad expertcentra som kan integreras med de europeiska referensnätverken. Dessa centra koordinerar diagnostisering, ger vård, tillhandahåller information och utbildning, tar fram protokoll för diagnostisering och samlar in data. Det har även startats

⁵⁰ Rodwell C., Aymé S., eds., “2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe”, July 2014.

en stiftelse för forskning inom sällsynta sjukdomar och ett nationellt register. Sammanlagt omfattar den andra planen 15 mätetal och 47 specifika handlingar.

Det nationella registret (Banque nationale de données maladies rares) spelar en viktig roll för att kartlägga patienters behov och vilken vård de får samt att möjliggöra rekrytering av kliniska och epidemiologiska studier och kliniska prövningar. Registret är uppbyggt kring ett antal standard variabler och alla regionala centra jobbar mot registret. Det kan nämnas att Orphanet startades i Frankrike 1997 som ett samarbete mellan ministeriet för hälsa och institutet för hälso- och medicinsk forskning (INSERM). Vidare har man strukturerat om de regionala centrena i omkring tjugo "kliniska nätverk" kring diagnoser som liknar varandra. Man har även etablerat en arbetsgrupp som kontinuerligt följer upp utvecklingen av dessa nätverk. Dessa nätverk ska kopplas upp mot de europeiska referensnätverken. Det görs även insatser för att kunna subventionera nya sällsynta läkemedel, nödvändiga för patienten, utanför läkemedlets marknadsgodkännande.

En annan del av strategin är att Frankrike satsar kraftfullt på gensekvensering. Strategin France Médecine Genomique utgör en tioårig plan från år 2015, med en finansiering om 670 miljoner euro fram till år 2020. Strategin omfattar ett nätverk av centra och ska sekvenseras 235 000 genom per år varav 60 000 ska vara personer med sällsynta diagnoser. I och med denna satsning vill man att genomsekvensering ska bli del av rutinvården för personer med sällsynta diagnoser.

4 USA: Pionjärsland som står inför förändring

USA har sedan början av 80-talet varit ett pionjärsland inom sällsynta sjukdomar och utveckling av sär läkemedel mycket tack vare lagstiftningarna *Orphan Drug Act* (ODA) och *Bayh-Dole Act*. Den senare gav mottagare av statliga forskningsmedel tillåtelse att kommersialisera sina resultat och möjliggjorde en rad framgångsrika avknoppningar från amerikanska universitet. USA hade även en ledande roll i flaggskeppsprojektet Human Genome Project där mänskliga genomet för första gången kartlades. Detta projekt har varit av stor betydelse för att förstå orsaken till många sällsynta sjukdomar. Samtidigt står USA troligtvis inför politiska förändringar och det är ännu oklart hur detta kommer att påverka utsikterna för sällsynta sjukdomar.

4.1 Orphan Drug Act

USA var 1983 först i världen med en särskild lagstiftning för sär läkemedel.⁵¹ Lagen kom till efter flera år av påtryckningar från patientorganisationer och det primära syftet med lagstiftningen var att göra framställningen av sär läkemedel ekonomiskt försvarbart för läkemedelsindustrin. I och med ODA kom sällsynta sjukdomar att definieras som sjukdomar som påverkar färre än 200 000 medborgare (cirka 7 per 100 000). USA har alltså en högre prevalensgrad än EU vilket innebär att vissa diagnoser kan klassas som sällsynta i USA men inte i EU. Totalt sett uppskattas det att 25 miljoner amerikaner har en sällsynt diagnos. ODA omfattar flera olika delar men det övergripande syftet är att reducera utvecklingskostnader och öka intäkterna från produkter som riktar sig mot sällsynta diagnoser.

ODA möjliggör för företag att få råd från det amerikanska läkemedelsverket (FDA) gällande prövningar (både kliniska och ej kliniska) för att komma framåt i godkännandeprocessen. FDA har även möjlighet att prioritera godkännande av produkter för sällsynta sjukdomar framför andra produkter. Det finns även särskilda bidrag för att täcka kostnader för kliniska prövningar av nya produkter. Myndigheterna avstår även i många fall för att ta ut avgifter från företag som har en omsättning under 50 miljoner dollar och företag kan få en 50 procentig skattereduktion på utgifter för forskning och utveckling. Det kanske mest kontroversiella i lagen är den sjuåriga marknadsexklusivitet som innebär monopol för en specifik indikation. Sedan ODA trädde i kraft har antalet läkemedel som fått sär läkemedelsstatus ökat kraftigt i landet.

4.1.1 Kritik mot ODA

På senare tid har det dock förts fram kritik att ODA används på ett sätt som det inte var tänkt när den introducerades. En del i kritiken är att läkemedel som redan finns tillgängliga på marknaden får sär läkemedelsstatus för en viss indikation. Detta innebär att företagen får ta del av de offentliga incitamentprogrammen och marknadsexklusivitet. Att ha marknadsexklusivitet innebär att FDA inte kan godkänna nya läkemedel för den specifika indikationen under sju år vilket kan ses som ett hinder för innovation.⁵² En annan del av utvecklingen är att allt fler läkemedel som använder biomarkörer för att definiera patientpopulationen får sär läkemedelsstatus i USA. Argumenten som förs fram är att dessa

⁵¹ <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCA/OrphanDrugAct/>

⁵² <http://khn.org/news/sky-high-prices-for-orphan-drugs-slam-american-families-and-insurers/>

läkemedel går förhållandevis snabbt att utveckla och är relativt dyra samtidigt som de ofta används för andra diagnoser.⁵³ Kritikerna menar att lagen behöver ändras för att fokusera på det verkligt sällsynta sjukdomarna.

4.2 Innovativa myndigheter har främjat utvecklingen

Sedan ODA trädde i kraft har USA gjort en rad satsningar för att ytterligare stärka utvecklingen inom sällsynta sjukdomar. År 1993 introducerade National Institute of Health (NIH) ett Office of Rare Disease Research (ORDR). Kontoret fick i uppgift att stärka koordineringen av forskning på behandlingar av sällsynta sjukdomar. År 2002 röstade kongressen igenom en Rare Diseases Act som bland annat medförde att ORDR och dess ansvarsområden kom att regleras av lagen.

År 2006 initierade NIH Rare Diseases Clinical Research Network med en finansiering på 55 miljoner dollar över fem år. Detta nätverk bestod av ett antal Rare Diseases Clinical Research Centers samt Data and Technology Coordinating Centers. Denna satsning har främjat samverkan och datadelning mellan amerikanska forskare och patientföreningar och har bidragit till att utveckla diagnostik och behandlingar. Sedan centren initierades har nästan 29 000 patienter deltagit i kliniska studier och i oktober 2014 omfattade nätverket 2600 personer från NIH, universitet samt patientföreningar. År 2014 gjordes även en omfattande satsning på 29 miljoner dollar för att expandera centren ytterligare. Denna satsning leds av National Center for Advancing Translational Science (NCATS). The Undiagnosed Diseases Program etablerades av NIH 2008 för att genom ökad samverkan mellan experter hjälpa patienter med sjukdomar som är mycket svåra att diagnostisera.

2002 skapades även Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) som syftar till att förse patienter, familjemedlemmar, forskare och sjukvårdspersonal med information om sällsynta sjukdomar. Denna webbaserade databas innehåller uppdaterad information, på både spanska och engelska, om bland annat diagnoser, pågående forskning och behandlingar. GARD drivs idag av NCATS tillsammans med National Human Genome Research Institute (NHGRI).

Ytterligare en satsning är programmet Global Rare Diseases Patient Registry Data Repository (GRDR) syftar till att stärka forskningen inom sällsynta sjukdomar. Målsättningen är att utveckla ett webbaserat verktyg där man kan lagra och integrera patientdata från många olika källor, som exempelvis patientregister, elektroniska journaler, forskningsdatabaser och biobanker, på ett och samma ställe. Förhoppningen är att detta arbetssätt ska bidra till ökad kunskap om sällsynta sjukdomar och leda till utvecklingen av nya behandlingar. NCATS har tilldelat Harvard Medical School ett anslag för att vidareutveckla GRDR. Utvecklingsarbetet kommer till stor del bygga på NIH initiativ Big Data to Knowledge.

Även det amerikanska läkemedelsverket US Food and Drug Administration (FDA) har spelat en central roll i att skapa förutsättningar för utveckling av särsläkemedel. I och med att ODA trädde i kraft bildade FDA ett Office of Orphan Products Development (OOPD), främst för att hantera regulatoriska frågor relaterade till särsläkemedel. Programmet har bidragit till utveckling och marknadsföring av nästan 600 läkemedel och biologiska produkter för sällsynta sjukdomar sedan 1983. Ett viktigt initiativ har varit den så kallade Accelerated Approval Pathway som kan användas för att snabbt få nya behandlingar till

⁵³ Kesselheim et al. 2017. Biomarker-defined subsets of common diseases: policy and economic implications of Orphan Drug Act coverage. *PLoS medicine*, 14(1)

patienter med stort ofta livsavgörande behov. En av de främsta utmaningarna med detta snabbspår har varit att förklarar riskerna för patienten och få deras samtycke.

OOPD kom även att initiera Orphan Drug Grant Program. Programmet delar årligen ut 14 miljoner dollar till forskning på sällsynta läkemedel och har kontinuerligt 60–85 projekt pågående. Programmet uppskattas ha bidragit till att fler än 55 produkter nått marknaden genom åren. Under OOPD sorteras även Humanitarian Use Device (HUD), vilket är ett program som erbjuder en alternativ väg för medicinsk apparatur riktad mot sjukdomar som drabbar färre än 4000 individer i USA varje år.⁵⁴

Tre andra anslag av betydelse för utvecklingen av sällsynta sjukdomar är Orphan Products Clinical Trials Grants Program som ger bidrag till kliniska studier på innovativa produkter riktade mot sällsynta sjukdomar, Natural History Grants Program som finansierar studier som syftar till att förstå sjukdomars naturliga historia samt Pediatric Device Consortia (PDC) Grant Program som finansierar icke vinstdrivande konsortier som utvecklar medicintekniska produkter inom pediatriken.

År 2007 introducerade FDA ett samarbete med EU för att minska företagets administrering i samband med att företag sökte sällsynta läkemedelsstatus och även uppmanar företag att söka för båda marknaderna parallellt. En central del i detta samarbete har varit att harmonisera utvärderingskriterier.

Precision Medicine Initiative

President Obama annonserade i sitt 2015 års ”State of the Union”-tal att administrationen initierar ett specifikt program för precisionsmedicin – the Precision Medicine Initiative (PMI).⁵⁵ Satsningen ämnar bana väg för en ny individualiserad och patientdriven hälso- och sjukvård. PMI har bland annat som ambition att föra samman minst en miljon amerikaner i en forskningskohort. Vidare ska initiativet bidra till ökad interoperabilitet, högre anslag till genomikforskning, moderniserade regelverk samt främjande av samarbeten mellan privata och offentliga aktörer.

21st Century Cures Act

Den 7 December 2016 röstade senaten för den nya lagen 21st Century Cures Act. Amerikanska patientföreningar för sällsynta sjukdomar menar att lagen kommer att skapa dramatiskt bättre förutsättningar för medicinsk forskning och innovation de kommande åren, vilket kommer att komma patienter med sällsynta sjukdomar till nytta.⁵⁶ Utöver att stärka forskningsfinansieringen så ger lagen även FDA ett uppdrag att se över och effektivisera sina godkännande processer med förhoppningen att innovativa mediciner snabbare ska nå patienten.

Mer specifikt tydliggör lagen FDA:s förhållningssätt till läkemedel för sällsynta sjukdomar med genetiska mål vilket innebär att sponsorer kommer att tillåtas använda data för en viss teknik som använts i tidigare ansökningar från samma sponsor. Vidare återinförs så kallade prioriteringsvouchers för pediatrika läkemedel för sällsynta sjukdomar vilket innebär att dessa läkemedel prioriteras i granskningsprocessen. Slutligen kommer FDA med den nya

⁵⁴ <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/DesignatingHumanitarianUseDevicesHUDS/default.htm>

⁵⁵ <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>

⁵⁶ <http://everylifefoundation.org/rare-disease-advocates-join-president-obama-biden-signing-21st-century-cures-act/>

lagen behöva utvärdera användningen av ”real world evidence” då myndigheten granskar redan godkända läkemedel för nya indikationer. I och med valet av Donald Trump är det dock osäkert om dessa lagar och satsningar kommer att rivas upp (se sista stycket).

4.3 Utveckling driven av patientrörelse

Patientorganisationen National Organization for Rare Diseases (NORD) är drivande i USA för att föra samman patienter och patientorganisationer för att bedriva opinionsbildning och förbättra förutsättningarna för personer med sällsynta diagnoser. Organisationen bildades av patienter och familjemedlemmar som upplevde att de gjordes för lite statliga insatser för att få fram nya behandlingar. NORD var instrumentell i att få tillstånd ODA och har idag över 250 medlemmar.

Organisationen har rört sig mot att även finansiera forskning och samlar sedan 1989 in pengar till forskning på sällsynta diagnoser. Pengarna kommer framförallt från donationer. Donatorerna kan skänka pengar till en generell forskningspott eller en specifik diagnos. Det krävs minst 35 000 dollar för att NORD ska sätta upp en utlysning. Vidare har NORD både en medicinsk kommitté och en företagskommitté. Inom företagskommittén har man både produktföretag, forskningsföretag samt sjukvårdleverantörer. Svensk SOBI är en av medlemmarna i företagskommittén.

NORD var en stark förespråkare för införandet av Affordable Care Act (ACA) eftersom den lagen adresserar flera centrala problem för patienter med sällsynta diagnoser som att kunna teckna försäkringar samt avvecklingen av de begränsningar som försäkringsbolag kunnat sätta på utbetalningar. Den tillträdande administrationen har flaggat för att man vill avskaffa hela eller delar av ACA vilket skulle kunna få negativa konsekvenser för många av NORD:s medlemmar.

NORD är även en global aktör genom strategiska samarbeten med bland annat paraplyorganisationer som European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS), Japanese Patient Organisation (JPA), Medscape, Rare Disease Report. Förutom dessa enskilda partnerskap så agerar även NORD röst för USA i kommitté för den globala alliansen Rare Disease International (RDI). RDI har som mål att ena nationella patientorganisationer och ge dessa en enad och större röst på den internationella arenan mot institutioner som FN, ECOSOC och WHO. På så sätt kan medlemsorganisationer i NORD enas på nationell nivå för att sedan gemensamt få inflytande på den internationella agendan och göra allmänheten medvetna om ovanliga sjukdomar som viktig del relaterat beslutsfattande.

4.4 Patientregister och internationella samarbeten

USA har ett stort internationellt engagemang inom sällsynta diagnoser och utveckling av sällsynta läkemedel och gäller både federala myndigheter och privata företag. Ett intressant initiativ är NIH Undiagnosed Diseases Network (UDN) som syfte att föra samman nationell och internationell expertis för att lösa de mest komplexa fallen. Projektet är särskilt intressant från ett svenskt perspektiv då en forskargrupp från Karolinska Institutet är en av få internationella samarbetspartners i projektet.

Nätverket har funnit i några år och det man bland annat diskuterar nu är hur nätverket kan bidra till att länka samman data från olika källor och huruvida nätverket ska bli än mer internationellt? Det man är intresserade av är bland annat matchning av fallstudier, datadelning samt identifiering av variationer kopplade till vissa etniska grupper. Vidare vill man se över möjligheterna för nya bidragsformer för att finansiera forskning och då i synnerhet offentlig-privata samverkansprojekt där man använder UDN-data.

UDN ingår idag även i det relativt nystartade internationella utbytet av information kallat Matchmaker Exchange (MME).⁵⁷ Utbytesprogrammet finansieras av Global Alliance for Genomics & Health (GA4GH)⁵⁸ samt International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)⁵⁹. I programmet ingår flera nätverk från exempelvis Kanada, Australien, UK samt EU-organet RD Connect.

Genetisk data har tidigare levererats genom en ensam centraliserad webbplats, som exempelvis Database of Genotypes and Phenotypes (dbGaP) eller andra stora center som exempelvis International Cancer Genome Consortium (ICGC). Problemet med denna typ av datahantering har visat sig vara att den bygger barriärer då databasens ägare hela tiden måste hantera delning med andra, vilket försvårar processen. MME är ett försök att förena dessa baser med algoritmer så att det enklare ska gå att matcha patienter med liknande genetisk struktur och liknande åkommor. För att lyckas med detta har MME satt upp vissa krav som måste följas för att få koppla sin separata databas till utbytesprogrammet.⁶⁰ År 2010 grundades, som tidigare nämnts, IRDiRC av Europakommissionen och NIH. Sverige är officiellt inte med i IRDiRC eller MME även svenska forskare är med i enskilda projekt.

4.5 Sällsynta sjukdomar med Trump som president

Under tiden som den här rapporten har skrivits har det politiska landskapet i USA förändrats i och med att Donald Trump blivit vald till president. Det är fortfarande mycket som är oklart kring vilken politik den nya presidenten kommer att föra men att döma av vilka ministrar han hitintills utsett så finns det en risk att förutsättningarna för sjukvård och forskning relaterad till sällsynta sjukdomar kommer att ändras drastiskt.

Som Secretary of Health and Human Services har Trump utsett Tom Price som tidigare röstat emot obligatorisk finansiering till NIH, förslag att utveckla FDA:s godkännande process samt förslag att accelerera amerikansk cancerforskning. Det verkar som att Price nu sikar in sig på att stoppa Obamas Cancer Moonshot-program vilket kan få konsekvenser för USA:s forskning inom sällsynt cancer.⁶¹ Trump kommer även att utse vem som ska styra *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) och andra myndigheter som verkar för att förbättra sjukvården för personer med sällsynta sjukdomar.

Vidare vill Trump riva upp *the Affordable Care Act* som möjliggjort för personer med sällsynta sjukdomar att få sin vård subventionerad. Trump förespråkar istället ett så kallade *Health Savings Accounts* vilket möjliggör för medborgare att spara pengar för att täcka utgifter för hälso- och sjukvård. En central fråga är huruvida personer med existerande sjukdom ska få teckna en försäkring. Här har det förts fram förslag att det nya systemet ska använda så kallade högriskpools för dessa medborgare.⁶² I dagsläget är det dock stor osäkerhet kring hur det nya systemet kommer att se ut samt vilka konsekvenser det kommer att få för personer med sällsynta sjukdomar.

⁵⁷ <http://www.matchmakerexchange.org/>

⁵⁸ <http://genomicsandhealth.org/>

⁵⁹ <http://www.irdirc.org/>

⁶⁰ <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.22858/full>

⁶¹ Reardon S. Trump's pick for US health secretary has pushed to cut science spending. *Nature*. 2016. doi:10.1038/nature.2016.21066

⁶² <https://rarediseases.org/nord-addressing-affordable-care-act/>

5 Indien: Domstolsfall påverkar policyutvecklingen

Ansvar för att leverera sjuk- och hälsovård till medborgarna ligger hos delstaterna. Indisk sjukvård är dock underfinansierad och en stor del av kostnaderna hamnar hos patienterna. Centralregeringens uppgifter är policyutveckling samt planering, stöd, utvärdering och koordinering av delstatsregeringarnas hälsomyndigheter och att svara för finansieringen av särskilda nationella program. Traditionellt har resurserna fokuserats på infektionssjukdomar, men med ekonomisk tillväxt och förbättrad levnadsstandard för delar av befolkningen ses en snabb ökning av kroniska sjukdomar, som hjärt- och kärlsjukdomar, diabetes och cancer. Sällsynta sjukdomar har hitintills inte fått särskilt mycket uppmärksamhet eller resurser.⁶³

Enligt beräkningar finns runt 70 miljoner personer med sällsynta sjukdomar i Indien.⁶⁴ Experter förväntar sig att prevalensen kan vara högre i Indien än i många andra länder då giftermål mellan nära släktingar (kusiner) är vanligt förekommande.⁶⁵ Utmaningen för de flesta av de här patienterna är att få tillgång till kvalificerad sjukvård där rätt diagnos kan ställas, därefter att få tillgång till läkemedel och slutligen täcka kostnaden för läkemedlen. Enbart ett fåtal universitetssjukhus i de största städerna har kapacitet att diagnosticera de flesta av de här patienterna och om det rör sig om en behandlingsbar sjukdom är i allmänhet kostnaden för läkemedlen så höga att patienternas familjer inte klarar av att betala för dem.

Det finns patientföreningar runt flera av sjukdomarna, samt två övergripande patientorganisationer som säger sig representera alla patienter, den Indien-baserade *Organization for Rare Diseases India* (ORDI)⁶⁶ och den USA-baserade *Indian Organization for Rare Diseases* (I-ORD)⁶⁷. Dessutom finns *Foundation for Research on Rare Diseases and Disorders* som är en frivilligorganisation som samlar information om sällsynta sjukdomar och publicerar den på sin websida *Rare Diseases India*⁶⁸.

Patientorganisationerna arbetar med att stödja patienter och deras familjer samt att sprida kunskap om sällsynta sjukdomar. De vill säkerställa att patienterna kan få tillgång till kvalificerad diagnos och behandling, särskilt genom att uppmana regeringen att utveckla en policy för sällsynta sjukdomar och sär-läkemedel. Patientorganisationerna arbetar också med internationella kontakter och för att upplysa allmänheten, politiker och tjänstemän om vilka policys som finns i andra länder. De har poängterat att en policy för sär-läkemedel bör inbegripa såväl incitament för att utveckla sär-läkemedel i landet som åtgärder för att göra import av sär-läkemedel billigare (slopade importtullar, skatter mm). Dessutom påpekas att patientregister är viktiga, inte minst för att förstå sjukdomsbördan i landet och kunna genomföra korrekt resursallokering.

⁶³ Agarwal, S., et al. "Orphan Drugs: The Current Global and Indian Scenario", *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, Vol 9, Issue 4, 2016.

⁶⁴ One in 20 Indians hit by rare diseases, *The Hindu*, 28 februari 2014, tillgänglig på:

<http://www.thehindu.com/news/cities/bangalore/one-in-20-indians-hit-by-rare-diseases/article5737271.ece>

⁶⁵ Verma, I. C., "The burden of genetic disorders in India and a framework for community control",

Community Genet. 2002; 5(3):192-6, abstract tillgängligt här: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1496089>

⁶⁶ <http://ordindia.org/>

⁶⁷ <http://i-ord.org/>

⁶⁸ <http://www.rarediseasesindia.org/>

Patientorganisationerna rekommenderar regeringen att skapa en brett sammansatt kommitté för att ta fram en policy för sällsynta sjukdomar och sällsynta läkemedel, med medverkan från alla relevanta myndigheter, samt att även ta in kunskap genom internationella samarbeten.

5.1 Generell nationell policyutveckling om sällsynta sjukdomar och sällsynta läkemedel

För närvarande finns det inte någon särskild policy för sällsynta sjukdomar i Indien. I utkastet till ny nationell hälsopolitik, refereras till vissa (sällsynta) sjukdomar i stycket om icke smittsamma sjukdomar.⁶⁹ Särskilt omnämns, som exempel, fluoros, sicklecellanemi och thalassemi, och det konstateras att sjukdomar av den här typen förorsakar morbiditet och mortalitet som skulle kunna undvikas och för vilka integrerade program för prevention och behandling skulle medföra signifikanta förbättringar (för patienterna).⁷⁰ Det finns dock inte riktlinjer för hur det ska ske. Exempelvis finns idag ingen generell screening av nyfödda för metabola sjukdomar.⁷¹

Indiens sjukvårdssystem är underfinansierat med enbart 1,4 procent av BNP i offentligfinansierad sjukvård och 4,7 procent av BNP när man lägger ihop den offentliga och den privatfinansierade sjukvården, vilket innebär 267 USD (köpkraftsjusterat) per capita.⁷² Ungefär 75 procent av utläggerna på sjukvård står patienterna själva för. Vissa arbetsgivare, bl.a. försvarsmakten, erbjuder stöd för anställda eller deras familjer som drabbas av sällsynta sjukdomar. Andra anställda täcks av försäkringar som arbetsgivaren tecknat, bl.a. den hos *Employees' State Insurance Corporation*, som dock har ett tak och därför i allmänhet inte täcker hela behandlingskostnaden.

För fattiga människor, med så kallad *Below Poverty Line* status, är delstaterna skyldiga att erbjuda gratis vård vid offentliga sjukhus och gratis läkemedel ur den så kallade *Essential Medicines List*. Listan tas fram av en kommitté som har till uppgift att väga patientbehov mot kostnad när läkemedel inkluderas i listan. I allmänhet finns läkemedel mot sällsynta sjukdomar inte med i dessa listor. Dock har vissa patientorganisationer haft större genomslag än andra och lyckats nå framgång, bl.a. har organisationen för thalassemi fått igenom gratis blodtransfusioner och järnbindande ämnen, och organisationen för haemofili fått igenom gratis faktor VIII.

5.1.1 Domstolsfall påverkar policyutvecklingen

I några fall har patienter med sällsynta sjukdomar stämt delstater eftersom de inte fått tillgång till behandling. I maj 2014 dömde en domstol, *Delhi High Court* att myndigheterna i Delhi skulle betala för att en sjuårig pojke med Gauchers sjukdom skulle få (livstids) behandling (enzymersättningsterapi) vid det nationella universitetssjukhuset *AIIMS*.⁷³

⁶⁹ National Health Policy 2015 (Draft) - publicerad i december 2014. Stycke 4.3.7.8. Tillgänglig på MOHFW websida; <http://www.mohfw.nic.in/showfile.php?lid=3014>

⁷⁰ Fluoros är en vanligt förekommande sjukdom medan sicklecellanemi och thalassemi räknas som sällsynta sjukdomar enligt Socialstyrelsens lista <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser>.

⁷¹ S. Kapoor och M. Kabra, "Newborn Screening in India: Current Perspectives", *Indian Pediatrics*, Vol 47, March 17, 2010 eller R. K. Kumar, "Newborn Screening in India: What are the Challenges and Pitfalls?" *Pediatric Oncall Journal*, Vol 11, Oct-Dec 2014

⁷² Världsbanken, 2014

⁷³ Government funding only hope for patients with rare diseases like LSD, *Daily News & Analysis*, 28 juni 2014, tillgänglig på: <http://www.dnaindia.com/health/report-government-funding-only-hope-for-patients-with-rare-diseases-like-lsd-1998336>. Domstolsbeslutet i sin helhet finns här: <https://indiankanoon.org/doc/77985236/>. AIIMS står för All India Institute of Medical Sciences.

Behandlingen beräknades kosta motsvarande 78 000 SEK per månad. Domstolen hänvisade till artikel 21 i konstitutionen ("No person shall be deprived of his life or personal liberty") och påpekade att myndigheterna inte kunde skylla på resursbrist. Vidare uppmanade domaren i utslaget centralregeringen att utveckla en policy som adresserar problemet och tills dess ska pojken och liknande patienter erbjudas behandling på delstatens bekostnad.

Som resultat av domslutet har centralregeringen påbörjat arbetet att utveckla en nationell policy för sällsynta sjukdomar. Det kommer att vara en övergripande policy som berör diagnos och behandling av patienter, men även sÄrläkemedelsstatus för utvecklingsprojekt. Policyarbetet drivs av hälsoministeriet, *Ministry of Health and Family Welfare*, men kommer att genomföras tillsammans med andra berörda ministerier, som *Ministry of Chemicals and Fertilisers (Department of Pharmaceuticals)*, *Ministry of Commerce & Industry*, m.fl. Indien har en stark läkemedelssektor och det är möjligt att centralregeringen vill hitta policyinstrument som engagerar dem att utveckla kostnadseffektiva behandlingar för patienter med sällsynta sjukdomar.

I ett annat fall drog en patientorganisation, *Lysosomal Storage Disorders Society of India*, delstaten Karnataka inför rÄtta och domstolen dömde delstaten att ordna behandling för patienter med Gauchers sjukdom, Pompe, Fabry och fyra typer av mucopolysaccharidos, utan kostnad för patienterna, vid delstatssjukhuset *Indira Gandhi Institute of Child Health*.⁷⁴ Domstolen noterade att delstatsregeringen hade avsatt medel i sin budget för att inrÄtta en särskild avdelning för sällsynta sjukdomar vid sjukhuset, men implementeringen av detta beslut hade uteblivit. Som följd av domstolens utslag har delstatsregeringen öronmärkt 30 miljoner rupies (3,9 miljoner SEK) och behandlingen av tre patienter har påbörjats.

Delstaten har nu initierat utvecklingen av en policy för sällsynta sjukdomar.⁷⁵ Arbetet leds av statssekreteraren i delstatens hälsoministerium (*Health Secretary*) i samarbete med *The Vision Group for BioTech*, en grupp av utvalda ledare från akademi och industri vars uppgift är att stödj delstatsregeringens arbete med att utveckla och implementera nya policies. De har tagit emot policyförslag från patientorganisationen ORDI. Det är Ännu oklart om Karnatakas policy kommer att presenteras före den nationella policyn, eller om delstaten vill avvakta fÄrdigstÄllandet av den nationella policyn innan de faststÄller sin egen.

5.1.2 Barn- och ungdomshÄlsovård

Den indiska centralregeringen håller på att etablera ett nationellt program för barn- och ungdomshÄlsovård, kallat *Rashtriya Bal Swasthya Karyakram (RBSK)* vilket syftar till att förbÄttra överlevnad och livskvalitet. Det är ett systematiskt angreppssätt för tidig identifiering av medfödda fel, sjukdomar, försenad utveckling inklusive handikapp hos barn mellan 0 till 18 År. De yngsta barnen (0–6 År) undersöks vid särskilda lokala hälsocenter, *District Early Intervention Centre (DEIC)*, medan de Äldre barnen undersöks och behandlas i det allmänna offentliga sjukvårdssystemet. Screening sker för ungefÄr 30 hälsotillstÄnd och fullt utbyggt kommer programmet att täcka 270 miljoner barn. Det finns

⁷⁴ Court to hospital – Treat rare disease patients for free, The Times of India (Bangalore), 9 juni 2015, tillgÄnglig hÄr: <http://epaperbeta.timesofindia.com/Article.aspx?eid=31806&articlexml=COURT-TO-HOSPITAL-Treat-rare-disease-patients-for-09062015003055>.

⁷⁵ <http://timesofindia.indiatimes.com/city/bengaluru/Draft-policy-on-rare-diseases-seeks-to-make-diagnosis-treatment-accessible/articleshow/51218775.cms>, <https://decisionresourcesgroup.com/drg-blog/karnataka-seeks-establish-rare-diseases-orphan-drug-policy/>

potential att senare utöka programmet att täcka fler hälsotillstånd, som idag inte är inkluderade.

5.2 Strategier för att främja innovation inom sällsynta sjukdomar

Det finns ingen särskild policy för att stödja innovation inom området sällsynta sjukdomar och sällsynta läkemedel. Inte heller finns det någon lagstiftning som ger regulatoriska fördelar eller finansiella incitament för den som vill utveckla sällsynta läkemedel i Indien. Även inom detta område är patientorganisationerna drivande och uppmanar regeringen att utveckla en policy. Organisationen för exporterande läkemedelsföretag, Pharmexcil, har också engagerat sig och uppmanar regeringen att ta fram lagstiftning och incitament, då de är förhoppningsfulla att med rätt stödstruktur kan Indisk läkemedelsindustri utveckla läkemedel för indiska patienter såväl som för export.

5.3 Register för sällsynta sjukdomar

Tillväxtanalys har tidigare redogjort för Indiens kvalitetsregister som huvudsakligen omfattar stora sjukdomsområden som cancer, stroke, diabetes och kardiovaskulära sjukdomar.⁷⁶ De flesta av registren är inordnade under *National Centre for Disease Informatics and Research (NCDIR)*, en enhet under *Indian Council of Medical Research (ICMR)*, som i sin tur ligger under *Department of Health Research (DHR)*, MoHFW.

När det gäller sällsynta sjukdomar kunde författarna till denna rapport enbart verifiera ett nationellt register, nämligen *Birth Defects Registry of India*.⁷⁷ Registret startades 2001 med målet att 1.) fastställa baslinje av medfödda fel hos nyfödda, 2.) utveckla strategier för att minska medfödda fel. Registret drivs av en stiftelse, *Fetal Care Research Foundation*, som bildades 1993.

En diskussion om kvalitetsregister för sällsynta sjukdomar har startat. Ett utländskt läkemedelsföretag har kontaktat indiska myndigheter och erbjudit sig att donera pengar som startplåt för ett register för sällsynta sjukdomar. I diskussionen finns just nu förslag om två register, ett som ska täcka hemoglobin-sjukdomar och ett som ska täcka övriga genetiska sjukdomar. För att uppnå bäst acceptans föreslås registret ligga under ICMR.

Utländska läkemedelsföretag uppmanar också behandlande läkare i Indien att rapportera in patientdata till sina sjukdomsspecifika globala patientregister.

5.4 Internationella samarbeten gällande kliniska studier

Även om stor resursbrist råder vad gäller diagnosticering och behandling av sällsynta sjukdomar i det indiska sjukvårdssystemet har det funnits medel inom forskningssystemet för att studera denna sjukdomsgrupp.⁷⁸ Den mest framträdande forskaren inom genetiska sjukdomar i Indien är professor I. C. Verma, som numera är chef för *Institute of Medical Genetics & Genomics* vid *Sir Ganga Ram Hospital* i New Delhi. Med över 330 vetenskapliga artiklar publicerade mellan 1963 och 2016 är han ofta anlitad som rådgivare av ministeriet och patientgrupper och har god insyn och förståelse för utmaningarna inom alla perspektiv av sällsynta sjukdomar.

⁷⁶ Tillväxtanalys, 2013, "India's Healthcare System – Overview and Quality Improvements"

⁷⁷ http://www.fcrf.org.in/bdri_abus.asp

⁷⁸ Verma, I. C., "The burden of genetic disorders in India and a framework for community control", *Community Genet.* 2002; 5(3):192-6, abstract tillgängligt här: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14960891>

Som exempel på en pågående satsning kan nämnas att DHR och ICMR nyligen har initierat en nationell arbetsgrupp för att genomföra en multi-centrumstudie vid olika forskningsinstitutioner runt om i Indien. Målet är att etablera ett nätverk dit drabbade familjer kan remitteras för vägledning. Insamlad data ska ligga till grund för förståelsen av de lysosomala inlagringssjukdomarnas (LSD; *lysosomal storage disorders*) påverkan på patienter, familjer och samhälle. Nio olika centrum kommer att genomföra mutationsscreening för ungefär 30 olika LSD.⁷⁹

Några särskilda, riktade initiativ, mot internationalisering av denna forskning har författaren till denna rapport inte sett, men individuella forskare/institutioner har naturligtvis internationella forskningssamarbeten.

Vid senaste *Rare Disease Day* 29 februari 2016, gick *Indian Society for Clinical Research* (ISCR), en organisation för yrkesgrupper engagerade i klinisk forskning, ut med ett budskap om att fler kliniska studier på läkemedel mot sällsynta sjukdomar i Indien är nödvändigt för att säkerställa patienternas tillgång på läkemedel till ett överkomligt pris. Kanske krävs dock en policy som ger incitament att utveckla nya sär-läkemedel i Indien, innan detta kan bli verklighet.

5.5 Indien befinner sig i transformativ fas

Indien är just nu inne i en fas som kan visa sig vara transformativ för synen på sällsynta sjukdomar och sär-läkemedel i landet. Patientorganisationer har länge arbetat för att förbättra patienternas situation, särskilt att säkerställa tillgång till kvalificerad diagnos och behandling. Men, det är först sedan en domstol beordrat centralregeringen att utveckla en policy för sällsynta sjukdomar och sär-läkemedel, som arbetet med en policy börjat. Företrädare för det indiska hälsoministeriet säger att policyn ska vara klar inom sex månader, dvs. vid halvårsskiftet 2017, och att den ska innefatta såväl patient/behandlingsfrågor som regleringar runt sär-läkemedel och följaktligen avser hälsoministeriet att samarbeta med andra berörda ministerier.

Detta bör vara än lämplig tid för svenska aktörer att engagera sig vad gäller exempelvis kvalitetsregister och internationellt samarbete. Sverige och Indien bedriver redan nu samarbete på hälsoområdet under överenskommelsen om hälsovård och folkhälsa (SÖ 2009:6) och det är därför rimligt att ta upp nya samarbetsinitiativ via styrgruppen för detta samarbete.

⁷⁹ <http://www.icmrmetbionetindia.org/task-force-disorders.php>

6 Japan: Omfattande satsningar på sällsynta sjukdomar

Redan år 1972 infördes nationella riktlinjer för sällsynta och svårbehandlade sjukdomar i Japan som en reaktion på den plötsliga ökningen av patienter med SMON (subakut myeloptisk neuropati). Japan var därmed först i världen med särskilda riktlinjer för sällsynta sjukdomar. Dessa riktlinjer syftade till att främja forskning på sällsynta sjukdomar, tillhandahålla sjukvårdsfaciliteter och minska utgifterna för patienterna. Staten pekade initialt ut SMON, Behcets sjukdom, myasthenia gravis, SLE (systemisk lupus erythematosus), sarkoidos, anaplastisk anemi, MS (multipel skleros) och svårbehandlad hepatit som prioriterade sjukdomsområden.

I takt med att forskningen på sällsynta sjukdomar gått framåt har allt fler sjukdomar kommit att klassificeras som sällsynta eller svårbehandlade sjukdomar. I slutet av 2011 var det 780 000 patienter som fick ersättning för sällsynta och svårbehandlade sjukdomar från sjukförsäkringen. Under 2013 reformerades lagstiftningen för att stärka utvecklingen av effektiva behandlingar, introducera ett mer rättvist och stabilt sjukförsäkringssystem samt öka medvetenheten om sällsynta sjukdomar hos befolkningen. 55 miljarder JPY tilldelades då för bland annat forskningsprojekt.

6.1 Ny lagstiftning för sällsynta sjukdomar

Nästa steg i utvecklingen var lagen *Intractable Disease Health Care Act* som infördes 2015 i syfte att etablera ett hållbart välfärdssystem och för närvarande delar staten och kommunerna på kostnaden för de offentliga behandlingsutgifterna. Lagen ingick i en bredare social välfärdsreform bland annat även omfattar befolkningsminskningen, det allmänna pensionssystemet samt långtidsvård. I den nya lagen kallas de sjukdomar vid vilka patienterna kan få ekonomisk ersättning ”klassificerade svårbehandlade sjukdomar” och har gått från att omfatta 56 till 306 sjukdomar.

En arbetskommitté vid *Ministry of Health, Labor and Welfare* (MHLW) bestämmer idag vilka sjukdomar som uppfyller kraven för klassificering. Efter att ha begärt in offentliga synpunkter godkänner kommittén en viss diagnos och det slutgiltiga beslutet tas av MHLW:s hälsovetenskapsråd. I slutet av 2015 fanns det 1 500 000 patienter med klassificerade sjukdomar och storleken på det ekonomiska stödet till dessa patienter uppgår till cirka 182 miljarder JPY.

Den nya lagen anses vara viktig eftersom den inneburit att sällsynta sjukdomar fått en egen budget, vilket inte fanns tidigare. I Japan har tidigare cancer behandlats som ett prioriterat sjukdomsområde, vilket innebär att den omfattas av en egen lag. Det finns en lag om registrering av cancer som bland annat gör det obligatoriskt för läkare att registrera när en patient dör. Det finns förhoppningar att liknande lagar ska införas för patienter med sällsynta diagnoser vilket bland annat skulle vara viktigt för forskningen.

6.2 Lagstiftning för att främja utveckling av sÄrläkemedel

Den japanska lagen om läkemedel, *Pharmaceutical Affairs Law*, infördes 1960⁸⁰ och 1993 uppdaterades den genom att introducera vissa incitament för att främja forskning och

⁸⁰ <http://www.jpma.or.jp/english/>

utveckling på säräkemedel. Enligt lagen kan säräkemedelsstatus tilldelas ett läkemedel som uppfyller följande kriterier:

- Sjukdomen som läkemedlet avser måste vara obotlig
- Det får inte finnas någon alternativ behandling
- Läkemedlet måste vara effektivt och säkert.
- Det måste finnas befintliga objektiva kriterier för diagnos
- Antalet patienter i Japan får inte överstiga 50 000

Säräkemedelsstatus tilldelas då samtliga villkor ovan uppfylls. När de har klassificerats som säräkemedel kan de omfattas av följande incitament:

- Prioriterad konsultation och screening för klinisk prövning. Total screeningtid är 9 månader för säräkemedel i jämförelse med 12 månader i vanliga fall och 13 månader för medicinsk utrustning jämfört med 17 månader i vanliga fall.
- Lägre ansökningsavgift för regulatoriskt godkännande
- Bidrag till test- och forskningsavgift från National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN). Upp till hälften av kostnaderna som uppstår från klassificering till ansökan täcks vid godkännande.
- Skatteförmåner (godkänns av NIBIOHN). 12 % av totalkostnaden för testnings- och forskningsavgiften, undantaget bidragsdelen, är föremål för skatteavdrag.
- Vägledning och råd om forskning och utveckling från NIBIOHN
- 10 års marknadsexklusivitet

6.3 Innovationsfrämjande initiativ inom sällsynta sjukdomar

Japans revitaliseringsstrategi presenterades under 2016 och syftar bland annat till att Japan ska bli ”världens friskaste land med hjälp av den främsta tekniken”. För att uppnå detta innehåller strategin bland annat FoU-satsningar på sällsynta sjukdomar. Nedan beskrivs några av Japans innovationsfrämjande projekt inom sällsynta diagnoser:

6.3.1 Projekt inom Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Japans Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) har upprättat ett särskilt projektteam som jobbar med sällsynta diagnoser. I detta team ingår experter från ett flertal avdelningar och man verkar bland annat för att främja internationellt samarbeten, standardisering, screening samt etablering av regler och riktlinjer. Ett av delprojekten är inriktat mot säräkemedel och projektet har som mål att främja utvecklingen av säräkemedel både i och utanför Japan via samarbeten. Ytterligare några exempel på vad man åstadkommit är:

- Sidan ”Overview of Orphan Drug/Medical Device Designation System” har skapats på MHLW:s webbplats
- Pilotprogram för samarbete kring säräkemedel mellan MHLW/PMDA och Europeiska kommissionen/Europeiska läkemedelsmyndigheten

- Ömsesidigt utbyte av information, baserat på behörighetsregler, sker kring klassificeringssystem för sÄrläkemedel, information om produktklassificering som sÄrläkemedel samt information om granskning av sÄrläkemedelsansökningar.

Sedan 2011 har PMDA erbjudit konsultation för universitet, forskningsinstitutioner och riskkapitalbolag som visar lovande resultat för utveckling av innovativa läkemedel och medicinsk utrustning. De erbjuder råd och vägledning om kvalitet och kliniska och icke-kliniska tester från början av utvecklingsprocessen baserat på deras behov. De ser sÄrläkemedel som ett prioriterat område på grund av de lovande framtidsutsikterna.

6.3.2 Forskningsprojekt kring sÄllsynta diagnoser inom AMED

AMED är Japans kanske främsta innovationsprogram och inom ramen för programmet IRUD⁸¹ (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases) har man satt målet att besegra svårbehandlade och sÄllsynta sjukdomar genom att klarlägga orsakerna samt att utveckla epokgörande diagnoser, behandlingar och förebyggande åtgärder. Vidare ska programmet år 2020 ha bidragit till att få fler än 11 nya indikationer godkända samt ha främjat globalt samarbete för klinisk prövning och delning av data med aktörer i framförallt Europa och USA.

Programmet arbetssätt omfattar bland annat genanalys av odiagnostiserade patienter samt utveckling en nationell databas för informationsdelning. Denna databas kan även användas vid internationellt samarbeten. AMED arrangerar även internationella konferenser kring sÄllsynta sjukdomar⁸² och de erbjuder sig att vara kontaktpunkt för svenska forskare och företag som vill hitta samarbeten i Japan. IRUD:s forskningsgrupper för närvarande på följande projekt:

- Insamling av fall över sektionsgränserna för genetiskt relaterad sjukdom med okänd orsak/förvaring och global analys (IRUD för barn)
- Forskningsprogram om utvecklingen av diagnoser för odiagnostiserade sjukdomar hos vuxna (IRUD för vuxna)

6.4 Hälsodata relaterad till sÄllsynta diagnoser

I Japan fungerade det länge så att när en läkare ställt en sÄllsynt diagnos så fyllde hen i ett särskilt formulär om diagnosen som patienten fick med sig tillsammans med en ansökningsblankett om sjukersättning. Patienten gick sedan med dessa formulär till ett lokalt hälsocenter där ansökan om sjukersättning skickades till guvernören för en viss region för godkännande. Formuläret innehöll information om sjukdomshistoriken och hur patienten diagnostiserats. Ansökningarna om sjukersättning följdes sedan upp av MHLW.

Olika regioner använde dock olika formulär vilket gjorde det svårt att följa upp. Därför introducerades 2001 ett online-baserat registreringsverktyg som följde en viss standard. MHLW kunde då sammanställa anonymiserad data som de sedan 2004 gjort tillgänglig för forskning. MHLW har finansierat databasen som utvecklas av National Institute of Public Health (NIPH)⁸³. Denna nationella databas täcker idag över 90 procent av landets patienter med sÄllsynta sjukdomar. Idag klassificeras sjukdomar enligt ICD10 men man upplever att det är en stor utmaning att få till en korrekt klassificering. Det har nyligen förts fram

⁸¹ <http://www.amed.go.jp/en/program/IRUD/>

⁸² http://www.udninternational.org/documenti/news/133_attachment_406.pdf

⁸³ NIPH fungerar som tankesmedja åt MHLW. De stödjer MHLW via forskning.

önskemål om att standardisera journalsystem för att möjliggöra forskning och i den senaste uppdateringen av registret använder man standarden ISO13606.

MHLW har även lanserat *Japan Intractable Diseases Information Center*⁸⁴ som tillhandahåller uppdaterade diagnostikriktlinjer för sällsynta sjukdomar. Vidare uppmanas forskare som är engagerade i produktutvecklingsprojekt att använda den nationella databasen för att rekrytera patienter med en viss diagnos.

Med den nya *Intractable Disease Health Care Act* utvidgas, som redan nämnts, antalet diagnoser från 56 till 306 och användningen av den uppdaterade databasen förväntas starta under 2017. Ytterligare en nyhet med den nya lagen är att endast läkare som är särskilt utsedda att arbeta med sällsynta och svårbehandlade sjukdomar får ställa diagnos för de klassificerade sjukdomarna. Det är även dessa läkares uppgift att ta fram det intyg som krävs för ansökan om särskilt medicinskt stöd samt registrera patientuppgifter. Detta för att undvika felrapportering.

Lagen om skydd av personuppgifter reviderades i september 2015. MHLW, MEXT⁸⁵ och METI⁸⁶ höll ett möte i april för att gå igenom de aktuella riktlinjerna för medicinsk forskning. Utan dessa riktlinjer måste forskare då de önskar utföra en observationsstudie, skaffa sig informerat samtycke från alla patienter som inkluderas i studien. De kommer att anordnas ett antal *hearings* kommande månaderna och planen är att lämna ett förslag på riktlinjer till sommaren. Lagen kan, beroende på revisionen av riktlinjerna, bli ett hinder för forskning kring sällsynta sjukdomar.

6.5 Internationellt samarbete för kliniska studier

AMED gick samman med IRDiRC (International Rare Disease Research Consortium) 2015 och NIPH undersöker förutsättningarna för ett samarbete kring delning av data med IRDiRC och GA4GH (Global Alliance for Genomics and Health). Framförallt är man intresserade av GA4GH:s projekt Matchmaker Exchange som möjliggör för medlemsorganisationer att söka genuppsättningar i alla övriga organisationers databaser. Den nationella databasen som NIPH utvecklat är utformad för att kunna integreras med Matchmaker Exchange-databasen. NIPH är även mycket intresserade av att dela information med Sverige som rör nationella register. De erbjuder till och med att databasen som de har konstruerat får användas i Sverige utan kostnad. Om Sverige är intresserat kommer de gärna över och presenterar och demonstrerar den nationella databasen. Bland japanska företag som utvecklar särsläkemedel är ett av de hetaste diskussionsämnena internationellt samarbete i samband med kliniska prövningar.

⁸⁴ <http://www.nanbyou.or.jp>

⁸⁵ Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology

⁸⁶ Ministry of Economy, Trade and Industry

7 Kina: Ökat intresse men brist på policy

7.1 Ökat intresse för sällsynta sjukdomar

År 2015 uppskattades att mellan 16 till 17 miljoner individer i Kina lider av sällsynta sjukdomar.⁸⁷ Det exakta antalet är dock okänt. En siffra som citerats vid intervjuer som Tillväxtanalys genomfört i samband med den här studien är 50 miljoner individer.⁸⁸ Kunskap och medvetenhet om sällsynta sjukdomar, bland både allmänhet och inom läkarkåren, är begränsad i Kina och omkring 75 procent av alla patienter får felaktig eller ingen behandling.⁸⁹ Standardiserade riktlinjer för diagnostisering och behandling saknas. Majoriteten av sällsynta sjukdomar diagnosticeras av barnläkare eller läkare som arbetar med genetik, ortopedi och neurologi vid stora sjukhus i städerna.⁹⁰ Bristen på barnsjukhus är ett skäl till att många patienter aldrig diagnosticeras.

Det finns idag ingen definition av sällsynta sjukdomar i det kinesiska regelverket. Kinas läkarsällskap har dock föreslagit att sjukdomar med en prevalens på mindre än en individ per 500 000 eller barnadödlighet på mindre än ett barn per 100 000 ska ses som sällsynta.⁹¹ Eftersom det saknas data på prevalens i Kina kan sjukdomsförekomst inte användas för att bestämma vilka sjukdomar som anses vara sällsynta i Kina. I praktiken refereras ofta till de sjukdomar som ses som sällsynta i andra länder, särskilt i USA.

År 2013 bildade 17 vetenskapsinstitut gemensamt organisationen China Rare Diseases Prevention and Treatment Alliance (CRDPTA). Organisationen samordnas av Akademien för Medicinsk Vetenskap och arbetar med insamling av data, epidemiologiska studier och utveckling av bättre behandlingsmetoder. År 2015 inrättades en expertkommitté med ansvar för sällsynta sjukdomar under Kinas Hälsodepartement (National Health and Family Planning Commission, NHFPC), Kommittén ska verka i tre års tid och bidra till standardisering av diagnostisering och behandling av sällsynta sjukdomar.⁹²

Kinesisk forskning på sällsynta sjukdomar har ökat från en låg nivå på 1900-talet. Mellan år 1999 till år 2007 uppskattas att 366 forskningsprojekt på sällsynta sjukdomar tilldelades offentlig finansiering. Det motsvarade utgifter på cirka 110 miljoner kronor, vilket enbart utgjorde en tiondel av satsningarna på sällsynta sjukdomar i USA under samma tidsperiod.⁹³

Samtidigt sker det nu förändringar och utformningen av lagstiftning för sällsynta sjukdomar pågår. Lagen ska omfatta en definition av sällsynta sjukdomar, regler för sjukförsäkringsersättning, system för datainsamling, förebyggande strategier, riktlinjer för

⁸⁷ Yang, L. et al (2015), "Focusing on rare diseases in China", *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10, 142

⁸⁸ Muntligt meddelande vid intervju med China Organization for Rare Disease, Peking, 2016.10.18

⁸⁹ Zhang, Y. et al (2014), "An Universal Platform for rare disease in China: from omics research to patient care", International Rare Diseases Research Consortium, Shenzhen

⁹⁰ *Global Times*, "How Chinese doctors and experts are battling rare diseases", 2016.03.16

⁹¹ Ma, D. et al (2011), "The prevention and treatment on rare diseases in China: Opportunities and challenges", *Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics*, 6, Pp. 81-82

⁹² NHFPC (2015), "国家卫生计生委办公厅关于成立国家卫生计生委罕见病诊疗与保障专家委员会"

⁹³ Ding, J.X et al (2011), "The accessibility assessment on orphan drugs and legal system research in China and America", *The Chinese Pharmaceutical Journal*, 46, Pp. 1129-1132

diagnostisering, behandling och rehabilitering, samt regler för import och inhemsk utveckling av sÄrläkemedel.⁹⁴

Patientgrupper har spelat en viktig roll i att sprida kunskap om sÄllsynta sjukdomar. Två av de största patientorganisationerna är China-Dolls Care & Support Association (CDCSA) och China Organization for Rare Disorders (CORD) som båda bildades 2008. Dessa organisationer ger bland annat stöd till patienter, sprider medvetenhet och kunskap samt bidrar till policyutveckling. CORD fungerar även som samordnare av intresseorganisationer, företag och forskningsinstitut. Liknande grupper representerar patienter med hemofili, muskeldystrofi (MDA), lymfangioleiomyomatos (LAM) och tuberös skleros (TSC). Organisationerna spelar en viktig roll genom att ge stöd till patienter och anhöriga, skapa medvetenhet samt placera dessa frågor på den politiska agendan

7.2 Stor potential för sÄrläkemedel men brist på policystöd

SÄllsynta sjukdomar uppmärksammas i Kinas regelverk för läkemedelsregistrering sedan 1999. I regelverket fastslås att företag som utvecklar behandlingar för ”allvarliga sjukdomar”, vilket omfattar sÄllsynta sjukdomar, kan ansöka om snabbare och/eller förenklad handläggningsprocess. I den senaste versionen av Kinas regelverk för läkemedelsregistrering, utfärdad år 2007, fastslås att sÄrläkemedel kan ges undantag från kliniska prövningar eller tillstånd att använda mindre grupper för kliniska prövningar. Genom de nya riktlinjerna för registrering av läkemedel med särskilt ansökningsförfarande har antagits kan handläggningstiden reduceras till cirka 120 dagar från tidigare minst 150 dagar.

Många sÄrläkemedel som finns på marknaden i andra länder finns inte tillgängliga i Kina. År 2012 antog dock regeringen en plan för läkemedelssäkerhet som uppmuntrade utveckling av sÄrläkemedel. Samma år visade dock en studie att många av de policystöd som används i andra länder – såsom skattelättnader, priskontroller eller förmånlig patentlagstiftning – inte fanns på plats i Kina.⁹⁵

Enligt en studie från år 2016 fanns 40 procent av totalt 408 sÄrläkemedel på marknaden; tillgängligheten i jämförelse med USA, EU och Japan var 38, 25 respektive 54 procent.⁹⁶ I dagsläget befinner sig patienter med sÄllsynta sjukdomar i en svår situation. Få läkemedel finns tillgängliga, men även de läkemedel som finns på marknaden är oftast för dyra för merparten av patienterna. Det betyder i sin tur att läkemedelsföretagen inte kan täcka investeringar i utveckling av sÄrläkemedel i Kina, även för sÄllsynta sjukdomar som drabbar relativt stora patientgrupper.

Enligt en uppskattning finns 130 läkemedel för sÄllsynta sjukdomar på marknaden i Kina, varav 57 omfattas av sjukförsäkringssystemet.⁹⁷ Även för de läkemedel som omfattas av sjukförsäkringssystemet kan patientens utgifter vara mycket höga. En studie publicerad år 2016 uppskattade att kostnaden för behandling av Gauchers sjukdom uppgick till cirka 70 gånger medelårsinkomsten för boende i städer (tabell 2). Nästan fem miljoner människor har drabbats av fattigdom på grund av höga behandlingarkostnader för sÄllsynta sjukdomar.

⁹⁴ Yang, L. et al (2015), “Focusing on rare diseases in China: are we there yet?”, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10, 142

⁹⁵ Gong, S. & Jin, S. (2012), “Current progress in the management of rare diseases and orphan drugs in China”, *Intractable Rare Dis Research*, 1(2), Pp. 45–52

⁹⁶ Gong, S. et al (2016), “The availability and affordability of orphan drugs for rare diseases in China”, *Orphanet J Rare Dis*, 27;11:20

⁹⁷ Qian, Z., “Trying to create a family of ‘orphan drugs’”, *Shanghai Daily*, 2015.03.14

Enlig samma studie finns inget samband mellan prevalens och behandlingkostnad. Den sjukdom som oftast orsakar fattigdom är idiopatisk lungfibros.⁹⁸

Tabell 2 Kostnad för behandling av sällsynta sjukdomar i Kina

Sjukdom	Prevalens	Läkemedel	Kostnad/år (1 000 CNY)	Kostnad som andel av per capita/år	
				Stad	Landsbygd
Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	5/100 000	Methylprednisolone	1.2	0.04	0.1
Alport Syndrome (AS)	2/100 000	ACEI + ARB	7.5	0.3	0.7
Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	5/100 000	Riluzole	55	2	5
Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)	17/100 000	Pirfenidone	86	3	8
Gaucher Disease (GD)	1/100 000	Imiglucerase	2000	69	190

Källa: Xin, X.X. et al (2016), "Catastrophic expenditure and impoverishment of patients affected by 7 rare diseases in China", *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11, 74

På lokal nivå, exempelvis i Shanghai och Zhejiangprovinsen, har demonstrationsprojekt lanserats för att inkludera vissa sällsynta sjukdomar i sjukförsäkringssystemet.⁹⁹ Ett initiativ har lanserats i staden Qingdao i Shandongprovinsen, där tjugo sällsynta sjukdomar omfattas av sjukförsäkringen.¹⁰⁰ Förhoppningen är att de projekt som prövats lokalt kommer att överföras till nationell nivå.

Enligt en artikel publicerad år 2015 krävs patientgrupper av en storlek på 300 000 till 500 000 patienter för att garantera avkastning på investeringar i läkemedel (motsvarande en prevalens på 2 till 4 individer per 100 000).¹⁰¹ För sällsynta sjukdomar med lägre prevalens krävs stöd till företag för att uppmuntra utveckling av nya läkemedel. Avsaknaden av en definition på sällsynta sjukdomar gör att företag ansökt om snabbare handläggning fått avslag eftersom det inte varit möjligt att fastslå att sjukdomen i fråga var "sällsynt".¹⁰² I dagsläget finns ännu inga inhemska läkemedel på marknaden.

Mellan år 2000 och år 2014 genomfördes 2678 kliniska prövningar kopplade till sällsynta sjukdomar (figur 7). Sedan år 2016 har Kinas vetenskapsdepartement tillfört särskilda medel för forskning på området och Premiärminister Li Keqiang underströk tidigare i år vikten av att uppmuntra inhemsk utveckling av läkemedel.¹⁰³

⁹⁸ Xin, X.X. et al (2016), "Catastrophic expenditure and impoverishment of patients affected by 7 rare diseases in China", *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11, 74

⁹⁹ *East Net Shanghai News*, "12 rare diseases in Shanghai could receive part of reimbursement", 2011.12.07

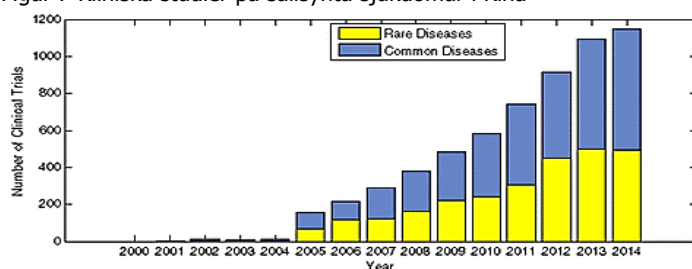
¹⁰⁰ CORD (2016), "罕见病政策保障，地方先行模式可借鉴"

¹⁰¹ Cui, Y. & Han, J. (2015), "A proposed definition of rare diseases for China: from the perspective of return on investment in new orphan drugs", *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10, 28

¹⁰² Muntligt meddelande via intervju med ICF, Peking, 2016.10.19

¹⁰³ CORD (2016), "李克强主持召开国务院常务会议"

Figur 7 Kliniska studier på sällsynta sjukdomar i Kina



Källa: Yang, L. et al (2015), "Focusing on rare diseases in China", *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10

Två inhemska företag som arbetar med utveckling av sällsynta sjukdomar är Beijing Genomics Institute (BGI) och WuXi AppTech. År 2014 anordnades den andra internationella konferensen för sällsynta sjukdomar i staden Shenzhen i södra Kina av konsortiet IRDiRC och BGI. BGI uppger att de samarbetar med minst 150 organisationer kring kartläggning av sällsynta sjukdomar. WuXi AppTech har samarbetat med Shanghai-baserade Children's Hospital of Fudan University (CHFU) i kliniska prövningar av diagnostiska metoder för sällsynta sjukdomar.¹⁰⁴ Företaget har även etablerat en webbplattform som kan användas som patientstöd.¹⁰⁵

7.3 Omfattande satsning på precisionsmedicin

Trots att Kina, till skillnad från exempelvis USA, inte har en lång historia av lagstiftning för sällsynta sjukdomar och sällsynta sjukdomsmedel så gör landet nu en omfattande satsning på precisionsmedicin. I samband med utfärdande av landets trettonde femårsplan år 2016 lanserades en femtonårig satsning med en budget på flera miljarder svenska kronor. Kina har en stor konkurrensfördel med sin enorma befolkning och den potentiella tillgången till data det medför. Samtidigt är det en utmaning att landet saknar erfarenhet av att diagnostisera sällsynta sjukdomar samt att det saknas kompetens för att genomföra initiativet. Många forskningsinstitut har dock som del av satsningen redan etablerat nya enheter och projekt som arbetar med genetisk data och bioinformatik.¹⁰⁶ Det återstår att se vad satsningen på precisionsmedicin kommer att innebära för policyutvecklingen inom ärftliga sällsynta sjukdomar och sällsynta sjukdomsmedel.

Kina har även tidigare genomfört omfattande satsningar på genetik. Landet deltog i det internationella projektet Humane Genome Project varigenom landvinningar uppnåddes som var grundläggande för satsningen på precisionsmedicin. I projektet representerades Kina av Beijing Genomics Institute (BGI) som sedan dess har utvecklats till ett multinationellt företag med världens största kapacitet för gensekvensering.

7.4 Register och databaser

År 2016 saknades fortfarande en nationell databas för sällsynta sjukdomar, men flera projekt och initiativ har lanserats på lokal nivå (tabell 3). Det största demonstrationsprojektet leds av CRDPTA och syftar till att utveckla nationella riktlinjer för behandling

¹⁰⁴ PR Newswire (2015), "WuXi NextCODE and Fudan Children's Hospital Partner to Lead Whole Genome Diagnostics for Rare Diseases in China"

¹⁰⁵ WuXi AppTech Website (2013), "WuXi Launches An Online Resource and Service Platform Dedicated to Rare Diseases"

¹⁰⁶ Cyranoski, D. (2016), "China embraces precision medicine on a massive scale", *Nature*, 529, 7584

och diagnostisering. China National Gene Bank (CNGB) syftar till att bli världens största databas med genetisk information.

Tabell 3 Register på sällsynta sjukdomar

År	Aktör	Beskrivning
2002	Kinas smittskyddsmyndighet	Kinas smittskyddsmyndighet (CDC) samlar data på smittsamma sällsynta sjukdomar, såsom Creutzfeldt-Jakobs sjukdom.
2009	Kinas Akademi för Medicinsk Vetenskap	Kartläggning av blödersjuka. I projektet utsågs ett sjukhus per provins som ansvarig för insamling av patientdata kopplat till sjukdomen. ¹⁰⁷
2010	China-Dolls Care & Support Association	Webbaserad databas för medfödd benskörhet. Registret används för att sprida kunskap bland patienter och läkare.
2010	China Organization for Rare Disease	Webbaserad databas som innehåller information från 6000 patienter på över 100 sjukdomar, både klinisk och socioekonomisk data.
2013	China Rare Disease Prevention and Treatment Alliance	Projektet syftar till att förbättra behandling av sällsynta sjukdomar på nationell nivå. 100 sjukhus samlar patientdata på 20 sällsynta sjukdomar.
2016	East China Normal University + Beijing Children's Hospital	Data på uppemot 3000 sjukdomar, främst genetiska sjukdomar men även sällsynta former av cancer. Data från 20 barnsjukhus samlas med målsättning att gå vidare på nationell nivå.
2016	BGI	En av världens största databaser med genetisk information, China National GeneBank, innehåller data från över tio miljoner prover. Målsättningen är att bli världens största databas med cirka 300 miljoner prover. Det omfattar projektet "1000 Mendelian Disorders" med data på 150 sällsynta sjukdomar, 6 000 prover och 50 000 genmutationer.

Källa: Sammanställd av Tillväxtanalys

En utmaning är att skapa bättre kunskap om sällsynta sjukdomar, särskilt inom primärvården. Utbildning av läkare är centralt för att datainsamling på sällsynta sjukdomar ska fungera. En svårighet är att standardisera data så att symptom och behandlingar kan jämföras. Många sjukhus använder fortfarande pappersjournaler och överföring av data är en tidskrävande uppgift.

Utöver dessa register förväntas nationella biobanker att etableras de kommande åren. De största projekten finns i Peking, Shanghai och Shenzhen. Beijing Union Medical College leder projektet Clinical Specimen Repository som uppges vara Kinas största kliniska biobank.¹⁰⁸ År 2008 upprättades Clinical Biobank for Significant Diseases (CBSD) i Shanghai, som syftar till att bli ett centrum för prover från patienter med cancer och ärftliga sjukdomar. Företaget Shanghai Outdo Biotech driver, enligt egen uppgift, Kinas största centrum för vävnadsprover som innehåller 110 000 prover från cancerpatienter.¹⁰⁹

7.5 Möjligheter till internationellt samarbete

Kina har fram tills idag begränsad erfarenhet av internationellt samarbete kring sällsynta sjukdomar, men möjligheterna till utbyte är relativt goda. Frivilligorganisationerna CORD och ICF har uttryckt intresse för samarbete med svenska aktörer. Det kan handla om svenskt deltagande i internationella konferenser, stöd vid marknadsundersökningar eller

¹⁰⁷ Gong, S. & Jin, S. (2012), "Current progress in the management of rare diseases and orphan drugs in China", *Intractable Rare Dis Research*, 1(2), Pp. 45–52

¹⁰⁸ Gan, R. et al (2015), "Chinese Biobanking Initiatives", *Biopreservation and biobanking*, 13, 1

¹⁰⁹ SOBC Outdo Biotech Website (2013), "Biobank: Our Mission"

identifiering av eventuella samarbetsorganisationer. Organisationerna framhåller att marknaden för sällsynta sjukdomar förväntas växa i takt med att fler sällsynta sjukdomar omfattas av sjukförsäkringen. Det kan därför vara strategiskt för utländska företag att satsa i Kina.

Forsknings-samarbete och delning av data är andra områden där samarbete är tänkbart. COD uppger att de samarbetar kring datadelning med Europeiska Orphanet och den amerikanska hälsomyndigheten (National Institute of Health, NIH). Tillväxtanalys har i samband med studien träffat en forskare från East China University som har forsknings-samarbete med ett barnsjukhus i Boston. Det finns även flera exempel på internationellt forskningssamarbete som involverat upprättande av gemensamma biobanker. Ett exempel är samarbetet mellan amerikanska National Foundation for Cancer Research och Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital som involverade en gemensam databas för vävnadsprover.¹¹⁰ Då kostnaden för arbetskraft är relativt låg i Kina finns möjlighet att bedriva analys av bioinformatik på delade databaser eller biobanker i stora forskargupper. Genom den nyligen lanserade satsningen på precisionsmedicin kommer möjligheterna till detta troligtvis att förbättras ytterligare.¹¹¹

Ett problem kring delning av data är brist på standardisering. Ofta skiljer sig typ av data, diagnostisering och fenotyp såväl mellan länder som mellan sjukhus i Kina. En annan viktig aspekt är regler kring delning av genetisk information. Ett regelverk för hantering av genetisk data i Kina som utfärdades år 2012 fastslår att enbart enheter registrerade i Kina (juridiska personer) får samla in genetisk data och att genetisk data enbart får delas med utländska organisationer i samband med internationellt forskningssamarbete.¹¹² Tillstånd måste ansökas från Kinas vetenskapsdepartement, vilket ofta innebär långa, krångliga ansökningsprocesser.¹¹³ Vid Tillväxtanalys intervjuer har olika uppfattning kring implementering av regelverket förmedlats – vissa individer hävdar att delning av genetisk data är förbjudet, medan andra pekar på att det är oproblemiskt.

Det är nödvändigt för Kina att utveckla tydliga lagar och riktlinjer för användning och delning av genetisk data samt implementera dessa konsekvent. I samband med internationella samarbetsprojekt har det observerats att etiska riktlinjer och frågor kring samtycke ännu inte uppmärksammats i tillräckligt hög utsträckning i Kina.¹¹⁴ Kina har även kritiserats för att utgöra ett ”vilda västern” inom genetisk forskning efter projekt som syftat till modifiering av mänskliga embryon.¹¹⁵ Utländska forskare bör vara medvetna om detta och understryka vikten av att eventuella samarbetsprojekt med Kina uppfyller internationella riktlinjer för etik och transparens.

¹¹⁰ *PR Newswire*, “International Collaboration Drives Discovery of Link Between Breast/Ovarian Cancer Gene and Stomach Cancer”, 2015.01.16,

¹¹¹ Muntligt meddelandade via intervju med East China Normal University, Peking, 2016.10.17

¹¹² State Council (2012), *Regulation on Administration of Human Genetic Resources*

¹¹³ Life Sciences Law and Industry Report (2013), *China’s New Draft Ordinance on Human Genetic Materials and its Impact on Genetic Trials*, The Bureau of National Affairs

¹¹⁴ Chen, H. (2013), ”Governing International Biobank Collaboration”, *Science, Technology & Society*, 18, 3

¹¹⁵ Knaption, S. (2015), “China shocks world by genetically engineering human embryos”, *The Telegraph*

8 Singapore: Växande intresse men ingen särskild policy

Singapore har framgångsrikt skapat ett sjuk- och hälsovårdssystem i världsklass. Den viktigaste aktören är sjuk- och hälsovårdsministeriet (*Ministry of Health*) som har ansvar för sjuk- och hälsovård och att, genom policyplanering och koordinering, säkerställa att grundläggande medicinska behandlingar inte är för dyra. Förebyggande hälsovårdsprogram och främjande av en hälsosam livsstil ingår i ministeriets strategi. Som Tillväxtanalys tidigare rapporterat om pågår ett arbete i Singapore med att utveckla nationella kvalitetsregister.¹¹⁶ Ministeriet har etablerat en central funktion, *National Registry of Diseases Office*, som förvaltar sju kvalitetsregister, bland annat ett register för medfödda fel.

Som på andra håll görs mycket av arbetet för att medvetandegöra sällsynta sjukdomar och driva opinionsbildning av patientorganisationer. Den viktigaste i Singapore är *Rare Disease Society of Singapore (RDSS)*. Flera organisationer i Sydostasien, eller i den större Asien-Oceanien regionen, som inkluderar länder som Indien och Australien, driver internationellt samarbete under *Rainbow Across Borders* som, sedan två år tillbaka, bland annat arrangerar den årliga *Rare Disease Asia Conference*. Länderna i Sydostasien har kommit olika långt när det gäller ekonomisk utveckling och även när det gäller utveckling av ett policyramverk runt sällsynta sjukdomar.

Exempelvis är utläggerna på sjuk- och hälsovård per capita i Singapore 20 gånger högre än i Vietnam, Indonesien eller Filipinerna. Samtidigt har Filipinerna den mest omfattande lagstiftningen runt sällsynta sjukdomar, medan Indonesien har stora brister i flera av komponenterna som krävs för effektiv hanteringen av sällsynta sjukdomar. Detta redovisas detaljerat i en jämförande artikel av Shafie et al, som också pekar ut bristen på patientregister som en av de största utmaningarna för att förstå situationen vad gäller sällsynta sjukdomar i regionen.¹¹⁷

8.1 Policyutveckling för sällsynta sjukdomar och läkemedel

Singapore har ingen särskild policy som reglerar behandling och tillgång till läkemedel för sällsynta sjukdomar. Däremot utökades den obligatoriska sjukförsäkringen *MediShield* år 2013 till att även omfatta medfödda sjukdomar. För barn upp till 18 år, födda före 2013 erbjuds finansiellt stöd via ett särskilt försäkringsprogram, *Medifund Junior scheme*.¹¹⁸ Staten har nyligen genomfört flera förbättringar av sjukförsäkringssystemet för barn. Det finns också en särskild statlig fond *Medication Assistance Fund* som kan täcka kostnaden för dyra läkemedel som inte finns med på listan för standardläkemedel, men bedöms kliniskt nödvändiga. Om patientens sjukförsäkring och andra statliga stöd ändå inte täcker kostnaden för behandling måste de förlita sig på fonder finansierade av välgörenhet.¹¹⁹

¹¹⁶ Tillväxtanalys, 2013, ”Measurements for Improved Quality in Healthcare – Singapore”, tillgänglig på: http://www.tillvaxtanalys.se/download/18.5d9caa4d14d0347533bce583/1430907694576/direct_response_201307.pdf

¹¹⁷ Shafie et al., *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:107, tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/27484654/>

¹¹⁸ <http://www.straitstimes.com/singapore/start-date-for-medishield-coverage-for-congenital-conditions-remains-march-1>, http://www.heybaby.sg/havingchildren/medishield_life_coverage_from_birth.html

¹¹⁹ <http://www.rdss.org.sg/programs-services/>

Singapore har inte en fristående definition av sär läkemedel och inte heller någon policy för att minska den regulatoriska bördan för dem som vill utveckla nya sär läkemedel. Däremot finns sedan 1991 en policy som berör import och distribution av sär läkemedel. Detta i form av en så kallad *Medicine Order*, ”*Orphan drugs Exemption*”, som föreskriver hur läkemedlet får importeras, vilken dokumentation som ska föras och hur läkemedlet ska hanteras och distribueras till patienterna.¹²⁰ Inom denna policy definieras en sällsynt sjukdom som ”en livshotande och allvarligt försvagande sjukdom” och ett sär läkemedel som ”en medicinsk produkt som har identifierats av en läkare eller tandläkare som ett lämpligt och oundgängligt botemedel, vilket saknar verksamt substitut, för behandling av en sällsynt sjukdom”.

8.2 Nationella innovationsinitiativ för sällsynta sjukdomar

I Singapore finns intresse för att stärka området precisionsmedicin, dvs. att rätt behandling ges till rätt person vid rätt tidpunkt, särskilt med hjälp av dagens möjligheter till genanalys av patienten. Nedan finns några exempel på pågående och avslutade forskningsprojekt och kliniska initiativ.

År 2011 lanserade den statliga forskningsfinansiären *A*STAR:s Biomedical Research Council's sin Strategic Positioning Fund (SPF)* för att stödja strategisk forskning. Ett av programmen som finansieras under SPF är *Genetic Orphan Diseases Adopted: Fostering Innovation Therapy (GODAFIT)*, som leds av Dr Bruno Reversade från *A*STAR:s Institute of Medical Biology*, som syftar till att studera sällsynta genetiska sjukdomar för att bättre förstå gemensamma mål molekyler och komplexa sjukdomsprocesser. Genom att identifiera mutationerna som är ansvariga för sällsynta sjukdomar räknar forskarna med att upptäcka biologiska processer som även är aktiva i mer vanliga sjukdomar. Så, förutom att förstå de sällsynta genetiska sjukdomarna bättre kan också slutsatser dras av gemensamma mekanismer som är aktiva i mer vanligt förekommande sjukdomstillstånd.

POLARIS (PersonalizedOMIC Lattice for Advanced Research and Improving Stratification) är ett program för att introducera genanalys i diagnos och behandling av patienter i Singapore.¹²¹ Programmet initierades av A*STAR år 2013. I samarbete mellan sjukhus och lokala forskare har särskilda test utvecklats som kan vara till stöd för behandlingsbeslut baserade på genetisk information. Exempel som nämns är test som fastslår om en patient har förhöjd risk för komplikationer efter operation av hornhinnan och därför bör undvika denna behandling, eller hur väl en patient förväntas svara på vissa cancerbehandlingar, beroende på genuppsättning.

Under POLARIS har ett CAP-certifierat¹²² genetiskt laboratorium etablerats där processer utvecklats för att gå från patientmedgivande, vägledning, provhantering, sekvensering, uppströms analys och annotering, därefter går datan åter till sjukhuset där den genetiska varianten klassificeras och datasäkras och en slutrapport fastställs. Dessa framsteg har utnyttjats i en nyare satsning av A*STAR som kallas *SUREkids: Singapore Undiagnosed Diseases Research for kids*. Sekvensering av hela exon eller hela genom används för klinisk diagnostisering av nyfödda. A*STAR förbereder en vidareutveckling (SUREkids, phase 2) där ytterligare en dimension ska tillkomma, nämligen att kunna upptäcka nya

¹²⁰[http://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Useful_Information_for_Applicants/Legislation/MEDICINES%20\(ORPHAN%20DRUGS\)%20\(EXEMPTION\)%20ORDER.pdf](http://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Useful_Information_for_Applicants/Legislation/MEDICINES%20(ORPHAN%20DRUGS)%20(EXEMPTION)%20ORDER.pdf)

¹²¹ <https://www.a-star.edu.sg/polaris/>

¹²² College of American Pathologists (CAP), <http://www.cap.org/>

gener, validera målmolekyler och senare också kunna utveckla nya läkemedel som binder målmolekylerna.

Just nu pågår också ett projekt där 5000 friska, asymtomatiska individer valts ut och kallats till genetisk screening. Syftet är att utveckla normativa data för asiater.

Det finns även exempel på bioinformatik-projekt som har förbättrat möjligheten att identifiera orsaksgenen bakom patientens symptom. I projektet *Phen-Gen*, har en metod utvecklats som kombinerar patientens symptom och sekvenseringsdata med tidigare kunskap för att identifiera orsaksgenen.¹²³

Klinisk genetik bedrivs sedan tidigt 1990-tal vid två institutioner. Den viktigaste är KK Women's and Children's Hospital som erbjuder vård och rådgivning till familjer och individer som har eller är i riskzonen för en genetisk sjukdom eller medfödda fel.¹²⁴ Liknande verksamhet bedrivs vid National University Children's Medical Institute vid National University Hospital, Singapore.¹²⁵ Vid båda institutionerna bedrivs även forskning.

8.3 Register för sällsynta diagnoser

I Singapore, finns för närvarande tre kvalitetsregister som fokuserade på sällsynta sjukdomar.

8.3.1 National Thalassaemia Registry

Sedan år 2000 håller *National Thalassaemia Registry* ett patientregister för Thalassaemi hos Singaporianska medborgare eller personer som har permanent uppehållstillstånd i Singapore. De erbjuder också screening och genetisk vägledning. Tidigare var prevalensen för *Thalassaemia major* hos nyfödda ca 60 per år, men tack vare insatser baserade på registret har detta nu reducerats till enbart 1–2 nya fall per år på drygt 40 000 födslar. Samtidigt har vården förbättrats och den genomsnittliga livslängden för dessa patienter ökat från omkring 40 till 60 år. Ansvar för registret ligger hos *Genetics Service* vid KK Woman's and Children's Hospital.

8.3.2 Birth Defects Registry

Alla sjukhus som har förlossningsvård deltar och rapporterar in data till detta register för medfödda fel. Information kommer från behandlande läkare under antenatal screening och vård, förlossningsvård och även uppföljande barnvård. Ansvar för registret ligger hos *National Registry of Diseases Office*.

8.3.3 Paediatric Rare Disease Registry

Sedan halvårsskiftet 2016 drivs vid KK Woman's and Children's Hospital ett register för de patienter som uppfyller någon av kriterierna för att ha en sällsynt sjukdom, antingen kliniskt (symptom eller tecken), biokemiskt (avvikande biokemi eller bild) eller genetiskt (patogen variant av en gen som leder till en Mendelsk fenotyp). Syftet är att ta fram underlag för prevalensen för genetiska sjukdomar och i ett längre perspektiv kunna göra longitudinella studier, dvs. hur prevalensen förändras över tid.

¹²³ <https://www.research.a-star.edu.sg/research/7128>

¹²⁴ <https://www.kkh.com.sg/Services/Children/Genetics/Pages/Home.aspx>

¹²⁵ <https://www.nuh.com.sg/ktp-nucmi/clinical-care/services/paediatric-medicine/genetics-and-metabolic-diseases.html>

Motivationen till att skapa registren ovan har i första hand varit att förstå prevalens av varje sjukdom nationellt men även att skapa databaser som kan vara underlag för internationellt samarbete, regionalt såväl som globalt. Detta är särskilt viktigt för sjukdomar med få patienter i varje land.

KK Women's and Children's Hospital är associerat med RASopathiesNet (en intresseorganisation för Rasopathies patienter, kliniker och forskare, baserad i USA) med målet att utveckla internationella samarbeten, dela data och för att förstå den här gruppen sjukdomar bättre.¹²⁶ Som medlem i nätverket möjliggör det medverkan i studier, naturhistoriska/genetiska, såväl som, potentiellt också kliniska prövningar. Sjukhuset kommer också att bli det första internationella centrumet för likaså USA-baserade Rare Disease Society.

8.4 Internationell samverkan kring sällsynta sjukdomar

Singapore har historiskt sett alltid varit starkt beroende av omvärlden och även i den nuvarande fasen av sin ekonomiska- och samhällsliga utveckling är det globala perspektivet självskrivet. I de strategidokument som publicerats, nationella, såväl som organisations-specifika, nämns internationalisering väldigt sällan och få, om några, mätverktyg, så som indikatorer för internationalisering, förekommer. Istället är internationalisering något som är helt integrerat i strategierna, snarare än något som adresseras separat. Vid utvärdering av forskningssatsningar bedöms inte internationalisering i sig utan ett holistiskt perspektiv tas där excellens och nytta för landets utmaningar står i centrum och internationalisering är en naturlig väg att nå dessa mål.¹²⁷

Vissa sällsynta sjukdomar har högre prevalens i geografiska regioner, som Asien/Sydostasien och det kan därför finnas fördelar med regionala samarbeten för klinisk forskning. Samtidigt så resulterar global migration i att människor för med sig genetiska sjukdomar till platser där de tidigare inte var särskilt vanliga; forskning och behandling av sjukdomar på sådana platser kan då ha stor nytta av samarbeten med forskare och kliniker i regioner där sjukdomen är vanligare och bättre studerad.

I Singapore finns kvalificerade centrum för kliniska studier av sällsynta sjukdomar. Flera relevanta patientregister har etablerats och det finns en uttalad ambition att dela data inom internationella samarbeten, regionalt såväl som globalt. Det finns goda förutsättningar att inleda samarbeten med Singaporianska aktörer inom området sällsynta sjukdomar och säriläkemedel. Då KK Women's and Children's Hospital är den ledande aktören i Singapore bör det också vara den första kontaktpunkten för propåer om samarbeten inom området.

¹²⁶ <https://rasopathiesnet.org>

¹²⁷ Tillväxtanalys, 2014, "Indikatorer och strategier för internationalisering av forskning och innovation – en översikt med exempel från flera länder", tillgänglig på: http://www.tillvaxtanalys.se/download/18.5d9caa4d14d0347533bb1999/1430820108941/svardirekt_2014_09+Indikatorer+och+strategier+for+internationalisering+av+forskning+och+innovation.pdf

9 Sydkorea: Ny lag och nationell strategi

I Sydkorea definieras sällsynt sjukdom som en sjukdom som drabbar färre än 4 av 10 000 i populationen och för vilken det inte finns någon tillgänglig behandling. Uppskattningsvis har 500 000 av landets 50 miljoner invånare en sällsynt diagnos. Under de senaste två decennierna har Sydkorea gjort en rad satsningar främja utvecklingen inom precisionsmedicin och sällsynta sjukdomar. En rad områden, av stor betydelse för utvecklingen inom sällsynta sjukdomar, pekas även ut i landets övergripande strategi för att utveckla hälso- och sjukvården de kommande åren.¹²⁸

Strategin är uppdelad i fyra områden:

- *Tillgång till stordata.* Regeringen vill skapa en nationell publik plattform för att dela hälsorelaterad stordata. Plattformen ska inkludera försäkringsdata, journaldata samt genomdata.
- *Satsning på precisions- och regenerativmedicin.* Regeringen ser dessa områden som strategiskt viktiga industrier och en nyckel till att förbättra möjligheterna att bota sjukdom och minska kostnaderna i hälso- och sjukvården. Det här innebär bland annat att man kommer att investera i en nationell biobank, testa patienter för att förebygga sjukdom samt utöka sjukförsäkringen för genetisk diagnostisering.
- *Främja hälso- och sjukvårdens digitalisering.* Skapa en mer kostnadseffektiv hälso- och sjukvård genom att implementera nya digitala lösningar.
- *Marknadsföra koreansk medicin globalt.* Regeringen har satt målsättningar för vilka länder man ska bedriva främjande mot, vilka länder man vill öka antalet patienter från samt exportmål för läkemedels- och medicintekniska industrin.

Sydkorea anpassar nu även sitt sjukförsäkringssystem för att skapa en mer kostandseffektiv hälso- och sjukvård. År 2013 utökades sjukförsäkringen för sällsynta sjukdomar (även cancer, neurorelaterade hjärtsjukdomar samt obotliga sjukdomar). Denna ändring innebär bland annat att sjukförsäkringen kommer att täcka en större del av kostnaden för gen-sekvensering i samband med diagnostisering av sällsynta sjukdomar. Tidigare har patienten behövt betala 20-60 procent av denna kostnad men nu sjunker den till endast 10 procent av den totala kostnaden. Idag täcks ungefär 1000 sällsynta diagnoser av sjukförsäkringen. Sedan 2006 har Sydkorea även ett nationellt program för screening av nyfödda för att identifiera och förebygga vissa sällsynta sjukdomar.

9.1 Ny lag och strategi för sällsynta sjukdomar

2004 startade Korea National Institute of Health (KNIH) sitt Genetic and Rare Disease Center och 2006 initierades regionala centrum för sällsynta sjukdomar. Dessa satsningar följdes sedan upp med en satsning på Rare Disease Research Center 2008 där landets universitetssjukhus fick en årlig finansiering om 5,5 miljoner dollar för grundforskning samt att skapa ett kliniskt forskarnätverk. Inom detta nätverk har man bland annat tagit fram ett webbaserat verktyg för att registrera patienter med sällsynta sjukdomar för att bland annat kunna lära sig om sjukdomarnas naturliga förlopp.

¹²⁸ Healthcare System of Republic of Korea – Steps towards Future, 2016-09-29, Ministry of Health and Welfare

Under 2017 lanserar Sydkorea en femårig strategi för sällsynta sjukdomar. Strategin har utvecklats av ett konsortium med representanter från ministeriet, akademien, hälso- och sjukvården och industrin. När man har tagit fram strategin har man bland annat tittat på hur Japan och Taiwan arbetar. Den nya strategin är framförallt fokuserad på att samla, strukturera och använda data i ett nationellt patientregister. Detta anses centralt för att stärka kunskapsbyggandet kring olika diagnoser. Ytterligare en anledning att fokusera på att bygga ett register är att man vill skaffa sig ett underlag för att kunna prioritera mellan olika diagnoser. Från akademien och sjukvårdens perspektiv finns det även en förhoppning om att den nya strategin ska leda till ytterligare finansiering för att bygga vidare på de sju behandlings- och forskningscentra som idag finns i landet.

Några av utmaningarna som Sydkorea står inför vad avser sällsynta sjukdomar är att det behövs fler specialister samt att det behövs en generell kunskapshöjning i läkarkåren om sällsynta diagnoser. Vidare upplever kliniska forskare att det finns ett behov av starkare integrering mellan staten och patientföreningar när man planerar insatser.¹²⁹

9.1.1 Nationell patientdatabas för sällsynta sjukdomar

De nationella register som idag finns för sällsynta sjukdomar innehåller endast sjukförsäkringsdata. Forskare har dock, i mindre skala, redan utvecklat mer omfattande patientdatabaser. Ett exempel på en sådan databas är Korean Rare Disease Knowledge Base (KRDKB) som är den första databasen som utvecklats i Sydkorea och syftar till att bidra till samverkan mellan framförallt forskare och läkare kring olika diagnoser. Vidare har den syftat till att ta fram underlag för att informera allmänheten om sällsynta diagnoser. Databasen innehåller sammanfattning av cirka 520 sjukdomar, resultat från forskningsartiklar, genetiska variationer, lab- och kliniskdata, patientregisterdata samt information om behandlingar och dess resultat. Det finns en ambition att koppla ihop detta register med en databas för särsläkemedel.

Vidare har man utvecklat ett användarvänligt användargränssnitt. Databasen är även kopplad till Orphanet och forskare vid Seoul National University Hospital (SNUH) har gått igenom 500 sjukdomssammanfattningar och översatt dem till koreanska. En central del i att bygga denna databas har varit att använda korrekta diagnoskoder och standards samt att utbilda de som ska använda den så att data håller hög kvalitet. Databasen är även integrerad med landets elektroniska journalsystem och Genome Research Information Pipeline för att tillhandahålla relevant genetisk data. Lärdomarna från arbetet med denna databas tros komma att få stor betydelse för att lyckas med den nationella databasen.¹³⁰

9.2 Policyutveckling för särsläkemedel i Sydkorea

År 1998 införde Sydkorea en lag som innebar att läkemedel kunde betecknas som särsläkemedel och 2001 lanserades ett subventionsprogram som innebar billigare behandlingar för patienter med vissa sällsynta sjukdomar. När lagen trädde i kraft var den framförallt avsedd att säkerställa tillgången av importerade särsläkemedel men 2013 uppdaterade den att även omfatta läkemedel tillverkade i Sydkorea. Den absoluta majoriteten av särsläkemedel som används i Sydkorea är dock importerade. I samband med att lagen trädde i kraft startades även Korea Orphan Drug Center (KODC) med uppdraget att se till att patienter med sällsynta sjukdomar får tillgång till särsläkemedel samt att sprida information om sällsynta sjukdomar och behandlingar till alla berörda parter.

¹²⁹ Intervju med professor Hae Il Cheong, Seoul National University Children's Hospital

¹³⁰ Intervju med Hyun-Young Park, Genetic and Rare Diseases Center, Korea National Institute of Health

Det finns idag snabbspår för granskning av sär läkemedel samt ett 50 procentigt avdrag på registreringsavgiften om kliniska studier har genomförts i Sydkorea. Vidare infördes 2003 riktlinjer som innebar att företag kan få sex års exklusiv rätt till den sydkoreanska marknaden, för att främja forskning och utveckling.

Från industrins sida har det dock framförts kritik att processen att granska potentiella sär läkemedel är långsam och i vissa fall har företag därför valt att inte introducera vissa läkemedel i Sydkorea. Det finns inga skattelättnader för att utveckla sär läkemedel i Sydkorea men sedan 2006 har staten gjort riktade utlysningar för forskning inom sällsynta sjukdomar. Dessa forskningsanslag har dock varit relativt modesta i jämförelse med satsningar inom andra sjukdomsområden.

9.3 Ökat intresse för internationella samarbeten

Internationell samverkan kring sällsynta sjukdomar är något som prioriteras högt i Sydkorea. Hitintills har landet främst haft utbyte med Japan eftersom landet ligger närmast, att vissa ovanliga sjukdomar är vanliga i båda länderna (men inte i exempelvis Europa) samt att Sydkorea, som redan nämnts, till viss del utvecklat sina system med Japan som förebild. Det finns dock ett intresse från Sydkorea att utvidga sina internationella samarbeten.

Sedan 2015 är KNIH medlem i det internationella konsortiet International Rare Disease Research Consortium. I intervjuerna framkommer det att man ser ett stort värde i att delta i den här typen av konsortier men hoppas samtidigt att man skulle kunna vara än mer aktiv i framtiden. Forskare och kliniker i Sydkorea använder idag verktyg som exempelvis Genematcher.org för att identifiera patienter i andra länder som har en viss diagnos. I Sydkorea är det dock förbjudet att dela individens genetiska data med forskare i andra länder.

Det som forskare och kliniker i Sydkorea framförallt vill samverka kring är att dela data för epidemiologiska studier, bidra med patienter till kliniska multicenterstudier samt delta i internationella nätverk för sjukdomar utan diagnoser.

10 Diskussion och slutsatser

Den här rapporten adresserar frågeställningar rörande förutsättningarna för Sverige och svenska företag att ta del av innovations- och tillväxtpotentialen inom sällsynta sjukdomar. Rapporten visar hur antalet mikro- och små företag som utvecklar läkemedel för sällsynta sjukdomar har ökat markant under de senaste tio åren. Även antalet sÄrläkemedel som utvecklats av svenska företag har ökat. Denna utveckling kan bli ett viktigt bidrag till att positionera Sverige i den omstrukturering som nu sker inom läkemedelsindustrin. En viktig fråga är hur Sverige kan säkerställa att de värden som dessa bolag skapar omsätts till tillväxt i landet.

Svenska företag är framförallt inriktade på den europeiska och amerikanska marknaderna, där det sedan länge finns lagstiftningar som främjar utveckling av sÄrläkemedel. Dessa marknader kommer sannolikt vara de mest attraktiva även de kommande åren. I och med presidentbytet i USA finns det dock en osäkerhet kring landets framtid inom sällsynta sjukdomar. Samtidigt ökar intresset för sällsynta sjukdomar i tillväxtekonomier som Kina och Indien och det utformas nu särskilda lagstiftningar i dessa länder. Från ett svenskt perspektiv blir det viktigt att följa utvecklingen på dessa marknader och stötta svenska forskare och företag som vill etablera sig där. En första steg i detta arbete kan vara att få till ett bra svenskt deltagande på ICORD-konferensen som 2017 går av stapeln i Kina och 2018 i Indien.

Flera aktörer som Tillväxtanalys talat med, inom såväl sjukvården, myndigheter, akademien och industrin ställer sig oförstående till att Sverige inte har tagit fram en nationell strategi utifrån EU:s rekommendationer från 2009. Fler andra länder i EU har sedan många år nationella strategier som omfattar såväl sjukvård som forskning och innovation. Tillväxtanalys bedömning är att timingen nu är god att utveckla en svensk strategi för sällsynta sjukdomar. En sådan strategi bör utgå från EU:s rekommendation men det finns även möjligheter att göra ytterligare insatser för att främja forskning och innovation på området. En framtida satsning på sällsynta sjukdomar bör även koordineras med den nationella cancerstrategin.

En grundläggande aspekt som behöver adresseras oavsett om det blir en nationell plan eller ej är definitionen och klassificeringen av sällsynta sjukdomar. Sverige har idag en snävare definition av sällsynta sjukdomar än EU vilket kan försvåra samverkan med EU och andra länder. Här bör man noggrant överväga fördelar och nackdelar att gå över till EU:s definition. Ytterligare en utmaning är klassificeringen av sällsynta sjukdomar. Diagnoser som inte har en internationell klassificering är svåra att studera. Därför blir implementeringen av ICD11 en viktig del för att möjliggöra delning av data och forskning.

Studien visar hur flera länder, med USA, EU och Kina i spetsen, under de senaste åren gjort omfattande satsningar på *precision medicine* och *personalised medicine*. En av de mest centrala delarna i dessa initiativ är ökad kapacitet för gensekvensering. I Sverige, tillskillnad från många andra länder, är gensekvensering en integrerad del i diagnostiseringen av sällsynta sjukdomar. Detta arbetssätt tros komma att bli centralt för utvecklingen mot en mer individanpassad sjukvård. Samtidigt krävs det fortsatta investeringar i infrastruktur och kompetensförsörjning för att åstadkomma detta. I bland annat Danmark, Norge och Finland gör man nu nationella satsningar på att etablera infrastruktur för den här typen av diagnostisering.

Internationell samverkan är en förutsättning för sjukvård, forskning och innovation inom sällsynta sjukdomar och flera länder gör nu insatser för att stärka sin internationella uppkoppling. Svenska forskare och kliniker är redan idag starkt involverade internationellt vilket bekräftas av framgångar inom FP7 och ERN. Svenska forskare och kliniker deltar även aktivt i konferensen ICORD, Orphanet samt i NIH:s Undiagnosed Diseases Network International. Samtidigt finns det exempel på internationella konsortier där Sverige inte varit med. Två sådana exempel är IRDiRC och GA4GH. Det finns således möjligheter att ytterligare stärka Sverige internationella engagemang inom sällsynta sjukdomar.

Samtidigt visar studien på en viss osäkerhet kring huruvida Sverige ska fokusera på en nordisk eller europeiska samverkan kring sällsynta sjukdomar. Fördelarna med en nordisk samverkan är att det finns likheter i sjukvårdssystemen och en delad kultur som underlättar samarbeten. Samtidigt framhåller vissa att det satsat mer på EU-nivå med bland annat Horizon 2020, ERN och IMI. Baserat på den här studien går det inte att dra några slutsatser kring huruvida samverkan kring sällsynta sjukdomar bör ske på nordisk- eller EU-nivå. Snarare pekar resultaten på betydelsen av att identifiera de unika styrkorna i både nordiska och europeiska samarbeten och realisera dessa parallellt.

Flera aktörer som intervjuats i studien, både i Sverige och i andra länder, lyfter fram att fragmenteringen av patientdata är en av de stora utmaningarna för att på ett effektivt sätt utveckla vården inom sällsynta sjukdomar. I flera andra länder har man redan etablerat nationella patientregister. I Sverige pågår ett projekt att sätta upp ett sådant register och det är centralt att det kommer på plats snarast. En del i fragmenteringsproblematiken är att EMA ålägger företag att starta produktspecifika register i och med marknadsgodkännande. Detta har bidragit till att det idag finns en rad diagnosspecifika register som inte är tillgängliga för alla företag vilket hämmar utvecklingen. Sverige bör verka för att få till en ny lagstiftning på EU-nivå som motverkar denna fragmentering och bidrar till utvecklingen av mer långsiktiga register. Företag i studien ställer frågan om det inte är dags att gå från specifika kvalitetsregister till att enbart använda digitala journaler och utveckla ett gränssnitt i vilket företag och myndigheter kan ställa frågor till avidentifierad data.

Att antalet kliniska prövningar av läkemedel tenderar att öka i Sverige är positivt. Samtidigt saknas ett tydligt fokus på kliniska prövningar på små populationer i landet. Företagen upplever att det kan vara svårt att identifiera patienter i Sverige vilket gör att man väljer andra länder. Företagen upplever även en otydlighet i det svenska systemet för hälsoekonomiska utvärderingar av läkemedel för mycket sällsynta sjukdomar, vilket även det bidrar till att man lägger kliniska prövningar i andra länder. Både företagen och TLV upplever att de existerande kvalitetsregistren inte erbjuder tillräckligt bra möjligheter att utvärdera nya läkemedel för sällsynta diagnoser. Ett sätt att stärka detta område skulle vara att följa och lära från de pilotprojekt som nu genomförs på EU-nivå.

En tydlig trend i Sverige och andra länder är att patienten blir allt aktivare i såväl sin egen vård som i forsknings- och innovationsarbete. Givet att flera landsting och regioner, med stöd från Vinnova, redan arbetar med patient- och användardriven innovation borde Sverige kunna ta en framskjuten internationell position inom detta område. Vidare bör framtida nationella satsningar på sällsynta diagnoser omfatta någon form av tekniköverföringsfunktion där företag ges möjlighet att ta del av ny kunskap och delta i utvecklingen av nya produkter.

11 Rekommendationer

Baserat på resultatet av den här studien ges ett några rekommendationer för fortsatt arbete.

- Sverige är ett av få länder i EU som inte har någon nationell strategi för sällsynta sjukdomar. Rapporten indikerar att det nu är bra timing att ta fram en nationell strategi som följer EU:s rekommendation och som främjar överföring av kunskap mellan forskning och vård, multidisciplinärt arbete, främjar innovation samt ett helhetsperspektiv på patientens behov. En sådan strategi bör koordineras med den nationella cancerstrategin. Sverige bör även överväga att anta EU:s definition på sällsynta sjukdomar och sällsynta sjukdomar bör tydliggöras i det nationella forsknings- och innovationsstödet.
- Fragmenterad patientdata är en stor utmaning för effektiv sjukvård, forskning och innovation inom sällsynta sjukdomar. Sverige bör etablera ett nationellt patientregister för sällsynta sjukdomar och även verka på EU-nivå för en lagstiftning som minskar fragmenteringen av patientdata. Vidare bör en de etablerade nationella kvalitetsregistren och den nationella infrastrukturen för kliniska prövningar erbjuda tjänster för utveckling och utvärdering av nya produkter för små populationer.
- I flera länder har erfarenheter från satsningar på sällsynta sjukdomar varit av betydelse för utformningen av mer övergripande satsningar på *personalised medicine* eller *precision medicine*. Sverige sticker ut internationellt i det avseende att gensekvensering är en integrerad del av vården av patienter med sällsynta sjukdomar. Sverige bör använda erfarenheterna från sällsynta sjukdomar och initiera arbetet med att etablera en nationell infrastruktur för klinisk genomik.
- Sverige bör stärka sitt deltagande i internationella konsortier och projekt för att dela data. Exempel på projekt är konsortiet IRDiRC samt datadelningsprojekten Beacon och Matchmaker Exchange. Det finns även en rad pilotprojekt inom EU kring bland annat kliniska prövningar på små populationer, användning av ”verklig” klinisk data samt användning av register för utvärdering av nya läkemedel som Sverige bör följa och lära från. Samtidigt behövs en närmre analys hur Sverige bör prioritera samverkan på nordisk-, EU- och global nivå
- Patienter med sällsynta diagnoser får en allt mer aktiv roll i vård, forskning och innovationsarbete. I alla satsningar som görs inom sällsynta sjukdomar är det viktigt att patienter och patientföreningar engageras i alla faser. I Sverige har det gjorts satsningar på patient- och användardriven innovation i hälso- och sjukvården och dessa arbetssätt bör med fördel kunna användas inom sällsynta sjukdomar. Samtidigt finns ett behov av att stärka tekniköverföringskompetensen, inte minst för att ta tillvara på innovationspotentialen i de europeiska referensnätverken.
- Det finns ett ökat intresse för sällsynta sjukdomar i tillväxtekonomier som Kina och Indien. Sverige bör verka för samarbeten med dessa länder för att främja forskning och innovation inom sällsynta sjukdomar.

Bilaga 1 Svenska företag som utvecklar läkemedel för sällsynta diagnoser

A1M Pharma AB	Idogen AB
Active Biotech AB	Infant Bacterial Therapeutics AB
Affibody AB	iReg Medical AB
Albireo AB	Kancera AB
Aprea AB	Lokon Pharma AB
Astrazeneca AB (Publ)	Merozyne Therapeutics AB
Axcentua Pharmaceuticals AB	NeuroNova AB
BioArctic Neuroscience AB	Neurovive Pharmaceutical AB
Bioinvent International AB	Oasmia Pharmaceutical AB
Camurus AB	Oncopeptides AB
Cellprotect Nordic Pharmaceuticals AB	Oxthera AB
Clanotech AB	Pharmalink AB
CMC Contrast AB	Premacure AB
Corline Biomedical AB	Respiratorius AB (Publ)
Cormorant Pharmaceuticals AB	Sixera Pharma AB
Cortendo AB (Publ)	Swedish Orphan Biovitrum AB (Publ)
Double Bond Pharmaceuticals AB	Toleranzia AB
Dilaforette AB	Tikomed AB
Duocort Pharma AB	Vicore Pharma AB
Glionova AB	VivoLux AB*
Hansa Medical AB	Wilson Therapeutics AB
iCell Science AB	

*Vivolux fick sär-läkemedelsstatus 2014 men flyttade sitt huvudkontor till USA 2015.

Bilaga 2 Svenska patientregister för sällsynta diagnoser

Svenskt nationellt register för prematuritetsretinopati Blekinge Hospital EyeNet Sweden Landstinget Blekinge	Finnish patient registry on Fabry disease Shire Human Genetic Therapies AB Stockholms läns landsting Bidrar till Fabry registry and Shire registry
Swedish cystic fibrosis patient registry Akademiska childrens hospital SWEDEN Landstinget i Uppsala län UPPSALA Bidrar till EUROCARE CF registry	Swedish severe chronic neutropenia registry – Karolinska Institutet – Huddinge Stockholms läns landsting Bidrar till SCN international registry (SCNIR)
Svenskt nationellt register för prematuritetsretinopati Uppsala University Hospital Landstinget i Uppsala län	Swedish and Finnish registry of CADASIL patients Karolinska Institutet – Huddinge Stockholms läns landsting
Svenska KML-registret Uppsala University Hospital Landstinget i Uppsala	Swedish Childhood Cancer Registry Astrid Lindgren Children's Hospital – Karolinska Stockholms läns landsting
SWEDCON: Nationellt register för medfödda hjärtsjukdomar Lund University Hospital Region Skåne	Svenska Polyposregistret Astrid Lindgren Children's Hospital – Karolinska Stockholms läns landsting
SPAHR: Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry Lund University Hospital Region Skåne	Nationellt register för bronchopulmonell dysplasi Södersjukhuset AB Stockholms läns landsting
Swedish Acute Lymphoblastic Leukemia Registry Lund University Hospital Region Skåne	Svenska FAP-registret University Hospital of Umeå Västerbottens läns landsting
Swedish Acute Myelogenous Leukemia Registry Lund University Hospital Region Skåne	Svenska myelomregistret Sahlgrenska university hospital Västra Götalandsregionen
Swedish alpha-1 antitrypsin deficiency registry University Hospital MAS – Lund University Region Skåne Bidrar till Alpha One International Registry (AIR)	Funded by an IRDiRC member EUROCRINE Lunds Universitet Region Skåne

* Listan omfattar de register som fanns registrerade på Orphanet i december 2016.

Bilaga 3 Länders lagar och incitament för utveckling

Land	Lag om sär läkemedel	Nationell strategi för sällsynta sjukdomar	Ekonomiska incitament för utveckling av sär läkemedel	Ej-ekonomiska incitament för utveckling av sär läkemedel	Oberoende marknadsgodkännande av sär läkemedel
USA	Ja	Nej	7 års marknadsexklusivitet, 50% skattelättnad, minskad FDA-avgift, FoU-utlysningar	Vetenskapligt stöd och assistens med protokoll	Snabbspår, accelererat godkännande, genombrottsprogram
Kina	Nej	Nej	Nej	Möjlighet att genomföra kliniska prövningar på små populationer eller hoppa över prövning i vissa fall	Nej
Indien	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
Japan	Ja	Nej	10 års marknadsexklusivitet, skattelättnader, lägre ansökningsavgift för regulatoriskt godkännande, bidrag till test- och forskningsavgift	Konsultation och screening för kliniska prövningar, snabbspår för godkännande	Ja
Frankrike	Ja (EU)	Ja	Ja (EU), skattelättnader	Vetenskapligt stöd och assistens med protokoll	Ja (EU)
Syd Korea	Ja	Ja	6 års marknadsexklusivitet, avdrag på registreringsavgift för kliniska studier som genomförts i Syd Korea.	Ja, Snabbspår för granskning	
Singapore	Nej	Ja	Nej	Nej	Ja
Sverige	Ja (EU)	Nej	Ja (EU)	Nej	Ja (EU)

Myndigheten för tillväxtpolitiska utvärderingar och analyser

Tillväxtanalys är en analysmyndighet under Näringsdepartementet. På uppdrag av regeringen utvärderar och analyserar vi svensk tillväxtpolitik.

Vi arbetar för att stärka den svenska konkurrenskraften och skapa förutsättningar för fler jobb i fler och växande företag i alla delar av landet. Det gör vi genom att ge regeringen kvalificerade kunskapsunderlag och rekommendationer för att utveckla, ompröva och effektivisera statens arbete för hållbar tillväxt och näringslivsutveckling.

Sakkunniga medarbetare, unika databaser och utvecklade samarbeten på nationell och internationell nivå är viktiga tillgångar i vårt arbete. Myndighetens primära målgrupper är regeringen, riksdagen och andra myndigheter inom vårt kunskapsområde. I våra utvärderingar och analyser har vi en oberoende ställning.

Vi är cirka 35 anställda och finns i Östersund (huvudkontor) och Stockholm.

Våra publikationer

Vi publicerar rapporter i tre olika serier på vår hemsida:

Rapportserien – Tillväxtanalys huvudsakliga kanal för publikationer. I rapportserien ingår även myndighetens faktasammanställningar.

Statistikserien – Löpande statistikproduktion

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