

Årsrapport 2013

Kliniske forsøg med lægemidler på mennesker

Resume:

I Sundhedsstyrelsens årsrapport om kliniske forsøg med lægemidler 2013 kan du blandt andet læse om:

Antallet af ansøgninger om kliniske forsøg er steget med 14 % fra 2012 til 2013

I 2013 afgjorde Sundhedsstyrelsen 294 ansøgninger om kliniske forsøg, hvilket er 35 forsøg flere end i 2012. Antallet af anmeldte forskersponsorerede forsøg steg fra 106 til 129. Denne stigning er større end i antallet af virksomhedssponsorerede forsøg der steg fra 153 til 165 i perioden fra 2012 til 2013.

Der blev anmeldt flere forsøg med færre deltagere i 2013

Sundhedsstyrelsen forventer, at der bliver inkluderet 16.882 danske forsøgspersoner i de 294 forsøg som er ansøgt i 2013. Dette er væsentligt færre end de seneste to år, hvor antallet har ligget på 19-20.000 forsøgspersoner. 7.748 forsøgspersoner forventes inkluderet i de 165 forsøg, der er sponsoreret af virksomheder, mens 9.134 forventes inkluderet i de 129 anmeldte forskerinitierede forsøg. Der er i gennemsnit 57 deltagere pr. forsøg. I 2012 var dette gennemsnit 74. Der er således anmeldt flere forsøg, der generelt set har færre deltagere. Af rapporten fremgår fordelingen af deltagere på forsøgsantal og terapiområde.

Fordobling i antallet af fase I forsøg på tre år

Der har været målrettet fokus på at tiltrække kliniske forsøg i fase I og II til Danmark, og det ser ud til at det begynder at have effekt. Antallet af fase I forsøg er fordoblet fra 20 til 40 forsøg fra 2011 til 2013. Antallet af fase II forsøg er steget med 19 fra 2012 til 2013.

To tredjedele af forsøg der udføres i Danmark udføres også i andre europæiske lande

Hovedparten (177) af de 291 forsøg der forventes gennemført i Danmark skal gennemføres i flere europæiske lande. 90 % af de kommercielle forsøg er multinationale, mens andelen af multinationale forsøg blandt forskersponsorerede forsøg er 22 %.

Sagsbehandlingstider overholdes og et stigende antal forsøg koordineres med andre europæiske myndigheder.

Sundhedsstyrelsen har overholdt de fastsatte sagsbehandlingstider med 88 %, og 25 % af ansøgningerne har været behandlet gennem den fælles europæiske procedure VHP.

Årsrapporten præsenterer flere data på forsøg anmeldt i 2013, og du kan også læse om fælles ansøgningsportal med etisk komite og den nyligt vedtagne europæiske forordning om kliniske forsøg.

Årsrapport:

Antal ansøgninger om kliniske forsøg i 2013 er steget 14 % i forhold til 2012.

År	Antal kliniske forsøg anmeldt til Sundhedsstyrelsen		
	Sponsor, Forsker	Sponsor, virksomhed	Total
2005	89	215	304
2006	107	229	336
2007	63	207	270
2008	81	194	275
2009	85	183	268
2010	84	142	226
2011	117	154	271
2012	106	153	259
2013	129	165	294

Tabel 1: Antallet af afgjorte ansøgninger om kliniske forsøg i perioden 2005-2013 fordelt på sponsor type.

Sundhedsstyrelsen har i 2013 afgjort 294 ansøgninger om kliniske forsøg med lægemidler i mennesker, hvilket er en stigning på 35 forsøg svarende til 14 % sammenlignet med 2012.

Ansøgningerne fordeler sig med 165 forsøg fra kommercielle sponsorer og 129 forsøg anmeldt af forskere. Den kliniske forskningsaktivitet igangsat af virksomheder har generelt set været faldende over en årrække. Det niveau der tegnede sig i 2011 og 2012 omkring 150 forsøg om året kan vise sig at være bunden af en udvikling der er vendt i 2013.

I 2013 er der en stigning i antallet af forsøg, som igangsættes af forskere på 23 forsøg svarende til 22 % i forhold til 2012. De 129 forsøg svarer til at 44% af de anmeldte forsøg er igangsat af forskere. Året før var denne andel på 41 %.

I bilag 1 ses en grafisk illustration af udviklingen i antallet af ansøgninger om klinisk forsøg fra 2006-2013.

De terapiområder hvor der ansøges om flest kliniske lægemiddelforsøg fremgår af tabel 2. Der er fortsat flest ansøgninger om kliniske forsøg indenfor cancerområdet. Cancerrelaterede forsøg tegnede sig i 2013 for 86 forsøg og er dermed det terapiområde hvor der ansøges om flest forsøg. Dette var også tilfældet i 2011 og 2012, der blev ansøgt om henholdsvis 63 og 59 cancerrelaterede forsøg.

Antallet af forsøg indenfor metabolisme og ernæringssygdomme fordobledes fra 19 i 2011 til 34 i 2012 og kom i 2013 tilbage på 2011 niveau, hvor der blev anmeldt 22 forsøg.

Der er anmeldt 26 forsøg inden for sygdomme relateret til nervesystemet, hvilket er 13 mere end i 2012. Gruppen af forsøg relateret til hjertesygdomme tegner sig for en lignende stigning fra 9 forsøg i 2012 til 20 i 2013.

Der blev ansøgt om forsøg inden for terapiområdet kirurgi og medicinske procedurer 16 gange i 2013. I 2012 var dette tal 11.

I bilag 2 fremgår fordelingen af alle ansøgninger om kliniske forsøg efter terapiområder af de blå søjler.

MedDRA ¹ kode for terapiområde	Antal forsøg
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	86
Nervous system disorders	26
Metabolism and nutrition disorders	22
Cardiac disorders	20
Surgical and medical procedures	16

Tabel 2: Top 5 terapiområder i forhold til antallet af ansøgninger om kliniske forsøg i 2013.

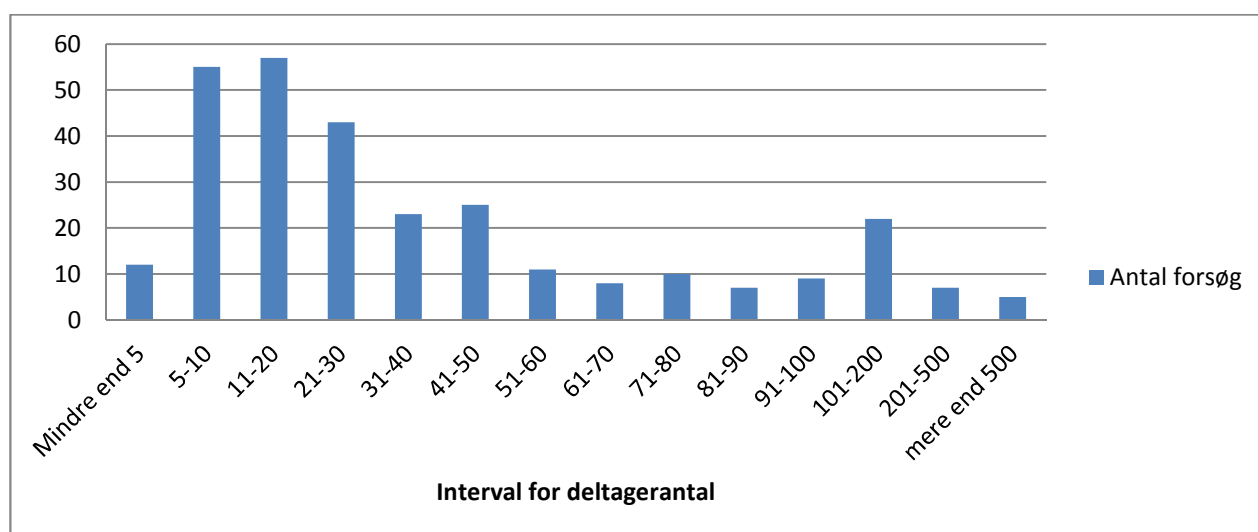
¹ Medical Dictionary of Regulatory Activities

Flere forsøg men færre forsøgspersoner

Der er anmeldt flere forsøg, der generelt set har færre deltagere. Det forventes, at inkludere 16.882 danske forsøgspersoner i de 294 forsøg, som er anmeldt i 2013. Fordelingen er 7.748 deltagere i forsøg sponseret af virksomheder, og 9.134 i forsker initierede forsøg. I 2011 og 2012 var det planlagt at inkludere 19-20.000 deltagere i de anmeldte forsøg.

Det gennemsnitlige antal patienter per forsøg er 57. I 2011 og 2012 var dette gennemsnit henholdsvis 76 og 74. Der er således anmeldt flere forsøg, men gennemsnitligt er der ca. 20 forsøgspersoner mindre pr. forsøg. Det skyldes bla. at den primære stigning i antallet af forsøg er indenfor cancerområdet, hvor antallet af patienter pr. forsøg generelt er lavt, da de udføres på indenfor sygdomme med lille prævalens i Danmark.

Som illustreret i figur 1 varierer antallet af forsøgspersoner – det laveste antal deltagere er 2 og det højeste er 800 forsøgspersoner. Deltagerantallet er 10 eller derunder i 67 forsøg, hvilket svarer til 23 % af de kliniske forsøg, der planlægges i Danmark. I forhold til 2012 er der 35 forsøg flere med et deltagerantal under 10. Der er 5 forsøg, hvor der indgår over 500 danske deltagere, og disse repræsenterer 19 % af alle forsøgspersoner i Danmark.



Figur 1: Søjlediagram over antallet af forsøg med deltagerantal i specificeret interval.

Der inkluderes flest deltagere i forsøg der handler om hjertelidelser

De terapiområder, hvor der indgår flest deltagere i kliniske lægemiddelforsøg, fremgår af tabel 3. I bilag 2 fremgår fordelingen af deltagere i kliniske forsøg efter terapiområder af de røde søjler.

MedDRA kode for terapiområde	Antal deltagere
Cardiac disorders	3.541
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2.025
Nervous System disorders	1.453
Surgical and medical procedures	1.362
Infections and infestations	1.254

Tabel 3: Top 5 terapiområder i forhold til antal deltagere i kliniske forsøg.

To tredjedele af forsøg udført i Danmark udføres også i andre europæiske lande

I størstedelen (177) af de 294 forsøg der er anmeldt i Danmark inkluderes også deltagere i andre europæiske lande.

Blandt de 165 kommercielle forsøg er 148 forsøg, svarende til 90 % multinationale. 17 forsøg svarende til 10 % gennemføres udelukkende i Danmark, det er en stigning på 8 forsøg i forhold til 2012.

Andelen af multinationale forsøg blandt de 129 forskersponserede forsøg er 29 forsøg svarende til 22 %. 100 forskersponserede forsøg, svarende til at 78 %, gennemføres udelukkende i Danmark.

Andelen af danske forsøgspersoner i multinationale forsøg udgør i gennemsnit 9 %, og antallet spænder vidt fra det laveste antal på 2 til det højeste antal på 600 deltagere. Den danske andel af deltagere svinger fra 1 % til 76 %.

Denne store andel af multinationale forsøg i Danmark understreger væsentligheden af, at vi fra danske myndigheders side deltager og præger den europæiske udvikling indenfor området, og bidrager konstruktivt til harmonisering mellem de europæiske lande.

	Multinationale forsøg			Nationale forsøg		
	2011	2012	2013	2011	2012	2013
Alle forsøg	170	160	177	101	99	117
Sponsor, virksomhed	144	144	148	10	9	17
Sponsor, forsker	26	16	29	91	90	100

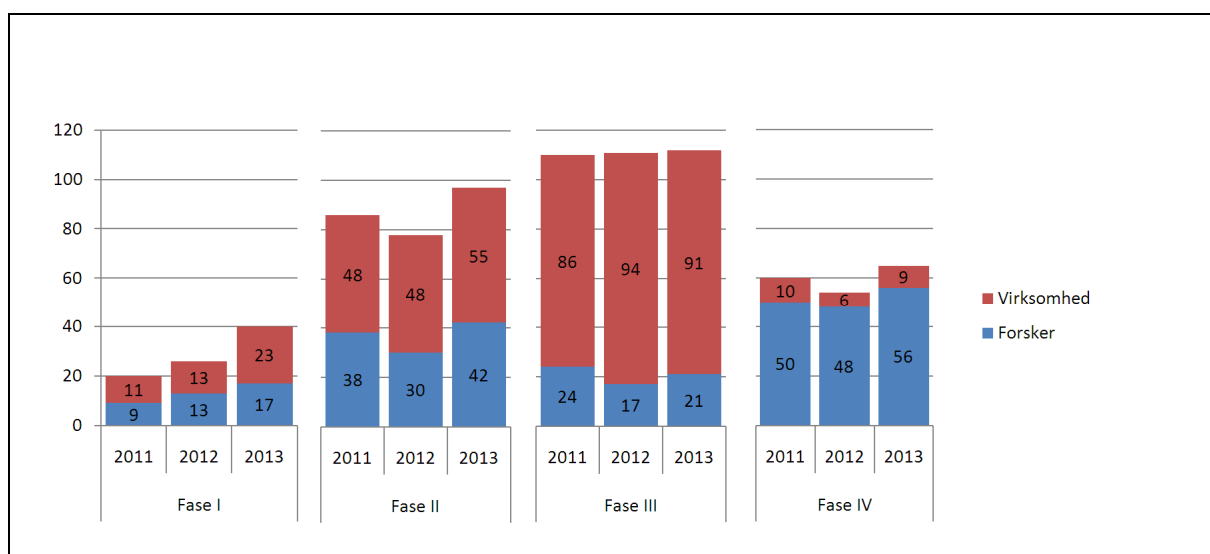
Tabel 4: Fordeling af multinationale og nationale forsøg fordelt på sponsor type i 2011, 2012 og 2013.

Fordeling af forsøg efter udviklingsfase

I figur 2 ses fordelingen i antal ansøgninger afhængig af sponsortype og fase for forsøg for 2011, 2012 og 2013.

Stigningen i antallet af anmeldte forsøg fra 2012 til 2013 skal findes i fase I, II og IV forsøg. Der er anmeldt et sammenligneligt antal fase III studier i 2013 (112) som i 2012 (111) og 2011 (110).

Der har været målrettet fokus på at tiltrække kliniske forsøg i fase I og II til Danmark, og det ser ud til at det begynder at have effekt. Antallet af fase I forsøg er fordoblet fra 20 til 40 forsøg fra 2011 til 2013. Antallet af forsøg i fase II steg med 19 fra 2012 til 2013.



Figur 2: Fordeling af antallet af ansøgninger om klinisk forsøg efter udviklingsfase og sponsortype.

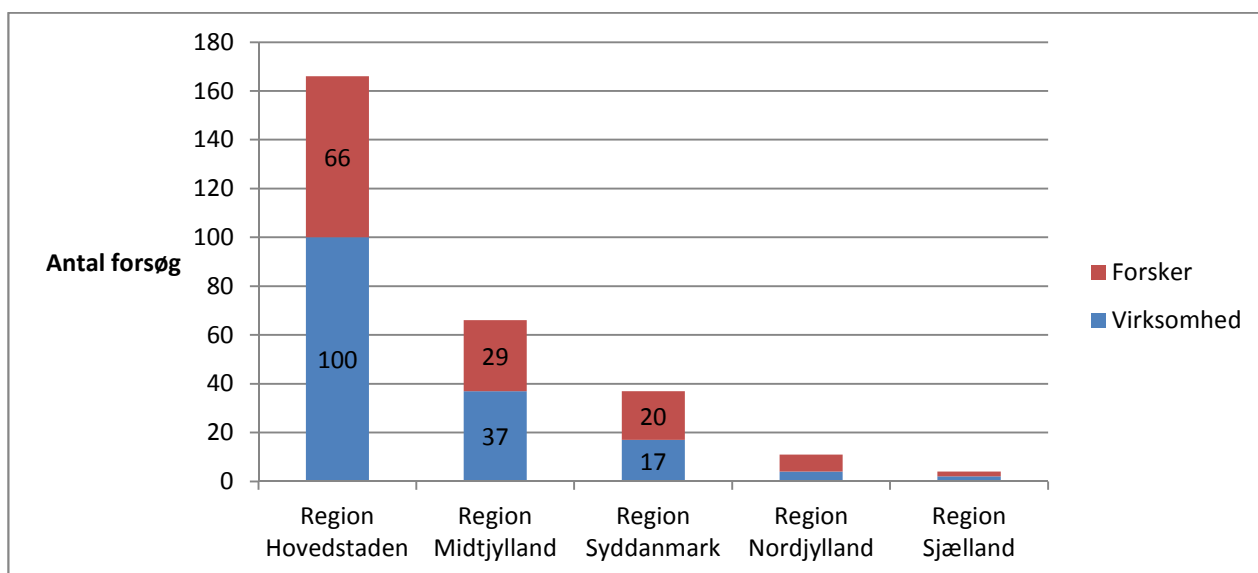
Over halvdelen af kliniske lægemiddelforsøg koordineres fra Region Hovedstaden

I figur 3 ses fordelingen af ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg i forhold til hvilken regional videnskabsetisk komite, der har modtaget ansøgningen til godkendelse. Fordelingen af ansøgninger om lægemiddelforsøg mellem regioner i 2013 er ikke forskellig fra fordelingen i 2012.

Det er den koordinerende investigators tilhørsforhold, der afgør hvilken videnskabsetisk komite, der skal ansøges hos, og det fremgår at 166 forsøg svarende til 56 % af de kliniske lægemiddelforsøg skal koordineres fra et hospital i Region Hovedstaden. 66 forsøg svarende til 22 % skal koordineres fra Region Midtjylland, og 37 forsøg svarende til 13 % fra Region Syddanmark. Der er 11 forsøg svarende til 4 %, som koordineres fra Region Nordjylland, og 4 forsøg svarende til 1 % fra Region Sjælland.

Det fremgår endvidere, at 100 (60 %) af de virksomhedssponsorede forsøg koordineres fra Region Hovedstaden. Region Midtjylland koordinerer 37 virksomhedssponsorede forsøg mens Region Syddanmark tegner sig for 17. Region Nordjylland har 4 virksomhedssponsorede forsøg og Region Sjælland koordinerer 2 virksomhedssponsoreret forsøg.

I denne sammenhæng er det væsentligt at understrege at et klinisk lægemiddelforsøg, der er godkendt og koordineret fra Region Hovedstaden gerne må gennemføres på kliniske afdelinger (sites) på hospitaler i andre regioner. Figuren må derfor ikke tolkes som et udtryk for den samlede kliniske udviklingsaktivitet med lægemidler i en region.



Figur 3: Fordeling af antallet af ansøgninger om kliniske forsøg efter hvilken videnskabsetisk komite, der er ansøgt og efter sponsortype.

Sundhedsstyrelsens sagsbehandling:

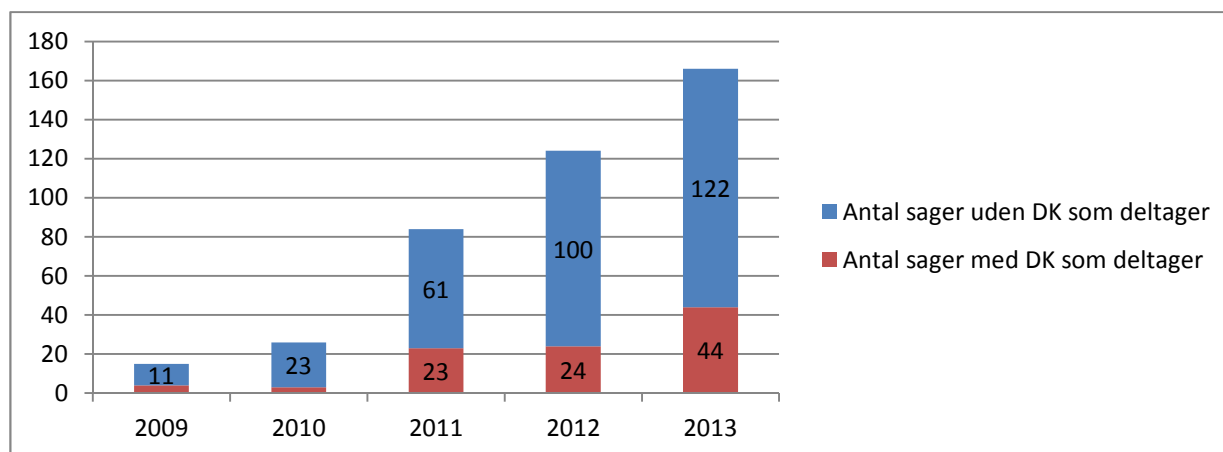
Arbejdet med kliniske forsøg er organiseret i en sektion i Enhed for Lægemiddeludvikling og evaluering. Sektionen har 9 fuldtids og 9 deltidsmedarbejdere. Sektionen behandler ansøgninger om kliniske forsøg og overvåger alle igangværende forsøg på baggrund af ændringsanmodninger, rapporterede bivirkninger og årlige sikkerhedsrapporter.

Sundhedsstyrelsen modtog 306 ansøgninger og afgjorde 294. 291 forsøg fik en tilladelse i 2013. Der er givet afslag på to forsøg og der pågår fortsat sagsbehandling angående et klinisk forsøg.

Fortsat stigning i anvendelse af VHP

Siden 2009 har det været muligt at få en koordineret videnskabelig vurdering af et planlagt forsøg, som skal gennemføres i mere end tre europæiske lande gennem den frivillige procedure Voluntary Harmonized Procedure (VHP). Som det ses af figur 4 er antallet af sager, der bliver behandlet gennem denne procedure fortsat stigende. Danmark deltog i 44 sager, hvilket svarer til at 25 % af tilladelser til gennemførsel af multinationale kliniske forsøg i Danmark, er blevet koordineret med de øvrige europæiske lægemiddel myndigheder, som forsøget planlægges gennemført i. I 2012 var denne andel 15 %. Danmarks andel i det samlede antal af europæiske VHP sager er 27 %. Danmark har været referenceland i 1 sag i 2011, 2 sager i 2012 og 5 sager i 2013.

Proceduren tilbydes af den europæiske arbejdsgruppe CTFG (Clinical Trials Facilitation Group), som er nedsat af Heads of Medicines Agency i 2004 med det formål at koordinere og tilstræbe harmonisering af beslutninger og administrative procedurer relateret til GCP-direktivet 2001/20/EF som trådte i kraft i 2004. Der kan findes mere information proceduren på vores hjemmeside [Voluntary Harmonized Procedure](#)



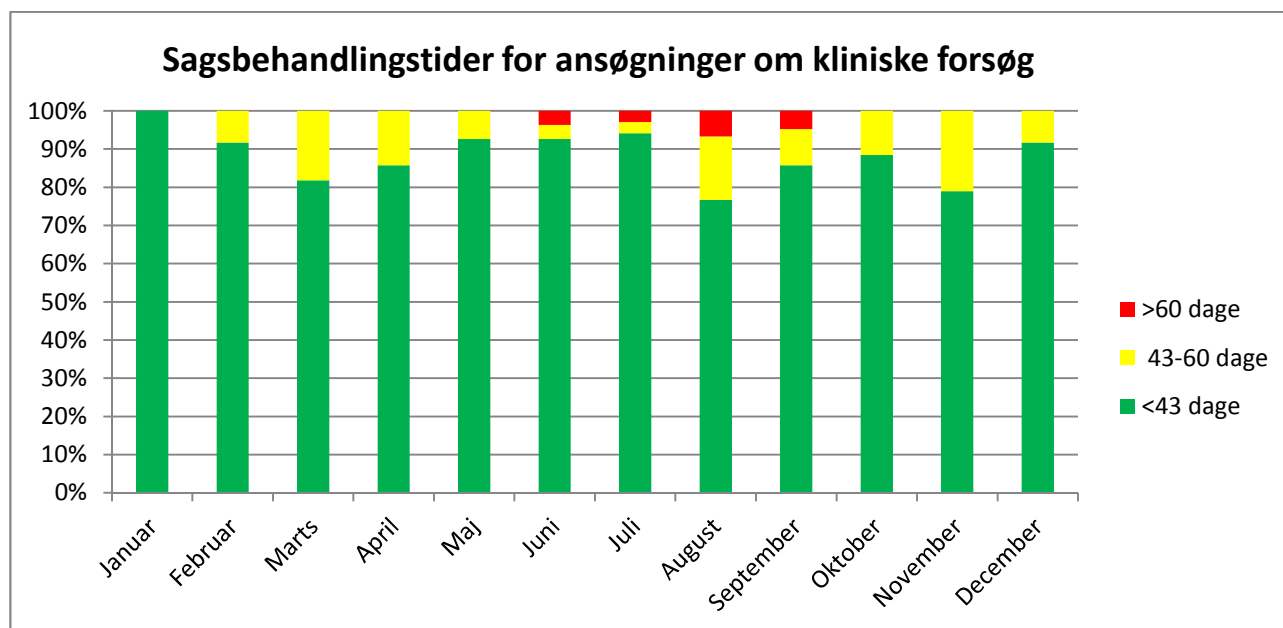
Figur 4: Antallet af sager der er blevet behandlet i Voluntary Harmonized Procedure (VHP)

Sagsbehandlingstider

Den tilladte sagsbehandlingstid er fastsat til maksimalt 60 kalenderdage² i bekendtgørelsen om kliniske forsøg på mennesker, og i tilfælde af at Sundhedsstyrelsen gør indsigelse har sponsor mulighed for at ændre ansøgningen én gang. For at sikre, at sponsor har tid til at ændre ansøgningen er det aftalt med lægemiddelindustrien at første svar skal være sponsor i hænde senest 42 kalenderdage efter modtagelse af en behørigt udformet ansøgning.

I 2013 blev 88 % af alle ansøgninger afgjort indenfor 42 kalenderdage. 10 % blev afgjort indenfor 60 kalenderdage, som er den tidsfrist der er fastsat i det europæiske direktiv 2001/20 EC for behandling af ansøgninger om kliniske forsøg. De resterende 2 % er blevet besvaret efter mere end 60 kalenderdage.

Vores sagsbehandlingstider bliver løbende offentliggjort på vores hjemmeside. I 2012 blev 98 % af alle ansøgninger besvaret indenfor 42 kalenderdage. Set i lyset af stigningen i antallet af ansøgninger og de allokerede ressourcer i 2013 vurderes sagsbehandlingstiderne at være tilfredsstillende.



² Fristen forlænges med 30 kalenderdage ved behandling af ansøgninger om forsøg med lægemidler til genterapi og somatisk celleterapi samt lægemidler, der indeholder genetisk modificerede organismer. For disse lægemidler kan fristen på i alt 90 dage forlænges med yderligere 90 dage i tilfælde af høring af offentlige råd eller nævn eller lignende. V Sundhedsstyrelsens afgørelse

Øvrige aktiviteter i 2013

Fortsat tæt samarbejde med interessenter indenfor området.

Klinisk udvikling er et område med mange interessenter både nationalt og europæisk, og interaktion prioriteres højt.

Sundhedsstyrelsen har jævnlige koordinationsmøder med: Sekretariatene for den nationale og de regionale etiske komitter, De lægevidenskabelige Selskaber og Lægeforeningen, GCP enhederne, Lægemedelindustriens udvalg for klinisk udvikling og Genterapi udvalget (miljøstyrelsen, arbejdstilsynet og sundhedsstyrelsen). Derudover gennemføres en række generelle og specifikke uddannelsesaktiviteter.

Europæisk deltager sektionen for kliniske forsøg i 3 europæiske arbejdsgrupper: EU kommissionens Ad Hoc group, Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) nedsat af Heads of Medicines Agency samt en arbejdsgruppe vedrørende IT understøttelse af ny europæisk lovgivning vedr. kliniske forsøg.

Fælles ansøgningsportal med de videnskabsetiske komiteer lanceret i foråret 2014

I 2013 er der blevet udviklet en ny version af Sundhedsstyrelsens extranet DKMANet, så den kan anvendes som en fælles ansøgningsportal for det videnskabsetiske system og Sundhedsstyrelsen. Denne er lanceret overfor virksomhedsbrugere i foråret 2014, og vil blive tilbudt til forskere i løbet af 2014.

På sigt er det planlagt at indføre formkrav, således at der kun modtages materiale vedrørende kliniske forsøg med lægemidler via DKMANet. Vi opfordrer danske og udenlandske virksomheder til at anvende løsningen allerede nu, så evt. tilpasninger af arbejdsgange kan forberedes.

Projektet finansieres af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, og er integreret med patientrekrutteringsplatform på sundhed.dk.

Ny forordning om kliniske forsøg med lægemidler vedtaget i 2014

Sundhedsstyrelsen har deltaget i forhandlinger i rådsregi om det af EU Kommissionen fremsatte forslag til nye europæisk lovgivning om kliniske forsøg med lægemidler, som er blevet vedtaget i foråret 2014.

Hovedformålet med forordningen er at fremme antallet af kliniske lægemiddelforsøg i EU, herunder forsøg med det samme lægemiddel i flere EU-lande, og er vedtaget som en forordning for at sikre ens regler både for godkendelse og for den samlede gennemførelse og overvågning af kliniske forsøg i hele EU.

I forslaget fastholdes centrale principper fra det gældende direktiv 2001/20/EF om god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske lægemiddelforsøg. Som et generelt princip må et klinisk forsøg kun gennemføres, hvis forsøgspersonens rettigheder, sikkerhed og velfærd beskyttes, og hvis data fra forsøget bliver pålidelige og robuste. Desuden videreføres en række kvalitetsstandarder for de forskellige forsøgsfaser og for håndteringen af data.

Forslaget indeholder også væsentlige ændringer i forhold til det eksisterende system for kliniske forsøg. Der introduceres bl.a. en ny model for indsendelse af ansøgninger og europæisk og nationalt samarbejde mellem medlemslande om godkendelsen af forsøg. Ansøgninger om kliniske forsøg skal indsendes til en fælles EU-portal med tilhørende database, således at al information om forsøg i EU er samlet ét sted. Ved forsøg, der ønskes gennemført i flere lande, samarbejder de berørte landes myndigheder om godkendelsen, og nationalt skal lægemiddelmyndighed og etiske kommitter arbejde tættere sammen. EU Kommissionen og Det Europæiske Lægemiddelagentur yder teknisk bistand til den fælles vurdering.

Af andre ændringer omfatter forslaget bl.a. regler om forsøg i akutte situationer, risikobaserede krav til ansøgningsmateriale, kortere tidsfrister i sagsbehandlingen og forenklede regler om sikkerhedsindberetning i forsøgsperioden.

Endvidere er der fastsat øgede krav til offentlig adgang til data relateret til kliniske forsøg.

Sundhedsstyrelsen deltager nu i europæiske og nationale arbejdsgrupper for at forberede ikrafttrædelse af forordningen.

Kampagne vedr. Referencedokument

Ved gennemførsel af kliniske forsøg med lægemidler skal alvorlige uventede bivirkninger (SUSAR) indberettes løbende til Sundhedsstyrelsen (se mere om reglerne [her](#)). I forbindelse med sagsbehandlingen har Sundhedsstyrelsen i 2013 haft fokus på referencedokumentet, som er listen over forventede bivirkninger dvs. bivirkninger som ikke skal indberettes til Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsen har fokuseret på, hvad der er referencedokumentet, indholdet af dette og ønsket om at fastholde samme referencedokument i en periode på et år. Dette for at sikre, at der er enighed mellem sponsor, investigator og myndigheder om hvilke bivirkninger der er ventede, og dermed hvilke alvorlige bivirkninger der skal indberettes som uventede. I Clinical Trials Facilitation Group er der udarbejdet et fælles dokument vedrørende referencedokumentet, som blev bragt som en [nyhed](#) i 2013.

SUSAR projekt

Sundhedsstyrelsen modtog fra januar til august 293 SUSARs. Af disse opfyldte ca. 48 % ikke kravene til en SUSAR og skulle derfor ikke have været indberettet. Sundhedsstyrelsen tog derfor initiativ til møde med Lægemiddelindustriforeningen for at gøre opmærksom på dette. Formålet var at skabe opmærksomhed på dette for og på sigt kunne udnytte ressourcer for indberetning af SUSAR bedre både hos investigator, sponsor og Sundhedsstyrelsen.

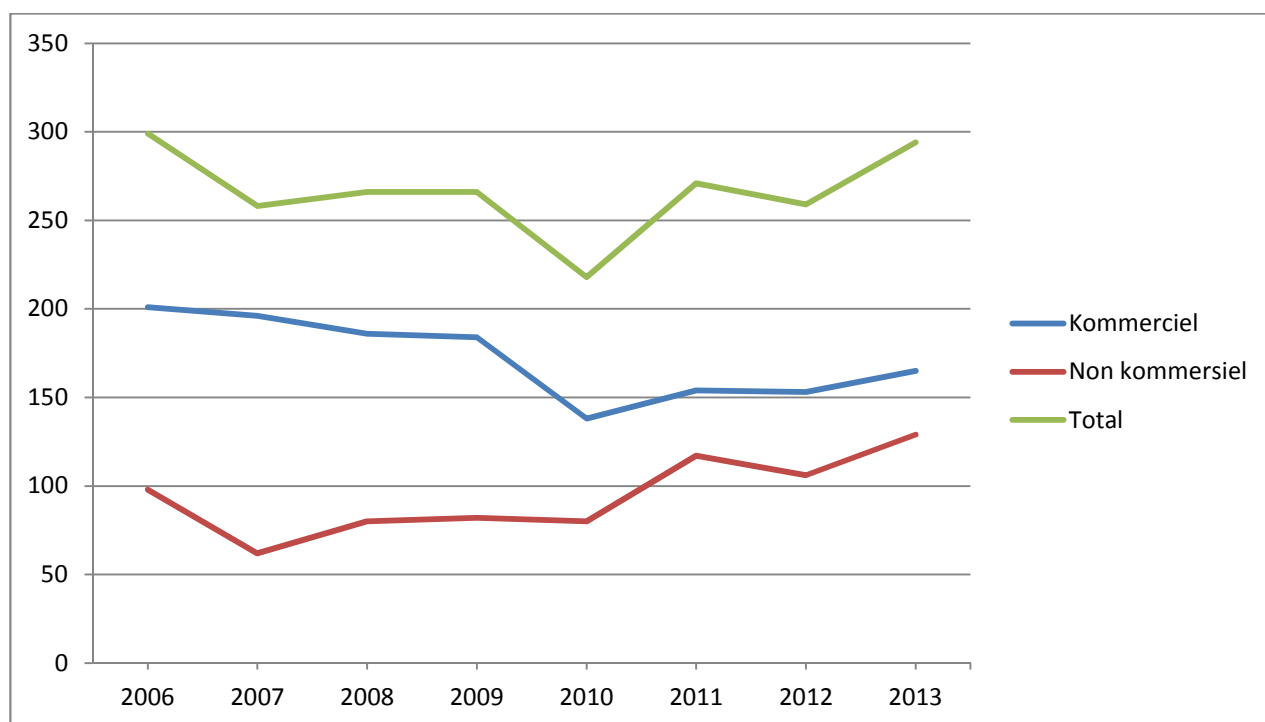
Bemærkninger til rapporten:

Denne rapport er primært baseret på data fra den fælles europæiske database EudraCT, som blev oprettet ved implementeringen af direktiv 2001/20/EF i 2004. Data er trukket i februar 2013, og er et øjebliksbillede af de data og den datakvalitet, der er i EudraCT. Det er derfor muligt at nye søgninger vil give lidt anderledes resultater.

Årsrapporten præsenterer data på alle forsøg, der er ansøgt til Sundhedsstyrelsen i 2013 og er ikke korrigeret for de forsøg, som er tilbagetrukket eller afslået.

Årsrapporten omhandler forsøg, der er anmeldt i 2013 og er ikke udtryk for den samlede kliniske lægemiddeludvikling i Danmark, da mange forsøg gennemføres over flere år.

Bilag 1: Udvikling i antallet af kliniske forsøg i Danmark fordelt efter sponsor type i perioden 2006 til 2013.



Bilag 2: Fordeling af antallet af forsøg og antal forsøgsparticipanter på terapiområder.

