

Årsrapport 2012

Kliniske forsøg med lægemidler på mennesker

Resume:

I Sundhedsstyrelsens årsrapport om kliniske forsøg med lægemidler 2012 kan du blandt andet læse om:

Antallet af ansøgninger om kliniske forsøg ligger på samme niveau som i 2011

I 2012 modtog sundhedsstyrelsen 259 ansøgninger om kliniske forsøg, hvilket er 12 forsøg færre end i 2011. Antallet af virksomhedssponserede forsøg ser ud til at være stabiliseret på et niveau omkring 150 forsøg om året.

Antallet af deltagere, der skal indgå i forskersponserede forsøg er væsentligt højere end antallet der skal indgå i virksomhedssponserede

Det forventes, at inkludere 19.150 danske forsøgspersoner i de 259 forsøg som er ansøgt i 2012. Det er forventningen at inkludere 8.605 deltagere i de 153 forsøg, der er sponsoreret af virksomheder, mens der forventes inkluderet 10.535 i de 106 forsker initierede forsøg. Der er i gennemsnit 74 deltagere pr. forsøg. Af rapporten fremgår fordelingen af deltagere på forsøgsantal og terapiområde.

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

160 af de 259 forsøg der forventes gennemført i Danmark skal gennemføres i flere europæiske lande. 94 % af de kommercielle forsøg er multinationale, mens andelen af multinationale forsøg blandt forskersponserede forsøg er 15 %. Relativt er der sket et fald på 40% i antallet af multinationale forskersponserede forsøg.

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

Sundhedsstyrelsen har overholdt de fastsatte sagsbehandlingstider med 98%, og 10% har været behandlet gennem den fælles europæiske procedure VHP. Fra april 2012 har Sundhedsstyrelsen tilbudt hurtigere sagsbehandling af ansøgninger, der er egnet til risikobaseret sagsbehandling. Brugen af dette tilbud har været begrænset og der forventes en stigning med øget kendskab.

Årsrapporten præsenterer flere data på forsøg anmeldt i 2012, og du kan også læse om fælles ansøgningsportal med etisk komite fra efteråret 2013, som medfører formkrav til ansøgninger om kliniske forsøg og EU kommissionens forslag til ny forordning om kliniske forsøg, som er blevet fremsat i juli 2012.

Årsrapport:

Antal ansøgninger om kliniske forsøg i 2012 ligger på samme niveau som i 2011.

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

Tabel 1: Antallet af ansøgninger om kliniske forsøg i perioden 2005-2012 fordelt på sponsor type.

Sundhedsstyrelsen har i 2012 modtaget 259 ansøgninger om kliniske forsøg med lægemidler i mennesker, hvilket er et fald på 12 forsøg svarende til 4% sammenlignet med 2011.

Ansøgningerne fordeler sig med 153 forsøg fra kommercielle sponsorer, hvilket er samme niveau som i 2011. Den kliniske forskningsaktivitet igangsat af virksomheder har generelt set været faldende over en årrække, men ser ud til at stabilisere sig på et niveau omkring 150 forsøg om året.

I 2012 er der et fald i antallet af forsøg, som igangsættes af forskere på 11 forsøg svarende til 9%. I 2012 er der ansøgt om tilladelse til 106 forsøg svarende til at 41 % af de anmeldte forsøg er igangsat af forskere.

I bilag 1 ses en grafisk illustration af udviklingen i antallet af ansøgninger om klinisk forsøg fra 2006-2012.

De terapiområder hvor der ansøges om flest kliniske lægemiddelforsøg fremgår af tabel 2. Der er fortsat flest ansøgninger om kliniske forsøg indenfor cancerområdet. Antallet af forsøg indenfor metabolisme og ernærings sygdomme er næsten fordoblet fra 19 i 2011 til 34 i 2012.

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)	60
Metabolism and nutrition disorders	34
Musculoskeletal and connective tissue disorders	24
Infections and infestations	16
Surgical and medical procedures	15

Tabel 2: Top 5 terapiområder i forhold til antallet af ansøgninger om kliniske forsøg i 2012.

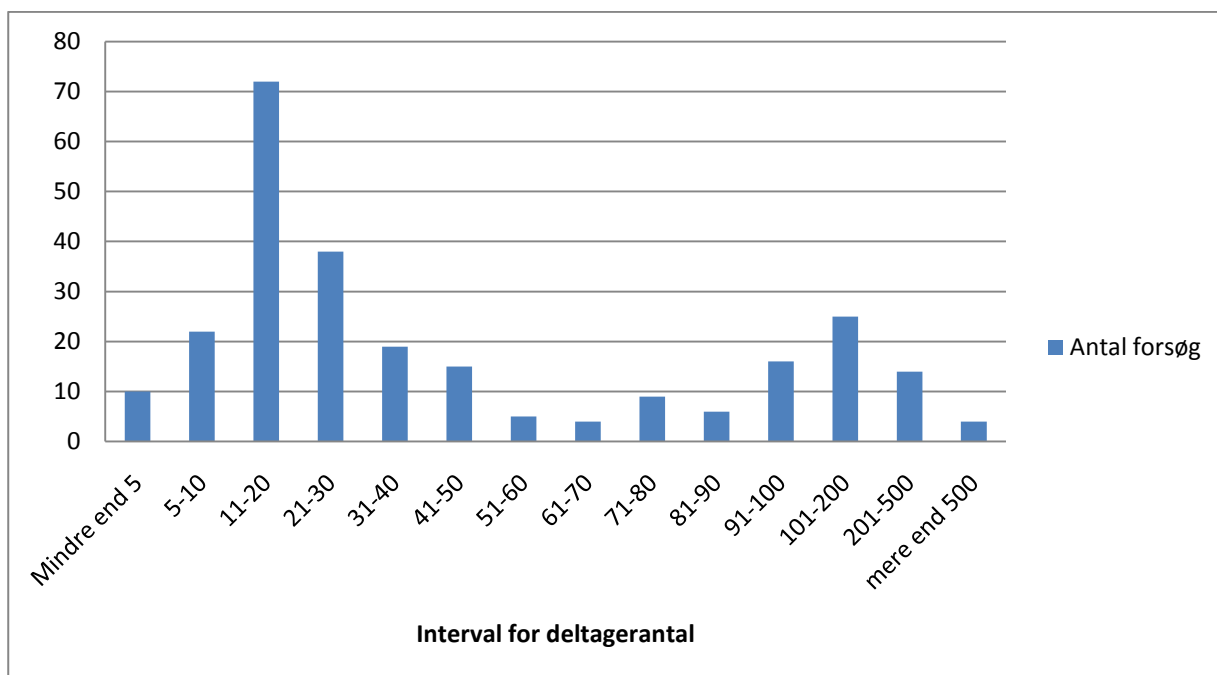
¹ Medical Dictionary of Regulatory Activities

Antallet af deltagere, der skal indgå i forskersponserede forsøg er væsentligt højere end antallet af deltagere, der skal indgå i virksomhedssponserede.

Det forventes, at inkludere 19.150 danske forsøgspersoner i de 259 forsøg, som er anmeldt i 2012. Det er forventningen at inkludere 8.615 deltagere i forsøg sponseret af virksomheder, mens der forventes inkluderet 10.535 i forsker initierede forsøg.

Det gennemsnitlige antal patienter pr. forsøg er 74. Som illustreret i figur 1 varierer antallet af forsøgsdeltagere meget – det laveste antal deltagere er én og det højeste er 2.246 forsøgsdeltagere.

Deltagerantallet er 10 eller derunder i 32 forsøg, hvilket svarer til 12 % af de kliniske forsøg, der planlægges i Danmark. I forhold til 2011 er der 22 forsøg færre med et deltagerantal under 10. Der er fire forsøg, hvor der indgår over 500 danske deltagere, og disse repræsenterer 22 % af alle forsøgsdeltagere i Danmark.



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

Det lave antal forsøgsdeltagere pr. forsøg formodes at være konsekvens af at mange forsøg udføres på sygdomme, som har en meget lille prævalens, samt at udviklingen går mod mere målrettet behandling, hvor deltagerne selekteres ud fra mange kriterier.

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
Metabolism and nutrition disorders	4284
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3036
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2035
Cardiac disorders	1641
Nervous System disorders	1496

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

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

Af tabel 4 fremgår, at 160 ud af 259 anmeldte lægemiddelforsøg svarende 62 % angår forsøg, hvor flere europæiske lande forventes at deltage.

Blandt de 153 kommercielle forsøg er 144 forsøg svarende til 94 % multinationale, mens kun 9 forsøg svarende til 6 % gennemføres udelukkende i Danmark.

Andelen af multinationale forsøg blandt de 106 forsker sponserede forsøg er 16 forsøg svarende til 15 % . 90 forskersponserede forsøg svarende til at 85% udelukkende gennemføres i Danmark. Relativt er der sket et fald på 39% i antallet af multinationale forskersponserede forsøg, hvilket synes markant.

Andelen af danske forsøgspersoner i multinationale forsøg udgør i gennemsnit 9 %, og antallet spænder vidt fra det laveste antal på én til det højeste antal på 752 deltagere. Den danske andel af deltagere svinger fra 0,48 % til 78 %.

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	2011	2012
Alle forsøg	170	160	101	99
Sponsor, virksomhed	144	144	10	9
Sponsor, forsker	26	16	91	90

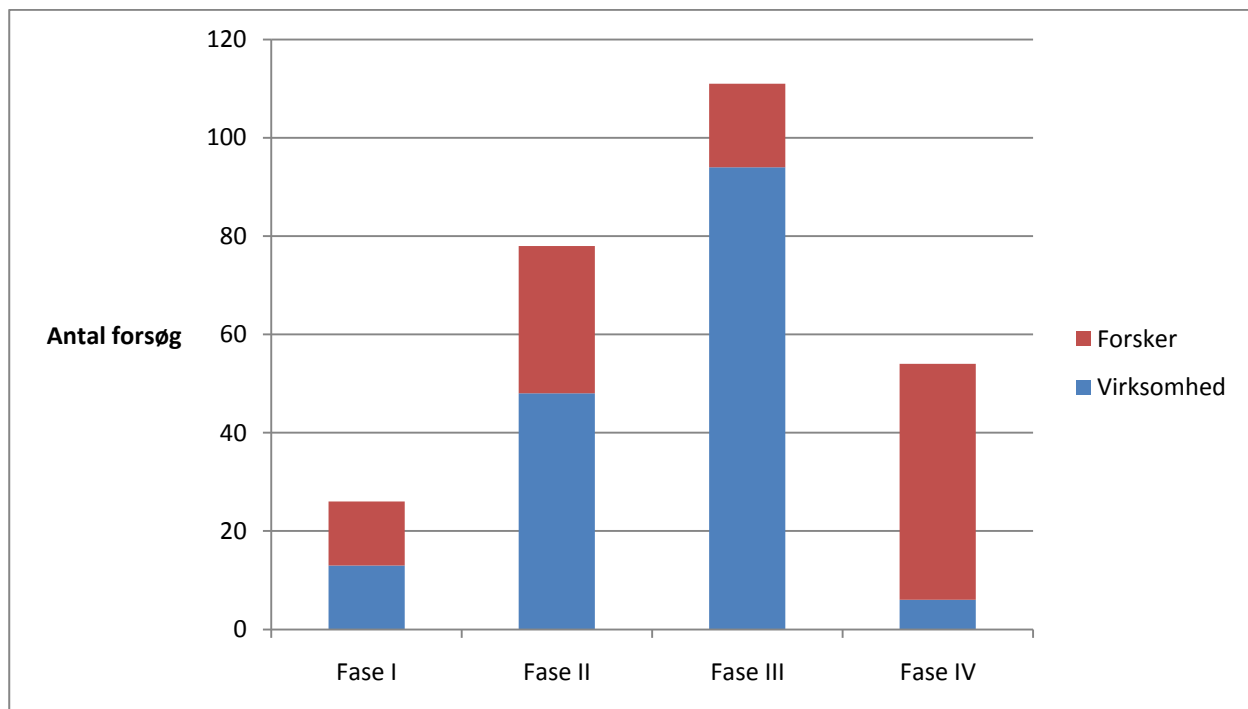
Tabel 4: Fordeling af multinationale og nationale forsøg fordelt på sponsor type i 2011 og 2012.

Fordeling af forsøg efter udviklingsfase:

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

Forsøgene er fordelt med 26 forsøg i fase I (10 %), 78 forsøg i Fase II (29 %), 111 forsøg i Fase III (41%) og 54 forsøg (20%) i fase IV.

I forhold til 2011 er der lidt færre (6) fase IV forsøg, hvilket er forventeligt, da andelen af forskersponserede forsøg er faldet i 2012. Andelen af fase I forsøg er steget med et tilsvarende antal.



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

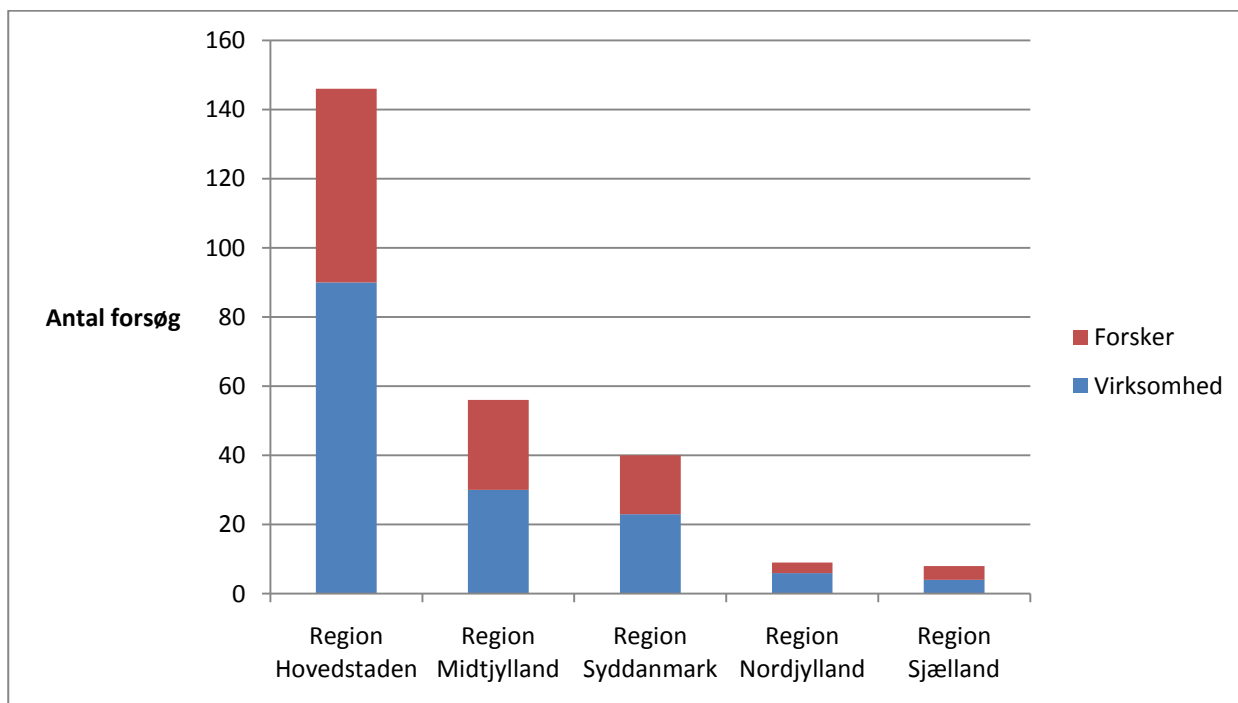
Over halvdelen af kliniske lægemiddelforsøg koordineres fra Region Hovedstaden

I figur 3 ses fordelingen af ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg i forhold til hvilken regional videnskabetisk komite, der har modtaget ansøgningen til godkendelse. Fordelingen af ansøgninger om lægemiddelforsøg mellem regioner er i store træk som i 2011.

Det er den koordinerende investigators tilhørsforhold, der afgør hvilken videnskabetisk komite, der skal ansøges, og det fremgår at 146 forsøg svarende til 56 % af de kliniske lægemiddelforsøg skal koordineres fra et hospital i Region Hovedstaden. 56 forsøg svarende til 22 % skal koordineres fra Region Midtjylland, og 40 forsøg svarende til 15 % fra Region Syddanmark. Der er 9 forsøg svarende til 3,5 %, som koordineres fra Region Nordjylland, og 8 forsøg svarende til 3 % fra Region Sjælland.

Det fremgår endvidere, at 60% (90) af de virksomhedssponserede forsøg koordineres fra Region Hovedstaden. Region Midtjylland koordinerer 30 virksomhedssponserede forsøg mens Region Syddanmark tegner sig for 23. Region Nordjylland har 6 virksomhedssponserede forsøg og Region Sjælland koordinerer 4 virksomhedssponseret 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 videnskabetisk 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 10 deltidsmedarbejdere. Sektionen behandler ansøgninger om kliniske forsøg og overvåger alle igangværende forsøg på baggrund af ændringsanmodninger, rapporterede bivirkninger og årlige sikkerhedsrapporter.

Sundhedsstyrelsen har givet tilladelse til 254 af de 259 ansøgte forsøg. Der er givet afslag på to forsøg og tre ansøgninger om kliniske forsøg er trukket tilbage af ansøger.

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 tabel 5 er antallet af sager, der bliver behandlet gennem denne procedure stærkt stigende. Danmark deltog i 24 sager, hvilket svarer til at 9 % af tilladelser til gennemførelse af kliniske forsøg i Danmark er blevet koordineret med de øvrige europæiske lægemiddel myndigheder, som forsøget planlægges gennemført i.

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](#)

	2009	2010	2011	2012
Antal sager i EU	15	26	84	124
Antal sager med DK som deltager	4	3	23	24

Tabel 5: Antallet af sager der er blevet behandlet i Voluntary Harmonized Procedure (VHP)

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 30 arbejdsdage efter modtagelse af en behørigt udformet ansøgning.

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. Ved ansøgninger om forsøg med lægemidler til xenogen celleterapi gælder ingen tidsmæssig frist for Sundhedsstyrelsens afgørelse

I 2012 blev 98 % af alle ansøgninger besvaret indenfor 30 arbejdsdage. De resterende 2% er blevet besvaret med maksimalt 15 dages forsinkelse. Vores sagsbehandlingstider er dokumenteret på vores hjemmeside [Sagsbehandlingstider 2012](#).

Siden maj 2011 har Sundhedsstyrelsen tilbudt digital indsendelse af ansøgninger om kliniske forsøg og siden 21. november 2011 har det været muligt for virksomheder at ansøge digitalt via vores adgangssikrede ekstranet DKMANet. Ansøgning via DKMANet er designet brugervenligt med trin for trin formularer, som påmindrer ansøgeren om hvilke dokumenter en ansøgning skal indeholde, hvilket gerne skal nedbringe antallet af ikke komplette ansøgninger. Ikke komplette ansøgninger udgør dog fortsat 28 %, og anvendelsen af DKMANet har været skuffende – kun 10% er modtaget via DKMANet.

I forbindelse med lancering af fælles portal for ansøgning om kliniske forsøg i efteråret 2013 (se side 13) planlægger Sundhedsstyrelsen at indføre formkrav, således at der kun modtages ansøgninger om nye forsøg og ændringer til forsøg via DKMANet. Vi opfordrer allerede nu danske og udenlandske virksomheder til at sørge for at gøre klar til dette nye krav.

Øvrige aktiviteter i 2012

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 kommitter, 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 EudraCT Telematic Implementation Group ved det europæiske lægemiddelagentur EMA.

EU kommissionen har fremsat nyt forslag til forordning om kliniske forsøg

EU Kommissionen har den 17. juli 2012 fremsat forslag til Europa-Parlamentets og Rådets [forordning om kliniske forsøg](#) med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF.

Hovedformålet med forordningsforslaget er at fremme antallet af kliniske lægemiddelforsøg i EU, herunder forsøg med det samme lægemiddel i flere EU-lande.

Forslaget fremsættes 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.

Desuden foreslås, at medlemsstaterne forpligtes til at etablere en national erstatningsordning for skader, der påføres forsøgspersoner i visse kliniske forsøg. Erstatning skal ydes under hensyntagen til landenes egne bestemmelser om erstatningsansvar. 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.

Sundhedsstyrelsen deltager i forhandlingerne om dette forslag i rådsregi.

Fælles ansøgningsportal med de videnskabetiske komiteer under udvikling.

Sundhedsstyrelsen er projektleder for etableringen af en fælles ansøgningsportal for det videnskabetiske system og Sundhedsstyrelsen. Denne vil anvende Sundhedsstyrelsens platform DKMA net og der vil blive adgang til at ansøge vha. NEM ID.

I forbindelse med lanceringen vil der blive indført formkrav, således at der kun modtages ansøgninger om nye forsøg og ændringer til forsøg via DKMA net, og vi opfordrer allerede nu danske og udenlandske virksomheder til at sørge for at gøre klar til dette nye krav.

Projektet finansieres af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, og forventes idriftsat i efteråret 2013, hvor der også vil blive lanceret en løsning til at fremme patientrekruttering på sundhed.dk.

Risikobaseret sagsbehandling muliggjort

I en forsøgsordning har Sundhedsstyrelsen siden april 2012 tilbudt nedsat sagsbehandlingstid på forsøg der egner sig til risikobaseret vurdering. Der tilbydes 14 arbejdsdages sagsbehandlingstid på forsøg som:

- gennemføres med lægemidler der er markedsført i et EU eller EØS land
- hvor anvendelsen af lægemidlet er på godkendt indikation og
- hvor risikoen for forsøgsdeltageren ikke er større end ved standardbehandling.

Yderligere information på vores hjemmeside: [Risikobaseret sagsbehandling](#).

Sundhedsstyrelsen har modtaget 12 ansøgninger med anmodning om risikobaseret sagsbehandling i perioden fra april 2012 til april 2013, heraf opfyldte de 9 forsøg kriterierne for risikobaseret sagsbehandling. Dette er en meget begrænset anvendelse som kan skyldes at kendskabet til denne mulighed fortsat ikke er udbredt. Sundhedsstyrelsen opfordrer til at anvende denne mulighed.

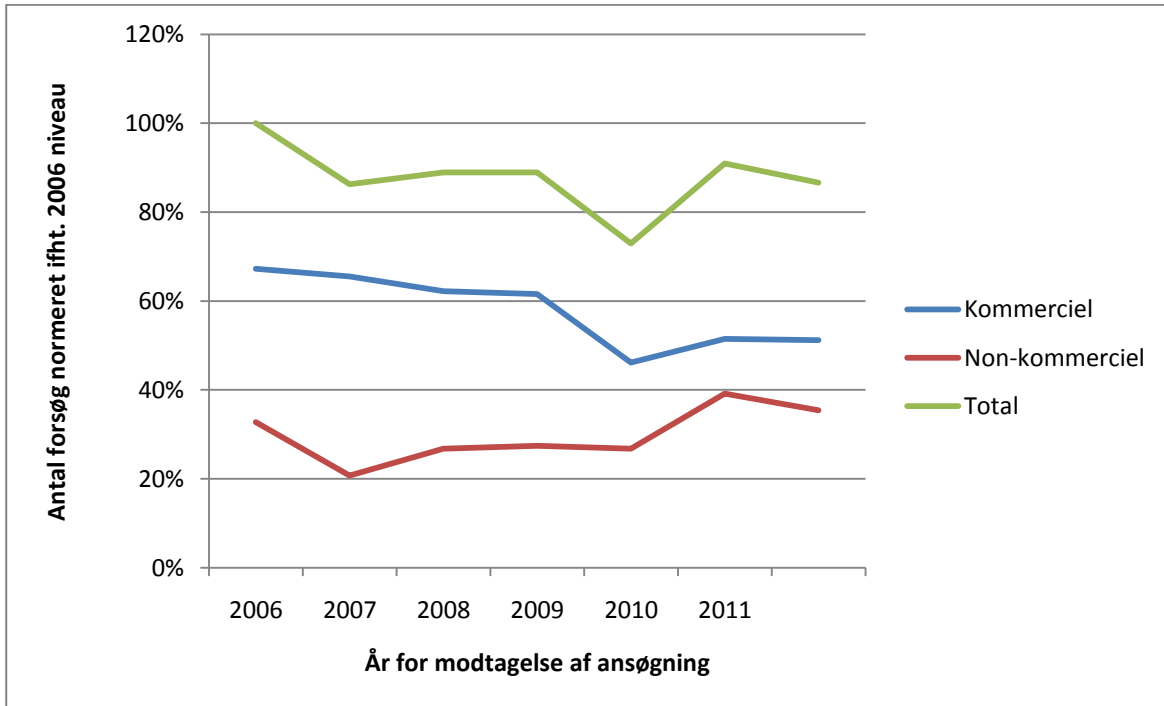
Bemærkninger til rapporten:

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 maj 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 2012 og er ikke korrigeret for de fem forsøg, som er tilbagetrukket eller afslået.

Årsrapporten omhandler forsøg, der er anmeldt i 2012 og er ikke udtryk for den samlede kliniske lægemiddeludvikling i Danmark, da mange forsøg gennemføres over flere år.

Bilag 1: Relativ udvikling i antallet af kliniske forsøg i Danmark og antal deltagere fordelt efter sponsor type i perioden 2006 til 2012.



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

