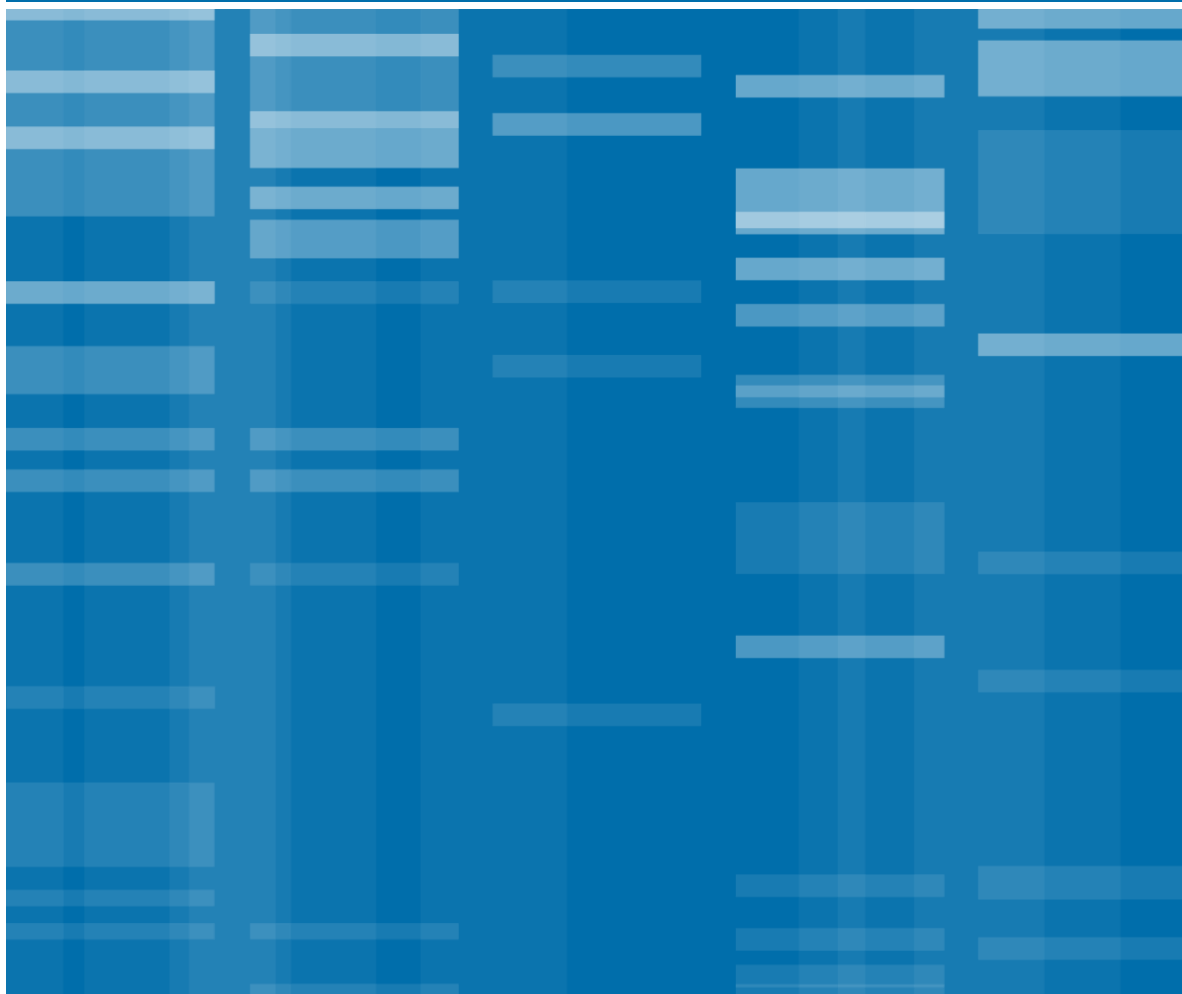




Årsrapport 2016

Kliniske forsøg med lægemidler



© Lægemiddelstyrelsen, 2017

Du kan frit referere teksten i publikationen, hvis du tydeligt gør opmærksom på, at teksten kommer fra Lægemiddelstyrelsen.

Det er ikke tilladt at genbruge billeder fra publikationen.

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
lmst.dk

Emneord

Kliniske forsøg, årsrapport, 2016, statistikker

Sprog

Dansk

Version

1.0

Versionsdato

05/2017

Udgivet af

Lægemiddelstyrelsen 19.05.2017

ISBN Elektronisk

978-87-92390-22-6

Indhold

1	Baggrund	4
2	Resumé	4
3	Stabilt niveau i antal ansøgninger om kliniske forsøg siden 2013	5
4	Uændret fordeling af multinationale og nationale forsøg	8
5	Stigning i non-kommercielle fase II forsøg	9
6	Det forventede antal planlagte forsøgspersoner stiger fortsat	10
7	Antallet af ansøgninger om kliniske forsøg inden for cancerområdet dominerer stadig	11
8	Fordeling af forsøg koordineret af de regionale Videnskabetiske Komiteer	12
9	Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling	13
	9.1 Kliniske lægemiddelforsøg med mennesker	13
	9.2 Kliniske lægemiddelforsøg med dyr	14
	9.3 Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)	14
	9.4 Sagsbehandlingstid	16
10	Øvrige aktiviteter i 2016	17
	10.1 Forberedelse til Forordning 536/2014	17
	10.2 Bemærkninger til rapporten	18
11	Bilag	19

1

Baggrund

Kliniske forsøg med lægemidler gennemføres for systematisk at indsamle data relateret til behandling med nye eller allerede godkendte lægemidler. Dette er afgørende for at udvikle nye, effektive og sikre lægemidler til gavn for samfundet.

Et klinisk forsøg med lægemidler skal leve op til en række etiske og videnskabelige standarder for at sikre den bedst mulige beskyttelse af forsøgspersonerne. For at sikre, at kliniske forsøg med lægemidler overholder disse standarder, skal alle forsøg, der planlægges udført i Danmark godkendes af både Lægemiddelstyrelsen og Det Videnskabetiske Komitéssystem.

I Lægemiddelstyrelsen behandles ansøgninger om kliniske forsøg med lægemidler af sektionen for Kliniske Forsøg (KF), som er organiseret i enheden Lægemiddelgodkendelse (GOD). KF overvåger også alle igangværende forsøg på baggrund af ændringsanmodninger, rapporterede bivirkninger og årlige sikkerhedsrapporter.

Denne årsrapport indeholder de vigtigste tal for sektionen Kliniske Forsøg fra 2016.

2

Resumé

I sektionen for Kliniske Forsøg ser vi en variation i antallet af ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg fra måned til måned, men også fra år til år. 2016 var et år, hvor vi så et fald i antallet af ansøgninger om kliniske forsøg med lægemidler i forhold til 2015. Over en længere årrække (2013-2016) kan det dog ses, at antallet af ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg har været stabilt placeret omkring ca. 300 ansøgninger.

Lægemiddelstyrelsen modtog i 2016 286 ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg med mennesker. 281 af disse ansøgninger blev godkendt, hvilket svarer til 98 % af alle ansøgte forsøg i 2016. Kun to ansøgninger blev afslået, og 3 ansøgninger blev trukket tilbage. To tredjedele af forsøgene blev godkendt, efter at der var givet begrundet indsigelse, hvilket er sammenligneligt med 2015.

Der ses i 2016 et stigende antal ændringsanmodninger (amendments) til igangværende forsøg. Lægemiddelstyrelsen behandlede således 803 amendments i 2016 sammenlignet med 699 i 2015, hvilket svarer til en stigning på 15 %.

Den procentmæssige fordeling på henholdsvis kommercielt og non-kommercielt sponsorerede ansøgninger i 2016 (hhv. 55 % og 45 %) er sammenlignelig med tallene fra 2015, og det samme gælder den procentmæssige fordeling af henholdsvis multinationale og nationale ansøgninger i 2016 (hhv. 62 % og 38 %).

Når vi ser på sammenhængen mellem de forskellige faser for et klinisk forsøg med lægemidler og antal ansøgninger kan vi se en nedgang i 2016 for ansøgninger om kliniske fase I, III, og IV forsøg, mens vi ser en stigning i antallet af ansøgte fase II forsøg.

Det er fortsat cancerområdet, der er det hyppigst forekommende terapiområde blandt ansøgninger om kliniske forsøg. Antallet af ansøgninger inden for cancerområdet i 2016 er således på niveau med antallet modtaget i 2015.

På trods af en nedgang i antallet af ansøgninger om kliniske forsøg med lægemidler i 2016, ser vi en stigning på ca. 3000 i antallet af planlagte forsøgspersoner på de danske sites for forsøg godkendt i 2016. Det svarer til en stigning på 16 % sammenlignet med 2015.

3 Stabilt niveau i antal ansøgninger om kliniske forsøg siden 2013

I 2015 så vi en stor stigning i antal ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg i Danmark sammenlignet med 2014. Denne stigning er ikke fortsat i 2016 og vi ser, at antallet af ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg er tilbage på sammen niveau som i 2014. Overordnet set ligger antallet af ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg således stabilt omkring 300 ansøgninger årligt siden 2013.

Lægemiddelstyrelsen modtog i 2016 286 ansøgninger om kliniske forsøg med lægemidler til mennesker, hvilket er et fald på 13 % sammenlignet med antallet af ansøgninger modtaget i 2015.

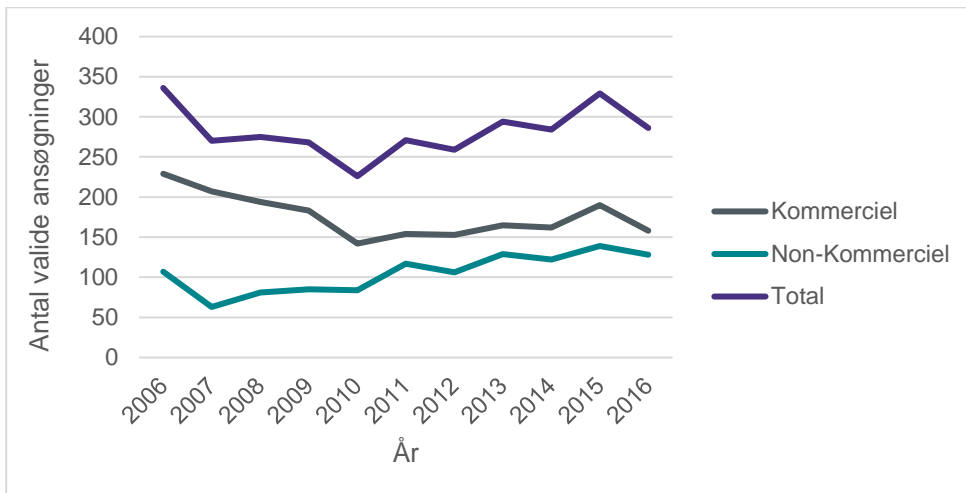
Ansøgningerne fordeler sig med 158 forsøg anmeldt af kommercielle sponsorer og 128 forsøg anmeldt af forskere (non-kommercielle sponsorer).

Antal kliniske forsøg anmeldt til Lægemiddelstyrelsen			
År	Kommerciel sponsor	Non-kommerciel sponsor	Total
2012	153	106	259
2013	165	129	294
2014	162	122	284
2015	190	139	329
2016	158	128	286

Tabel 1: Antallet af modtagne ansøgninger om kliniske forsøg i perioden 2012-2016 fordelt på sponsortype.

Antallet af ansøgninger fra non-kommercielle sponsorer er faldet med 11 svarende til 8 % i forhold til antallet af ansøgninger fra 2015. I samme periode faldt antallet af kommercielt sponsorerede ansøgninger lidt mere end de non-kommercielle ansøgninger, idet vi modtog 32 ansøgninger mindre end i 2015, svarende til et fald på 17 %. Den procentmæssige fordeling på henholdsvis kommercielt og non-kommercielt sponsorerede ansøgninger i 2016 (55 % og 45 %) er sammenlignelig med tallene fra 2015 (58 % og 42 %).

I figur 1 nedenfor ses en grafisk illustration af udviklingen i antallet af ansøgninger om kliniske forsøg totalt og fordelt på sponsortype for perioden 2006-2016.



Figur 1: Udviklingen i antal ansøgninger om kliniske forsøg fra 2006-2016

I modsætning til nedgangen i antallet af ansøgninger om nye forsøg, ses et stigende antal ændringsanmodninger (amendments) til igangværende forsøg. Lægemiddelstyrelsen behandlede således 803 amendments i 2016 sammenlignet med 699 i 2015, hvilket svarer til en stigning på 15 %.

4

Uændret fordeling af multinationale og nationale forsøg

I 2016 ses der et fald for både multinationale og nationale forsøg. Fordelingen af multinationale og nationale ansøgninger om kliniske forsøg i Danmark er dog stadig sammenlignelig med både 2014 og 2015.

Ud af 286 ansøgninger om kliniske forsøg udføres 177 af disse både i Danmark og andre lande (multinationale forsøg), mens lidt over en tredjedel af forsøgene (109) udelukkende udføres i Danmark (nationale). Den procentmæssige fordeling af henholdsvis multinationale og nationale ansøgninger i 2016 (62 % og 38 %) er sammenlignelig med tallene fra 2015 (63 % og 37 %).

Fordeling af multinationale og nationale forsøg fordelt på sponsortype						
	Multinationale forsøg			Nationale forsøg		
	Kommerciel	Non-kommerciel	Alle forsøg	Kommerciel	Non-kommerciel	Alle forsøg
2012	144	16	160	9	90	99
2013	148	29	177	17	100	117
2014	152	32	184	10	90	100
2015	177	30	207	13	109	122
2016	151	26	177	7	102	109

Tabel 2: Fordeling af multinationale og nationale forsøg fordelt på sponsortype i perioden 2012-2016.

Af de 109 nationale forsøg udføres 94 % (102) af non-kommercielle sponsorer, og kun 6 % (7) udføres af kommercielle sponsorer. Ud af 177 multinationale forsøg udføres 85 % (151) af kommercielle sponsorer og 15 % (26) af non-kommercielle sponsorer.

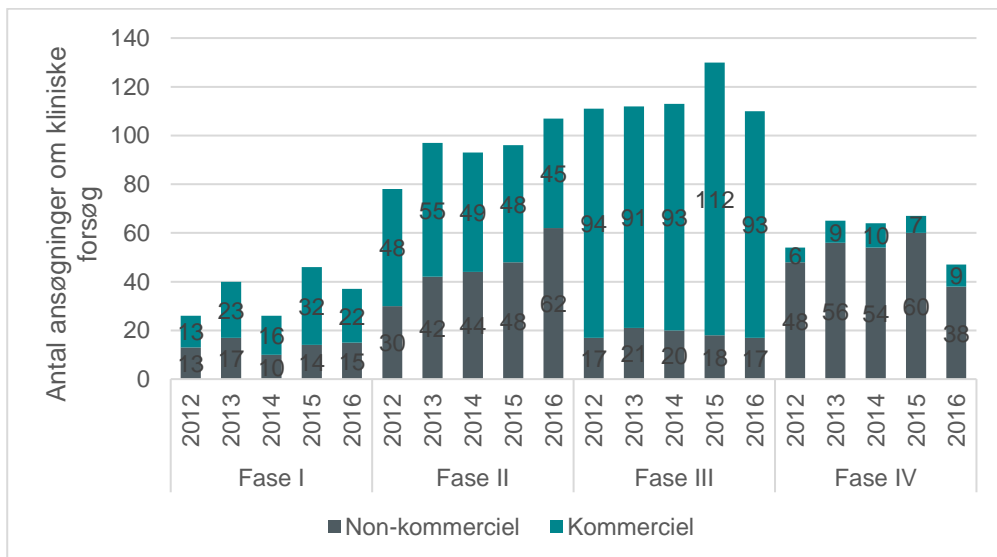
5 Stigning i non-kommercielle fase II forsøg

Ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg fra kommercielle sponsorer falder primært for fase I og fase III forsøg. For ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg med non-kommercielle sponsorer ses en stigning i fase II forsøg.

Figur 2 viser sammenhængen mellem fase, sponsortype og antal ansøgninger for perioden 2012-2016.

I 2015 så vi en stigning på 100 % for antallet af ansøgte kommercielle fase I forsøg i sammenligning med 2014. Denne stigning er ikke fortsat i 2016, hvor vi ser vi et fald på 31 % (10) i antallet af ansøgte kommercielle fase I forsøg sammenlignet med 2015. Også for kommercielle fase III ansøgninger ses et fald (17 % (19)) sammenlignet med 2015.

For non-kommercielle ansøgninger om tilladelse til udførelse af et klinisk lægemiddelforsøg ses en stigning på 29 % (14) i fase II forsøg i sammenligning med 2015. Til gengæld ses et fald på 37 % (22) i fase IV ansøgninger. Dette kan eventuelt forklares med, at Lægemiddelstyrelsen i 2016 har haft særligt fokus på om et ansøgt fase IV forsøg i virkeligheden bør anses som et fase II forsøg, hvis der undersøges nye indikationer for et markedsført produkt.

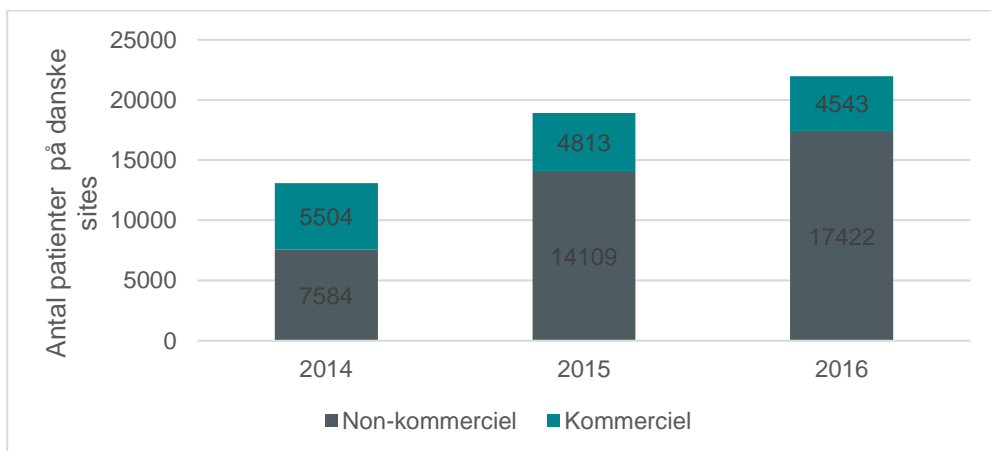


Figur 2: Fordelingen af antallet af forsøgsansøgninger i forhold til udviklingsfase og sponsortype.

6

Det forventede antal planlagte forsøgs- personer stiger fortsat

Der forventes 21.965 danske deltagere inkluderet i de 281 kliniske lægemiddelforsøg som blev godkendt i 2016. Det er en stigning på ca. 3.000 i forhold til 2015, hvor tallet var 18.922 deltagere. Der er således sket en stigning på 16 % sammenlignet med 2015. Ud fra figur 3 kan man se, at der siden 2014 har været en stigning i antallet af forventede danske forsøgsdeltagere inkluderet i kliniske lægemiddelforsøg, og at det for de non-kommercielle forsøg, at stigningen ses. Dette skyldes især, at der for de store fase IV forsøg (>500 deltagere), planlægges inklusion af flere forsøgspersoner.



Figur 3: Forventet antal inkluderede patienter på danske sites i 2016 fordelt på sponsortype.

7

Antallet af ansøgninger om kliniske forsøg inden for cancerområdet dominerer stadig

Cancerområdet er igen i år det hyppigst forekommende terapiområde blandt ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg (se tabel 3). Antallet af ansøgninger inden for cancerområdet i 2016 (99) er således stort set uændret sammenlignet med 2015 niveau (101). Antallet af ansøgninger inden for cancerområdet er fem gange så stort som de næstmest forekommende terapiområder. Det betyder, at ansøgninger inden for cancerområdet udgør 35 % af alle ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg i 2016. Det planlagte antal inkluderede patienter inden for cancerområdet udgør dog ikke en tilsvarende andel, idet 18 % af det totale antal planlagte forsøgspersoner i Danmark er patienter inden for cancerområdet. Se bilag for fordeling af antal planlagte forsøgspersoner i Danmark fordelt på terapiområder.

Anmeldte forsøg fordelt på terapiområder	
MedDRA ¹ kode for terapiområde	Antal forsøg
Godartede, ondartede – og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	99
Neurologiske lidelser	20
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme	19
Stofskifte – og ernæringssygdomme	18
Kirurgiske og medicinske procedurer	16
Kardiologiske lidelser	15
Lidelser i luftveje, brystkasse og mellemgulv	13
Lidelser i knogler, led, muskler og bindevæv	13
Mave-tarm sygdomme	10
Undersøgelser (herunder farmakokinetik)	9

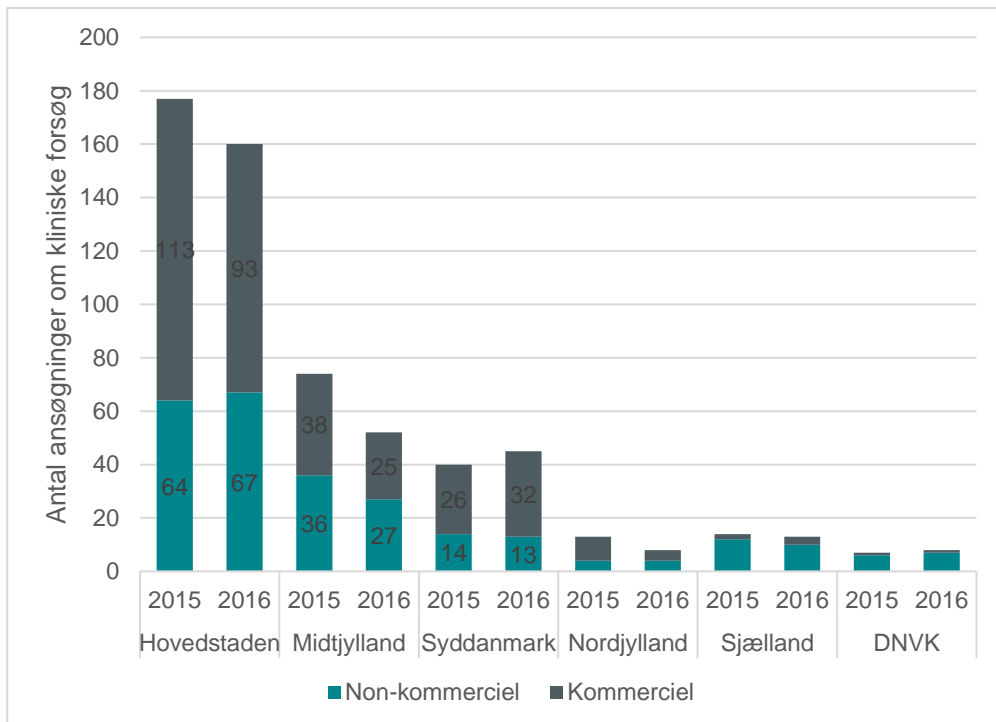
Tabel 3: Top 10 terapiområder i forhold til antallet af ansøgninger om kliniske forsøg i 2016.

8 Fordeling af forsøg koordineret af de regionale Videnskabetiske Komiteer

Figur 4 viser fordelingen af ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg i forhold til, hvilken regional videnskabetisk komite der har modtaget ansøgningen om tilladelse til at udføre forsøget. Størstedelen af de kliniske lægemiddelforsøg (56 %) koordineres fra Region Hovedstaden i 2016, hvilket også var tilfældet i 2015.

¹ Medical Dictionary of Regulatory Activities

Region Hovedstaden og Region Midtjylland er mest påvirket af det fald der ses i antallet af ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg i 2016 i forhold til 2015. Disse har fået hhv. 17 og 22 færre ansøgninger om kliniske forsøg med lægemidler i 2016 sammenlignet med 2015. Til gengæld har den Videnskabsetiske Komite for Region Syddanmark fået 13 % (5) ansøgninger mere i 2016 end i 2015 på trods af faldet i det totale antal ansøgninger om kliniske forsøg.



Figur 4: Fordeling af antallet af ansøgninger om kliniske forsøg i 2015 og 2016, efter hvilken regional videnskabsetiske komite der er ansøgt samt efter sponsortype.

9 Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling

9.1 Kliniske lægemiddelforsøg med mennesker

Arbejdet med kliniske forsøg er organiseret i enheden Lægemiddelgodkendelse (GOD). Sektionen behandler ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg og overvåger alle igangværende

forsøg på baggrund af ændringsanmodninger, rapporterede bivirkninger og årlige sikkerhedsrapporter.

Lægemedelstyrelsen modtog i 2016 286 ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg med mennesker. 281 af disse ansøgninger blev godkendt, hvilket svarer til 98 % af alle ansøgte forsøg i 2016. Kun to ansøgninger blev afslået, og 3 ansøgninger blev trukket tilbage inden sagsbehandlingen var afsluttet. Af de 281 godkendte forsøg, gav Lægemedelstyrelsen begrundede indsigelser og efterspurgte rettelser til dokumentationen i størstedelen (65 %) af ansøgningerne om kliniske forsøg. Den høje andel af godkendte forsøg skal ses i sammenhæng med, at det er en del af Lægemedelstyrelsens strategi at rådgive ansøgerne bedst muligt både før og efter indsendelse af en ansøgning for at sikre, at kliniske lægemiddelforsøg lever op til gældende krav.

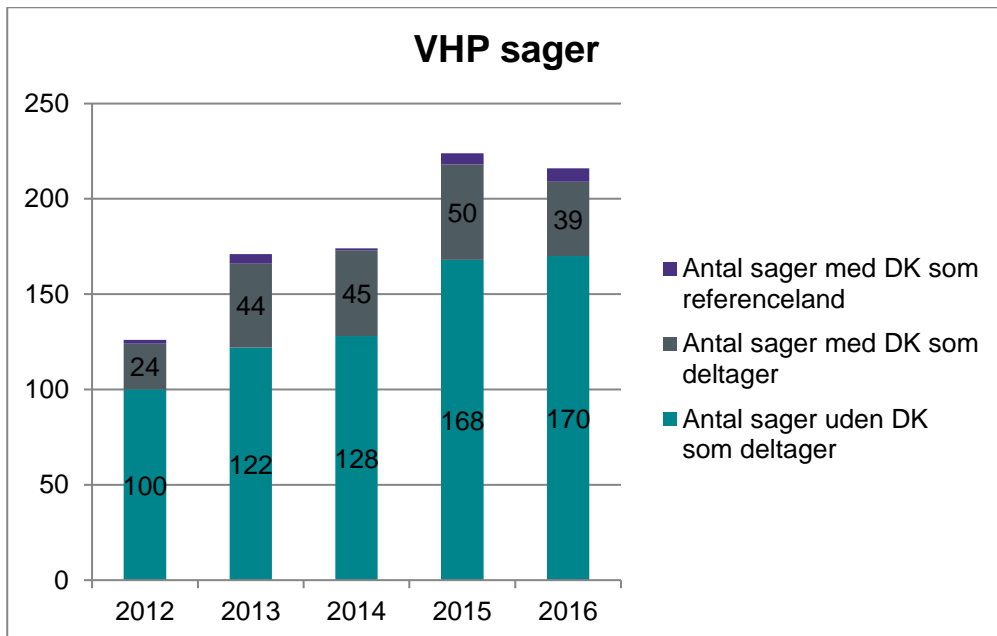
9.2 Kliniske lægemiddelforsøg med dyr

Sektionen for KF vurderer også kliniske lægemiddelforsøg med dyr, men som noget nyt medtages i årsrapporten tallene omhandlende ansøgninger for kliniske forsøg med veterinære lægemidler. I 2016 ses en fordobling i antallet af ansøgte lægemiddelforsøg med dyr i forhold til 2015. Der blev ansøgt om 16 kliniske lægemiddelforsøg med dyr sammenlignet med 8 ansøgninger i 2015. Af de 16 kliniske lægemiddelforsøg med dyr i 2016 blev alle ansøgninger godkendt.

9.3 Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)

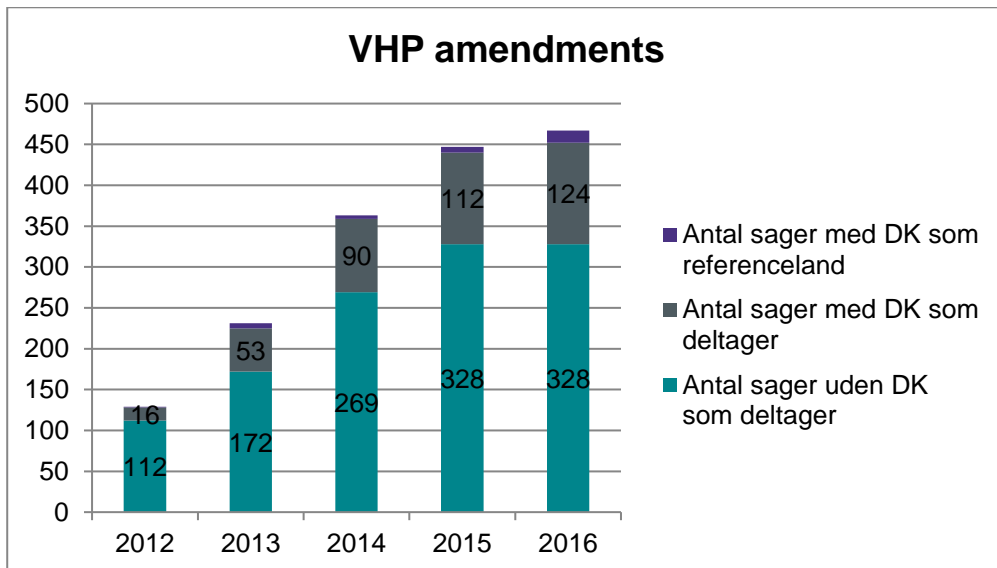
Siden 2009 har det været muligt at få en koordineret videnskabelig vurdering af et planlagt forsøg, som skal gennemføres i mere end tre europæiske lande, gennem den frivillige procedure Voluntary Harmonisation Procedure (VHP). Proceduren tilbydes af den europæiske arbejdsgruppe CTFG (Clinical Trials Facilitation Group). Gruppen blev nedsat af Heads of Medicines Agencies 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.

Det ses af figur 4, at antallet af sager behandlet gennem denne procedure i Europa er faldet fra 2015 til 2016. I 2016 blev 209 kliniske forsøg ansøgt gennem VHP, hvilket er et lille fald på 9 forsøg (4 %) sammenlignet med 2015. Danmark deltog i 39 VHP sager, hvilket svarer til, at Danmark deltager i 19 % af det samlede antal europæiske VHP sager. Det betyder at vi siden 2014 har observeret et lille fald i deltagelsen af VHP sager. Danmark var referenceland i 15 sager fra 2011-2015, hvilket betyder at Danmark tog den ledende rolle i vurderingen af VHP ansøgningen.



Figur 5: Antallet af sager, der er behandlet i Voluntary Harmonisation Procedure.

I VHP behandles også amendments for de forsøg, som udføres i proceduren. Det ses af figur 5, at antallet af amendments behandlet gennem denne procedure i Europa er steget fra årene 2012 til 2016. I 2016 blev 452 amendments ansøgt gennem VHP. Danmark deltog i 124 VHP amendments, hvilket svarer til, at Danmark deltager i 27 % af det samlede antal VHP amendments. Danmark var referenceland i 18 amendments fra 2012-2015. I 2016 var Danmark referenceland på 15 amendments. Håndtering af amendments i VHP fylder således mere i sagsbehandlingen end tidligere.



Figur 6: Antallet af amendments, der er behandlet i Voluntary Harmonisation Procedure.

Som noget nyt tilbydes VHP-plus. Dette er en procedure, der også tillader deltagelse af Videnskabetiske Komité i VHP i nogle EU-lande. Danmark er i 2016 også begyndt at tilbyde VHP-plus, hvilket øger samarbejdet mellem Den Nationale Videnskabetiske Komité og Lægemiddelstyrelsen, som forberedelse til Forordningen for kliniske forsøg. VHP-plus i Danmark tilbydes for forsøg med børn og/eller avancerede terapier (ATMP). Danmark har på nuværende tidspunkt deltaget i 3 VHP-Plus forsøg. Der kan findes mere information om procedureerne i VHP på vores hjemmeside og CTFGs hjemmeside: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2017_01_CTFG_VHP-Plus_List_of_participating_National_Competent_Authorities.pdf.

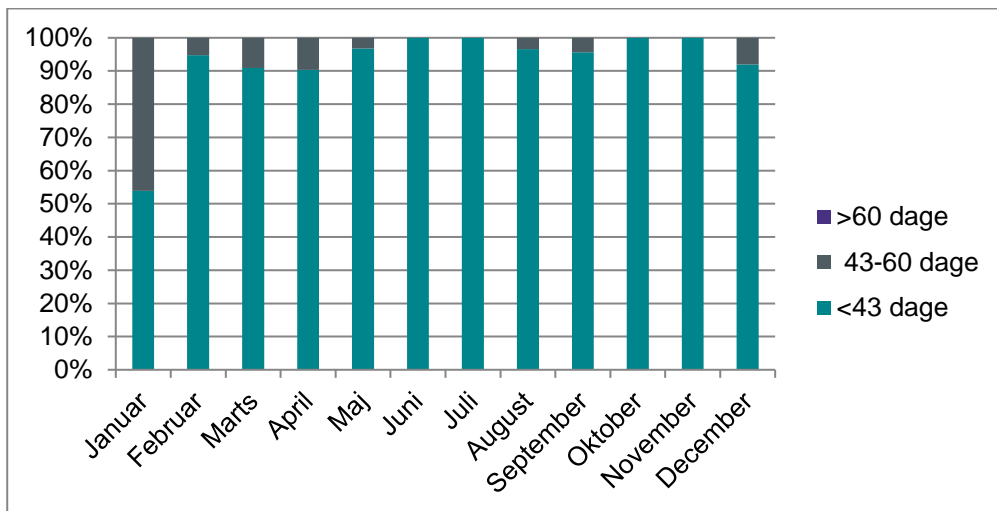
9.4 Sagsbehandlingstid

Den tilladte sagsbehandlingstid er fastsat til maksimalt 60 kalenderdage² i bekendtgørelsen om kliniske forsøg på mennesker. I tilfælde af at Lægemiddelstyrelsen 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 (med enten begrundet indsigelse,

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, nævn eller lignende.

godkendelse med vilkår eller godkendelse) skal være sponsor i hænde senest 42 kalenderdage efter modtagelse af en valid ansøgning.

I 2016 har 92 % af alle ansøgere modtaget første svar inden for 42 kalenderdage, mens de resterende ansøgninger om kliniske forsøg med lægemidler modtog første svar inden for 60 kalenderdage. Vores sagsbehandlingstider bliver løbende offentliggjort på vores hjemmeside. I 2014 og 2015 modtog hhv. 91 % og 80 % af alle sponsorer om ansøgninger om kliniske forsøg første svar inden for 42 kalenderdage.



Figur 7: Sagsbehandlingstid (udsendelse af første svar) i intervaller som procent af månedens samlede ansøgninger.

10 Øvrige aktiviteter i 2016

10.1 Forberedelse til Forordning 536/2014

For nuværende træder en ny EU forordning om kliniske forsøg i kraft i oktober 2018, som ændrer reglerne for kliniske forsøg i hele EU. Vi er i Danmark langt fremme i forberedelsen af implementeringen af den nye Forordning i forhold til resten af EU.

Lægemiddelstyrelsen har blandt andet som et led i forberedelsen af implementering af Forordning 536/2014 i samarbejde med sekretariatet for den Nationale Videnskabetiske Komité og Sundheds- og Ældreministeriet deltaget i forarbejdet til Folketingets vedtagelse af en ny lov om kliniske forsøg med lægemidler, som blandt andet medfører, at der bliver oprettet nye videnskabetiske lægemiddelkomiteer.

I den nye EU-forordning er det nationale samarbejde om kliniske forsøg ikke beskrevet, og derfor er der nu vedtaget en ny dansk lov om kliniske forsøg med lægemidler, som beskriver de danske regler, når den nye forordning er trådt i kraft.

Loven træder i kraft når EU-forordningen finder anvendelse.

For at EU-forordningen kan finde anvendelse skal der udvikles en EU-portal og database (EUPD) for kliniske forsøg i EU. Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA står for udviklingen af EUPD og Lægemiddelstyrelsen bidrager aktivt i de ekspertgrupper EMA har nedsat.

Implementering af den nye EU-Forordning medfører markante ændringer i arbejdsgange og processer hos de nationale myndigheder. Lægemiddelstyrelsen har derfor i samarbejde med sekretariatet for den Nationale Videnskabetiske Komité gennemført en IT foranalyse med henblik på at afdække behov for IT understøttelse af de nye nationale arbejdsprocesser.

10.2 Bemærkninger til rapporten

Denne rapport er primært baseret på data fra den fælleseuropæiske database EudraCT, som blev oprettet ved implementeringen af direktiv 2001/20/EF i 2004. Data er trukket i april 2017 og er et øjebliksbillede af de data og den datakvalitet, der er i EudraCT.

Årsrapporten præsenterer data på alle forsøg, hvor der er modtaget en komplet ansøgning i Lægemiddelstyrelsen i 2016, og omfatter derfor også forsøg, som er sagsbehandlet i 2017.

Årsrapporten er ikke udtryk for den samlede kliniske lægemiddeludvikling i Danmark, da mange forsøg udføres over flere år.

11

Bilag

MedDRA kode (SOC)	2016
Godartede, ondartede – og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	3877
Neurologiske lidelser	620
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme	239
Stofskifte – og ernærings sygdomme	1440
Kirurgiske og medicinske procedurer	7875
Kardiologiske lidelser	2701
Lidelser i luftveje, brystkasse og mellemgulv	788
Lidelser i knogler, led, muskler og bindevæv	150
Mave-tarm sygdomme	320
Undersøgelser (herunder farmakokinetik)	449
Infektioner og parasitære lidelser	644
Sygdomme i hud og underhud	197
Traumer, forgiftning og behandlingskomplikationer	286
Lidelser i nyre og urinveje	189
Lidelser i det reproduktive system og brystsygdomme	328
Øjenlidelser	82
Psykiatriske lidelser	526
Immunologiske lidelser	130
Lidelser i lever og galdegange	70
Hæmatologiske lidelser	52
Endokrine lidelser	60
Almene lidelser og reaktioner ved injektionssted	12
Karsygdomme	10
Svangerskab, fødsel og barsel	0
Skeletale misdannelser	0
Sociale forhold	0

Bilag 1: Fordeling af antal planlagte forsøgspersoner i Danmark i kliniske lægemiddelforsøg valide og godkendte i 2016 fordelt på terapiområder.