
>

Kortlægning af lægemiddelforskning

- Delnotat III – Kliniske forsøg

Indhold

>

1. Resume og konklusioner

2. Om kliniske forsøg

3. Datakilder

- a. Lægemiddelstyrelsen og de videnskabsetiske komiteers godkendelser af kliniske forsøg i Danmark
- b. Kliniske forsøg igangsat af virksomheder under Lægemiddelindustriforeningen og Dansk Biotek
- c. Kliniske forsøg monitoreret af GCP-enhederne
- d. International opgørelse af kliniske forsøg registreret på www.clinicaltrials.gov

>

1. Resume og konklusioner

Det samlede antal ansøgninger om godkendelse af nye kliniske forsøg i Danmark i perioden 2001-2009 ligger nogenlunde konstant på omkring 300 årlige ansøgninger. Dog kan der iagttages en faldende tendens i slutningen af den periode, som Lægemiddelstyrelsens statistik dækker.

En faldende tendens for 2008 og 2009 kan også iagttages i den statistik over *igangværende* kliniske forsøg, som brancheforeningerne Dansk Biotek og Lægemiddelindustrien sammen udgiver. Branchestatistikken vidner både om færre studier og en reduktion i udgifter, centre og forsøgspersoner.

Sættes antallet af kliniske studier i forhold til de samlede forskningsudgifter i erhvervslivet (biotekvirksomheder og lægemiddelindustrien) ses det for perioden 1999-2008, at virksomhedernes udgifter til egen forskning og udvikling i Danmark er steget fra 5,1 til 8,2 milliarder¹. De årlige forskningsstatistikker for den offentlige sektors forskning rummer ikke en præcis opgørelse af lægemiddelforskning, og det er derfor ikke muligt at lave en tidsserie for udviklingen i omfanget af dette forskningsområde. Ser man derimod bredere på de samlede udgifter til sundhedsvidenskabelig forskning i den offentlige sektor, er disse steget over tid fra 2,8 milliarder i 2001 til 3,8 milliarder i 2006² og 4,8 milliarder i 2008 ifølge den seneste forskningsstatistik fra Danmarks Statistik

Stigende forskningsudgifter synes således ikke at have resulteret i en parallel stigning i antallet af nye kliniske forsøg. Udviklingen kan både være udtryk for, at udgifterne per studie er stigende. Men tallene kan også være udtryk for, at de stigende forskningsudgifter i Danmark især finder sted inden for *andre* dele af lægemiddelforskningen end kliniske studier.

Flere opgørelser af antal forskerinitierede kliniske forsøg peger samstemmende på, at disse forsøg udgør op imod en tredjedel af det samlede antal kliniske studier i Danmark. Målt over tid er der dog især i de tidligere opgørelsesår ikke helt overensstemmelse mellem tallene fra de forskellige kilder. Det er derfor uklart, om stigningen i de offentlige udgifter til sundhedsvidenskabelig forskning er sket parallelt med stigningen i antallet af forskerinitierede studier. Antallet af monitorerede studier fra de tre GCP-enheder for perioden 2003-2008 peger i den retning. Omvendt tyder antallet af ansøgninger til Lægemiddelstyrelsen i 2004-2008 på en lidt mere ujævn udvikling.

Væsentligste konklusioner omkring forskerinitierede kliniske forsøg er, at de udgør op imod en tredjedel af alle lægemiddelforsøg i Danmark. Målt på størrelse er de forskerinitierede forsøg mindre end de industriinitierede. Onkologi og hæmatologi er de områder, som tegner sig for det største antal forskerinitierede kliniske forsøg.

¹ Særkørsel fra Danmarks Statistik vedr. FoU udført ved lægemiddelvirksomheder under LIF og Dansk Biotek, se tabel i delnotat IV.

² CFA, Forskning og udviklingsarbejde i sundhedssektoren, Forskningsstatistik 2006, omregnet til 2008-priser.

>

Endelig viser en opgørelse over antal kliniske studier anmeldt til den amerikanske hjemmeside www.clinicaltrials.gov, at Danmark er det land i verden, som målt i forhold til befolkningsstørrelse anmeldte flest studier i 2009. Målt i absolutte tal ligger Danmark på en global 12. plads efter lande som Belgien og Israel og foran Schweiz³. Øverst på listen ligger USA efterfulgt af en række større OECD-lande, mens 'nye' lande som Polen, Kina og Brasilien ligger lige uden for top10.

2. Om kliniske forsøg⁴

Formålet med kliniske forsøg er at opnå helt ny viden eller efterprøve eksisterende viden om, hvordan en bestemt type medicin virker, eller hvilke bivirkninger den eventuelt har. Ny medicin bliver oftest godkendt på baggrund af omfattende kliniske forsøg. Derudover bliver der lavet mange forsøg med medicin, der allerede er godkendt, fx for at undersøge mulighederne for at anvende den pågældende medicin til andre behandlinger eller i forhold til særlige patientgrupper.

Der findes ikke dyrearter, som påvirkes af lægemidler på nøjagtig samme måde som mennesker. Derfor kan selv de mest omhyggelige dyreforsøg ikke med sikkerhed forudsige lægemidlers virkning og bivirkninger hos mennesker. Gennemførelse af forsøg på mennesker - kaldt kliniske undersøgelser eller forsøg - er derfor en lovpligtig procedure, inden et nyt potentielt lægemiddel kan godkendes til salg. Enhver deltagelse i kliniske forsøg er frivillig og kræver de pågældende forsøgspersoners samtykke. Gennemførelse af kliniske forsøg er ofte meget omkostningsfuldt, og forsøgene kan udgøre over halvdelen af det samlede udviklingsbudget for en lægemiddelkandidat.

Begrebet 'klinisk forskning eller kliniske forsøg' dækker over forskning, der udføres i klinikken, dvs. på sygehusafdelinger, hos praktiserende læger og speciallæger eller andre steder i sundhedsvæsenet. Sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter, hvori mulig ny medicin afprøves i kliniske forsøg, kan både være igangsat af private virksomheder (biotek- og medicinalindustri) eller af offentlige forskningsinstitutioner (universiteter, hospitaler, sektorforskningsinstitutioner mv.).

Som hovedregel er det hospitalerne og sundhedsvæsenet i øvrigt, der er i kontakt med de grupper af patienter, som potentielt vil kunne få gavn af et nyt muligt lægemiddel. Kliniske forsøg indebærer derfor i mange tilfælde et samspil mellem på den ene side en virksomhed eller et andet laboratoriebaseret forskningsmiljø, der har udviklet potentielt ny medicin, samt på den anden side de læger og andre sundhedspersoner, der dagligt er beskæftiget med behandling af netop den sygdom, som det nye middel forventeligt vil kunne behandle.

³ Der foreligger ikke tal for dækningsgraden på denne hjemmeside. Inden der drages entydige konklusioner, bør den globale danske placering derfor også vurderes bl.a. i forhold til de statistikmuligheder, som den fælleseuropæiske EudraCT forventes snart at give.

⁴ For yderligere beskrivelser se bl.a. Faktablade fra Lægemiddelstyrelsen, juni 2009, LIF. *Sådan udvikles lægemidler. Klinisk forskning i Danmark - tid til handling* udgivet i 2009 af et udvalg under *Det Nationale Samarbejdsforum for Sundhedsforskning* samt <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>.

>

Ud over kliniske forsøg igangsæt af medicinal- og biotekvirksomheder igangsættes der også en række forsøg i regi af offentlige forskningsinstitutioner. Forskerinitierede forsøg defineres som forsøg, hvor offentligt ansatte forskere står anført som forsøgsansvarlige uanset projektets finansiering.

Kliniske forsøg gennemføres på raske forsøgspersoner eller på syge patienter. I Danmark giver Lægemiddelstyrelsen tilladelse til at gennemføre forsøgene efter en vurdering af, om forsøget er sikkerhedsmæssigt forsvarligt for forsøgspersonerne, og om forsøget er egnet til at skabe ny viden. De eksisterende regler og godkendelsesprocedurer sikrer, at risici for de involverede forsøgspersoner er begrænsede. Den viden, som de kliniske forsøg resulterer i, kommer på længere sigt patienterne til gode.

Et forskningsområde med særlige regler og procedurer

For di kliniske forsøg indebærer videnskabelige forsøg med levende mennesker, skal disse forsøg særligt leve op til en række høje etiske og videnskabelige standarder for at sikre den bedst mulige beskyttelse af forsøgspersonerne. Det indebærer blandt andet, at alle forsøg typisk skal godkendes af myndighederne i det pågældende land, før de sættes i gang, samt at alle godkendte forsøg og forsøgsresultater skal offentliggøres.

Kliniske forsøg skal anmeldes til Lægemiddelstyrelsen, som vurderer kvaliteten af undersøgelsen og patientsikkerheden i forsøget. Kliniske forsøg skal herudover også anmeldes til en videnskabetisk komite, der overvejende vurderer forsøgets etiske aspekter. Internationale normer for kliniske afprøvninger er beskrevet i retningslinjer for Good Clinical Practice.

Indførelsen af internationale kvalitetsstandarder for kliniske lægemiddelforsøg med mennesker, *Good Clinical Practice (GCP)*, har i Danmark ført til oprettelsen af i alt tre GCP-enheder ved de sundhedsvidenskabelige fakulteter og de tilknyttede hospitaler. Enheden i Århus er oprettet i 1995, mens Odense og København efterfølgende er kommet til. GCP-enhederne har til formål at yde vejledning til offentligt ansatte forskere i forbindelse med igangsætning og gennemførelse af lægemiddelforsøg, så disse udføres i overensstemmelse med GCP-reglerne.

Sammenlignet med andre forskningsområder gælder der særlige vilkår for lægemiddelforskning, ikke mindst omkring de kliniske faser.

Fire faser i klinisk afprøvning af lægemidler

Forud for den kliniske forskning har der i mange tilfælde fundet en omfattende forskningsaktivitet sted i laboratorier, hvor potentielle nye lægemidler er identificerede og karakteriserede og herunder søgt afprøvet på forskellig vis uden involvering af menneskelige forsøgspersoner fx med forsøgsdyr, computermodeller mv. Selve de kliniske forsøg inddeles normalt i fire kategorier eller faser:

- Fase 1: Et nyt potentielt lægemiddel testes som hovedregel på nogle få raske, frivillige forsøgspersoner, som kun modtager en lille del af den mængde af lægemidlet, som tidligere er givet til forsøgsdyr. Da formålet primært er at vurdere, hvorledes stoffet tolereres, indgives det i stigende doser for at kunne fastslå, hvordan lægemidlet virker og omsættes hos mennesker. Hver enkelt forsøgsperson overvåges nøje i hele undersøgelsesperioden. Der er dog også eksempler på nogle områ-

>

der som fx onkologi (kræftforskning), hvor man allerede inkluderer syge patienter i fase 1 forsøg.

- Fase 2: Et nyt lægemiddel testes for første gang på nogle få rigtige patienter, hvilket vil sige personer, der lider af den sygdom, som præparatet sigter mod at bekæmpe. I disse forsøg får man for første gang information om den terapeutiske virkning af stoffet ved den aktuelle sygdom. Sammenhængen mellem dosis og virkning belyses ligeledes i denne fase.
- Fase 3: Hvis resultaterne er positive i fase 2 fortsættes til fase 3, hvor der inkluderes et større antal patienter (100-10.000). Det er her, de fleste personer stifter bekendtskab med kliniske forsøg. Lægemidlet testes her på store patientgrupper evt. på flere forskellige hospitalsafdelinger. På basis af fase 3-undersøgelsen kan lægemidlet efterfølgende blive godkendt af myndighederne.
- Fase 4: Efter registrering og markedsføring af et lægemiddel kan der stadig være behov for at foretage forsøg, fx for at afprøve, om det nye lægemiddel er bedre end et eksisterende lægemiddel på markedet. Fase fire omfatter også overvågning af produktet for evt. ukendte eller sjældne bivirkninger, efter at det nye lægemiddel er kommet på markedet.

Kliniske forsøg som indikator for forskningskvalitet

Medicinalvirksomheder og øvrige forskningsinstitutioner, som er beskæftiget med udvikling af nye lægemidler, træffer beslutning om, hvor i verden klinisk afprøvning af potentielle nye lægemidler skal finde sted, idet den kliniske afprøvning ikke nødvendigvis behøver at finde sted på samme geografiske lokalitet som det forudgående laboratoriearbejde. Således vil klinisk afprøvning af potentielle nye lægemidler typisk ske der, hvor rammebetingelserne er de bedste. Det vil konkret sige steder, hvor der er adgang til højt kvalificerede kliniske forskere, gode forskningsmiljøer og tilstrækkelige ressourcer til forskning. God patientadgang i form af patienternes villighed til at deltage i forsøg samt adgang til moderne hospitalsudstyr, velfungerende patientregistre, statistikker og databaser samt villighed til at ibrugtage ny medicin spiller også afgørende ind. Endelig er smidige, professionelle og hurtige godkendelsesprocedurer fra myndighedernes side også vigtige forhold. I et bredere perspektiv er et stabilt politisk miljø, fravær af korruption samt generelt høj troværdighed omkring forskningen også vigtige forhold.

Antallet af kliniske studier i et land kan således på ovenstående baggrund *blandt andet, men ikke kun* fortolkes som en indikator for kvaliteten af den kliniske forskning i det pågældende land.

3. Datakilder

Der er i dette notat anvendt oplysninger om antal kliniske forsøg fra flere forskellige kilder, idet disse hver især belyser forskellige aspekter af de kliniske studier.

- **Lægemiddelstyrelsen** offentliggør på månedsbasis nøgletal for de ansøgninger om godkendelse af kliniske forsøg, som styrelsen modtager. Opgørelsen omfatter ansøgninger fra både offentlige forskere og virksomhedsinitierede forsøg. Lægemiddelstyrelsens tal indgår desuden i den fælleseuropæiske EudraCT-database (European Clinical Trials Database).

>

- **Den Centrale Videnskabetiske Komite** offentliggør på månedsbasis oversigter over de ansøgninger om godkendelse af biomedicinske forsøg, som de regionale komiteer modtager. Omkring en fjerdedel af de ca. 1000 årlige forsøg er kategoriseret som lægemiddelforsøg.
- **Lægemedelindustriforeningen** har for årene 2005-2009 gennemført en årlig undersøgelse af kliniske forskningsaktiviteter blandt medlemsvirksomhederne. I 2008- og 2009-udgaverne er også medlemmer af Dansk Biotek inkluderet. Undersøgelsen rummer primært oplysninger om bestanden af igangværende studier og rummer bl.a. tal for antal centre og forsøgspersoner.
- **De tre GCP-enheder ved universitetshospitalerne** udarbejder en årlig oversigt over de forskerinitierede studier, som monitoreres af GCP-enhederne. Herudover er der fra GCP-enhederne i hhv. København og Århus udtrykt et antal tabeller, som rummer supplerende oplysninger om de monitorerede studier, herunder opdeling på lægelige specialer, størrelse mv.
- De amerikanske sundhedsmyndigheders hjemmeside www.clinicaltrials.gov rummer data om kliniske studier opdelt på lande fra alle verdensdele. Det er dermed muligt at sammenligne udviklingen i landene over tid.

Ser man på det årlige antal kliniske studier i Danmark i hver af de anvendte datakilder, varierer tallene på en række punkter, hvilket der er flere grunde til. Sundhedsstyrelsens opgørelse bør som udgangspunkt rumme *alle ansøgninger* om kliniske forsøg, der ønskes gennemført i Danmark. Det er dog ikke alle ansøgninger, der imødekommes. De øvrige datakilder har hver især forskellig dækningsgrad:

- Undersøgelsen af studier fra virksomheder under LIF og Dansk Biotek omfatter *alene* virksomheder, som 1) er medlemmer af de to brancheforeninger. Der er desuden 2) variationer i den årlige svarprocent i undersøgelsen, og endelig 3) er der fokus især på bestanden af *igangværende* studier modsat Sundhedsstyrelsens opgørelser af ansøgninger om godkendelse af *nye* studier.
- GCP-enhederne tilbyder gratis monitorering af forskerinitierede studier for forskerne ved de offentlige forskningsinstitutioner. Enhederne monitorerer imidlertid også nogle få privatinitierede og nogle udenlandske studier. Omvendt har de offentligt ansatte forskere også mulighed for at lade deres studier monitorere af andre end de tre danske GCP-enheder. Endelig rummer listerne fra GCP-enhederne også enkelte studier, der ikke vedrører lægemidler, men fx medicinsk udstyr.
- Der er pligt til at offentliggøre kliniske studier, men der er ingen forpligtelse til særligt at registrere studierne netop på www.clinicaltrials.gov-hjemmesiden. Der foreligger således ikke sikre oplysninger om dækningsgraden på denne database for hvert af de enkelte lande.

På Europæisk plan rummer den fælleseuropæiske EudraCT database alle kliniske forsøg med lægemidler i EU fra midten af 2004 og frem. Mulighederne for at foretage forskellige former for statistiske udtræk fra EudraCT har hidtil været begrænsede, men forventes forbedret fremadrettet. Udvidelse af statistikmulighederne i EudraCT vil dermed muliggøre mere detaljerede sammenligninger EU-landene imellem, herunder monitorering af i hvilket omfang antallet af kliniske forsøg forøges i eksempelvis øst-europæiske lande. Det har inden for tidsrammerne af denne kortlægning ikke været muligt systematisk at inkludere data fra EudraCT.

>

a. Lægemedelstyrelsen og de videnskabetiske komiteers godkendelse af kliniske forsøg

Lægemedelstyrelsen offentliggør på månedsbasis nøgletal for de ansøgninger om godkendelse af kliniske forsøg, som styrelsen modtager, herunder antallet af ansøgninger, styrelsens ekspeditionstider mv. Som det fremgår af tallene i tabel 1, har der i den niårige periode, som der er tilgængelige tal for, været tale om et stabilt antal på ca. 300 årlige ansøgninger. I de seneste år dog med en svagt faldende tendens.

Tabel 1. Antal ansøgninger om godkendelse af kliniske forsøg modtaget af Lægemedelstyrelsen. 2001-2009

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Antal ansøgninger	306	283	289	315	304	335	281	293	283
heraf forskerinitierede				125	89	107	63	81	
andel forskerinitierede				40%	29%	32%	23%	29%	

Kilde: Månedlige opgørelser i regneark fra www.laegemiddelstyrelsen.dk samt supplerende oplysninger fra Lægemedelstyrelsen vedr. forskerinitierede forsøg

Det bemærkes, at tabel 1 både rummer humane og veterinære forsøg, samt at tabellen rummer forsøg, som er *anmeldt* til Lægemedelstyrelsen. Til sammenligning rummer tabel 2 et udtræk fra den fælleseuropæiske EudraCT-database med *godkendte* forsøg med lægemidler. Andelen af forskerinitierede (non-kommercielle) forsøg er stort set identisk i de to tabeller.

Tabel 2. Antal godkendte ansøgninger vedrørende kliniske forsøg i Danmark udtrukket fra EudraCT-databasen

	Non-kommercielle	Kommercielle	I alt	procent non-kommerciel
2006	100	201	301	33%
2007	64	196	260	25%
2008	85	192	277	31%
2009	85	183	268	32%

Kilde: Udtræk fra EudraCT-databasen fortaget af Lægemedelstyrelsen den 2. juni 2010

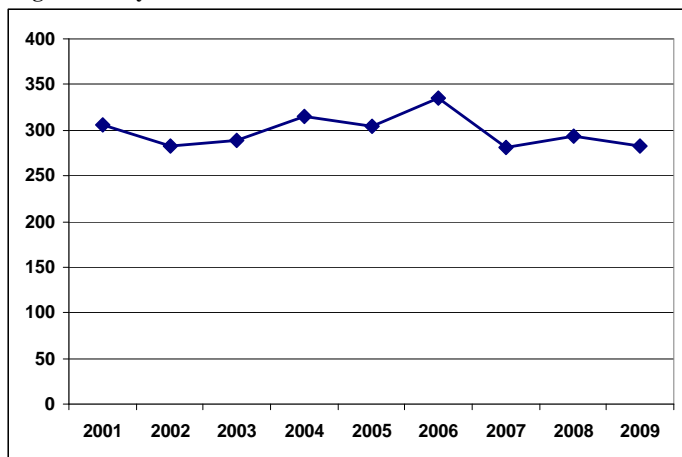
Rapporten *Klinisk forskning i Danmark – tid til handling* udgivet i 2009 af et udvalg under Det Nationale Samarbejdsforum for Sundhedsforskning konkluderede, at Danmark har en større andel forskerinitierede forsøg end gennemsnittet for EU-landene. Konkret blev der henvist til kumulative tal fra EudraCT databasen, som viste, at non-kommercielle forsøg udgør 20 % af alle forsøg i EU mod 30 % af de forsøg, der anmeldes til den danske lægemiddelstyrelse.

Den svagt faldende tendens genfindes også i en analyse fra Ugeskrift for Læger i 2008⁵. På baggrund af gennemgang af Lægemedelstyrelsens dokumenter og elektro-

⁵ Effekten af GCP-direktivet på forskerinitierede kliniske lægemiddelforsøg. Ugeskrift for Læger 170/33 11. august 2008 Louise Berendt, GCP-enheten, Gentofte Hospital Based on a study first reported in *BMJ* 2008;336:33-5.

niske filer samt data fra den fælleseuropæiske EudraCT-database påvises det her, at det samlede antal ansøgninger om kliniske forsøg indsendt til Lægemiddelstyrelsen er faldet fra 417 i 1993 til 336 i 2006⁶.

Figur 1. Årlige antal ansøgninger om godkendelse af kliniske forsøg modtaget af Lægemiddelstyrelsen, 2001-2009



Den Centrale Videnskabetiske Komite

De videnskabetiske komiteer har til opgave forud for igangsættelse af biomedicinske forskningsprojekter, der involverer mennesker eller menneskeligt biologisk materiale såsom væv, æg og celler, at godkende de enkelte forsøg. Godkendelse af biomedicinske forsøg omfatter også kliniske forsøg med lægemidler. En opgørelse fra Den Centrale Videnskabetiske Komite, hvori de anmeldte forsøg er opdelt på lægemiddelforsøg samt øvrige forsøg, peger også på en stabil udvikling over tid. Denne opgørelse, hvori der særligt sondres mellem lægemiddelforsøg og øvrige anmeldte forsøg, omfatter dog kun nogle få opgørelsesår.

⁶ Ansøgninger om forskerinitierede kliniske lægemiddelforsøg er defineret ud fra: 1) Forsøgsdata og publikationsrettigheder tilhører offentligt ansatte forskere, og 2) der er ikke anført en navngiven lægemiddelvirksomhed på forsøgsprotokollens forside. Ansøgninger om firmanitierede kliniske forsøg er defineret som: 1) Ansøgningen er indsendt af en lægemiddelvirksomhed, 2) med en navngiven lægemiddelvirksomhed anført på forsøgsprotokollens forside, og 3) forsøgsdata og publikationsrettigheder tilhører en lægemiddelvirksomhed.

Tabel 3. Antal projekter anmeldt til Den Centrale Videnskabetiske Komite 2007 til medio 2009 opdelt på type

	2007	2008	2009 (pr. 1/9)
Anmeldte projekter i alt	1118	1078	718
Heraf lægemiddelforsøg	285 (25,5%)	287 (26,6%)	175 (24,4%)
Heraf øvrige projekter	833	791	543

Kilde: Data fra Den Centrale Videnskabetiske Komite præsenteret i rapporten *Klinisk forskning i Danmark – tid til handling*, udgivet af et udvalg under Det Nationale Samarbejdsforum for Sundhedsforskning i december 2009

b. Kliniske forsøg igangsat af virksomheder under Lægemiddelindustriforeningen og Dansk Biotek

Lægemiddelindustriforeningen (LIF) og Dansk Biotek udgiver sammen en årlig statistik vedrørende medlemsvirksomhedernes forskningsaktiviteter og ressourceforbrug til klinisk forskning i Danmark. Statistikken er udarbejdet for medlemmerne af LIF siden 2005, mens medlemsvirksomheder fra Dansk Biotek har været inkluderet i 2008- og 2009-undersøgelserne.

Statistikken anvender samme kriterium som i Danmarks Statistiks ordinære forskningsstatistik, nemlig kortlægning af forskningsaktiviteter, som har fundet sted i Danmark, uanset hvor virksomhederne organisatorisk har hovedkontor mv. Omvendt afviger statistikken fra Danmarks Statistiks ved at inkludere virksomheder, som er medlemmer af de to relevante brancheforeninger, uanset hvilken branche de enkelte virksomheder er registreret under i CVR-registeret. Det fremgår af statistikens metodeafsnit, at både antal medlemsvirksomheder og de opnåede svarprocenter har varieret i de fem år, hvor statistikken er blevet udarbejdet⁷. Der er modsat den ordinære forskningsstatistik fra Danmarks Statistik ikke inkluderet estimater for respondenter, der ikke har svaret.

Udviklingen over tid for LIF-virksomhederne viser først og fremmest udsving i forskningsaktiviteterne. Der kan således ikke iagttages en entydig udvikling over den femårige periode.

Tabel 4. Årlige bestand af igangværende kliniske studier i hhv. LIF-virksomheder og virksomheder under Dansk Biotek fordelt på faser, 2005-2009. Antal studier

LIF	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Studier i alt	Gnsn. per. svar virksomhed
2005	9	65	133	77	284	12,3
2006	15	68	162	101	346	13,8
2007	14	74	186	95	369	15,4
2008	9	35	194	67	305	10,9
2009	11	41	154	62	268	8,6

⁷ Se bl.a. "Undersøgelse af kliniske forskningsaktiviteter i Danmark 2008", LIF September 2009 og "Resultater fra LIF's interne undersøgelse om kliniske forskningsaktiviteter i 2005, 2006 og 2007", juni 2008.

DB	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Studier i alt	Gnsn. per svar virksomhed
2008	3	4	9	3	19	1,5
2009	4	7	7	1	19	1,7

Kilde: Undersøgelse af kliniske forskningsaktiviteter i Danmark 2008. Udgivet af LIF og Dansk Biotek suppleret med tal fra 2009-undersøgelsen

Ser man på fordelingen af studier mellem de fire faser over tid, er den mest markante udvikling for LIF-virksomhedernes vedkommende stigningen i fase 3-studier frem til og med 2008 samt et modsvarende fald i antallet af fase 2 og fase 4-studier. Virksomheder under Dansk Biotek har langt færre igangværende studier, og følgelig svinger fordelingen på faser i de to opgørelsesår mere.

Tabel 5. Årlige bestand af igangværende kliniske studier i hhv. LIF-virksomheder og virksomheder under Dansk Biotek fordelt på faser. 2005-2009. Procent

LIF	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	i alt per år	Studier i alt
2005	3%	23%	47%	27%	100%	284
2006	4%	20%	47%	29%	100%	346
2007	4%	20%	50%	26%	100%	369
2008	3%	12%	64%	22%	100%	305
2009	4%	15%	58%	23%	100%	268
DB						
2008	16%	21%	16%	47%	100%	19
2009	21%	37%	37%	5%	100%	19

Kilde: Undersøgelse af kliniske forskningsaktiviteter i Danmark 2008. Udgivet af LIF og Dansk Biotek suppleret med tal fra 2009-undersøgelsen

Tabel 6. Antal centre fordelt på faser. Antal

LIF	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Centre i alt	Centre per studie
2005	9	221	616	793	1.639	5,8
2006	19	209	726	510	1.464	4,4
2007	24	201	829	801	1.855	5
2008	38	103	803	767	1.711	5,6
2009	17	178	616	262	1.073	4,0
DB						
2008	4	18	44	11	77	4,1
2009	7	41	41	10	99	5,2

Kilde: Undersøgelse af kliniske forskningsaktiviteter i Danmark 2008. Udgivet af LIF og Dansk Biotek suppleret med tal fra 2009-undersøgelsen

Hvert af de igangværende kliniske studier består af et eller flere centre, hvorfra der inkluderes patienter. Det samlede antal centre i igangværende studier ligger nogenlunde konstant i de første fire opgørelsesår, mens antallet er faldet ret markant i 2009-opgørelsen. Opdelt på de enkelte faser ses det, at især antal centre i fase 4-studier er reduceret betydeligt i 2009-opgørelsen.

Det gennemsnitlige antal centre ligger nogenlunde stabilt på omkring 5 centre om end lavest med 4,0 i det nyeste opgørelsesår. De årlige kortlægninger af de industriinitierede studier viser, at omkring 10 procent (varierende mellem 8 og 12 procent) af studierne i årene 2006, 2007 og 2008 foregik i almen praksis, mens hospitalssektoren

med en andel på mellem 83 og 88 procent tegner sig for den altovervejende del af de industriinitierede kliniske studier.

Udgifter

I undersøgelsen er virksomhederne blevet bedt om at oplyse deres **eksterne** omkostninger til gennemførelse af kliniske forsøg og anden klinisk forskning i Danmark. Dette er af LIF og Dansk Biotek defineret som *honorarer og bidrag til sygehuse, universitetsinstitutioner, forskningsfonde, investigatore, CRO⁸, konsulenter, laboratorieundersøgelser m.m.*, men eksklusive omkostninger til virksomhedernes eget personale, rejseudgifter og administrationsomkostninger.

Udgiftstallene i forskningsstatistikken for de to brancheorganisationer svarer dermed ikke til definitionen i forskningsstatistikken fra Danmarks Statistik, som primært opgør virksomhedernes udgifter til *egen* forskning og udvikling i overensstemmelse med OECD's Frascati-manual⁹. Den årlige statistik fra LIF og Dansk Biotek omhandler alene virksomhedernes udgifter til kliniske forskningsaktiviteter, hvilket altovervejende er forskning, der finder sted *uden for* selve lægemiddelvirksomhederne. Virksomhedernes egne udgifter til (laboratorie)forskning i de tidlige, prækliniske faser af lægemiddelforskningen er således ikke inkluderet i opgørelsen, der altså fokuserer på en specifik delmængde af virksomhedernes samlede forskningsudgifter.

Sammenligningen af virksomhedernes eksterne omkostninger til klinisk forskning viser en faldende tendens fra 366 millioner kroner i 2005 til 256 millioner kroner i 2009. I samme periode er virksomhedernes udgifter til investigator-initierede studier - defineret som forsøg, hvor virksomheden har sponseret midler, men hvor initiativ og ansvar ligger uden for virksomheden - været svagt stigende for dog at falde i den nyeste opgørelse for 2009.

Udviklingen i eksterne omkostninger til klinisk forskning i Danmark for virksomheder under Dansk Biotek fra 2008 til 2009 er ifølge statistikken faldet ganske markant fra 178 til blot 23 millioner. Det skal dog bemærkes, at to virksomheder i 2008-statistikken stod for mere end 80 procent af respondenternes samlede eksterne omkostninger, samt at én virksomhed ikke indgår med en besvarelse i 2009-opgørelsen.

⁸ CRO Clinical Research Organization.

⁹ Den officielle forskningsstatistik fra Danmarks Statistik opgør dog *supplerende* også virksomhedernes udgifter til *købt* forskning og udvikling i både ind- og udland. Denne supplerende opgørelse af købt forskning svarer i højere grad til LIF's opgørelse af virksomhedernes eksterne omkostninger til klinisk forskning.

>

Tabel 7. Virksomhedernes eksterne omkostninger til klinisk forskning i Danmark samt virksomhedernes udgifter til investigator-initierede studier. Millioner kroner i årets priser

LIF	Eksterne omkostninger til klinisk forskning i DK	Omkostninger per virksomhed	Udgifter til investigator-initierede studier	Udgifter i alt	investigators andel
2005	366	16	31	397	8%
2006	284	12	30	314	10%
2007	332	14	37	369	10%
2008	257	11	36	293	12%
2009	256	9	26	282	9%
DB					
2008	178	14	9	187	5%
2009	23	2	1	24	4%

Kilde: Undersøgelse af kliniske forskningsaktiviteter i Danmark 2008. Udgivet af LIF og Dansk Biotek suppleret med tal fra 2009-undersøgelsen

Endelig skal det understreges, at opgørelse af forskningsmidler til de offentlige forskningsinstitutioner fra virksomheder, som er medlemmer af LIF, alene vedrører midler fra virksomhederne selv. Således er der ikke inkluderet midler til de offentlige forskningsinstitutioner fra eksempelvis Novo Nordisk Fonden og Lundbeckfonden.

c. Kliniske forsøg monitoreret af de tre GCP-enheder

Det er et lovkrav, at alle faser af kliniske forsøg på mennesker skal foregå i overensstemmelse med GCP (på dansk: god klinisk praksis), der er en internationalt anerkendt etisk og videnskabelig kvalitetsstandard. GCP omfatter design, udførelse, dataindsamling og afrapportering af kliniske lægemiddelundersøgelser. Overholdelse af GCP-standarderne skal sikre beskyttelsen af forsøgspersonernes rettigheder, sikkerhed og velfærd som beskrevet i Helsinki-deklarationen. Samtidig kræves det, at forsøg skal planlægges, gennemføres og rapporteres i henhold til GCP, hvilket er med til at sikre en videnskabeligt acceptabel standard og troværdige kliniske undersøgelsesresultater.¹⁰

I tilknytning til hvert af de tre sundhedsvidenskabelige fakulteter og tilhørende hospitaler er der derfor i Danmark oprettet særlige GCP-enheder. Den ældste enhed er op-

¹⁰ GCP er beskrevet i ICH harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Denne guideline angiver den fælles internationale standard. Hvis en klinisk undersøgelse skal leve op til GCP, kræves det, at der indføres et system for både kvalitetskontrol og kvalitetssikring. Dette indebærer bl.a., at alle procedurer i forbindelse med håndtering af undersøgelse og tilhørende aktiviteter er beskrevet i Standard Operating Procedures (SOP'er). Kvalitetskontrol udføres ved monitorering af hver enkelt undersøgelse. Dvs., at en udpeget monitor bl.a. kontrollerer, at alle nødvendige tilladelser og dokumenter for undersøgelsens udførelse er i orden, at undersøgelsen udføres i henhold til protokollen, gældende lovgivning og SOP'er, samt at alle data er korrekt anført i undersøgelsens Case Report Forms. Se <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/vis1SArtikel.asp?artikelID=8575> og <http://gcp-enhed.dk/index.php?id=2> for yderligere beskrivelser.

>

rettet ved Aarhus Universitet i 1995. Siden 2003 har de tre GCP-enheder systematisk tilbudt hjælp i form af vejledning og monitorering af studier primært til offentligt ansatte forskere ved universiteter, hospitaler og sektorforskningsinstitutioner.

GCP-enhedernes årlige oversigter over igangsatte og monitorerede kliniske studier er dermed en vigtig indikator for omfanget af forskerinitieret lægemiddelforskning inden for de kliniske faser af lægemiddelforskningen.

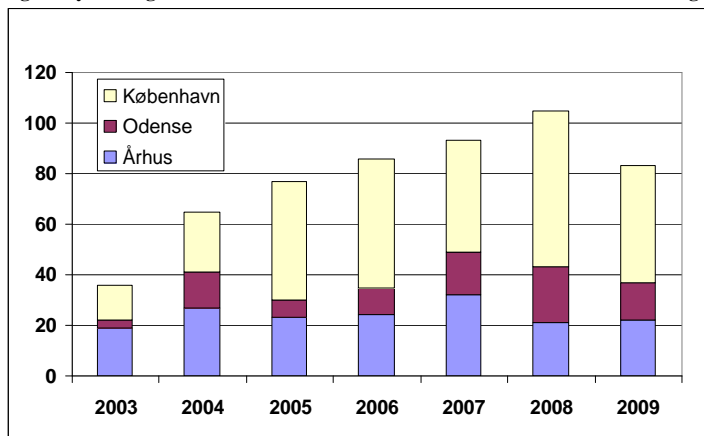
Resultater

Det ses af figuren, at der siden 2003 har været en markant stigning i antallet af nye studier, som monitoreres af GCP-enhederne, stigende fra 36 i 2003 til 105 i 2008. I 2009, som er det nyeste opgørelsesår, er antallet dog faldet til 83. Statistikkerne for 2010 og de kommende år vil vise, om faldet blot er et udsving, eller om den hidtidige, stigende tendens nu er ophørt.

I fortolkningen af tidsserien er det afgørende, at man ikke nødvendigvis betragter den observerede stigning som et entydigt udtryk for, at offentligt ansatte forskere udfører et stigende antal kliniske forsøg. I et vist omfang kan stigningen i tallene også tænkes at være udtryk for, at GCP-enhederne nu i højere grad end tidligere faktisk får monitoreret alle de forskerinitierede kliniske studier. I takt med at GCP-regler og procedurer er blevet udbredte, er dækningsgraden af de studier, som monitoreres, formentlig steget. Tallene vidner derfor først og fremmest om, at der igangsættes et årligt antal forskerinitierede kliniske studier i Danmark. Sammenholdes tallene med Lægemiddelstyrelsens opgørelser af det samlede antal ansøgninger om godkendelse af kliniske forsøg i Danmark, kan man således se, at de forskerinitierede – med årlige udsving – i runde tal tegner sig for knap en tredjedel af det samlede antal forsøg.

Ser man på forholdet mellem de tre GCP-enheder, er der en årlig variation i antallet af nye studier ved hver enkelt af enhederne. Opgjort for hele den syvårige periode tegner GCP-enheden i København (som dækker Region Sjælland og Region Hovedstaden) sig for godt 50 procent af de i alt 545 studier, mens Århus-enheden står for godt 30 procent, og enheden i Odense, som dækker region Syddanmark, tegner sig for de resterende ca. 16 procent af studierne.

>

Figur. Nye forsøg som monitoreres af GCP-enhederne. 2003-2009. Antal forsøg

Kilde: Opgørelse modtaget fra GCP-enhederne. Fordelingen på GCP-enheder er baseret på den forsøgsansvarlige forskers placering. En række multicenterstudier går på tværs af landsdelene, hvilket ikke fremgår af figuren

Ud over den fælles opgørelse for alle tre GCP-enheder er der indhentet en række supplerende tabeller fra enhederne idet disse hver især har muligheder for at tilvejebringe forskellige statistiske opgørelser, som gør det muligt at beskrive en række forhold omkring omfang, fordeling og organisering af de monitorerede studier. Nedenfor præsenteres nogle af disse tabeller.

En opgørelse af antal centre i hvert af de studier, som den københavnske GCP-enhed monitorerer, viser, at omkring 40 procent af studierne er multicenterstudier, det vil sige studier, hvor der søges inkluderet patienter fra mere end en hospitalsafdeling/enhed. Blandt multicenterstudierne ses det af tabel 8, at der er langt flest af de mindre studier med 2 til 5 centre, mens der omvendt kun er ganske få af de store studier med over 10 centre. Gennemsnitligt indgår der således 2,4 centre per studie.

Tabel 8. Kliniske forsøg monitoreret af GCP-enheden i KBH. opdelt på størrelse (antal centre)

1 center	187	61%
2-5 centre	86	28%
6-10 centre	27	9%
over 10 centre	5	2%
i alt	305	100%

Kilde: Udræk fra Københavns Universitetshospitals GCP-enhed per 28. maj 2010

En tilsvarende opgørelse fra den århusianske GCP-enhed (ikke inkluderet som tabel) viser at ca. halvdelen af de monitorerede studier, der er igangsat inden for de sidste par år, er multicenter studier. Tidligere (2002-2005) lå andelen lidt lavere med knap en tredjedel multicenterstudier.

>

Kliniske forsøg opdelt på hospitaler

Fordelingen af kliniske forsøg på de enkelte hospitaler i Region Hovedstaden og Region Sjælland, som fremgår af tabel 9, er baseret på studier registreret fra 2003 og frem. Opgørelsen reflekterer således hvilke lægelige specialer, afdelinger og forskningseenheder mv., der har eksisteret på de enkelte hospitaler i perioden fra 2003 til i dag, uanset om der for nogle afdelinger kan være sket organisatoriske forandringer i perioden.

Tabel 9. Kliniske studier monitoreret af GCP-enheden i København opdelt på antal centre ved hospitaler i hhv. Region H. og Region Sjælland

Rigshospitalet	145	32%
Herlev Hospital	80	17%
Glostrup Hospital	43	9%
Hvidovre Hospital	40	9%
Gentofte Hospital	32	7%
Bispebjerg Hospital	28	6%
Hillerød Hospital	20	4%
Næstved Sygehus	13	3%
Roskilde Sygehus	13	3%
Frederiksberg Hospital	11	2%
Holbæk Sygehus	9	2%
Køge Sygehus	9	2%
Amager Hospital	6	1%
Hørsholm Hospital	4	1%
Slagelse Sygehus	2	0,4%
Korsør Sygehus	1	0,2%
Nykøbing F. Sygehus	1	0,2%
Frederikssund Hospital	1	0,2%
Helsingør Hospital	1	0,2%
	459	100%

Kilde: Udræk fra Københavns Universitetshospitals GCP-enhed per 28. maj 2010.

De 19 hospitaler og sygehuse i Region Hovedstaden og Region Sjælland har tilsammen huset godt 450 centre, som i perioden 2003 til maj 2010 har indgået i de forskerinitierede kliniske studier. Københavns Universitetshospitals GCP-enhed har monitoreret. Øvrige centre, som er lokaliseret ved andre offentlige forskningsinstitutioner mv., er ikke inkluderet i tabellen. Fordelingen på hospitaler viser, at Rigshospitalet er langt det største hospital, hvad angår antal centre i de forskerinitierede kliniske studier, svarende til ca. hvert tredje center. Herlev Hospital har med 80 centre huset næstfleste centre, mens Glostrup og Hvidovre følger herefter. Blandt de sygehuse, som hører under Region Sjælland, har Næstved og Roskilde begge lagt lokaler til 13 centre.

Lægelige specialer

Tabel 10 viser, at onkologi (kræftsygdomme) efterfulgt af hæmatologi (sygdomme i blodet og bloddannende organer, knoglemarv, lymfeknuder og milt mv.) samt neurologi (sygdomme i nervesystemet), anæstesiologi (narkose og smertebehandling mv.) samt kardiologi (hjerter- og kredsløbssygdomme) er de specialer, som tegner sig for den største andel af de GCP-monitorerede, forskerinitierede kliniske forsøg. Særligt onkologi tegner sig med 63 studier for et stort antal kliniske studier.

>

Tabel 10. Kliniske forsøg monitoreret af Københavns Universitetshospitals GCP-enhed opdelt på lægelige specialer. Antal og procentfordeling

Onkologi	63	20%
Hæmatologi	30	9%
Neurologi	23	7%
Anæstesiologi	22	7%
Kardiologi	20	6%
Diabetes	18	6%
Psykiatri	13	4%
Reumatologi	13	4%
Pædiatri	12	4%
Infektions Med.	11	3%
Lungesygdomme	11	3%
Onkologi, børne-	10	3%
Gynækologi og obstetrik	9	3%
Nefrologi	8	2%
Smertebehandling	8	2%
Fertilitet	7	2%
Kirurgi	7	2%
Dermatologi	6	2%
Gastroenterologi	5	2%
Odontologi	3	1%
Ortopædkirurgi	3	1%
Osteoporose	3	1%
Allergi	2	1%
Farmakologi	2	1%
Onkologi, brystkir.	2	1%
Børne- og ungdomspsykiatri	1	0%
Cystisk fibrose	1	0%
Endokrinologi	1	0%
Hæmofili	1	0%
Intensiv afd.	1	0%
Karkirurgi	1	0%
Klinisk Mikrobiol.	1	0%
Muskelsygdomme	1	0%
Sexologi	1	0%
Øjensygdomme	1	0%
	321	100%
Uoplyst	16	

Kilde: Udtræk fra Københavns Universitetshospitals GCP-enhed per 28. maj 2010

Det er ikke muligt på landsplan at opdele *samtligt* af de forskerinitierede studier på lægelige specialer. Men tal fra GCP-enheden ved Århus Universitetshospital peger

>

tilsvarende på et stort aktivitetsniveau inden for onkologi og hæmatologi. En opgørelse af de to specialer under ét viser for den århusianske GCP-enheds vedkommende en stigning i antal studier fra 10 i 2004 til 52 i 2009¹¹. Heraf er langt hovedparten multicenterstudier. Nogle af disse forsøg vil derfor formentlig også figurere som en del af opgørelsen fra de københavnske hospitaler.

Hovedstadsområdet: Fordeling på specialer og hospitaler

Tabel 11 viser fordelingen af studier opgjort på lægelige specialer for hvert af de seks største hospitaler. Mønsteret er her, at onkologiske studier udgør langt den største gruppe af kliniske studier ved Rigshospitalet og Herlev Hospital. Ved Bispebjerg Hospital er det derimod kliniske forsøg inden for lungesygdomme, som fylder mest, mens neurologiske studier udgør den største gruppe ved Glostrup Hospital. Endelig er studierne ved Hvidovre og Gentofte hospitaler bredt fordelt på en række forskellige specialer.

Tabel 11. Kliniske forsøg monitoreret af GCP-enheden i KBH. opdelt på lægelige specialer for de 6 største hospitaler. Udtrækskriterium: sponsors institution. Antal studier

Onkologi	17	Onkologi	19	Infektions Med.	5
Kardiologi	13	Hæmatologi	5	Gastroenterologi	3
Anæstesiologi	10	Nefrologi	3	Gyn. og obstetrik.	3
Neurologi	7	Kirurgi	2	Reumatologi	3
Fertilitet	6	Lungesygdomme	2	Diabetes	2
Hæmatologi	6	Onkologi, brystkir.	2	Kirurgi	2
Onkologi, børne-	5	Smertebehandling	2	Osteoporose	2
Pædiatri	5	Uoplyst	2	Fertilitet	1
Uoplyst	5	Anæstesiologi	1	Ortopæd kirurgi	1
Nefrologi	2	Endokrinologi	1	Pædiatri	1
Odontologi	2	Gastroenterologi	1	Smertebehandling	1
Psykiatri	2	Reumatologi	1	Hvidovre i alt	24
Smertebehandling	2	Herlev i alt	41		
Allergi	1	Neurologi	14	Pædiatri	3
Cystisk fibrose	1	Anæstesiologi	6	Diabetes	2
Diabetes	1	Gyn. og obstetrik	2	Kardiologi	2
Farmakologi	1	Psykiatri	3	Kirurgi	2
Gyn. og obstetrik	1	Uoplyst	1	Onkologi	2
Hæmofili	1	Ortopæd kirurgi	1	Psykiatri	2
Infektions Med.	1	Osteoporose	1	Reumatologi	2
Intensiv afd.	1	Glostrup i alt	28	Uoplyst	2
Karkirurgi	1	Lungesygdomme	8	Anæstesiologi	1
Klinisk Mikrobiol.	1	Dermatologi	3	Dermatologi	1
Muskelsygdomme	1	Psykiatri	2	Gyn. og obstetrik	1
Ortopædkirurgi	1	Anæstesiologi	1	Lungesygdomme	1
Reumatologi	1			Gentofte i alt	21
Sexologi	1				

¹¹ Statistisk oversigt i præsentation fra GCP-enheden ved Århus Universitetshospital.

Rigshospitalet i alt	96	Børne- og ungdomspsykiatri	1
		Kardiologi	1
		Onkologi	1
		Reumatologi	1
		Uoplyst	1
Bispebjerg Hospital i alt	19		

Kilde: Udtræk fra Københavns Universitetshospitals GCP-enhed per 28. maj 2010

Udtrækskriteriet i tabellen er den institution, hvor den ansvarlige forsker i henhold til protokollen er ansat. Ud over hans/hendes egen institution indgår der i mange forsøg også centre fra andre hospitaler. Disse er ikke inkluderet i tabellen, som altså alene er baseret på den primære institution, hvori forsøget er forankret. Det skal også bemærkes, at fordelingen af forskerinitierede kliniske forsøg på hospitalerne er baseret på studier registreret fra 2003 og frem. Opgørelsen reflekterer således, hvilke lægelige specialer, afdelinger og forskningsenheder mv., der har eksisteret på de enkelte hospitaler undervejs i perioden.

Specialer - udvikling over tid

Endelig viser en opgørelse af de fem største lægelige specialer, at der over tid kan iagttages en stigning i antallet af onkologiske forsøg, mens udviklingen over tid for de øvrige specialer i tabel 12 er mere svingende.

Tabel 12. Kliniske forsøg monitoreret af GCP-enheden i KBH. opdelt på de største lægelige specialer. Årstal for modtagelse

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Onkologi		3	11	5	9	14	16
Hæmatologi		1	6	5	6	8	2
Neurologi	1	0	3	8	2	6	3
Anæstesiologi	1	1	5	2	2	1	8
Kardiologi	3	2	1	2	2	5	1

Kilde: Udtræk fra Københavns Universitetshospitals GCP-enhed per 28. maj 2010

d. International opgørelse af kliniske forsøg registreret på [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Nedenfor præsenteres data fra hjemmesiden www.clinicaltrials.gov, idet oplysningerne herfra bidrager til at sætte antallet af lægemiddelforsøg i Danmark i relation til andre lande. Det er sundhedsmyndighederne i USA, som står bag hjemmesiden, der rummer oversigter over et meget stort antal kliniske studier. Studierne kan opgøres på årstal, land, fase mv.

Vedrørende dækningsperiode antages det, at antallet af studier, der er beskrevet på [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), næppe er retvisende før 2006, idet en række førende internationale videnskabelige tidsskrifter først i 2005 indførte krav om, at artikler, der bygger på kliniske studier, kun kan optages i de pågældende tidsskrifter, hvis studiet er anmeldt til et offentligt tilgængeligt websted. Af den oprindelige 2005-udmelding fra redaktør-

ne af 13 sundhedsvidenskabelige tidsskrifter, herunder bl.a. JAMA, Lancet, NEJM, Medline og det danske Ugeskrift for Læger, fremgår det, at "To our knowledge, at present, only www.clinicaltrials.gov, sponsored by the United States National Library of Medicine, meets these requirements; there may be other registries, now or in the future, that meet all these requirements"¹². I en opfølgende udmelding fra samme redaktørkreds i 2007 er antal af registre for kliniske studier, som lever op til redaktørkredsens kriterier, forøget til fem¹³. Samme meddelelse redegør også kort for ændringer i udmeldingerne, særligt omkring anmeldelsespligt for fase 1-studier. Ud over tidsskrifternes krav om anmeldelse af studier til en hjemmeside har amerikansk lovgivning siden 2007 desuden krævet, at alle kliniske studier (dog med undtagelser omkring fase 1) skal anmeldes specifikt til www.clinicaltrials.gov¹⁴.

Et stort antal analyser mv. henviser til www.clinicaltrials.gov som det sted, hvor kliniske studier især offentliggøres. Men der foreligger ikke tal for dækningsgraden, hvilket udgør en særlig usikkerhed ved anvendelse af disse tal. Tilsvarende skal det bemærkes, at der har været skiftende udmeldinger omkring fase 1-studierne.

I Danmark er det via Lægemedelindustriforeningens hjemmeside muligt at se hvilke hjemmesider, som de enkelte medicinalvirksomheder oplyser at anvende, når kliniske studier offentliggøres. Blandt de 31 virksomheder, hvor der foreligger oplysninger (per 27. maj 2010), er der kun én, som ikke angiver at anvende www.clinicaltrials.gov.¹⁵ En række af virksomhederne anvender denne hjemmeside i kombination med egen hjemmeside eller www.clinicalstudyresults.org.

I den fornyede udgave af samarbejdsaftale mellem Lægeforeningen og Lægemedelindustriforeningen om kliniske lægemiddelforsøg og non-interventionsforsøg af 31. maj 2010 henvises der ligeledes til, at "alle godkendte kliniske forsøg skal anmeldes til et officielt anerkendt og offentligt tilgængeligt forsøgsregister [Læks. clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)"

Søgekriterier

Der er søgt på www.clinicaltrials.gov den 19. og 20. maj 2010 ved hjælp af felterne "Locations", "first received date" og "Study Phase". Søgningen er foretaget i alt fem gange for hvert af de 51 lande på listen svarende til én søgning for hver enkelt af de fire faser i lægemiddelforsøgningen samt en femte samlet søgning for alle fire faser under ét. Nogle studier er registreret under mere end én fase, hvilket påvirker resultaterne, jf. nedenstående. Antal kliniske studier per land er desuden sat i forhold til landenes befolkningsstørrelse baseret på tal fra US Census, Population 2009.

¹² Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors.

¹³ Clinical Trial Registration: Looking Back and Moving Ahead. 21 August 2007 Annals of Internal Medicine Volume 147 • Number 4 275.

¹⁴ <http://prsinfo.clinicaltrials.gov/fdaaa.html>

¹⁵ <http://www.lifdk.dk/sw35228.asp>

>

Resultater

Tabel 13 viser antallet af registrerede studier for hvert af de i alt 51 EU-, OECD- og BRIC-lande opdelt på faser. Den femte kolonne viser antallet af studier per land fra hver af de fire faser lagt sammen, mens den 6. og sidste kolonne viser antallet af studier per land, hvor der er søgt på alle fire faser i *én* søgning. Forskellen på kolonne fem og seks dækker over studier, som er registreret under mere end én fase. Samlet set er det ni procent af studierne, som er angivet under mere end én fase. For Danmarks vedkommende er forskellen 14 studier svarende til 6 procents forskel på de to opgørelser af det totale antal studier.

Tabel 13. Antal kliniske studier per land opdelt på faser registeret på clinicaltrials.gov den 19. og 20. maj 2010, anmeldt i løbet af 2009

	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV	Sum af de fire faser	Søgning på alle fire faser i <i>et</i>
United States	1620	2006	878	631	5135	4598
Canada	171	292	286	102	851	784
Germany	157	339	325	111	932	860
France	78	276	293	89	736	688
United Kingdom	187	240	206	83	716	658
Italy	36	200	211	82	529	488
Spain	43	163	200	70	476	447
Korea	52	107	106	124	389	371
Belgium	66	133	135	45	379	346
Netherlands	61	110	127	43	341	316
Australia	52	98	146	26	322	305
Poland	15	117	149	22	303	289
China	35	94	94	95	318	289
Brazil	30	56	161	53	300	279
Japan	63	87	113	15	278	259
Sweden	50	93	101	35	279	256
Russian Federation	7	93	126	20	246	237
Israel	47	106	84	35	272	230
Denmark	25	72	97	43	237	223
India	29	60	96	42	227	207
Austria	18	69	88	38	213	199
Switzerland	46	82	50	39	217	192
Taiwan	22	66	73	46	207	190
Czech Republic	7	72	85	13	177	172
Hungary	8	70	92	7	177	167
Mexico	5	40	101	26	172	165
Finland	19	45	70	21	155	145
Romania	5	56	66	18	145	139
South Africa	9	41	74	12	136	130
Norway	11	57	45	22	135	122
Slovakia	3	38	55	9	105	99
Singapore	29	26	35	12	102	97
Thailand	5	23	52	22	102	95

>

	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV	Sum af de fire faser	Søgning på alle fire faser i <i>et</i>
Greece	1	20	44	27	92	87
Turkey	2	15	54	21	92	87
Bulgaria	9	35	39	7	90	84
Hong Kong	8	21	37	14	80	76
Ukraine	2	29	44	4	79	75
New Zealand	10	24	34	7	75	71
Chile	2	18	45	6	71	71
Portugal	2	13	35	8	58	57
Ireland	3	20	23	9	55	54
Philippines	1	7	35	8	51	50
Estonia	0	15	29	3	47	44
Latvia	1	14	29	4	48	44
Lithuania	0	14	28	3	45	42
Slovenia	0	6	6	5	17	17
Iceland	0	3	8	0	11	11
Malta	0	0	3	0	3	3
Luxembourg	0	1	1	0	2	2
Cyprus	0	0	1	0	1	1
	3.052	5.682	5.315	2.177	16.226	14.918

Kilde: Søgning på clinicaltrials.gov foretaget den 19. og 20. maj 2010

Samlet set er der i absolutte tal registreret langt flest kliniske studier i USA efterfulgt af lande som Canada, Tyskland, Frankrig og Storbritannien, mens Danmark ligger på en 19. plads. Den danske 19. plads gælder uanset hvilken af de to i alt-kolonner, der anvendes. Ser man alene på studier i fase II, III og IV ligger Danmark tilsvarende på en 19. plads i landesammenligningen.

Fordelingen af studier opgjort på de enkelte faser viser, at elleve procent af de registrerede danske studier er opgjort som fase I-studier. Til sammenligning er 32 procent af de amerikanske studier, 26 procent af de britiske og 23 procent af de japanske studier opgjort som værende fase I-studier. Sammenlignet med andre mindre, europæiske lande som Sverige (18 procent), Belgien (17 procent) og Schweiz (21 procent) ligger Danmark lavere, hvad angår fase I-studiernes andel. En række "nye" lande, som Taiwan, Brasilien, Indien og Kina ligger derimod nogenlunde på niveau med Danmark, idet fase I-studierne her tegner sig for 10-13 procent af samtlige kliniske studier i disse lande.

Kliniske studier målt i forhold til befolkningsantal

En rangliste over antal kliniske studier per million indbyggere placerer Danmark på en førsteplads med 43 studier per million indbyggere. Ser man på den øverste del af listen, er det karakteristisk, at små forskningsintensive nordvesteuropæiske lande (dog inklusive Estland og Israel som undtagelser) dominerer listens top. Målt i forhold til indbyggerantal ligger USA således på en mere beskedne 19. plads, mens BRIC-landene bl.a. som følge af deres store befolkningstal overvejende er placeret nederst på listen. Mellem top-10 og top-20 finder man en række østeuropæiske lande som Letland, Slovakiet, Ungarn og Tjekkiet. Sammen med Estland på fjerdepladsen er denne

>

gruppe af nye EU-lande således, målt i forhold til befolkningstal, bedre placeret end USA.

Det skal understreges, at billedet – målt i *absolutte* antal studier - er noget anderledes, jf. tabel 13. Her er USA fortsat det klart dominerende land med næsten en tredjedel af *alle* de registrerede studier, mens andre store lande som Tyskland, Frankrig, Canada og Storbritannien indtager de øvrige pladser i toppen af listen.

Tabel 14. Kliniske studier i 2009 per land per mio. indbyggere opgjort på www.clinicaltrials.gov 20. maj 2010. Antal

1	Denmark	43,1	27	Hong Kong	11,3
2	Israel	37,6	28	Germany	11,3
3	Belgium	36,4	29	Italy	9,1
4	Estonia	36,2	30	Taiwan	9,0
5	Iceland	35,9	31	Greece	8,6
6	Sweden	30,8	32	Slovenia	8,5
7	Finland	29,5	33	Korea	8,0
8	Norway	29,0	34	Poland	7,9
9	Switzerland	28,5	35	Malta	7,4
10	Austria	25,9	36	Romania	6,5
11	Canada	25,4	37	Portugal	5,4
12	Singapore	21,9	38	Chile	4,3
13	Latvia	21,5	39	Luxembourg	4,1
14	Netherlands	20,4	40	South Africa	2,8
15	Slovakia	19,2	41	Japan	2,2
16	Hungary	17,9	42	Russian Federation	1,8
17	New Zealand	17,8	43	Ukraine	1,7
18	Czech Republic	17,3	44	Mexico	1,5
19	United States	16,7	45	Thailand	1,5
20	Australia	15,1	46	Brazil	1,5
21	Ireland	13,1	47	Turkey	1,2
22	Lithuania	12,7	48	Cyprus	0,9
23	Bulgaria	12,5	49	Philippines	0,5
24	Spain	11,7	50	China	0,2
25	United Kingdom	11,7	51	India	0,2
26	France	11,4			

Kilde: Udtæk fra www.clinicaltrials.gov

Den danske placering opgjort på antal kliniske studier målt i forhold til befolkningstal, her er dokumenteret ved hjælp af tal fra clinicaltrials.gov, peger umiddelbart i samme retning som den 2007-undersøgelse, der er omtalt i *Dansk Sundhedsforskning – Status og Perspektiver* fra 2008. Heri henvises der til en analyse, som viser, at Danmark er det land i verden, der siden 1946 har produceret næstflest videnskabelige artikler på baggrund af randomiserede kontrollerede kliniske forsøg per indbygger, kun overgået af Sverige. Fordi denne bibliometriske analyse dækker så lang en tidsperiode, bør man dog være tilbageholdende med at drage konklusioner om den aktuelle danske forskningsproduktion baseret på randomiserede kontrollerede kliniske forsøg.