

# Klinisk utprøving i Norge

## Omfang og type utprøvinger de siste 10 årene

### TEKST:

Ingvild Aaløkken og Elin H.J. Bjørnhaug, Seksjon for preklinikk og klinisk utprøving, Statens legemiddelverk, e-post: [ingvild.aalokken@legemiddelverket.no](mailto:ingvild.aalokken@legemiddelverket.no)

### SAMMENDRAG

#### BAKGRUNN OG HENSIKT

Alle kliniske studier på legemidler til mennesker skal være godkjent av Legemiddelverket og Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk før de kan settes i gang. Legemiddelverkets primærfokus i vurderingen av kliniske studier er at pasientsikkerheten ivaretas. Formålet med artikkelen er å gi et oversiktsbilde over kliniske studier i Norge de siste 10 årene.

#### MATERIALE OG METODER

Legemiddelverket har gått gjennom tall for de siste 10 år over egne registreringer og registreringer gjort i EudraCT-databasen. Dette er en database som ble opprettet i mai 2004 og som inneholder opplysninger om alle kliniske legemiddelstudier i EU/EØS. Databasen ble opprettet i forbindelse med innføringen av EU-direktiv 2001/20/EC.

#### RESULTATER

Antallet kliniske studier har gått ned de siste 10 år i Norge. Det er antallet fase III-studier igangsatt av kommersielle sponsorer som er mest redusert.

#### FORTOLKNING/KONKLUSJON

Nedgangen i antallet søkte kliniske legemiddelstudier til myndighetene i Norge og Norden er vanskelig å forklare ut fra det materialet og den informasjonen Legemiddelverket sitter inne med. Legemiddelverket har ingen data som kan forklare denne gradvise nedgangen.

#### BAKGRUNN OG HENSIKT

Alle kliniske studier på legemidler til mennesker skal være godkjent av Legemiddelverket og Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk før de kan settes i gang (1). En legemiddelstudie defineres som en studie der man ønsker å undersøke legemidlers effekt

### HOVEDBUDSKAP

Antallet søkte kliniske studier i Norge har gått gradvis ned de siste 10 årene. Det er antallet fase III-studier gjennomført av farmasøytisk industri som har gått mest ned.

Nedgangen i antallet søkte kreftstudier har ikke vært like stor de siste tre årene som det totale antallet søkte studier.

Endringen i antallet søkte studier er ikke like tydelig i de andre europeiske landene.

Legemiddelverket sitter ikke inne med informasjon om de reelle årsakene til den nevnte nedgangen i søknader.

eller påvirkning på fysiologisk funksjon, interaksjoner, bivirkninger, opptak, fordeling, metabolisme og utskillelse, eller for å studere deres terapeutiske verdi. Det har vært et krav i norsk forskrift siden 1981 at man må melde og senere søke Legemiddelverket om tillatelse til å få gjennomføre en klinisk legemiddelstudie. I mai 2004 kom det et felles europeisk regelverk på området (2). Norge følger det samme regelverket som resten av Europa for kliniske legemiddelstudier. Vurdering og godkjenning av kliniske studier er en ren nasjonal sak også for internasjonale multisenterstudier. Det vil si at det kreves godkjenning fra hver nasjonal myndighet i de landene som studien skal gjennomføres i. Norge er også med i en europeiske arbeidsgruppe for å koordinere vurdering og utvikling av regelverket for kliniske studier i Europa.

*Hvorfor søke godkjenning hos Legemiddelverket?*

I tillegg til at det er et formelt krav til at myndigheter skal vurdere kliniske legemiddelstudier, mener vi at vi har en viktig rolle når det gjelder å kvalitetssikre norske studier. Legemiddelverkets primærfokus i

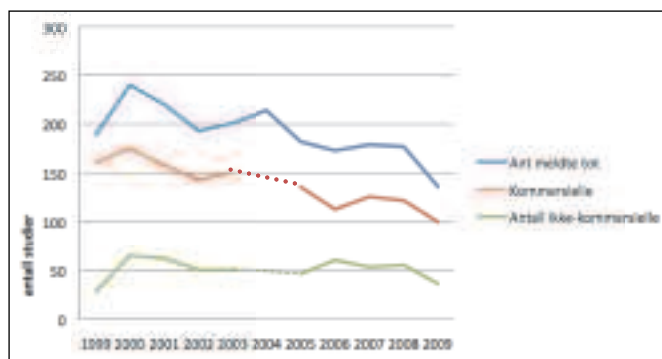
vurderingen av kliniske studier er at pasientsikkerheten ivaretas, men vi er også opptatt av å sikre god kvalitet på kliniske studier som pågår i Norge. Det er dessuten viktig å påse at studiene følger GCP (god klinisk forskningspraksis) (3).

Formålet med artikkelen er å gi et oversiktsbilde over kliniske studier i Norge de siste 10 årene.

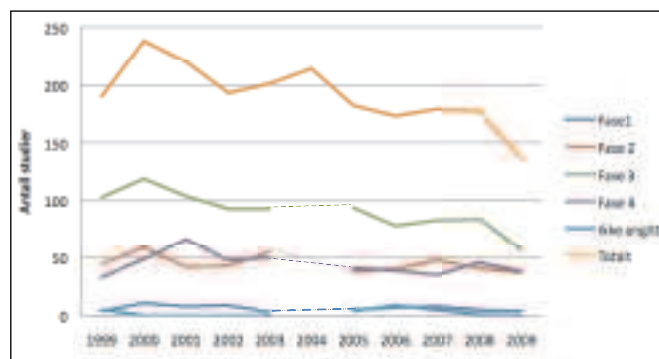
### MATERIALE OG METODER

Legemiddelverket har gått gjennom tall for de siste 10 år over egne registreringer og registreringer gjort i EudraCT-databasen (4) (for studier søkt etter mai 2004). Dette er en database for alle kliniske legemiddelstudier som pågår i Europa, og her finnes detaljerte opplysninger om hver enkelt studie. Det er blant annet opplysninger om hvilke legemidler som prøves ut, hvilke pasienter som er med i studien, alder på forsøkspersonene, hvilken fase studien er i og hvor mange forsøkspersoner som deltar. Databasen er ikke egnet til å lage statistikk over antallet studier innen hvert terapiområde. Innsyn i EudraCT-databasen er foreløpig bare tilgjengelig for legemiddelmyndigheter i Europa, men deler av databasen vil bli gjort tilgjengelig for offentligheten i begynnelsen av 2011. Dette gjelder i første omgang bare studier som inkluderer forsøkspersoner under 18 år.

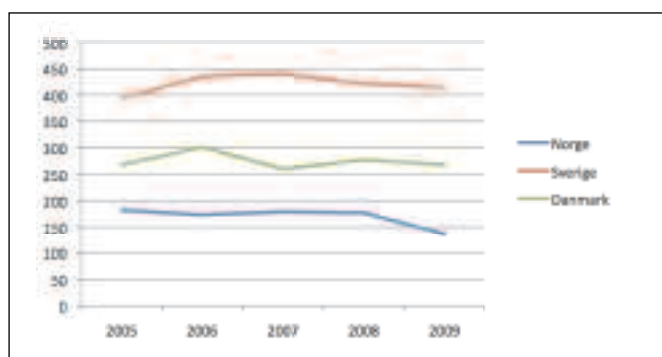
Vi har sett på fordelingen mellom ulike faser og fordelingen mellom kommersielle sponsorer og ikke-kommersielle sponsorer. Etter at den nye barnereguleringen kom i 2007 (5) har det også vært interessant å se på eventuelle endringer i antall studier der barn er forsøkspersoner. Formålet med barnereguleringen har vært å bedre helsen til barn ved blant annet å legge til rette for utvikling og tilgjengelighet av legemidler til barn fra fødsel til 18 år. Reguleringen sikrer i tillegg at legemidler som skal brukes av barn er av høy kvalitet, har blitt utprøvd på en forsvarlig måte også hos barn, og er godkjent til bruk hos barn av legemiddelmyndighetene.



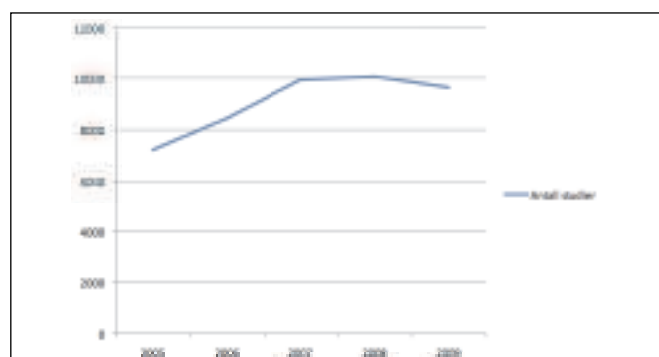
**Figur 1.** Antall søkte legemiddelstudier i Norge 1999–2009. På grunn av omlegging av registreringssystem, registrerte vi bare totalt antall søkte studier i 2004 og ikke antall i forhold til de forskjellige aktør-ene.



**Figur 2.** Antall søkte legemiddelstudier i Norge 1999–2009 fordelt på faser. På grunn av omlegging av registreringssystem, registrerte vi bare totalt antall søkte studier i 2004 og ikke antall i forhold til de forskjellige fasene.



**Figur 3.** Antall søkte legemiddelstudier i Norden 2005–2009.



**Figur 4.** Antall søkte studier i EU/EØS 2004–2009.

I 2004 la vi om systemet for registrering av studier. Dette gjorde vi midt i året, og vi har derfor ikke tall på forskjellen mellom kommersielle og ikke-kommersielle studier for dette året. Vi har heller ikke registrert fordelingen på de forskjellige fasene i 2004. Figur 1 og 2 er derfor ikke komplette for året 2004.

Verken EudraCT-databasen eller Legemiddelverkets interne oversikt egner seg til systematisk å trekke ut informasjon om hvilke terapiområder det gjøres kliniske legemiddelstudier på, antallet pasienter eller legemiddelgrupper. Vi har allikevel telt manuelt antallet kreftstudier de siste tre årene.

For å sammenlikne noen av de norske tallene har vi også innhentet tall fra svenske Läkemedelsverket og danske Lægemiddelstyrelsen. Her har vi fått tall bare fra de siste fire årene.

## RESULTATER

Antallet søkte kliniske studier i Norge har falt de siste årene (figur 1). Det har vært en nedgang fra 189 søkte studier i 1999 til 136 søkte studier i 2009. I 2000 var det

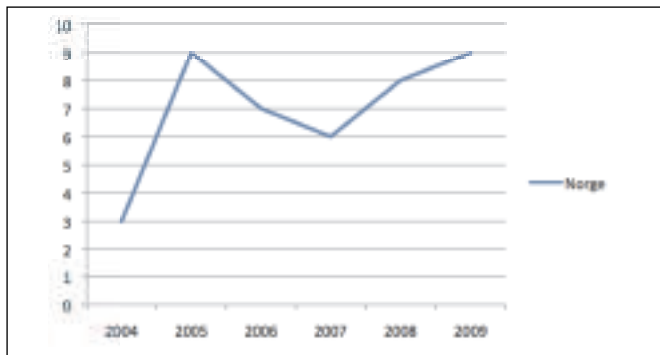
rekordmange søknader med 240 søkte kliniske studier. Det ser ut til at det er antallet kommersielle studier som har gått mest ned. Dette er studier som er initiert, gjennomført og rapportert av legemiddelprodusenter. Det ser ikke ut til at antallet ikke-kommersielle studier har blitt redusert like drastisk som de kommersielle. Studier med såkalt ikke-kommersiell sponsor er studier som er initiert, gjennomført og rapportert av ikke-kommersielle aktører. I de fleste tilfeller er det de store universitets-sykehusene som står bak disse studiene. Antallet ikke-kommersielle studier har vært mellom 50 og 60 studier i året, og har ikke vist samme nedgangen som de kommersielle studiene. Det var først i 2009 at antallet gikk ned til 36 studier.

Det er antallet fase III-studier (tabell 1) som har gått mest ned (figur 2). Fra 1999–2009 er antallet nesten halvert, fra 130 i 1999 til 57 i 2009. Fase I, II og IV ser ikke ut til å være berørt på samme måte. Når det gjelder studier på forskjellige kreftformer har dette holdt seg stabilt de siste tre årene. Det har vært 28–32 kreftstudier i 2007 til 2009.

Legemiddelverket har vært interessert i å finne ut om trenden med en reduksjon i antall søkte studier også gjelder for andre land i Europa. Vi har innhentet tallene for Norden (figur 3). Danmark og Sverige har ikke hatt samme tydelige trenden de siste fire årene. I Sverige ligger antallet søkte studier på mellom 390 og 440 studier i året, Danmark har mellom 260 og 300 studier, mens Norge lenge hadde mellom 180 og 200 studier i året. Antallet søknader ble redusert til 136 i 2009.

Vi undersøkte om man kunne se en trend i antallet søkte studier totalt for hele EU/EØS (figur 4). Antallet studier per år i Europa nådde en topp i 2008 med 10 064 studier. Antallet gikk ned igjen i 2009 til 9645 studier. I 2004 hadde ikke landene kommet i gang med registrering av studier i EudraCT-databasen.

Antallet studier på barn har økt både i Norge og i Europa (figur 5 og 6), ikke bare siden barnereguleringen trådte i kraft sommeren 2007. Helt siden registreringen i EudraCT-databasen startet i 2004 har det vært en jevn økning av studier der barn er involvert. I 2005 var det 632



Figur 5. Antall søkte legemiddelstudier på barn i Norge i 2004-2009.



Figur 6. Antall søkte legemiddelstudier på barn i EU/EØS 2004-2009.

registrerte studier på barn, mens det i 2009 var 1035.

## DISKUSJON

EudraCT-databasen er ikke komplett for 2004 siden databasen ikke ble gjort gjeldende før 1. mai 2004. I tillegg er opplysningene i databasen (ved søk) avhengig av at søker selv har fylt ut feltene med riktige og fullstendige opplysninger. Våre erfaringer er at mange oppfatter søknadskjemat (som lastes inn i databasen) som komplisert og vanskelig og forstå, og at opplysningene derfor kan være misvisende eller mangle helt.

Antallet studier i Norden kan være vanskelig å tolke og sammenlikne med Norge siden vi ikke har tall fra før 2005.

Legemiddelverket har ikke noen data som kan forklare den gradvise nedgangen av antallet legemiddelstudier som det søkes om godkjenning for i Norge. Det er studier som legemiddelprodusentene står bak som viser størst nedgang og det er mulig at de har en forklaring på nedgangen. Vi har allikevel forsøkt oss på noen mulige årsaker til at man ikke velger Norge som utprøvningsland:

- Legemiddelprodusentene ønsker å gjennomføre legemiddelstudier i land med et større fremtidig marked enn Norge.
- Flere legemiddelprodusenter har i de siste årene fusjonert. Dette kan ha ført til en omprioritering i de enkelte bedriftene, og nedbemanning i den norske delen av organisasjonen.
- Noen bedrifter har valgt å sentralisere organisasjonen under nordiske enheter, noe som kan ha ført til at andre nordiske land velges fremfor Norge.
- Tiden det tar å starte opp en studie kan være lengre i Norge enn i andre land. Årsaker til dette kan være at vi har flere aktører ved det enkelte studiesenter som

skal involveres i godkjenningsprosessen av en studie og at det tar lengre tid å skaffe utprøvningssteder til studien.

- Kostnader ved å gjennomføre kliniske legemiddelutprøvinger i Norge er høyere enn i mange andre land.
- Finanskrisen.

For å kunne tolke tallene for EU/EØS trenger vi resultater for flere år.

## Barnestudier

Årsaken til at antallet studier på forsøkspersoner under 18 år har økt forklares antakelig med kravene i forordningen om legemidler til barn. Den lille nedgangen som var i 2008 har vi ingen forklaring på.

## KONKLUSJON

Nedgangen i antallet søkte kliniske legemiddelstudier til myndighetene i Norge og Norden er vanskelig å forklare ut fra det materialet og den informasjonen Legemiddelverket sitter inne med. Legemiddelverket har ingen data som kan forklare denne gradvise nedgangen.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

## REFERANSER

1. Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker (FOR-2009-10-30-1321) [www.lovdato.no](http://www.lovdato.no)
2. Direktiv 2001/20/EC [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm)
3. CPMP/ICH/135/95 – Note for Guidance on Good Clinical Practice [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)
4. <https://eudract.emea.europa.eu/>
5. Forordning (EC) No 1901/2006 [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm)

Manuskriptet ble mottatt 1. september 2010 og godkjent 5. november 2010.

Tabell 1. Definisjon av faser i kliniske legemiddelstudier.

Fase	Hva undersøkes
I	Humanfarmakologiske studier: første dose til mennesker (friske frivillige personer, eller pasienter med den sykdom legemidlet er beregnet for), gis i et kort tidsrom, undersøker dose-toleranse, farmakokinetikk og interaksjoner.
II	Terapeutisk eksplorative studier: undersøke terapeutisk effekt hos et mindre antall pasienter, korte studier, veldefinerte pasientgrupper, ofte surrogatendepunkter, dosefinnende.
III	Terapeutisk bekreftende studier: større kontrollerte studier på effekt og sikkerhet ved den aktuelle sykdom og i den aktuelle pasientgruppe, kan ha harde endepunkter, undersøker ofte dose-respons og så langt som mulig bivirkningsmønster og -frekvens, ofte sammenlikning med annen etablert behandling. Ved slutten av fase III anses det at man normalt har tilstrekkelig dokumentasjon for å søke om godkjenning (markedsføringstillatelse) av legemidlet.
IV	Terapeutisk bruk: studier på legemidler med markedsføringstillatelse, innenfor rammen av godkjent produktinformasjon, ytterligere innsamling av effekt og sikkerhet, gjerne sammenliknende studier på effekt, mortalitet, morbiditet, nye endepunkter, farmakoøkonomiske studier.

Engelsk sammendrag finns på: [www.farmatid.no/id/4230](http://www.farmatid.no/id/4230)