

RAPPORT

Klinisk forskning i Danmark – tid til handling

Den kliniske forskning har igennem mange år stået stærkt i Danmark – og det gør den også i dag. Men skal det fastholdes, kræves der handling nu. Konkurrencen om den kliniske forskning er i dag global og hårdere end nogensinde før. Lande som Indien, Kina, Rusland og Brasilien kan i dag levere effektiv klinisk forskning af høj kvalitet, og herved kommer Danmarks hidtil stærke position under pres. De seneste statistikker – både nationale og internationale – viser, at Danmark taber terræn. Det er derfor nødvendigt, at det nøje overvejes, hvordan barriererne for gennemførelse af klinisk forskning i Danmark kan mindskes, og hvordan eksisterende danske styrkepositioner kan udvikles.

Hviler vi passivt på laurbærrene, bliver det relativt set mindre attraktivt at gennemføre klinisk forskning i Danmark. Herved risikerer vi, at den nye viden og ekspertise, som genereres i sundhedsvæsenet, når læger, sygeplejersker og andet sundhedspersonale deltager i gennemførelse af klinisk forskning, går Danmark forbi. Det vil svække sundhedsvæsenets behandling af danske patienter.

Udvalget, der er nedsat af Det Nationale Samarbejdsforum for Sundhedsforskning, har fået til opdrag at redegøre for:

- den nuværende status for kliniske forsøg i Danmark
- hvorfor Danmark vurderes at være et attraktivt land at gennemføre kliniske afprøvninger i
- barrierer for gennemførelse af kliniske forsøg i Danmark
- løsningsforslag der kan mindske de identificerede barrierer.

I forbindelse med løsningsforslag, der kan mindske de identificerede barrierer, er udvalget blevet bedt om at foreslå, hvilke lavt hængende frugter og initiativer der kan tages på kort sigt for at håndtere de identificerede barrierer, såvel som hvilke mere langsigtede udfordringer og løsninger der skal arbejdes for.

Igennem de senere år er der foretaget en række analyser af vilkårene og status for klinisk forskning i Danmark. I forbindelse med udarbejdelsen af denne rapport har udvalget derfor fokuseret på at skabe overblik over den viden, der allerede findes om området. Udvalgets mål har været, at de mange analyser og den megen viden nu omsættes til konkrete handlinger, der kan styrke den kliniske forskning i Danmark.

Ved læsning af rapporten er det vigtigt at holde sig for øje, at klinisk forskning er en samlebetegnelse, der dækker over forskellige typer af forskning. Fælles for den kliniske forskning er, at der sker en aktiv inddragelse af enten forsøgspatienter (der er syge) el-

ler forsøgspersoner (der er raske). En stor del af den kliniske forskning omhandler afprøvning af lægemidler – anden klinisk forskning kan omfatte afprøvning af medicinsk udstyr samt andre undersøgelser af nye behandlingsteknologier og/eller nye behandlingsstrategier. Klinisk forskning omfatter tillige sygdomsforståelse, herunder sygdomsbiologi og -mekanismer, risikofaktorer, prognostiske og prædikative faktorer m.m. Den kliniske forskning kan være initieret af både private firmaer og ansatte forskere ved landets hospitaler og universiteter. Den firmainitierede kliniske forskning er som hovedregel rettet mod afprøvning af nye lægemidler og nyt medicinsk udstyr. Den forskerinitierede forskning dækker den kliniske forskning bredt – herunder også forsøg med lægemidler.

I rapporten vil der kun være begrænset fokus på det medicotekniske område, uanset at udvalget anerkender, at mange af de problemstillinger, som eksempelvis ses på lægemiddelområdet, også gør sig gældende på det medicotekniske område. Dette fremstillingsmæssige snit er valgt dels ud fra adgang til data, dels ud fra det faktum, at kliniske forsøg med medicinsk udstyr fylder relativt lidt i forhold til eksempelvis kliniske forsøg med lægemidler.

Et forskningsmæssigt "økosystem" som skal vedligeholdes

Baggrunden for udvalgets arbejde er, at der er behov for at sikre og forhåbentlig øge Danmarks nuværende gode position vedrørende klinisk forskning. Danske patienter har i mange år nydt godt af det kliniske samarbejde mellem de danske læger, universiteter og lægemiddelindustrien.

Ved at styrke den patientnære forskning får patienterne adgang til den nyeste medicin og teknologi. Samtidig får de danske læger og forskere løbende adgang til den nyeste viden og forskning. Der tiltrækkes eksterne midler til sundhedsforskningen, og samarbejdet om den kliniske forskning giver samtidig mulighed for at publicere, hvilket er vigtigt for, at danske læger og forskere bevarer og udbygger deres globale styrkeposition.

I ovenstående har både den firmainitierede og forskerinitierede kliniske forskning en vigtig plads. Den kliniske forskning på landets hospitaler skaber konkret ny viden, som kan omsættes til bedre behandling af danske patienter. Og helt generelt er den kliniske forskning med til at udvikle og fastholde de faglige ekspertmiljøer på hospitalerne, hvilket er en forudsætning for god patientbehandling.

Og uden klinisk forskning kan samfundet ikke få gavn af de lægemidler og øvrige sundhedsteknologier, som industrien udvikler. Det er nemlig et lovgivningsmæssigt krav, at industriens nye lægemidler testes på patienter, inden myndighederne giver godkendelse til markedsføring. Det er derfor i alles interesse, at industrien har adgang til en hospitalssektor, der på en effektiv måde kan levere klinisk forskning af høj kvalitet. Det gælder ikke mindst hospitalerne selv og patienterne, for de private kliniske lægemiddelafprøvninger er med til at generere både viden og penge. I 2007 havde medlemsvirksomheder i Lif eksterne udgifter til klinisk forskning, der gennemførtes i Danmark, på ca. 330 mio. kroner (i 2008 var det beløb dog faldet til 256 mio. kroner). Det er penge, der primært går til at betale det offentlige danske sundhedsvæsen for at udføre kliniske forsøg med nye lægemidler. Og det er penge, der indeholder et overhead til hospitalerne, som er med til at finansiere hospitalsforskernes egen kliniske forskning.

Der er altså tale om forbundne kar – et forskningsmæssigt "økosystem" – hvor offentlige og private aktører er gensidigt afhængige af hinanden. Men som alle andre "økosystemer" skal også dette forskningsmæssige "økosystem" vedligeholdes, for at det til stadighed fungerer optimalt. Og balancen i det nationale "økosystem" kan hurtigt forskubbes, hvis Danmark ikke længere betragtes som et af de lande, hvor det er mest attraktivt at gennemføre kliniske forsøg.

Danmarks hidtidige styrkeposition inden for klinisk forskning er under stærkt øget konkurrence fra blandt andre BRIC-landene (Brasilien, Rusland, Indien og Kina), som gennem flere års systematiske investeringer og klar strategi har højnet kvaliteten af deres forskning. Fra et industriperspektiv, hvor virksomheder handler og tænker globalt, er det godt nyt. Det gør udviklingen af nye lægemidler mere effektiv. Men set i et nationalt perspektiv kan denne udvikling svække det danske sundhedsvæsen.

Det er derfor vigtigt, at der tages initiativer for at sikre den fortsatte kliniske forskning i Danmark. Ved at sikre at Danmark er et attraktivt land at investere i, samtidig med at der udvises politisk vilje til at stimulere den danske førerposition inden for den kliniske forskning, kan der fortsat tiltrækkes forskningsinvesteringer inden for sundhedsområdet fra danske og udenlandske virksomheder.

Den samfundsmæssige værdi af klinisk forskning kan opsummeres på følgende vis:



Status for den kliniske forskning i Danmark (klinisk afprøvning af lægemidler)

En kvantitativ status

Ifølge rapporten "Undersøgelse af kliniske forskningsaktiviteter i Danmark 2008", som er udarbejdet af Lif og Dansk Biotek og publiceret september 2009, er antallet af igangværende kliniske forsøg i Danmark blandt medlemmer af Lif faldet markant fra 2007 til 2008 – fra 369 forsøg i 2007 til 305 forsøg i 2008.

Udviklingen i antal kliniske studier i Lif-virksomheder fordelt på faser

	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Studier i alt	Gnsn. pr. svarvirks.
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

Ses der over en 4-årig periode (2005-2008), er der tegn på stagnation i antallet af kliniske forsøg. Af undersøgelsen fremgår det, at antallet af fase I, II og IV studier er faldet markant fra 2007 til 2008, hvorimod antallet af fase III studier synes rimeligt konstante.

Ses der isoleret på de 22 medlemsvirksomheder i Lif, der har svaret på undersøgelsen i både 2007 og 2008, så er faldet i aktivitetsniveau kun endnu mere udtalt.

	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Studier i alt
2007	13	67	166	90	336
2008	8	32	168	60	268

Denne udvikling kan også genfindes i rapportens opgørelse af antallet af forsøgspersoner, der deltager i kliniske forsøg i Danmark.

Udviklingen i antal forsøgspersoner fordelt på faser (forsøg i Lif-virksomheder)

	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Forsøgspersoner i alt	Personer pr. studie
2005	174	2.857	10.860	6.822	20.713	73
2006	241	1.356	14.391	3.199	19.187	57
2007	250	2.222	13.808	7.871	24.151	65
2008	93	700	11.837	9.861	22.491	74

Samlet set er antallet af forsøgspersoner stabilt i perioden 2005-2008. Denne stabilitet dækker dog over markante fald i antallet af forsøgspersoner til fase I og II forsøg, et lille fald til fase III forsøg samt en mindre stigning i antallet af forsøgspersoner til fase IV forsøg.

Rapporten viser også, at det kun er en mindre del af virksomhedernes ansatte (beskæftiget med klinisk forskning), der beskæftiger sig med klinisk forskning, der udføres i Danmark. Blandt medlemsvirksomhederne i Lif og Dansk Biotek var der i 2008 1629 fuldtidsansatte beskæftiget med klinisk forskning – heraf var dog kun 230 beskæftiget med klinisk forskning, der blev udført i Danmark. Og ses der isoleret på de ansatte i Lif-

virksomheder, så udgør andelen af kliniske forskningsmedarbejdere, der beskæftiger sig med klinisk forskning, der udføres i Danmark, en stadig mindre andel. I 2006 var andelen 18,8 %, i 2008 var andelen faldet til 13,2 %.

Endelig dokumenterer rapporten, at virksomhedernes eksterne udgifter til klinisk forskning, der gennemføres i Danmark, er faldet fra 366 mio. kr. i 2005 til 256 mio. kr. i 2008 (tallene dækker her virksomheder, der er medlem af Lif). De eksterne udgifter dækker honorarer og bidrag til sygehuse, universitetsinstitutioner, forskningsfonde, investigatorer, CRO, konsulenter, laboratorieundersøgelser m.m., men eksklusiv omkostninger til eget personale, rejseudgifter og administrationsomkostninger.

Kliniske lægemiddelforsøg anmeldt til Lægemiddelstyrelsen (EudraCT data for Danmark):

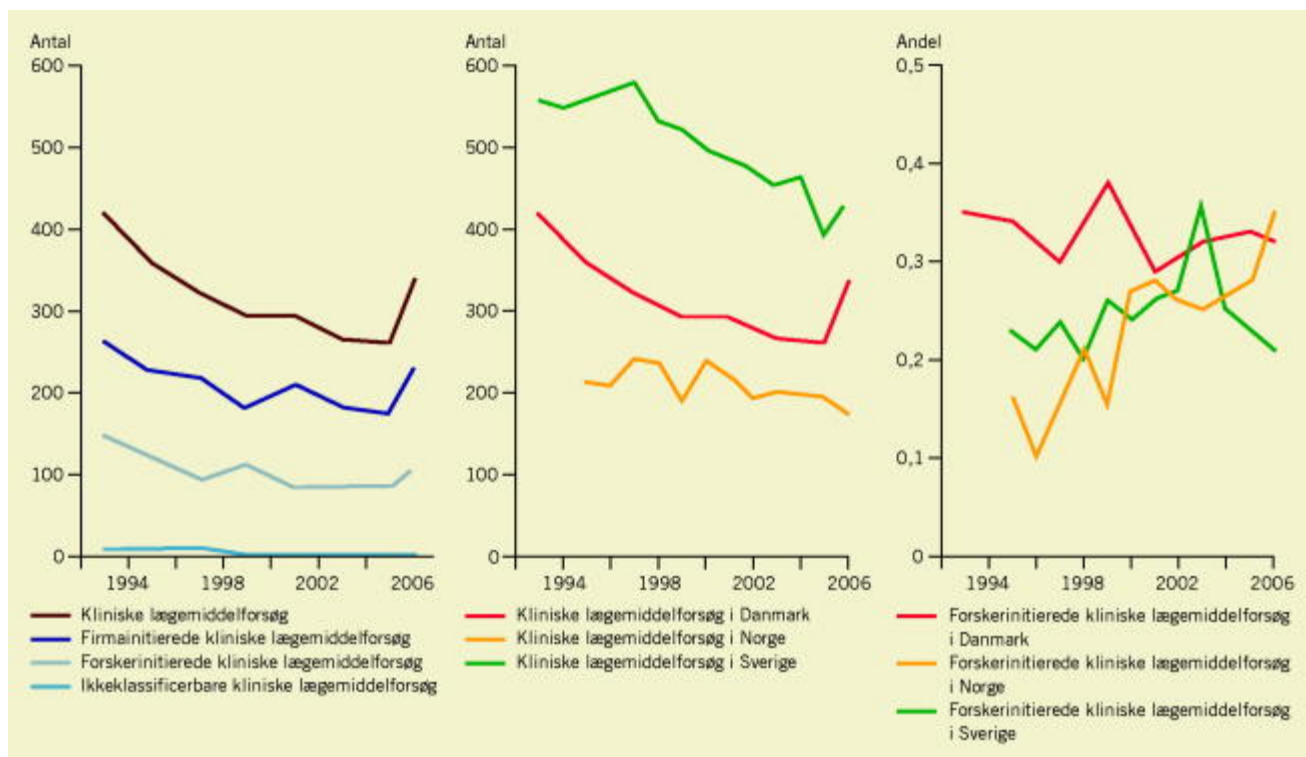
Udviklingen i antallet af kliniske forsøg anmeldt til Lægemiddelstyrelsen bekræfter, at de kliniske forskningsaktiviteter i Danmark er stagnerende (gående mod svagt faldende).

EudraCT data for Danmark 2004 til 2009

År	Antal kliniske forsøg anmeldt til Lægemiddelstyrelsen		
	Forskerinitieret	Firmainitieret	Total
2004	125	179	304
2005	89	205	294
2006	100	201	304
2007	64	196	263
2008	85	192	278
2009 (7 mdr.)	56	98	154

Kilde: Lægemiddelstyrelsen

I en artikel af Berendt et al "Effekten af GCP-direktivet på forskerinitierede kliniske lægemiddelforsøg" (BMJ 2008; 336: 33-5 / Ugeskr Læger 2008; 170(33):2437) ses det, at den faldende tendens kan spores tilbage til i hvert fald 1993.



Figur 1. Samlet antal ansøgninger til Lægemiddelstyrelsen om forsker- og firmainitierede kliniske lægemiddelforsøg i Danmark og samlet antal ansøgninger til danske, norske og svenske lægemiddelmyndigheder i perioden 1993-2006. Brugen af svenske og norske tal sker med tilladelse fra de respektive myndigheder. Kilde: Ugeskr Læger 2008; 170(33):2437. Effekten af GCP-direktivet på forskerinitierede kliniske lægemiddelforsøg - sekundærpublikation

Ses der på opgørelser fra Den Centrale Videnskabsetiske Komité, så viser deres seneste tal, at antallet af anmeldte forsøg (herunder også antallet af lægemiddelforsøg) er stabilt:

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

Kilde: Den Centrale Videnskabsetiske Komité

Fastholdes det internationale perspektiv, så viser kumulerede tal fra EudraCT, at Danmarks andel af forsøg, der ansøges i Europa, er svagt faldende.

	Forskerinitieret	Firmainitieret	Total
2007	5,24%	3,14%	3,56%
2008	5,03%	3,07%	3,47%

Kilde: Lægemiddelstyrelsen

At Danmark mister terræn – særligt når det kommer til de firmainitierede forsøg – kan ses af internationale benchmark analyser, eksempelvis CMR Thomson Scientific 2008, hvor Danmark ikke er blandt top-30 over lande med den største vækst i antallet af forsøgspersoner. Her topper lande som Rusland, Ukraine, Korea, Kina, Polen og Indien.

Sammenlignes perioden 2005-2007 med perioden 2002-2004, så har Rusland mere end fordoblet antallet af rekrutterede forsøgspersoner. Benchmark analysen bygger på indberetninger fra 18 multinationale lægemiddelvirksomheder.

Danmark er dog ikke alene om at miste terræn til de ovennævnte lande. Også i andre europæiske lande falder antallet af kliniske forsøg – det gælder f.eks. Sverige, Frankrig og Storbritannien (jf. "Bio-sundhedsklyngen", juni 2008, udarbejdet af Implement og COWI for Region Hovedstaden, Københavns Universitet og Lif). Sammenligningen baseret på data fra www.clinicaltrials.gov dækkende perioden 2005-2007). Det skal bemærkes, at forskellige datakilder kan vise lidt forskellige resultater - når der ses på Sverige, er de forskellige kilder lidt uenige om, hvorvidt der ses en stigning eller et fald i de kliniske forskningsaktiviteter.

Ses der på udviklingen i antallet af fase I forsøg (2005-2007), blev det konstateret i Bio-sundhedsklynge rapporten, at Danmark sækker bagud i forhold til lande som Storbritannien og Tyskland. Den udvikling synes kun at være accelereret siden da - jf. de seneste tal fra Lif-virksomheder dækkende 2008 og givet det faktum, at der i dag kun er meget begrænset adgang til fase I forskningsfaciliteter i Danmark. Cyncron lukkede i sommeren 2008 sin fase I forskningsenhed med 60 sengepladser, og Phase-One-Trials, der var beliggende på Hvidovre Hospital, er netop gået konkurs i denne sommer. (Tilbage er kun det lille firma DanTrials, der holder til på Bispebjerg Hospital.) Fremadrettet vil det altså være svært at gennemføre kliniske fase I forsøg i Danmark, da de fysiske rammer p.t. ikke understøtter dette.

Det kvantitative udgangspunkt for den kliniske forskning i Danmark er dog stadig solidt. Jf. Thomson Reuters, 2009 er Danmark på en 16. plads, når det gælder det totale antal rekrutterede forsøgspersoner (dækkende perioden 2006-2008). Ligeså fremgår det af det seneste Forskningsbarometer 2009 fra Ministeriet for Videnskab, Teknologi og Udvikling, september 2009, at Danmark internationalt set ligger på en 16. plads, når det kommer til antal kliniske studier per land – og ses der på kliniske studier per land per indbygger, så kommer Danmark ind på en 2. plads (kun overgået af Estland). Ministeriets forskningsbarometer bygger på data fra www.clinicaltrials.gov.

I et internationalt perspektiv er det endvidere bemærkelsesværdigt, at Danmark har en større andel forskerinitierede forsøg end EU-gennemsnittet totalt. Kumulative tal fra EudraCT databasen viser, at non-kommercielle forsøg udgør 20 % af alle forsøg i EU, men 30 % af de kliniske forsøg der anmeldes til Lægemiddelstyrelsen i Danmark (Lægemiddelstyrelsen, 2009).

Følgende er de 5 sygdomsområder, som den kliniske forskning i Danmark hyppigst relaterede sig til i 2007:

Lægemiddel til	Antal studier
Kræft	42
Luftvejsproblemer	39
Infektion	28
Inflammation	22
Reproduktion	22

Kilde: "Bio-sundhedsklyngen", juni 2008. Udarbejdet for Region Hovedstaden, Københavns Universitet og Lif. Opgørelsen er baseret på data fra www.clinicaltrials.gov

En kvalitativ status:

Jf. rapporten "Dansk Sundhedsforskning – status og perspektiver" udarbejdet af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, Sundhedsstyrelsen, Ledelsesforum for medicinsk Sundhedsforskning og Forsknings- og Innovationsstyrelsen, juni 2008 er den danske produktion af videnskabelige publikationer per indbygger på baggrund af kliniske forsøg høj, når man laver internationale sammenligninger – her overgås vi kun af Sverige. Og ses der på danske sundhedsvidenskabelige publikationers "impact factor", så placerer vi os på en syvende plads blandt vestlige lande – foran lande som Canada, Tyskland, Holland, Finland, Belgien, Australien, USA, Østrig, Japan og New Zealand.

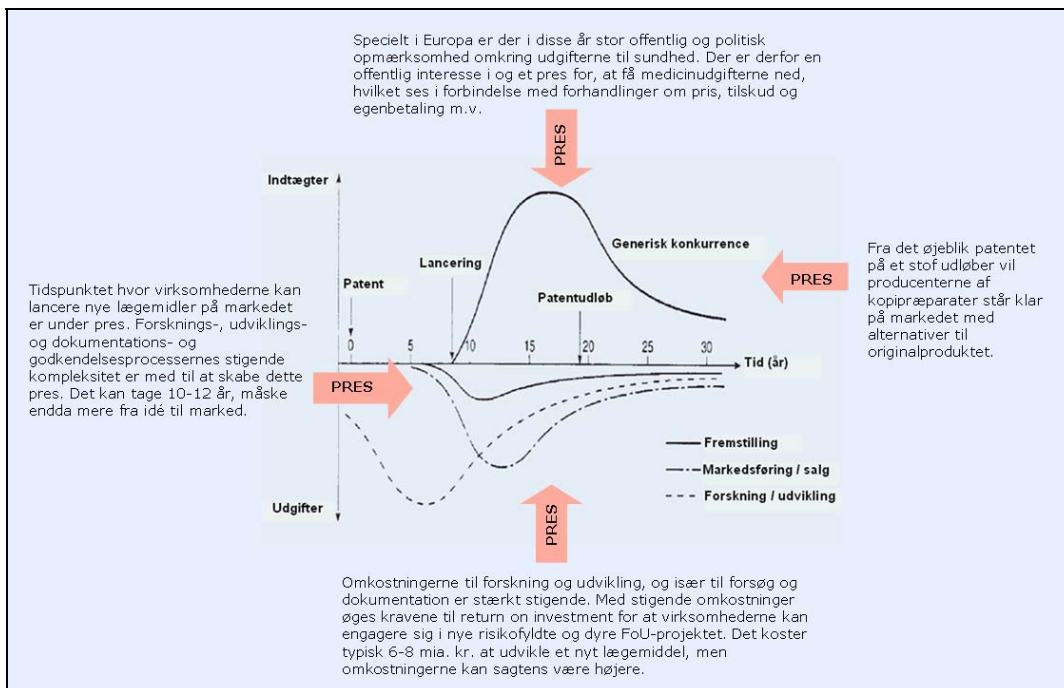
I Bio-sundhedsklynge rapporten beskrives det, at citeringsfrekvensen per dansk publikation vedr. kliniske forsøg med lægemidler er den næsthøjeste i Europa – kun overgået af Belgien. Opgørelsen dækker perioden 2003-2007.

Det kan konkluderes – også på baggrund af det faktum, at Danmark relativt set formår at tiltrække mange firmainitierede kliniske lægemiddelfrøvnings – at kvaliteten af den kliniske forskning i Danmark er høj.

Hvorfor vælges/fravælges Danmark som forsøgsland?

Aktuelt presses lægemiddelindustrien både direkte og indirekte af den internationale finanskrisen – men snarlige patentudløb sammenholdt med et langsommere tempo, hvor nye lægemidler udvikles og godkendes, er også med til at tegne et mere dystert billede for fremtiden. Overskrifter i medierne som: "Medicingiganter fyrer tusinder af lægemiddelforskere" (Berlingske Tidende d. 16. oktober 2009) illustrerer, at den internationale lægemiddelindustri i stigende grad har fokus på at optimere og trimme forskningen og udviklingen af nye lægemidler. Det har inden for de seneste par år medført markante nedskæringer i både Danmark og i udlandet.

Nedenstående figur illustrerer, at virksomhederne presses på mange fronter. Det er i lyset af dette samlede pres, at placeringen af kliniske forskningsaktiviteter bliver stadig mere essentiel for virksomhederne.



Fra en overordnet betragtning er tid og kvalitet de afgørende kriterier for, hvor virksomhederne placerer deres kliniske forskningsaktiviteter. De faktorer, som er afgørende for, at virksomhederne hurtigt kan generere forsøgsdata af høj kvalitet, er forsøgt listet nedenfor.

Mht. den praktiske udførelse af kliniske forsøg så ser virksomhederne efter lande, hvor der er:

- Kvalificerede, pålidelige, erfarne og internationalt orienterede forskere (læger og sygeplejersker) i gode forskningsmiljøer
- Et hospitalsvæsen af generel høj faglig standard
 - Med tilstrækkelige ressourcer allokeret til klinisk forskning
 - Med administrative procedurer målrettet samarbejde med private lægemiddelfirmaer – og gearet til internationale studier
- God infrastruktur – IT, fysiske rammer, GCP-compliance etc.
- God patientadgang – høj koncentration af interesserede og relevante forsøgspersoner (kombineret med god befolkningsstatistik)

Også myndighedernes sagsbehandling af ansøgninger om tilladelse til udførelse af kliniske forsøg er vigtig for virksomhederne. Her ses der efter lande, hvor myndighederne (lægemiddelmyndigheder og etiske komitéer) arbejder effektivt – dvs. de arbejder hurtigt og har de nødvendige faglige kompetencer. Herudover er det vigtigt, at myndighedernes sagsbehandling er forudsigelig, og at forsøgslandet ikke har mange nationale særregler (eksempelvis moms på klinisk forskning), der bidrager med ekstra administrative og logistiske byrder ifbm. multinationale forsøg.

Konkret betyder det, at man i virksomhedernes hovedkvarterer løbende vurderer, hvor man ønsker at placere kliniske forskningsaktiviteter og administrationen af disse. Udvalget er bekendt med, at det for nogle lægemiddelvirksomheders vedkommende har medført, at fremtidige kliniske forskningsaktiviteter og administrationen af disse placeres

uden for Danmark. Et eksempel på begrundelse for fravalg af Danmark har været følgende:

Anonymiseret case:

"I forbindelse med en gennemgribende overordnet organisationsændring valgte X at opdele lande i "Core" og "Non-Core Countries". Core countries er lande, som forsat har egen Clinical Research afdeling, og Non-Core Countries er lande, som ikke på sigt vil have egen Clinical Research afdeling.

X gennemgik samtlige lande, hvori der gennemføres kliniske studier, og tog beslutning om Core, Non-Core countries på basis af bl.a. følgende:

- *Antal indbyggere mellem 15 år og 65 år (patientgrundlag). Lande med under 3 millioner i denne alderskategori fravælges*
- *Performance metrikker*
- *Pris*

Vores performance metrikker har hidtil været gode. X-Danmark blev valgt som Non-Core Country, men det er vigtigt at understrege, at firmaet stadig vil gennemføre studier i Danmark. Disse vil på sigt blive varetaget af CRO'er.

En anden case beskriver, hvordan virksomhedens hovedkvarter i stigende grad fjerner det nationale (danske) fokus, når det gælder gennemførelse og administration af kliniske forsøg:

Anonymiseret case:

"I forbindelse med en generel omorganisering af virksomhedens nordiske aktiviteter har man valgt at lave en fælles nordisk organisation omfattende Danmark, Norge, Sverige og Finland. Denne centrale nordiske organisation skal også varetage kliniske forskningsaktiviteter. Målet er at opnå administrative besparelser - det synes eksempelvis ikke rationelt at have fire separate kliniske forskningsafdelinger. Herudover har HQ også vurderet, at landene enkeltvis ikke er store nok til at kunne gennemføre (medvirke til gennemførelse) af kliniske forsøg. En nordisk enhed vil bedre kunne byde ind med relevante bidrag, specielt i forhold til antal patienter, der kan inkluderes i studierne, samt en højere produktivitet.

Når virksomhed X beslutter sig for, hvor kliniske forskningsaktiviteter skal placeres, vægter økonomi (pris pr. patient) og antallet af potentielle patienter højt. Mange studier går til Østeuropa og længere østpå, da forsøgsomkostningerne her er lavere. I forbindelse med fase III forsøg står de østeuropæiske lande tillige stærkt, da der kan rekrutteres mange patienter på kort tid – og kvaliteten er høj".

En tredje anonymiseret case beskriver, hvordan firma X fordeler klinisk forskning mellem landene – her er Danmark blandt de lande, hvor man aktivt satser på at gennemføre klinisk forskning:

”Ud af alle verdens lande er 26 udvalgt til core-corporate countries, hvor vi udfører vores registreringsstudier. Landene blev udvalgt for en del år siden på baggrund af deres historiske performance. Danmark er et af disse lande.

I de øvrige lande udfører vi også klinisk forskning, men kun i form af fase IV studier og ikke-interventions-studier.

Når de enkelte studier skal fordeles, er det primært forekomsten af patienter inden for de pågældende sygdomsområder/behandlingsprincipper, der er afgørende (patient availability). Her har DK historisk set (men ikke længere så indlysende) haft en fordel ved at have state-of-the-art behandling, som har gjort centrene interessante at få med i kliniske forsøg med nye produkter. Den store udfordring i DK har altid været, at hvert site ikke kan bidrage med så mange patienter.

Det næst vigtigste kriterium er historisk performance (rekruttering, cycle time, kvalitet) - først i sidste ende bliver pris diskuteret i firma X.”

Vendes blikket mod hospitalssektoren, kan man kigge på, hvad der gør det attraktivt at gennemføre klinisk forskning på et specifikt hospital (på en specifik afdeling). Følgende case belyser den positive vinkel: Hvorfor kommer vi altid som hospitalsafdeling med på de kliniske forsøg, som foregår i Danmark?

Anonymiseret case:

”Vi har en god forskningsmæssig infrastruktur med IT, klinisk forskningsenhed, erfarent og fagligt meget kompetent personale (såvel læger som sygeplejersker) og ledelsesmæssig prioritering og tradition for kliniske afprøvninger. Vi har stort patientunderlag pga. den centraliserede behandling, og alle patienter behandles hos os. Vi har et godt registersystem og dermed unik mulighed for follow up af patienter, ligesom vi har mulighed for adgang til biobank.”

Anvendes en mere kritisk tilgang, så viser følgende hospitalscase, at der også er markante problemer:

Anonymiseret case:

”Når de enkelte studier fordeles, vil mange firmaer henvende sig til kendte forskere eller kendte afdelinger med forskningsfokus inden for det givne område. Med andre ord, den viden, der er nødvendig i de offentlige hospitaler, er til stede på alle sundhedsniveauer. Patientgrundlaget kan derimod være svingende, afhængigt af hvilken type studie der skal udføres,

og undertiden kan rekrutteringsfasen være vanskelig eller tidskrævende. Ved forsinkelser i godkendelsesprocedurerne ser vi derfor, at vi kommer bagud ved "competitivt enrollment", og dermed øges risikoen for, at prisen pr. inkluderet deltager bliver uforholdsmæssig høj. Ligeledes er der ofte en række af samarbejdsaftaler internt i hospitalsvæsenet, der ikke kan nå at falde på plads, fordi godkendelserne ikke er til stede, og dermed kommer danske forskere, afdelinger og firmaer bagud i forhold til andre lande. I et nyligt eksempel var 50 % af et studie færdiggjort, hvad angår rekruttering, før de danske centre kunne starte. Alt sammen med baggrund i langsomme godkendelsesprocedurer, aftaler mellem samarbejdspartnere, der skulle skabe den nødvendige plads, og dernæst forsinket og træg rekruttering."

Identificerede barrierer for gennemførelse af kliniske forsøg i Danmark

I det følgende gives en kortfattet oversigt over barrierer for gennemførelse af klinisk forskning i Danmark – barrierer, som er identificeret som led i de sidste års analyser af vilkår og status for den kliniske forskning i Danmark. For en komplet beskrivelse af de identificerede barrierer – eller områder hvor det anbefales, at der sker forbedringer for at sikre ordentlige vilkår for den kliniske forskning – henvises til de originale publikationer. Det skal bemærkes, at den nedenstående beskrivelse af barrierer er simplificeret set i forhold til originalpublikationerne. Nogle er lagt sammen, andre er beskrevet i mere overordnede termer og enkelte er udeladt (hvis de efter en subjektiv vurdering er fundet mindre betydningsfulde). Rækkefølgen, hvori barriererne er beskrevet, afspejler ikke barrierernes væsentlighed – rækkefølgen er vilkårlig.

Som supplement til de gennemførte danske arbejder inddrages til sidst i afsnittet nogle nyere internationale undersøgelser af vilkårene for klinisk forskning. De barrierer for kliniske forsøg, der identificeres i disse undersøgelser, vil for en stor dels vedkommende også være gældende i en dansk kontekst.

De gennemgåede danske undersøgelser er:

- Bio-sundhedsklyngen – Klinisk forskning og kliniske forsøg med lægemidler i Danmark: Analyse og anbefalinger af indsatsområder (juni 2008), udarbejdet af Implement og COWI for Region Hovedstaden, Københavns Universitet og Lif
- Vejen til en stærk biotekklynge i Hovedstadsregionen – En analyse af rammebetingelser i internationalt førende biotekregioner (maj 2009), udarbejdet af IRIS Group for Dansk Biotek, Region Hovedstaden og Lif
- Dansk Sundhedsforskning – Status og perspektiver (juni 2008), Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Klinisk forskning – Baggrundsrapport vedrørende et strategisk forskningsprogram (februar 2008), Forsknings- og Innovationsstyrelsen
- Politik for sundhedsforskning i Region Hovedstaden (september 2007), Region Hovedstaden. *Følges op af årlige handlingsplaner dels 2008 og 2009.*
- Danmarks Forskningspolitiske Råd – Årsrapport 2007 – Forskningspolitiske udfordringer, Nye veje for dansk sundhedsvidenskabelig forskning (marts 2008), Danmarks Forskningspolitiske Råd

De gennemgåede internationale undersøgelser er:

- Clinical Research in Finland and Sweden – Evaluation Report (May 2009), Academy of Finland and the Swedish Research Council
- Forward Look – Investigator-Driven Clinical Trials (March 2009), European Science Foundation
- Impact On Clinical Research Of European Legislation, ICREL – Final report (February 2009), Co-ordinated by The European Forum for Good Clinical Practice

Mangel på tid og personale til klinisk forskning

Effektiviseringer i hospitalsvæsenet og øget produktionspres er sket på bekostning af den kliniske forskning. Lægerne mangler i dag tid til klinisk forskning. Fokus er i hverdagen på patientbehandling, og megen tid anvendes herudover til administrative opgaver. Denne udvikling er forstærket af, at der generelt mangler læger og andet sundhedspersonale på landets sygehuse.

Klinisk forskningskarriere

Klinisk (patientorienteret) forskning ses generelt af læger som en mindre attraktiv karrierevej. Der efterlyses flere og bedre karriereveje for læger, der ønsker at arbejde med klinisk forskning – herunder delestillinger, der kan integrere forskning, undervisning og klinik. Manglen på kliniske karrierestillinger, ufleksible uddannelsesforløb og uhensigtsmæssige stillingsstrukturer gør det svært at rekruttere og fastholde kvalificerede kliniske forskere.

Ovenstående har været medvirkende årsag til, at kvaliteten af de kliniske forskningsmiljøer (på hospitalerne) ikke er på samme højde som forskningsmiljøerne i succesfulde biotekregioner andre steder i verden.

Samarbejde mellem kliniske forskere (hospitaller) og industrien

Sammenlignet med internationalt førende biotekregioner synes kulturen for industrielt samarbejde ikke at være så udbredt blandt danske hospitalsforskere. I tillæg hertil synes hospitalernes forskningsinfrastruktur heller ikke at være målrettet /tilpasset samarbejde med private lægemiddelvirksomheder. Dette er medvirkende årsag til, at industrien mangler overblik over patientmassen (potentielle forsøgspersoner) på tværs af hospitaler/praksis. Det er derfor tidskrævende for virksomhederne at finde frem til relevante forsøgspersoner – samt besværligt at få adgang til patientdata.

I relation til ovenstående oplever industrien ofte, at der blandt lægerne ikke er opbakning til henvisning af patienter mellem afdelinger, sygehuse og regioner. Det betyder, at der må åbnes flere forsøgssites, end de involverede lægemiddelfirmaer ønsker, og det fordyrer prisen per patient, fordi det kræver mere infrastruktur at vedligeholde/monitorere et større antal forsøgssites.

Den manglende ensretning og koordinering af krav til samarbejdsaftaler mellem hospitaler/hospitalsafdelinger/individuelle forskere og lægemiddelvirksomheder medfører omfattende – og ofte meget forskelligartede – forhandlinger med hver enkelt deltagende part i et klinisk forsøg. De mange særkrav fra deltagende hospitaler/hospitalsafdelinger

/individuelle forskere medfører store praktiske udfordringer for de enkelte lægemiddelvirksomheder.

Lille patientpopulation

Danmark er et lille land med en lille befolkning. Det faktum sætter en naturlig og fast begrænsning på, hvor mange forsøgspersoner/patienter der kan rekrutteres i Danmark. Hertil kommer, at nogle patientgrupper er målgruppe for mange forsøg.

Kliniske forskningsfaciliteter og infrastruktur

Forskningsmiljøerne på hospitalerne skal styrkes. Der synes generelt at være mangel på gode offentlige faciliteter til klinisk forskning. De fysiske rammer på hospitalerne er nedslidte - der mangler sengepladser, laboratorier, apparatur etc. beregnet til klinisk forskning. Desuden efterlyses bedre service- og forskningsstøtteenheder til lægerne i form af hjælpepersonale (gerne GCP-uddannet) samt bistand til administration, datamanagement, statistik, it og udformning af fondsansøgninger.

Det opleves som et meget konkret og meget praktisk problem, at offentlige forskere ikke har adgang til tidssvarende it-systemer, der kan håndtere store mængder af kliniske data. Det hæmmer dels forskernes effektivitet, dels mulighederne for samarbejde med eksterne parter – herunder private lægemiddelvirksomheder.

Endelig efterlyses mere fokus for forskningsledelse på hospitalerne.

Vejledning og uddannelse

Lægerne mangler målrettet og kvalificeret uddannelse (og efteruddannelse) i klinisk forskning. Den kliniske forskning er multidisciplinær, og det afspejles ikke i uddannelsen af nye læger. De yngre læger mangler klinisk forskningsvejledning, når de selv skal gennemføre kliniske studier. Generelt mangler lægerne viden om eksisterende forskningsstøtteenheder – herunder mulighederne for bistand fra GCP-enhederne.

Manglende offentlig fokus på og prioritering af klinisk forskning

Den manglende fokus på og prioritering af klinisk forskning giver sig blandt andet udslag i mangel på incitament, der kan støtte forskningsaktive hospitalsafdelinger. Der mangler aktiv interesse fra lederne på universitetshospitalerne i at fremme den kliniske forsknings vilkår på hospitalerne – fokus er på behandlingsproduktivitet. Generelt efterlyses anerkendelse af kliniske forskeres indsats.

For industrien er den manglende offentlige fokus på og prioritering af klinisk forskning en kilde til usikkerhed omkring, hvorvidt nye og bedre lægemidler ønskes anvendt.

Fragmenteret klinisk forskning

Det vurderes, at de offentlige midler til klinisk forskning spredes på for mange, små enheder. Det medvirker til, at den kliniske forskning foregår i små og adskilte forskningsmiljøer.

Finansiering af klinisk forskning

Finansiering af den kliniske forskning udgør en betydelig barriere for investigatorinitierede forsøg. Kliniske forskere har begrænset adgang til frie forskningsmidler. Der er blandt lægerne stigende konkurrence om internationale forskningsmidler samt om private forskningsmidler (fra medicinalindustrien). Den internationale konkurrence skærpes af, at nye lande opruster inden for den kliniske forskning. Den store grad af ekstern forskningsfinansiering medfører store administrative byrder for lægerne til ansøgninger. De offentlige udgifter til (investering i) sundhedsforskning er lave i Danmark jf. internationale sammenligninger. Der er meget begrænsede offentlige bevillinger til forskerinitieret klinisk forskning – herunder færre penge til regionalt finansieret klinisk forskning. Den begrænsede offentlige støtte til klinisk forskning kan også ses af mangel på ressourcer til fysiske forskningsfaciliteter.

Selvom prisniveauet endnu er en mindre betydningsfuld parameter, ser industrien i stigende grad på prisen – og her er Danmark et land med et højt omkostningsniveau.

Regulering af klinisk forskning

Generelt opleves et stigende bureaukrati og en stadig mere kompleks og krævende regulering af den kliniske forskning. Særligt bemærkes det, at procedurerne omkring anmeldelse til og godkendelse af ansøgninger til de videnskabetiske komitéer volder både forskere og virksomheder praktiske udfordringer.

Introduktionen og implementeringen af det europæiske kliniske forsøgsdirektiv (direktiv 2001/20/EC) har medført en meget betydelig øgning i ressourceforbruget hos både kommercielle og non-kommercielle sponsorer samt hos myndighederne. Gennemførelsen af kliniske forsøg er blevet mere kompleks, og de administrative byrder og udgifterne til klinisk forskning er vokset.

De forskerinitierede forsøg rammes umiddelbart relativt hårdt af de stigende regulatoriske krav. Lægerne mangler viden om GCP, og intensiv GCP-monitorering er ressourcekrævende. Det bør dog her erindres, at kumulative tal fra EudraCT databasen viser, at andelen af forskerinitierede forsøg er højere i Danmark end i EU i øvrigt (Lægemiddelstyrelsen, 2009). Herudover viser Berendt et al (Ugeskr Læger 2008; 170(33):2437), at antallet af forskerinitierede forsøg i Danmark ikke er faldet som følge af GCP-direktivets implementering i 2004. Et sådant fald er derimod set i andre EU-lande. En forklaring på dette kan være den succesfulde udbredelse af GCP-enheder i Danmark.

EU-Kommissionen har i erkendelse af ovennævnte sendt det kliniske forsøgsdirektiv til høring den 9. oktober 2009.

Som en uddybende kommentar til de regulatoriske udfordringer, som beskrives i de gennemgåede rapporter, kan det tilføjes, at eksistensen af nationale særkrav er problematisk, når man beskæftiger sig med multinationale forsøg. Individuelt er "små" nationale særkrav ikke afgørende for, om et klinisk forsøg placeres i Danmark. Men set i sammenhæng udgør de en barriere, der gør det mere vanskeligt for danske datterselskaber at overbevise deres internationale hovedkontor om, at et givent lægemiddelforsøg skal foregå i Danmark. Problemet er, at nationale særkrav bidrager til, at Danmark skiller sig ud i international sammenhæng – og når der tales om deltagelse i et multina-

tional forsøg, er det logistisk og administrativt lettest, hvis alle involverede lande kan håndteres på samme måde. Af danske særkrav kan blandt andet nævnes:

- Krav om dansk oversættelse af forsøgsprotokoller ifbm. ansøgninger til en videnskabsetisk komité.
- Særligt dansk ansøgnings-skema til de videnskabsetiske komitéer.
- Særlige danske krav til indsendelse af oplysninger om alvorlige bivirkninger og hændelser til de videnskabsetiske komitéer.
- Særlige danske krav til mærkning af forsøgsmedicin.

I relation til de videnskabsetiske komitéers praksis skal det endvidere nævnes, at eksempler på forskelligartede krav til internationale forsøgsprotokoller – de videnskabsetiske komitéer imellem – bidrager til oplevelsen af, at danske myndigheder stiller særlige krav.

Identifikation af danske styrkepositioner

Danmark rummer mange unikke kvaliteter for gennemførelse af kliniske lægemiddelforprøvninger – eksempelvis gode forskere, gode hospitaler, gode registre, effektive og kompetente myndigheder samt en befolkning, der generelt er positivt indstillet over for at indgå i kliniske lægemiddelforprøvninger. Det har betydet, at kvaliteten af danske patientdata er meget høj. Alt sammen har det bidraget til, at Danmark har kunnet tiltrække megen klinisk forskning – mere end vores befolkningsmæssige størrelse kan berettigge.

I en diskussion af, hvordan yderligere fald i de kliniske forskningsaktiviteter i Danmark kan undgås, er det væsentligt, at der også fokuseres på vore styrkepositioner. De skal fastholdes og om muligt udvikles. På et område med stigende international konkurrence kan en identifikation af styrkepositioner være med til at fastholde fokus for placering af fremadrettede initiativer.

En vigtig styrke er, at ca. en tredjedel af en årgang af nyuddannede læger går ind i et ph.d.-forløb. En ikke ubetydelig del af disse læger gennemfører patientnær forskning og opnår herved kvalifikationer, som i international sammenhæng er enestående. I det danske sundhedsvæsen findes altså rigtig mange personer, der er i stand til at tilrettelægge og gennemføre patientnær forskning på højeste internationale plan. Her findes en væsentlig konkurrenceparameter, som kan markedsføres langt mere aktivt, end tilfældet er i dag.

Danmark står stærkt, når det kommer til klinisk forskning blandt andet inden for diabetes, hjerte-kar-sygdomme, centralnervesystemet og onkologi, hvor der er tradition for kliniske interventionsforsøg, hvor forskellige medicinske behandlinger sammenlignes. Danmark er internationalt et attraktivt land til udførelse af denne type forskning på grund af vores homogene, forskningsvelvillige og fuldt registrerede befolkning. Herudover findes der en stærk dansk epidemiologisk forskningstradition. Store forskningspro-

jekter om identifikation af risikofaktorer og identifikation af patienter med forhøjet risiko for bestemte sygdomme - og efterfølgende kontrollerede interventionsstudier mod disse faktorer – er fulgt op af succesfuld intervention. Endelig er der i Danmark tradition for at gennemføre værdifulde substudier.

Løsningsforslag til styrkelse af klinisk forskning i Danmark

De samme rapporter, som har beskrevet barriererne for den kliniske forskning i Danmark, giver også bud på, hvordan disse barrierer kan overkommes. Et centralt element er, at vilkårene og rammerne for den offentlige kliniske forskning skal styrkes. Styrkes vilkårene og rammerne for den offentlige kliniske forskning, gør det samtidig Danmark til et mere attraktivt land at placere private forskningsaktiviteter. Vi er lige nu inde i en negativ spiral – den skal vendes. For jo mere der forskes, des bedre bliver forskerne, og des mere forskning kan tiltrækkes til Danmark. I sidste ende kommer det danske patienter til gode.

Inspireret af de gennemgåede rapporter giver udvalget i det følgende sit bud på, hvilke initiativer der bør iværksættes. Målet er at øge de kliniske forskningsaktiviteter – både de forskerinitierede og de virksomhedsinitierede.

En styrkelse af den offentlige kliniske forskning

Økonomien:

- Først og fremmest handler det om at erkende, at et velfungerende og produktivt klinisk forskningsmiljø kræver investeringer. Uden offentlige investeringer fjernes fundamentet lige så stille – men sikkert – for den kliniske forskning. Lokaler, laboratoriefaciliteter og it-systemer skal være tidssvarende og beregnet til klinisk forskning.

Udvalget anbefaler på den baggrund, at den statslige finansiering af klinisk forskning løftes – og at der skabes sikkerhed omkring denne finansiering. Det gælder både i relation til basisinvesteringer i infrastrukturen og i projektbevillingerne. Baggrunden er, at der i forbindelse med etableringen af de nye regioner skete en omdisponering og reduktion af de statslige midler til sundhedsforskning. Blandt andet blev en del af en tidligere fast årlig forskningsbevilling på finansloven på 280 mio. kr. til Hovedstadens Sygehusfællesskab (Rigshospitalet) overført til Det Strategiske Forskningsråd, som nu står for at udmønte statslige puljemidler til klinisk forskning sammen med de statslige midler til klinisk forskning, som ydes fra Det Frie Forskningsråd for Sundhed og Sygdom. Endvidere blev der i forbindelse med omdisponeringen tillige knyttet yderligere forskningsformål til midlerne, der fremover ikke alene skal finansiere den patientnære kliniske forskning, men også for eksempel sundhedstjenesteforskning. Det Strategiske Forskningsråds midler til klinisk forskning blev i forbindelse med omdisponeringen reduceret til et aktuelt bevillingsniveau i størrelsesordenen 50 mio. kr. om året (ca. 45 mio. kr. blev uddelt i 2008, og 127 mio. kr. er opslået til samlet uddeling i 2009 og 2010). Udgangspunktet var ellers, at halvdelen af de oprindelige 280 mio. kr. fra særbevillingen til Rigshospitalet skulle administreres via Det Strategiske Forskningsråd (den anden halvdel skulle bruges til udvikling af

forskningsinfrastrukturen i regionerne). Der er lige nu midler i puljen til klinisk forskning til og med 2010. Fra 2011 og frem vil det kræve en aktiv politisk beslutning i kamp med andre forskningsområder at få afsat nye midler til klinisk forskning.

Det Strategiske Forskningsråds bevillingsniveau på 50 mio. om året skal ses i lyset af, at lægemiddel- og biotekindustrien havde eksterne udgifter for 347 mio. kr. til klinisk forskning i 2008 – hovedparten af dette beløb er gået til direkte betalinger til sundhedsvæsenet for udførelsen af kliniske studier af nye lægemidler – betalinger som blandt andet indeholder et overhead, som er med til at finansiere hospitalsforskernes egne projekter. Oven i de 347 mio. kr. skal lægges godt 36 mio. kroner, penge som industrien har givet til støtte til investigatorinitierede forsøg. Medregnes tillige industriens egne interne udgifter til klinisk forskning i form af løn til medarbejdere m.v. i virksomhederne, bruger industrien omkring 1,5 mia. kr. om året på klinisk forskning. Der er således en meget stor og uhensigtsmæssig disproportion mellem det statslige bevillingsniveau til klinisk forskning og industriens indsats på området. Der er behov for, at der fra statslig side vises tydelig vilje til handling.

- Fastholdelse af en styrket infrastruktur for klinisk kræftforskning.
Som led i Kræftplan II indgik bl.a. en styrkelse af den danske infrastruktur for klinisk kræftforskning. Dette arbejde blev igangsat, da det tidligere Indenrigs- og Sundhedsministerium i sommeren 2007 endeligt udmøntede midlerne fra den godt 90 mio. kr. store pulje til styrkelse af infrastruktur for klinisk kræftforskning. Puljen var oparbejdet i årene fra 2004, hvor de første midler til styrkelse af klinisk kræftforskning blev afsat. Undervejs i det langstrakte forløb op til puljens udmøntning i 2007 udarbejdede Danske Regioner i samarbejde med universiteterne i efteråret 2006 et fælles indspil til, hvordan området kunne organiseres. I forbindelse med tildelingen af bevillingerne fik i alt 79 af de 89 ansøgere en bevilling, men da det ansøgte beløb (322 mio.) langt oversteg puljens ramme, indbar det, at hovedparten af alle ansøgere fik en mindre bevilling end ansøgt. Af bevillingsbrevene fremgik det, at bevillingen var tiltænkt at dække en treårig periode (2007-2009). De væsentligste grupper, der modtog bevilling, var de Danske Multidisciplinære Cancergrupper (DMCG'erne), de kliniske kræftforskningsenheder (KFE'erne), biobankerne og kompetencecentre.

Infrastrukturenhederne er af natur driftsenheder, hvilket vil sige, at deres arbejde for at give mening skal finansieres løbende. Dette ville betyde, at infrastrukturenhederne i realiteten ville være ufinansierede i takt med, at bevillingerne fra ministeriets pulje udløb. Det blev derfor i forbindelse med aftalen mellem Danske Regioner og regeringen for 2009 aftalt, at der skulle afsættes 20 mio. kr. årligt fra 2009 og frem til fortsat styrkelse af infrastrukturen for den kliniske kræftforskning.

Den nuværende organisering og finansiering af infrastrukturenhederne tager udgangspunkt i: 1) De Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG), 2) Biobankerne og 3) Kompetencecentre.

I forhold til ministeriets pulje indebærer dette, at de kliniske kræftforskningsenheder (KFE) og forskningsenhederne for almen praksis samt en række andre mindre infrastrukturenheder ikke finansieres fra 2010. I februar 2008 udarbejdede Danske Regioner et overslag over, hvad det skønsmæssigt vil koste på årsbasis at finansiere den beskrevne infrastruktur. Umiddelbart blev det i notatet af februar 2008 således skønnet, at den årlige drift af det samlede område vil koste ca. 60,0 mio. kr., hvoraf 38,0 mio. kr. skulle være nye penge. Og den samlede bevilling i aftalen mellem regionerne og regeringen er på 20 mio. kr. – dermed er der et tydeligt misforhold mellem den budgetterede udgift (uden de kliniske kræftforskningsenheder) og den opnåede bevilling.

Øvrige rammevilkår for den offentlige kliniske forskning

- I forlængelse af ovenstående bør supportfunktioner i forhold til eksempelvis statistisk analyse og håndtering af kliniske forskningsdata (også kaldet datamanagement) styrkes. De nuværende tre offentlige GCP-enheder, der er tilknyttet universiteterne i henholdsvis København, Århus og Odense, og som har til formål at hjælpe offentligt ansatte forskere med den praktiske gennemførelse (monitring) af kliniske forsøg, så de lever op til de meget omfattende lovgivningsmæssige krav på området, gør det rigtig godt. Succeserne skal frem i lyset, alle forskere skal kende til mulighederne for støtte – og så skal der afsættes de nødvendige ressourcer til, at forskningsstøtteenhederne kan udvide, styrke og koordinere deres arbejde. De ovenfor nævnte puljemidler til styrkelse af infrastrukturen for klinisk kræftforskning, som GCP-enhederne har fået del i i 2007, 2008 og 2009, er ikke nok til et varigt løft af GCP-enhedernes services. Skal den positive udvikling for GCP-enhedernes arbejde fastholdes, skal der afsættes flere midler.
- For offentlige forskere (og private lægemiddelvirksomheder) er de administrative krav i forbindelse med myndighedernes godkendelse af kliniske forsøg ganske omfattende – uden bistand kan det for den individuelle forsker være den barriere, der får forskningen til at strandе. Én vej frem er som ovenfor anført, at den praktiske støtte til forskerne skal styrkes. Ligeså vigtigt er det dog, at regler og administrative procedurer på området hele tiden optimeres, således at disse til stadighed sikrer, at den kliniske forskning foregår etisk og sikkerhedsmæssigt forsvarligt – men uden at administrative krav skaber unødige og utilsigtede hindringer for forskerne. Det ministerielle udvalgsarbejde, der er påbegyndt med henblik på en revision af det videnskabsetiske komitéssystem, er her et stort skridt i den rigtige retning.
- Mere tid allokeret til forskning og bedre karriereveje for kliniske forskere er gentagne gange blevet angivet som helt basale forudsætninger for en styrkelse af den offentlige kliniske forskning. Senest har De Europæiske Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (European Medical Research Councils) i marts 2009 i en omfattende analyse af veje til bedre og flere forskerinitierede kliniske forsøg (i Europa generelt) anbefalet – som førsteprioritet – at karrierevejene for kliniske forskere forbedres. Konkret sigtes der mod etablering og synliggørelse af attraktive fuldtidsforskerstillinger, både som en del af uddannelsen af unge forskere samt til de mere erfarne klinikere. Hospitaler og universiteter skal lave let gen-

nemskuelige og fleksible karriereveje for kliniske forskere indeholdende klare kriterier for forfremmelser. Og sidst men ikke mindst skal de kliniske forskningsstillinger i praksis indeholde tid til forskning samt mulighed for relevant efter- og videreuddannelse inden for klinisk forskning. De læger, der har særlig interesse i – og evner for – den kliniske forskning, skal sikres de bedst mulige rammer for udvikling og udnyttelse af deres kompetencer. Som et første skridt skal udvalget derfor anbefale, at antallet af kliniske post. doc. stillinger øges markant. Men herudover er det også vigtigt, at der oprettes flere delestillinger, der kan integrere forskning, undervisning og klinik.

- Givet at der i dag mangler læger på landets hospitaler, der er interesseret i at gøre karriere inden for den kliniske forskning, bør det overvejes, hvordan andre faggrupper med klinisk relevante forskningskompetencer kan bidrage til en styrkelse af området. Humanbiologer, farmaceuter samt kandidater i molekylær biomedicin, klinisk farmaci og lægemiddelvidenskab har alle relevante kompetencer, der kan bidrage til opsætning, kvalitetssikring, gennemførelse, analyse og afrapportering af kliniske lægemiddelforsøg. Når kliniske forskningsstillinger skal besættes, bør det i højere grad overvejes, hvordan man kan tiltrække og drage nytte af ovennævnte faggrupper.
- Patientperspektivet bør ikke glemmes og man kunne overveje om det skulle være en "patient-rettighed" at blive tilbudt deltagelse i klinisk forskning. Dette kunne stimulere til koordinering eller udarbejdelse af en samlet oversigt over kliniske forskningsprojekter i stil med "frit sygehusvalg", hvor patienter kan melde sig til forskningsprojekter. Aktuelt er information til borgerne om forsøgsdeltagelse præget af mere eller mindre heldigt udformede annoncer i husstandsomdelte gratisaviser, som ikke altid har en høj standard. Informationens tilgængelighed for borgerne bliver på denne måde for tilfældig. I denne sammenhæng kunne man måske også forestille sig at danske patienter, som deltager i kliniske forsøg sidestilles med almindelige ambulante patienter også hvad angår ret til transport til og fra hospitalet/klinikken.
- Ved målrettet at stimulere dannelse af forskernetværk inden for specifikke behandlingsområder – eksempelvis kræft, diabetes, demens, medicin til børn og slagtilfælde – har man i England opnået at styrke den kliniske forskning på markant vis. Denne nationale netværkssatsning, der blev startet i 2004, og som går under navnet UK Clinical Research Network, sikrer koordination af de enkelte hospitalers forskningsaktiviteter, ressourcer og ekspertise. Det har betydet øget kvalitet, øget kapacitet og øget effektivitet i gennemførelsen af de kliniske studier. Koordineringen i forskningsnetværkene har ligeledes bevirket, at adgangen til patienter er forbedret. På nogle områder findes i dag velfungerende forskernetværk i Danmark – f.eks. på visse områder inden for kræftforskningen – men det er langt fra normen. En mere målrettet indsats for udbredelse af forskernetværk vil derfor være oplagt. Nationale forskernetværk målrettet specifikke behandlingsområder vil også kunne smidiggøre kommunikationen mellem det offentlige sundhedsvæsen og private lægemiddelfirmaer. I dag er det et stort problem for lægemiddelfirmaer, der ønsker at få afprøvet et nyt lægemiddel, at relevante kliniske eksperter og patienter er spredt på mange forskellige hospitaler – hospi-

taler der er organiseret forskelligt, og som har forskellige administrative procedurer for og krav til samarbejdet med industrien. Et konkret mål må være at øge rekrutteringen af patienter fra de enkelte forsøgssites. Det kan ske gennem et mere formaliseret og styrket samarbejde mellem læger, sygehuse og regioner med hensyn til intern henvisning af patienter. Hvis der fandtes én samlet indgang for industrien til eksempelvis klinisk kræftforskning, så var meget vundet. Ved implementeringen af en mere specialiseret hospitalsstruktur bør organiseringen af den kliniske forskning kunne indtænkes – det kræver ikke særskilte bevillinger, men vilje til praktisk handling.

En styrkelse af samarbejdet mellem offentlige og private aktører

- Et vigtigt indsatsområde er en bedre udnyttelse af vores mange og detaljerede registreringer af patientdata i sundhedsvæsenet. Til trods for en omfattende registrering er det vanskeligt for forskerne at lokalisere de patienter, der potentielt kan indgå i et klinisk forsøg – især når blikket rettes ud over egne hospitals- og regionsgrænser. Det gør rekrutteringen af patienter til kliniske forsøg unødigt langsommelig – hvilket udgør et særligt problem, når der skal samarbejdes med private lægemiddelfirmaer. Her skal vi gøre det bedre. Forbedringer på dette område kræver samarbejde og dialog hospitalerne imellem og mellem hospitalerne og virksomhederne. Udvalget skal opfordre til, repræsentanter for hospitaler og virksomheder sætter sig sammen for at udveksle behov og fastsætte klare mål for det fremtidige samarbejde.
- Som et forsøg på at ensrette håndteringen af forskningskontrakter udarbejdede universitetshospitalerne i Danmark i 2004 fælles retningslinjer for indgåelse af forskningskontrakter – og i 2005 er disse fulgt op af fælles retningslinjer for håndtering af interessekonflikter. Begge retningslinjer gælder også for hospitalernes engagement i kliniske forsøg. Erfaringen har dog vist, at der er behov for bedre synliggørelse og koordinering, da de fælles retningslinjer i praksis har vist sig ikke at fungere optimalt. For at skabe klarhed om rammerne og forventningerne til samarbejdet mellem private lægemiddelvirksomheder, forskerne og hospitalerne ifbm. gennemførelse af kliniske forsøg skal udvalget anbefale, at repræsentanter for virksomheder, forskere, hospitaler og relevante teknologioverførselsenheder (bl.a. Tectra i Region Hovedstaden) sætter sig sammen med henblik på udarbejdelse af fælles retningslinjer for udformning af kontrakter. Universiteternes initiativer mht. konkretisering af fælles retningslinjer på området er et godt udgangspunkt, men bør følges op og videreudvikles af en bredere kreds af interessenter.
- Med henvisning til de positive erfaringer man har gjort sig i Boston og Stockholm i forbindelse med etablering af fælles supportenheder for kliniske studier på tværs af hospitalerne (jf. rapporten "Vejen til en stærk biotekklynge i Hovedstadsregionen – En analyse af rammebetingelser i internationalt førende biotekregioner" (maj 2009), udarbejdet af IRIS Group), skal udvalget anbefale, at lignende tiltag iværksættes i Danmark. Der er tale om en udvidelse af de funktioner og services, som GCP-enhederne og universiteternes teknologioverførselsenheder i dag tilbyder. Målet er tofoldigt - dels skal støtten til de hospitalsansatte

forskere udvides, dels skal hospitalerne aktivt orienteres mod samarbejde med virksomhederne. Indgangen for virksomhederne til samarbejde med hospitalerne skal lettes.

Sikre en effektiv dansk regulering (og myndighedsudøvelse), der harmonerer med internationale normer

- Der er inden for det seneste år igangsat flere initiativer, der kan sikre, at reguleringen af den kliniske forskning optimeres, så man undgår, at danske særregler og særpraksisser bidrager til et mindsket omfang af klinisk forskning i Danmark. Udvalget bakker op om disse initiativer og ser frem til at følge resultaterne heraf.
 - Ministeren for Sundhed og Forebyggelse, Jakob Axel Nielsen nedsatte i foråret 2009 et udvalg, der skal komme med anbefalinger til en revision af Det Videnskabetiske Komitéssystem. Dette udvalg skal blandt andet kigge på komitésystemets struktur med henblik på sikring af en ensartet og effektiv sagsbehandling, en velafgrænset opgaveportefølje og en ensartet opgavevaretagelse. Udvalget afgiver sin betænkning i december 2009, hvorefter forslag til en ny komitélov forventes fremsat i foråret 2010.
 - I forbindelse med regeringens initiativ "LET Administrationen – Afbureaukratiseringsplan for det erhvervsrettede område" har Lægemedelstyrelsen i løbet af sommeren 2009 indkaldt en række interessenter på lægemiddelområdet til dialog om, hvordan fem udpegede "irritationsbyrder" kan reduceres. En af de fem irritationsbyrder, der er udpeget, er "unødvendige danske særregler". Lægemedelstyrelsen vil gøre en systematisk indsats for at reducere de fem irritationsbyrder inden udgangen af 2010.

Udvalget skal anbefale, at de regulatoriske barrierer (danske særregler), som er beskrevet i nærværende rapport, tillige indgår i arbejdet med revision af komitéloven samt i arbejdet med reduktion af irritationsbyrder.

- Det bør fremhæves, at det ikke bare er vigtigt at *undgå* regulatoriske barrierer – på nogle områder skal vi også være bedre end vore "konkurrenter" for at kunne opveje de naturlige begrænsninger, som følger af at være et lille land med en lille befolkning. Til eksempel kunne en målsætning om, at Danmark har en særlig hurtig, forudsigelig og effektiv sagsbehandling af høj kvalitet i de videnskabetiske komitéer være en aktiv "konkurrenceparameter". Ved en mere effektiv organisering af komitésystemets sagsbehandling kunne et nationalt mål være, at sagsbehandlingstiden sænkes til under 60 dage. Herved vil Danmark skille sig positivt ud – og det på en meget synlig og let målbar måde.
- Et sidste – men væsentligt – tiltag, der kan styrke og effektivisere reguleringen af den kliniske forskning, er introduktion af en mere risikobaseret tilgang i forbindelse med myndighedernes håndtering af anmeldelser og monitorering af kliniske forsøg. Dette er også foreslået af De Europæiske Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (European Medical Research Councils). Til trods for at EU-Kommissionens ad hoc gruppe, der arbejder med implementering af GCP-direktivet, også har en risikobaseret tilgang på deres dagsorden, så er faktum,

at der i dag i mange tilfælde stilles samme regulatoriske og administrative krav ved anmeldelse af kliniske forsøg – uanset at de enkelte forsøg har en meget forskellig risikoprofil. Et eksempel på en undtagelse er dog, at der ikke kræves et IMPD (Investigational Medicinal Products Dossier) på markedsførte lægemidler, der indgår i kliniske forsøg – men kun fremsendelse af et produktresumé. Et generelt mål kunne være, at mindre risikofyldte forsøg (f.eks. mange fase IV forsøg med lægemidler) var lettere og mindre ressourcekrævende at få godkendt hos myndighederne end forsøg med en mere udtalt risikoprofil som f.eks. fase I og II forsøg. En sådan udvidet risikobaseret tilgang vil være til fordel for både forskere, myndigheder og forsøgsdeltagere. Det vil understøtte en mere fokuseret ressourceanvendelse, og hermed vil det samlet set være med til at øge kvaliteten af den kliniske forskning.

Lægemiddelstyrelsen understøtter allerede i dag den risikobaserede tilgang og søger inden for lovens rammer at anvende metoden. Men rammerne for den risikobaserede tilgang kan med fordel udvides.

Udvalget skal derfor anbefale, at Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse støtter op om en risikobaseret tilgang til vurdering af ansøgninger og monitorering af forsøg i forbindelse med den igangsatte offentlige høring af GCP-direktivet.

Rapporten er udarbejdet af:

Professor, overlæge, dr.med. Peter Schwarz, Glostrup Hospital
Koncerndirektør Jens Chr. Sørensen, Region Hovedstaden
Professor, dr.med., institutleder Jens Chr. Djurhuus, AU
Overlæge, dr.med. Peter Clemmensen, Rigshospitalet (Hjerteforeningen)
Professor, dr.med., Mogens Hørder, SDU – formand for udvalget vedr. revision af det videnskabetiske komitéssystem
Professor, dr.med., prodekan Egon Toft, AAU
Specialkonsulent Jakob Bjerg Larsen, Lif
Professor Sven Frøkjær, Farmaceutisk Fakultet, KU
Sektionsleder Karina Markersen, Lægemiddelstyrelsen
Medicinsk direktør Ebbe Englev, GlaxoSmithKline (formand)