



## **Appendiks til fælleserklæring om kliniske lægemiddelforsøg og non-interventions-forsøg mellem Lægemedelindustriforeningen (Lif), Lægevidenskabelige Selskaber (LVS) og Lægeforeningen**

18. december 2014

I dette appendiks beskrives, hvordan fælleserklæringens værdier kommer til udtryk i den praktiske gennemførelse af kliniske lægemiddelforsøg og non-interventionsforsøg.

Foruden at konkretisere de centrale værdier i lægers og virksomheders kliniske forskningssamarbejde skal dette appendiks også tjene som en praktisk guide til parterne. Det skal således selvstændigt bidrage til at styrke kvaliteten og værdien af samarbejdet mellem læger og virksomheder.

### **Fælleserklæringen uddyber og supplerer omfattende regulering**

Den kliniske forskning og parternes samarbejde herom er i dag underlagt en omfattende regulering dels via lovgivning, dels via branchekodekser og -retningslinjer.

Dette appendiks fremhæver i enkelte tilfælde supplerende tiltag, krav og anbefalinger til den eksisterende regulering. Der er tale om forhold, hvor parterne bag fælleserklæringen ønsker at forpligte hinanden yderligere, og hvor målet er at fremme værdierne i fælleserklæringen.

### **Samarbejdet involverer også forskningsinstitutioner**

Denne fælleserklæring vedrører samarbejdet mellem medlemmer af LF, LVS og Lif. Samarbejdet om kliniske lægemiddelforsøg og non-interventionsforsøg omfatter dog i langt de fleste tilfælde også en institution som f.eks. et hospital eller universitet, da lægen som hovedregel deltager i den kliniske forskning som en del af sin ansættelse ved institutionen.

Institutionen er en selvstændig tredjepart i forskningssamarbejdet og er ikke omfattet af denne fælleserklæring. LF, LVS og Lif har dog fremsat konkrete ønsker til, hvordan institutionen kan støtte op om forskningssamarbejdet med klare og præcise regler for institutionens administrative processer ved kontraktindgåelse og indbetaling til forskningskonti samt anvendelse af forskningsmidler. De konkrete ønsker er beskrevet i sidste afsnit af dette appendiks.

### **Formalisering af samarbejdet**

Det er blandt andet igennem udformning og enighed om centrale forsøgsdokumenter som f.eks. forsøgsprotokol, forsøgsplan og kontrakt, at der sikres uafhængighed mellem parterne samt fokus på faglighed og kvalitet i forskningssamarbejdet.

Nedenfor adresseres fokusområder af særlig betydning for det praktiske samarbejde mellem læger og virksomheder i forbindelse med kliniske lægemiddelforsøg og non-interventionsforsøg.

- **Forsøgsprotokol ved interventionsforsøg**

Gennemførelse af kliniske lægemiddelforsøg skal ske på grundlag af en forsøgsprotokol og de tilhørende reviderede dokumenter, som udgør det videnskabelige grundlag for samarbejdet.

Det forudsættes, at sponsor og investigator er enige om forsøgsprotokollen.

Krav til forsøgsprotokollens udformning og indhold er fastlagt i dansk lovgivning og internationale guidelines, herunder reglerne om god klinisk praksis (GCP). Forsøgsprotokollen skal ifølge lovgivningen godkendes af både Sundhedsstyrelsen og af en regional videnskabsetisk komité, inden forsøget kan påbegyndes.

Kliniske lægemiddelforsøg skal monitoreres og auditeres i overensstemmelse med gældende lovgivning om god klinisk praksis (GCP). Herved sikres det blandt andet, at det kliniske lægemiddelforsøg udføres, registreres og rapporteres i overensstemmelse med forsøgsprotokollen.

LF, LVS og Lif er herudover enige om, at:

- Forsøgsprotokollen skal sendes til udtalelse i Multipraksisudvalget, hvis forsøget inddrager almen praksis.

- **Forsøgsplan ved non-interventionsforsøg**

Non-interventionsforsøg skal gennemføres på grundlag af en forsøgsplan, som udgør det videnskabelige grundlag for samarbejdet.

Det forudsættes, at sponsor og investigator er enige om forsøgsplanen.

Parterne er opmærksomme på, at visse non-interventionsforsøg skal anmeldes til og godkendes af Sundhedsstyrelsen. Behandling af personoplysninger i forbindelse med non-interventionsforsøg skal anmeldes til Datatilsynet. Undtaget er dog non-interventionsforsøg, som skal godkendes af Sundhedsstyrelsen, men også i disse tilfælde gælder persondatalovens regler.

LF, LVS og Lif er herudover enige om, at:

- Anbefale deres medlemmer at gøre brug af Sundhedsstyrelsens tilbud om vejledning. Ved en konkret forespørgsel kan Sundhedsstyrelsen vejlede om, hvorvidt et forsøg er et interventionsforsøg eller et non-interventionsforsøg. Sundhedsstyrelsen kan også ved en konkret forespørgsel tilbyde vejledning om reklamereglerne og deres fortolkning i forbindelse med non-interventionsforsøg.
- Forsøgsplanen skal sendes til udtalelse i Multipraksisudvalget, hvis forsøget inddrager almen praksis.

- **Kontrakt**

Samarbejde mellem investigator og virksomhed om konkrete kliniske lægemiddelforsøg eller non-interventionsforsøg skal altid være baseret på

en skriftlig kontrakt, som typisk indgås mellem sponsors og investigators institutioner. Ved underskrift af kontrakten tilkendegiver parterne samtidig, at de er enige om indholdet af forsøgsprotokollen eller forsøgsplanen.

Kontrakten udgør det administrative og juridiske grundlag for samarbejdet.

Ved underskrift af kontrakten skal investigator sikre, at de relevante instanser på investigators institution er behørigt inddraget. Parterne opfordrer til, at de involverede offentlige institutioner støtter praktisk op om dette og tager aktivt medansvar. Se sidste afsnit i dette appendiks for LF, LVS og Lif's konkrete ønsker til dette.

Kontrakten skal beskrive parternes opgaver, pligter, ansvar og rettigheder i forbindelse med det konkrete forsøg.

Krav til kontraktens indhold og udformning fremgår blandt andet af national lovgivning samt internationale branchekodekser og guidelines.

Parterne skal særligt fremhæve vigtigheden af afklaring af følgende:

Udpegning af ny investigator: Der tages højde for den situation, at en forsøgsansvarlig læge (investigator), der deltager i et klinisk lægemiddelforsøg eller non-interventionsforsøg og er medunderskriver på kontrakten om forsøget, kan skifte arbejdssted eller få nyt arbejdsområde. I sådanne situationer skal der i samråd med sponsor udpeges en ny investigator på institutionen, hvor forsøget gennemføres. Skift af investigator sker i øvrigt i henhold til gældende GCP-regler.

Udnyttelse af opnået viden: Retten til at udnytte den viden, der opnås i forsøget, fastlægges i den enkelte kontrakt eller forsøgsprotokol. Dette gælder både virksomhedsinitierede og forskerinitierede forsøg.

IP-rettigheder: Intellectual Property Rights fastlægges i kontrakten.

Publicering: Aftaler om ansvar og rettigheder i forbindelse med udarbejdelse og kommentering af manuskripter eller anden form for publicering, samt forfatterskab og tidsfrister skal tydeligt fremgå af kontrakten (og forsøgsprotokollen). Begge parter ret til at publicere resultater skal anerkendes og sikres i kontrakten. Aftalerne skal være i overensstemmelse med god videnskabelig praksis samt gældende lovgivning og europæisk lægemiddelindustri branchekodekser (European Federation of Pharmaceutical Industries and associations - EFPIA).

Investigator er som hovedregel ansvarlig for den videnskabelige publikation. Vancouver publiceringsguidelines skal iagttages. Hvis offentliggørelse af forsøgsresultater kan have konsekvenser for en patentansøgning, skal parterne have aftalt en publiceringsstrategi, der skal fremgå af kontrakten.

Økonomi: Hvor en lægemiddelvirksomhed er sponsor, skal det fremgå af kontrakten (og forsøgsprotokollen), hvilke ydelser, honorar og øvrige udgifter, der finansieres af lægemiddelvirksomheden. For så vidt angår kliniske lægemiddelforsøg er dette reguleret og godkendt af Det Videnskabetiske Komitéssystem.

Ved kliniske lægemiddelforsøg, hvor initiativet er taget af læger, skal der i tillæg til kontrakten foreligge et budget, hvoraf det skal fremgå, hvem der finansierer de forskellige omkostninger. Der skal endvidere tages stilling til omkostningerne i forbindelse med undersøgelse og behandling af forsøgsdeltagerne, der dækkes af sponsor eller offentlige midler, samt eventuelle ikke-forbrugte midler.

Det påhviler investigator at sørge for, at kontraktens budget er tilgængeligt for de læger, der deltager i forsøget, og at lægens arbejdsgiver er behørigt orienteret og har givet sin tilladelse. Som underskriver af kontrakten forudsættes det, at investigators arbejdsgiver (f.eks. hospital eller universitet) har kendskab til budgettet, og at denne bidrager til at sikre, at budgettet er tilgængeligt for de relevante parter.

Indgåede kontrakter og eventuelt kontraktbrud skal behandles i henhold til den danske aftalelov.

### **Principper for samarbejdet**

Nedenfor beskrives principperne for udvalgte dele af samarbejdet. Beskrivelsen uddyber, hvordan parterne i praksis sikrer åbenhed omkring forskningssamarbejdet, de kliniske forsøg, data, resultaterne og de økonomiske forhold. Parternes fokus på åbenhed skal bidrage til at sikre, at både patienter og samfundet bredt kan have tillid til, at kvalitet og faglighed i den kliniske forskning altid er høj, samt at der er klare regler for anvendelse af forskningsmidler.

- **Forsøgspersoner**

Parterne skal sikre, at forsøgspersoner, der indgår i kliniske lægemiddelforsøg eller non-interventionsforsøg, inddrages og beskyttes i overensstemmelse med gældende lovgivning og etiske retningslinjer.

- **Investigator**

Kun personer med den nødvendige og fagligt relevante uddannelse, erfaring og træning kan stå som ansvarlige for et klinisk lægemiddelforsøg og non-interventionsforsøg på den institution, hvor forsøget gennemføres. Det påhviler sponsor at sikre sig dette.

Krav til investigators faglige kvalifikationer og dokumentationen herfor er beskrevet i dansk lovgivning.

- **Indberetningspligt**

Parterne har ansvar for at leve op til gældende lovgivning for indberetning af samarbejde til Sundhedsstyrelsen.

- **Udnyttelse af opnået viden**

Det understreges, at retten til at udnytte viden ikke har betydning for publicering af forsøgsresultater, der foretages i overensstemmelse med de beskrevne publikationsmæssige forhold i forsøgsprotokollen/forsøgsplanen og er reguleret i kontrakten.

Relaterede forhold omkring IP-rettigheder er ligeledes reguleret i kontrakten. Se derfor også afsnittet "Kontrakt" ovenfor.

- **Indberetning af bivirkninger**

Parterne har ansvar for at leve op til gældende lovgivning for indberetning af bivirkninger. Krav til indberetning af bivirkninger observeret i forbindelse med gennemførelse af kliniske lægemiddelforsøg er defineret i dansk lovgivning og herudover beskrevet i forsøgsprotokollen.

- **Adgang og ret til forsøgsdata**

Investigator er ansvarlig for, at indsamling og registrering af data sker i overensstemmelse med forsøgsprotokollen eller forsøgsplanen. Investigator har fuld adgang til egne indhentede data.

Virksomheden (sponsor) er ifølge både dansk og international lovgivning ansvarlig for monitorering af forsøget (audit). Som led heri foretages blandt andet kontrol af forsøgsdata hos investigator. Ligeledes har myndighederne jf. lovkrav adgang til at gennemføre inspektioner.

Adgang til forsøgsdata sikres via dansk og international lovgivning, branchekodekser samt individuelle aftaler mellem forskere og virksomheder.

Relaterede forhold omkring IP-rettigheder er reguleret i kontrakten. Se derfor også afsnittet "Kontrakt" ovenfor.

LF, LVS og Lif er herudover enige om, at:

- Forsøgsdata skal gøres til genstand for ny værdifuld forskning. Parterne støtter og vil aktivt arbejde for at implementere ny international lovgivning og vedtagne industribrancheretningslinjer vedrørende åbenhed og tilvejebringelse af kvalificerede forskeres adgang til data og resultater fra virksomhedsinitierede kliniske lægemiddelforsøg, herunder også data på individniveau. Adgang til data og resultater skal altid respektere forsøgspersonernes krav om beskyttelse af følsomme og identificerbare personoplysninger, det afgivne informerede samtykke og virksomhedernes lovfæstede krav om beskyttelse af virksomhedernes fortrolige oplysninger.

- **Offentliggørelse af kliniske lægemiddelforsøg og resultater**

Alle godkendte kliniske lægemiddelforsøg skal anmeldes til et officielt anerkendt og offentligt tilgængeligt forsøgsregister, som f.eks. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Både investigator og sponsor (virksomheden) har ifølge nationale og internationale regler – herunder Helsinki-deklarationen – en både lovfæstet og etisk forpligtelse til at stille forskningsresultater fra kliniske lægemiddelforsøg til rådighed for offentligheden.

Både dansk og international lovgivning, retningslinjer fra myndighederne samt internationale branchekodekser beskriver, at resultater fra kliniske lægemiddelforsøg skal offentliggøres.

Reglerne i Det Videnskabetiske Komitéssystem foreskriver, at der er pligt til at offentliggøre forsøgsresultater, uanset om resultaterne er positive, negative eller inkonklusive. Dette skal ske så hurtigt, som det er muligt, fagligt forsvarligt og i overensstemmelse med lov om behandling af personoplysninger. Hvis resultaterne ikke kan blive publiceret i et tidsskrift, skal der ske offentliggørelse på anden måde (evt. på [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov) eller [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)). Det skal oplyses til den regionale videnskabetiske komité, hvordan offentliggørelse vil finde sted.

Særligt vedrørende non-interventionsforsøg: Lægemedelindustriens kodeks vedrørende reklame mv. for lægemidler rettet mod sundhedspersoner beskriver kravene til offentliggørelse af resultater fra non-interventionsforsøg ift. deltagende sundhedspersoner og

myndigheder. Hvis reglerne overtrædes, sanktioneres dette af ENLI.

Publikationer skal følge god videnskabelig praksis, forsøgsprotokollens bestemmelser om publicering samt gældende persondatalovgivning. Det fremhæves, at eksempelvis selektiv rapportering er at betragte som videnskabelig uredelighed.

Ved ansøgning om publikation vil det - med mindre andet aftales - være ansøgte tidsskrift, der styrer processen for offentliggørelse, herunder beslutter, om artiklen skal bringes. Hvis en artikel publiceres, vil tidsskriftet typisk have copyright. Yderligere offentliggørelse skal derfor aftales med tidsskriftet og være i overensstemmelse med parternes publiceringsaftale.

Publicering er også reguleret i kontrakten. Se derfor også afsnittet "Kontrakt" ovenfor.

Sponsor er altid ansvarlig for afrapportering af forsøgets resultater til myndighederne (den kliniske rapport). Der er i lovgivningen fastlagt detaljerede krav til indholdet og udformningen af den kliniske rapport.

En læge, der har deltaget i et klinisk lægemiddelforsøg eller non-interventionsforsøg, skal være opmærksom på, at lægens deltagelse i publicering ikke får karakter af reklame, jf. Lægeforeningens etiske regler.

- **Økonomiske forhold**

Det er i både dansk lovgivning og internationale branchekodekser fastsat detaljerede regler for lægers og virksomheders økonomiske relationer. Reglerne sikrer uafhængighed og transparens.

Ved virksomhedsinitierede kliniske lægemiddelforsøg og non-interventionsforsøg dækker virksomheden de udgifter, som hospital eller universitet har i forbindelse med gennemførelse af forsøget.

Ved forskerinitieret forskning bidrager virksomheden til at gøre ikke-virksomhedsdrevet medicinsk forskning mulig.

De videnskabsetiske komitéer fastlægger rammerne for omfang og art af de økonomiske oplysninger, der skal fremsendes i forbindelse med ansøgning om et klinisk lægemiddelforsøg.

Hvis forsøget har direkte eller indirekte økonomiske konsekvenser for det offentlige sundhedsvæsen, som f.eks. anvendelse af lokaler, infrastruktur og/eller personale, er det den forsøgsansvarliges (investigators) pligt at sikre, at der er indgået en aftale herom med de relevante instanser.

I forbindelse med kliniske lægemiddelforsøg og non-interventionsforsøg foretager sponsor (virksomheden) indbetaling til en forskningskonto, der administreres af den instans (typisk hospital eller universitet), hvor forsøget gennemføres. Parterne opfordrer til, at de involverede offentlige institutioner støtter praktisk op om dette og tager et aktivt medansvar. Se sidste afsnit om LF, LVS og Lif's konkrete ønsker hertil.

Indbetalinger til praktiserende læger skal ske til konti, som er underlagt offentlig revision. Udbetalinger skal registreres og indberettes efter gældende lovgivning.

Økonomi er også reguleret i kontrakten. Se derfor også afsnittet

”Kontrakt” ovenfor.

Eventuelle økonomiske relationer til forsøgspersoner, som f.eks. vederlag for tabt arbejdsfortjeneste og transportgodtgørelse, reguleres og godkendes af de regionale videnskabsetiske komitéer.

### **Videnskabelig uredelighed**

Det er helt afgørende for kvaliteten og tilliden til den kliniske forskning, at der er ubetinget fokus på fagligheden.

LF, LVS og Lif er derfor enige om, at:

- Parterne anerkender – og ønsker at være omfattet af – Udvalgene Vedrørende Videnskabelig Uredeligheds (UVVU’s) kompetence.
- Hvis en af parterne i forbindelse med et klinisk lægemiddelforsøg eller non-interventionsforsøg får begrundet mistanke om videnskabelig uredelighed, skal dette anmeldes til UVVU.

### **LF, LVS og Lif opfordrer til, at offentlige institutioner bidrager til udmøntning af værdierne i fælleserklæringen**

Det er vigtigt, at offentlige institutioner som hospitaler og universiteter også bidrager aktivt til åbenhed om administrative praksisser og sikring mod misbrug af forskningsmidler. LF, LVS og Lif opfordrer derfor til:

- at hospitaler og universiteter har retningslinjer for de administrative praksisser omkring underskrift af kontrakten offentligt tilgængeligt på de enkelte institutioners hjemmesider.
- at hospitaler og universiteter har retningslinjer for godkendelse af indbetalinger og relevante forskningskontonumre offentligt tilgængeligt på de enkelte institutioners hjemmesider.
- at hospitaler og universiteter har retningslinjer for anvendelse af forskningsmidler, herunder anvendelse af forskningsmidler, som virksomhederne indbetaler til forskningskonti.