



Lægemiddelstyrelsens vejledning om implementering af decentrale elementer i kliniske forsøg med lægemidler

Indholdsfortegnelse

1.	Introduktion	3
1.1.	Formål	3
1.2.	Koncept	4
2.	Overordnede overvejelser om implementering af DCT elementer	4
2.1.	Betydningen af begrænset fysisk kontakt med forsøgsdeltagere.....	5
2.2.	Betydningen for forsøgets dataintegritet	5
2.3.	Retfærdiggørelse for implementeringen	6
2.4.	Introduktion af nye teknologier	6
2.5.	Involvering af forsøgsdeltagere og investigatore	7
2.6.	Investigator og sponsor overblik over egne lovpligtige ansvarsområder	7
2.7.	Lægemiddelstyrelsens krav til ansøgning om DCT	8
3.	Rekruttering	9
3.1.	Overvejelser	9
3.2.	Forventninger til implementering	9
4.	Elektronisk informeret samtykke	9
4.1.	Overvejelser	9
4.2.	Forventninger til implementering	10
5.	Forsendelse af forsøgslægemidler og hjemmeadministrering	11
5.1.	Overvejelser	11
5.2.	Forventninger til implementering	11



5.2.1.	Udlevering af forsøgslægemiddel ved apotek.....	13
5.2.2.	Forsøgsdeltagere tilknyttet danske sites, som opholder sig i udlandet.....	13
6.	Overvågning af forsøgsdeltageres sikkerhed	13
6.1.	Overvejelser	13
6.2.	Forventninger til implementering	13
7.	Bivirkningsrapportering.....	14
7.1.	Overvejelser	14
7.1.1.	Bivirkningsopsamling i kliniske forsøg med lægemidler	14
7.1.2.	Digitale platforme til registrering og rapportering af hændelser	15
7.2.	Forventninger til implementering	15
8.	Valg og validering af endepunkter	16
9.	Fjernadgang til kildedata	16
9.1.	Overvejelser	16
9.2.	Forventninger til implementering	16
10.	IT-systemer samt elektronisk indsamling, håndtering og opbevaring af data	17

Ændringslog, version 1.0 til 2.0:

Version 2.0 inkluderer følgende opdateringer:

- Typografisk opdatering af dokumentet.
- Afsnit 2.1: Ny ordlyd vedrørende investigators uddelegering af opgaver og fremhævnin g af vigtigheden ved kontinuitet i hjemmebesøg.
- Afsnit 2.2: Nyt afsnit omkring dataintegritet.
- Afsnit 2.4: Ny ordlyd om krav til forebyggelse af systemnedbrud
- Afsnit 2.5: Afstemt i henhold til ICH E8
- Afsnit 2.6: Ny ordlyd vedrørende kontrakter og et nyt underafsnit vedrørende journaliseringspligt.
- Afsnit 2.7: Ændrede krav til ansøgninger.
- Afsnit 4.2 (6): Nye referencer
- Afsnit 9: Ny mulighed for implementering af rSDV.



1. Introduktion

Kliniske forsøg med lægemidler er under accelererende udvikling når det kommer til digitalisering og decentralisering. Med dette forstås brugen af digitale værktøjer (digitalt samtykke, elektroniske konsultationer, elektroniske systemer til dataindsamling, wearables og andet medicinsk udstyr, etc.), som understøtter, at patienter ikke i samme grad som for traditionelle kliniske forsøg er afhængige af fysisk at skulle besøge et forsøgssite. Decentrale kliniske forsøg bliver globalt benævnt som Decentralised Clinical Trials (DCT).

Denne udvikling bidrager til at sikre lighed og nemmere adgang til klinisk forskning, da patienter uafhængig af mobilitet og fysisk afstand til hospitalerne kan deltage i kliniske forsøg. Dette vil samtidig sikre en bredere repræsentation af forsøgsdeltagere og dermed formentlig lette inklusion og fastholdelse af patienter i kliniske forsøg.

Lægemiddelstyrelsen ønsker at imødekomme denne udvikling og har derfor iværksat et projekt med formålet at sikre tidssvarende og robuste regulatoriske rammer for decentralisering af kliniske forsøg. Vores fokus er at implementeringen ikke sker på bekostning af patientrettigheder, -sikkerhed og robuste data eller med øget byrde for de deltagende hospitalssites.

Vi gør opmærksom på [vores COVID-19 vejledning](#) og de særlige dispensationer givet under denne pandemi i relation til decentrale elementer.

1.1. Formål

Formålet med denne vejledning er at give konkrete retningslinjer for implementeringen af decentrale elementer i kliniske forsøg med lægemidler og samtidig at belyse eventuelle udfordringer. Denne vejledning er også gældende når den ovennævnte særlige COVID-19 vejledning udløber.

Lovgivningen omkring kliniske forsøg med lægemidler og tilhørende vejledninger forhindrer ikke udførelsen af decentrale forsøg, men sponsor anbefales at søge om videnskabelig rådgivning (scientific advices) og konsultere EMA og andre myndigheder vedrørende anvendelsen af specifikke decentrale elementer (fx valg af digitale endpoints) og betydningen for en eventuel ansøgning om markedsføringstilladelse.

Det skal bemærkes, at denne vejledning reflekterer de udfordringer, der er rejst i kliniske forsøgsansøgninger, scientific advices, vores dialogforum om decentrale forsøg, andre henvendelser samt vores løbende samarbejde med nationale, europæiske og internationale samarbejdspartnere. Vi opfordrer alle interessenter til at kontakte os på kf@dkma.dk med spørgsmål og input. Vi anbefaler desuden at søge om scientific advice inden ansøgning om decentrale kliniske forsøg, såfremt der tænkes anvendt elementer, hvor erfaringen er begrænset.

Vi gør opmærksom på, at det er vores forventning, at denne vejledning opdateres med relativ hyppig frekvens. DCT er et område under markant og hurtig udvikling og vi mener dette bedst imødekommes ved en lærende tilgang, hvor ny viden og feedback publiceres løbende.



1.2. Koncept

Decentrale kliniske forsøg¹ dækker over mange forskellige elementer, som samlet set gør det mindre nødvendigt eller endog overflødigt for forsøgsparticipanterne at skulle besøge forsøgssites. I denne vejledning er de decentrale elementer inddelt i følgende kategorier:

- Overordnede overvejelser
- Rekruttering
- Elektronisk informeret samtykke
- Forsendelse af forsøgslægemidler og hjemmeadministrering
- Decentral overvågning af forsøgsparticipanteres sikkerhed
- Bivirkningsrapportering
- Valg og validering af endepunkter
- Fjernadgang til kildedata
- IT-systemer samt elektronisk indsamling, håndtering og opbevaring af data

Et fuldstændigt decentralt design dækker over, at forsøgsparticipanterne ikke på noget tidspunkt tilgår forsøgssites fysisk. Dette vil i mange tilfælde ikke være muligt, da monitorering og vurdering af deltagerne og evt. væsentlige endepunkter vil kræve fysisk fremmøde.

Et klinisk forsøg benævnes som værende et hybridforsøg, hvis decentrale elementer implementeres samtidig med, at forsøgsparticipanterne har fysisk fremmøde på forsøgssites. Kliniske forsøg med lægemidler benytter allerede i dag i varierende grad decentrale elementer såsom elektroniske dagbøger, forsendelse af IMP og online konsultationer.

2. Overordnede overvejelser om implementering af DCT elementer

Det er på nuværende tidspunkt i udpræget grad hybridmodellen der benyttes, når det kommer til decentralisering af kliniske forsøg med lægemidler. Derfor er vejledningen opdelt i decentrale elementer, som kan vælges til og fra med afsæt i forsøgspopulation og design.

Der er for mange variable i kliniske forsøg til at opstille specifik vejledning for hvornår implementering af DCT-elementer er retfærdiggjort. Implementering af decentrale elementer skal derfor altid retfærdiggøres med afsæt i det enkelte kliniske forsøg. Således er en forsøgsspecifik risikovurdering krævet ved implementering af decentrale elementer (afsnit 2.2).

- Det er en forudsætning for processerne beskrevet i denne vejledning, at disse kan implementeres på sikker vis uden at der gås på kompromis med forsøgsparticipanternes sikkerhed og rettigheder.
- Når investigator omtales i denne vejledning menes der implicit investigator eller delegeret personale.

¹ Konceptet om DCT er ikke synonymt med virtuelle forsøg. Lægemiddelstyrelsen anser virtuelle forsøg som værende retrospektiv databehandling uden inddragelse af forsøgsparticipantere og prospektive interventioner. Virtuelle forsøg dækkes ikke af denne vejledning.



2.1. Betydningen af begrænset fysisk kontakt med forsøgsdeltagere

En meget væsentlig udfordring ved decentralisering er, hvorvidt tilstrækkelig overvågning af forsøgsdeltagernes sikkerhed kan opretholdes. Situationen har hidtil været, at telefoniske kontakter med forsøgsdeltagerne er accepteret ved blandt andet opfølgningsperioder eller som et tillæg til den normale sikkerhedsovervågning ved fysiske kontakter.

Udviklingen af decentrale kliniske forsøg betyder, at kontakt mellem forsøgsdeltager og investigator, som traditionelt har været udført som fysiske kontakter, nu kan overgå til tele-/videokontakter. Lægemiddelstyrelsen har ikke fået fremlagt overbevisende evidens for, at forsøgsdeltagerens sikkerhed generelt i samme omfang kan varetages decentralt som ved fysisk fremmøde. Det vurderes at omfanget af decentrale elementer kan afhænge af blandt andet den specifikke forsøgspopulation, sygdom, lægemiddeltpe og udviklingsstadiet.

- Lægemiddelstyrelsen opfordrer til, at der udføres studier, der klarlægger styrker og svagheder ved decentrale forsøg, som sammenligner decentrale forhold med traditionelt design af kliniske forsøg, herunder betydningen af den mindskede fysiske kontakt mellem sundhedspersonale og forsøgsdeltager.

I forlængelse af dette er det især de lægefaglige observationer, som kan være udfordret af manglende fysiske kontakter med forsøgsdeltagerne. Dette handler om investigators mulighed for at danne sig et helhedsindtryk af deltageren, fx vurdering af generel fremtoning, farver, gang, lugt etc. Dette kan andet have den konsekvens, at investigator overser symptomer, som ellers kræver yderligere udredning eller investigator kan fejlbedømme endepunkter. Dertil er der subtile forhold, der udfordres såsom opbygning af en tillidsfuld relation investigator og forsøgsdeltager imellem, som sikrer tryghed og derved åbenhed.

- Disse udfordringer kan imødekommes ved hjemmebesøg (afsnit 2.5). Det er dog vigtigt at sponsor i videst muligt omfang sikrer at der er kontinuitet i hjemmebesøg, hvilket vil sige at det er den samme sundhedsperson der tager på hjemmebesøg.

Vanligvis udføres en objektiv og evt. også en neurologisk undersøgelse ved inklusion samt som en del af den løbende monitorering af forsøgsdeltageren. Disse undersøgelser skal i udgangspunktet varetages af en læge ved et fysisk besøg i deltagerens hjem eller på forsøgssites og kan i udgangspunktet ikke uddelegeres til andet sundhedspersonale.

Der kan være tilfælde hvor fysisk kontakt er mindre væsentligt, fx ved forsøg der efterligner klinisk praksis, hvor diagnosen er nem at stille (eller er givet på forhånd), hvor der er relativt få og nemt afgjorte in- og eksklusionskriterier og hvor der i mindre grad er behov for lægefaglige observationer/objektiv undersøgelse samt at vurdering af endepunkterne let konstateres/opsamles.

- Investigator skal indhente dokumentation for tidligere stillede væsentlige diagnoser (tilstande der skal undersøges, diagnoser af betydning for in- og /eksklusion etc.) hvis disse ikke stilles/er stillet af investigator selv.

2.2. Betydningen for forsøgets dataintegritet

Implementeringen af DCT forsøgsdesigns kan udmønte sig forskelligt på tværs af forsøgssteder, i forskellige lande, på grund af forskelle i national lovgivning eller andre faktorer. Dette kan have implikationer ift. at visse procedurer udføres på forskellige måder



eller under forskellige forudsætninger, som potentielt kan indføre confounder variable som udfordrer forsøgets pålidelighed og gyldighed. Sponsorer bør meget omhyggeligt vurdere disse forhold for at sikre forsøgets dataintegritet. Det betyder samtidig at det kan være relevant at sponsor udfører studier der sammenligner traditionelle og tilsvarende DCT procedurer inden implementering eller også skal der være robust retfærdiggørelse tilgængelig i litteraturen.

I denne forbindelse understreger vi vigtigheden af at konsultere og modtage videnskabelig rådgivning fra EMA og andre tilsynsmyndigheder.

2.3. Retfærdiggørelse for implementeringen

Det er lægemiddelstyrelsens holdning, at decentralisering er et vigtigt redskab i fremtidens kliniske forsøg og at der generelt er mange fysiske kontakter, som med fordel kan udføres decentralt, hvis det er velovervejet og tilpasset det specifikke forsøg.

Der skal altid indsendes en forsøgsspecifik risikovurdering og retfærdiggørelse for de valgte decentrale elementer, som i udgangspunktet bør være en del af protokollen (afsnit 2.6). Heri skal sponsor blandt andet have overvejet implementeringen af decentrale elementer i konteksten af:

- Patientpopulation, herunder særlige forhold, fx børn/ældre.
- Lægemiddeltypen, administrationsform, sikkerhedsprofil og udviklingsfase.
- Den nødvendige håndtering af lægemidlet, fx opblandinger/klargøring og anden kompleksitet i regimet.

2.4. Introduktion af nye teknologier

Et fokusområde er brugen af nye teknologier såsom apps, wearables og andet medicinsk udstyr, der understøtter at medicinske processer og dataopsamling kan foregå i hjemmet. Denne udvikling af elektronisk indsamling, håndtering og opbevaring af data sætter krav til valideringen af systemerne og datasikkerheden (afsnit 10).

- Vi gør opmærksom på, at Lægemiddelstyrelsen kan hjælpe fabrikanter af medicinsk teknologisk udstyr med at afklare de [gældende regler og standarder på området](#).
- Introduktionen af IT-tekniske løsninger åbner op for nye sårbarheder i udførelsen af kliniske forsøg og det forventes, at sponsor på forhånd har planer for eventuelle systemnedbrud og vurderer risikoen i forhold til den enkelte decentrale kontakt med forsøgsdeltageren.
- Der gennemføres i øjeblikket 'Qualification Opinions' for nye metoder på EU-niveau. Disse findes publiceret på [EMAs hjemmeside](#).

Brugen af kunstig intelligens i kliniske forsøg kan også tænkes anvendt i et decentralt forsøg. Sponsor skal i sådanne tilfælde gøre specifikt opmærksom på brugen af sådanne systemer og det anbefales at kontakte os eller søge om scientific advice forud for brugen, især hvis det involverer kritiske data eller beslutninger. Lægemiddelstyrelsen har i den sammenhæng [offentliggjort foreslåede kriterier for anvendelse af AI/ML i GxP](#).



2.5. Involvering af forsøgsdeltagere og investigatorer

Som tidligere nævnt skal DCT designet bidrage til at sikre lighed i sundhedsvæsenet og være med til at lette både adgangen til og gennemførelsen af det kliniske forsøg for deltageren. Derfor er det essentielt, at de nye DCT-metoder udarbejdes i samarbejde med relevante og potentielle forsøgsdeltagere. Patientinddragelsen kan med fordel være med til at belyse patientdeltagernes forskellige holdninger og behov.

Vi har kendskab til adskillige tilfælde, hvor uhensigtsmæssigt design, fx inddragelse af dagbøger, har påvirket dataintegriteten i alvorlig grad eller har betydet øget arbejdsbelastning for forsøgssites eller forsøgsdeltagere.

Involvering af potentielle forsøgsdeltagere kan hjælpe med at styrke forsøgsdesignet. Inddragelse af patienter og/eller patientorganisationer i design, planlægning og gennemførelse af kliniske forsøg enten under forsøgets program – eller elementudvikling er med til at sikre en bred forankring. Der kan anmodes om patienters synspunkter ved alle faser af lægemiddeludvikling men især inddragelse ved de tidlige stadier af protokoludviklingen vil potentielt øge tilliden til forsøget, lette rekrutteringen og fremme adhærens. Denne involvering kan også være med til at klarlægge udfordringer i designet, fx menes DCT designet at kunne introducere selektering i forhold til teknologisk modenhed, hvorfor det forventes, at sponsor har vurderet behovet for at tilbyde alternative metoder/procedurer.

- Sponsor bør overveje om forsøget kan designes omkring den enkelte forsøgsdeltager og derved give deltageren medbestemmelse over deres behandlingsforløb. Et eksempel kan være kontakter mellem investigatør og forsøgsdeltageren, som i udgangspunktet godt kan foretages decentralt, men også kan gøres fysisk, hvis behovet opstår. Dette forhold bør også være gældende for investigatør, som bør have mulighed for at indkalde forsøgsdeltageren til et fysisk besøg, hvis det vurderes nødvendigt.

Førnævnte involvering og fleksibilitet retfærdiggør et mere vidtgående DCT-design.

Ved udarbejdelsen af decentrale kliniske forsøg bør også sundhedspersonale/investigatør involveres i udarbejdelsen af protokollen. Deres faglighed og ekspertise bør inddrages i overvejelserne om, hvordan der sikres tilstrækkelig monitorering af deltagernes sikkerhed og identificering af konsekvenser ved at have mindre eller ingen personlig kontakt.

Der henvises endvidere til [ICH E8](#) vedrørende generelle betragtninger om kliniske forsøg, herunder design og inddragelse af interessenter.

2.6. Investigatør og sponsor overblik over egne lovpligtige ansvarsområder

Decentraliserede processer skal altid implementeres således, at investigatør og sponsor kan overholde deres lovpligtige ansvarsområder som beskrevet i [ICH GCP](#) afsnit 4 hhv. 5. Sponsor kan således ikke overtage investigatør ansvar og omvendt. I visse tilfælde kan sponsor anvende uafhængige komitéer eller centrale laboratorier for at spare investigatør for unødvendig brug af ressourcer eller for at sikre øget datakvalitet ved særlig ekspertise til fx endpoint-vurdering. I sådanne tilfælde skal dette retfærdiggøres med udgangspunkt i dataintegritet og patientsikkerhed, herunder behovet for uafhængighed mellem sponsor og investigatør.



Typiske områder under investigators ansvar kunne være inklusion af forsøgsdeltager, dispensering/administrering af lægemiddel, prøvetagning, effekt og bivirkningsovervågning mm. Såfremt nogle af disse opgaver ikke udføres på site, skal dette være retfærdiggjort og tydeligt beskrevet i forsøgsprotokollen. Endvidere skal opgaverne i et decentraliseret set up fortsat være kontrolleret af investigator og gennemføres af kvalificeret personale.

Hvis det ikke er personale fra forsøgssites, der udfører disse opgaver, men der fx anvendes eksterne sundhedspersoner, skal der foreligge kontrakter for dette. Kontrakterne skal klarlægge hvordan det er sikret, at investigator bibeholder den fulde kontrol over forsøgsrelaterede opgaver der udføres under investigators ansvar af 3. part samt hvordan effektive kommunikationslinjer sikres dem imellem. I forlængelse skal der være robuste procedurer der understøtter dette.

Det skal desuden sikres, at udførte opgaver dokumenteres og at alle dele af investigators Trial Master File opbevares i overensstemmelse med GCP-regler. Se endvidere [Q&A nr. 10 og 11 på EMAs hjemmeside](#).

I forlængelse af ovenstående skal forsøgsdeltagernes journaler løbende opdateres med protokolspecifikke oplysninger som er klinisk relevant for andet sundhedspersonale, der er involveret i patientens nuværende og/eller fremtidige behandling². Robuste procedurer bør implementeres i decentrale kliniske forsøg der sikrer integriteten af patientjournalerne, således disse vedbliver at være en effektiv kommunikationsplatform. Det er desuden vigtigt at procedurene sikrer at journaloplysningerne er let tilgængelige og rettidige. Ressourcebelastende procedurer bør undgås f.eks. ved overførsel af oplysninger fra forsøgsspecifikke dataindsamlingsværktøjer til journalen. Vi henviser desuden til den [publicerede vejledning om lægers journaliseringspligt](#) fra Styrelsen for Patientsikkerhed.

2.7. Lægemiddelstyrelsens krav til ansøgning om DCT

For at sikre, at det tydeligt fremgår i hvilket omfang decentrale elementer benyttes i det kliniske forsøg, er det vigtigt at nævne DCT-elementerne i ansøgningens følgebrev med henvisning til den forsøgsspecifikke risikovurdering (afsnit 2.2):

1. I følgebrevet skal det desuden bekræftes at DCT-elementer implementeres i henhold til denne vejledning.
2. GxP brug af AI/ML algoritmer skal være tydeligt angivet i forsøget cover letter.
3. DCT processerne skal være beskrevet i protokollen og deltagerinformationen.
4. Introduktion af forsøgsspecifikke apps, wearables eller andet medicinsk udstyr skal specificeres i cover letter og sponsor skal tydeliggøre, hvorvidt det vurderes som værende medicinsk udstyr eller in-vitro diagnostik samt tilhørende udviklingsstatus.

Det forventes, at DCT-elementer deslige tydeliggøres ved indsendelsen til det videnskabsetiske komitéssystem. Vær opmærksom på, at der i de enkelte afsnit i dette dokument kan være givet yderligere vejledning om kravene til udformningen af ansøgningen og forsøgsprotokollen.

² Bekendtgørelse nr 1225 af 08/06/2021, Bekendtgørelse om autoriserede sundhedspersoners patientjournaler (journalføring, opbevaring, videregivelse, overdragelse m.v.)



Vi er opmærksomme på, at nogle DCT-elementer kan give anledning til spørgsmål i forhold til persondataforordningen (GDPR) og vi gør opmærksom på, at det er sponsors ansvar at implementering af DCT-elementer sker i henhold til GDPR samt eventuelle krav og fortolkninger udgivet af Datatilsynet eller dataansvarlige på forsøgssites.

3. Rekruttering

3.1. Overvejelser

Overvejelser vedrørende decentral rekruttering og præ-screening af forsøgsdeltagere, fx via sociale medier og oprettede databaser, bør inkludere drøftelser og accept af rekrutteringsmetoden fra det videnskabetiske komitéssystem før implementering. Det skal samtidigt sikres, at GDPR overholdes.

3.2. Forventninger til implementering

1. Rekrutterings- og screeningsmetoder skal være tydeligt beskrevet i forsøgsprotokollen og processerne skal kunne dokumenteres på baggrund af den genererede dokumentation med henblik på fx at verificere mulig selektions bias.
2. Såfremt der inkluderes forsøgsdeltagere fra udlandet, skal dette være særligt beskrevet og specifikt godkendt af det videnskabetiske komitéssystem. Der gøres opmærksom på, at der i denne forbindelse kan stilles særlige krav til processerne for patientinformation, informeret samtykke og den løbende kommunikation med sitet, herunder behovet for tolk.
3. Der bør være øget fokus på at sikre dokumentation for korrekt diagnose.
4. Det anbefales endvidere, uagtet nationalitet, at forsøgsdeltagerens sædvanlige læge informeres om deltagelse i forsøget.
5. Det skal være dokumenteret i en præ-screenings log og relateret dokumentation hvis forsøgsdeltagerne kontaktes vha. af præ-screening på sociale medier eller lignende platforme.

4. Elektronisk informeret samtykke

4.1. Overvejelser

Vi gør opmærksom på, at det ikke er Lægemedelstyrelsens ressortområde at godkende hverken ordlyd eller proces for det informerede samtykke. Krav og vejledning samt godkendelse vedrørende den informerede samtykkeproces hører under det videnskabetiske komitéssystem og der henvises derfor primært til deres [vejledninger](#), lovgivning og [hjemmeside](#).

I forlængelse af dette gør vi opmærksom på, at der kan være forskel på de krav der stilles af Lægemedelstyrelsen ved godkendelse samt i forbindelse med inspektion i forhold de krav der stilles af det videnskabetiske komitéssystem. Nedenstående er således Lægemedelstyrelsens fortolkning og retningslinjer vedrørende overholdelse af ICH GCP og skal læses som et supplement til det videnskabetiske komitésystems retningslinjer m.m. Ved



inspektioner vil Lægemiddelstyrelsen fokusere på at verificere processen som godkendt af det videnskabetiske komitéssystem.

Et elektronisk informeret samtykke defineres her som brug af et digitalt medie (fx tekst, billeder, video, audio, websites etc.) til levering af informationer til potentielle forsøgsdeltagere samt indhentelse af dokumenteret samtykke ved fx anvendelse af smartphone, tablet eller computer. Processen involverer formidling af information, mulighed for at spørge ind til forsøget samt signering af samtykket.

4.2. Forventninger til implementering

Der skal være øget opmærksomhed på:

1. At brugen af digitale medier kan forhindre mindre IT-kyndige individer i at deltage, hvilket kan introducere selektionsbias. Alternative procedurer bør være en mulighed.
2. At fortroligheden opretholdes mellem forsøgsdeltager og investigator, dvs. at interaktion og kommunikation foregår ved brug af sikre medier og uden sponsorinvolvering/adgang.
3. At sponsor ikke har generel adgang til kommunikationen mellem forsøgsdeltageren og investigator bortset fra til opfyldelse af forpligtelser om monitorering og audit. Dette skal sikres ved brugerkontrol til de systemer, hvor oplysningerne er lagret.
4. At kommunikationsmetoden skal tillade utvetydig identificering af forsøgsdeltageren eller værge, hvis relevant og at det informerede samtykke er dokumenteret og personligt dateret samt signeret ved anvendelse af systemer, der sikrer ovennævnte identifikation.
5. At dokumentation genereres og arkiveres i henhold til krav til investigators Trial Master File, herunder at versionskontrol er indført.
6. At forsøgsdeltageren har mulighed for at downloade og udskrive det informerede samtykke og deltagerinformationen samt bevarer adgangen til disse dokumenter under hele forsøget.
7. At de anvendte elektroniske systemer opfylder de generelle krav til elektroniske systemer i kliniske forsøg, herunder at de er validerede til formålet og ændringskontrol er indført, samt at brugerkontrol og metoder til tilstrækkelig IT-sikkerhed er implementeret. Desuden skal den valgte metode til elektronisk signatur opfylder krav til gældende standard. Der henvises i tillæg til ICH GCP, afsnit 5.5, samt den kommende vejledning om elektroniske systemer og data fra EMAs arbejdsgruppe 'GCP Inspectors Working Group'.
8. At tæt dialog (realtids kommunikation) mellem investigator og den potentielle forsøgsdeltager er forventet uanset om denne foregår ved fysisk fremmøde eller via fx videomøde (hvis godkendt af VEK). Kommunikationen bør foregå under hensyntagen til forsøgsdeltagerens formåen.



5. Forsendelse af forsøgslægemidler og hjemmeadministrering

5.1. Overvejelser

Overvejelserne omkring de krævede procedurer for forsendelse og hjemmeadministration af forsøgslægemidler er i høj grad afhængigt af blandt andet administrationsform samt sikkerhedsprofil af det pågældende forsøgslægemiddel. Hvis der er tale om et markedsført lægemiddel med kendt og acceptabel sikkerhedsprofil, uden kompleks opbevaringspraksis, der som udgangspunkt kan administreres af forsøgsdeltageren selv (fx orale formuleringer, injektionspenne mm.) kan opstart af behandlingen i hjemmet være acceptabelt. Hvorimod hvis lægemidlet er i de tidlige udviklingsstadier, hvor bivirkningsprofilen er delvis ukendt, hvor det muligvis kræver håndtering af sundhedspersonale, administration og evt. observation (fx biologiske lægemidler til injektion), kan dette påvirke patientsikkerheden og er derfor mindre hensigtsmæssigt til hjemmebehandling.

Nedenstående punkter skal overvejes i forhold til om forsendelse af IMP til forsøgsdeltagers hjem samt hjemmedosering er en passende procedure i det pågældende forsøg:

- Kendskab til lægemidlets sikkerhedsprofil (fase, kendte/potentielle bivirkninger etc.), herunder risiko for alvorlige bivirkninger der kræver akut behandling.
- Lægemidlets administrationsform og krav om hjælp fra sundhedspersonale og efterfølgende observation.
- Hvorvidt forsøgsdeltageren i stabil behandling med forsøgslægemidlet før hjemmeadministrering.
- Hvilke kriterier investigator benytter til vurdering af, om hjemmedosering er sikkert for forsøgsdeltageren. Disse kriterier bør være nævnt i protokollen.
- Hvilken proces er der for håndtering af bivirkninger i hjemmet, hvis der fx opstår allergiske reaktioner ved injektion. Denne proces bør inkluderes i protokollen.

5.2. Forventninger til implementering

Det er for nuværende ikke muligt for sponsor at varetage opgaven med at sende IMP hjem til forsøgsdeltagerens bopæl i henhold til GDP-bekendtgørelsen § 23, stk. 2³. Det skal derfor være investigator, som står for, at forsøgslægemidler sendes til forsøgsdeltageren. Sponsor er overordnet ansvarlig for processen og kan facilitere udarbejdelse af kontrakter, der dog skal afspejle investigators ansvarsområder i henhold til ICH GCP (se afsnit 2.5).

- Der pågår undersøgelser/overvejelser omkring muligheden for at sponsor kan påtage sig opgaven mht. forsendelse af forsøgslægemidler direkte til forsøgsdeltagerne.

Ved forsendelse af IMP fra forsøgssites gælder følgende vilkår:

³ Der henledes opmærksomhed på Lægemiddelstyrelsens COVID-19 vejledning for kliniske forsøg, hvor der under pandemien er givet dispensation til GDP-bekendtgørelsen.



Transport

1. Det skal være dokumenteret at opbevaringsbetingelserne for forsøgslægemidlet er overholdt i hele forsyningskæden. Det skal desuden overvejes om det er nødvendigt at have kontrol af opbevaringsbetingelserne i forsøgsdeltagerens hjem.
2. Ved levering bør forsøgsdeltager eller væрге være hjemme med henblik på kvittering for modtagelsen af forsøgslægemidlet. Det skal være dokumenteret hvordan det håndteres, hvis forsøgsdeltageren eller væрге ikke er hjemme. Forsøgslægemidlet skal som udgangspunkt tages med tilbage af kureren.

Træning og kommunikation

3. Manuel pakning og afsendelse af IMP skal udføres under dobbeltkontrol.
4. Der bør udføres en ekstra kontrol, efter IMP første gang er modtaget af forsøgsdeltageren (fx ved et telefonopkald), for at principal investigator kan overholde sin forpligtelse til at sikre, at IMP anvendes i overensstemmelse med protokollen samt krav om at investigator skal forklare den korrekte brug af IMP til hver forsøgsdeltager. Det skal desuden sikres at investigator løbende følger op på, om forsøgslægemidlet administreres som instrueret (ICH GCP 4.6.3, 4.6.5 og 4.6.6).
5. Investigator skal sikre sig, at forsøgsdeltageren er oplært i brugen/administrationen, og det skal overvejes, om yderligere vejledning skal medsendes eller gives mundtligt, ud over den vejledning, der fremgår af etiketteringen af forsøgslægemidlet. Dette skal være tilpasset den enkelte forsøgsdeltagers behov. Dette er især vigtigt ved særligt komplekse administrationer eller oplanding.
6. Alternativt skal en oplært, trænet og kvalificeret sundhedsperson håndtere administrationen af forsøgslægemidlet. Dette er især relevant ved komplekse administrationer, krav om særlig håndtering eller et behov for håndtering af alvorlige bivirkninger. Hvis lægemidlet ikke medbringes af sundhedspersonale, men sendes separat skal det være tydeligt for forsøgsdeltageren, at administration skal afvente besøg af sundhedsperson.
7. Der skal være en klar kommunikationslinje mellem investigator og forsøgsdeltageren. Det kan fx etableres under indhentelse af det informerede samtykke samt ved udlevering af et patientkort med kontaktoplysninger, som udleveres til forsøgsdeltageren.

Lægemiddelregnskab og compliance

8. Der skal være procedurer for regnskab af forsøgslægemidlet og kontrol af forsøgsdeltagerens compliance. Registrering for udleveringen af IMP fra apoteket til forsøgsdeltageren vil ikke være et tilfredsstillende mål for compliance, medmindre det kan grundigt retfærdiggøres for det specifikke forsøgsdesign. Forsøgsdeltagerens compliance skal almindeligvis kontrolleres ved fx optællinger af returnerede pakninger kombineret med kommunikation med forsøgsdeltageren, hvor relevant.



5.2.1. Udlevering af forsøgslægemiddel ved apotek

I åbne forsøg (ikke blindet forsøgslægemiddel) kan udlevering af forsøgslægemiddel via de danske apoteker benyttes under følgende vilkår:

1. Forsøgslægemidlet skal være markedsført og anvendt på godkendt indikation (i henhold til produktresuméet).
2. Der skal være etableret en simpel proces for refundering af forsøgsdeltagerens udgifter eller der skal være indgået en aftale med apoteket, at lægemidlet udleveres vederlagsfrit.
3. Det skal sikres, at der på etiketten printes navn på dansktalende sponsor eller investigator samt en referencekode, som sikrer identifikation af forsøgssted, investigator og forsøgsdeltager.
4. Der skal være procedurer som sikrer regnskab med forsøgslægemidlet og kontrol af forsøgsdeltagerens compliance jf. ovenstående punkt 8 vedr. lægemiddelregnskab og compliance.

5.2.2. Forsøgsdeltagere tilknyttet danske sites, som opholder sig i udlandet

I Danmark begrænses det ikke, at forsøgslægemidler sendes direkte hjem til en forsøgsdeltager, som er tilknyttet et dansk site, men opholder sig i udlandet. Det er dog vigtigt, at sponsor i disse tilfælde konsulterer det pågældende lands myndigheder for at sikre, at lokale krav opfyldes.

6. Overvågning af forsøgsdeltageres sikkerhed

6.1. Overvejelser

I et decentralt design, er der mulighed for, at langt flere forsøgsrelaterede procedurer kan foregå i hjemmet. Det kan være blodprøvetagninger, administration af forsøgslægemiddel og observation heraf, bivirkningsopsamling osv. Investigator kan uddelegere disse opgaver til trænet personale i henhold til afsnit 2.5. Visse opgaver kan dog kræve lægefaglig ekspertise, hvilket skal sikres.

Såfremt forsøgsdeltageren får udført forsøgsaktiviteter fx rutineblodprøver på et lokalt lægehus/laboratorie skal det sikres, at det lokale laboratorium er godkendt/certificeret til de pågældende udtagninger/analyser samt at dokumentation er tilgængelig for investigator samt arkiveres i Trial Master File.

De overordnede forhold omkring decentral overvågning er diskuteret i afsnit 2, som blandt andet omhandler investigators mulighed for at danne sig et helhedsindtryk af forsøgsdeltageren, inddragelse af patienter og investigatorene i udarbejdelsen af protokollen samt vigtigheden af kontinuitet i hjemmebesøg ved at det er den samme ansvarlige sundhedsperson der kommer på besøg.

6.2. Forventninger til implementering

1. Det skal fremgå tydeligt af protokollen og skemaet over forsøgsprocedurer hvilke kontakter med forsøgsdeltageren, der foregår ved et fysisk besøg på forsøgssites, telefonisk kontakt, videokontakt, et hjemmebesøg eller et besøg på lokalt laboratorium



eller lignende. Eventuelt om der er forskellige valgmuligheder for forsøgsdeltageren i forbindelse med den enkelte kontakt.

2. I forlængelse af ovenstående er det vigtigt, at sponsor diskuterer/retfærdiggøre de enkelte decentrale kontakter i protokollen.
3. Sponsor skal have indført systemer, der sikrer at data kommer fra patienten.
4. Investigator skal have konstant adgang til data rapporteret fra forsøgsdeltagerne i fx elektroniske spørgeskemaer. Disse data skal endvidere være under investigators kontrol.

7. Bivirkningsrapportering

7.1. Overvejelser

Robustheden i registrering og rapportering af bivirkninger kan styrkes ved brug af digitale platforme, som ofte er et centralt element i et decentralt klinisk forsøg. Ved hjælp af en digital platform, fx en smartphone app, kan forsøgsdeltageren gøres i stand til selv at registrere hændelser og bivirkninger, som derved løbende er tilgængelig for investigator. Lægemiddelstyrelsen anerkender styrken ved denne type registrering, som kan være med til i højere grad at sikre, at data om forsøgsdeltagerens sikkerhed opsamles løbende. Det anerkendes samtidigt, at investigators håndtering af disse rapporteringer (herunder hvor hyppigt disse informationer skal tilgås og vurderes), skal implementeres ved en risikobaseret tilgang, som balancerer ressourceforbrug/merværdi i forhold til forsøgslægemidlets sikkerhedsprofil samt bivirkningsopsamlingen i det traditionelle kliniske forsøgsdesign.

7.1.1. Bivirkningsopsamling i kliniske forsøg med lægemidler

De gældende regler for bivirkningsindsamling og rapportering fremgår af CT-3⁴. Den nye kliniske forsøgsforordning⁵ introducerer en risikoproportionel tilgang og de følgende retningslinjer for håndtering af bivirkninger i decentrale forsøg tager udgangspunkt i dette.

- Decentralisering af kliniske forsøg ændrer i udgangspunktet ikke behovet for, at investigator benytter ikke ledende spørgsmål til at undersøge om forsøgsdeltageren har oplevet hændelser eller bivirkninger siden sidste kontakt, og følger op på hændelser registreret i en digital platform, ved alle fysiske kontakter og/eller telefonisk/video konsultation.

Forsøgsdeltagere har i traditionelle kliniske forsøg typisk mulighed for at registrere bivirkninger løbende ved hjælp af dagbøger, som understøtter samtalen om hændelser og bivirkninger med investigator. I dette tilfælde vil investigator først blive orienteret om hændelserne ved næstkommende kontakt med forsøgsdeltageren, som enten er protokolleret eller initieret af forsøgsdeltageren selv. Det er dog normal praksis at forsøgsdeltagerne opfordres til at kontakte forsøgssite i tilfælde af væsentlige bivirkninger eller indlæggelser. Den væsentligste forskel i forhold til forsøgsdeltagers registrering på en digital platform er derved, at den digitale platform gør samtlige hændelser øjeblikkeligt tilgængelige for investigator.

⁴ EudraLex Vol. 10, Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ("CT-3")

⁵ Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use



7.1.2. Digitale platforme til registrering og rapportering af hændelser

Brugen af digitale platforme som engagerer forsøgsdeltagerne og faciliterer de decentrale forsøgsprocesser, kan også benyttes til at sætte forsøgsdeltageren i stand til selv at registrere hændelser og bivirkninger. Dette medfører samtidigt, at investigator kan modtage information om hændelser på alle tidspunkter af døgnet i alle ugens dage.

- Forsøgsdeltageren kan have en forventning om, at investigator reagerer straks på registrerede hændelser på den digitale platform. Dette kan afholde dem fra at kontakte investigator direkte. Dette kan have den konsekvens, at investigator forsinket orienteres om hændelser som kræver opfølgning og/eller behandling. Det er essentielt at afbøde for dette ved opbygningen af den digitale platform samt ved instruktion af forsøgsdeltageren og tilhørende vejledning.

7.2. Forventninger til implementering

1. Investigator skal sikre, at indkomne data rapporteret fra forsøgsdeltagere overvåges løbende, hvor relevant fx med henblik på identifikation af bivirkninger, manglende effekt m.m. Såfremt der er særlige årsager til, at investigator ikke skal have adgang til disse data (fx konkret problematik omkring afblinding), skal dette retfærdiggøres i protokollen.
2. Forsøgsdeltageren skal grundigt instrueres om i hvornår der skal tages direkte kontakt til investigator. Hvis tilfældet er, at investigator ikke straks vurderer indberetningerne, skal forsøgsdeltageren gøres opmærksom herom i systemet/vejledning.
3. Det skal i den digitale platform være tydeligt, hvordan forsøgsdeltageren kan komme i kontakt og/eller booke tid med investigator, også i akutte tilfælde.
4. Der skal indbygges en logik i systemet/værktøjet således at alvorlige hændelser i videst muligt omfang udløser en notifikation til investigator, som derved straks skal vurdere disse og rapportere dem videre til sponsor inden for 24 timer.
 - a. Sponsor skal i forhold til forsøgslægemidlets sikkerhedsprofil inddrage i deres risikobaserede tilrettelæggelse af procedurer, om der er andre relevante alvorlighedskriterier eller specifikke hændelser, som kræver at investigator straks notificeres af systemet/værktøjet.
5. Frekvensen af overvågningen af data skal retfærdiggøres og fastsættes under hensyntagen til forsøgslægemidlets sikkerhedsprofil og andre potentielle risici for forsøgsdeltagerne. Investigator skal om nødvendigt kontakte forsøgsdeltageren vedrørende opklarende spørgsmål.
 - a. Det skal være dokumenteret, at alle registreringer er vurderet af investigator.



8. Valg og validering af endepunkter

Denne vejledning har ikke til formål at definere passende endpoints til brug for decentrale forsøg eller beskrive procedurer for klinisk eller teknisk validering af digitale endpoints. Det anbefales at søge scientific advice med henblik på dette.

9. Fjernadgang til kildedata

9.1. Overvejelser

Brugen af fjernmonitorering, herunder rSDV, bør være et supplement i den risikobaserede overvågningsplan for at forbedre datakvaliteten og opnå bedre monitorering af patientsikkerheden, men kan generelt ikke erstatte behovet for monitorering ved fysisk tilstedeværelse.

COVID-19 pandemien medførte et akut behov for at monitorer kunne få fjernadgang til kildedata grundet den restriktive adgang til forsøgssites. Der blev derfor givet en ekstraordinær dispensation i EU, som betød at monitorer kunne få fjernadgang til kildedata ved forskellige metoder.

Den fortsatte brug af rSDV er tilladt under visse betingelser og kun ved brug af metoden hvor monitor får en elektronisk restriktiv adgang til forsøgsdeltagernes journaler eller andre kildedata, dvs. at det ikke skal være muligt for monitor at få adgang til journaler for personer der ikke deltager i forsøget. En essentiel betingelse er, at metoden ikke må pålægge forsøgssites unødvendig byrde eller unødigt pres fra sponsorer eller CRO'er for at ændre eksisterende procedurer, TMF -systemer osv.

Sponsoren er ansvarlig for at sikre, at fjernmonitorering, herunder rSDV, overholder GDPR. Der skal udarbejdes en separat risikovurdering vedrørende databeskyttelse og det bør overvejes hvorvidt monitor får adgang hjemmefra eller på et kontor med tilhørende vilkår for dette.

Lægemiddelstyrelsen indsamler løbende erfaringer fra interessenter og via inspektioner vedrørende brug af fjernmonitorering, herunder rSDV, og kravene bliver derfor potentielt ændret løbende. For non-kommercielle forsøg, hvor de offentlige GCP-enheder monitorerer forsøget og er ansat i organisationen, kan investigators institution (verificeret ved dataansvarlig person) have givet adgang til rSDV.

9.2. Forventninger til implementering

1. Etablering af fjernadgange skal være i overensstemmelse med principperne om nødvendighed og proportionalitet og skal altid foretages på en måde, der beskytter forsøgsdeltagernes rettigheder og ikke pålægger forsøgssitets personale unødige byrde.
2. Sponsor må ikke pålægge investigator et pres for, at få etableret fjernadgang til kildedata.
3. Investigator bør altid sikre sig at national lovgivning overholdes.
4. Etableringen af fjernadgang til kildedata skal være beskrevet i forsøgsprotokollen og ved inspektion skal der kunne fremvises dokumentation for at investigators institution



(verificeret ved dataansvarlig person) har godkendt adgangen og desuden implementeret systemer, der sikrer separat adgang til de konkrete forsøgsdeltageres journaler og data uden at give anledning til øget risiko for databeskyttelses eller IT-sikkerhedsproblematikker.

5. Fjernadgang må kun etableres inden for EU/EEAs grænser.
6. Adgang skal ske under sikre forhold. Dette inkluderer en sikker forbindelse på en maskine der er beskyttet mod uautoriseret adgang samt at adgangen sker på lokationer, hvor udenforstående ikke kan overse processen.
7. Monitor skal være trænet i processen.
8. Investigator skal i samarbejde med institutionens dataansvarlige vurdere behovet for at monitor underskriver en fortrolighedsaftale vedr. deres fjernadgang til systemerne under institutionens ansvar og kontrol.
9. Fjernadgang skal begrænses således, at monitor kun får læseadgang og kun får adgang til data for forsøgspersonerne.
10. Systemet skal have en eventlog, som viser, hvornår monitor har tilgået informationer. Monitor skal have en personlig adgang til systemet og selve adgangen skal gives med 2-faktor autentificering.
11. Systemet skal i videst muligt omfang ikke tillade, at monitor kan lave lokale kopier. Det er ikke tilladt for monitor at trække/arkivere nogen form for data fra systemerne til brug for monitorering. Dette gælder også billeder/screenshots af kildedata.
12. Monitors adgang skal fjernes straks, når behovet for fjernadgang ikke længere er til stede.

10. IT-systemer samt elektronisk indsamling, håndtering og opbevaring af data

Decentralisering af kliniske forsøg kræver IT løsninger, der er validerede og sikre samt brugervenlige.

Vedrørende disse punkter henvises generelt til ICH GCP-vejledning punkt 5.5. samt uddybning i GCP inspektørernes arbejdsgruppes refleksioner samt kommende [guideline om elektroniske systemer og data](#).