

KEND BIOTEK-/CRO-SAMARBEJDETS FALDGRUBER – START MED EN BRUGBAR KONTRAKT!

AF JANE ARCE, M.SC PHARM., MANAGING DIRECTOR, NORDIC TRIAL OPERATIONS APS, MIMI FOLDEN FLENSBURG, DVM, PH.D., DIRECTOR CLINICAL DEVELOPMENT, SYMPHOGEN A/S OG JAN BJERRUM BACH, ATTORNEY-AT-LAW, JUSMEDICO ADVOKATANPARTSSELSKAB



JANE ARCE, NORDIC TRIAL OPERATIONS



MIMI FOLDEN FLENSBURG, SYMPHOGEN



JAN BJERRUM BACH, JUSMEDIO ADVOKATFIRMA

Mindre biotekfirmaer med en begrænset medarbejderstab er dybt afhængige af at kunne outsource aktiviteter. Når deres lægemiddel-kandidater når så langt, at de skal afprøves i kliniske forsøg, vælger mange derfor at lægge hele forsøget – og hermed i mange tilfælde firmaets skæbne – i hænderne på "Contract Research Organisations" (CRO'er).

Store medicinalfirmaer kan altid hive de kliniske aktiviteter hjem igen, hvis der opstår problemer, men den luksus har små biotekfirmaer ikke. Tværtimod

går situationen hurtigt fra slemt til værre, hvis tingene ikke fungerer: Det kliniske forsøg forløber ikke som det skal, – tidsplanerne forsinkes, – budgetterne skrider. Oven i dette må firmaet erkende egne manglende evner til selv at rette op på den ulykkelige situation, Alene det at mobilisere ressourcer nok til at flytte opgaverne til et alternativt CRO kan være en helt uoverstigelig udfordring for et lille biotekfirma, hvor et beskedent antal medarbejdere i forvejen knokler døgnet rundt for at holde alle gryder i kog.

"Hvis man tilmed tror, at den standardkontrakt man har indgået med CRO'et automatisk sikrer én økonomisk kompensation for alle ulykkerne, står man overfor endnu en dyr og smertefuld skuffelse. Ikke desto mindre sker det desværre alt for sjældent, at der sættes tilstrækkelige ressourcer af til en grundig udarbejdelse af kontrakten. Det er svært at få lov til at bruge timer, dage eller måske måneder på at udforme en kontrakt, som ingen tror det bliver nødvendigt at håndhæve."

FORSTÅ PARTERNES DNA

At anvende en CRO "standardkontrakt" kan være tidsbesparende i det indledende forløb, men det sikrer ikke at parternes interesser er afbalancerede – og interesserne er langt henad vejen modsatrettede.

En bioteksponsors vigtigste succesparametre er hastighed og generering af valide data. CRO'et, derimod, fokuserer på sin egen umiddelbare bundlinje. Deres standardkontrakter vil derfor have klar bias med hensyn til risikofordeling, afhjælpningsfrister, opsigelses-konsekvenser og hvad der skal ske, hvis toget afspores.

DET NØDVENDIGE FORARBEJDE

I CRO udvælgelsesprocessen er det vigtigt at sikre sig, at de indhentede tilbud er sammenlignelige. Derfor bør tilbuddene indhentes på baggrund af et grundigt udarbejdet "Request for Proposal" ("RfP"). Ved forlods omhyggeligt at overveje og formulere hvilke CRO-ydelser, der er behov for, øges chancen for at finde det bedste match til opgaven betragteligt. Hvis sponsor først har udarbejdet egne CRO- og CTA-templates og udsender dem som en del af RfP'et, så vil tilbuddene alt andet lige være sammenlignelige. Samtidig får CRO'erne en reel mulighed for at vurdere arbejdsopgavens omfang og indhold, og risikoen for at der allerede på et meget tidligt tidspunkt opstår uoprettelige misforståelser mellem parterne minimeres. Et grundigt forarbejde giver alle involverede parter en reel mulighed for effektivt at forebygge skuffelser og udmarvende konflikter, der tærer på ressourcer og økonomi. En klassisk kilde til dette er, når alt det, man ikke lige har fået talt om får status af "out of scope"-opgaver, som skal betales særskilt gennem dyrekøbte 'change orders', der lægger en bombe under ens budget: Godt for CRO'et – men potentielt dødeligt for biotekfirmaet, der risikerer at forbløde økonomisk inden opgaven er løst.

INDGÅELSE AF KONTRAKT – TID VS. RISIKO

Hvis biotekfirmaerne skal bevare kontrollen med udførelsen af deres kliniske forsøg, bør en underskrevet CRO-aftale, der klart definerer ydelserne, ligge klar inden arbejdsopgaven påbegyndes. Det lyder umiddelbart logisk, men som følge

af investorkravet om hastighed er biotekfirmaerne ofte fristede til at komme hurtigt i gang med deres kliniske forsøg og så "ordne detaljerne senere". Derfor startes samarbejdet med det på subjektivt grundlag foretrukne CRO i henhold til en hensigtserklæring eller et "Letter of Intent" ("LoI"), idet færdigforhandling af kontrakt og budget udskydes. Konsekvensen er ofte, at biotekfirmaet står med ryggen mod muren, når forhandlingen skal tilendebringes. CRO'et er de facto allerede valgt og godt i gang med at sætte forsøget op – og det er for sent at skifte hest uden at miste tid. Biotekfirmaet står derfor med pistolen for panden og har reelt forpasset muligheden for at påvirke omfanget af services, der skal leveres og forhandle sig frem til en ændret fordeling af risici – f.eks. i forhold til forsinkede tidslinjer – med mindre budgettet samtidig øges.

DJÆVLEN LIGGER I DETALJEN

Selvom det kliniske forsøg er lagt ud til et CRO, er det vigtigt at huske på, at det altid er sponsor, der har det endelige ansvar for kvalitet og validitet af forsøget og de indhentede data. Sponsors opsyn og opfølgning på "slinger i valsen" er påkrævet i henhold til Good Clinical Practice (GCP), der også foreskriver, at de forsøgsaktiviteter, der varetages af CRO'et, er omhyggeligt udspecificerede på skrift. Standardkontrakternes almindeligt anvendte "Responsibility Split"-skema er et fint udgangspunkt, men ofte ses det, at ansvarsområder dels kun er overordnet beskrevet, og dels ved multipel afkrydsning tildeles flere parter. Hvis ansvaret deles, skal ansvarsallokeringen i forhold til den enkelte være klar. Er den ikke det, er der en reel risiko for ærgrelser og ekstraomkostninger, som følge af aktiviteter, der 'falder mellem to stole' og medfører kvalitetsproblemer eller konflikter, ikke mindst fordi opgaver, der ikke klart er uddelegerede, falder tilbage på sponsor.

KONTRAHER DIREKTE & KONTROLLÉR

En anden effektiv måde at sikre sponsors kontrol er ved at kontrakten i detaljer beskriver monitoreringen (hvor ofte, hvordan), krav til audit (hvem, hvad, hvornår), samt krav til træning og kvalitet. Så tidligt som muligt bør desuden

konsekvenserne af f.eks. ændringer i CRO-personalet og forsinkelser af forsøget, diskuteres med CRO'et og efterfølgende beskrives i kontrakten.

En ikke helt ualmindelig faldgrube er, at CRO'et optræder som part i kontrakterne med tredjepart (for eksempel forsøgslæger, hospitaler eller underleverandører). Skulle det ske, at CRO'et skal udskiftes midt i processen – og det ses – så hjælper diverse overdragelses-klausuler i kontrakterne med hospitaler, forsøgslæger og andre underleverandører ikke meget, idet CRO'et får en reel kontrol med afviklingen af kontrakten. Den kontrol medfører dels, at sponsor må disponere på CRO'ets nåde og dels at ekstra omkostninger i tid og penge opstår.

For at reducere risikoen for, at man som sponsor er afhængig af et CRO, man ikke længere ønsker at samarbejde med, bør sponsor indgå kontrakterne direkte med de involverede interesser. Arbejdsbyrden ved at få kontrakterne på plads kan stadig lægges over til CRO'et, men CRO'et bør alene underskrive som repræsentant (agent) for sponsor og ikke i dets egen ret.

RETSMIDLER

Hvis et klinisk forsøg sponsoreret af et biotekfirma er fuldt outsourcet til et CRO, omfatter ydelserne oftest generering af valide data, som skal bruges til registreringsformål.

Skulle det ske, at data – af årsager som direkte kan tilskrives CRO'et – ikke opfylder disse kvalitetskrav, vil det alligevel ofte være vanskeligt at gøre et krav gældende overfor CRO'et. I praksis vil det være svært for sponsor at dokumentere et konkret tab udover udgiften til CRO'et, som måske oven i købet er blevet betalt forud i rater og derfor ikke kan tilbageholdes. Tilbageholdelse af efterfølgende betalinger er heller ikke altid en farbar vej, da CRO'et sandsynligvis så vil indstille arbejdet med det samme. Alt efter markedsforholdene bør sponsor derfor søge en konservativ betalingsplan og evt. en konventionalbod forhandlet på plads, som fastsættes i forhold til hvad det vil koste sponsor at gentage forsøget fra scratch, men uden at det konkrete tab skal dokumenteres forlods. En konventionalbod er godt nok ingen garanti for, at CRO'et kan betale, men det er en anden overvejelse.

Selvom man ikke kommer udenom forsinkelse, så vil sponsor i det mindste ved mindre og tidlige forsøg have mulighed for at prøve igen uden at skulle tilbage til sine investorer.

BESKYT EJERSKAB

Behørig beskyttelse af intellektuelle ejendomsrettigheder, herunder til dokumenter og data skal have topprioritet. Ejerskab til f.eks. forskningsdata og teknologi udviklet i løbet af forsøget, fortrolighed og ansvar skal være klart beskrevet i alle kontrakter. Dette er ikke mindst afgørende, hvis sponsor har ladet samarbejdet starte op på foreløbige LoI-lignende dokumenter, idet der ellers kan opstå spørgsmål om rettigheder opstået før kontrakten var på plads. Og sådanne rettigheder har det med at opstå, netop når kontrakter ikke er på plads.

INSOLVENS

Finanskrisen har medført at CRO'er fra dag til dag pludselig har indstillet deres aktiviteter, som følge af insolvens. I kontrakten er en sådan situation ofte defineret som misligholdelse, der giver sponsor ret til at afslutte samarbejdet. I mange lande er sådanne klausuler imidlertid ugyldige, idet konkursboets bestyrer, kurator, tillægges ret til at overdrage kontrakten til et andet CRO eller på anden måde kommercialisere kontrakten til fordel for det insolvente CRO's kreditorer. Hvis sponsor ikke kan leve med, at det er en kurator, der bestemmer hvilket CRO, der skal overtage kontrakten, bør sponsor sikre sig, at det omhyggeligt er beskrevet i kontrakten, hvorfor netop det valgte CRO er udvalgt og vanskeligt at erstatte. Derudover skal sponsor, for at mindske udstrækningen af de forsinkelser, som en insolvens altid vil medføre, sikre, at der ikke er tvivl om sponsors ejendomsret til forsøgs-data og -dokumentation, herunder særligt forsøgets Trial Master File (TMF). Hvis en præcisering i kontrakten giver mulighed for at undgå tidsrøvende diskussioner med en kurator, der måske ikke kender til kliniske forsøg, ikke aner hvad en TMF er, og heller ikke har nogen idé om, hvilke forsøgsrelaterede rettigheder sponsor har i konkursboet, så er en investering i en sådan kontraktforberedelse hurtigt tjent hjem.

PLANLÆG SAMARBEJDSOPHØRET

Til trods for at der har været investeret i en grundig CRO-udvælgelse, og proaktiv planlægning af det fremtidige samarbejde, kan det alligevel ske, at tingene ikke lykkes.

Den økonomiske konsekvens af afslutning af samarbejdet, uden der er tale om misligholdelse, bør derfor også defineres og aftales på forhånd. Dog skal man holde sig for øje, at CRO'et som serviceleverandør, kun skal have mulighed for at stoppe samarbejdet i tilfælde af misligholdelse fra sponsors side, – og ikke af andre årsager. CRO'er der ikke vil acceptere dette, bør ekskluderes allerede under udvælgelsesprocessen.

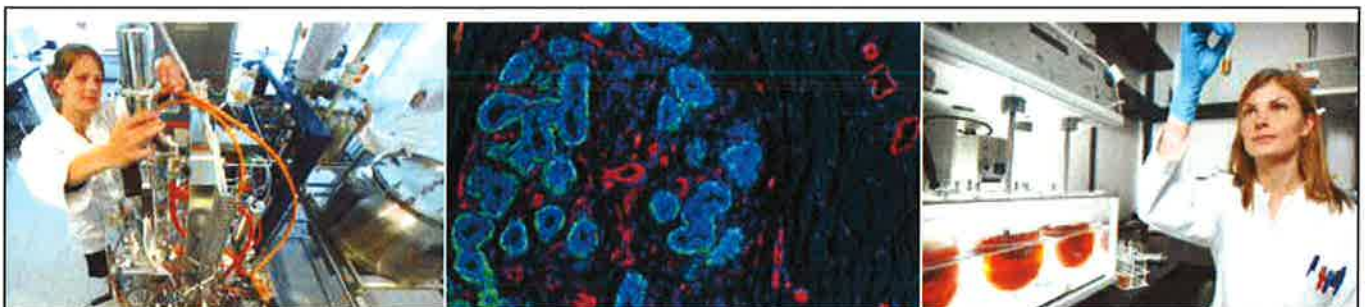
Selvom man bør forberede sig på, at et CRO skifte kan blive nødvendigt, bør det være den sidste udvej. Et skifte midt i vadestedet er en stor beslutning og oftest særdeles ressourcekrævende

både mandskabsmæssigt og økonomisk i forhold til de rådgivere, der ellers er inde over.

MINIMALISMENS FARER

I forbindelse med udarbejdelsen af kontrakten er en minimalistisk tilgang sjældent af det gode. Chancerne for succes forøges, når man som bioteksponsor er:

- Omfattende og detaljeret i sit RfP
- Grundig ved prækvalificering af CRO'er
- Parat til at allokere tid og ressourcer til kontrakts-forhandlinger
- Omhyggelig med definitionerne af kvalitetskrav, tidslinjer, budget, milestones, ansvar og konfliktløsning
- Fokuseret på beskyttelse af intellektuelle rettigheder
- Opmærksom på exit-scenarier og – muligheder.
- Forsøgets chefpilot!



SOLUTIONS FOR BIOTECH

Protein Production

Bacterial and mammalian production – from process development to purified product.

From Active Compound To Administration

Drug characterization, analysis, and formulation development.

Immune Models

In vitro models for prediction of immune-regulatory effects of compounds.

Biomarkers

Identification, validation and documentation of disease relevant biomarkers.

Molecular Histology Service

In situ detection of microRNA. Image analysis – quantitative ISH. Combined IHC and ISH service.

Stem Cell Technology

Adult – and pluripotent stem cell characterization. Stem cell models for regenerative medicine. Cell (stem) motility models.

Your Partner in Biotechnology

bioneer

Bioneer A/S

Kogle Allé 2

DK - 2970 Horsholm

t +45 45 16 04 44

f +45 45 16 04 55

e info@bioneer.dk

w www.bioneer.dk