

Slotsholmsgade 12
DK-1216 København K

Tel +45 7226 9370
Fax +45 7226 9380
cvk@sum.dk
www.cvk.sum.dk

NOTAT om forskel mellem hovedprotokol og tillægsprotokol

Komitéerne modtager ofte tillægsprotokoller, hvor der kan opstå tvivl om, hvorvidt der bør indsendes en ny protokol.

Dette problem blev rejst på CVKs møde d. 7. november 2008, hvor det blev aftalt, at CVKs sekretariat skulle udarbejde et notat om problemstillingen med henblik på en drøftelse i CVK.

Regler i lov og vejledning

En forsøgsprotokol er defineret i komitélovens § 7, stk. 1, nr. 5):

Forsøgsprotokol: et dokument, som beskriver målsætning, udformning, metodologi, tilrettelæggelse, statistiske overvejelser, videnskabetiske overvejelser, økonomiske forhold, publikationsmæssige forhold og information af deltagere i forbindelse med et biomedicinsk forskningsprojekt og omfatter forsøgsprotokollen, efterfølgende versioner af protokollen, protokolændringer, lægmandsprotokol, skriftlige informationer til deltagere samt materiale til hvervning af deltagere.

Der skal altså være tale om en konkret beskrevet projektbeskrivelse.

I komitélovens § 23 findes regler om ændringer i et godkendt biomedicinsk forskningsprojekt.

Efter bestemmelsen kan der alene under gennemførelsen af et godkendt projekt iværksættes "væsentlige ændringer" i forsøgsprotokollen, når det er godkendt af en komité. Dette må betyde, at en tillægsprotokol kan godkendes indenfor den periode, som en komités godkendelse gælder for.

Det fremgår af bemærkningerne til bestemmelsen, at ændringer betragtes som væsentlige, når de kan få indvirkning på forsøgspersonernes sikkerhed eller kan medføre ændringer af fortolkningen af den videnskabelige dokumentation, som afviklingen af forsøget bygger på, eller hvis de er betydningsfulde ud fra et hvilket som helst andet synspunkt.

13. marts 2009

Sags nr.: 0900162

Sagsbeh.: SUMSPJ/CVK

I afsnit 6.0 i Anmeldelsesvejledningen fremgår, at væsentlige ændringer bl.a. omfatter:

- Ændringer af betydning for forsøgspersonernes sikkerhed
- Ændringer i fortolkning af den videnskabelige dokumentation, som projektet bygger på
- Gennemførelsen eller ledelsen af projektet

Konkret kan det dreje sig om ændringer i:

- Inklusions- og eksklusionskriterierne
- Forsøgsdesign
- Antal forsøgspersoner
- Forsøgsprocedurer
- Forsøgslægemidler
- Dosisændringer
- Behandlingsvarighed
- Effektparametre
- Ændringer om de forsøgsansvarlige eller forsøgsstedet
- Indholdsmæssige ændringer i det skriftlige informationsmateriale til forsøgspersonerne

Situationer, der bør overvejes nærmere

Der skal altid foretages et konkret skøn, hvorvidt tillægsprotokollen kan anses for at have identitet og sammenhæng med hovedprotokollen.

Det bemærkes, at der kan være et økonomisk incitament for forsker til at indsende tillægsprotokoller, idet gebyret for tillægsprotokoller er mindre end for originale protokoller, ligesom tidsforbruget typisk vil være mindre. Dette kan også være bevæggrund for ønsket om de såkaldte ”paraplyprotokoller”, som forsker efterfølgende ønsker at ”udbygge” med tillægsprotokoller. Denne problemstilling er kun relevant for forskere, der betaler gebyr, og ikke for f.eks. forskere ansat på offentlige sygehuse og selv styrer/har initieret projektet.

Nedenfor er oplistet nogle situationer, hvor det kan være relevant at overveje, om forsker bør anmelde en ny hovedprotokol eller lave en sammenskrivning.

1. Identitet mellem hovedprotokol og tillægsprotokol

En tillægsprotokol skal have identitet med hovedprojektet. Der kan opstilles en række kriterier til brug for vurderingen af, om tillægsprotokollen opfylder identitetskravet:

- Formål – tillægsprotokollen må ikke ændre væsentligt på formålet med forsøget – så vil der normalt være tale om et nyt projekt. Hvis man f.eks. ønsker at anvende biologisk materiale, der tidligere indsamlet i et projekt, skal det ikke anmeldes som tillægsprotokol til det ”gamle” projekt, hvis det nye projekt har et helt andet formål.
- Fastholdelse af den basale struktur i forsøgets metode.

- Komitéloven opererer med 1 forsøgsansvarlig på et projekt. Hvis der er tale om flere forsøgsansvarlige, der arbejder med selvstændige delforsøg under én fælles protokol, bør der anmeldes nye, selvstændige forsøg i stedet for tillægsprotokoller.
- Overensstemmelse mellem studiepopulationer. Inklusion af nye studiepopulationer taler for anmeldelse af ny protokol.

Er der tale om ændringer, der efter en konkret vurdering går ud over de væsentlige ændringer, der efter § 23 kan godkendes i et eksisterende projekt, skal der indsendes en ny hovedprotokol.

Der kan være tale om mere eller mindre vidtgående ændringer af et eller flere af de i vejledningen nævnte forhold, f.eks. formål, forsøgsdesign og lign.

Mere administrative, ubetydelige ændringer, taler mere for at godkende en tillægsprotokol, jf. § 23.

2. Mange tillægsprotokoller

Hvis der til et projekt er indsendt mange tillægsprotokoller, bør forsker anmodes om at foretage sammenskrivning. Det kan være en god ide at bede forsker om at foretage løbende sammenskrivning, så tillægsprotokollerne løbende indarbejdes i hovedprotokollen. På den måde kan overblikket over sagen bevares.

Det må bero på en konkret vurdering, hvornår der er behov for en sammenskrivning.

3. Særligt om meget brede hovedprotokoller (såkaldte "paraplyprotokoller")

Udgangspunktet er – som nævnt ovenfor – at der skal være tale om en konkret projektbeskrivelse. Loven opererer ikke med begrebet "paraplyprotokoller", som typisk vil være en løsere ramme for senere tillægsprotokoller/delprojekter.

Ind imellem ses disse meget "brede" hovedprotokoller/rammeprotokoller, der bredt beskriver forsøgets rammer, og som samtidig indeholder flere forskellige delprojekter, f.eks. 1) first in man 2) stoffet direkte til patienter 3) stoffet givet som enkelt dose og 4) stoffet givet i flere doser.

Der kan også være tale om, at hovedprotokollen (rammen) er godkendt, og der så efterfølgende anmeldes en eller flere tillægsprotokoller med delforsøg under den godkendte ramme.

Vær opmærksom på, at enhver selvstændig forskningsundersøgelse normalt skal godkendes som et selvstændigt projekt. Det bør vurderes i hvert enkelt hovedprojekt, om "rammen" er for bred (fisketur) og skal specificeres, ligesom det bør vurderes, om der er sammenhæng med delprojekterne og den ydre ramme. Som nævnt ovenfor (1), skal en tillægsprotokol have identitet med hovedprotokollen, hvilket må vurderes konkret i hvert enkelt tilfælde.

Løsningen kan være at bede virksomheden dele projektet op, sådan at hvert delprojekt har sin egen forsøgsprotokol (og anmeldes særskilt).

I visse tilfælde kan rammeprotokoller evt. e. o. accepteres:

- Ved afprøvning af forskellige produkter, der er meget ensartede, f.eks. plastre, stomiposer eller lignende.
- Der skal være tale om samme forsøgsansvarlig og samme forsøgspersonkreds.
- Forudsætningen er, at der kan beskrives samme formål, metode, rekruttering mv. Der skal være en specifik afgrænsning af rammerne for forsøget, og delforsøgene skal falde inden for rammen.
- Det kan være praktisk, at der ifm. anmeldelse af sådan tillægsprotokol under hovedprotokollen fremsendes en miniprotokol tilpasset delforsøget.

Det er aftalt med Lægemiddelstyrelsen, at Lægemiddelstyrelsen og de regionale komiteer tager kontakt med hinanden, hvis man har overvejelser om, at en protokol er for bred (aftale indgået på møde den 2. oktober 2008 i Koordineringsudvalget mellem Lægemiddelstyrelsen og de videnskabetiske komiteer).

4. Tidsfaktoren – nye regler mv.

Som § 23 er formuleret, må man gå ud fra, at ændringer, der gennemføres efter udløbet af projektets godkendte forsøgsperiode, ikke er omfattet af § 23, og at der derfor som udgangspunkt skal foretages en ny anmeldelse af projektet, f.eks. hvis forsøgsperioden er udløbet for 3 mdr. siden, men ikke søgt forlænget inden udløb, eller projektet ikke er påbegyndt.

Er der tale om mindre fristoverskridelser, vil der i praksis kunne anlægges en mere pragmatisk fortolkning, således at projektet efter en konkret vurdering kan forlænges ved en tillægsprotokol, f.eks. i de situationer, hvor forsker uden videre ville have fået forlængelsen, hvis der var søgt i rette tid.

Tiden er i øvrigt en relevant faktor ved bedømmelse af alle tillægsprotokoller (og i særdeleshed for projekter, der strækker sig over mange år, eller hvor man ønsker at forlænge forsøgsperioden, f.eks. pga. rekrutteringsproblemer).

Hvis det konkret vurderes, at det er korrekt at ændre et projekt via en tillægsprotokol, bør komitésystemet derfor være opmærksom på følgende forhold, der har betydning for hele projektets gennemførelse:

- Der kan være kommet nye regler for vurdering af medicinsk udstyr, lægemidler, nye behandlingsformer mv.

- Der kan være kommet nye regler/administrative procedurer, f.eks. samtykkeindhentelse vedr. forsøg, der inkluderer børn, honorering, mv.
- Hvis projektet er godkendt før komitélovens gennemførelse (eller før ændringen af komitéloven), og projektet i så fald ikke lever op til de krav, der i dag gælder for biomedicinske forskningsprojekter.

Komitésystemet kan derfor ikke blot godkende en tillægsprotokol, der ønsker at forlænge forsøgsperioden, men bør altid foretage en konkret vurdering af, om projektet i sin helhed lever op til gældende krav. Det kan således være nødvendigt at stille krav til ændringer i tillægsprotokollen eller kræve anmeldelse af et nyt projekt.