

Dato: 19. december 2016

Sagsnr. 1608526

Dok.nr. 259875

MLN.DKETIK

Holbergsgade 6  
1057 København K

T: +45 72 26 93 70

M: kontakt@nvk.dk

W: www.nvk.dk

## Vejledning om akutte forsøg

### 1. Indledning

### 2. Generelle krav ved akutte forsøg

- a. Forskning med indhentning af et efterfølgende samtykke
- b. Hvad forstås ved en akut situation?
- c. Begrebet "uden handleevne" i akutte forsøg
- d. Der skal være tale om en homogenpatientgruppe uden handleevne
- e. Særligt om kontrolgrupper

### 3. Særkrav i forsøg med og uden lægemidler

- a. Forsøg, hvor der ikke indgår lægemidler samt forsøg med medicinsk udstyr.
- b. Kliniske lægemiddelforsøg.  
Særligt ift. kliniske lægemiddelforsøg - samtykke fra forsøgsværgen.

---

### 1. Indledning

Vejledningen henvender sig til forskere, der skal anmelde sundhedsvidenskabelige akutte forskningsprojekter og beskriver komitélovens<sup>1</sup> overordnede betingelser for at gennemføre akut forskning. Der henvises til komitésystemets "Forskervejledning (om indholdsmæssige krav) – særkrav ved akutte forsøg".

Retningslinjerne henvender sig også til de regionale videnskabsetiske komiteer, da de beskriver praksis ved behandlingen af konkrete forskningsprojekter og vil blive opdateret i takt udviklingen på området.

### 2. Generelle krav ved akutte forsøg

#### a. Forsøg med indhentning af et efterfølgende samtykke

---

<sup>1</sup> Lov nr. 593 af 14. juni 2011 om videnskabsetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter.

Som altovervejende hovedregel skal der indhentes et almindeligt informeret samtykke eller stedfortrædende samtykke i henhold til komitélovens §§ 3-5 **forud** for en forsøgspersons inklusion i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt.

I akutte behandlingssituationer er der dog mulighed for at gennemføre forskning, uden indhentelse af et forudgående almindeligt eller stedfortrædende samtykke fra forsøgsdeltageren. Dette gælder, hvis

- 1) forskningsprojektet efter sin karakter kun kan gennemføres i akutte situationer, hvor forsøgspersonen pludseligt har mistet sin handleevne, fx pga. en blodprop, hjerneblødning, bevidstløshed, hjertestop, svære kvæstelser eller traumer o. lign.,
- 2) man ikke kan afvente indhentning af samtykke (informeret eller stedfortrædende samtykke) uden, at formålet med forskningen bliver forspildt. Interventionen (igangsættelse af behandling/metode) er m.a.o. uopsættelig,
- 3) den videnskabetiske komité har vurderet, at ovenstående betingelser er til stede *og*
- 4) forsker snarest muligt efterfølgende indhenter et almindeligt informeret samtykke eller stedfortrædende samtykke efter §§ 3-5 i komitéloven

I lægemiddelforsøg skal der dog tillige indhentes samtykke fra en forsøgsværge **forud** for forsøgets iværksættelse, se nedenfor om lægemiddelforsøg.

Der gælder herudover nogle kvalitative betingelser om fordele for forsøgspersonen eller for patientgruppen i akutte forsøg, se nedenfor under pkt. 3. Reglerne om akut forskning fremgår af komitélovens<sup>2</sup> § 11 og § 12.

#### **b. Hvad forstås ved en akut situation?**

Det er en forudsætning, at interventionen i et akut forsøg har uopsættelig karakter. En akut situation indebærer, at forskningsinterventionen ikke kan udskydes ind til det kan nås at indhente et samtykke. NVK har i en konkret sag<sup>3</sup> vurderet, at idet forskningsinterventionen skulle iværksættes inden for 12-24 timer, kunne projektet ikke karakteriseres som akut. Igangsættelsen af behandling eller metoden skal således ske inden for kort tid efter sygdommen/traumets opståen, før at der er tale om en akut situation.

Vanskeligheder mht. til at få fat i værge, pårørende og forsøgsværge berettiger ikke til at anmelde forsøget som et akut forsøg.

Den akutte situation omhandler patienter, som pludseligt har mistet deres handleevne, typisk på grund af bevidstløshed, for eksempel forårsaget af hjertestop, hjerneblødning, blodprop, blodforgiftning, pludselig hjerneskade eller

---

<sup>2</sup> Lov nr. 593 af 14. juni 2011 om videnskabetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter.

<sup>3</sup> NVK's Sags nr.: 1210528

andre svære kvæstelser opstået spontant eller som følge af pludselige traumer som trafikulykker, fald eller lignende.

### **c. Begrebet "uden handleevne" i akutte forsøg**

En person er uden handleevne, hvis vedkommende er ude af stand til at tage vare på egne anliggender. I komitélovens sammenhæng anses en forsøgsperson for at være uden handleevne, hvis denne fysisk eller mentalt er i en tilstand, hvor han/hun er ude af stand til at tage stilling til at indgå i forsøget.

Dette bør ikke forveksles med de situationer, hvor personen er alvorligt syg og pga. fysiske eller psykiske vanskeligheder har svært ved at koncentrere sig om projektet i forbindelse med sin sygdom, men dog er habil. Det kan i disse situationer være uetisk at anmode en person om forsøgsdeltagelse, men der er ikke tale om, at vedkommende er uden handleevne på en måde, der kan begrunde et akut forsøg.

Sådanne sager kan være vanskelige at vurdere. Det er derfor afgørende for komiteens godkendelse af projektet, at inklusionskriteriet er tilstrækkeligt præcist formuleret, således at der ikke er tvivl om, at projektet omhandler personer, som uomtvisteligt er i en akut behandlingssituation, og at de har mistet deres handleevne. Sandsynligheden for, at der vil være habile personer, som opfylder inklusionskriterierne, skal begrænses mest muligt, hvis forsøget skal opfylde kriterierne for at kunne godkendes, som et akut forsøg.

### **d. Der skal være tale om en patientgruppe, der er uden handleevne**

Generelt må forskning kun gennemføres med forsøgspersoner, der har mistet handleevnen, hvis forsøget ikke kan udføres på habile personer med samme nytte<sup>4</sup>. Dette gælder også for akutte forsøg, der efter sin karakter kun kan gennemføres, hvor forsøgspersonen ikke er i stand til at give informeret samtykke. Hvis den nye viden kan opnås ved i stedet at inddrage habile personer i forsøget, skal forsøget gennemføres som et almindeligt forsøg med informeret samtykke og ikke ved anvendelse af de særlige akutbestemmelser.

Inklusionskriterierne i et akut forsøg skal lægge op til, at der *kun* inkluderes forsøgspersoner uden handleevne. Se dog nedenfor om kontrolgrupper. Inklusionskriterierne formulering er afgørende. Hvis kriterierne lægger op til, at der både indgår habile og forsøgspersoner uden handleevne, kan der opstå tvivl om, hvorvidt forsøget i stedet vil kunne udføres på habile som et almindeligt forsøg. Hvis forsøget kan udføres med samme effekt på habile personer, skal forsøget gennemføres som et almindeligt forsøg med habile personer.

Hvis en konkret forsøgsperson, som opfylder inklusionskriterierne i et godkendt akut forsøg, alligevel er i stand til selv at afgive samtykke, kan personen ikke inkluderes i det akutte forsøg.

---

<sup>4</sup> Tillægsprotokollen til Europarådets konvention af 4. april 1997 om menneskerettigheder og biomedicin artikel 19, pkt. 2 i.

I en konkret sag<sup>5</sup> fandt NVK, at populationerne i projektets del 1 var heterogene og overordnet i en mental tilstand, hvor de kunne betragtes som værende uden handleevne, da de enten var bevidstløse, sederede eller bevidsthedspåvirkede i betydelig grad. En del af deltagerne var delirøse med nedsat bevidsthedsintensitet og klarhed. Der kunne dog fremkomme enkelte patienter i delprojekt 2, som var habile og dermed i stand til at afgive informeret samtykke. Der blev indsat et vilkår i afgørelsen om, at sådanne patienter ikke kunne inkluderes i projektet.

#### **e. Særligt om kontrolgrupper**

NVK er i en konkret sag<sup>6</sup> blevet forelagt spørgsmålet om, hvorvidt der kunne oprettes en kontrolgruppe med habile personer i forsøget. Forsøget bestod af en interventionsgruppe, hvor der skulle foretages akut kirurgisk indgreb på patienter med akut aorta dissektion (rift i legempulsåren) ved ankomsten til hospitalet. Patienterne var i hæmodynamisk shock eller bevidstløse og intuberede ved ankomst til hospitalet. Denne del af forsøget opfyldte kravene til et akut forsøg. NVK godkendte tillige, at der indgik en kontrolgruppe med habile personer, der skulle afgive informeret samtykke efter komitélovens § 3, fordi disse patienter havde *en anden grundsygdom* og behandlingsbehov (ikke den samme læsion i hovedpulsåren/aorta, eller anden placering af læsion i hovedpulsåren) end interventionsgruppen. Der var således tale om en reel kontrolgruppe, hvor data alene udgjorde nødvendige grunddata for sammenligning med data fra interventionsgruppen.

### **3. Særkrav i forsøg med og uden lægemidler**

#### **a. Forsøg, hvor der ikke indgår lægemidler, samt kliniske afprøvninger af medicinsk udstyr**

I forsøg, der ikke er lægemiddelforsøg, samt i forsøg med kliniske afprøvninger af medicinsk udstyr, skal der ifølge komitélovens § 11 være en forventning om, at forsøget på længere sigt enten vil kunne

- forbedre den konkrete forsøgspersons helbred  
*eller*
- forbedre tilstanden for andre patienter med samme sygdom.

I modsat fald vil forsøget ikke kunne gennemføres akut.

Herudover skal den forsøgsansvarlige snarest muligt efterfølgende forsøge at indhente samtykket fra forsøgspersonen selv eller stedfortræder (normalt pårørende og forsøgsværger), jf. komitélovens § 11, stk. 2 og §§ 3-5.

Gennemførelse af forsøg skal generelt ske under hensyntagen til at forsøgspersonens rettigheder, sikkerhed og velbefindende, og disse hensyn vejer tungere end hensynet til videnskabelige og sundhedsmæssige interesser, jf. komitélovens § 1. En noget højere risiko kan accepteres, hvis sygdommens karakter og alvorlighed gør, at fordelene ved et forsøg er større, fx vil der kunne

---

<sup>5</sup> DNVK's Sags nr.: 1300778

<sup>6</sup> DNVKs Sags nr.: 1301881

accepteres en højere risiko i forsøg med behandling af kritisk syge patienter, hvor der ikke er andre udveje. Det følger af princippet om proportionalitet.

Det fremgår imidlertid af § 11 i komitéloven, at risikoen i akutte forsøg, der ikke omhandler lægemidler, skal indebære *minimal belastning og risiko for forsøgspersonen*. Der er derfor fastsat en absolut grænse for, hvor høj risikoen må være.

#### **b. Kliniske lægemiddelforsøg**

Ifølge komitélovens bemærkninger<sup>7</sup> et det for lægemiddelforsøg et krav, at forsøget på længere sigt vil kunne

- forbedre den konkrete forsøgspersons helbred

Der er derfor ikke tilstrækkeligt, at forsøget kan forbedre tilstanden for andre patienter med samme sygdom, som for ovenfor nævnt er tilfældet i forsøg, der ikke er lægemiddelforsøg.

Gennemførelse af akutte forsøg forudsætter i alle typer af forsøg, at forsøget vedrører den kliniske tilstand, som forsøgspersonen befinder sig i.

Herudover skal den forsøgsansvarlige snarest muligt efterfølgende forsøge at indhente samtykket fra forsøgspersonen selv eller stedfortræder (normalt pårørende og forsøgsværger), jf. komitélovens § 12, stk. 2 og §§ 3-5.

#### **Særligt ift. kliniske lægemiddelforsøg - Forudgående samtykke fra forsøgsværgeren**

Som nævnt ovenfor indhentes et almindeligt informeret samtykke eller stedfortrædende samtykke *efterfølgende* i akutte forsøg. GCP-direktivet giver dog ikke mulighed for at gennemføre akutte forsøg med efterfølgende samtykke, hvorfor det er nødvendigt at indhente et særligt samtykke fra forsøgsværgeren *forud* for at forsøgspersonens inkluderes i projektet, jf. komitélovens § 12<sup>8</sup>.

Forsøgsværgeren er en læge, der skal varetage forsøgspersonens interesser, og som er uafhængig af den forsøgsansvarliges interesser og af interesser i forsøgsprojektet i øvrigt. Forsøgsværgeren skal være en udeforstående læge, der ikke er i et over-/underordningsforhold til den forsøgsansvarlige.

Forsøgsværgeren skal ud fra sit kendskab til det faglige område for forsøget og på baggrund af informationsmaterialet til det konkrete forsøg samt forsøgspersonens tilstand have grundlag for at give samtykke til forsøget. Forsøgsværgeren skal således vurdere, om det er forsvarligt, at forsøgspersonen i den givne tilstand deltager i det konkrete forsøg.

---

<sup>7</sup> De specielle bemærkninger til komitélovens § 11

<sup>8</sup> Ved ikrafttræden af forordning nr. 536/2014 om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 201/20/EF vil det blive muligt at gennemføre akutte lægemiddelforsøg uden forudgående samtykke, jf. forordningens artikel35.

Der skal foretages en vurdering af hver enkelt patient. Samtykket kan ikke gives generelt på forhånd, fx til personer med bestemte traumer m.v. Dog behøver det skriftlige samtykke ikke at blive underskrevet ved overværelse af den forsøgsansvarlige, men kan bekræftes – fx telefonisk - mundtligt forud for iværksættelsen af forsøget. Det bemærkes, at et telefonisk mundtligt samtykke altid skal efterfølges af et skriftligt forudgående samtykke fra forsøgsværgen.

Det skal beskrives i protokollen, hvordan forsøgsværgen udpeges. Udpegningen vil afhænge af forsøgets art og udstrækning. En forsøgsværge kan f.eks. være en vagthavende læge på en sygehusafdeling med kendskab inden for det relevante faglige område.

Det forudsættes, at forsøgsværgen har adgang til forsøgsprotokollen og/eller den skriftlige deltagerinformation. Forsøgsmaterialet kan fx ligge tilgængeligt på den sygehusafdeling, hvor forsøgsværgen er ansat.

Vær opmærksom på, at der i akutte lægemiddelforsøg er tale om to forskellige samtykkesituationer, hvor der skal indhentes skriftligt samtykke fra en forsøgsværge – det forudgående samtykke til det akutte forsøg (§ 12) og det efterfølgende stedfortrædende samtykke (§ 4, stk. 3). Begge situationer skal beskrives i protokollen, og det er ikke nødvendigvis den samme forsøgsværge, der skal afgive samtykket i de to situationer.

Om risikoen i akutte lægemiddelforsøg med personer uden handleevne henviser lovbemærkningerne til lovens § 19, stk. 1. Det gælder således, at

- forsøget er afgørende for at efterprøve data i forsøg med habile eller ved andre forsøgsmetoder og
- forsøget angår patientens kliniske tilstand

GCP-direktivet anfører også, at personer uden handleevne normalt kun bør inddrages, når det antages, at lægemidlet vil give en sådan direkte gevinst for forsøgspersonerne, at den opvejer risiciene. Det fremgår også af direktivet, at såvel risikogrænsen som belastningsgraden skal fastsættes specifikt og til stadighed kontrolleres.