

Q&A: Anmeldelse af komplekse forsøg

Et komplekst klinisk forsøg defineres i [CTFG's recommendation paper](#) som: Et klinisk forsøg anses for at have et komplekst forsøgsdesign, hvis det består af særskilte dele, som hver især kunne udgøre et individuelt klinisk forsøg, og/eller hvis det er karakteriseret ved omfattende prospektive tilpasninger, såsom planlagte tilføjelser af nye forsøgslægemidler eller nye patientpopulationer.

Populært sagt kan man tale om et forsøg, der består af flere forsøg.

I komplekse forsøg kan masterprotokollen beskrives som den overordnede ramme eller "paraply" for et komplekst klinisk forsøg. Den fastlægger de fælles elementer, som gælder for hele forsøget, mens de enkelte forsøgsarme beskrives i tilhørende subprotokoller.

Indhold

Q1: Bør et komplekst forsøg anmeldes under et eller flere EU CT numre?.....	1
Q2: Hvordan anmelder jeg rent praktisk et komplekst forsøg (platformsforsøg) i CTIS?	2
Q3: Hvordan anmeldes ændringer til masterprotokollen i et forsøg anmeldt under flere EU CT	3
Q4: Hvilke forventninger er der til den årlige sikkerhedsrapport i et forsøg anmeldt som et komplekst forsøg?.....	3
Q5: Hvilke forventninger er der til indberetning af notifikationer i CTIS i et forsøg anmeldt som et komplekst forsøg?	4
Referencer	4

Q1: Bør et komplekst forsøg anmeldes under et eller flere EU CT numre?

Alle kliniske lægemiddelforsøg skal efterleve [Forordningen for kliniske forsøg](#), som blandt andet beskriver hvordan kliniske lægemiddelforsøg skal anmeldes til myndighederne i systemet Clinical Trial System (CTIS). Ved anmeldelsen tildeles forsøget et EU CT-nummer, som følger forsøget også ved efterfølgende ændringsanmodninger.

CTFG's recommendation paper beskriver, at anmeldelsen af et komplekst forsøg kan ske både under et eller flere EU CT numre. I Lægemiddelstyrelsen anbefaler vi imidlertid, at komplekse forsøg anmeldes under forskellige EU CT-numre i CTIS. Ved første anmeldelse skal masterprotokollen samt en subprotokol anmeldes. Ved efterfølgende anmeldelser skal både masterprotokol og ny subprotokol anmeldes, men det vil kun være den nye subprotokol, der foretages vurdering af.

Grunden til at det anbefales at ansøge under flere EU CT-numre er, at CTIS ikke er designet til at kunne håndtere komplekse forsøg, hvilket kan betyde at:

- Kvaliteten af de registrerede data i CTIS kompromitteres fx som følge af:
 - Ikke alle felter kan udfyldes korrekt, fx i tilfælde af at ikke alle subprotokoller har samme in- og eksklusionskriterier.
 - Notifikationerne, som skal give overblik over forsøgets status (fx Start of Recruitment), kan kun anvendes én gang og giver derfor ikke et retvisende billede af status for de enkelte subprotokoller.
- Potentielt mange subprotokoller anmeldt under et EU CT-nummer gør det desuden vanskeligt at holde overblik over forsøgets status og godkendelser.
- Der kan kun anmeldes en ændringsanmodning/AM ad gangen, hvilket betyder at der i godkendelsesperioden, som kan være op til 69 dage, ikke kan anmeldes andre ændringer til andre subprotokoller eller masterprotokollen.
- Alle subprotokoller vil være nødt til at pauseres, hvis der opstår en situation under forsøget, hvor en subprotokol skal pauseres

Den overordnede forsøgshypotese, kompleksiteten og antallet af subprotokoller er afgørende for, om et forsøg kan godkendes under ét EU CT nummer. Det betyder samtidig, at der ikke kan inkluderes lige så mange subprotokoller under ét EU CT nummer, som hvis sub-protokollerne ansøges under separate EU CT numre. Opdelingen af forsøget i flere EU CT numre har ikke betydning for forsøgets regulatoriske status, som værende ét samlet forsøg. Ved hjælp af krydsreferencer i følgebrevet og i CTIS¹, mellem master og sub-protokollernes, kobles EU CT numrene.

Det er Lægemiddelstyrelsens ønske, at der i fremtiden sikres bedre understøttelse af komplekse kliniske forsøg i CTIS, der tillader bedre registrering og monitorering under ét EU CT nummer.

Q2: Hvordan anmelder jeg rent praktisk et komplekst forsøg (platformsforsøg) i CTIS?

CTIS er ikke designet sådan, at der er en særlig måde at registrere komplekse forsøg i CTIS på. Både masterprotokollen og subprotokollen skal uploades i protokolsektionen og det er vigtigt med en entydig navngivning. Følgebrevet skal ud over de almindelige krav til et følgebrev indeholde følgende, når der er tale om et komplekst forsøg:

- Beskrivelse af det valgte komplekse design, herunder relationen mellem masterprotokol, subprotokoller og behandlingsarme. Det skal så vidt muligt beskrives hvilke subprotokoller/adaptioner det komplekse forsøg kommer til at omfatte.
- Retfærdiggørelse af hvorfor det komplekse design er mere relevant eller hensigtsmæssigt end et konventionelt design.

Ved hver indsendelse af en ansøgning i CTIS (uanset om det er ved et EU-CT-nummer eller flere) skal sponsoren indsende en oversigt over statusopdateringen for det komplekse kliniske forsøg fordelt på subprotokoller samt status for interventionsarme i hvert enkelt medlemsland (MSC) (åben, lukket, afsluttet). Dette dokument skal uploades i afsnittet med protokoloplysninger – underafsnittet

¹ A cross-reference to the mother clinical trial should be made via the function "Associated clinical trials"

"studiedesign" – og kan opdateres efter behov i forbindelse med den næste indsendelse i CTIS. Hvis en del af det kliniske forsøg udføres uden for EU/EØS, skal der også foreligge en beskrivelse af forholdene i disse lande i oversigten over forsøgsstatus. Til gengæld skal man ikke anmelde eller uploade protokoller for subprotokoller, som vedrører forsøg der udføres uden for EU/EØS, medicinsk udstyr eller anden intervention, der ikke vedrører lægemidler.

Q3: Hvordan anmeldes ændringer til masterprotokollen i et forsøg anmeldt under flere EU CT numre?

Hvis der er behov for væsentlige ændringer af masterprotokollen, skal disse kun indsendes via en SM-procedure til den EU CT-ansøgning, hvor masterprotokollen oprindeligt blev godkendt (dvs. under det første EU CT-nummer, som masterprotokollen blev ansøgt under). Alle EU CT-numre for de tilhørende subprotokoller skal angives i følgebrevet til SM-ansøgningen. Når SM-ansøgningen med den opdaterede masterprotokol er godkendt, kan den nye version af masterprotokollen indsendes sammen med den næste SM-ansøgning for hver relevant subprotokol, udelukkende til orientering.

Den opdaterede masterprotokol skal således ikke vurderes som en selvstændig væsentlig ændring for hver enkelt subprotokol, men alene som orientering i forbindelse med den næste relevante SM-ansøgning.

Q4: Hvilke forventninger er der til den årlige sikkerhedsrapport i et forsøg anmeldt som et komplekst forsøg?

Der er samme forventninger til den årlige sikkerhedsrapport (ASR) i et komplekst forsøg som ved almindelige forsøg. Dog skal ASR'en også indeholde en overordnet sikkerhedsvurdering for hele det komplekse forsøg, altså en samlet vurdering af alle subprotokoller i sin helhed, samt beskrivelse af lukkede subprotokoller.

I tilfælde af et komplekst klinisk forsøg med flere forsøgslægemidler (IMP'er) kan sponsoren vælge at indsende én samlet ASR for hele det komplekse forsøg (Clinical Trial-centric) i stedet for flere ASR'er for de forskellige aktive substanser (Substance Group-centric). Dette skal dog være beskrevet i masterprotokollen og i ASR'en ved indsendelse.

Ved 'Clinical Trial-centric' ASR skal denne dække hele det kliniske forsøg, altså alle subprotokoller indsendt under masterprotokollen, uanset om det er anmeldt på et eller flere EU-CT numre. Ved at vælge 'Clinical Trial-centric' ASR vil det være den rapporterende myndighed (RMS) på det/de pågældende forsøg, der også skal vurdere ASR'en. I komplekse forsøg ansøgt under flere EU-CT numre, er det således særlig vigtigt, at følgebrevet til ASR angiver alle EU-CT numre. (For mere information om den praktiske indsendelse af ASR i det nye CTIS Safety Modul se Sponsor Guidance: New Safety Module on the Annual Safety Report).

For mononationale forsøg anbefaler vi at bruge GCP-enhedernes vejledning og skabelon for ASR. For multinationale forsøg (sites både i Danmark og i udlandet) anvendes ASR skabelon fra Heads of Medicines Agency (HMA, CTICG).



Q5: Hvilke forventninger er der til indberetning af notifikationer i CTIS i et forsøg anmeldt som et komplekst forsøg?

Ved behov for at advisere Lægemiddelstyrelsen om sikkerhedsmæssige forhold som utilsigtede hændelser (Unexpected events), hastende sikkerhedsforanstaltninger (Urgent safety measures) og alvorlige afvigelser (Serious breaches), skal fanen *Notifications* anvendes. Midlertidig standsning (Temporary Halt) og afslutning af forsøg før tid (Early Termination (pEOT), som følge af sikkerhedsmæssige årsager, skal ligeledes også registreres i fanen *Notifications*. Der gælder således de samme almindelige krav til indberetning af relevante notifikationer i CTIS ved komplekse forsøg. Sponsor skal dog være opmærksom på, at det er nødvendigt at vurdere, hvordan de sikkerhedsmæssige forhold påvirker det samlede komplekse forsøg og dets enkelte subprotokoller.

Da CTIS ikke er designet til at håndtere komplekse forsøg, kan der være særlige praktiske forhold ved registreringen af notifikationen i CTIS, som kan give udfordringer, afhængigt af om forsøget er anmeldt under ét eller flere EU-CT-numre.

Som før nævnt vil notifikationerne i CTIS ved forsøg anmeldt under ét EU-CT nummer ikke altid give et retvisende billede af status for de enkelte subprotokoller. På grund af CTIS' opsætning vil nogle notifikationer automatisk gælde for alle subprotokoller i CTIS, f.eks. Temporary Halt,

For komplekse forsøg anmeldt under flere EU-CT-numre, er det muligt at indberette relevante notifikationer per subprotokol, hvilket vil give et mere reelt overblik over forsøget og dets status. Sponsor skal dog være opmærksom på, at sikkerhedsmæssige indberetninger, der berører flere subprotokoller, også skal indberettes på alle berørte EU-CT-numre.

Referencer

[Complex clinical trials \(CCTs\) – Questions and answers - Version 1, May 2023](#)

[Question and Answers document on CCT and CTIS - Version 2.1, May 2026](#)

[Recommendation Paper on the Initiation and Conduct of Complex Clinical Trials | pdf - Version 1, February 2019](#)

[Sponsor Guidance: New Safety Module on the Annual Safety Report – 24 September 2026](#)