

Amendment/ Protocol amendment (การแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย)

หัวข้อ

- นิยาม
- กฎเกณฑ์
- การแยกแยะว่าเป็นการแก้ไขเพิ่มเติมมากหรือน้อย
- เอกสารประกอบการเรียบเรียง

นิยาม

โครงการวิจัย (protocol) หมายถึง เอกสารซึ่งระบุวัตถุประสงค์ การวางรูปแบบการวิจัยระเบียบวิธีวิจัย การคำนวณทางสถิติและการบริหารการวิจัย โดยโครงการวิจัยมีกระบวนการเป็นมาและเหตุผลของการวิจัยแต่อาจจัดไว้ในเอกสาร อื่น ๆ ที่โครงการวิจัยอ้างอิง

ส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย (protocol amendment) หมายถึง การเปลี่ยนแปลงและการอธิบายรายละเอียดเพิ่มเติมอย่างเป็นทางการของโครงการวิจัยโดยกระทำเป็นลายลักษณ์อักษร

การแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัยเพียงเล็กน้อย (minor change or non-substantial amendment) หมายถึง การแก้ไขเพิ่มเติมที่เป็นผลให้ความเสี่ยงผู้เข้าร่วมการวิจัยเพิ่มไม่เกิน minimal risk หรือไม่ทำให้การประเมินความเสี่ยงต่อผลประโยชน์เปลี่ยนแปลงไปอย่างสำคัญ หรือ ไม่มีผลกระทบต่อคุณค่าทางวิทยาศาสตร์ (scientific value) ของโครงการวิจัย

การแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัยเพียงเล็กน้อย (major change or substantial amendment) หมายถึง การแก้ไขเพิ่มเติมที่เป็นผลให้ความเสี่ยงผู้เข้าร่วมการวิจัยเพิ่มเกิน minimal risk หรือทำให้การประเมินความเสี่ยงต่อผลประโยชน์เปลี่ยนแปลงไปอย่างสำคัญ หรือ มีผลกระทบต่อคุณค่าทางวิทยาศาสตร์ (scientific value) ของโครงการวิจัย

- The Health Products (Clinical Trials) Regulations and the Medicines (Clinical Trials) Regulations define a substantial amendment as an amendment –
- (a) Which changes a sponsor or principal investigator of the trial; or
 - (b) Which is likely to affect to a significant degree –
 - (i) The safety, or physical or mental integrity, of any subject of the trial;
 - (ii) The scientific value of the trial;
 - (iii) The conduct or management of the trial; or
 - (iv) The quality or safety of any investigational product used in the trial.

From: Guidance on Determining Whether an Amendment to A Clinical Trial is a Substantial Amendment. 02 MAY 2 2017 Health Sciences Authority, Singapore. Accessed 7 July 2019

กฎเกณฑ์

1. นักวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

การแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัยที่ได้รับความเห็นชอบไปก่อนหน้านี้แล้ว ต้องยื่นขอความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย และจะดำเนินการตามส่วนแก้ไขเพิ่มเติมก็ต่อเมื่อได้รับหนังสือแจ้งให้ความเห็นชอบ เว้นแต่เป็นการกระทำโดยจำเป็นเร่งด่วนเพื่อช่วยผู้เข้าร่วมการวิจัยจากอันตราย หรือเป็นการแก้ไขเพิ่มเติมเพียงการบริหารจัดการ การเคลื่อนย้ายวัสดุ เอกสาร หรือข้อมูล เช่น การเปลี่ยนผู้กำกับดูแลการวิจัย เปลี่ยนหมายเลขโทรศัพท์

The investigator should not implement any deviation from, or changes of the protocol without agreement by the sponsor and prior review and documented approval/favourable opinion from the IRB/IEC of an amendment, except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects, or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change in monitor(s), change of telephone number(s))...ICH GCP 4.5.2

2. คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

(ก) เมื่อออกหนังสือรับรองโครงการวิจัย ต้องระบุเงื่อนไขให้นักวิจัยปฏิบัติว่า หากมีการแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย ต้องยื่นขอความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย และจะดำเนินการได้ก็ต่อเมื่อได้รับหนังสือแจ้งให้ความเห็นชอบ เว้นแต่เป็นการกระทำโดยจำเป็นเร่งด่วนเพื่อช่วยผู้เข้าร่วมการวิจัยจากอันตราย หรือเป็นการแก้ไขเพิ่มเติมเพียงการบริหารจัดการ การเคลื่อนย้ายวัสดุ เอกสาร หรือข้อมูล เช่น การเปลี่ยนผู้กำกับดูแลการวิจัย เปลี่ยนหมายเลขโทรศัพท์

The IRB/IEC should establish, document in writing, and follow its procedures, which should include:

Specifying that no deviations from, or changes of, the protocol should be initiated without prior written IRB/IEC approval/favourable opinion of an appropriate amendment, except when necessary to eliminate immediate hazards to the subjects or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change of monitor(s), telephone number(s)) ...ICH GCP 3.3.7

(ข) จัดให้มีวิธีการพิจารณาแบบเร่งด่วนสำหรับการแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัยเพียงเล็กน้อย

The IRB/IEC should establish, document in writing, and follow its procedures, which should include:

Providing, according to the applicable regulatory requirements, expedited review and approval/favourable opinion of minor change(s) in ongoing trials that have the approval/favourable opinion of the IRB/IEC... ICH GCP 3.3.5

การแยกแยะว่าเป็นการแก้ไขเพิ่มเติมมากหรือน้อย

ตัวอย่าง

แก้ไขเพิ่มมาก (major change)	แก้ไขเพิ่มเติมเพียงเล็กน้อย (minor change)
<p>เอกสาร</p> <ul style="list-style-type: none"> เอกสารการวิจัยใหม่ ที่จะแจกหรือส่งให้ผู้เข้าร่วมการวิจัย โดยมีเนื้อหาแตกต่างไปจากที่เคยเห็นชอบโดยคณะกรรมการฯ เปลี่ยนแปลงในเอกสารการวิจัยใดๆ ที่จะแจกหรือส่งให้ผู้เข้าร่วมการวิจัย เปลี่ยนเงื่อนไขการประกันการชดเชยจากการบาดเจ็บ เพิ่มข้อความที่อ่อนไหวในแบบสอบถาม แบบสัมภาษณ์ หรือเพิ่มเติมฉบับใหม่ 	<p>เอกสาร</p> <ul style="list-style-type: none"> เอกสารใหม่ที่จะแจกให้ผู้เข้าร่วมการวิจัย แต่มีเนื้อหาคล้ายคลึงกับเอกสารที่เคยให้ความเห็นชอบไปแล้ว การแก้ไขรูปแบบการเขียนที่ยังคงความหมายเดิม แก้ไขเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยเพียงเล็กน้อย เช่น แก้คำผิด แก้ไขประโยคให้เข้าใจง่ายขึ้น เอกสารประกันการบาดเจ็บที่ต่ออายุโดยไม่เปลี่ยนวงเงินประกันจากเดิม แก้ไขเพิ่มเติมเพียงเล็กน้อยในเอกสารวิจัย เช่น แบบสำรวจ แบบสอบถาม หรือแผ่นพับ โดยไม่เป็นข้อความที่อ่อนไหว แก้ไขสำนวน ภาษา ในเอกสารโครงการวิจัยโดยไม่เปลี่ยนความหมายไปจากเดิม แปลเอกสารจากเอกสารที่ได้รับความเห็นชอบไปแล้ว เอกสารชี้แจงที่เพิ่มขึ้นตามวิธีการที่ได้เห็นชอบไปแล้ว
<p>ทีมวิจัย</p> <ul style="list-style-type: none"> เปลี่ยนหัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ประสานงานหลัก 	<p>ทีมวิจัย</p> <ul style="list-style-type: none"> เปลี่ยนบุคลากรในทีมวิจัยที่เป็นผู้ช่วยวิจัย เปลี่ยนผู้บริหารโครงการ
<p>วิธีการวิจัย</p> <ul style="list-style-type: none"> เพิ่มหัตถการใด ๆ ที่ก่อความเสี่ยงเกิน minimal risk ตามประกาศคณะ เลิกทำหัตถการที่ระบุไว้ในโครงการวิจัย เพิ่มเติมวิธีการปฏิบัติของผู้เข้าร่วมการวิจัยที่มากขึ้นจากเดิม 	<p>วิธีการวิจัย</p> <ul style="list-style-type: none"> เพิ่มปริมาณเลือดที่จะเก็บเพียงเล็กน้อย เนื่องจากปริมาณเดิมไม่พอต่อการวิเคราะห์ ลดจำนวนครั้งหรือปริมาณตัวอย่างชีวภาพที่เก็บตรวจใดที่ไม่กระทบต่อ risk/benefit ratio

<ul style="list-style-type: none"> • เปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับยา/ยาทดลอง <ul style="list-style-type: none"> - เปลี่ยนวิธีการให้ยา เช่น จากยากินเป็นยาฉีด - เปลี่ยนขนาดยา - เปลี่ยนระยะเวลาที่ให้ยา - เปลี่ยนยาเปรียบเทียบ - เปลี่ยนแปลงรายการยาที่ห้ามใช้ร่วม 	
<p>โครงการวิจัย</p> <ul style="list-style-type: none"> • เปลี่ยนวัตถุประสงค์การวิจัย • เปลี่ยน endpoint จนเกิดผลกระทบต่อความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมการวิจัย • เพิ่มกลุ่มประชากรเป้าหมาย • เพิ่มกลุ่มทดลอง หรือกลุ่มยาหลอก หรือยกเลิกกลุ่ม • เปลี่ยนเกณฑ์คัดเข้า/ออก ที่มีผลต่อ risk/benefit ratio • เปลี่ยนวิธีการเสาะหาอาสาสมัครจนทำให้กระทบต่อความลับที่อาจถูกเปิดเผย หรือเกิดการคุกคาม การเกรงใจ • เปลี่ยนผู้สนับสนุนการวิจัย • วิจัยเสริมจากวิจัยหลัก เช่น <ul style="list-style-type: none"> - pharmacokinetics or pharmacogenetics sub-study. - การเพิ่มการตรวจทางพันธุกรรม วิธีตรวจใหม่ทางพันธุกรรม - จัดเก็บตัวอย่างเนื้อเยื่อในคลังเพื่อการทดสอบทางพันธุกรรม • เปลี่ยนแปลงจำนวนรับบุคคลเข้าร่วมการวิจัย <ul style="list-style-type: none"> - เพิ่มอย่างน้อย 5 คน จากแผนเดิมที่ รับ 20 คน - เพิ่มมากกว่าร้อยละ 20 จากแผนเดิมที่รับมากกว่า 20 คน - ลดจำนวนรับจนอาจส่งผลต่อการตอบโจทยวิจัย 	<p>โครงการวิจัย</p> <ul style="list-style-type: none"> • เปลี่ยนชื่อหรือรหัสโครงการวิจัย • การแก้ไขเพียงเล็กน้อยในกระบวนการเชื้อเชิญบุคคลให้เข้าร่วมการวิจัย • การเปลี่ยนแปลงค่าตอบแทนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่ไม่มากจนส่งผลกระทบต่อ risk/benefit ratio • การเพิ่มสถาบันที่ทำการวิจัยใน multicenter study • การเพิ่ม/ลด จำนวนรับที่ site โดยที่จำนวนรวมทุก site ไม่เปลี่ยนแปลง (สำหรับ multicenter study) • การเปลี่ยนวิธีการจัดส่งตัวอย่างชีวภาพ และการจัดเก็บ • การเปลี่ยนที่อยู่ติดต่อได้ของผู้วิจัย หรือ medical director • เปลี่ยนผู้ลงนามในโครงการวิจัย (signatory) • ขยายเวลารับสมัคร พร้อมกับเปลี่ยนระยะเวลาการดำเนินการวิจัย • ขยายเวลาศึกษาวิจัยด้วยยั้งวิเคราะห์ข้อมูลหรือกิจกรรม อื่น ๆ ไม่แล้วเสร็จโดยที่หยุดการรับอาสาสมัครเข้าโครงการแล้ว
<p>การติดตามดูแลการวิจัย (monitoring)</p> <ul style="list-style-type: none"> • เพิ่ม หรือถอน IDMC 	<p>การกำกับดูแลการวิจัย</p> <ul style="list-style-type: none"> • เปลี่ยน IDMC

<ul style="list-style-type: none">เพิ่มหรือตัดการตรวจทางคลินิก การตรวจทางชีวภาพ และการนัดหมายลดความถี่การติดตามดูแล	
เอกสารคู่มือผู้วิจัย <ul style="list-style-type: none">เปลี่ยนแปลงข้อมูลทางคลินิกซึ่งส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมการวิจัยและ/หรือ โครงการวิจัยและ/หรือ การประเมินความคาดหมายของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สงสัย (expectedness of a suspected serious adverse effect) ซึ่ง IB เป็นแหล่งอ้างอิง	เอกสารคู่มือผู้วิจัย <ul style="list-style-type: none">เปลี่ยนแปลงข้อมูลความปลอดภัยในเอกสารโดยมีการแจ้งให้คณะกรรมการทราบหลายเรื่องก่อนหน้า โดยไม่มีผลทำให้เปลี่ยนแปลงข้อมูลแผนเอกสารประกอบการขอความยินยอม

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products For Human Use In France - Notice To Sponsors Of Clinical Trials On Medicinal Products - Practical Documents. Examples of Substantial and Non-Substantial Amendments to be Notified to AFSSAPS.
(https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/docs/pc_rev3_2009-11/list_sa_fr_eng_en.pdf) Accessed 7 July 2019
2. Amendments for projects conducted in the NHS/HSC
(<https://www.myresearchproject.org.uk/help/hlpamendmentsresearch.aspx>) เข้าถึง 6 ก.ค.2562
3. Examples of substantial and non-substantial amendments. Last updated on 24 May 2018
[<https://www.hra.nhs.uk/approvals-amendments/amending-approval/examples-of-substantial-and-non-substantial-amendments/>] เข้าถึง 6 ก.ค.2562
4. US FDA. IND Application Reporting: Protocol Amendments. [<https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/ind-application-reporting-protocol-amendments>] เข้าถึง 6 ก.ค.2562
5. FERCAP SOP Template 013

(Version 1.0 July, 2019)