

Helsetilsynet  
Pb 8128 Dep  
0032 OSLO

Vår ref.: 2014/16

Deres ref.:2012/1151 3 SUL

Dato: 15.08.2014

## **Hvordan vurdere prosjekter som kan forvolde alvorlig skade?**

Vi viser til brev fra Helsetilsynet datert 15.1.14. Helsetilsynet anmoder NEM om en generell redegjørelse for hvordan REK vurderer forskningsprosjekter der deltakerne selv ikke har noen direkte egen nytte av deltakelsen, hvor det er lav risiko for komplikasjoner, men potensielle alvorlige helsemessige konsekvenser dersom komplikasjoner inntreffer. Videre ønsker Helsetilsynet en redegjørelse om hvilke vurderinger som gjøres for å ta stilling til om pasienter bør kunne samtykke til deltakelse i slike prosjekter.

I brev datert 27.1.14 ba NEM sekretariatslederforum i REK om en redegjørelse for REKs praksis. NEM mottok svarbrev datert 27.2.14. Brevet gir en gjennomgang av REKs vurderinger og hvilke hensyn som legges til grunn for godkjenning av forskningsprosjekter og besvarer Helsetilsynets spørsmål.

Komiteen besluttet at Arvid Heiberg var inhabil i saken og han deltok dermed ikke i saksbehandlingen.

NEM behandlet saken i komitemøtet 11.3.14 og sendte sin uttalelse til Helsetilsynet 21.3.14.

NEM mottok brev fra REK Sør-Øst datert 13.5.14, hvor de påpeker at saken trenger presisering ettersom kravet om ikke å eksponere deltaker for mer enn minimal risiko (uten egen nytte) er begrenset til personer uten samtykkekompetanse. Det påpekes i brevet at NEMs utlegning av prinsippet om akseptabel risiko derfor er mangelfull og at samme mangelfulle utlegning er gjort i brevet fra sekretariatslederforum i REK til NEM.

Komiteen diskuterte saken i møtet 17.6.14 og ser at brevet til Helsetilsynet mangler distinksjon av hva som er akseptabel risiko for samtykkekompetente deltakere og de uten samtykkekompetanse. NEM besluttet derfor å revidere tidligere utsendte brev. Følgende tekst er revidert versjon av tidligere sendt brev.

## **NEMs vurdering**

### *Samtykke*

Hovedregelen for forskningsdeltakelse er et informert, frivillig, uttrykkelig og dokumenterbart samtykke, jfr. helseforskningsloven (hfl) § 13. Potensielle deltakere i forskning skal imidlertid bare tilbys å samtykke til deltakelse i prosjekter som er vurdert som «forsvarlige», og forskningsdeltakeres ev. villighet til å akseptere risikofylt forskning skal ikke avgjøre denne vurderingen.

Det er altså forskernes, forskningsinstitusjonens og REK's ansvar å sørge for at deltakerne i medisinsk forskning kun utsettes for en risiko som er forsvarlig. Som REK selv kommenterer i sitt tilsvarende til Helsetilsynet, så innebærer et forsvarlig forskningsprosjekt at det er gjort en proporsjonalitetsvurdering hvor risiko vurderes opp i mot nytte, og hvor man har kommet til at forholdet mellom de to er rimelig. Deltakerinformasjonen må være relevant og sannferdig om hvem som vil ha nytte av prosjektet samt hvilken risiko og belastning deltakelsen innebærer. For prosjekter med kjent risiko for alvorlig skade representerer informasjon til deltakerne en spesiell utfordring, og det vil som hovedregel være nødvendig med både god skriftlig og muntlig informasjon, i en ramme som gir den potensielle forskningsdeltaker tid og anledning til å fatte et frivillig og informert valg.

### *Proporsjonalitetsvurdering*

Proporsjonalitetsvurderingen (risiko-nytte vurdering) er ikke noe enkelt regnestykke fordi nytte kan handle om ulike ting: nytte for pasient/deltaker på den ene siden og nytte for fremtidige pasienter og samfunnsnyttene på den andre siden.

For å kunne foreta en forsvarlighetsvurdering trenger REK informasjon om antatt sannsynlighet for skade og andel av skadene som antas å kunne være alvorlige, i tillegg til informasjon om antatt nytte for deltakerne, hvor stor nytten er og for hvor mange av deltakerne. Slike estimater er ofte belemret med stor grad av usikkerhet, og det må derfor også redegjøres for hvor sikre estimatene antas å være.

REK og NEM har bred kompetanse på medisinsk og helsefaglig forskning, like fullt er det ofte forskeren selv som har spisskompetansen på det aktuelle feltet. Forsker må i søknad begrunne metodevalg og beskrive studiens risiko og forventede nytte og komiteene vil vektlegge den informasjon forsker gir og ha tillit til at den er korrekt.

Forskernes nærhet til eget felt vil ved siden av innsikt og kunnskap også kunne medføre overdreven tro på nytte og redusert anerkjennelse/opplevelse av risiko og belastning på deltakerne. I helseforskningsloven er derfor prosjektledelse og ansvar delt mellom en prosjektleder og en forskningsansvarlig, jf hfl § 6. Forskningsansvarlig institusjon har lokalkunnskap og innsikt i prosjektene samtidig som de har mer distanse til forskningen enn prosjektleder. Forskningsansvarlig er derfor en sentral part i vurderingen av prosjekters forsvarlighet, både i forhold til design og relevans, men også i forhold til den faktiske gjennomføringen av prosjektet ved de aktuelle lokaliteter. REK og NEM legger til grunn at forskningsansvarlig har vurdert alle prosjektsøknader til å være forsvarlige og gjennomførbare ved aktuelle institusjon og av aktuelle prosjektgruppe.

Ved prosjekter med risiko for alvorlige hendelser vil det likevel være rimelig å be om sakkyndig uttalelse. Spesielt med henblikk på å vurdere de fremlagte risikoer og nytte-estimer.

### Om risiko i prosjekter med informert samtykke

Medisinsk forskning krever regulering nettopp fordi deltakeren som blir bedt om å ta risikoen, ikke nødvendigvis vil ha nytten. Det betyr også at det vil kunne herske uenighet om enkelte forskningsprosjekter er forsvarlige eller ikke. Risiko defineres ofte som et produkt av sannsynlighet og alvorlighetsgrad, altså slik: risiko = sannsynlighet • konsekvens. NEM heller mot at konsekvens bør veie mer enn sannsynlighet. Dette er viktig både med tanke på forsvarlighetsvurderingen, og ikke minst med tanke på hvordan man informerer potensielle deltakere (om det er «minimal risiko» eller mer). Alvorlige skader som påregnelig vil kunne ramme noen få av deltakerne må tillegges betydelig vekt og denne risikoen må kommuniseres åpent.

Risiko-nytte vurderinger kan deles inn i tre kategorier:

Kategori 1 - individuell nytte og risiko står i et rimelig forhold. I slike tilfeller sier vi at forskningen er forsvarlig.

Kategori 2 - individuell nytte og samfunnsnytte til sammen (men ikke individuell nytte alene), står i et rimelig forhold til risiko. Slik forskning kan være forsvarlig, men vil typisk nok kunne være kontroversiell.

Kategori 3- risiko overgår individuell nytte og samfunnsnytte til sammen og står ikke i et rimelig forhold. Forskningen er ikke forsvarlig.

Dersom deltakerne i et forskningsprosjekt er samtykkekompetente, kan risiko utover «minimal» eller «ubetydelig» risiko aksepteres. I utgangspunktet tenker man seg da en proporsjonalitetsvurdering hvor risikoen deltakerne utsetter seg for, står i forhold til utsiktene til direkte nytte for deltakerne. Det er derfor like viktig å beskrive sannsynligheten for direkte nytte i et konkret prosjekt, som risikoen i prosjektet. Forsvarlighetsvurderingen hviler nettopp på at man har så gode vurderinger som mulig av *både* risiko og nytte. Samtidig vil det være slik at den eventuelle direkte nytten i prosjektet trolig bare vil tilfalle noen og ikke alle. Og omvendt gjelder det at de eventuelle skadelige følgene av å delta i prosjektet, sannsynligvis rammer dem som ikke samtidig får en gevinst. Nettopp derfor er det svært viktig at både nytte og risiko kommuniseres klart og tydelig i slike prosjekter, slik at samtykket kan sies å være informert.

Forskning som ikke har utsikter til direkte nytte for den samtykkende deltaker, kan også være forsvarlig ut fra gjeldende forskningsetikk og lovverk. I tilleggsprotokollen til Oviedo konvensjonen fremgår det at slik forskning kan godtas hvis *“the research entails no more than acceptable risk and acceptable burden for the research participant”*, artikkel 6.2. Dette fremkommer mer «indirekte» i Helseforskningsloven og Helsinkideklarasjonen som isteden definerer spesielle krav til forskning på personer uten samtykkekompetanse. Indirekte må man da kunne slutte at i forhold til deltakere som kan samtykke, så kan høyere risiko enn minimal/ubetydelig være forsvarlig, til tross for manglende utsikter til nytte. De tre viktige forskningsetiske dokumentene gir liten veiledning på hvor mye utover minimal risiko som kan aksepteres.

Om det ikke finnes utsikter til direkte nytte for deltakerne, må det som sagt finnes en forventning til nytte for andre/fremtidige pasienter som totalt sett overstiger risikoen i prosjektet. Men siden deltakeren da tar en risiko uten utsikter til direkte nytte – ofte kalt «netto risiko», er spørsmålet hvor stor netto risiko vi kan akseptere for samtykkekompetente deltakere i forskning. På dette spørsmålet finnes det ikke noen absolutt enighet eller et enkelt svar. Uttrykk som «akseptabel» risiko eller på engelsk «reasonable» risiko vil være førende her satt opp i mot «uakseptabel» eller «excessive» risiko. Men hvilken risiko som er «akseptabel» eller «reasonable» er ikke så lett å sette på en formel.

En av grunnene til at det ikke er lett, er nettopp samtykket. Det er det informerte samtykket – altså prinsippet om frivillighet og autonomi - som kommer inn og rettferdiggjør at deltakere i forskning kan utsettes for mer enn minimal risiko, også i situasjoner hvor det ikke er utsikter til direkte nytte. Man kunne tenke seg at vi ikke tillot forskningsdeltakere å samtykke til betydelig mer enn minimal risiko, såfremt det ikke fantes utsikter for direkte nytte. Men som Wendler og Miller har påpekt, så tillater vi i deler av samfunnet vårt at individer tar stor risiko på vegne av samfunnsnyttene – eksempelvis brannmenn eller soldater (Wendler & Miller 2007<sup>1</sup>). Denne typen risikotakning for samfunnsnyttene, vil også være viktig i mange typer forskning. De forskningsetiske vurderingene vil typisk nok måtte ta utgangspunkt i sammenlikninger mellom ulike samfunnsområder og hva vi mener det er akseptabelt at vi spør samfunnsborgere om å utsette seg for, for det felles beste. Det finnes intet fasitsvar på hva som er «akseptabel» risiko. Det eneste fasitsvaret som finnes, er at i forskningsprosjekter som dette, er det avgjørende at nettorisikoen er forstått, med andre ord at vi står overfor godt funderte samtykker. Dette bringer oss til et vesentlig forskningsetisk poeng: Det informerte samtykkets ulike funksjon i medisinsk forskning.

### **Styrken i samtykket**

Samtykkets funksjon i forskningsprosjekter med minimal risiko er ulik samtykkets funksjon i prosjekter med større risiko. I den siste typen forskningsprosjekter er etikken i prosjektet avhengig av at forskningsdeltakeren er godt informert om risikoer og eventuelle fordeler. Vi har tidligere påpekt muligheten for at forekomst av og alvorlighetsgrad av ulemper kan bli underkommunisert, på den annen side har det også forekommet at forskere har vært for forsiktige når det gjelder omtale av potensiell nytte for deltakerne. Det er derfor også viktig med gode nytteestimer.

Ved prosjekter uten potensiell nytte for deltakerne må de gis god forståelse av hva han eller hun faktisk risikerer og at hun tar en risiko på egne vegne for fremtidige pasienter og eller fellesskapets beste. Vi må forhindre at deltakere, uansett informasjon, innbiller seg at deltakelse vil gi helsegevinst («den terapeutiske misforståelsen»), og at deltakeren ikke tror «prosjektet er ufarlig for meg siden REK har godkjent det». Dette innebærer at det i forskningsprosjekter med en definert risiko og uten utsikter for direkte nytte, kreves mye av samtykket, noe som igjen har (eller bør ha) betydning for *hvem* man spør, *hvordan* man spør dem, og hvordan man forsikrer seg om at man (kun) får informerte, kompetente og frivillige deltakere. Prosjekter av en slik

---

<sup>1</sup> Wendler D, Miller FG. Assessing research risks systematically: the net risks test. *J Med Ethics* 2007;33:481-486 doi:10.1136/jme.2005.014043

karakter, bør trolig utstyres med en slags «varseltrekant» for å sikre at deltakelsen hviler på sterke samtykker. Foruten forskerne, bør de forskningsetiske komiteene være spesielt oppmerksom på slike prosjekter, og vurdere kvaliteten på informasjonen og samtykkeprosessen som en sentral del av forsvarlighetsvurderingen av prosjektet.

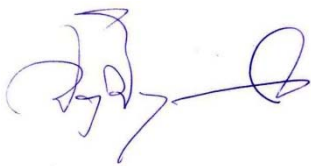
### **Om risiko i prosjekter uten informert samtykke**

Et etablert forskningsetisk prinsipp er at forskning på personer som ikke har samtykkekompetanse og som ikke har egennytte av deltakelsen, bare kan rettfærdiggjøres dersom forskningen ikke påfører deltaker/pasient mye mer enn «minimal» eller «ubetydelig» risiko eller ulempe. Dette fremgår klart av Helseforskningsloven § 18, Oviedo konvensjonen og Helsinkideklarasjonen. Minimal risiko er risiko tilsvarende det enhver av oss møter i det daglige liv.

Hvis det kan sannsynliggjøres at personen vil ha egennytte av deltakelsen vil høyere risiko kunne aksepteres. I lovkommentar til helseforskningsloven § 18, om forskning på personer uten samtykkekompetanse, skriver Sigmund Simonsen: ” En viktig presisering som ikke følger direkte av verken loven eller forarbeidene, men som likevel er rimelig sikker, er at det er tilleggsrisikoen og/eller tilleggsulempen som må være ubetydelig, se NOU 2005: 1 utkast til § 4-3 første ledd. Dvs. risiko og ulemper man tar på andres (forskningen, samfunnet, andre/fremtidige pasienter o.l.) vegne. Risiko og/eller ulemper som personen løper på egne vegne, kan være større. Dersom personen kan ha berettigede forventninger om reelle og direkte terapeutiske fordeler av å delta, kan slike forventninger om såkalt direkte nytte oppveie risiko og ulemper som er større enn ubetydelige.”

For personer uten samtykkekompetanse aksepteres således ikke mer enn minimal netto risiko, altså tilleggsrisiko utover hva som kan rettfærdiggjøres av terapeutisk egennytte.

Hilsen



Dag Bruusgaard  
Professor dr.med.  
leder av NEM



Jacob C Hølen  
sekretariatsleder i NEM, PhD

Kopi:

REK

OUS v Erlend B. Smeland direktør forskning, innovasjon og utdanning

Professor/Overlege  
dr.med. Per Kristian Eide  
Nevrokirurgisk avdeling  
OUS