

Ragnhild Bergene Skråstad

Vår ref.: 2016/346

REK ref.:2016/1370

Dato: 29/12/16

## **Effekten av inflammasjon på farmakokinetikken til antipsykotika**

### **Prosjektleders prosjekttale**

"Målet med prosjektet er å skaffe mer kunnskap om hvordan inflammasjonsreaksjoner (betennelses-reaksjoner) påvirker farmakokinetikken, det vil si kroppens håndtering av, antipsykotiske legemidler. Det er godt kjent at inflammasjonsreaksjoner kan påvirke nivået av disse legemidlene i blodet. En tror at det skyldes både endringer i metabolismen til disse legemidlene gjennom påvirkning på enzymene som bryter dem ned (CYP450), og endringer i nivået av plasmaproteinet som transporterer dem rundt i blodet (alfa-1-surt glykoprotein, AAG). Hvilke mekanismer som er viktigst og om dette gjelder for alle antipsykotiske legemidler, og om mekanismen i så tilfelle er den samme for alle, vet en fortsatt ikke. Vi ønsker å analysere nivået av inflammasjonsmarkører (C-reaktivt protein, CRP) og AAG i serumprøver som rutinemessig er analysert på innhold av antipsykotiske legemidler ved vår avdeling, for å finne svar på dette. Data vil bli behandlet og lagret anonymisert."

### **Saksbehandling i REK**

Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK midt) i møtet 16.09.2016. Prosjektet søkte om fritak fra taushetsplikten, helseforskningsloven § 28 første ledd, og fritak fra informasjonsplikten, overfor pasientene, jf. personopplysningsloven §§ 20 og 23.

REK innvilget fritak fra taushetsplikten under forutsetning av at pasientene ble informert om at deres biologiske materiale kunne bli brukt til forskning, helseforskningsloven § 28 annet ledd.

### *Fra REKs første vurdering*

"Forskningsbruk av humant biologisk materiale innsamlet i helsetjenesten  
Det søkes her om fritak fra samtykkekravet for å kunne benytte serumprøver som rutinemessig sendes avdelingen for analysering av innhold av antipsykotiske legemidler. Søker argumenterer med at det er et stort antall deltakere, at prøvene blir anonymisert før analysering i forskningsprosjektet, og at prosjektet har stor samfunnsnytte.

Komiteen anerkjenner søkers argumenter. Med et deltakertall på flere tusen personer blir det vanskelig å innhente samtykke. Videre er komiteen enig i at det er et viktig prosjekt og at samfunnsnyttene er stor. Det er helseforskningsloven (hfl.) som regulerer forskning (uten

samtykke) på humant biologisk materiale innsamlet i helsetjenesten, jf. hfl. § 28. I lovteksten er det listet opp tre vilkår for at slik forskning kan foregå. Vilråene er 1) at REK mener forskningsprosjektet er av vesentlig interesse for samfunnet, 2) at hensynet til deltakernes velferd og integritet er ivaretatt, og 3) at pasienten på forhånd skal ha blitt informert om at humant biologisk materiale i visse tilfeller kan benyttes til forskning, og at pasienten må ha fått adgang til å reservere seg mot slik forskning.

Komiteen mener vilkår 1 og 2 er oppfylt. Vilkår 3 derimot er så langt komiteen kan forstå ikke oppfylt.

REK har stor sympati for at søker ønsker å gjennomføre prosjektet uten å informere deltakerne, men loven er helt klar på området og komiteen har ikke anledning til å fravike vilkår 3 nevnt over. I praksis betyr dette at samtlige deltakere må bli informert om at prøvene innsamlet i behandlingsøyemed også kan bli benyttet til forskning, og at man har anledning til å reservere seg mot slik bruk. Det er altså ikke snakk om å innhente et aktivt samtykke, men å informere deltakerne. Hvordan deltakerne skal informeres overlates til søker å finne en hensiktsmessig løsning på (se f.eks. note 126 i Norsk Lovkommentar til helseforskningsloven hvor det står "*Synlige informasjonsplakater, lett tilgjengelige/utdelte brosjyrer, vedlegg til innkallingsbrev o.l. vil trolig være tilstrekkelig.*"). Plan for hvordan vilkår 3 skal oppfylles skal sendes komiteen til godkjenning før prosjektet igangsettes."

#### *"Dispensasjon fra taushetsplikt*

---

"Komiteen gjør oppmerksom på at bruk av helseforskningslovens § 28 - å forske på humant biologisk materiale innsamlet i helsetjenesten uten å innhente samtykke fra deltakerne - i realiteten er en dispensasjon fra taushetsplikt og et fritak fra samtykkekravet. Å gi deltakerne informasjon om reservasjonsrett er altså ikke å anse som et samtykke i helseforskningslovens forstand.

Komiteen viser herved til helseforskningsloven § 28 og gir dispensasjon fra taushetsplikt, slik at opplysninger kan gis fra helsepersonell og registre uten hinder av taushetsplikt, til bruk i det beskrevne prosjektet. Komiteen godkjenner også at prosjektleder behandler personopplysninger uten samtykke fra den enkelte deltaker. Prosjektleder kan delegere nødvendig tilgang til de andre personene som er nevnt i søknadens liste over medarbeidere. Komiteens begrunnelse er gitt i avsnittet over."

Som ett av flere vilkår for dispensasjon fra taushetsplikt krevet REK at "*plan for hvordan deltakerne skal informeres om reservasjonsrett skal sendes komiteen til orientering. Prosjektet kan ikke igangsettes før det bekreftes at planen er i tråd med dette vedtak.*"

REK fattet deretter følgende vedtak:

«Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk Midt-Norge godkjenner prosjektet med de vilkår som er gitt.»

Søker klaget på vilkåret den 4.11.2016

[...]

*«Angi ønsket omgjøring av vedtaket og begrunn dette*

Vi viser til svar i fra REK Midt datert 5.10.16. Vi ønsker å klage på hvilken paragraf i Helseforskningsloven dette prosjektet er vurdert til å falle inn under.

I helseforskningslovens § 20 står det «Samtykke kreves ikke ved bruk av anonymisert humant biologisk materiale og anonyme opplysninger. For innhenting av materiale og opplysninger som senere skal anonymiseres, kreves det samtykke etter kapitlet her». Vi mener at det gjeldende prosjekt kan vurderes til å falle inn under denne paragrafen slik at kravet til samtykke/informasjon og passivt samtykke dermed faller bort om opplysninger og data anonymiseres før ekstra analyser og databearbeiding gjennomføres. Etter vår mening bør prøven da kunne sies å være anonymisert før den inngår i prosjektet.

Forutsatt at prosjektet vurderes til å ikke falle inn under § 20, men § 28, så ønsker vi også at REK-midt og eventuelle sentrale instanser skal vurdere hvor formålstjenlig det er at plikten om å opplyse om bruk av biologisk materiale og reservasjonsrett skal pålegges hvert enkelt prosjekt. Vårt laboratorium kan i teorien motta prøver i fra alle allmennlegekontor, alle sykehus og alle private behandlingsinstitusjoner i Norge.

Det å sørge for at enhver prøvetakingsenhet gir prøvegiver informasjon om at prøven kan bli brukt i forskning og om hvordan de kan reservere seg før prøven tas, og ikke minst å kontrollere at informasjonen faktisk har blitt gitt, vil i praksis være umulig. Mange andre sykehuslaboratorier som ønsker å forske på tilsendte prøver vil befinne seg i samme situasjon. Vi frykter at dette i praksis vil gjøre prosjekter der et laboratorium vil gjøre andre analyser enn de rekvirerte i prøver innsendt fra rekvirenter, og der studiens karakter krever store materialer, umulige å gjennomføre. At en ikke på en smidig måte kan forske på store utvalg av denne typen pasientprøver er et hinder for faglig og vitenskapelig utvikling, og til syvende og sist en ulempe for pasienter og prøvegivere. En mulig løsning på dette kan være at befolkningen gjennom en informasjonskampanje gjøres klar over at biologisk materiale innhentet i primær- såvel som i spesialisthelsetjenesten, etter godkjenning av REK, kan komme til å bli brukt i forskningsprosjekter og at en har mulighet til å reservere seg. Et annet alternativ er at det opprettes en annen standardisert elektronisk informasjonskanal som etter vår mening på sikt vil være mer pålitelig og dessuten gi mulighet for å kontrollere at informasjonen faktisk er mottatt.»

### **Klagesaksbehandling i REK**

REK tok saken til ny behandling og beskrev klagen slik:

«I klagen argumenterer prosjektleder for at det var feil av komiteen å betrakte det biologiske materialet som ikke anonymt, og således vurdere bruken av materialet i henhold til helseforskningsloven § 28. Prosjektleder mener prosjektet kan vurderes i henhold til hfl. § 20 som regulerer bruk av anonymt biologisk materiale. Ved å anonymisere de biologiske prøvene før man foretar forskningsanalysene og databearbeidingen, mener prosjektleder at materialet kan sies å være anonymt før det inngår i forskningsprosjektet.

### *REKs vurdering*

Helseforskningsloven § 20 sier at «Samtykke kreves ikke ved bruk av anonymisert humant biologisk materiale og anonyme opplysninger. For innhenting av materiale og opplysninger som senere skal anonymiseres, kreves det samtykke etter kapitlet her.» Komiteen forstår denne

lovteksten dithen at dersom personidentifiserbart biologisk materiale innsamlet i helsetjenesten skal benyttes i forskning kan helsepersonellet anonymisere materialet og gi det videre til forsker, men anonymiseringen krever et samtykke fra giveren av materialet.

Slik foreliggende forskningsprosjekt er planlagt, skal man innhente noen få opplysninger om giver (kjønn, alder og dose av aktuelle medikament) fra rekvisisjonsskjemaet som sendes med serumprøvene. Komiteen forstår fremgangsmåten dithen at materialet er personidentifiserbart i utgangspunktet, men at forskerne anonymiserer materialet underveis. Denne oppfatningen bekreftes i klagen.

Komiteen mener at det ikke er fremkommet nye opplysninger i saken som endrer komiteens opprinnelige standpunkt. Hfl. § 20 kan ikke anvendes fordi materialet ikke er å anse som anonymt i utgangspunktet. Komiteen fastholder at hfl. § 28 er den korrekte lovhjemmel for å vurdere bruken av det biologiske materialet. Følgelig kreves det at giverne er informert og er gitt reservasjonsadgang før forskningen finner sted, jf. hfl. § 28 annet ledd.

#### *Merknad*

Prosjektleder har i sin klage skissert en fremgangsmåte for hvordan giverne kan informeres om forskningsprosjektet gitt at klagen ikke tas til følge. Komiteen mener den skisserte fremgangsmåten er tilstrekkelig til at vilkår i hfl. § 28 annet ledd kan sies å være oppfylt.

#### *Vedtak*

Klagen tas ikke til følge. REK midt videresender klagen til Den nasjonale foreningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) for endelig vurdering.»

#### **NEMs vurdering**

NEM tok saken til behandling på komitemøtet 6.12.16. NEM oppfatter det slik at det klages på to forhold. Det er fremsatt klage på REKs lovanvendelse og på kravet til informasjon ved bruk av humant biologisk materiale innsamlet i helse- og omsorgstjenesten til forskning. Til tross for at de to forholdene må ses i sammenheng, har NEM valgt å behandle dem adskilt.

#### *Om klage på feil lovanvendelse*

NEM viser til klagers anførsler gjengitt ovenfor. Helseforskningsloven § 20 om anonymisert humant biologisk materiale og helseopplysninger, lyder: «*Samtykke kreves ikke ved bruk av anonymisert humant biologisk materiale og anonyme opplysninger. For innhenting av materiale og opplysninger som senere skal anonymiseres, kreves det samtykke etter kapitlet her.*»

Det fremgår av paragrafen at fritaket fra samtykke omfatter biologisk materiale som allerede er anonymisert. Årsaken er at det ikke er mulig å innhente samtykke fra anonyme kilder. I dette tilfellet er komiteen opplyst om at materialet skal anonymiseres før utlevering, hvilket tilsier at det er praktisk mulig å identifisere personer som har avgitt biologisk materiale. Identifiserte kilder skal avgi samtykke før utlevering kan finne sted.

NEM deler REKs syn på at riktig lovhjemmel for vurdering av søknaden er helseforskningsloven § 28. Klager gis ikke medhold i at helseforskningsloven § 20 kommer til anvendelse i dette tilfellet.

*Kravet til informasjon etter helseforskningsloven § 28, andre ledd*

Helseforskningsloven § 28 første og annet ledd om adgang til bruk av biologisk materiale som er innsamlet i helse- og omsorgstjenesten til forskning, lyder:

*Den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk kan bestemme at humant biologisk materiale innsamlet i helse- og omsorgstjenesten som ledd i diagnostisering og behandling, kan eller skal brukes til forskningsformål uten innhenting av pasientens samtykke. Dette kan bare skje dersom slik forskning er av vesentlig interesse for samfunnet og hensynet til deltakernes velferd og integritet er ivaretatt. Den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk kan sette vilkår for bruken.*

*Pasienten skal på forhånd ha blitt informert om at humant biologisk materiale i visse tilfeller kan benyttes til forskning og må ha fått adgang til å reservere seg mot forskning på humant biologisk materiale.*

Informasjon om reservasjonsadgang er en forutsetning for at REK kan gi fritak fra samtykke etter 28 første ledd. Personvernemnda uttaler seg om dette i vedtak av 26. mai 2014; «*Etter nemndas syn er det kun individuell informasjon som effektivt og utvilsomt kan sikre at pasientene kjenner sin rett til reservasjon etter helseforskningsloven § 28. Reservasjonsretten har liten verdi dersom pasienten ikke kjenner til den.*»

Med individuell informasjon forstås «*at generelle informasjonstiltak som brosjyrer, plakater og informasjon på nettsider ikke oppfyller plikten alene. Dersom man i tillegg til dette gir informasjon ved prøvetaking eller sender informasjon til pasientens adresse (f.eks. ved innkallingsbrevet) er plikten oppfylt på en tilfredsstillende måte.*» Det innebærer at heller ikke informasjonskampanjer alene er tilstrekkelig for å oppfylle dette vilkåret.

Søker foreslår følgende fremgangsmåte for informasjon: «*En mulig løsning på dette kan være at befolkningen gjennom en informasjonskampanje gjøres klar over at biologisk materiale innhentet i primær- så vel som i spesialisthelsetjenesten, etter godkjenning av REK, kan komme til å bli brukt i forskningsprosjekter og at en har mulighet til å reservere seg. Et annet alternativ er at det opprettes en annen standardisert elektronisk informasjonskanal som etter vår mening på sikt vil være mer pålitelig og dessuten gi mulighet for å kontrollere at informasjonen faktisk er mottatt.*»

REK «*... mener den skisserte fremgangsmåten er tilstrekkelig til at vilkår i hfl. § 28 annet ledd kan sies å være oppfylt ...*», blant annet ved å referere til Simonsen som i sin Lovkommentar anfører at: «*[...] Det stilles neppe spesielt strenge krav til informasjon. Synlige informasjonsplakater, lett tilgjengelige/utdelte brosjyrer, vedlegg til innkallingsbrev o.l. vil trolig være tilstrekkelig.*»

NEM kan ikke se at REK har tatt hensyn til vedtak i Datatilsynet, stadfestet av Personvernemnda (PVN) i vedtak av 26. mai 2014, hvor følgende blir uttalt i vedtakets punkt 6, «*Denne saken gjelder helseforetakets plikt etter helseforskningsloven § 28 til på forhånd å informere alle pasienter om at humant biologisk materiale innsamlet som ledd i diagnostisering og behandling i visse tilfeller kan benyttes til forskning uten innhenting av pasientens samtykke. Pasientene er gitt en rett til å reservere seg mot at deres biologiske materiale brukes til forskning, og skal få*

*informasjon om reservasjonsretten. Forskningsansvarlige er pliktige til å sørge for at det ikke brukes biologisk materiale fra pasienter som har reservert seg.*

NEM understreker forutsetningen om at informasjon må være gitt før taushetsbelagt biologisk materiale kan utleveres etter godkjenning av REK. NEM er kjent med at noen institusjoner gir slik individuell informasjon i forbindelse med innleggelse. Det er søker som må frembringe dokumentasjon på at informasjonsplikten ved utleverende institusjon er oppfylt.

Manglende oppfyllelse av informasjonsplikten kan etter NEMs syn repareres ved at institusjonen informerer pasientkohorten som inngår i forskningsprosjektet før utlevering, med rimelig frist for den enkelte til å reservere seg.

### **Vedtak**

Klage på feil lovanvendelse avvises.

Klage på vilkår om enten innhenting av individuelt samtykke fra hver pasient eller, alternativt, kravet til å sende informasjon etter helseforskningsloven § 28 annet ledd, avslås.

Vilkår for godkjenning av prosjektet "Effekten av inflammasjon på farmakokinetikken til antipsykotika" om innsending av plan for slik informasjon, blir dermed stående.

Vedtakene er endelig, og kan ikke påklages, jf. forskningsetikkloven § 4.

Hilsen



Dag Bruusgaard  
Professor emeritus, dr.med.  
Komiteleder NEM



Jacob C Hølen  
Sekretariatsleder NEM, PhD

**Kopi**

REK