

Ragnhild A. Lothe  
Oslo universitetssykehus

Vår ref.:2017/309

REK ref.: 2010/1805

Dato: 19/12/17

## **Genetiske og epigenetiske feil ved utvikling av tykktarmskreft som grunnlag for ny diagnostikk og behandling**

Oslo universitetssykehus v/ prosjektleder Ragnhild A. Lothe søkte 15.02.2017 om tillatelse til endring i prosjektet «*Genetiske og epigenetiske feil ved utvikling av tykktarmskreft som grunnlag for ny diagnostikk og behandling*», som har pågått siden 2005.

Klagen gjelder REKs vilkår om at pårørende til pasienter som døde av tarmkreft i tidsrommet 01.07.2009 – 20.10.14 skal informeres med mulighet til å reservere seg mot at oppbevart biologisk materiale fra avdøde, innsamlet i helsetjenesten kan benyttes til forskning uten samtykke.

### **Prosjektet er beskrevet slik:**

*«Vi studerer molekylær heterogenitet (klonal utvikling) i primærsvulsten og i levermetastaser. Det tas prøver fra flere steder i primærtumor og fra flere spredningssvulster for å undersøke i hvilken grad de er genetisk like eller har ulikheter i arvematerialet. Kunnskap om dette er svært viktig for å forstå kreftutviklingen, spesielt hva som skjer ved tilbakefall og sykdomsprogresjon og utvikling av resistens mot pågående behandling. Vi studerer prognostiske og prediktive (effekt av behandling) biomarkører som kan brukes for å gi mer individ-tilpasset behandling. Vi skal studere genetiske forandringer i sirkulerende tumor-fragmenter ved å ta blodprøve før behandling og ved kontroller etter behandling. Slike markører kan brukes for å monitorere tilbakefall av sykdom som var antatt kurativt operert, dessuten monitorere effekten av behandling med cellegift og/eller antistoffer.»*

### **Prosjektendringen er beskrevet slik:**

*«Vi har oppdaget flere lovende biomarkører /gensignaturer både for diagnostikk og prognostikk ved de analysene som er gjort på ferskt vev. Disse trenger validering i store pasientserier. Mange av markørene som er utviklet ved analyse av DNA/RNA kan også undersøkes for protein-uttrykk i formalinfiksert vev. I studier på heterogenitet er det viktig å undersøke genetiske forandringer i flere områder av svulsten. I de diagnostiske biobanker ligger oftest rikelig med tumormateriale, og det er tilgjengelig vevsblokker fra flere områder i svulsten, hvilket gjør at dette materialet er ideelt for å studere heterogenitet. Vi planlegger å ta prøver fra tre forskjellige steder i primærsvulsten. Som nevnt har vi allerede samlet ferske prøver fra flere områder i tumor, men dette er på et begrenset antall*

*pasienter som kan tjene som testserie for å avdekke funn som senere må valideres i større pasientserier med bruk av formalinfiksert vev.*

*Hovedformålet er å sammenligne heterogenitet i primærtumor og levermetastaser og hvordan denne reflekteres i blodprøvene (liquid biopsies), samt hvordan dette endrer seg over tid. Dessuten leter vi etter biomarkører som på et tidlig tidspunkt kan avdekke tilbakefall av sykdom etter antatt kurativ operasjon, med tanke på å utvikle en enkel og robust metode for overvåkning (monitorering) av pasientene etter operasjon.*

*For pasienter som starter onkologisk behandling (cellegift / antistoffer) etter tilbakefall av sykdom ønsker vi dessuten å ta blodprøver under behandlingen og sammenligne utvikling av molekulære markører i blod med utvikling av kreftsykdommen basert på prøver som tas i klinisk rutine (røntgenbilder + CEA). Vi kan derved undersøke om terapirespons vurdert ut fra kliniske kriterier reflekteres i endringer av molekulære markører, evt om utviklingen av sykdommen gjenspeiler seg raskere og mer korrekt basert på molekulære markører.»*

.....  
*«Vi har tidligere (2005) fått dispensasjon fra samtykkekrav for å hente formalinfiksert vev i diagnostisk biobank for pasienter operert i perioden 1993-2005. Vi søker nå om å kunne hente formalinfiksert vev fra diagnostisk biobank for pasienter operert for primærtumor i tarmen i perioden 2003 til nå, og de som er operert for spredningssvulst i lever i perioden oktober 2013 til nå.»*

Etter at endringsmelding ble sendt, har søker klarlagt at alle pasienter som er operert etter 20.10.2014 ved Ullevål sykehus er informert om at biologisk materiale kan bli brukt til forskning og at de har mulighet for å reservere seg. Søknaden gjelder således materiale som er hentet mellom 01.07.2009 og 20.10.2014. For materiale innhentet fra andre sykehus er tidspunktet ikke oppgitt.

## **Saksbehandling i REK**

REKs behandling i møte 23.03.2017:

*«Ut fra en samlet vurdering setter dermed komiteen følgende vilkår for bruk av human biologisk materiale som omtalt i endringssøknad av 15.02.2017:*

- 1. For materiale innsamlet i perioden frem til 01.07.2009, kreves det ikke informasjon til pasienter eller pårørende, jf. Helseforskningslovens § 28.*
- 2. For materiale innsamlet i perioden 01.07.2009 til dags dato, der det ikke foreligger samtykke eller personlig formidlet informasjon, krever komiteen at pasientene informeres og gis adgang til å reservere seg mot bruk, jf. Helseforskningslovens § 28.*
- 3. For materiale innsamlet i perioden 01.07.2009 til dags dato, der det ikke foreligger samtykke eller personlig formidlet informasjon, og der pasienten nå er død, krever komiteen at pårørende informeres og gis adgang til å reservere seg mot bruk, jf. Helseforskningslovens § 28.*
- 4. For pasienter som tidligere har samtykket til innsamling av vevsmateriale (ferskfrosset), kreves det ikke nytt samtykke eller informasjon for bruk av*

*FFPE, jf. Helseforskningslovens § 15.»*

Klage av 18.09.17

Klager godtar tre av de fire vilkårene, men anker **vilkår nummer tre** og skriver følgende:

«Sak 2: Adgang til reservasjon på vegne av avdøde, pasienter operert 01.07.09 – 20.10.14, ikke tidligere informert / inkludert

**a) Pasienter operert ved Oslo universitetssykehus**

*Komiteen krever at pårørende til disse pasientene informeres og gis adgang til å reservere seg mot bruk av vevsmateriale, jf. Helseforskningslovens § 28. Vi ønsker gjerne at komiteen vurderer dette på nytt ut fra følgende betraktninger:*

*Dette innebærer en betydelig praktisk utfordring. Vi regner med at komiteen tenker seg at man identifiserer nærmeste pårørende ut fra det pasienten har oppgitt ved innleggelse for operasjon, og som er registrert i sykehusets pasientadministrative system. Sikre opplysninger om dette finnes ikke for alle pasienter. I henhold til våre oversikter er 676 pasienter operert i den aktuelle perioden, herav er 334 tidligere inkludert i studien etter samtykke. Av de resterende 342 er 116 pasienter avgått ved døden, og for disse forutsettes det altså at vi innhenter samtykke fra pårørende. Vi er forholdsvis sikre på at vi har klart å finne kontaktinformasjon til aktuell pårørende for 65 av disse pasientene; vi har ikke funnet noen relevant kontaktinformasjon til pårørende av 30 pasienter og er svært usikre på informasjonen vedr 21 pasienter.*

*Vi synes det er klare etiske problemstillinger knyttet til å kontakte nære pårørende til pasienter som er døde, noen på grunn av kreftsykdommen, noen på grunn av annen sykdom. Vi tenker at dette kan reaktivere tapsopplevelse og sorg knyttet til pasientens bortgang og føles ubehagelig og unødvendig. Vi har drøftet dette både med studiesykepleier som er vant til å kontakte pasienter med informasjon om studie og innhenting av samtykke, og også med vårt pasientråd for forskning i KGJebsen senteret for tarmkreft ([www.colorectal.no](http://www.colorectal.no)). Disse samarbeidspartnerne synes også at det etisk mer betenkelig å innhente samtykke fra pårørende enn å inkludere avdøde pasienter uten spesifikt samtykke; vi har erfaring for at en overveldende majoritet sier ja til å delta i studien når de forespørres.*

*Når man overveier om det er rimelig å dispensere fra kravet om at det gis mulighet for reservasjon, bør jo de personvernmessige ulemper for berørte pasienter avveies mot den nytte og relevans forskningsprosjektet har. Overfor pasienter er det viktig å ivareta selvbestemmelsesrett, menneskeverd og personlig integritet, men samtidig også ivareta pasientens (i vårt tilfelle også pårørendes) velferd. «Informasjon om forskningsstudier kan være en belastning som negativt kan påvirke deltagerens velferd og dermed deres menneskeverd og integritet. Informasjonen som skal ivareta forskningsdeltagerens integritet og autonomi, kan utløse uro og angst og dermed svekke deres personlige velferd» (SE Olsen et al, Tidsskr Nor Legeforenin nr. 3, 2017; 137: 175 – 6).*

*I vår studie er det kun personer som har deltatt i utredning og behandling av pasientene (lege ved gastrokirurgisk avd og Avd for patologi), samt en studiesykepleier som arbeider i dette forskningsprosjektet, som vil få tilgang til navnet på pasienten, og kun 1 overlege i behandlingsteamet ved Gastrokirurgisk avdeling – Ullevål som vil trenge innsyn i*

*pasientjournalen. Sistnevnte har i hele perioden arbeidet i avdelingen, og vil i stor grad kjenne identitet, diagnose og kliniske opplysninger fra tidligere. Vi mener derfor at ulempene i forhold til personvernet er minimale.*

*Vi mener å ha redegjort tidligere for det store potensialet denne studien har for fremtidig nytte i behandling av tarmkreft-pasienter. Det er viktig å inkludere praktisk talt alle pasienter for å unngå utvalgs-skjevheter.*

***Avdøde pasienter som er operert for primærtumor ved annet sykehus i regionen***

*Det er kun lege ved Avd for patologi ved disse sykehusene som trenger info om pasientidentitet for å kunne ta ut materiale og merke tumorblokker for uttak av vev fra diagnostisk biobank til vår forskningsbiobank. I mange tilfelle vil dette være samme patolog som har vurdert vevsmaterialet tidligere. Vi trenger ingen journaloppslag ved de andre sykehusene. Vi mener derfor at også for disse pasientene er den personvernmessige ulempen minimal.»*

REKs behandling i møte 26.10.17:

Komiteen mottok klage på vilkår nummer 3, om informasjon til pårørende, 18.09.2017.

Klagen er mottatt etter utløp av ordinær klagefrist, men komiteen mener spørsmålet som reises i klagen er av så prinsipiell art, at man har gitt utvidet klagefrist, jf. forvaltningslovens § 31 bokstav b. Klagen er derfor realitetsbehandlet i komitémøtet 26.10.2017.»

Her skriver REK bl.a.:

*«Vilkår nummer tre følger av uttalelser gitt av NEM til REK i brev datert 12.10.2016, som svar på REK sør-øst D sitt ønske om en avklaring av uklarheter knyttet til informasjon etter helseforskningslovens § 28. I brevet viser NEM til PVNs uttalelse om at kun individuell informasjon er effektivt, og kan sikre pasientene rett til reservasjon.*

*NEM uttaler deretter direkte: Dette omfatter både levende og avdøde personer.*

*Det er denne konkrete uttalelsen fra NEM som har foranlediget vilkår nummer 3.»*

.....

*Komiteen har stor forståelse for innholdet i denne klagen, og vil i den forbindelse også få anføre at praksis i REK-systemet inntil kjennelse i Personvernemnda – og uttalelse fra NEM av 12.10.2016 – forelå, var å innvilge fritak fra krav om både samtykke og personlig informasjon i saker som kom i berøring med helseforskningslovens § 28, dersom gode grunner tilsa det. Det følger naturlig av dette at det heller ikke har vært praksis å informere pårørende.*

*Når det gjelder spørsmålet om informasjon til pårørende, vil komiteen anføre at det utsagnet NEM kommer med i brev av 12.10.2016 ikke ser ut til å være direkte hjemlet noe sted, og tolkningen er også vanskelig å lese ut av forarbeidene til helseforskningsloven. Ikke desto mindre er henvendelsen som foranlediget brevet realitetsbehandlet i møte i NEM 06.09.2016. Komiteen har derfor ment at utsagnet er såpass retningsgivende, at man har følt seg bundet av dette.*

*Klagen oversendes dermed NEM for endelig klagesaksbehandling.*

**Vedtak:** Vilkår nummer 3 i vedtak av 23.03.2017 opprettholdes. Klagen oversendes NEM for endelig klagesaksbehandling, jf. helseforskningsloven § 10, 3 ledd og forvaltningsloven § 28. Komiteens avgjørelse var enstemmig.»

**NEMs vurdering**

NEM tok saken til behandling på komitémøtet 5.12. Klagen gjelder REKs vilkår nr. 3 i godkjenningen om at der det ikke foreligger samtykke eller personlig formidlet informasjon, og

der pasienten nå er død, skal pårørende informeres og gis adgang til å reservere seg mot bruk, jf. Helseforskningslovens § 28. Helseforskningsloven § 28 gjelder adgangen til å bruke biologisk materiale som er innsamlet i helse- og omsorgstjenesten til forskning, og ordlyden er at:

*«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.»*

Dette innebærer bl.a. at dersom informasjon om reservasjonsadgangen etter § 28 annet ledd ikke er gitt pasienten, så har REK ikke lovmessig adgang til å gi dispensasjon etter første ledd. Det er prosjektet som må godtgjøre overfor REK at slik informasjon er gitt. I denne saken er dette ikke godtgjort. Alternativet til å gi etterfølgende informasjon om at materialet «i visse tilfelle kan benyttes til forskning» er samtykke ved inklusjon i et konkret prosjekt. Paragraf 28 er imidlertid generelt utformet, og krever ikke på informasjonstidspunktet informasjon om noe konkret prosjekt, som på det tidspunkt nødvendigvis ikke er påtenkt. Komiteen bemerker således at det ikke er nødvendig å gi pasientene konkret informasjon om en studie, men at det er anledning til at de institusjonen som har tatt prøvene kan gi informasjon etter § 28 om generell bruk til forskning, på det tidspunkt det er aktuelt å ta materialet i bruk.

Informasjonen skal gis den enkelte (individuell), *men kan være generelt utformet, jf. ordlyden i annet ledd*, og det skal gis en tidsfrist for tilbakemelding. I utgangspunktet skiller § 28 ikke mellom levende og døde. Derfor vil også avdøde ved deres pårørende omfattes av paragrafen.

Komiteen har vært i tvil om hvordan dette skal forstås i lys av hensynene bak loven. Etter anmodning fra REKenes samarbeidsorgan har komiteen tidligere behandlet spørsmålet og med til dels ulikt resultat. Siste behandling skjedde på komiteens møte 9. mai 2017, også dette etter henvendelse fra REKene. Under punktet «Begrunnelsen for å inkludere avdødes pårørende i informasjonsplikten etter hfl. § 28» uttaler komiteen at:

*«Tradisjonelt har biologisk materiale vært behandlet annerledes enn opplysninger. Helseopplysninger gjelder i hovedsak bare for den enkelte, selv om man kan tenke seg unntak i forbindelse med kjente arvelige tilstander.*

*Analyser av biologisk materiale har tradisjonelt vært ansett for å kunne gi informasjon om egenskaper og sykdomsrisiko også om andre i samme genetiske linje. Det betyr at disse opplysningene vil kunne ha betydning for disse pårørende og det vil kunne være i deres interesse om avdødes biologiske materiale brukes i forskning som kan gi opplysninger som angår dem.*

*De som berøres av opplysninger som innhentes eller utledes som følge av en analyse, har en interesse i å bli informert. Lik begrunnelsen for "informert samtykke", er deltakerens (her: andre berørtes) autonomi, kjernen i begrunnelsen. Informasjon er grunnlaget for å kunne utøve sine rettigheter. I dette tilfellet er kunnskap om retten til f.eks. å reservere seg*

*mot å vite; mot å bli oppsøkt; eller retten til å vite at forskning som kan få betydning for meg foregår, viktig....*

#### *NEMs vurdering*

*I enkelte tilfeller vil begrunnelsen ovenfor ikke slå til. Det vil forekomme forskningsprosjekter der materialet ikke undersøkes eller gjøres til gjenstand for analyser med tanke på diagnostisering eller prediksjon. På den måten mister materialet sin prediktive verdi i relasjon til andre enn avdøde selv.*

*Komiteen anser derfor at i prosjekter der avdødes pårørende ikke berøres av forskningsresultatene, og i tilfeller der oppsøkende virksomhet ikke er aktuelt, kan REK bestemme at informasjon til pårørende kan utelates. For å unngå misforståelser og for å vise at informasjonsplikten er vurdert, bør dette nevnes i vedtaket.»*

I denne saken synes det klart at begrunnelsen ovenfor ikke slår til. Formålet med studien er slik at de pårørende ikke berøres av forskningsresultatene, og det er utelukket å drive oppsøkende biologisk informasjonsvirksomhet basert på studien.

Ut fra ovenstående, mener komiteen at REK har en skjønsmessig anledning til å unnta avdødes pårørende fra informasjonsplikten etter helseforskningsloven § 28, og at denne muligheten bør benyttes i denne saken.

#### **Vedtak**

Klagen tas til følge.

Vedtaket er endelig og kan ikke påklages, jf. forskningsetikkloven § 10 tredje ledd.

Hilsen



Dag Bruusgaard  
Professor emeritus, dr.med.  
Komiteleder NEM



Jacob C Hølen  
Sekretariatsleder NEM, PhD

**Kopi REK**