

NEM • Den nasjonale
forskningsetiske komité for
medisin og helsefag

Kongens gate 14
0153 Oslo
Telefon 23 31 83 00

post@forskningsetikk.no
www.forskningsetikk.no

Org.nr. 999 148 603

Hani Gabra
BerGenBio AS

Vår ref.: 2020/175

REKs ref.: 171504

Dato: 21.01.2021

BGBC018 – En enkelsenter, fase 1, randomisert, åpen etikett, tre-periode crossover-studie for å evaluere effekten av et fettriakt måltid og esomeprazol på farmakokinetikken til en enkelt oral dose med bemcentinib hos friske frivillige

Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) viser til klage på REK sør-øst A sitt vedtak datert 20.11.2020. REK tok ikke klagen til følge, og klagen ble oversendt NEM for videre behandling.

NEM tok klagen til behandling i sitt møte den 02.12.2020. Klagen ble behandlet med hjemmel i helseforskningsloven § 10 (3), jf. forskningsetikkloven § 10 (3) og forvaltningsloven § 34.

Kort om prosjektet

Dette er en fase 1 studie for å undersøke hvordan legemiddelet Bemcentinib bør administreres. Bemcentinib er en AXL kinase inhibitor.

Søkers beskrivelse av prosjektet:

The main purpose of the study is to investigate the study drug Bemcentinib. The main objectives of this study are:

To determine the effect of esomeprazole (a drug use to decrease the amount of acid produced in the stomach) on the activity of bemcentinib.

To investigate the effect of a high fat meal on the activity of bemcentinib when compared to administration of bemcentinib in a fasted state, i.e. without food.

To further investigate the safety of bemcentinib when it is given a fed or fasted state and after administration of esomeprazole.

In this study, bemcentinib will be given in the form of an oral capsule. Bemcentinib will be given at a dosage strength of 400 milligrams (mg) in the form of 4x100 mg capsules. This study will be split into 3 treatments periods 1 treatment period taking a single dose of bemcentinib after an overnight fast, 1 treatment period taking a single dose of bemcentinib after consumption of a

high fat meal and 1 treatment period taking a single dose of bemcentinib after taking esomeprazole once daily for 6 days.

All participants are required to complete all three treatment periods. Results from each of the treatment periods to determine if there are any significant differences in the activity of bemcentinib. The purpose of this is to support the study sponsor in the developing guidance as to how the bemcentinib product should be administered in future clinical studies of the product i.e. should the product be taken with or without food and should use of products such as esomeprazole (known as proton pump inhibitors) be avoided when taking the bemcentinib product. The study will be conducted in 30 healthy volunteers (males and females).

Deltakelse i prosjektet vil bestå av tre behandlingsperioder på mellom 14 og 19 dager, med 20 dagers pause imellom behandlingsperiodene, total deltakelse på rundt 15 uker.

BerGenBio ASA er forskningsansvarlig, men forskningen skal foregå i Storbritannia og alle deltakerne vil være britiske. Utvalget skal bestå av 30 friske voksne personer mellom 18-55 år, med en BMI mellom 18 og 32. Det skal samles inn opplysninger om demografi (alder, kjønn, etnisitet, fødselsdato, høyde, vekt og BMI), medisinsk historie og medisinbruk. Biologisk materiale skal samles inn i form av slimhinneavstryk, urin og blod. Søker oppgir følgende mulige bivirkninger av bemcentinib i søknaden:

- Oppkast
- Utmattelse
- Dårlig appetitt
- Utslett
- Små endringer i hjertets elektriske aktivitet
- Diaré

Deltakerne vil motta et honorar på omtrent 64 000 kr (£5110) dersom de deltar i alle deler av studien.

Kort sakshistorikk

Saken ble første gang behandlet i REK Sør-Øst A sitt møte 15.09.2020. Det ble besluttet å utsette vedtaket. REK hadde en rekke merknader, og ba også om et revidert informasjonsskriv. Etter deres vurdering var honoraret på ca.70 000 kr høyt. De ba derfor om en redegjørelse for hvordan man hadde kommet frem til det angitte beløpet, og hvordan dette gjenspeilet praksis for honorering i medisinsk forskning i Storbritannia i forhold til det generelle lønnsnivået for aktuelle deltakere. Prosjektleder ble også bedt om å redegjøre for hvordan deltakerne som trakk seg underveis skulle kompenseres. Prosjektleder la ved to informasjonsskriv med søknaden: «Information letter» og «Participant information sheet». REK mente ingen av disse ga konsis informasjon om hva deltakelse innebærer, og om risiko ved deltakelse.

REK Sør-Øst A mottok tilbakemelding fra prosjektleder og et revidert informasjonsskriv 15.10.2020. Søknaden, med tilbakemeldingene, ble behandlet på møtet den 29.10.2020.

I sin tilbakemelding viste prosjektleder til at godtgjørelsen var basert på omfanget av eventuell ulempe, ubehag ved undersøkelser og livsstils-restriksjoner, og tap av arbeidstid. Det ble lagt ved en tabell som ga oversikt over antall besøk, og ubehag/ulemper som det skulle gis godtgjørelse

for, samt summen per post. Summen på beløpet av honoreringen ble nedjustert fra £5985 til £5110. Deltakere som trakk seg underveis, ville få godtgjørelse basert på gjennomført deltakelse. Komiteen kom fram til at honoreringens omfang var å anse som kommersiell utnyttelse etter helseforskningslovens § 8, og kunne ikke godkjenne prosjektet.

Saken ble påklaget og behandlet av REK den 19.11.2020. I vedtak av 20.11.2020 opprettholdt REK sitt vedtak datert 06.11.2020. Det ble vektlagt at det ikke hadde tilkommet nye opplysninger, og flertallet mente fortsatt at honoreringen var å anse som kommersiell utnyttelse av deltakerne. Klagen ble oversendt NEM for videre behandling.

Saken ble behandlet i NEM den 02.12.2020.

NEMs vurdering

Ingen av komiteens medlemmer var inhabile, og klagen ble behandlet i full komité.

Klagen gjaldt spørsmål om honoreringens omfang er å anse som kommersiell utnyttelse av forskningsdeltakerne og derfor ikke kan godkjennes.

Det er allmenn enighet om at de som deltar i forskning kan motta kompensasjon i forbindelse med deltakelse, for eksempel få dekket tap av arbeidsinntekt og reiseutgifter. Helseforskningsloven § 8 setter ingen begrensninger for slike refusjoner. I Norge er det ikke uvanlig at deltakere får en liten godtgjørelse som takk for deltakelsen. Det omsøkte prosjektet legger imidlertid opp til en honorering som langt overgår vanlig nivå i Norge. Det fører til viktige og vanskelige rettslige og forskningsetiske spørsmål.

NEM mener at prosjektansvarlig har sannsynliggjort at honoreringen i dette prosjektet i rimelig grad gjenspeiler konkret tidsbruk og andre belastninger i prosjektet. NEM legger til grunn at honoreringen utgjør standardiserte summer i Storbritannia, og at det i henhold til britisk praksis ikke er satt en uvanlig høy totalsum for deltagelse. NEM vektlegger også at studien har fått godkjenning av REC Wales.

Siden det omsøkte prosjektet kommer inn under norsk lov og må ha REK-godkjenning, er det helseforskningslovens § 8 som setter de rettslige rammene for hva som er lovlig honorering. Bestemmelsen fastslår at «kommersiell utnyttelse av forskningsdeltakere, human biologisk materiale og helseopplysninger som sådan er forbudt». Bestemmelsen markerer respekt for menneskets verdighet, integritet og reelle valgfrihet, jf. kravet om frivillig samtykke. I forarbeidene¹ er bestemmelsen blant annet forklart med at «honorering som vil kunne påvirke deltakernes valgfrihet slik at de samtykker til noe de i utgangspunktet ikke hadde tenkt til, er forbudt». Det er altså forbudt å gi slik godtgjørelse at den reduserer forskningsdeltakerens reelle valgfrihet til å utholde plager, ulemper, risiko mv. Dersom noen på tross av egen grunnleggende motvilje [basert på religiøs, humanistisk eller filosofisk overbevisning] likevel velger å delta i et forskningsprosjekt fordi man er i en livssituasjon som innebærer at man ikke har råd til å la være på grunn av honoraret, som for eksempel at en veganer velger å bli med på et forsøk som innebærer å spise kjøtt eller en overbevist avholdsperson deltar i alkohol-eksperiment - da er det forbudt etter § 8 selv om deltakelse ikke innebærer risiko.

¹ Ot.prp. nr. 74 (2006-2007) s. 155

Helseforskningsloven § 8 stenger ikke for honorering. Men jo større honoraret er i forhold til potensielle forskningsdeltakernes økonomiske situasjon, jo større er sjansene for at honoraret reduserer den reelle valgfriheten og dermed ikke er tillatt etter norsk lov. For å sikre lovlig honorering og unngå at honoraret påvirker den reelle valgfrihet for forskningsdeltakere, kan en både redusere beløpet, og gjøre utvalg av deltakere på en måte som også tar hensyn til deltakernes økonomiske forhold.

Etter en konkret vurdering har NEM kommet til at belastningen på forskningsdeltakere gjør at en i dette prosjektet kan gi honorarer som overstiger beløp som det normalt er aktuelt å gi i medisinske forskningsprosjekter i Norge. Beløpet kan likevel ikke settes så høyt at det må antas å motivere noen til å godta ulempe, risiko eller andre belastninger som de grunnleggende ikke ville godtatt uten honoraret, og på den måten begrense deres reelle valgfrihet. Dette kan unngås ved i) å senke honoraret eller ii) ta hensyn til forskningsdeltakernes økonomiske situasjon ved utvalg av deltakere, eller ved en kombinasjon av i) og ii). Prosjektet må derfor ha prosedyrer for i størst mulig grad sikre reell valgfrihet i inklusjon av deltagere.

Vedtak

Klagen tas til følge, og REKs vedtak oppheves.

Søker bes gjøre fornyet vurdering av spørsmål om den bestemmende effekten av honoraret på forskningsdeltakernes valgfrihet, og forelegge et revurdert honoreringsopplegg for REK, som er i tråd med retningslinjene fra NEM (jf. ovenfor). Søkers forslag skal være begrunnet, og det skal herunder sannsynliggjøres at forslaget vil sikre deltakerne reell valgfrihet. REK vurderer det fornyede forslaget til honorering, og vurderer samtidig om det kan gis en forskningsetisk godkjenning av studien som sådan.

Vedtaket er endelig, og kan ikke påklages.

Med vennlig hilsen

Grete Dyb
Professor dr.med.
Komitéleder NEM

Camilla Bø Iversen
Sekretariatsleder NEM

Kopi:

REK
BerGenBio