

Brækhus Dege Advokatfirma ANS
Pb 1369 Vika
0114 Oslo

Vår ref.: 06.1.100

Deres ref.: B020 EJ/hmh

Dato: 01.06.06

Etisk vurdering av NorChips prosjekt i Bukavu, Kongo

NEM viser til brev av 08.02.2006 fra advokatfirmaet Brækhus Dege som representerer NorChip AS. På bakgrunn av tidligere uttalelser fra NEM og NEMs daværende leder Georg Høyer som konkluderte med at NorChips prosjekt i Bukavu, Kongo, ikke burde vært tilrådd i den forskningsetiske forhåndsvurderingen, ber advokatfirmaet komiteen om at den enten

- opphever tidligere vedtak basert på feil saksbehandling eller
- foretar en fornyet vurdering av saken etter at alle relevante forhold er tilstrekkelig belyst og de korrekte faktiske forhold i saken er fastslått.

NEM (inkludert nye medlemmer og ny leder fra januar 2006) vedtok på sitt møte i mars 2006 at den ville ta saken opp til fornyet vurdering. Den endelige vurderingen som følger under, ble behandlet av komiteen i møte den 16. mai 2006.

Komiteen begrenser seg i det følgende til å vurdere retrospektivt de forhold som ligger til grunn for en forhåndsvurdering. I dette tilfellet innebærer det at vi også kommenterer tilbakemeldinger Norchip har kommet med angående oppfølging og gjennomføring. Komiteen vil til slutt kommentere noen innvendinger om saksbehandlingsfeil.

I Momenter av betydning for den etiske vurderingen av prosjektet

1. Studiens vitenskapelige formål

NEM mener den vitenskapelige problemstillingen er uklar i forskningsdelen av prosjektet, også slik den presenteres retrospektivt av NorChip AS. De vitenskapelige konklusjonene blir dermed også vanskelig etterprøvbare.

I et tidligere referat fra møte i NEM (22.09.2005) påpekes det at studiens formål er blitt endret fra en epidemiologisk studie til en ren sammenliknende metodestudie. NEMs poeng i

dette utsagnet er ikke at metodesammenlikningen er et nytt formål med den aktuelle studien, men at prosjektet opprinnelig ble presentert som en epidemiologisk studie, noe prosjektledelsen gikk bort fra etter tilbakemelding fra REK (jf. brev til REK Vest av 29.07.2003). Som en følge av dette, fikk prosjektet også en ny tittel. Bakgrunnen for at NEM påpeker dette, er at komiteen mener denne formålsendringen har betydning for vurderingen av nytten eller nødvendigheten av å utføre den aktuelle studien i Kongo. En sammenlikning av ulike metoder krever ikke Kongo som studiested. I denne forbindelse vil komiteen påpeke at selv om prosjektledelsen i det nevnte brevet til REK gikk bort fra at det aktuelle prosjektet var et epidemiologisk prosjekt, finnes det fortsatt en del utsagn fra prosjektledelsen som fastholder at studien også har hatt et epidemiologisk siktemål. I sluttrapporten sies det bl.a. at en med studien ”ønsket å dokumentere at forekomst av livmorhalskreft er et stort problem sør for Sahara”. Dette poenget gjentas på litt ulike vis i det utdraget fra TV2 sitt intervju med NorChip som ble oversendt REK Vest av prosjektledelsen (det sies der at studien ble gjennomført bl.a. for å dokumentere at ”dette faktisk er et stort problem i området”/”hvor alvorlig livmorhalskreft er i dette området”), og de samme formuleringene opptrer også i en omtale av prosjektet fra prosjektkoordinator NN i ”Gynkreftforeningen” 17.03.2006. Komiteen betviler ikke at livmorhalskreft er et alvorlig problem sør for Sahara, men slik den aktuelle studien er utformet, og slik kvinnene i prosjektet er valgt ut, er det misvisende å si at denne studien kan dokumentere forekomst og alvorlighet av den aktuelle tilstanden, det være seg i Kongo eller sør for Sahara.

I sluttrapporten (s.2) oppgis hensikten med studien å være tredelt:

1) Dokumentere at forekomst av livmorhalskreft er et stort problem sør for Sahara.

Kommentar:

Som nevnt over, er ikke dette påvist i studien, fordi det er forstadier som er diagnostisert og behandlet hos en ikke klart definert gruppe av kvinner i et område i Kongo (inklusionskriterier og eksklusionskriterier er ikke klart definerte; hvordan var forekomsten av dysplasi og livmorhalskreft i gruppen av kvinner som ikke ble tilbudt deltagelse i studien?).

2) Dokumentere hvilken teknologi som er mest gunstig for å forebygge livmorhalskreft i en lavressurs-setting som Kongo.

Kommentar:

Dette har studien heller ikke kunnet svare på. Det er kun forstadier som behandles, og det ville være uetisk å følge kvinnene uten eksisjon av forstadier for å se hvilke kvinner som ville utviklet livmorhalskreft (ikke samtlige med CIN 2+ eller de typer HPVmRNA som PreTect HPV-Proofer kan detektere, vil sikkert utvikle livmorhalskreft). Det studien derimot *har* kunnet svare på, men som ikke er oppgitt som mål med studien i denne rapporten, er hvordan HPV-forekomsten (DNA og mRNA-dokumentasjon) er i den gruppen av kvinner som ble med i studien, og hvor mange med positiv histologi (dog med feilkilder pga feil tatt biopsi hos enkelte, uten transformasjonssonen inkludert) eller cytologi som har hvilke HPV-typer med aktiv gentranskripsjon (mRNA-uttrykk) i livmorhalsprøven.

3) Gi de deltagende kvinnene en grundig gynekologisk undersøkelse samt best tilgjengelig behandling for forebygging av livmorhalskreft.

Kommentar:

Dette er ikke en etterprøvbar vitenskapelig problemstilling og er derfor ikke en del av den vitenskapelige hensikten med studien.

I et foredrag av NN som er vedlagt sluttrapporten til REK Vest, oppgis følgende tre mål med studien:

1) Sammenligne kolposkopi, cytologi fra cervix med HPVmRNA E6/7mRNA med histologi som gullstandard.

Kommentar:

Dette er gjort i studien.

2) Kartlegge nåværende situasjon mhp livmorhalskreft i Kongo.

Kommentar:

Dette er ikke dokumentert i Kongostudien med en vitenskapelig etterprøvbar eller akseptabel epidemiologisk metode, se over.

3) Opplære lokalt medisinsk personell i klinisk gynekologi.

Kommentar:

NEM har ikke funnet dokumentasjon på opplæringseffekten av de 2 ukene med 9 dagers undervisning av NN som ble fordelt på 3 sykehus (jf. sluttrapporten og vedlegg 5 til denne). Dersom dette skulle være en del av den vitenskapelige problemstillingen, ville man forventet klart definerte utfallsvariabler dokumentert. Blir for eksempel kolposkopi benyttet av de lokale legene i dag i de sentra som deltok i studien, i screening av preinvasive lesjoner i cervix? NorChips studie viste en stor andel "falske positive" kolposkopieresultater i forhold til CIN2+. Dette behøver ikke nødvendigvis bety at lokale leger ikke har fått god nok opplæring i å tolke kolposkopifunn (som er uspesifikke), men kan også henge sammen med for eksempel hyppig inflammasjon/infeksjon av cervix i den populasjonen som ble undersøkt. Hvilken diagnostikk har legene i fremtiden å støtte seg på dersom preinvasive lesjoner skal diagnostiseres? Hvor tilbys kvinnene minimal invasiv kirurgi for de preinvasive lesjonene? NEM kan ikke se dokumentert at de lokale legene er blitt opplært i dette, ei heller at det finnes tilgjengelig utstyr for å behandle de preinvasive lesjonene. I den informasjonen NEM har hatt tilgjengelig, har ikke komiteen funnet noen dokumentasjon på at den kortvarige opplæringen av helsepersonell har gitt effekt på videre undersøkelse og oppfølging mhp preinvasive lesjoner av kvinner som ikke deltok i studien.

I brevet fra Brækhus Dege (s.5) sies det at poenget med prosjektet var "å vise nytten av molekylær patologi og/eller PreTect HPV-Proofers i en høyrisikopopulasjon i Afrika".

Kommentar:

NEM kan ikke se at det er gjort noen kost-nytte analyse på en vitenskapelig etterprøvable måte i studien. Studien viser imidlertid assosiasjoner mellom HPV-typer (mRNA-uttrykket som tegn på aktiv gentranskripsjon) og histologisk påvisbar grov dysplasi. Dette siste er i samsvar med tilbakemeldingen til REK Vest av 29.07.03: ”prosjektet ønsker å sammenligne en molekylærbiologisk metode med mer tradisjonelle metoder som cytologi og histologi for påvisning av ulike stadier av celleforandringer”(s.1). NEMS vurdering er at denne metoddelen heller burde vært gjennomført i et annet land enn Kongo, noe som begrunnes nærmere i det som følger.

2. *Verdien av forskningsprosjektet for den befolkningen det forskes på*

Helsinkideklarasjonen forutsetter at ethvert forskningsprosjekt, for å være berettiget, må kunne sannsynliggjøre ”at de befolkningsgrupper man forsker på, kan dra fordel av resultatene fra forskningen” (§19). Det er viktig å merke seg at det Helsinkideklarasjonen omtaler, er fordeler av *resultatene av forskningen*. At de som inkluderes, eventuelt har nytte av helsetjenester som tilbys *kombinert med* forskningen, anses ikke som en tilstrekkelig berettigelse for å gjennomføre en forskningsstudie på den aktuelle befolkningsgruppen. Ekstra viktig er dette hvis deltakerne i studien anses å tilhøre en særskilt sårbar befolkningsgruppe; dvs. at de i mindre grad enn andre er i en posisjon der de kan ivareta egne interesser. Det er flere faktorer som gjør at de kvinnene som skulle inkluderes i den aktuelle studien i Kongo, må sies å tilhøre en sårbar gruppe, for eksempel høy grad av analfabetisme, fattigdom og at samfunnet de er en del av, ikke er fortrolig med moderne medisinske begreper. Det er en internasjonalt akseptert forskningsetisk standard at det ikke skal forskes på særlig sårbare grupper hvis den aktuelle forskningen like godt kan utføres på mindre sårbare grupper (jf. for eksempel de forskningsetiske retningslinjene til CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences, Guideline 13). Begrunnelsen for dette er ikke bare at en vil forhindre at velferden til ekstra utsatte grupper blir underordnet (bevisst eller ubevisst) andre hensyn (som forskernes interesser), men at en også vil unngå enhver *mistanke* om at så kunne være tilfelle, siden dette vil kunne svekke tilliten til forskning generelt og dermed også menneskers villighet til å delta i forskning.

- *ingen nåtidig helsegevinst av metodeevalueringen for Kongos befolkning*

Når det gjelder NorChips prosjekt i Bukavu, ser ikke NEM at det fins noen tilstrekkelig god begrunnelse for å utføre det som er den spesifikke *forskningsdelen* av dette prosjektet (den sammenliknende metodestudien), i Kongo. Ett av argumentene fra NorChip for å gjennomføre studien i et utviklingsland (jf. brev fra NorChip til REK Vest 29.07.2003, pkt.2, samt kommentaren til §19 i Helsinkideklarasjonen i brevet fra Brækhus Dege), er at hvis den molekylærbiologiske metoden fanger opp nær 100 % av de celleforandringene som diagnostiseres ved histologi i Kongo, er dette ”godt bevismateriale for at metoden kan erstatte cytologi og histologi som begge krever kyndig patologisk ekspertise”, noe som er en klar mangelvare i Kongo. Komiteen ser at dette kunne være et argument for at testen når den

er ferdig evaluert, burde tas i bruk i Kongo, hvis dette også for øvrig var mulig og ønskelig i Kongos situasjon. NEM kan imidlertid ikke se at dette er noe argument for at selve *evalueringen* av testen bør skje i Kongo. Komiteen merker seg også at NorChip i intervjuet med TV2 sier at deres test i dag er dokumentert å være den optimale testen for å redusere livmorhalskreft "sammen med cytologi", og at det "gjenstår å se" om vi "i framtiden får dokumentasjon som viser at den tradisjonelle cytologien kan erstattes" av deres eller andre tester. Altså er det kun i en hypotetisk framtid at land uten ekspertise til å utføre cytologi/histologi, eventuelt kan dra nytte av resultatene av den aktuelle forskningen.

Det er det samme anliggendet som ligger til grunn for den tidligere uttalelsen fra NEMs leder om at prosjektet bryter med Helsinkideklarasjonen, fordi det dreier seg om "utprøving av en diagnostisk test som egentlig ikke benyttes for screening-formål, men for uttesting med tanke på markedsføring i i-land" (jf. referat AU-møte 01.06.2005), en uttalelse Brækhus Dege går i rette med. Komiteen kan ikke se at dette utsagnet kan forstås dit hen at det her hevdes at testen "ikke kan benyttes for et screeningsformål" (jf. pkt.2.4 i brevet fra Brækhus Dege). Poenget er at testen *i det aktuelle prosjektet* ikke inngår som et ledd i en screeningundersøkelse, men brukes i en studie for videre uttesting/evaluering av diagnostikk som prosjektledelsen oppgir å være "part of the technical documentation required for CE marking" (jf. protokoll). Når det gjelder utsagnet om at denne uttestingen skjer "med tanke på markedsføring i i-land", er poenget å påpeke at det (i hvert fall foreløpig) kun er i-land som har mulighet til å ta i bruk den typen tester som det her er snakk om, og gjennomføre den typen screeningprogrammer som testene tenkes å inngå i. Dette bekreftes av prosjektledelsen som i brev til REK Vest (29.07.2003) bl.a. sier at NorChip i utgangspunktet skal tjene penger i Europa, og kun forventer mindre inntekter fra Afrika de første årene (pkt.3). I brev til REK Vest av 17.11.04 medgir prosjektledelsen at forutsetningen for screening ikke er til stede i Kongo i dag, men sier at en molekylærbiologisk metode vil kunne brukes til å identifisere kvinner som legene kan lære seg å behandle, noe NorChip har en opplæringsplan for. Videre sier de at de mener det er viktig å gjennomføre pilotstudier slik at en er "klar til å vurdere innføringen av screeningprogram når landet er klar for det". Om sin egen test sier NorChip at de har "under utvikling en teknologi som vi håper vil bringe produksjonskostnadene og dermed prisen ned på et helt annet nivå". Disse utsagnene viser at det er usikkert om helsevesenet i Kongo vil kunne nyttiggjøre seg en molekylærbiologisk test, og at dette i beste fall er noe som hører framtiden til. Dette har betydning for vurderingen av om prosjektet tilfredsstillende kriteriene i Helsinkideklarasjonen § 19 (se over) og § 30 (se under).

- *er kunnskap om risiko en helsegevinst?*

I protokollen til studien sies det at de kvinnene som blir inkludert, vil få en mulighet til å bli vurdert for risikoen for å utvikle livmorhalskreft. Dette oppgis også i brevet fra Brækhus Dege som belegg for at alle de inkluderte kvinnene har hatt en fordel av forskningen (i kommentaren til pkt.8 i Helsinkideklarasjonen). I en utdypende kommentar som NN sendte til REK Vest 12.06.2003, skriver hun at NorChip håper undersøkelsen kan være med å spre

informasjon om livmorhalskreft og hvordan en kan redusere risikoen, og dermed få flere til å gå regelmessig til gynekologisk undersøkelse. Det sies imidlertid også eksplisitt at dette vil være en økonomisk belastning for kvinnene, og at noen ikke har økonomisk mulighet til dette.

Også i økonomisk velstående land diskuteres verdien av screening på risikotilstander og gevinsten vs skaden ved å opplyse mennesker om at de har en forhøyet risiko for å utvikle en bestemt sykdom. Enda større grunn må det være til å spørre hvor nyttig og ønskelig det er å screene på preinvasive tilstander og gi kvinner informasjon om at de har en forhøyet risiko for utvikling av livmorhalskreft, i et land med Kongos materielle situasjon. Som også prosjektledelsen beskriver, har helsevesenet i Kongo store utfordringer når det gjelder å imøtekomme helt grunnleggende og udekte helsetjenestebehov i befolkningen. I forhold til den enkelte kvinne er det grunn til å spørre hvordan hun skal nyttiggjøre seg informasjon om risikotilstander og hvordan livmorhalskreft bedre kan forebygges, hvis hun i enda mindre grad enn de fleste kvinner i Vesten er i stand til å forstå hva det vil si å ha en forhøyet risiko og ikke har råd til å gå til undersøkelse, eller hvis både hun og helsevesenet har mer maktpåliggende oppgaver å bruke ressursene sine på. Når forskning utføres i land og befolkningsgrupper med begrensede egne ressurser, er det avgjørende at denne forskningen er rettet inn mot det aktuelle landet/befolkningsgruppens egne helsebehov og prioriteringer.

- *kan den diagnostiske testen gjøres tilgjengelig og anvendbar for befolkningen?*

Internasjonale forskningsetiske standarder framholder at en forutsetning for at forskning skal kunne sies å være rettet inn mot helsebehovene i det landet der forskningen utføres, er at den befolkningsgruppen eller samfunnet som er involvert i studien, skal kunne dra nytte av det som måtte komme ut av den, bl.a. ved at enhver intervensjon eller produkt som utvikles gjennom en aktuell studie, eller kunnskap som genereres, skal gjøres tilgjengelig for den aktuelle befolkningsgruppen/samfunnet av sponsor/forskerne (jf CIOMS Guideline 10). Ekstra viktig er dette der hvor myndighetene i det aktuelle landet selv mangler ressurser til å kunne sørge for denne tilgjengeligheten. Dette knytter an til § 30 i Helsinkideklarasjonen som har et liknende anliggende, men med et avgrenset fokus til de individene som har deltatt i studien. Det ser ut til at prosjektledelsen har misforstått innholdet i § 30 når den i kommentaren til denne paragrafen framholder at den er etterlevd ved at ”det er tatt de samme to prøver og utført de samme analyser for alle pasienter”. Den aktuelle paragrafen omtaler hva som skal skje *etter* at studien er avsluttet; at alle pasienter som har deltatt i en studie der forskning er kombinert med helsetjenester, skal ”sikres tilgang til de beste dokumenterte forebyggende, diagnostiske og terapeutiske metoder som er identifisert i studien”. Dette betyr altså at hvis NorChip mener det er deres test som ut fra studien er dokumentert å ha høyest prognostisk/diagnostisk verdi, er det denne som skal gjøres tilgjengelig og anvendbar for kvinnene som har vært inkludert i studien, og det samfunnet som de er rekruttert fra. NEM kan ikke se hvordan det i det hele tatt skulle vært mulig for NorChip å oppfylle dette kriteriet i forhold til den aktuelle studien, i og med at den rådende situasjonen i Kongo tilsier at en generell tilgjengelighet og anvendbarhet av en

molekylærbiologisk test kun eventuelt kan la seg realisere i en usikker framtid. Komiteen mener derfor at dette er et argument for at den sammenliknende metodestudien burde vært utført i et land der denne typen molekylærbiologiske tester allerede inngår i den etablerte helsetjenesten. Den nåværende anbefalingen i Norge om bruk av HPV-tester (DNA eller RNA-baserte) er at primærscreening med HPV frarådes, annet enn under vitenskapelig kontroll og sammen med cytologisk prøvetaking (jf. Norsk gynekologforenings og Kreftregisterets retningslinjer).

Ut fra det materialet som prosjektledelsen har produsert, kan NEM ikke se at det foreligger tilstrekkelig gode grunner til å utføre den aktuelle studien på en sårbar gruppe i Kongo.

Det kan argumenteres for at studier bør kunne gjennomføres i et lavressursland til tross for at de også kunne vært utført andre steder, så lenge de inkluderte har avgitt et informert og frivillig samtykke, studien ikke medfører noen omkostninger eller negative konsekvenser for de inkluderte eller samfunnet, og prosjektet også har en bistandsside eller noen ringvirkninger som medfører positive konsekvenser for landet. Når det gjelder det aktuelle prosjektet, mener imidlertid NEM at det kan stilles spørsmål også ved det informerte, frivillige samtykket, og at det fins flere potensielle skadevirkninger både for de inkluderte kvinnene og for renommeeet til forskningen og de helsearbeiderne som inngår i denne.

3. *Var samtykket tilstrekkelig informert?*

§ 22 i Helsinkideklarasjonen spesifiserer hva slags informasjon som skal gis til de som vurderes inkludert i et forskningsprosjekt (jf. CIOMS Guideline 5). Opplysninger prosjektledelsen selv har gitt, viser at den informasjonen som ble gitt til kvinnene i forbindelse med prosjektet i Bukavu, ikke tilfredsstillende kravene i denne paragrafen. For det første gir det foreliggende materialet grunn til å spørre om kvinnene er gitt ”fyllestgjørende informasjon” om studiens *formål*. I informasjonsskrivet sies det bare at studiens formål er å ”undersøke kvinner for alvorlig sykdom med gammel og ny analysemetode”. I brevet fra NorChip til REK Vest 29.07.2003 kommenteres det at legene ikke ser selve informasjonsskrivet som så viktig, men at de vil gi grundig informasjon om ”følgene prøvetakingen kan få”. De hovedpoengene i informasjonen som oppgis i brevet fra NorChip av 17.11.04, omhandler også kun konsekvenser for kvinnene av den aktuelle undersøkelsen. NEM finner ingen dokumentasjon på at deltakerne i studien har fått informasjon om at de har vært deltakere i en studie som skal evaluere ulike metoder for screening av cervixdysplasi. I sin tilbakemelding på Onsruds brev (17.11.04) tar NorChip hans utsagn om at kvinnene ikke har forstått at de har vært med på en metodeevalueringsstudie, men kun har trodd at de skulle få en underlivsundersøkelse av beste europeiske standard og deretter behandling, til inntekt for at informasjonen deres har nådd fram. Også dette indikerer at NorChip ikke har gitt, og heller ikke har ansett det som vesentlig å gi, informasjon om at formålet med *forskningsdelen* av det aktuelle prosjektet har vært evaluering av diagnostikk, og ikke behandling. I det tilgjengelige materialet fins det noen utsagn som kan ses som

begrunnelse for at denne informasjonen ikke er gitt. NN sier i bilaget til søknaden (12.06.2003) til REK Vest at det er en utbredt analfabetisme i befolkningen generelt og vanskelig å legge grunnen for en forståelse av de analyseprøvene som skal tas. I brevet til REK Vest av 17.11.04 står det også at det var ”vanskelig i den gitte situasjonen å gi dem en bedre innføring i bakgrunnen for undersøkelsen”. NEM vil mene at disse utsagnene viser noen av problemene ved å utføre denne typen høyteknologiske studier i land med stor analfabetisme og manglende kjennskap til moderne medisin. Komiteen mener problemene med å gjøre studiens formål forståelig for deltakerne er et argument *mot* å utføre den i Kongo, så lenge det ikke fins andre tungtveiende grunner for å gjennomføre forskningsprosjektet i akkurat dette området.

NEM finner heller ikke dokumentert at kvinnene ble informert (før forespørsel om deltagelse i studien) om at en evt konisering (også utført på moderne måte med slyngbehandling/minimal invasiv kirurgi), som er anbefalt behandling av alvorlige og persisterende celleforandringer, er assosiert med økt forekomst av senabort og prematur fødsel hos kvinner som blir gravide etter kirurgien. NEM har ikke oversikt over hvor mange kvinner i studien som fremdeles var fertile, men siden gjennomsnittsalder var 37 år, regner komiteen med at dette gjelder en stor andel kvinner. NEM er klar over at konsekvenser av en eventuell konisering kan være komplisert å ta med i en forespørsel om deltagelse i forskningsstudien, også fordi man ikke vet hvor stor andel som har preinvasive behandlingstrengende lesjoner. Komiteen mener imidlertid at også dette aspektet illustrerer problemet med å gjennomføre studien i Kongo som har et generelt lavt utdanningsnivå, og sannsynligvis ingen mulighet til å følge opp kvinnene mhp cervixlengde i løpet av framtidig eventuell graviditet (med bla ultralydscreening og evt tilbud om cerclage for å forebygge senabort dersom kvinnene har patologisk forkortet cervix).

I § 22 i Helsinkideklarasjonen står det også at deltakerne skal informeres om ”finansieringskilder, interessekonflikter, forskernes institusjonstilhørighet”, noe som heller ikke ble gjort i det aktuelle prosjektet i Bukavu. I bilaget til søknaden av 12.06.2003 begrunner NN denne bevisste utelatelsen med at informasjon om at et utenlandsk firma er involvert i studien, med høy sannsynlighet vil kunne få kvinnene til å samtykke ”fordi de vil se dette som en redning ut av den vanskelige situasjonen de lever under”. NN sier i brevet av 17.11.04 at kvinnene i Kongo som ”er svært emosjonelle og kreative av natur”, ”raskt vil kunne innbille seg mye i forhold til at et europeisk selskap deltok i prosjektet”. Bl.a. vil de kunne ”innbille seg selv og andre at de både har gjennomgått store lidelser og trenger urealistisk pengestøtte, mat og behandling fra Norchip”. I tillegg til at disse utsagnene inneholder en generalisering og karakterisering av mennesker som det er vanskelig å forsvare, vil NEM framholde at i den grad det som her sies, skulle medføre riktighet, er dette nok et argument for *ikke* å utføre denne typen europeisk industrielt finansiert forskning i Kongo. Selv om kvinnene som ble invitert til å delta i studien i Kongo, kunne ha personlig fordel av å delta i den underlivsundersøkelsen som metodeutprøvingen var en del av, kan det like fullt tenkes at det fins kvinner i Kongo som av ulike grunner ikke ønsker å stille seg til rådighet for et europeisk firma som ønsker å evaluere en diagnostisk test som de selv eller

landet deres ikke vil kunne nyttiggjøre seg i nærmeste framtid. At lokale helsearbeiderne og ledere i Kongo i følge prosjektledelsen mener at kvinnene i fall de ikke allerede er det, ”burde være takknemlige for å få være med på en så grundig undersøkelse” (jf. brevet fra NorChip av 17.11.04), er ikke noe argument for å unnlate å gi kvinnene i Kongo ”fyllestgjørende informasjon” slik at de kan foreta et selvstendig, informert valg om deltakelse eller ikke når de inviteres til å delta i et forskningsprosjekt.

I tillegg til at kravet om å formidle fyllestgjørende informasjon til forskningsdeltakere skal ivareta respekten for den enkeltes selvbestemmelse, er det også viktig for å bevare tilliten til helsefaglig forskning generelt. Avsløringer i ettertid f.eks. av at et utenlandsk firma med egne forretningsinteresser har vært initiativtaker og/eller sponsor til et forskningsprosjekt uten at dette har vært opplyst til deltakerne, er egnet til å vekke mistanke og mistillit – uansett hvor gode intensjonene med det aktuelle prosjektet måtte ha vært. Hvis det er riktig som prosjektledelsen sier i intervjuet med TV2, at ”det er knapt noen befolkningsgruppe i verden som er mer mistroisk og skeptisk til fremmede enn befolkningen i denne delen av Kongo”, skulle det være ekstra stor grunn til å gi dette poenget oppmerksomhet i forhold til det aktuelle prosjektet i Bukavu.

4. Frivillighet

Det er en erkjent problemstilling innenfor forskningsetikken at frivilligheten i forhold til deltakelse i et forskningsprosjekt reduseres når forskningen er kombinert med et tilbud om helsehjelp som deltakerne ellers ikke ville hatt tilgang til. I informasjonsskrivet til studien i Bukavu sies det til kvinnene at de ”vil få anledning til å bli grundigere testet for en alvorlig sykdom enn det den enkelte poliklinikk har anledning til å tilby sine pasienter i dag”, og også ”ha større sjanse for å få behandling ved en alvorlig sykdom” enn det sykehusene i Bukavu per i dag kan gi. NorChip slår også fast i brevet av 17.11.04 at mange av kvinnene vanligvis ikke har råd til å gå til undersøkelse og nå ville benytte den gratis muligheten for undersøkelse som ”jungeltelegrafene” hadde fortalt om. At forskning i lavressursland som er kombinert med helsetjenester, gir en ekstra utfordring i forhold til å ivareta frivillighetsaspektet ved deltakelse i denne forskningen, betyr ikke at denne typen forskning overhodet ikke kan aksepteres. Det er imidlertid grunn til å insistere ekstra på behovet for å gi fyllestgjørende informasjon, en realistisk mulighet til reservasjon, samt å trekke seg fra studien, og forsikringer om at dette i tilfelle ikke skal gå utover en eventuell nødvendig medisinsk behandling og oppfølging. I tillegg er det et anerkjent prinsipp at det ved denne typen forskning skal stilles ekstra strenge krav både til sannsynliggjøring av helsegevinst av forskningen for den befolkningsgruppen som inkluderes, og minimering av risiko. Som beskrevet over, ser ikke komiteen at det aktuelle prosjektet har en tilstrekkelig nytteverdi for den befolkningsgruppen som deltakerne ble rekruttert fra. NEM er også usikker på om risikoen ved det aktuelle prosjektet var tilstrekkelig lav, noe som har sammenheng med neste punkt.

5. *Ble kvinnene utsatt for unødig risiko ved at det ble tatt biopsi av alle?*

I NorChips brev av 17.11.04 argumenteres det for biopsitaking av alle de deltakende kvinnene dels med at dette var metodisk nødvendig, dels med at dette ville framskynde behandling hvis nødvendig, siden det ville være lettere å få kvinnene inn én gang ekstra hvis det forelå klare behov for behandling. Mange av biopsitakingene vil altså kun ha positiv betydning for prosjektet, og ikke for den enkelte kvinne. At biopsitaking medfører ubehag for en del kvinner, kan i seg selv være en grunn til ikke å utsette kvinner for dette, med mindre det er viktig av hensyn til kvinnene selv, eller det tjener et forskningsformål som kvinnene er fyllestgjørende informert om, og uttrykkelig har gitt sitt samtykke til. Den viktigste innvendingen mot å utføre biopsi på alle kvinnene i det aktuelle prosjektet, så lenge dette ikke var nødvendig av hensyn til den enkelte kvinnens helse, er imidlertid det som også prosjektledelsen sier de hele tiden har hatt med i betraktningen; den høye forekomsten av HIV og hepatitt i området. NN sier i brevet fra NorChip av 17.11.04 at hun på bakgrunn av kunnskapen om denne smittefarens innprentet legene hvor nødvendig det var å informere kvinnene om viktigheten av seksuell avholdenhet i minst en uke etter biopsitakingen pga den økte risikoen for smitte som et åpent sår på livmorhalsen fører med seg. Komiteen stiller seg imidlertid tvilende til om dette er en tilstrekkelig beskyttelse av den enkelte kvinne i et område av verden der seksuelle overgrep er utbredt og frykten for å bli voldtatt er berettiget. At biopsitaking av alle deltakende kvinner kan føre til (og har ført til) at noen behandlingstrengende kvinner oppdages som ikke ville blitt fanget opp ved andre metoder, er selvfølgelig en gevinst. I en forskningsetisk vurdering er det imidlertid langt fra opplagt at dette oppveier risikoen for at noen av de kvinnene som ikke er behandlingstrengende, blir smittet og syke fordi de har fått et unødig sår på livmorhalsen som følge av deltakelse i den aktuelle studien. Hvis biopsitaking av alle er nødvendig av metodiske grunner, vil komiteen mene at dette er et argument for at studien burde vært gjennomført et sted med lavere forekomst av HIV og hepatitt.

6. *Oppfølging av kvinnene som ble inkludert i prosjektet*

En av NEMs tidligere innvendinger mot NorChips prosjekt i Kongo, var at mulighetene for oppfølging av de inkluderte kvinnene ikke var gode nok pga den politiske/materielle situasjonen i Kongo, og at prosjektet derfor burde vært gjennomført i et land der forholdene er bedre lagt til rette for oppfølging av deltakerne (jf. referat fra NEM-møtet 22.09.05, samt uttalelsen fra NEMs leder til TV2).

Så vidt NEM kan forstå, bekrefter prosjektledelsen i sitt eget materiale at oppfølgingen av de deltakende kvinnene var problematisk under de rådende forholdene i Kongo. For eksempel medgir prosjektledelsen i brevet av 17.11.04 at det tok lang tid før prøvesvar forelå og behandlingstilbud kom. Grunnen til dette oppgis å være arbeidspress for de eksternt involverte prosjektmedarbeiderne, samt militærangrep og ustabilitet i området som gjorde at

utlendinger måtte evakueres, og opplæring av leger/behandling av kvinner utsettes. Videre sies det i forbindelse med at én kvinne allerede var død og mange ikke sporet opp da Onsrud kom og skulle starte opp behandlingen, at NN bare kunne konstatere at ”tilstedeværende leger ikke tok initiativ til noen direkte behandling av kvinnen som var 60 år gammel”, og at den lokale gynekologen som hadde fått beskjed om de behandlingstrengende, tydeligvis ikke hadde ”rukket å foreta seg noe i forbindelse med oppsporingen av kvinnene”. Det sies videre at NorChip ikke selv har tilstrekkelig medisinsk ekspertise til å kunne vurdere hva som må til for å utføre god kirurgisk behandling i Kongo, og at de derfor var avhengig av at den som tok på seg oppgaven med behandling, kunne tenke igjennom hva som sannsynligvis ikke ville være å få tak i, i et krigsherjet land. Slik NEM ser det, viser dette noe av problemene med å være ansvarlig for forskning i en helt annen kontekst enn ens egen. Prosjektledelsens manglende kontroll over oppfølgingen er forståelig, men styrker argumentet om at studien burde vært utført i et land med bedre forutsetninger for oppfølging fra prosjektledelsens side. Også i sluttrapporten opplyses det at gjennomføringen og oppfølgingen i studien var tidkrevende og ustabil som følge av dårlig infrastruktur, krig og plyndring.

At alle de identifiserte behandlingstrengende kvinnene, bortsett fra den ene som døde, nå har fått behandling, er svært gledelig. NEM er informert om at de 16 kvinnene med histologisk påvist CIN2-3-lesjoner i cervixbiopsiene, er behandlet med konisering av cervix (3-4 ble behandlet tross negativ biopsi, og ble konisert pga positiv cytologi/HPVmRNA og antagelig feil tatt biopsi, konisat bekreftet senere grov dysplasiadiagnose, 1 konisatresultat mangler, jf. sluttrapporten s. 7). Ut fra det tilgjengelige materialet kan ikke NEM se at det foreligger noen plan for videre oppfølging av disse kvinnene, for eksempel tilbud om rekonisering av kvinner uten ”fri rand” på konisatet etc.

En forpliktelse til oppfølging vil også omfatte de som får påvist forhøyet risiko. Dette gjelder for det første de kvinnene som er tilfredsstillende behandlet (”fri rand” på konisatet), og som har økt risiko for ny preinvasiv eller invasiv cervixpatologi. I Norge og andre land med screeningapparat tilgjengelig, tilbys kvinner i denne kategorien oppfølging med cytologiscreening. NEM stiller seg spørrende til hvordan NorChip skal kunne følge opp disse kvinnene i Kongo, der cytologi ikke skal være tilgjengelig. Problemene i forhold til oppfølging framstår ikke som mindre i forhold til den andre gruppen av kvinner som har forhøyet risiko for å utvikle livmorhalskreft, og som i følge sluttrapporten derfor bør følges opp ”med like stor intensitet som CIN 2 + histologisk”: kvinnene med positiv HPVmRNA E6/7 uten histologisk påvist CIN2-3 (n=11, jf. s.7). Dersom det ikke foreligger en konkret plan og en realistisk mulighet for å følge opp disse kvinnene fra studien, mener NEM at det er nok et argument for at studien ikke burde vært gjennomført i Kongo. Som tidligere kommentert, er det grunn til å spørre om det er mulig og/eller ønskelig for helsevesenet i Kongo å bruke sine knappe ressurser på å overvåke risikotilstander.

I en forskningsetisk forhåndsvurdering er det viktig å vurdere ikke bare om det er *mulig* å gjennomføre påfølgende behandling og oppfølging eller ikke, men også *hvor vanskelig* dette eventuelt er. Jo vanskeligere det er, og jo lenger tid det tar for forskeren å fullføre sitt

moralske ansvar for å følge opp de helseproblemene som avdekkes gjennom et forskningsprosjekt, jo større sjanse er det for at menneskers tillit til forskeren/forskningen og helsearbeidere som deltar i forskningen, svekkes.

Et annet aspekt ved kravet til oppfølging av forskningsprosjekter er det som tidligere er nevnt om at deltakere etter studieavslutning skal sikres tilgang til de(n) metoden(e) som etter studien er dokumentert som de(n) beste. Problemene for det aktuelle prosjektet med å innfri dette kravet er omtalt over.

II Saksbehandlingen i NEM

Brækhus Dege anfører flere punkter ad feil saksbehandling.

NEM både kan og bør uttale seg om enkeltprosjekter, på forespørsel eller på eget initiativ, når enkeltprosjekter reiser spørsmål av prinsipiell interesse, eller av andre grunner som anses å ha betydning for den videre forskningsetiske refleksjonen og diskusjonen. I denne aktuelle saken har NEM uttalt seg om et prosjekt som komiteen mener det er grunn til å stille kritiske spørsmål til, og som det kan være noe å lære av for framtiden. Prosjektledelsen fikk sin tilråding fra REK Vest og skal ha gjennomført prosjektet i samsvar med grunnlaget for denne. NEM har ikke foretatt ”en avsluttende vurdering av prosjektet”, slik Brækhus Dege hevder, men stilt seg bak en uttalelse om at prosjektet ”ikke burde vært tilrådd” (jf Høyer i TV2). For denne uttalelsen og vurderingen har altså sluttrapporten fra prosjektet ingen betydning.

NEM fatter ikke enkeltvedtak i forvaltningslovens forstand, og er derfor heller ikke underlagt de strengeste reglene for saksbehandling som følger av denne loven. Komiteen ønsker like fullt å følge disse reglene i størst mulig grad, og medgir at den sikkert har et forbedringspotensial i forhold til å dokumentere grunnlaget for komiteens vurderinger. Når det gjelder komiteens vurdering i den aktuelle saken, er det imidlertid ikke korrekt at denne primært bygger på det omtalte brevet fra Mathias Onsrud som NorChip mener inneholder feilaktige opplysninger, og at NorChips tilsvarende ikke er tatt med i betraktningen. Det var først og fremst materiale fra prosjektledelsen selv som utgjorde grunnlaget for NEMs tidligere uttalelse om at en i ettertid ser at prosjektet ikke burde vært tilrådd. Det omdiskuterte brevet fra Mathias Onsrud var årsaken til at NEM (ved leder i første omgang) ønsket å se på det aktuelle prosjektet på nytt, men brevet hadde ingen avgjørende betydning for konklusjonen om at prosjektet ikke burde vært tilrådd.

Brækhus Dege kommenterer også utsagnet om at manglende forskningsetisk komité i Kongo ”burde medføre ytterligere varsomhet med å tilrå prosjektet” (jf. referat fra møte i NEM 22.09.2005). NEM er enig med NorChip og advokatfirmaet i at manglende etisk komité i et land ikke er et argument i seg selv for at prosjekt som tenkes utført i dette landet, ikke bør tilrådes. Det har derfor heller ikke vært dette komiteen har ønsket å formidle med den

aktuelle uttalelsen. Et viktig poeng ved at forskningsprosjekt gis en forhåndsvurdering av en uavhengig, bredt sammensatt forskningsetisk komité i det landet der en aktuell studie skal gjennomføres, er at vurderingen av og avveiningen mellom potensiell nytte og mulig risiko/skade som et prosjekt kan medføre, blir foretatt av en instans som både kjenner den aktuelle konteksten godt, og som ikke selv har interesser i det aktuelle prosjektet. At helsemyndigheter og samarbeidende leger i et u-land bifaller et aktuelt prosjekt (som tilfellet var med prosjektet i Kongo), kan ikke anses som en garanti for at interessene og velferden til de som inkluderes i studien, blir tilstrekkelig ivaretatt – da disse instansene også vil kunne ha egeninteresser i at et bestemt prosjekt gjennomføres (ikke minst hvis prosjektet medfører viktig opplæring, tilførsel av utstyr, medforfatterskap etc. som tilfellet også var i dette forskningsprosjektet i Kongo). En forskningsetisk vurdering av en komité i Norge vil kunne gi et uavhengig perspektiv. Den kontekstsensitiviteten som ofte er en forutsetning for å kunne vurdere nytte og risiko i en annen geografisk, politisk og kulturell sammenheng, vil imidlertid ofte mangle ved vurderinger i et annet lands etikkomite. Når NEM tar til orde for at REK burde ha utvist ”ytterligere varsomhet” i tilråningsprosessen, siden det aktuelle prosjektet skulle utføres i et land som manglet en uavhengig forskningsetisk komité, er dette først og fremst et uttrykk for at denne typen situasjon krever en ekstra nøye vurdering av verdien og mulige skadevirkninger av prosjektet for den aktuelle befolkningen. En mulighet er bruk av konsulenthjelp hvis ikke komiteen selv har medlemmer med erfaring fra tilsvarende prosjekt og kontekst. Denne muligheten gjelder for øvrig alle typer forskningsprosjekter som vurderes i REK-systemet, ikke bare prosjekter i utviklingsland.

Konklusjon

I en forskningsetisk vurdering er det viktig å påpeke ethvert forhold som kan medføre redusert beskyttelse av deltakernes interesser, og forhold som kan bidra til å skape mistillit til forskningen, enten denne måtte være berettiget eller ikke. Ekstra viktig er tillitsfaktoren når et forskningsprosjekt involverer helsearbeidere som deltakerne fortsatt vil være avhengig av å oppsøke i framtiden for å få tiltrengt helsehjelp. Mye helsefaglig forskning har et stort potensial i forhold til å kunne bedre livsvilkårene for mennesker som trenger dette. NEM ser det derfor som en viktig oppgave å rette oppmerksomheten mot faktorer som kan være med å svekke menneskers tillit til helsefaglig forskning og dermed også deres vilje til å stille seg til rådighet for denne typen forskning.

Oppsummerende vil NEM framholde at NorChips prosjekt i Bukavu ikke burde vært gjennomført i Kongo fordi:

- Studien har en uklar vitenskapelig problemstilling.
- Helsegevinsten av denne studien er høyst usikker både for kvinnene som deltok i studien, og i Kongo generelt.

- Selv om en senere studie i et egnet land som har metoder for å følge opp både celleprøver og HPVprøver, som for eksempel Norge, skulle vise nytte av en HPV-test (som den NorChip eller andre produsenter har utviklet), er det tvilsomt at Kongo kan dra nytte av testen i nær fremtid.
- Pga generelt lavt utdannelsesnivå og utbredt analfabetisme forsto antakelig ikke kvinnene som ble rekruttert i studien, at de deltok i et forskningsprosjekt og/eller hva som var formålet med studien. Informasjonsskrivet til de som kunne lese, presiserte heller ikke dette.
- Kvinnene i studien ble ikke informert om at firmaet NorChip sto bak studien.
- Kvinnene i studien risikerte å bli smittet av HIV og hepatitt B (samt andre kjønns sykdommer som er hyppige i Kongo) dersom de hadde samleie etter at det åpne såret på livmorhalsen ble laget.
- Metodesammenligningen av NorChips HPV-test, vevsprøver og celleprøver var ikke egnet til å bli utført i Kongo fordi forholdene lå dårlig til rette for å følge opp og behandle kvinnene etter at prøvene til undersøkelsen var tatt.
- En slik metodestudie for å vurdere nytten av en molekylærbiologisk test bør gjennomføres i et land der kvinnene har god nok forståelse av sykdom og helse til å forstå det de er med på, samt at landet skal ha godt nok utviklet screeningapparat til å diagnostisere, behandle og følge opp celleforandringer i livmorhalsen. Dette er ikke tilfelle i Kongo.
- Ønsket om å gjøre noe positivt for kvinnehelsen i Kongo må ikke blandes sammen med gjennomføring av et forskningsprosjekt med høyst usikker målsetning og nytte, og med potensiell skade for deltakende kvinner.

Med vurderingen i dette brevet anser NEM denne saken som avsluttet fra sin side.

Med vennlig hilsen

Beate I. Hovland
Leder av NEM

Knut W. Ruyter
Sekretariatsleder