

Ola Dale
NTNU

Vår ref.: 2017/44

REK ref.:2016/2000

Dato: 07/03/17

Utprøving av intranasal nalokson

Prosjektleders prosjekttale

Målet med studien er å sammenlikne heroinmotgiften nalokson gitt som nesespray med nalokson gitt som standardbehandling med sprøyte. Vi har utviklet en nalokson nesespray hvor vi sikter mot markedsføringstillatelse, dvs. godkjenning av SLV. Vi har utført 5 fase1 utprøvinger med dette preparatet. Preparatet skal prøves ut i en randomisert kontrollert studie av ambulanspersonell i Oslo og Trondheim på reelle overdoser utenfor sykehus. Det er en dobbel-dummy blindet studie ved at både spray og sprøyte gis samtidig, den ene inneholder nalokson og den andre saltvann. Det er tilfeldig hvem som får motgift som spray og hvem som får som sprøyte, men alle får motgift. Deltagerne er bevisstløse når de blir inkludert, så de kan ikke avgi samtykke på forhånd, men de kan trekke seg fra studien etterpå. Sikkerheten er ivaretatt ved at kompetent ambulanspersonell med ekstra motgift og annet utstyr er tilstede ved hele studieperioden. Prosjektet er utviklet i nært samarbeid med brukerorganisasjoner.

Saksbehandling i REK

Søknaden ble først behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk sør-øst C i møtet 1.12.2016. Prosjektet skal inkludere en sårbar gruppe, rusmisbrukere, som har tatt en overdose med heroin og trenger øyeblikkelig hjelp. Hensikten er å få undersøkt om motgiften nalokson administrert ved nesespray fungerer like bra (eller bedre) som nalokson administrert med sprøyte. Nesespray vil kunne gi betydelig nytte både for helsepersonell (det er utfordrende med intravenøs administrering på en rusmisbruker, reduserer risikoen for blodsmitte jfr. HIV og hepatitt) og for rusmisbrukeren (vil lettere kunne få livreddende hjelp av venner og bekjente).

REK innhentet en ekstern vurdering av studien fra professor Klaus Olkkola ved Universitet i Helsingfors, som konkluderer med at dette er en meget god studie og den er etisk forsvarlig. Det har også vært benyttet et «brukerutvalg» med 8 medlemmer av rusmisbrukere og pårørende fra Trondheim og Oslo som har stilt seg positiv til studien og kom med råd og anbefalinger på utformingen. REK sluttet seg til dette, og konkluderer med at dette er en svært viktig studie som kan komme en sårbar gruppe til gode og som har betydelig samfunnsnytte.

Problemet er håndteringen av samtykke. Deltakerne blir innlemmet i studien når de har tatt en overdose og ambulanseteamet kommer for å gi dem motgift. De er på det tidspunkt ikke samtykkekompetente (bevisstløse). Prosjektleder vegrer imidlertid mot å kreve samtykke også

etter at de har våknet opp. Dette begrunnes slik: «Etter akuttbehandling vil det være vanskelig å sikre seg at et ev. samtykke er informert, frivillig og uttrykkelig. Pasientene er i en krisesituasjon, preget av både rus og abstinens. De er alltid redde og ofte agiterte.»

Prosjektleder frykter altså at om pasienten spørres like etter oppvåkning, er det stor fare for at mange trekker seg, noe som vil true studiens validitet. Et alternativ ville være å innhente samtykke fra pårørende. Brukerrådet har imidlertid vært tydelig på at de ikke ønsker at pårørende skal få vite at man har tatt en overdose. Det er derfor ikke mulig å innhente aktivt samtykke i observasjonstiden, mener prosjektledelsen. Prosjektleder ønsker i stedet å informere deltakerne i ettertid om at de er med i en studie, og vise til spesiallaget nettside hvor de når som helst kan trekke seg.

REK konkluderte med at studien er regulert av hfl § 19 – forskning i en klinisk nødsituasjon. Dette muliggjør forskningen i første instans, men umuliggjør ifølge REK å la være å innhente aktivt samtykke i etterkant. REK skriver:

«Siste ledd av § 19 er helt klar: Vedkommende eller dennes nærmeste pårørende skal så snart som mulig gis informasjon om forskningen. Samtykke etter § 13, jf. § 17, er en forutsetning for videre forskning og skal innhentes så snart som mulig. Det er dermed eksplisitt i § 19 at lovens hovedregel om samtykke kreves, og det åpnes så langt komiteen kan se ikke for noen form for unntak, i og med at samtykke er en forutsetning for videre forskning (komiteens understrekning).»

REK foreslår videre at informasjonsskrivene deles ut i rusmiljøene på forhånd av studien. Rusmiljøet er relativt oversiktlig og kjent, og da kan brukerne på forhånd ha sagt ja eller nei til å delta i denne studien dersom de skulle komme i en situasjon hvor de har tatt en overdose. Studien kan så «vaske» overdosepasientene mot forhåndssamtykkene.

REK godkjente prosjektet med vilkår om å hente inn samtykke fra deltakerne til videre bruk av opplysninger hentet fra overdosesituasjonen.

Klagesaksbehandling i REK

REK mottok klage 10.1.2017 på vilkåret om at det må innhentes samtykke til videre bruk av opplysninger etter overdoseepisoden. Klagen inneholder også alternative løsninger til innhenting av samtykke i forkant av prosjektet.

Prosjektleder avviser muligheten for forhåndssamtykke:

«Det finnes ingen metode for sikkert forhåndsidentifiserte individer som kan komme til å bli behandlet for overdose i Oslo sentrum i studieperioden. Videre er det vår oppfatning at det er integritetskrenkende etter å først ha sagt nei til forsøksdeltakelse, for så å bli utsatt for intervensjonen, og deretter bli vasket ut av listene. Vi mener også at en slik fremgangsmåte vil medføre at studien ikke vil kunne gjennomføres pga. av lav inklusjonsrate, og at den eksterne validiteten uansett blir svekket ved at kun forhåndskjente individer kan delta.»

Videre foreslår prosjektleder nå en mellomløsning med «muntlig samtykke» av de som ambulanspersonell vurderer som samtykkekompetent:

«Vi foreslår nå følgende prosedyre: Vi vil anstrenge oss for at vi kan få muntlig samtykke i etterkant av intervensjonen hos flest mulig. Samtykket innhentes av ambulansmedarbeiderne

som begge to bevitner samtykket. Ambulansepersonalet kjenner studien og er vant med å vurdere pasientens evne til å ta vare på seg selv før de forlates på stedet, eller overflyttes til videre oppfølging annet sted. De vil på dette tidspunktet kunne vurdere hvem som åpenbart ikke er samtykkekompetent.»

I tillegg mener prosjektgruppen at REK bør revurdere fortolkningen av §19:

«I aktuelle situasjon er det ingen videre aktiv forskning, slik bestemmelsen forutsetter. Både forarbeider og kommentarutgaven peker bl.a. på at bestemmelsen tar sikte på å avklare «videre bruk av biologisk materiale» m.v. På det tidspunkt vi eventuelt kan hente samtykke vil vi utelukkende stå igjen med spørsmål om bruk av opplysninger hentet i forbindelsen med gitt helsehjelp som samtidig har implementert et forskningsprosjekt. Vi oppfatter således at gjenstående håndtering av prosjektet på tidspunkt for innhenting av samtykke må likestilles med håndtering av helseopplysninger, og at denne bruken bør kunne hjemles i kap. 7 med mulighet for å unnta samtykke etter § 35»

REK har ikke funnet å kunne godkjenne den foreslåtte prosedyren: *«Når det gjelder ønsket om å benytte fritak fra samtykkekravet etter helseforskningslovens § 35, konstaterer komiteen uenighet med prosjektleder på dette punktet. I komiteens øyne er § 35 en unntaksbestemmelse som er ment å dekke helseopplysninger innsamlet som et ledd i ordinær helsetjeneste, noe bestemmelsens overskrift også stadfester. Dette prosjektet er en klinisk utprøving av et legemiddel, og således ikke en del av ordinær helsetjeneste.»*

REK oversendte klagen til endelig behandling i NEM.

Saksbehandling i NEM

NEM behandlet klagesaken på komitemøtet 7.2.17. Selve prosjektet er godkjent av REK. NEMs behandling er rettet mot vilkåret om innhenting av etterfølgende samtykke for å få slutført den planlagte kliniske utprøvingen av intranasal nalokson.

Utprøvingen av intranasal nalokson skjer i en fase av behandlingsforløpet der pasientene som inkluderes ikke befinner seg på en helseinstitusjon. De er videre bevisstløse på grunn av rusmiddelrelatert overdose. De aktuelle forskningsdeltakerne er i en klinisk nødssituasjon.

Hovedkrav ved gjennomføring av medisinsk og helsefaglig forskning

Medisinsk og helsefaglig forskning skal organiseres og utøves forsvarlig. Den som utøver forskningen skal ivareta etiske, medisinske, helsefaglige, vitenskapelige og personvernmessige forhold, og forskningen skal være basert på respekt for forskningsdeltakernes menneskerettigheter og menneskeverd.¹

Forskning på mennesker kan bare kombineres med behandling dersom forskningen antas å ha helsefremmende verdi for forskningsdeltakeren. Fordelene, risikoen, belastningen og effektiviteten skal prøves mot de beste metodene av forebygging, diagnostikk og behandling som til enhver tid er tilgjengelige, med mindre særlig tungtveiende hensyn tilsier det.²

¹ Helseforskningsloven § 5

² Helseforskningsloven § 22

Samtykke til deltakelse i medisinsk og helsefaglig forskning

Helseforskningsloven kapittel 4 inneholder bestemmelsene som omhandler samtykke til deltakelse i medisinske og helsefaglige forskningsprosjekter.

Hovedregelen er at samtykke skal være informert, frivillig, uttrykkelig, dokumenterbart og avgitt før datainnsamling begynner.³ Det er inntatt særbestemmelser i helseforskningsloven som til dels utvider hva en kan samtykke til⁴, hvem som kan samtykke på vegne av forskningsdeltakerne⁵, hvilket tidspunkt samtykke skal innhentes⁶ og bestemmelser om fritak fra samtykke⁷. Det er også inntatt en bestemmelse som regulerer tilbaketrekking av samtykke⁸.

Helseforskningslovens bestemmelser om samtykke til forskningsdeltakelse beveger seg fra det klare og uttalte kravet om informert og frivillig forhåndssamtykke, til et krav om etterfølgende samtykke og til fritak fra kravet om samtykke. Den som inkluderes i forskningsprosjekter uten at samtykke er innhentet, skal som hovedregel informeres om forskningsdeltakelse⁹. I bestemmelsen om tilbaketrekking av samtykke er det en snever unntaksregel som åpner for at retten til å trekke seg fra deltakelse i forskningsprosjekter og krav om sletting, destruksjon eller utlevering av forskningsmaterialet utsettes til det konkrete forskningsprosjektet er slutført¹⁰.

Særlig om gjennomføring av forskning i kliniske nødsituasjoner

I utredningen av behovet for en egen helseforskningslov¹¹ anbefalte Nylennautvalget at forskning i kliniske nødsituasjoner skulle inntas som egen bestemmelse i helseforskningsloven. Forslaget ble fulgt opp av Helse- og omsorgsdepartementet, og helseforskningsloven fikk en egen bestemmelse som regulerer forskning i kliniske nødsituasjoner.

En klinisk nødsituasjon foreligger når pasienten må gis medisinsk behandling umiddelbart dersom vedkommendes liv skal reddes eller for å hindre alvorlige eller varige skadevirkninger. Det vil med andre ord si at pasienten befinner seg i en kritisk helsemessig situasjon der det er overhengende fare for liv eller helse.

Å tillate forskning i kliniske nødsituasjoner er i forarbeidene begrunnet med at «[...] behandlingstilbudet i kliniske nødsituasjoner er avhengig av aktiv forskning. I slike situasjoner vil det ofte ikke være praktisk mulig å innhente samtykke fra pasienten eller en lovlig representant. Hensikten med denne paragrafen er å gi REK mulighet til å gjøre unntak fra de vanlige samtykkereglene i slike situasjoner.» Ved å tillate forskning i kliniske nødsituasjoner har en bevisst fraveket prinsippet om forhåndssamtykke og med dette innført et særskilt og situasjonsbestemt unntak fra helseforskningslovens hovedregel. Det forutsettes i loven at

³ Helseforskningsloven § 13

⁴ Helseforskningsloven § 14

⁵ Helseforskningsloven § 17

⁶ Helseforskningsloven § 19

⁷ Helseforskningsloven §§ 15, 28 og 35

⁸ Helseforskningsloven § 16

⁹ Personopplysningsloven §§ 19 og 20

¹⁰ Helseforskningsloven § 16, siste ledd

¹¹ NOU 2005:1 God forskning – bedre helse

pasientene som inkluderes eller deres nærmeste pårørende informeres og samtykker til videre forskning når den kliniske nødsituasjonen opphører¹².

NEMs vurdering

I godkjenningen til det aktuelle forskningsprosjektet oppstilte REK, i tråd med bestemmelsene som regulerer forskning i kliniske nødssituasjoner¹³, et krav om at det innhentes etterfølgende samtykke fra alle inkluderte så snart samtykkekompetanse var gjenvunnet – alternativt at pårørende ble informert og samtykket til videre forskning. REK fastholdt kravet om etterfølgende samtykke i sin klagesaksbehandling og begrunnet dette med at det ikke er rom for å gjøre unntak for etterfølgende samtykke ved anvendelse av bestemmelsen.

Det er REKs vilkår om innhenting av etterfølgende samtykke i forbindelse med godkjenningen av forskningsprosjektet som her er påklaget.

Ut fra en alminnelig forskningsetisk vurdering deler komiteen REKs syn på at prosjektet er forsvarlig, av stor nytte for både den enkelte deltaker, andre i samme pasientgruppe og for samfunnet.

Utfordringen for både REK og NEM er om et eventuelt fritak fra å innhente et etterfølgende samtykke er i strid med helseforskningsloven¹⁴.

Ved å se hen til bestemmelsens ordlyd, kan NEM langt på vei følge, og være enig i REKs tolking; *det er ikke nedfelt noen unntaksbestemmelse til kravet om etterfølgende samtykke når forskningen er gjennomført i en klinisk nødssituasjon*. En gjennomføring av forskningsprosjektet slik det er planlagt og beskrevet fra søkers side vil ikke oppfylle kravet om etterfølgende samtykke, og av den grunn være i strid med krav stilt i, eller i medhold av, helseforskningsloven.

Flertallet i NEM mener at en ved anvendelsen av lovens bestemmelser om samtykke og især om forskning i kliniske nødssituasjoner må legge avgjørende vekt på hvilken situasjon de inkluderte faktisk befinner seg i. Når pasientene inkluderes i dette forskningsprosjektet befinner de seg i en kritisk helsemessig situasjon der det er overhengende fare for liv eller helse, og de har behov for livreddende behandling. De er i en bevisstløs tilstand, og ute av stand til å avgi samtykke. De er uten tvil i en klinisk nødssituasjon. Etter NEMs syn er ikke den kliniske nødssituasjonen denne pasientgruppen befinner seg i lik andre typiske kliniske nødssituasjoner. De fleste kliniske nødssituasjoner fører til at pasienten over en kortere eller lengre periode er til behandling i en helseinstitusjon. For pasientgruppen som inkluderes her er forholdet som hovedregel det motsatte; så snart pasienten kommer til bevissthet og slik sett har gjenvunnet muligheten til å takke ja eller nei til videre medisinsk oppfølging, og i dette tilfellet forskningsdeltakelse, forlater pasienten helsehjelpen og det behandlende personell.

Det hitsettes fra søkers begrunnelse: *«Etter akuttbehandling og på skadestedet, vil det etter vår vurdering være vanskelig eller umulig å sikre seg at et samtykke er informert, frivillig og uttrykkelig. Pasientene er i en krisesituasjon, preget av både ruspåvirkning fra andre stoffer,*

¹² Helseforskningsloven § 19, tredje ledd

¹³ Helseforskningsloven § 19, siste ledd

¹⁴ Helseforskningsloven § 10, andre ledd

abstinensplager, fysisk sykdom og de er også alltid redde, ofte agiterte og/eller forvirrede. Den korte observasjonstiden og hele overdosesituasjonen gjør at det ikke vil være mulig å informere ordentlig, gi betenkningstid, svare adekvat på spørsmål i ro og mak. Ambulansepersonell som nettopp har reddet livet/fjernet rusen til pasienten vil ikke bli oppfattet som nøytrale av deltagerne. Overdosepasientene har heller ikke frivillig oppsøkt helsetjenesten.»

Etter NEMs syn skiller tiden kvalifisert medisinsk personell har til å vurdere pasientens reelle samtykkekompetanse, informere og innhente et etterfølgende samtykke seg i stor grad fra andre, typiske nødsituasjoner. I mange tilfeller vil det være svært vanskelig eller umulig å innhente et kvalifisert informert samtykke fra deltakerne. Det er også store utfordringer knyttet til å kontakte de inkluderte på et senere tidspunkt, da de ofte ikke har fast kjent bopelsadresse. En skriftlig henvendelse til de inkluderte på oppgitt adresse i folkeregisteret vil etter NEMs mening ha det mot seg at en ikke vet med sikkerhet om, og hvem, som åpner posten ved den registrerte adressen. Det vil med andre ord være fare for at sensitiv informasjon om overdosetilfellet og inklusjon i forskningsprosjektet kan bli kjent for andre enn pasienten selv. Å kontakte pårørende, noe interessegrupper for rusmisbrukerne allerede har signalisert at de ikke ønsker, vil også innebære å utlevere sensitiv informasjon om overdosetilfellet til andre. NEM registrerer at interessegrupper for rusmisbrukere og pårørende er positivt innstilt til at forskningsprosjektet gjennomføres. I tillegg fremkommer det av sakens dokumenter at samtykkekompetansen til den enkelte i mange tilfeller ikke er tilstede når den kliniske nødssituasjonen opphører. Det vil med andre ord ikke være praktisk mulig å innhente et kvalifisert informert samtykke fra alle som inkluderes.

Etter NEMs oppfatning passer ikke dette forskningsprosjektet inn i det som må anses som de kliniske nødsituasjoner som bestemmelsen i helseforskningsloven er ment å regulere.

At lovgiver har gitt REK anledning til å utsette deltakeres ønske om å trekke seg fra studier¹⁵, på grunn av stor samfunnsinteresse, gir signal om at det i helt spesielle situasjoner kan gjøres unntak fra lovens hovedregel. I omsøkte prosjekt vil videre forskning på materialet uten samtykke måtte ansees som mindre integritetskrenkende enn å nekte noen å trekke seg fra studien.

En direkte anvendelse av bestemmelsen om forskning i kliniske nødsituasjoner vil her, etter NEMs syn, innebære en utilsiktet begrensning i formålet med helseforskningsloven; *å fremme god og etisk forsvarlig forskning*¹⁶. Flertallet i NEM legger derfor til grunn det tolkningsalternativet som best realiserer lovens formål. I dette særtilfellet bør bestemmelsene om samtykke i sin helhet komme til anvendelse.

REK understreker i godkjenningen av prosjektet at pasientene som inkluderes ikke samtykker til selve intervensjonen, altså randomisering til behandling med enten nalokson neseppray eller injeksjon. Det er videre forskning den inkluderte skal samtykke til i etterkant. NEM deler REKs vurdering om at AMK-personell kan gjennomføre intervensjonen i tråd med det som angis i søknaden og av REKs godkjenning.

¹⁵ Helseforskningsloven § 16, siste ledd

¹⁶ Helseforskningsloven § 1

Bruk av opplysninger som allerede er innhentet i forbindelse med forskningsprosjektet må etter flertallet i NEMs oppfatning vurderes etter de samme prinsippene som både reglene om samtykke til forskning og særlig bestemmelsen om forskning i kliniske nødsituasjoner bygger på. Det er etter flertallet i NEMs syn godtgjort at samtykke etter lovens hovedregel ikke lar seg gjennomføre. I dette tilfellet er det ikke tvil om at prosjektet er særlig samfunnsnyttig, samtidig som dets potensielle nytte både for deltakeren selv og for pasientgruppen som sådan er stor.

NEM er kjent med at Helsedirektoratet i samarbeid med et forskningsmiljø ved Institutt for klinisk medisin ved Universitetet i Oslo, SERAF¹⁷, gjennomfører et multisenter prosjekt hvor nalokson neseppray utleveres til rusmisbrukere. Det er gitt en midlertidig tillatelse til utlevering av medikamentet. Utdelingen av nalokson neseppray i prosjektet utvides nå til å dekke flere deler av Norge. Nesepsprayen som utleveres har ikke gjennomgått en kontrollert klinisk utprøving. Doseringen/konsentrasjonen av virkestoffet nalokson og volumet det aktive medikamentet gis i er med andre ord ikke bestemt ut fra resultater fra kontrollerte forsøk. NEM mener dette er et tungtveiende moment i vurderingen av den potensielle nytten ved at omsøkte prosjekt gjennomføres.

Flertallet mener at den planlagte løsningen for å ivareta prosjektdeltakernes velferd og integritet er tilfredsstillende. Komiteen er enig i REKs konklusjon om at søkers forslag til løsning både er preget av refleksjon og nøye tilpasset pasientgruppen som her inkluderes.

Flertallet tillater en løsning som ikke er basert på et aktivt, skriftlig samtykke på følgende vilkår;

1. Prosjektmedarbeiderne skal innhente muntlig samtykke i etterkant av intervensjonen hos flest mulig. Samtykket skal innhentes av ambulansemedarbeiderne som begge to bevitner og dokumenterer det muntlige avgitte samtykket. De vil på det aktuelle tidspunktet kunne vurdere hvem som åpenbart ikke er samtykkekompetente.
2. Pasienter som av helsepersonellet vurderes å ha samtykkekompetanse, men som motsetter seg videre deltakelse i studien, skal ikke inkluderes videre i prosjektet.
3. Skriftlig informasjon skal gis til alle når de forlater helsehjelpen de har mottatt i forbindelse med overdosesituasjonen. REK ble forelagt to informasjonsskriv lagt ved opprinnelig søknad. NEM mener skrivene er et godt utgangspunkt for å informere de inkluderte om muligheten til å trekke seg fra forskningen i etterkant av overdosehendelsen. Det forutsettes at endelig informasjonsskriv utarbeides og godkjennes av REK.
4. For å sikre at samtlige av de inkluderte gis en reell mulighet til å reservere seg mot at opplysninger benyttes videre i prosjektet, skal de beskrive informasjonstiltak ut over skriftlig informasjon gjennomføres i etterkant av intervensjonen.
5. Oppbevaring av helseopplysninger ut over prosjektperioden er utelukkende tillatt for å tilfredsstille krav stilt til klinisk legemiddelutprøving, og for en eventuell etterprøving av

¹⁷ Senter for rus- og avhengighetsforskning

funn i forskningsprosjektet. Ny eller endret bruk av studiespesifikke helseopplysninger forutsetter at det innhentes samtykke i tråd med helseforskningslovens hovedregel.

Mindretallet, medlemmet Thorleiv Valen, mener det må innhentes etterfølgende samtykke fra respondenter som ikke er i stand til å avgi samtykke rett i etterkant av overdosesituasjonen, og viser til REKs begrunnelse.

Vedtak

Klage på REKs vilkår om innhenting av aktivt samtykke i henhold til helseforskningsloven § 19 tas til følge.

Under forutsetning av at vilkårene ovenfor oppfylles, godkjenner NEM det forelagte forslaget til fremgangsmåte for informasjon av deltakerne.

For øvrig gjelder andre vilkår som REK har satt i sin godkjenning av forskningsprosjektet.

Endelig informasjonsskriv skal utarbeides og godkjennes av REK.

Hilsen



Dag Bruusgaard
Professor emeritus, dr.med.
Komiteleder NEM



Jacob C Hølen
Sekretariatsleder NEM, PhD

Kopi
REK