



BESLUT
2011-06-03

Dnr Ö 13-2011

KLAGANDE

Barn- och ungdomsmedicin Mölnlycke
Ekdalavägen 2
435 30 Mölnlycke

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Göteborg, avdelning M 1, beslut den 4 april 2011,
dnr 767-10

SAKEN

Prövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor
(etikprövningslagen)

Projekt: En fas 3, dubbelblind, placebokontrollerad, långsiktig med randomiserat utsättande multicenterstudie av effekt och säkerhet för guanfacinhydroklorid med fördröjd frisättning till barn och ungdomar i åldrarna 6-17 år med uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitetssyndrom

Projektnummer/identitet: Protokoll SPD503-315
Version nummer: 3.0 daterad 17 juni 2010
EudraCT nr: 2009-018161-12

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga 1.

Ansökan gäller en dubbelblind, placebokontrollerad fas 3 klinisk läkemedelsprövning med randomiserat utsättande av studieläkemedlet som är ett blodtryckssänkande läkemedel som nu prövas för behandling av barn med ADHD i åldern 6-17 år. Studieläkemedlet är i USA godkänt på indikation ADHD. Studien innehåller 6 faser och sammanlagt upp till 25 besök på studiekliniken under cirka 47 veckor. Deltagarna genomgår förutom klinisk undersökning, blod- och urinprover och EKG, ifyllande av ett antal frågeformulär däribland sådant som skattar risk för självmord. Ett stort antal (15) kliniska studier har redan genomförts varav 6 fas 3 studier. Allvarligare biverkningar av studieläkemedlet är yrsel, svimningar, krampanfall samt psykiska störningar såsom depression. Deltagarna måste utsätta eventuell pågående medicinerings såsom annat ADHD-läkemedel eller antidepressiva läkemedel under 7-30 dagar före start av studieperioden. Sammanlagt 510 barn beräknas ingå i studien varav cirka 40 procent rekryteras från europeiska centra. Patienten och/eller vårdnadshavare kompenseras för utgifter såsom resor och måltider i samband med besök vid studiekliniken men inte för inkomstbortfall.

Den regionala etikprövningsnämnden har avslagit ansökan med motiveringen att studien som är krävande borde ge kompensation för dokumenterad förlorad arbetsförtjänst till patient eller vårdnadshavare och menar dessutom att om så inte sker kommer de patienter som ingår i studien att utgöra en icke representativ studiepopulation vilket ger ett snedvridet resultat.

Sökanden har i överklagandet anført bl.a. att det är i enlighet med sponsors policy att inte ersätta förlorad arbetsinkomst och framhåller att det skulle kunna innebära en otillbörlig påverkan på föräldrar för att låta sina barn delta i studien om sådan ersättning utbetalas.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Enligt EG direktiv 2001/20/EG (artikel 6 p. 3 j) om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel ska etiknämnden bl.a. särskilt granska formerna för ekonomisk ersättning till forskningspersoner vid deltagande i klinisk prövning. När det särskilt gäller klinisk prövning på underåriga får enligt artikel 4 d inga incitament eller ekonomiska förmåner ges med undantag av ersättningar. Sistnämnda regel gäller som svensk lag enligt 13 e § 4 p. läkemedelslagen (1992:859).

En viktig aspekt vid tolkningen av ersättning vid deltagande i forskning har varit att se till att eventuell ekonomisk ersättning inte är så stor att den utövar otillbörlig påverkan på beslutet att delta. Ersättning för förlorad arbetsinkomst som kan dokumenteras har inte ansetts utgöra sådan otillbörlig påverkan utan enbart ersättning utöver sådana utgifter. I diskussioner om ersättning vid forskning har också påpekats att man av rättviseskäl inte bör göra någon distinktion mellan patienter och friska forskningspersoner. Den kunskap som kan vinnas vid forskning kan komma alla människor till godo och sjuka människor bör inte otillbörligt utnyttjas för det allmänna potentiellt goda.

Det förhållandet att dokumenterad ekonomisk ersättning för förlorad arbetsförtjänst anses kunna utgå utan att man därigenom bryter mot den princip som har lagts fast genom det nyssnämnda direktivet kan inte betyda att en studie skulle anses oetisk så snart sådan ersättning inte utgår. I praxis förekommer att ersättning utgår med ett mindre schablonbelopp som utbetalas oberoende av om den som deltar i en studie har förlorat någon arbetsförtjänst eller ej, och som sökanden påvisat förekommer det också att ingen ersättning utgår, även om detta är mera ovanligt. Det skulle innebära en egendomlig ordning om man anser att ersättning såväl med högre belopp som med lägre belopp än som just svarar mot den förlorade arbetsförtjänsten skulle strida mot etiska principer, och en rad följdfrågor uppkommer, t.ex. hur man med en sådan utgångspunkt ska se på förlorade semesterdagar och ersättning för övertidsarbete som forskningspersonen kan ha behövt utföra. För ett mycket stort antal förtroendeuppdrag och andra allmännyttiga insatser i allmän och enskild regi utgår ingen ersättning alls eller ersättning med mycket lägre belopp än som ofta svarar mot den förlorade arbetsförtjänsten. Till detta kommer att etikprövningslagen och dess motiv saknar varje antydning om att forskning skulle kunna betraktas som oetisk därför att forskningspersonerna inte får tillräckligt mycket betalt; vad som ska beaktas är enligt lagen intrång i forskningspersonernas hälsa, säkerhet och personliga integritet.

Om det förhållandet att ersättning inte utgår för förlorad arbetsförtjänst skulle kunna antas medföra en sådan risk för ett snedvridet urval att studiepopulationen inte blir tillräckligt representativ skulle detta kunna vara en omständighet att beakta vid prövningen av frågan om godkännande. Ett sådant antagande är emellertid vanskligt att göra utan närmare underlag. Har man en sådan utgångspunkt skulle även ersättning med ett mindre schablonbelopp kunna anses riskera att leda till ett snedvridet urval, eftersom det skulle kunna hävdas att personer utan arbetsinkomst skulle vara mer benägna att delta i studien. Forskningspersoner torde i allmänhet delta i studier av olika slag av ideella skäl och i många fall kan dessutom antas att ett deltagande i studien medför betydligt mer besvär, kostnader och andra olägenheter än som svarar mot en ersättning för förlorad arbetsförtjänst.

Enligt Centrala etikprövningsnämndens mening innebär således inte den omständighet som den regionala nämnden har åberopat något hinder mot godkännande av studien.

I och med att föräldrarna inte inom forskningsprojektets ram får ersättning för förlorad arbetsförtjänst blir det så mycket mer betydelsefullt för dem om de kommer att kunna få ersättning ur socialförsäkringen. Av handlingarna framgår inte om sökanden har undersökt denna fråga. Enligt 13 kap. socialförsäkringsbalken har föräldrar rätt till tillfällig föräldrapenning när de som en del av behandlingen av ett sjukt barn behöver delta i läkarbesök eller i behandling som har ordinerats av läkare. Det är mycket tveksamt om föräldrarna kan få tillfällig föräldrapenning för deltagande i den nu aktuella studien. Detta förhållande framgår inte av forskningspersonsinformation. För föräldrarna skulle det kunna innebära en ovälkommen överraskning att besök hos läkare med anledning av deras barns sjukdom måste bekostas av dem själva och inte på vanligt sätt ersätts genom socialförsäkringen. Av detta skäl bör forskningspersonsinformation kompletteras i angivet hänseende, såvida inte sökanden genom förhandsbesked från Försäkringskassan eller annan behörig instans får klarlagt att tillfällig föräldrapenning kommer att kunna utgå. Forskningspersonsinformation är i övrigt mycket svåräst i nuvarande skick och bör förenklas på sådant sätt att procedurinformation lämnas i en bilaga.

I övrigt föreligger inte något hinder mot att forskningen godkänns. Trots protokollets utformning i vissa hänseenden får det förutsättas att mindre barn inte utsätts för frågor som uppenbart inte är åldersadekvata.

Med ändring av Regionala etikprövningsnämndens i Göteborg beslut godkänner Centrala etikprövningsnämnden den forskning som avses med ansökningen på villkor att det av forskningspersonsinformation framgår att det är tveksamt om föräldrarna har rätt till tillfällig föräldrapenning vid deltagande i studien, såvida inte sökanden lyckas klarlägga motsatsen, samt att informationen förenklas i enlighet med vad som har anförts i det föregående.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Lennart Lindgren, Kickis Åhré Älgamo, Gisela Dahlquist, Gunn Johansson, Bo Petersson och Holger Luthman efter föredragning av Gisela Dahlquist. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna Anitha Bondestam, Pehr Olov Pehrson, Elisabet Andersson, Peter Höglund, Sighild Westman-Naeser (särskilt yttrande) och Anders Brändström samt kanslichefen Eva Grönlund.

Särskilt yttrande, se Bilaga 2.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck



Bilaga 1

Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg

CENTRALA ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN	
Ink	2011-04-20
Dnr:	Ö 13-2011
Handl:	

Projektansvarig:

Barn- och Ungdomsmedicin Mölnlycke
Ekdalavägen 2
435 30 Mölnlycke

Dnr:
767-10

Exp. 2011-04-08

Forskningshuvudman: Barn- och Ungdomsmedicin Mölnlycke

Närvarande beslutande:

Marika Estreen, *ordförande*

Lennart Andrén, *vetenskaplig sekreterare*

Ledamöter med vetenskaplig kompetens

Staffan Björck

Gunnar Göthberg

Hans Herlitz (deltog ej i ärende 216-11)

Gunilla Klingberg

Margareta Kreuter

Ann Nachemson

Susanna Wallerstedt

Bengt Widgren

Hans Ågren (deltog ej i ärende 243-09, 745-10
och 766-10)

Ledamöter som företräder

allmänna intressen

Ulla-Britt Hagström

Eva Selin Lindgren

Lars-Erik Lindh

John Sjöbohm

Karin Ström

Projekttitel: En fas 3, dubbelblind, placebokontrollerad, långsiktig med randomiserat utsättande multicenterstudie av effekt och säkerhet för guanfacinhydroklorid med fördröjd frisättning till barn och ungdomar i åldrarna 6 – 17 år med uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitetssyndrom.

Proj nr: Protocol SP0503-315

Version: 3.0 dated 17 June, 2010

EudraCT nr: 2009-018161-12

Beslutsprotokoll från sammanträde med Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg, Medicinska avdelningen (M 1), den 4 april 2011.

Föredragande: Gunnar Göthberg

Avslås.

Nämnden anser att deltagande i forskning inte skall innebära extra kostnader för de deltagande. Den aktuella studien är krävande för såväl de ungdomar som skall delta som för dess vårdnadshavare. Studien innefattar ett flertal läkarbesök och den tid som får avsättas för besök och andra studierelaterade insatser är betydande. För att ge samtliga patienter som uppfyller inklusion/exklusionskriterierna möjlighet att delta så anser nämnden att patientens vårdnadshavare skall ha rätt till ersättning för förlorad arbetsförtjänst. Den förlorade arbetsförtjänsten skall dokumenteras via intyg från arbetsgivaren alternativt via uppvisande av löneavdrag. I den mån inte ersättning utgår för dokumenterad förlorad arbetsförtjänst så

införs ett ekonomiskt exklusionskriterium som inte är nämnt i studieprotokollet. Patienter med sämre ekonomiska förutsättningar har därmed inte möjlighet att delta i studien. Detta strider mot en grundläggande etisk princip, den s.k. rättvisepincipen.

Nämnden anser dessutom att om man exkluderar patienter vars ekonomiska förutsättningar inte medger deltagande så kommer inte studiepopulationen att vara representativ för den patientpopulation som i en framtid eventuellt kommer att bli aktuell för behandling. Den s.k. externa validiteten försämras.

Eftersom studien är krävande så finns påtagliga risker för att patientrekryteringen försvåras och att man erhåller ett stort antal avbrott i studien om deltagandet är förenat med ekonomiska uppoffringar för patientens vårdnadshavare.

Mot bakgrund av ovanstående anser nämnden inte att studien kan godkännas och den avslås därför.

Ledamoten Hans Ågren anmäler skiljaktig mening och reserverar sig mot beslutet enligt ovan.

Beslutet kan överklagas till Centrala etikprövningsnämnden. Skrivelsen skall vara ställd till Centrala etikprövningsnämnden men skickas till Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg. I skrivelsen skall anges vilket beslut som överklagas och den ändring som Ni begär. Överklagandet skall ha kommit in till Regionala etikprövningsnämnden senast tre veckor från det att klaganden fick del av beslutet.

Att denna avskrift i transumt överensstämmer med originalet intygar:



Inger Hellström, byråsekreterare



GÖTEBORGS UNIVERSITET
SAHLGRENSKA AKADEMIN

CENTRALA ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN	
Ink	2011-04-20
Det:	013-2011
Handl:	

Institutionen för neurovetenskap och fysiologi
Sektionen för psykiatri och neurokemi

Göteborg 2011-04-04

Professor Hans Ågren
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Område Öster
416 85 Göteborg
Telefon: 0705-27 01 32
E-mail: hans.agren@gu.se

Till vetenskaplige sekreteraren Lennart Andrén
Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg
Box 401
405 30 Göteborg

Reservation till Regionala etikprövningsnämndens i Göteborg beslut från 2011-04-04 att avslå ärende 767-10: "En fas 3, dubbelblind, placebokontrollerad, långsiktig med randomiserat utsättande multicenterstudie av effekt och säkerhet för guanfacinhydroklorid med fördröjd frisättning till barn och ungdomar i åldrarna 6-17 år med uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitetssyndrom".

Undertecknad ordinarie ledamot i rubricerade etikprövningsnämnd reserverar sig härmed mot beslutet att avslå ovanstående projekt där främsta grunden för avslaget var att sponsorn inte önskar ersätta föräldrar för inkomstbortfall när de ledsagar sina barn till undersökningar.

Med vänlig hälsning,

Hans Ågren
Professor i psykiatri



Särskilt yttrande av ersättaren Sighild Westman-Naeser

I likhet med majoriteten anser jag att den forskning som avses med ansökan ska godkännas.

Emellertid anser jag inte som majoriteten att godkännandet bör förenas med uppställt villkor eftersom det bygger på en uppfattning som jag inte delar, dvs. att inte alla besök är motiverade av vård och ska behandlas lika i försäkringssystemet.

Skälen för till mitt ställningstagande är följande.

Frågor om ersättning i samband med extra kostnader för dem som deltar i klinisk läkemedelsforskning är ett viktigt område i den forskningsetiska debatten. Det saknas i stor utsträckning forskning som belyser hur ersättningsfrågor påverkar rekryteringen av patienter till kliniska studier. Det råder även olika uppfattning huruvida det finns skäl att ha olika system för ersättning beroende på om de som tillfrågas om sitt frivilliga deltagande är friska forskningspersoner eller patienter. Vanligt torde vara att en rimlig ersättning utgår för resor, parkeringsavgifter och vissa måltidskostnader, som i det aktuella projektet.

Det hör till etikgranskningen att beakta om de ersättningar *som sponsor betalar ut* till deltagare kommer att kunna påverka vilken grupp av patienter som rekryteras. Ersättning för förlorad arbetsinkomst för föräldrar/vårdnadshavare kan vara en sådan fråga. Samtidigt är det angeläget att undvika att det på grund av familjens ekonomiska situation blir en snedvriden rekrytering eller annorlunda bortfall av de patienter som rekryterats. Principen är att ersättning inte får utgöra risk för otillbörlig påverkan av den som tillfrågas om sitt frivilliga deltagande. Att på ett neutralt sätt beräkna ersättning för förlorad arbetsinkomst t.ex. vid arbetslöshet respektive deltidsarbete eller vid höga inkomster är problematiskt. Det förekommer att sponsor väljer att inte ge sådan kompensation. För att minska risker för bortfall söker man anpassa besökstider till patientens möjligheter att komma, t.ex. genom att medge en viss flexibilitet för tidpunkten, "fönster", för besök och kvällsmottagningar. Enligt uppgifter i överklagandet har kliniken i studier med samma uppläggning inte haft problem med snedrekrytering eller bortfall av patienter på grund av familjeekonomiska skäl.

I utlåtandet från Centrala etikprövningsnämnden diskuteras det troliga utfallet hos Försäkringskassan vid en eventuell begäran om tillfällig föräldrapenning för att följa med barnet/patienten på besök i sjukvården. Enligt socialförsäkringsbalken har en förälder till ett sjukt eller funktionshindrat barn, som inte har fyllt 12 år, rätt till tillfällig föräldrapenning när föräldern behöver avstå från förvärvsarbete i samband med läkarbesök och behandling som är ordinerad av läkare.

En diskussion om att föräldrapenning inte kommer att utbetalas för vissa besök i den vård som ges inom ramen för den kliniska prövningen blir relevant först om man frångår principen i Helsingforsdeklarationen att klinisk forskning kan kombineras med vård.

Om inte alla besök i den kliniska prövningen skulle vara lika berättigade till den ersättning som ges vid besök i vården, måste en förutsättning vara att vissa av de besök som barnet ska göra i prövningen kan karakteriseras som endast motiverade av forskningen och inte ingår i vården. Det torde då bli en uppgift för vårdansvarig läkare att göra den distinktionen.

Min uppfattning är att samtliga besök motiveras av hänsyn till patientens bästa och görs i syfte att säkerställa en god vård och behandling, klarlägga positiva effekter av den nya behandlingen och snabbt kunna identifiera eventuella oönskade bieffekter hos den enskilda patienten. Alla besök är motiverade av vård och behandling och ska således behandlas lika i frågor om föräldrapenning.

Ur principiell synpunkt kan majoritetens uppfattning få olyckliga konsekvenser. Den uppdelning av besök, motiverade av vård eller forskning, som anges här torde inte bara komma att påverka synen på ersättning via sjukförsäkringssystemet utan sannolikt även andra ersättningar t.ex. om sponsor ska ge reseersättning för alla patientens besök.