



SÖKANDE FORSKNINGSHUVUDMAN

Landstinget i Uppsala län
Box 602
751 25 Uppsala

SAKEN

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

Landstinget i Uppsala län har hos Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala ansökt om etikprövning för ett forskningsprojekt med titeln "Uppföljning av prostatacancerpatienter diagnosticerade och behandlade i Uppsala 1987-2001 med utgångspunkt från morfologiska och proteinuttrycksmönster".

Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala har i beslut den 17 maj 2006, dnr 2006:101, överlämnat ärendet till Centrala etikprövningsnämnden, se Bilaga 1.

Ansökan avser studier med övergripande syfte att med hjälp av redan insamlat preoperativt biopsi- och operationsmaterial från prostatacancerpatienter samt därtill kopplade kliniska data analysera den prognostiska betydelsen av vissa morfologiska, immunhistokemiska och genetiska mönster liksom också mönster för proteinuttryck. Projektet rymmer flera delstudier varav delstudierna 1-3 är väl beskrivna och avser dels studier med morfologiska och molekylära parametrar som korrelerat till malignitetsgrad av prostatacancer, dels biokemiskt-metabola parametrar som korrelerat till progression av prostatacancer samt motsvarande till serumnivåer av olika antioxidanter. På basis av dessa tre studier avser man sedan att genomföra valideringsstudier och fallkontrollstudier med hjälp av det nationella prostatacancerregistret (delstudie 4). De specifika frågeställningar som här kommer att studeras är således beroende av fynden i de tre första studierna. Som femte studie anges ytterligare analyser av genexpressionsprofiler/proteomik utan närmare specifikation.

En del av belysningen i den första av de angivna frågeställningarna kommer att ske i samarbete med ett amerikanskt företag som utvecklar metoder för att med multivariata analysmodeller som integrerar kliniska, histologiska och cellulära samt molekylära profiler utveckla prognostiska modeller. I första hand kommer det svenska materialet användas för att konfirmera och validera tidigare utvecklad metodik. Vävnadsmaterial tillsammans med kliniskt relevant information kommer att sändas i kodad form till företaget som efter analys ska återsända resterande material. Företaget kommer att betala den svenska forskargruppen stegvis upp till 300 000 dollar beroende på antal utsända vävnadsprover.

Sökanden avser inte att inhämta individuellt informerat samtycke för studien och hänvisar till dels att cirka 20 procent av patienterna sannolikt är avlidna, dels att samtliga patienter är radikalopererade och att resultatet av studierna inte kan påverka behandlingen för den enskilde patienten. Ej heller anser man att studien kan ge information om anhörigas risk för sjukdomen eftersom endast förändring i malignitetsmarkörer av en befintlig cancer studeras.

Sökanden uppger också att journaluppgifter sparas enligt personuppgiftslagen (1998:204), att material som sänds utomlands är kodat och att patienterna givit sitt tillstånd till att spara vävnadsmaterial i biobanken. Såvitt får förstås komma forskningsprojektet inte att avspeglas i själva patientjournalerna.

Ärendet har överlämnats till Centrala etikprövningsnämnden för beslut eftersom det inom den regionala etikprövningsnämnden uppstått olika meningar så till vida att en majoritet har ansett att individuell information till patienterna borde ske eftersom genetiska och molekylärbiologiska analyser kommer att genomföras och prover skickas utomlands till ett företag som äger rätten att använda resultaten i kommersiellt syfte. En minoritet av nämnden har menat att risken för integritetsintrång är minimal, men att annonsering i patientföreningens nyhetsblad – som forskargruppen själv föreslagit – kan vara adekvat. Dessutom påpekar minoriteten att det finns risk för ett selektivt bortfall om individuellt samtycke skulle krävas.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Delstudierna 1-3 måste anses kunna ge värdefull kunskapsvinst vad avser markörer för progress av prostatacancer som uppväger det integritetsintrång som är förenat med studierna. Även med beaktande av att de analyser av genexpressionsprofiler/proteomik som avses ske inom ramen för delstudie 5 inte har närmare specificerats, anser nämnden att det står klart att även den studien kan ge en kunskapsvinst som uppväger integritetsintrånget. Delstudie 4 är emellertid enligt nämndens mening alltför otillräckligt preciserad för att en bedömning av förhållandet mellan kunskapsvinster och integritetsintrång ska kunna göras. Vad avser sändande av prov till utlandet samt erhållande av ekonomisk kompensation hänvisar Centrala etikprövningsnämnden till att lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. (biobankslagen) tillåter forskningssamarbete med utländska företag under premisserna att proverna återlämnas eller förstörs när de inte längre behövs för det ändamål för vilket de lämnades ut. Förutsättningen är att en svensk forskningsinstitution är ansvarig sökande. Enligt såväl biobankslagen som lagen (1995:831) om transplantationer m.m. (transplantationslagen) är det emellertid förbjudet att överlåta eller lämna ut prover i vinstsyfte. Det innebär i princip att ersättning endast får ges för kostnader i samband med insamling, förvaring eller transport av vävnadsproverna. Handlingarna i ärendet ger inte tillräckligt underlag för en bedömning av frågan om det planerade förfarandet står i överensstämmelse med dessa regler.

Centrala etikprövningsnämnden konstaterar att man inom ramen för det nu aktuella forskningsprojektet inte kommer att utföra några tester av genetiska anlag, s.k. konstitutionell genetik, utan enbart genexpressionsanalyser i tumörvävnad, och att resultaten av dessa analyser inte gärna kan antas vara av beaktansvärd betydelse för andra sjukdomstillstånd hos de berörda forskningspersonerna eller deras släktingar. Från den synpunkten finns inte något skäl till att inhämta samtycke från forskningspersonerna eller deras släktingar. Inte heller finns några förutsättningar för att begära sådan förhandskontroll, av behandling av personuppgifter om genetiska anlag som framkommit efter genetisk undersökning, som i vissa fall ska göras av Datainspektionen enligt 10 § personuppgiftsförordningen (1998:1191). Vad gäller informerat samtycke får därför information via patientföreningen med möjlighet för patienter eller anhöriga att säga nej till studien vara tillräcklig i sammanhanget, särskilt som patienterna samtyckt till att proven sparas i en biobank. Det annonsutkast som bifogats ansökan innehåller dock inte information om möjlighet att avstå från deltagande i studien. Det noteras att USA inte utan vidare är ett land som omfattas av tillräcklig säkerhet enligt svensk

personuppgiftslagstiftning, men förutsatt att personuppgifterna är kodade och inte innehåller information som exempelvis födelsedatum, kan det ur etisk synpunkt anses föreligga tillräckligt integritetsskydd.

Sammanfattningsvis anser Centrala etikprövningsnämnden att projektet kan godkännas avseende delstudierna 1-3 och 5 enligt forskningsplanen. Avseende eventuell fortsatt forskning enligt delstudie 4 kan tillräcklig risk-vinst bedömning inte göras i nuläget. Information om studierna samt om utlandssamarbete kan ske i annons via patientföreningen, men möjligheten att avstå från att ingå i studien samt att utgå ur denna måste i så fall framgå av annonsen. Vidare erinras om att det i vinstsyfte är förbjudet att utlämna vävnadsprover även om de sedermera återlämnas till forskningsgruppen.

Centrala etikprövningsnämnden godkänner den forskning som avses med ansökan såvitt avser delstudierna 1-3 och 5, på villkor att information om studierna samt om utlandssamarbete sker i annons via patientföreningen och att därvid möjligheten för berörda patienter att avstå från att ingå i studien samt att utgå ur denna framgår. Beträffande delstudie 4 finner nämnden att ansökningen inte för närvarande kan bifallas.

Nämnden erinrar om förbudet mot att överlåta eller lämna ut prover i vinstsyfte.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

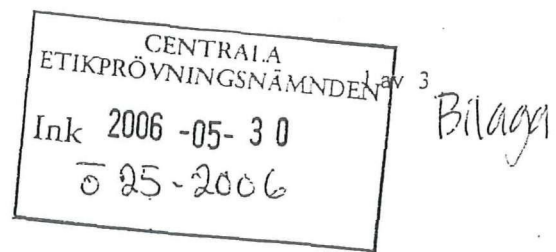
Detta beslut har fattats av Johan Munck, Pehr Olov Pehrson, Charlotte Signahl, Gisela Dahlquist, Gunn Johansson, Bo Petersson och Eva Tiensuu Janson efter föredragning av Gisela Dahlquist. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna Anitha Bondestam, Peter Höglund, Sighild Westman-Naeser, Margareta Bäck-Wiklund samt kanslichefen Eva Grönlund.

Särskilt yttrande, se Bilaga 2

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck



BESLUT
2006-05-17

Dnr 2006 : 101

SÖKANDE FORSKNINGSHUVUDMAN

Landstinget i Uppsala län
Box 602
751 25 UPPSALA

Forskare som genomför projektet:

Patologiska och Cytologiska kliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 UPPSALA

UPPGIFTER OM FORSKNINGSPROJEKTET ENLIGT ANSÖKAN
INKOMMEN TILL NÄMNDEN 2006-03-31 SAMT INKOMMEN
KOMPLETTERING 2006-05-08

Projektbeskrivning:

Uppföljning av prostatacancerpatienter diagnosticerade och behandlade i
Uppsala 1987-2001 med utgångspunkt från morfologiska och
proteinuttrycksmönster.

Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala meddelar följande

BESLUT

Nämnden överlämnar med stöd av 29 § lagen (2003:460) om etikprövning av
forskning som avser människor ärendet till Centrala Etikprövningsnämnden.

2006-05-17

Dnr 2006 : 101

Etikprövningsnämndens skäl

Majoriteten anser att det av forskningsprogrammet – trots begärd komplettering härom – inte klart framgår vilka analyser etikprövningsansökan avser. Enligt majoritetens uppfattning kan det ifrågasättas om en genetisk och molekylärbiologisk studie som enbart delvis är preciserad är etiskt acceptabel då samtycke från patienterna saknas. Vidare ifrågasätter majoriteten principiellt den ekonomiska överenskommelsen mellan forskargruppen och företaget Auron (bilaga 3 till kompletteringen). Enligt överenskommelsen skall kliniskt biobanksmaterial och klinisk patientinformation utan patienternas samtycke lämnas ut av en enskild forskargrupp – mot ersättning till gruppen – till ett utländskt företag för analyser där företaget äger rätten att använda de resultat företaget genererat. Detta talar för att ansökan bör avslås.

Minoriteten, två ledamöter, vill godkänna ansökan av följande skäl.

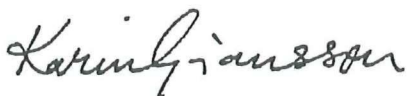
Användningen av storskaliga analyser av gen- och proteinexpression medger inte detaljerade initiala frågeställningar. Den övergripande målsättningen att förutsättningslöst leta efter nya prediktiva molekylära markörer för prognos och diagnostik av prostatacancer ter sig i detta sammanhang rimlig och vidare precisering av specifika frågeställningar måste få ske stegvis. Studiens begränsade risk för integritetsintrång och risken för selektivt bortfall gör att informerat samtycke inte bör krävas och att annonsering i patientföreningens nyhetsblad är en adekvat informationsåtgärd. Dessutom är många patienter avlidna (ca 20%) och ännu fler sannolikt drabbade av svår sjuklighet i grundsjukdom eller annan sjuklighet. Samverkansavtalet mellan forskargruppen och företaget Auron (bilaga 3) får anses vara acceptabel ur etisk synvinkel. Alla rättigheter till materialet kvarstår hos institutionen vid Uppsala Universitet och utlånat material återbördas till Uppsala efter analys. Även om företaget får rättigheterna till metodologiska uppfinningar specifikt gjorda i samband med deras egen analys kommer de vetenskapliga resultaten av analyserna att delas lika mellan forskargruppen i Uppsala och forskarna vid företaget. Den

ekonomiska ersättningen till forskargruppen kan mot denna bakgrund anses vara motiverad.

Nämnden är enig om att överlämna ärendet till Centrala etikprövningsnämnden.

Beslutet får enligt 36 § lagen om etikprövning av forskning som avser människor inte överklagas.

På nämndens vägnar



Karin Göransson
Ordförande

Beslutande: Karin Göransson ordförande, Ingela Turesson föredragande, Rolf Larsson, Lars von Knorring, Göran Läckgren, Brita Karlström, Dan-Axel Hallbäck, Jonas Boberg, Carin Muhr, Per-Olov Rapp, Susanne Andersson, Sten Lundgren, Eva Svensson

Exp. till:

Forskningshuvudmannens behörige företrädare:
Institutionen för genetik och patologi, Dag Hammarskjölds väg,
Rudbeckslaboratoriet



Särskilt yttrande av Sighild Westman-Naeser

Jag ansluter mig till majoritetens beslut att delstudierna 1-3 och 5 godkännes med de villkor som ställs.

Beträffande delstudie 4 tolkar jag den som att forskargruppens avsikt är att få en möjlighet att testa de valda markörernas tillförlitlighet på ett redan insamlat kliniskt material. De etiska och vetenskapliga problemen är således väsentligen desamma som för övriga delstudier. Därför bör även denna godkännas.

När det gäller resonemanget kring det ekonomiska avtal som forskargruppen slutit med det amerikanska diagnostikföretaget har jag en annan uppfattning än majoriteten.

Avtalet har på principiell grund ifrågasatts av ledamöter i den regionala etikprövningsnämnden

Avsikten med samarbetet är att det amerikanska företaget ska utveckla metoder för bestämmande av prognostiskt betydelsefulla markörer. Av avtalet, som upprättats med hjälp av universitetets juridiska expert, framgår att företaget har rätt att använda de resultat de genererat med sin(a) metod(er) på det material som tillhandahålls av forskargruppen. Biobankslagens och transplantationslagens bestämmelser kommer att följas, vävnadsmaterial och kliniskt relevant information kommer att sändas i kodad form och efter analys återsänds resterande material.

De vetenskapliga publikationerna kommer att utgå från såväl forskargruppen som företaget. Den ekonomiska ersättning som kommer att utbetalas till forskargruppen avser ersättning för arbetet med att ta fram kliniska fakta, vävnadsmaterial och analyser enligt vad som framgår av den komplettering som lämnats av ansvarig forskare.

Denna modell för samarbete med ett kommersiellt företag är helt i analogi med den som rutinmässigt förekommer i samband med kliniska läkemedelsprövningar. Samarbetet mellan läkemedelsföretaget och sjukvården baseras på att läkemedelsföretaget kan utföra och använda analyser av såväl kliniska som morfologiska undersökningar för utvecklingen av vinstgivande läkemedel för profylax, diagnostik och terapi. Även vetenskapliga publikationer brukar ha medförfattare från såväl läkemedelsföretaget som prövargruppen. I vidare bemärkelse kan vetenskaplig produktion anses leda till vinst för den enskilde, t.ex. i form av högre meriter och ersättning.

Mot denna bakgrund anser jag det olyckligt att Centrala etikprövningsnämnden i sitt beslut särskilt framhåller förbudet att lämna ut prover i vinstsyfte. Detta kan ge intryck av att en annan värdering ska göras av hur prover lämnas ut och används i det aktuella fallet. En sådan tolkning skulle kunna få oönskade negativa effekter på internationellt samarbete mellan utvecklingsbolag och forskare och inte minst drabba grundforskningen hårt.