

Region:	Saksbehandler:	Telefon:	Vår dato:	Vår referanse:
REK sør-øst A	Anne Schjøtz Kavli	22845512	30.06.2020	148622
			Deres referanse:	

Lise Sofie Haug Nissen-Meyer

148622 NORPLASMA MONITOR

Forskningsansvarlig: Oslo universitetssykehus HF

Søker: Lise Sofie Haug Nissen-Meyer

Søkers beskrivelse av formål:

Viruset SARS-CoV2 forårsaker mild luftveisinfeksjon hos de fleste som blir syke, men personer i utsatte grupper kan få et alvorlig sykdomsbilde med respirasjonssvikt og høy dødelighet.

Det finnes ingen kjent spesifikk behandling, men studier av antivirale legemidler pågår for fullt. En vaksine til bruk i Norge antas å ligge 12-18 måneder fram i tid.

Fordi COVID19-sykdommen kan ha så alvorlig forløp, har man også forsøkt om passiv immunisering har effekt. Nå prøves rekonvalesensplasma i en rekke land, blant annet i USA, der over 1500 studiesteder er registrert i en observasjonsstudie ledet av Mayo-klinikken.

Prosjektet NORPLASMA COVID-19 del 1 omfatter produksjon av rekonvalesensplasma fra frivillige blodgivere med tanke på behandling av COVID-19-pasienter. Det er ønskelig å evaluere effekt og sikkerhet ved rekonvalesensplasma i randomiserte studier. 2 forskningsstudier for å kartlegge effekt og sikkerhet av behandling med rekonvalesensplasma er derfor under planlegging og vil bli lagt fram for REK i nær framtid (NORPLASMA PLEIE og NORPLASMA FEBER).

Det vil imidlertid være situasjoner der behandlende lege ønsker å gi rekonvalesensplasma til pasienter på klinisk indikasjon. I denne prospektive monitoreringsstudien (NORPLASMA MONITOR) vil vi tilby pasienter som ikke kan inkluderes i de randomiserte studiene behandling med COVID-19 rekonvalesensplasma. Pasientene må samtykke til behandling og til at vi innhenter informasjon om dem for monitorering av sikkerhet og effekt av behandlingen.

Før, under og etter transfusjon innhentes og registreres kliniske opplysninger og prøvesvar relatert til COVID-19. Ved å samle informasjon fra et stort antall pasienter vil man få kunnskap om sikkerhet og effekt som kan supplere resultatene av de andre studiene slik at vi lærer så mye som mulig om denne nye sykdommen.

Bearbeidede data fra Norge vil bli inkludert i EU-kommisjonens database der data fra alle EU-land vil bli samlet for å konkludere om effekt og sikkerhet av denne behandlingen i enda større materialer.

REKs vurdering

Vi viser til tilbakemelding i ovennevnte forskningsprosjekt mottatt 09.06.2020. Tilbakemeldingen ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst A) i møte 22.06.2020. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningslovens § 10.

Saksgang

Søknad om forhåndsgodkjenning ble behandlet av komiteen i møte 28.05.2020. Det ble besluttet å utsette vedtak i saken. Følgende inngikk i komiteens vurdering jf. brev av 03.06.2020:

«Formålet med prosjektet er å kartlegge effekt og sikkerhet av behandling med rekonvalesensplasma hos pasienter med COVID-19.

Personer kan bli beskyttet mot infeksjonssykdom gjennom aktiv og passiv immunitet. Passiv immunitet innebærer at antistoff mot det aktuelle agens overføres ved injeksjon av spesifikt immunglobulin, eller ved transfusjon av rekonvalesensplasma.

Personer som har gjennomgått COVID-19 sykdom produserer antistoffer som kan bidra til å bekjempe SARS-CoV-2 viruset. Preliminære studier tyder på at behandlingen kan medføre forkortet behandlingstid og et mindre alvorlig sykdomsforløp, og det gjennomføres nå behandling med rekonvalesensplasma i en rekke land. Det er imidlertid publisert svært få studier, og det er behov for mer kunnskap om effekt og sikkerhet av denne behandlingen.

I dette prosjektet ønsker man å inkludere pasienter som ikke kan inkluderes i randomiserte behandlingsstudier. Dersom behandlingsansvarlig lege mener at behandling med overføring av rekonvalesensplasma kan være nyttig, vil pasienten forespørres om å delta i prosjektet. Komiteen oppfatter det som at behandling med rekonvalesensplasma ikke tilbys som ordinær behandling, men at dette kun gis til deltakere i studien. Komiteen oppfatter dette derfor ikke som en observasjonsstudie, men en klinisk behandlingsstudie.

Før, under og etter transfusjon vil det innhentes og registreres kliniske opplysninger og prøvesvar relatert til COVID-19. Det vil tas ekstra blodprøver og virustester fra svelg for evaluering av behandlingseffekt. Pasientene vil også kunne bli kontaktet 1-3 måneder etter utskriving fra sykehus for oppfølgingsspørsmål om helsetilstand.

Nytten for pasienter med COVID-19 kan være stor, dersom det viser seg at behandling med rekonvalesensplasma fører til et mindre alvorlig sykdomsforløp. Komiteen har imidlertid en del spørsmål til prosjektet som ønskes besvart før det fattes et vedtak i saken.

1. Inklusjonskriteriene i studien er svært vage. Det må redegjøres bedre for hvordan behandlingsansvarlig lege skal vurdere om pasienten vil ha nytte av å delta, og komiteen ønsker mer detaljerte opplysninger om inklusjons- og eksklusjonskriterier enn det som er beskrevet i protokollen.

2. For pasienter med COVID-19 er det stor forskjell i alvorlighetsgrad og varighet av sykdom. Det er ikke gitt noen god beskrivelse av hvordan man med en slik heterogen gruppe pasienter vil kunne vurdere effekten av behandlingen i studien, særlig når det heller ikke er lagt opp til en kontrollgruppe. Komiteen ber derfor om en mer utfyllende beskrivelse av hvordan man planlegger å vurdere behandlingseffekt.

3. Det planlegges å inkludere inntil 500 pasienter i studien, og også inkludere pasienter uten samtykkekompetanse. I følge helseforskningsloven § 18 skal forskning på personer uten samtykkekompetanse kun skje dersom eventuell risiko eller ulempe for personen er ubetydelig, personen selv ikke motsetter seg det, det er grunn til å anta at resultatene av forskningen kan være til nytte for den aktuelle personen eller for andre personer med samme aldersspesifikke lidelse, sykdom, skade eller tilstand og dersom tilsvarende forskning ikke kan gjennomføres på personer med samtykkekompetanse. Komiteen anser usikkerheten ved både nytte og risiko i dette prosjektet til å være så stor at personer uten samtykkekompetanse ikke kan inkluderes på det nåværende tidspunkt.

4. Det planlegges å inkludere 500 deltakere i studien, uten at det er lagt opp til noen interimanalyse underveis. Komiteen mener at behandlingen først bør utføres på en mindre gruppe pasienter, til man har fått avklart mulige bivirkninger, risiko og ulemper for deltakerne. Det bør deretter gjøres en evaluering av effekt og sikkerhet før man eventuelt inkluderer flere pasienter, dersom dette er forsvarlig.

5. Spørreskjema og plan for innhenting av opplysninger etter 1-3 måned etter utskriving er ikke vedlagt søknaden og må sendes til komiteen.

6. Det planlegges at behandlende lege skal gi informasjon om studien og invitere til deltakelse, og pasienten skal svare til behandlende lege eller lokal studiekoordinator. Dette kan legge et utilbørlig press på pasienten til å delta i studien. Innhenting av samtykke skal gjøres av en person som ikke har behandlingsansvar for pasienten.

7. Det må avklares med Statens legemiddelverk om prosjektet er meldepliktig der.

Komiteen har følgende merknader til informasjonsskrivet.

1. I informasjonsskrivet beskrives behandling med blod og plasma som svært trygt, mens det i ifølge protokollen kan være en risiko. All risiko forbundet med behandlingen må beskrives i informasjonsskrivet. Informasjon om mulig risiko ved blodoverføring bør også komme med på første side. Selv om denne risikoen er liten, blir den nå underkommunisert ved at ulempen ved ekstra blodprøver og halsprøver beskrives på første side, mens mulig risiko ved blodoverføring først beskrives under kapittel A.

2. Det bes om at setningen «I denne observasjonsstudien vil vi åpne for deltakelse for så mange pasienter som mulig som fyller kravene for deltakelse, for å samle så mye informasjon som mulig» tas ut av informasjonsskrivet.

3. Setningen «Dersom du ikke ønsker å delta i studien vil det ikke påvirke behandlingen av deg» er misvisende fordi pasienter som ikke samtykker får en annen behandling enn pasienter som deltar i prosjektet. Dette avsnittet må derfor skrives om slik at det blir helt klart hvilken behandling som vil gis dersom pasientene ikke samtykker til deltakelse i denne studien.»

Prosjektleder sendte en tilbakemelding mottatt 09.06.2020. Vedlagt tilbakemeldingen var svar på komiteens spørsmål, revidert forskningsprotokoll og revidert informasjonsskriv.

Prosjektleder svarer at prosjektet er en monitoreringsstudie. Det er avklart med Helsedirektoratet at de ønsker at denne behandlingen skal være tilgjengelig for pasienter som har, eller står i fare for, å utvikle alvorlig forløp av COVID-19. Det er behandlende lege som vurderer om behandling med rekonvalesensplasma skal gis. Informasjon til rekvirenter og blodbanker om allmenn tilgjengelighet av COVID-19-rekonvalesensplasmabehandling ved COVID-19, krav til produkt og riktig indikasjon, vil bli sendt ut fra HDIR i nær fremtid.

Alle pasienter som får behandling med COVID-19-rekonvalesensplasma vil forespørres om å delta i prosjektet, men behandlingen vil gis uavhengig av om pasientene samtykker til å delta i prosjektet eller ikke. For pasienter som deltar i prosjektet vil det innhentes og registreres opplysninger om tidligere sykdommer symptomer, resultater av blodprøver og andre undersøkelser, behandling og sykdomsforløp. Det vil også tas ekstra blodprøver og halsprøver før og etter behandling. Aidentifiserte opplysninger vil lagres i en database i EU-kommisjonens regi.

Prosjektleder svarer at inklusjonskriteriene er gjennomgått på nytt, men at de må være vide for å favne flest mulig av pasientene som får plasma. Prosjektet er ikke designet for å vurdere behandlingseffekt, men sammenholdt med data fra andre observasjonsstudier i EU-landene tenker man at det skal være mulig å få god kunnskap om behandlingens nytte. Det er ikke klart hvor mange pasienter det vil være aktuelt å inkludere i prosjektet, da det vil være avhengig av hvor mange pasienter som vil behandles med rekonvalesensplasma. Da deltakelse i prosjektet nå kun innebærer innsamling av opplysninger og ekstra prøvetaking, og dermed svært liten risiko og belastning, ber man om at det også kan inkluderes pasienter som ikke er samtykkekompetente.

Det vil gjøres en interimstudie etter 50 pasienter, selv om en studie fra USA med 5000 behandlede pasienter har også vist at behandlingen er trygg. Innhenting av informasjon om pasientene etter utskriving er for ressurskrevende og vil ikke bli gjort i dette prosjektet.

Pasientene bes om samtykke til å bli kontaktet igjen etter utskrivelse, dette vil i så fall skje som en del av et annet prosjekt. Prosjektleder bekrefter at en person som ikke har behandlingsansvar for pasienten vil innhente samtykket. Behandling med rekonvalesensplasma er ikke et legemiddel, dette er avklart med SLV.

Informasjonsskrivet er revidert. Da prosjektet nå kun omfatter bruk av opplysninger, ikke selve behandlingen, er informasjon om risiko ved behandlingen fjernet. Setningen «*Dersom du ikke ønsker å delta i studien vil det ikke påvirke behandlingen av deg*» er da ikke lenger misvisende.

Ny vurdering.

Komiteen mener prinsipielt at ny behandling bør prøves ut i behandlingsstudier med tydelige inklusjonskriterier og et design som gjør det mulig å vurdere effekten av behandlingen, også fordi det gir REK en mulighet til å vurdere forsvarligheten av å tilby den utprøvende behandlingen. Når det imidlertid er bestemt at denne behandlingen skal tilbys alle pasienter uavhengig av om de ønsker å delta i prosjektet eller ikke, er komiteen enig i at prosjektet er en monitoreringsstudie. Komiteen mener at det er nyttig at informasjon om denne behandlingen samles inn på en systematisk måte i form av et forskningsprosjekt. Risiko og belastning for deltakere i prosjektet er liten, og prosjektet er forsvarlig å gjennomføre.

Komiteen godkjenner at det inkluderes pasienter uten samtykkekompetanse på vilkår om at det innhentes samtykke fra pårørende før inklusjon, og at pasienter som blir samtykkekompetente før de skrives ut fra sykehuset selv samtykker i etterkant.

Det må derfor utarbeides et informasjonsskriv med samtykkeerklæring til pårørende, og ett til pasienten for innhenting av samtykke retrospektivt. Dersom det skal inkluderes personer under 16 år i prosjektet må det utarbeides egne informasjonsskriv til dem.

Komiteen godkjenner prosjektet på vilkår om at det utarbeides informasjonsskriv som beskrevet.

Informasjonsskriv bes innsendes REK som svar på oppgave som prosjektleder finner under fanen «OPPGAVER» etter innlogging i REK-portalen: <https://rekportalen.no>.

Informasjonsskrivene må godkjennes av REK før studien kan igangsettes.

Vedtak

Godkjent med vilkår

REK har gjort en helhetlig forskningsetisk vurdering av alle prosjektets sider. Prosjektet godkjennes med hjemmel i helseforskningsloven § 10, under forutsetning av at ovennevnte vilkår er oppfylt.

Vi gjør samtidig oppmerksom på at etter ny personopplysningslov må det også foreligge et behandlingsgrunnlag etter personvernforordningen. Det må forankres i egen institusjon.

I tillegg til vilkår som fremgår av dette vedtaket, er godkjenningen gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknad og protokoll, og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Godkjenningen gjelder til 31.05.2025.

Komiteens avgjørelse var enstemmig.

Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene oppbevares i 5 år etter prosjektslutt. Opplysningene skal oppbevares aidentifisert, dvs. atskilt i en nøkkel- og en datafil. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres.

Vennlig hilsen

Knut Engedal
Professor dr. med.
Leder REK sør-øst A

Anne Schiøtz Kavli
Seniorkonsulent
REK sør-øst

Kopi til forskningsansvarlig institusjon(er) og medbruker(e).

Sluttmelding

Søker skal sende sluttmelding til REK sør-øst A på eget skjema senest seks måneder etter godkjenningsperioden er utløpt, jf. hfl. § 12.

Søknad om å foreta vesentlige endringer

Dersom man ønsker å foreta vesentlige endringer i forhold til formål, metode, tidsløp eller organisering, skal søknad sendes til den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk som har gitt forhåndsgodkjenning. Søknaden skal beskrive hvilke endringer som ønskes foretatt og begrunnelsen for disse, jf. hfl. § 11.

Klageadgang

Du kan klage på komiteens vedtak, jf. forvaltningsloven § 28 flg. Klagen sendes til REK sør-øst A. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK sør-øst A, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) for endelig vurdering.