

STATENS HELSETILSYN
Postboks 231 Skøyen
0213 OSLO

v/Nina Grøttum

Deres ref.: 2021/2443- 40, 2A NGR	Vår ref.: 2021/6311 - 49343/2022	Saksbehandler: Svein Skeie	Dato: 23.06.2022
--	--	--------------------------------------	----------------------------

Tilsvaer_HT_NORWAIT_Helse Stavanger HF_230622

Det vises til brev fra Statens helsetilsyn datert 9. mai 2022 med referanse 2021/2443-40, 2A NGR.

Det legges til grunn at Helse Stavanger HF skal svare ut spørsmål av relevans for organiseringen av forskningsprosjektet NORWAIT og ved oppfølgingen av prosjektet og prosjektleder, herunder kravet om forsvarlighet i medisinsk og helsefaglig forskning og kravet om internkontroll i helseforskningsloven §§ 5 og 6 og forskriftens §§ 3 til 5.

Nedenfor følger punktvis svar på anmodningen fra Statens helsetilsyn om redegjørelse og opplysninger:

1. Hvilke rutiner har dere for å følge med på multisenterstudier der SUS er koordinerende forskningsansvarlig?

Helse Stavanger HF legger helseforskningsloven med tilhørende forskrift, jf. forskrift om organisering av helseforskning §§ 3 - 5, til grunn for de prosedyrer og den praksis vi følger i våre forskningsprosjekter. Dette er også vår tilnærming til multisenterstudier der Helse Stavanger HF er koordinerende forskningsansvarlig.

I tillegg følges våre interne prosedyrer, som Våre interne prosedyrer er tilgjengelig for alle ansatte og forskere i foretakets kvalitetssystem EQS og via forskningsavdelingens nettsider. De blir jevnlig oppdatert. Rutinene omfatter bl.a.:

- Beskrivelse av roller og ansvar, samt oversikt over prinsipper for organisering av forskningsprosjekter (vedlegg 1). Denne prosedyren beskriver blant annet forskningsansvarliges overordnede rolle. Det vil si administrerende direktør, og hvordan oppgaver innenfor forskningsansvarliges ansvar er delegert til forskningsdirektør. Videre synliggjør prosedyren ansvar og oppgaver for de som skal

være prosjektledere og hvordan denne rollen er knyttet til kompetanse, erfaring, daglig drift og informasjonsplikt.

- Krav knyttet til oppstart av forskningsprosjekt, også relevant for multisenterstudier (vedlegg 2). Det beskrives her krav til registrering av ulike typer prosjekter, intern tilråding og til slutt avgjørelse om oppstart.
- Mal for avtaler ved multisenterstudier (vedlegg 3).
- Avslutning av forskningsprosjekt. Rutine for hvordan det gjennomføres (vedlegg 4)
- Innholdsoversikt over alle rutiner knyttet til styringssystemet for forskning (vedlegg 5)

Når det gjelder foretakets rutiner for å følge med på multisenterstudier, der hvor Helse Stavanger HF er koordinerende forskningsansvarlig, er det i praksis koblet til prosjektleders rolle. Gjennom protokollen som deltakerne har utarbeidet i fellesskap, og i REK-søknaden er det tydeliggjort at hvert enkelt foretak som deltar i studien selv er forskningsansvarlig for egen forskning i egen virksomhet (Rek-søknad s.2 liste over deltagende institusjoner med forskningsansvarlig og s.3 med liste over dedikerte prosjektmedarbeidere ved hver deltagende institusjon) (Vedlegg 6).

Det påpekes at det regulatoriske ansvaret for internkontroll etter forskriften ligger hos de respektive forskningsansvarlige for egen virksomhet, jf. § 3 (2) bokstav e) jf. § 4, herunder ansvaret for å motta avviksmeldinger og sikre retting, jf. § 4 (2) bokstav f) og g).

I denne studien, som i andre kliniske multisenterstudier, er det en alminnelig praksis at de ulike forskningsansvarlige virksomhetene har systemer for å følge med på studien via prosjektmedarbeidere og studieorganisering, men ikke via detaljert og tilstedeværende oppfølging i andre institusjoner enn i sin egen. (For legemiddelutprøvinger er praksis noe annerledes.) Slik er det også i Helse Stavanger HF, herunder i NORWAIT-studien som er koordinert av foretaket.

2. Hvilke rutiner og kontrolltiltak utarbeidet og iverksatte SUS for å sikre at NORWAIT-studien ble gjennomført i henhold til kravene i helseforskningsloven og godkjent forskningsprotokoll ved de øvrige deltagende virksomhetene?

Helse Stavanger HF har saksbehandlet NORWAIT-studien på vanlig måte i henhold til helseforskningsloven, REK-søknaden og REK-godkjenningen og foretakets egne rutiner for saksbehandling, jf. også vårt svar på spørsmål 1. Saksbehandling og rutiner for NORWAIT-studien var de samme som for andre kliniske studier. Alle forskningsprosjekter gjennomgås systematisk for å sikre at alle nødvendige godkjenninger foreligger før prosjekt start. Når alle nødvendige godkjenninger er på plass, gis det en anbefaling om oppstart til ansvarlig klinikkssjef innenfor aktuelt fagområde. Klinikksjef vurderer hvorvidt det er andre forhold som tilsier at studien er vanskelig å gjennomføre innenfor gitt rammer, f.eks. når det gjelder utstyr og personell. NORWAIT-studien ble også saksbehandlet på denne måten internt etter at prosjektleder hadde søkt REK, og fått nødvendig godkjenning.

3. Hvilke rutiner hadde SUS utarbeidet for å fange opp eventuelle avvik fra protokollen ved de øvrige deltagende virksomhetene?
 - a. Ble disse rutinene fulgt?

Helse Stavanger HF har ikke utarbeidet egne rutiner for å fange opp eventuelle avvik fra protokoll ved de øvrige deltakende virksomhetene i NORWAIT-studien. Vanlig prosedyre og rutine var godt beskrevet i studieprotokollen/REK-søknaden (Vedlegg 7 og 6: Studieprotokollen s.22 «Monitoring and patient safety» og REK-søknad s11, punkt 4.3 Tiltak) Her var oppfølgingen knyttet til fagrådets kontinuerlige og felles oppfølging av studien, jevnlig møter og klinisk vurdering i hvert enkelt foretak ved lokal prosjektmedarbeider. Helse Stavanger HF fant beskrivelsen i protokollen og søknaden tilstrekkelig til å sikre at studiesystemet ville fange opp eventuelle avvik gjennom de etablerte kanalene mellom deltakende institusjoner og fagrådet. Helse Stavanger HF oppfatter også at alle samarbeidende foretak har sluttet seg til denne modellen. Prosjektleder var erfaren forsker og kirurg og alle institusjonenes deltagere var høyt kvalifisert forskere og klinikere med bred erfaring innen klinisk forskning med etablert samarbeid i et etablert faglig fellesskap. Fagmiljøet var samlet under Norsk Gastro-Intestinal Cancer Gruppe Colorectal (NGICG-CG) som også var styringsgruppe for studien.

4. Hvordan fulgte SUS med på at prosjektleder oppfylte sine plikter i forbindelse med organiseringen og oppfølgingen av studien?

Prosjektleder ved Helse Stavanger HF gjennomførte en grundig og godt utviklet saksgjennomgang og intern søknad om oppstartstillatelse. Foretaket la til grunn at studien ville bli gjennomført i henhold til både organisering og oppfølging som beskrevet i studieprotokoll og REK-søknad (Se studieprotokoll og REK-søknad, vedlegg 7 og 6). Dette inkluderer bla a bakgrunn, studiens mål, design, populasjon, organisering og monitorering. Helse Stavanger HF erfarer at dette også er gjeldende praksis i andre multisenter studier der foretaket er deltakende institusjon og ikke har det koordinerende forskningsansvaret.

5. Hvilket ansvar mener dere at styringsgruppen hadde for forskningsprosjektet?

Studieprotokollen beskriver hvordan gjennomføringen av studien skulle foregå i regi av fagrådet, hvordan styringsgruppen var overordnet denne, og at studien ble gjennomført og publisert på vegne av kolorektal subgruppe av NGICG-CR. Når det gjelder styringsgruppens ansvar for forskningsprosjektet, oppfattet Helse Stavanger HF at styringsgruppen ville ta overordnede beslutninger knyttet til studien, og at fagråd og studiegruppen gjennom denne, ville gjennomføre studien i henhold til protokoll i et avtalt og kompetent faglig fellesskap.

6. Hvordan fulgte SUS med på styringsgruppens oppfølging av og arbeid med studien?

Helse Stavanger HF har ikke hatt en egen dialog med styringsgruppen i forløpet av NORWAIT-studien. Da styringsgruppen 19/11-2021 besluttet formell avslutning, ble Helse Stavanger HF ved forskningsavdelingen informert om dette i likhet med de andre deltakende institusjonene.

7. Hvordan var ansvarsfordelingen mellom prosjektleder og styringsgruppen?

Helse Stavanger HF har ikke vært i tvil om at ansvar for gjennomføringen av studien ligger hos koordinerende prosjektleder nasjonalt og hos prosjektmedarbeidere lokalt. Helse Stavanger HF har forholdt seg til ansvarsfordeling slik den er beskrevet i studieprotokoll og REK-søknad

og godkjenning. I studieprotokollen (vedlegg 7) s.20, punkt «Organization»: «At each University Hospital, two dedicated colorectal surgeons will examine these patients, include in the W&W protocol and perform follow-up as described according to commonly agreed definitions. They will maintain the data entry forms and registration at the national registries. REK-søknaden (vedlegg 6) tydeliggjør på s. 2 og 3 både lokalt forskningsansvarlige ved hver institusjon og tilsvarende prosjektmedarbeidere, dette er i tråd med allmenn praksis og predefinerte overskrifter i REK-søknadsskjema som slik sett er førende for den som søker.

8. Var SUS kjent med uenighetene/konfliktene mellom medlemmene i styringsgruppen/fagrådet?

a. Hvordan ble dette i så fall håndtert?

Helse Stavanger HF var ikke underveis i studien kjent med uenigheter knyttet til enkeltmedlemmer i styringsgruppe/fagråd. Dette ble først kjent for virksomheten da REK-Vest ble varslet og sendte varselet til Redelighetsutvalget i slutten av juni 2021. Dette kom til Helse Stavanger HF som skriftlig henvendelse tilknyttet varsling til REK og saksbehandling i redelighetsutvalget. Helse Stavanger HF oppfattet da at saken allerede var til vurdering i redelighetsutvalg, prosjektleder og foretak svarte ut i forhold til det. Videre fulgte prosjektleder opp i studiens etablerte system via fagrådet.

9. Hva gjorde dere med varslene om forsøk på å dekke over avvikene ved HUS, påstandene om at monitoreringen av studien ble trenert og forsøket på gjenåpning av studien?

SUS har forholdt seg til de formelle beslutninger om å stoppe studien, gjennomføre monitorering, saksbehandling både i REK og redelighetsutvalg samt melding til Helsetilsynet og statsforvalter. Foretaket har vært opptatt av ryddighet i forhold til formelle prosesser og har ikke ønsket eller hatt mulighet for å gå inn i påstandene om ulike former for svikt som er knyttet til varslene. Helse Stavanger HF har ikke gått i direkte dialog med varslere, og oppfattet heller ikke det som nødvendig siden forholdene rundt NORWAIT-studien allerede var til vurdering i REK, Redelighetsutvalget og Helsetilsynet. Helse Stavanger HF sikret i juni/juli 2021 at prosjektleder umiddelbart fulgte opp ift deltagende institusjoner i tråd med ansvaret som forskningsansvarlig institusjon og prosjektleders ansvar. Vi vil likevel påpeke at den kritikken som er fremmet i anledning studien har ledet til en pågående gjennomgang av eksisterende rutiner og praksis knyttet til disse for å avdekke evt. avvik i forhold til gjeldende lovkrav.

10. Når og hvordan oppdaget SUS at det var en relativt høy andel pasienter ved HUS med gjenvekst og metastaser?

a. Hva gjorde SUS da dette ble oppdaget?

Dette ble oppdaget i november 2021 via prosjektleder/fagråd, og håndtert gjennom studiens etablerte system. Helse Stavanger HF støttet denne umiddelbare beslutningen om å stoppe studien da sykehuset ble kjent med forholdet via prosjektleder og deretter diskuterte forholdet. Dette ble videre formidlet av prosjektleder til studiegruppen/fagrådet.

11. Har dere vurdert hva som kan være årsaken til at dere ikke avdekket den manglende etterlevelsen av forskningsprotokollen ved HUS?

a. Vi ber dere i så fall redegjøre for hva dere har kommet frem til.

Som koordinerende forskningsansvarlig institusjon hadde foretaket som tidligere nevnt tillit til studiens eget system for oppfølging slik dette er beskrevet i de styrende dokumentene for studien, og at nødvendig informasjon ble kommunisert mellom institusjonene som er representert i fagrådet. Helse Stavanger HF hadde tillit at systemet i studien ville fanget opp eventuelle hendelser knyttet til resultater/hendelser knyttet til gjennomføringen av studien. Det systemet som var etablert og som er beskrevet i studieprotokollen, er etter vår oppfatning i samsvar med det som til nå har vært allmenn praksis i denne typen studier. Foretaket oppfatter at når informasjonen fra HUS ble kjent så ble det umiddelbart fulgt opp av prosjektleder.

12. Har dere forsikret dere om at bestemmelsene i helseforskningsloven og forskningsprotokollen følges ved de andre forskningsansvarlige virksomhetene som deltar i NORWAIT-studien?

Regelverket legger opp til at det kan være flere forskningsansvarlige i samme forskningsprosjekt, samt oppstiller konkrete plikter til forskningsansvarlig, jf. særlig forskrift om organisering av helseforskning §§ 3 og 4.

Helse Stavanger HF har oppfattet studien slik at den har hatt et godt og beskrevet system for oppfølging av de forskjellige forskningsansvarlige virksomheter i studien. Alle deltagende institusjoner er i REK-søknad beskrevet som forskningsansvarlige ift. eget bidrag. Dette er tillitsbasert, slik det vanligvis er i slike kliniske studier. Det vil si at tross et godt system, må dette følges lokalt for å fungere.

Vi ser ikke at helseforskningsloven med forskrift legger opp til at vi som institusjon kan eller skal kontrollere andre forskningsansvarlige institusjoners interne oppfølging av enkeltpasienter i praksis. Helse Stavanger HF oppfatter at fagrådet og overordnet styringsgruppe i prinsippet har rollen om å følge opp i hver enkelt institusjon gjennom et kollegialt faglig basert forum med skriftlig enighet om protokoll og hver enkelt institusjons egen oppfølging av egne pasienter, jf. forskriftens § 3 som tillegger internkontrolloppgaven til de respektive forskningsansvarlige. Studieprotokollen (vedlegg 7) beskriver under «Monitoring and patient security» s.22: "The participating centres will establish a forum within the NGICG-CR for continuous communication on patients considered and included in the study with regard to findings, follow-up and possible adverse events. In this way, the group will maintain a continuous monitoring of the course of the study in order to secure inclusion, follow-up and treatment decisions in case of regrowth/recurrence according to the protocol and national guidelines".

13. Hvordan sørget SUS for systematisk overvåking og gjennomgang av internkontrollen for å sikre at den fungerte som forutsatt?

Helse Stavanger HF har et etablert internkontroll-system som også er benyttet i NORWAIT-studien knyttet til godkjenning og oppstarttillatelse. Videre har foretaket et etablert system

vedrørende avslutning og sluttmelding av studier (vedlegg 4). I NORWAIT-studien var det utøvende ansvaret for systematisk overvåkning og faglig gjennomgang etablert i studiesystemet selv, noe som var beskrevet i protokoll og REK søknad. Helse Stavanger HF la dette til grunn i sin totalvurdering av studien. Dette er også slik praksis erfaringsmessig er i kliniske multisenterstudier i Norge.

Studieansvarlige:

Helsetilsynet spør etter studieansvarlig ved hver virksomhet. Vi oppfatter dette som REK-søknadens liste over institusjonsvise prosjektmedarbeidere. Dette var følgende:

1. Hans Wasmuth Overlege St. Olavs Hospital HF.
Dr. philos. Prosjektmedarbeider

2. Stig Norderval Overlege Universitetssykehuset
Nord-Norge HF. PhD Prosjektmedarbeider

3. Frank Pfeffer Overlege Helse Bergen HF -
Haukeland universitetssykehus
Professor dr. med. Prosjektmedarbeider

4. Christian Kersten Overlege Sørlandet sykehus HF
Cand. med. Prosjektmedarbeider

5. Marianne Grønlie Guren Overlege Oslo universitetssykehus HF
PhD Prosjektmedarbeider

6. Arne Engebret Færden Overlege Akershus universitetssykehus HF
PhD Prosjektmedarbeider

7. Inger Kristin Larsen Forsker Kreftregisteret -
Institutt for populasjonsbasert kreftforskning

Sluttkommentar:

Helse Stavanger HF er av den oppfatning at våre prosedyrer og praksis knyttet til multisenterstudier, enten de er koordinert av oss, eller Helse Stavanger HF er med som deltakende virksomhet, bygger på den forståelsen av lovgivningen som framkommer av merknaden til § 6 fjerde ledd i forskriften:

«Fjerde ledd sier at forskriftens § 5 om prosjektleders plikter gjelder så langt den passer for prosjektleder i en multisenterstudie. Dette må leses i lys av at selv om en multisenterstudie organiseres med én prosjektleder, fritar ikke dette de øvrige virksomhetene for ansvar ved den daglige driften av den delen av forskningsprosjektet som foregår lokalt i virksomheten. Prosjektlederen i multisenterstudien vil således ikke ha ansvar for den daglige driften som foregår lokalt ved de øvrige deltagende virksomhetene.»

Helseforetaket er for tiden i gang med en gjennomgang av prosedyrene og praksis med utgangspunkt i den rapporten om gjennomført egenmeldingstilsyn som Statens helsetilsyn

publiserte i desember 2021 der vårt helseforetak ikke var blant de som var utvalgt til å delta i dette tilsynet.

Vennlig hilsen
Forskningsavdelingen

Svein Skeie
Direktør

Dokumentet er elektronisk godkjent

Vedlegg:

- 1 Vedlegg 1 - Roller og ansvar - oversikt
- 2 Vedlegg 2 - Oppstart av forskningsprosjekt
- 3 Vedlegg 3 - Mal for avtale ved multisenterstudie
- 4 Vedlegg 4 - Avslutning av forskningsprosjekt
- 5 Vedlegg 5 - Relevante prosedyrer ved SUS
- 6 Vedlegg 6 - Søknad REK SPREK NORWAIT
- 7 Vedlegg 7 - Protokoll W_W NGICG_CR-kopi