

Etiska bedömningar i gränslandet mellan hälso- och sjukvård och forskning

Statens medicinsk-etiska råd

Stockholm 2016



Smer rapport 2016:1

Smer rapport 2016:1. Etiska bedömningar i gränslandet
mellan hälso- och sjukvård och forskning.

Rapporten finns att ladda ned gratis på www.smer.se eller kan köpas
från Wolters Kluwers kundservice.

Wolters Kluwers kundservice
106 47 Stockholm
Ordertel: 08-598 191 90

E-post: kundservice@wolterskluwer.se
Webbplats: wolterskluwer.se/offentligapublikationer

Statens medicinsk-etiska råd (S 1985:A)
103 33 Stockholm
Tel: 08-405 10 00

Tryckt av Elanders Sverige AB
Stockholm 2016

Textbearbetning och layout har utförts av Regeringskansliet, FA/kommittéservice

ISBN 978-91-38-24526-2
ISSN 1101-0398

Förord

Denna rapport är ett resultat av Statens medicinsk-etiska råds (Smers) projekt om klinisk innovation. Projektet initierades i februari 2015. Rapporten är tänkt att utgöra etiskt underlag inför pågående översyn av reglering och praxis kring användandet av innovativa behandlingsmetoder i gränslandet mellan hälso- och sjukvård och forskning, samt att stimulera till fortsatt diskussion om de etiska frågor som aktualiseras inom området.

Rapporten har tagits fram av en arbetsgrupp bestående av ledamöterna Kjell Asplund (ordförande), Finn Bengtsson och Barbro Westerholm samt de sakkunniga Ingemar Engström, Göran Hermerén, Nils-Eric Sahlin, Anna Singer och Elisabet Wennlund. Sekreterare har varit Karin Wilbe Ramsay, t.o.m. 2016-06-30. Vid slutbearbetningen av rapporten har även Lotta Eriksson, huvudsekreterare, deltagit.

Inom ramen för projektet har arbetsgruppen hört ett antal experter och företrädare för olika intresseorganisationer, vilka anges i bilaga 3.

Beslut om denna rapport har fattats av ledamöterna Kjell Asplund (ordförande), Finn Bengtsson, Sven-Olov Edvinsson, Åsa Gyberg Karlsson, Anna-Lena Sörenson, Chatrine Pålsson Ahlgren, Barbro Westerholm och Anders Åkesson. I beredningen av rapporten deltog även de sakkunniga Lars Berge-Kleber, Ingemar Engström, Göran Hermerén, Olle Olsson, Bengt Rönngren, Ann Johansson, Anna Singer, Nils-Eric Sahlin och Elisabet Wennlund, samtliga sakkunniga i rådet.

Stockholm november 2016

Kjell Asplund

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	9
1 Inledning	13
2 Begrepp	19
2.1 Några vanligt förekommande begrepp	19
2.1.1 Klinisk innovation	19
2.1.2 Forskning.....	20
2.1.3 Klinisk forskning.....	21
2.1.4 Sjukvård.....	22
2.1.5 Vetenskap och beprövad erfarenhet	22
2.1.6 Behandling av humanitära skäl (”compassionate use”).....	23
2.1.7 Vitalindikation	24
2.1.8 Sista halmstrået	24
3 Regelverk i Sverige	25
3.1 Hälso- och sjukvårdslagen.....	25
3.2 Patientlagen	25
3.3 Patientsäkerhetslagen	26
3.4 Föreskrifter och allmänna råd om ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete	27
3.5 Regelverk för vävnader och celler	27
3.6 Etikprövningslagen	28
3.7 Regelverk för läkemedelsprövningar	29

3.8	Sjukhusundantaget	30
3.9	Nödrätten.....	30
4	Utblick	33
4.1	Inledning	33
4.2	Internationella deklARATIONER och riktlinjer	34
4.2.1	Helsingforsdeklarationen	34
4.2.2	Internationella riktlinjer för stamcells forskning (ISSCR).....	35
4.2.3	IDEAL rekommendationer för utvärdering av kirurgiska metoder	36
4.3	Nationella riktlinjer från professionen.....	37
4.3.1	SUS riktlinjer för kirurgisk forskning	37
4.3.2	The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG: Innovative Practice: Ethical Guidelines	37
4.3.3	Kliniska riktlinjer för användning av experimentella behandlingsmetoder på allvarligt sjuka patienter från KVA och SLS.....	38
4.4	Några andra nationella etikråds behandling av frågan.....	40
4.4.1	Nuffield Council on Bioethics	40
4.4.2	Finlands etikdelegation, ETENE	41
4.5	Kommentar angående deklARATIONER och riktlinjer på området	42
5	Problem, värden och värdekonflikter	45
5.1	Problemlandskapet – vilka är de etiska problemen?.....	45
5.1.1	Inledning.....	45
5.1.2	Pågående diskussion om gällande rätt	46
5.1.3	Värde- och intressekonflikter.....	48
5.2	Berörda aktörer.....	49
5.3	Värden och mål.....	49
5.3.1	Människovärde	50
5.3.2	Risk och nytta	50
5.3.3	Självbestämmande och informerat samtycke	51

5.3.4	Rättvisa och solidaritet.....	51
6	Diskussion och överväganden.....	53
6.1	Argument för och mot att tillåta innovativa metoder inom sjukvården.....	53
6.2	Diskussion av argumenten och värdekonflikterna	54
6.2.1	Allmänt.....	54
6.2.2	Patientens självbestämmande vs. skydd av patienten.....	56
6.2.3	Informerat samtycke och riskvärdering.....	56
6.2.4	Vetenskapligt underlag och beprövad erfarenhet	58
6.2.5	Patientskadeersättning vid klinisk innovation.....	60
6.3	Att särskilja klinisk innovation inom hälso- och sjukvården från forskning.....	61
6.4	Organisation, ledarskap, ansvar och utbildningsbehov	63
6.4.1	Verksamhetschefens respektive den enskilde läkarens ansvar	63
6.4.2	Multidisciplinära konferenser	63
6.4.3	Etiskt förhållningssätt	64
6.4.4	Etisk granskning.....	64
6.5	Metoder som är något beprövade men saknar vetenskapligt stöd	66
7	Slutsatser och ställningstaganden	69
7.1	Användning av innovativa metoder	69
7.2	Förutsättningar vid användning av innovativa metoder	70
7.3	Övriga slutsatser och ställningstaganden	73
8	Referenser	75
	Förteckning över hörda experter.....	81

Sammanfattning

I denna rapport analyserar Statens medicinsk-etiska råd etiska frågor rörande s.k. klinisk innovation i gränslandet mellan hälso- och sjukvård och forskning.

En metod som används utan att dess effekter och risker utvärderats i kliniska prövningar och utan att det finns beprövad erfarenhet betecknas i denna rapport som innovativ. En innovativ metod kan undersökas i ett kliniskt forskningsprojekt – för detta finns ett tydligt regelverk. Men det förekommer också att innovativa metoder används utanför ett forskningsprojekt. Det kan handla om ett tidigt led i ett kliniskt utvecklingsarbete, men också om att en etablerad metod används vid en annan sjukdom än den utprovats för. I denna rapport diskuteras de etiska värdekonflikter som kan uppstå när innovativa metoder används i hälso- och sjukvården. Rådet tar också upp gränsdragningsproblem och redovisar ett antal villkor som bör vara uppfyllda för att en innovativ metod ska kunna tillämpas i hälso- och sjukvården.

De argument som framförts i debatten för att tillåta innovativa metoder utanför ramen för ett forskningsprojekt är:

- Individuell anpassning av en behandlingsmetod när andra effektiva behandlingsmetoder saknas.
- Patientens självbestämmande bör respekteras.
- Det kan leda till medicinsk utveckling, på sikt till nytta för andra patienter.
- Forskningsprojekt innebär en fördröjd process med risk att patienten försämras eller avlider.

De argument som framförts i debatten mot att tillåta innovativa metoder utanför ramen för ett forskningsprojekt är:

- Patienter utsätts för okända, kanske oacceptabelt stora medicinska risker.
- Utan säker kunskap om risker och nytta kan patienten inte göra ett fullt informerat val.
- Behandlande läkare (eller annan sjukvårdspersonal) kan tillämpa innovativa metoder som ett snabbspår i stället för att genomföra mer krävande forskningsprojekt.
- Om en innovativ metod inte utvärderas i ett forskningsprojekt kan det leda till försenad medicinsk utveckling med negativa konsekvenser för framtida patienter.
- Risk att allmänhetens och patienternas förtroende för såväl sjukvården som den kliniska forskningen rubbas.

Rådets ställningstaganden

Smer anser att innovativa metoder som huvudregel bör utföras och utvecklas som forskningsstudier, i enlighet med det regelverk som gäller för forskning. För metoder som kan betraktas som utveckling på vetenskaplig grund gäller etikprövningslagen med dess krav på granskning av etikprövningsnämnd.

Enligt rådet bör innovativa metoder även kunna erbjudas inom hälso- och sjukvården utanför ett forskningsprojekt och då under vissa snävt definierade villkor. En grundläggande utgångspunkt är att patienten alltid ska behandlas som ett mål i sig och inte som ett medel för andra syften. Syftet ska vara att hjälpa en enskild patient med svårt lidande eller uttalad nedsättning av livskvaliteten.

Smer menar att en solid etisk värdegrund med tydliga riktlinjer skapar trygghet för patient och behandlande läkare och kan hjälpa till att bevara förtroendet för hälso- och sjukvården. Rådet föreslår därför villkor inom sju områden vilka bör vara uppfyllda för att innovativa metoder ska kunna tillämpas i hälso- och sjukvården.

Villkor för tillämpning av innovativa metoder inom hälso- och sjukvården:¹

¹ Vad gäller patienter över 18 år. Smer har i denna rapport inte särskilt diskuterat förutsättningarna för användning av innovativa metoder vad gäller minderåriga samt personer med nedsatt beslutsförmåga.

Grundläggande förutsättningar. Innovativa metoder får endast användas i undantagsfall när patienten har svårt lidande eller uttalad nedsättning av livskvaliteten och det saknas effektiva beprövade metoder. Den innovativa behandlingen ska utifrån ett vetenskapligt resonemang ha potential att vara effektiv. Den förväntade nyttan för patienten måste stå i proportion mot riskerna. Vidare ska det finnas krav på teoretisk vetenskaplig grund, djurstudier och/eller andra humanstudier.

Skriftlig plan. En ändamålsenlig skriftlig plan ska upprättas i journalen. Där ska den planerade åtgärden beskrivas, vilka alternativ som finns, förväntade effekter och risker och andra viktiga aspekter. Planen bör också beskriva det nuvarande kunskapsläget samt innefatta beredskap att hantera komplikationer (inklusive psykologiska komplikationer) liksom långtidsuppföljningar.

Beslut av verksamhetschef. Om man planerar att använda en innovativ metod ska verksamhetschefen ha informerats och godkänt användningen.

Etisk granskning. Inför användning av en innovativ behandling bör oberoende granskare värdera metoden med avseende på möjliga hälsovinster på kort och lång sikt, potentiella risker och andra etiska aspekter. Granskarna bör ha etisk och juridisk kompetens samt medicinsk specialistkompetens från annat sjukhus eller annan sjukvårdsinrättning. Vid en översyn av området bör det övervägas om en nationell aktör ska få i uppdrag att inrätta ett centralt system för översyn och samordning av etisk granskning av innovativa metoder.

Akuta situationer. I akuta eller brådskande situationer när en etikgranskning enligt ovan kan innebära fördröjningar som riskerar att försämra patientens tillstånd bör den innovativa metoden kunna utföras utan föregående extern granskning. Även i akuta fall bör en etisk bedömning och en risk-nyttaavvägning göras och dokumenteras. Den ansvarige läkaren bör rådgöra med verksamhetschefen och andra personer med adekvat kompetens som finns till hands. Detta förfarande ska dock bara tillgripas i extremsituationer. I de allra flesta fall finns tid för en extern etikgranskning inför användandet av en innovativ metod och akutbeteckningen får inte missbrukas som ett skäl att förbigå detta.

Informerat samtycke. Inför användandet av en klinisk innovation är det särskilt viktigt att säkerställa att informerats samtycke finns

från patienten. Patienten måste vara införstådd med de kunskapsluckor som finns kring effekter och risker samt vilka behandlingsalternativ som finns. Det bör övervägas om patientens samtycke till en innovativ metod som en grundregel bör vara skriftligt.

Rapportering av resultat. Resultaten från användandet av den innovativa metoden bör rapporteras, exempelvis genom en publikation i en vetenskaplig tidskrift. Det är även angeläget att mindre lyckade resultat rapporteras. Om en innovativ metod utförs vid flera sjukhus, bör dessa skapa ett gemensamt kvalitetsregister.

I anslutning till arbetet med denna rapport har en lång rad närliggande frågor diskuterats. Smer har valt att särskilt lyfta fram att:

- Etikutbildningen för hälso- och sjukvårdspersonal behöver stärkas.
- Det behövs särskilda utbildningsinsatser för att öka kunskapen om och respekten för existerande regelverk.
- När innovativa metoder används, måste ansvarsförhållandena inom en verksamhet vara helt klara.
- Smer föreslår att en grundregel införs som säkrar att även pilotstudier genomgår forskningsetisk prövning när en ny metod ska börja tillämpas på människor.

1 Inledning

Den biomedicinska utvecklingen går i allt snabbare takt. Flera krafter driver på utvecklingen av nya behandlingar för att öka befolkningens hälsa. Dessa är till exempel globaliseringen, digitaliseringen samt den åldrande befolkningen. Med ökande tekniska möjligheter att förbättra vården för enskilda patienter är det möjligt att fler experimentella kliniska tillämpningar eller kliniskt utvecklingsarbete, som kan ha nära knytning till forskning, kan komma att användas i den kliniska verksamheten. Ökat patientinflytande kan också vara en pådrivande faktor bakom användning av mer innovativa metoder som kan gå utöver gängse behandlingspraxis i vården.

Klinisk innovation¹ utanför ett forskningsprojekt aktualiserar olika problem och värdekonflikter. Det finns en del som tyder på att innovativa metoder används eller erbjuds på ett relativt oetiskt och oordnat sätt i dag.² Det kan orsaka etiska problem som exempelvis att patienter inte korrekt informeras om vilka riskerna är, vilka alternativ som finns, att ingen egentlig avvägning av risk och nytta görs och att enskilda patienter kommer till skada. Det finns också en risk att förtroendet för sjukvården skadas. Ytterligare ett problem är att en metod kanske inte utvecklas och utvärderas så att den kan komma till nytta för andra patienter.

I januari 2015 anordnade Vetenskapsrådets expertgrupp för etik och Karolinska institutet i samverkan med Statens medicinsk-etiska råd en konferens om nya forskningsframsteg inom stamcells-

¹ Med termen klinisk innovation/innovativ metod avser Smer användningen av en metod utöver gängse behandlingspraxis i syfte att ge bot eller lindring till en enskild patient. Det kan vara första gången metoden används, eller så har den prövats tidigare någon enstaka gång. Termen avser inte en ny metod när den utvärderas inom ramen för en forskningsstudie.

² Detta har framkommit under rådets kunskapsinsamling och dialogmöten inom ramen för detta projekt.

området. Syftet var att lyfta fram aktuella etiska frågeställningar samt att diskutera om dessa forskningsframsteg kräver uppdaterade regelverk. Vid konferensen diskuterades om dessa nya tekniker bör introduceras i vården och, om så, hur introduktionen ska gå till i den kliniska verksamheten. Vidare diskuterades om de lagar och regler som finns är tillfyllest.³ Denna konferens var upptakten till rådets projekt om klinisk innovation som avslutas med denna rapport där Smer analyserar etiska aspekter på innovativa metoder som ges i gränslandet mellan hälso- och sjukvård och forskning. Behovet uppdagades då det vid konferensen framgick att professionen hade bristande kunskap om gällande regelverk, samt att det till synes fanns ett stort behov av en fördjupad diskussion om de etiska frågeställningarna rörande klinisk innovation.

Frågan om tillämpning av innovativa metoder i hälso- och sjukvården ställs på sin spets i situationer vid allvarlig sjukdom där patientens liv kan stå på spel och det saknas utprovade behandlingsalternativ. Under rådets kunskapsinsamling och dialogmöten med personer som har god insikt i den kliniska verkligheten har det framkommit att innovativa behandlingsmetoder erbjuds inom hälso- och sjukvården i Sverige. Det kan röra sig om att pröva en ny variant av en tidigare använd behandlingsmetod som kan antas motsvara patientens behov bättre, eller att vidga användningen av en metod till att behandla snarlika sjukdomar eller symtom. Det kan också handla om att pröva en helt ny metod. Innovativa metoder är dock inget nytt, exempelvis har delar av transplantationskirurgin växt fram på detta sätt. Ofta har metoderna utvecklats och förbättrats successivt utan att det rört sig om forskningsprojekt.

Under tiden för rådets projekt om klinisk innovation har professor Paolo Macchiarinis transplantationer med syntetiska luftstrupar väckt stor uppmärksamhet i Sverige men också internationellt.⁴ Macchiarinis transplantationer har debatterats intensivt både av forskare och bland allmänheten. En av frågorna i detta fall var om de operationer som utfördes var att betrakta som sjukvård eller forskning. Enligt Karolinska Universitetssjukhuset var ingreppen att betrakta som sjukvård utförd på vitalindikation, medan flera andra (bland annat Vetenskapsrådet, Karolinska institutets

³ Sylwan P 2015.

⁴ Se exempelvis Lövtrup M 2015.

externa utredare, Karolinska Universitetssjukhusets externa utredare och IVO) menade att många faktorer pekade på att de var att betrakta som forskningsexperiment. Macchiarini har delgivits misstanke om brott och en förundersökning pågår.⁵

Vissa debattörer menar att frågeställningen om operationerna var att betrakta som forskning eller sjukvård är oväsentlig, eftersom ingreppen var oacceptabla ur etisk synvinkel, oavsett om de skulle ha utförts som vård eller forskning. Det faktum att sjukhuset och de inblandade myndigheterna inte varit eniga om hur operationerna skulle betraktas⁶ pekar dock på en problematik som behöver klargöras.

Internationellt har frågan om användning av obeprövade innovativa behandlingsmetoder till exempel nyligen aktualiserats och etiskt övervägts i samband med ebola-utbrottet i Västafrika med stor dödlighet, där det saknades behandlingsalternativ och det fanns risk för snabb spridning.⁷

Ämnet klinisk innovation väcker således flera frågor som berörs i denna rapport. Till exempel, bör det överhuvudtaget vara tillåtet att använda nya obeprövade metoder utanför forskningsprojekt? Behöver en särskild etisk bedömning i så fall göras inför detta och vem bör ha insyn i processen? Hur ska risk-nyttakalkylen göras inför användandet av en innovativ metod och hur förmedlas informationen till patienten?

Närmare om Smers rapport

Smers uppdrag innefattar bland annat att bevaka ny teknik och företeelser inom medicin och sjukvård som på sikt kan undergräva respekten för människovärdet eller andra grundläggande etiska värden. Användandet av innovativa metoder inom sjukvården aktualiserar grundläggande etiska frågor som gäller integritet, människovärde och självbestämmande, och är därför ett relevant ämne för Smer att behandla.

Syftet med denna rapport är att identifiera och diskutera de etiska problem som aktualiseras vid innovativ medicinsk behand-

⁵ Åklagarmyndigheten, AN-53012-15.

⁶ Asplund K 2016.

⁷ WHO 2014.

ling i gränslandet mellan hälso- och sjukvård och forskning. Rådet diskuterar även de gränsdragningsproblem som kan uppstå i detta gränsland.

Rapporten avser att utgöra ett underlag rörande de etiska aspekterna inför pågående och framtida översyner av reglering och praxis kring användandet av innovativa metoder, samt att stimulera till fortsatt diskussion om de etiska frågor som aktualiseras inom området.

Smers analys är avgränsad framför allt till användning av innovativa metoder vid behandling av allvarliga sjukdomstillstånd. De kliniskt innovativa åtgärder som avses kan vara högteknologiska invasiva ingrepp inom kirurgi, stamcellsterapi eller neuroetik, men också mer lågteknologiska interventioner. Rådet har även avgränsat analysen till att omfatta patienter över 18 år.⁸

Sedan projektet påbörjades 2015 har ett flertal initiativ som har beröringspunkter med Smers projekt inletts av andra aktörer. Svenska Läkarsällskapet (SLS) och Kungliga Vetenskapsakademien (KVA) har gemensamt tagit fram förslag på riktlinjer för användningen av obeprövade metoder på allvarligt sjuka patienter.⁹ Smer har under sitt arbete haft dialog med denna grupp. Rådet har också hört och diskuterat med ett flertal personer med särskilda sakkunskaper och erfarenheter som har ansetts vara relevanta för projektet (se bilaga 1).

Statens medicinsk-etiska råd har inom ramen för projektet inte gjort någon kartläggning av olika former av innovativa behandlingar som har använts och används inom hälso- och sjukvården, eller omfattningen av denna. Rådets arbete bygger bl.a. på dialog med företrädare från professionen, och utifrån denna har rådet identifierat potentiella intressekonflikter som diskuteras i ett övergripande perspektiv.

I juni 2016 tillsatte regeringen en utredning som bland annat har till uppgift att klargöra vilken reglering som gäller och bör gälla för den kliniska utveckling som sker i gränsområdet mellan klinisk forskning och hälso- och sjukvård.¹⁰ Den primära målgruppen för

⁸ Användning av innovativa metoder aktualiseras också i klinisk behandling av barn och vuxna med nedsatt beslutsförmåga. Smer har inom ramen för detta arbete inte särskilt analyserat tillämpningen av innovativa metoder i dessa fall.

⁹ KVA och SLS 2016.

¹⁰ Dir 2016:45.

denna rapport är regeringen samt den nytillsatta utredningen ”Översyn av regelverken för forskningsetik och gränsområdet mellan klinisk forskning och hälso- och sjukvård.”¹¹ Rapporten syftar även till att stimulera till fortsatt samhällelig diskussion om de etiska frågor som aktualiseras inom området.

Rapportens struktur

Rapporten inleds med en redogörelse för några vanligt förekommande begrepp samt för svenskt regelverk och en mindre utblick där rådet redogör för några internationella och nationella riktlinjer på området. Därefter följer en probleminventering där problemen och värdekonflikterna lyfts fram (kap 3). I samma kapitel beskrivs de grundläggande värden som rådet har utgått från i sin analys. Sedan följer rådets etiska diskussion och överväganden som berör användandet av klinisk innovation i hälso- och sjukvården (kap 4). Sist i rapporten redovisas rådets slutsatser och ställningstaganden (kap 5).

¹¹ Ibid.

2 Begrepp

2.1 Några vanligt förekommande begrepp

I detta avsnitt redogörs för några begrepp som används när klinisk innovation diskuteras i olika sammanhang. Vissa begrepp är definierade i svensk lag medan andra inte förekommer i lagen, vilket framgår nedan. Med undantag för begreppet *klinisk innovation* är det inte Smers egna definitioner som anges och rådet tar inte heller ställning till begreppens legitimitet.

2.1.1 Klinisk innovation

Smer har valt att använda *klinisk innovation* som benämning för rapportens ämne. Rådet har övervägt för- och nackdelar med detta och med tre alternativa begrepp, något som framgår av tabellen. Det kan noteras att i de dokument som olika organisationer publicerat förekommer ingen diskussion om varför man valt det begrepp man valt och vilka alternativ det kan ha funnits.

Smers huvudargument för att använda begreppet *klinisk innovation* har varit att rådet därmed ansluter till det begrepp som är det klart vanligaste i internationella sammanhang.

Med termen *klinisk innovation* avser Smer användningen av en metod utöver gängse behandlingspraxis i syfte att ge bot eller lindring till en enskild patient. Det kan vara första gången metoden används, eller så har den prövats tidigare någon enstaka gång. Termen avser inte en ny metod när den utvärderas inom ramen för en forskningsstudie.

I denna rapport diskuteras under vilka förutsättningar det är etiskt godtagbart att använda en innovativ metod i hälso- och sjukvården samt problemen kring att det finns varierande grad av vetenskapligt stöd för respektive beprövad erfarenhet av metoden.

Tabell För- och nackdelar med de olika begrepp Smer övervägt

Begrepp	Använts av	Fördelar	Nackdelar
Klinisk innovation, inklusive varianter som innovativ terapi, innovativa metoder, innovativ praktik, etc.	Internationella stamcellsforskarnas organisation (ISSCR) Många kirurgiska organisationer Belmontrapporten* Nuffield Council on Bioethics	Klart vanligaste begreppet internationellt Definitioner finns	Inte helt samstämmiga definitioner Termen "innovativ" kan vara alltför positivt värderande Kan inbegripa även klinisk forskning
Obeprövad metod	Helsingforsdeklarationen Kungliga Vetenskapsakademien och Svenska Läkaresällskapet	Knytning till Helsingforsdeklarationen Definition finns i tidigare svenskt dokument	Termen "obeprövad" kan vara negativt värderande Svårt att förena begreppet "obeprövad" med krav på visst vetenskapligt underlag
Experimentell metod/vård/behandling	Finlands etikdelegation ETENE Belmontrapporten*	Definition finns (ETENE) Har i viss utsträckning använts internationellt	Inbegriper även klinisk forskning Begreppet "experiment" kan ha negativ klang när det används i sjukvården

* använder två olika begrepp.

2.1.2 Forskning

En mer allmän definition av forskning är "en process som genom systematiskt arbete kan frambringa nya kunskaper och ökat vetande".¹ Kunskapssökandet och systematiken kan se mycket olika ut, beroende på bland annat forskningsområde och vetenskaplig tradition.

Enligt 2 § lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor definieras forskning som "vetenskapligt experimentellt eller teoretiskt arbete för att inhämta ny kunskap och utvecklingsarbete på vetenskaplig grund, dock inte sådant arbete

¹ Se exempelvis Nationalencyklopedin. Forskning.
<http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/forskning>. Hämtad 2016-06-14.

som utförs inom ramen för högskoleutbildning på grundnivå eller på avancerad nivå.”

Definitionen av begreppet forskning är emellertid omdiskuterad. Kritiken som har riktats mot definitionen har bland annat innefattat synpunkter om att den inte är tillräckligt entydig och heltäckande samt att den kan tolkas mycket olika av olika forskare.² Definitionen har tillkommit för att avgränsa Centrala etikprövningsnämndens (CEPN) arbete. CEPN har emellertid i en rapport uttalat att etikprövningsnämnderna lägger ned stora ansträngningar på att bedöma om ett projekt innefattar forskning eller inte.³ En pågående utredning initierad av regeringen har till uppgift att göra en översyn av den juridiska definitionen av begreppet.⁴

2.1.3 Klinisk forskning

När det gäller medicinsk forskning skiljer man ofta på preklinisk (utvecklingsarbete i exempelvis laboratorium eller djurstudier) respektive klinisk forskning (forskning som involverar kliniska studier på människor), eller grundforskning kontra tillämpad forskning. Kliniska forskningsstudier kan i sin tur indelas i olika underkategorier beroende på om de avser t.ex. läkemedel, medicinteknisk utrustning, behandlingsmetoder eller olika kombinationer av dessa.⁵ Indelningen kan också utgå från hur studien är utformad – det kan röra sig om interventionsstudier (exempelvis randomiserade kliniska prövningar) eller olika typer av observationsstudier.

En definition av klinisk forskning är ”den forskning som förutsätter vårdens strukturer och resurser och som har som mål att lösa ett ohälsoproblem eller att identifiera faktorer som leder till ökad hälsa.”⁶ Begreppet klinisk forskning ska inte förväxlas med det snävare begreppet *klinisk prövning*. Det senare avser en standardiserad forskningsmetodik i olika faser som används för att studera effekten av ett läkemedel, en medicinteknisk produkt eller en annan

² Se Asplund K et al. 2015, CEPN 2009, Lafolie P, Agahi N 2015.

³ CEPN 2007.

⁴ Dir 2016:45.

⁵ SOU 2013:87.

⁶ SOU 2008:7.

behandlingsmetod på en grupp friska eller sjuka människor.⁷ Olika regler gäller beroende på om det gäller ett läkemedel, en medicinteknisk produkt eller en annan typ av behandlingsmetod. Den gängse definitionen av klinisk forskning (som också Smer utgår från i denna rapport) är alltså vidare än begreppet klinisk prövning och inbegriper i princip all forskning som utförs i eller i anslutning till en klinisk verksamhet. Det kan alltså vara en studie på en enda patient, några enstaka patienter/forskningspersoner eller en stor grupp. Vid klinisk forskning gäller etikprövningslagen (se avsnitt 2.2.6). Den kliniska forskningens primära syfte är att nå generaliserbara resultat som kan tillämpas på grupper av patienter.

2.1.4 Sjukvård

I hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) definieras hälso- och sjukvård som ”verksamheter som avser att medicinskt förebygga, undersöka och behandla sjukdomar och skador”. I begreppet ingår hälso- och sjukvård som bedrivs av kommuner, landsting eller i privat regi.

2.1.5 Vetenskap och beprövad erfarenhet

Enligt 6 kap 1 § patientsäkerhetslagen (2010:659) ska hälso- och sjukvårdspersonalen utföra sitt arbete i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet och enligt 1 kap 7 § patientlagen (2014:821) ska patienten få sakkunnig och omsorgsfull hälso- och sjukvård som är av god kvalitet och som står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Begreppet vetenskap och beprövad erfarenhet är dock inte definierat, vilket diskuteras i förarbetena till patientsäkerhetslagen. Där konstateras att avsaknaden av en definition är förståelig, eftersom vetenskapen ständigt utvecklas, men också diskutabel, eftersom begreppet är ansvarsgrundande. Det är nämligen en allmänt vedertagen rättsprincip att straff ska bygga på förutsebarhet – man ska i

⁷ Läs mer på Läkemedelsverkets webbplats om kliniska läkemedelsprövningar. <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Kliniska-provningar/> (hämtad 2016-10-27).

förväg veta eller kunna ta reda på om ett visst agerande är otillåtet. I samma förarbeten konstateras att kravet på att agera i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet inte är absolut, eftersom det exempelvis i rättspraxis har ansetts tillåtet att tillgripa alternativmedicinska metoder under vissa förutsättningar ("halmstråprincipen").⁸

2.1.6 Behandling av humanitära skäl ("compassionate use")

Den engelska termen *compassionate use* avser när ett icke-godkänt läkemedel tillåts att användas av särskilda humanitära skäl. Läkemedelsverket initierade år 2012 ett program för *compassionate use* (CUP) av läkemedel som baseras på artikel 83 i EU-förordningen 726/2004. I den svenska översättningen av förordningen används begreppet "behandling av humanitära skäl". Enligt regelverket ska det tillstånd som behandlas antingen röra sig om kroniskt eller allvarligt försvagande/handikappande sjukdom eller livshotande sjukdom. Dessutom finns ett krav att tillståndet inte kan behandlas på ett tillfredsställande sätt med ett godkänt läkemedel. Tillverkaren eller den som ansöker om godkännande för försäljning av läkemedlet, ansöker om tillstånd från Läkemedelsverket. Tillståndet avser användning av läkemedlet i enlighet med de särskilda reglerna för CUP. Programmet gäller för läkemedel som, trots att det inte är godkänt, redan har genomgått flera prövningar och det måste finnas tillfredsställande dokumentation om läkemedlets effekt och säkerhet där nyttan i förhållande till riskerna bedöms som övervägande positiv för patientgruppen.⁹

⁸ SOU 2008:117, sid 183.

⁹ Läkemedelsverket. Program för läkemedel som ställs till förfogande för användning av humanitära skäl (compassionate use programme, CUP). <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Compassionate-Use-Program/> (hämtad 2016-06-10). European Medical Agency. Compassionate use. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp. (hämtad 2016-06-10).

2.1.7 Vitalindikation

Begreppet ”vitalindikation” finns inte i svensk lag och saknar formell juridisk definition. Begreppet definieras i Medicinsk ordbok som ”omständighet varvid man måste företa viss åtgärd för att rädda patientens liv”.¹⁰ Den vanligaste uppfattningen av begreppet är således att läkare i vissa fall måste agera snabbt till exempel genom en operation, för att rädda en patients liv.

Det finns olika tolkningar av begreppet vitalindikation. De allra flesta av sjukvårdens medarbetare avser situationer där patienten riskerar att avlida inom timmar eller några få dygn. Men det har också förekommit att begreppet använts för medicinska tillstånd som på längre sikt är livshotande. Begreppet blir därmed tämligen vagt.¹¹

2.1.8 Sista halmstrået

Även begreppet ”sista halmstrået” saknar juridisk definition. Inom hälso- och sjukvården används begreppet ibland i situationer där patienten är döende och själv vill pröva en alternativ medicinsk behandling. Enligt en intern-pm från Socialstyrelsen som berör användning av homeopatiska preparat och andra alternativmedicinska metoder finns det ett visst begränsat utrymme för legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal att använda sådana metoder även om de anses falla utanför vetenskap och beprövad erfarenhet. Av de exempel på rättsfall som tas upp i Socialstyrelsens rapport framgår att särskilda omständigheter måste föreligga för att sådana behandlingar ska anses godtagbara.¹²

¹⁰ Medicinsk ordbok. Vitalindikation.
<http://medicinskordbok.se/component/content/article/9-b/57828-vitalindikation> (hämtad 2016-06-10).

¹¹ Se avsnitt 3.1 för diskussion.

¹² Socialstyrelsen 2013.

3 Regelverk i Sverige

Här redogörs översiktligt för några lagar och föreskrifter som har betydelse för användningen av innovativa metoder inom forskning och sjukvård.

3.1 Hälsa- och sjukvårdslagen

Hälsa- och sjukvårdslagen (1982:763), HSL; innehåller grundläggande bestämmelser om hälsa- och sjukvården och dess organisation. Av lagen framgår bland annat att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet (2 § HSL). Den som har det största behovet av hälsa- och sjukvård ska ges företräde till vården. Lagen anger också att hälsa- och sjukvården ska bedrivas så att den uppfyller kraven på en god vård (2 a § HSL).

I HSL finns också en bestämmelse om att vårdgivaren har ett ansvar att se till att en ny diagnos- eller behandlingsmetod som kan ha betydelse för människovärde och integritet har bedömts från individ- och samhällsetiska aspekter innan den börjar tillämpas i hälsa- och sjukvården (2 h § HSL).

3.2 Patientlagen

Patientlagen (2014:821), PL, syftar till att inom hälsa- och sjukvårdsverksamhet stärka och tydliggöra patientens ställning samt till att främja patientens integritet, självbestämmande och delaktighet. Lagen innehåller bestämmelser om bland annat information, samtycke och delaktighet. Patienten ska få sakkunnig och omsorgsfull hälsa- och sjukvård som är av god kvalitet och som står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

I patientlagen tydliggörs att patienten har rätt att få information om bland annat sitt hälsotillstånd, de metoder som finns för undersökning, vård och behandling, det förväntade vård- och behandlingsförloppet samt väsentliga risker för komplikationer och biverkningar (3 kap 1 § PL). Det framgår också att informationen ska anpassas efter mottagarens individuella förutsättningar. Den som ger informationen ska så långt som möjligt försäkra sig om att mottagaren har förstått innehållet i och betydelsen av den lämnade informationen.

I 4 kap anges att patientens självbestämmande och integritet ska respekteras samt att hälso- och sjukvård inte får ges utan patientens samtycke (om inte annat följer av patientlagen eller annan lag). Patienten kan, om inte annat särskilt följer av lag, lämna sitt samtycke skriftligen, muntligen eller genom att på annat sätt visa att han eller hon samtycker till den aktuella åtgärden. Patienten får när som helst ta tillbaka sitt samtycke.

Hälso- och sjukvården så långt som möjligt ska utformas och genomföras i samråd med patienten (5 kap 1 § PL).

När det finns flera behandlingsalternativ som står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet ska patienten få möjlighet att välja det alternativ som han eller hon föredrar (7 kap 1 § PL). Patienten ska få den valda behandlingen, om det med hänsyn till den aktuella sjukdomen eller skadan och till kostnaderna för behandlingen framstår som befogat.

Av patientlagen framgår vidare att en patient med livshotande eller särskilt allvarlig sjukdom eller skada ska få möjlighet att inom eller utom det egna landstinget få en ny medicinsk bedömning (8 kap 1 § PL).

3.3 Patientsäkerhetslagen

I Patientsäkerhetslagen (2010:659), PSL, finns bland annat bestämmelser om vårdgivarens skyldighet att bedriva ett systematiskt patientsäkerhetsarbete, behörighetsfrågor, skyldigheter för hälso- och sjukvårdspersonal m.fl. samt bestämmelser om tillsyn och ansvar.

Av 3 kap framgår att vårdgivaren ska vidta de åtgärder som behövs för att förebygga att patienter drabbas av vårdsador. Vårdgivaren ska utreda händelser i verksamheten som har medfört eller

hade kunnat medföra en vårdskada. Vårdgivaren ska till Inspektionen för vård och omsorg (IVO) anmäla händelser som har medfört eller hade kunnat medföra en allvarlig vårdskada.

I 6 kap anges bland annat att hälso- och sjukvårdspersonalen ska utföra sitt arbete i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Vården ska så långt som möjligt utformas och genomföras i samråd med patienten och patienten ska visas omtanke och respekt. Vidare framgår av 6 kap att den som tillhör hälso- och sjukvårdspersonalen själv bär ansvaret för hur han eller hon fullgör sina arbetsuppgifter. Hälso- och sjukvårdspersonalen är även skyldig att bidra till att hög patientsäkerhet upprätthålls och ska till vårdgivaren rapportera risker för vårdskador samt händelser som har medfört eller hade kunnat medföra en vårdskada (6 kap 4 § PSL).

Av 7 kap framgår att hälso- och sjukvården och dess personal står under tillsyn av IVO.

3.4 Föreskrifter och allmänna råd om ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete

Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2011:9) om ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete, gäller för sjukvård, tandvård, socialtjänst samt verksamhet enligt lagen om stöd och service till vissa funktionshindrade. Föreskrifterna och de allmänna råden fokuserar på hur ett systematiskt kvalitetsarbete ska bedrivas och anger att det inom sjukvården är vårdgivaren som ska ansvara för att det finns ett ledningssystem för verksamheten. Bland annat finns bestämmelser för hur riskanalyser, egenkontroller och utredning av klagomål, synpunkter och rapporter ska göras. Dessa ska ligga till grund för förbättringar av ledningssystemets processer och rutiner.

3.5 Regelverk för vävnader och celler

Regelverket om vävnader och celler inkluderar lagen (2008:286) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler samt föreskrifter och allmänna råd från Socialstyrelsen (SOSFS 2009:31 och SOSFS 2009:32) och Läkemedelsverket (LVFS 2008:12). Med ”celler” avses enskilda mänskliga celler eller

en grupp av mänskliga celler, vilka inte är förenade av något slag av bindväv. Stamceller omfattas därför av lagstiftningen.

Enligt lagen måste den som bedriver en vävnadsinrättning¹ ha tillstånd. Läkeemedelsverket utfärdar tillstånd att bedriva vävnadsinrättning när hanteringen avser mänskliga vävnader och celler som ska användas vid tillverkning av läkemedel. IVO är tillstånds- och tillsynsmyndighet när vävnader och celler ska användas på människor för annat ändamål än läkemedelstillverkning.

3.6 Etikprövningslagen

Lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) innehåller bestämmelser om etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor samt om samtycke till sådan forskning. Syftet med lagen är att skydda den enskilda människan och respekten för människovärdet vid forskning (1 §). I lagen definieras ”forskning” som ”vetenskapligt experimentellt eller teoretiskt arbete för att inhämta ny kunskap och utvecklingsarbete på vetenskaplig grund, dock inte sådant arbete som utförs inom ramen för högskoleutbildning på grundnivå eller på avancerad nivå” (2 §). Den forskning som omfattas av lagen får bara utföras om den har godkänts vid en etikprövning (6 §). Lagen ska tillämpas på forskning som innefattar behandling av:

- Känsliga personuppgifter enligt 13 § personuppgiftslagen (1998:204), eller
- Personuppgifter om lagöverträdelse som innefattar brott, domar i brottmål, straffprocessuella tvångsmedel eller administrativa frihetsberövanden enligt 21 § personuppgiftslagen.

¹ Inrättning där fysisk eller juridisk person bedriver verksamhet som innefattar kontroll, bearbetning, konservering, förvaring eller distribution av mänskliga vävnader eller celler avsedda för användning på människor eller för tillverkning av läkemedel avsedda för användning på människor. Verksamheten kan också innefatta tillvaratagande, import eller export av mänskliga vävnader eller celler (2 § lagen 2008:286 om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler).

Härutöver ska lagen tillämpas på forskning som:

- Innebär ett fysiskt ingrepp på en forskningsperson
- Utförs enligt en metod som syftar till att påverka forskningspersonen fysiskt eller psykiskt, eller som innebär en uppenbar risk att skada forskningspersonen fysiskt eller psykiskt
- Avser studier på biologiskt material som har tagits från en levande människa och kan härledas till denna människa
- Innebär ett fysiskt ingrepp på en avliden människa, eller
- Avser studier på biologiskt material som har tagits för medicinskt ändamål från en avliden människa och kan härledas till denna människa (4 §).

En regional etikprövningsnämnd får lämna rådgivande yttrande över forskning som avser människor i de fall forskningen inte omfattas av etikprövningslagen.

Enligt 34 § etikprövningslagen har Centrala etikprövningsnämnden (CEPN) tillsyn över efterlevnaden av lagen. Detta gäller dock inte i den mån tillsynen faller inom någon annan myndighets ansvarsområde.²

3.7 Regelverk för läkemedelsprövningar

För utveckling av läkemedel finns särskilda regler som anges i läkemedelslagen (2015:315), läkemedelsförordningen (2015:458) samt Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd. Av regelverket framgår att det krävs tillstånd från Läkemedelsverket för att bedriva kliniska läkemedelsprövningar. För kliniska läkemedelsprövningar finns en rad villkor som ska vara godkända, bland annat gällande information till patienter och samtyckesregler. De internationellt erkända riktlinjerna *Good Clinical Practice* (GCP) är även införlivade i regelverket (LVFS 2011:19). En annan viktig bestämmelse är att det krävs särskilt tillstånd från Läkemedelsverket för att ställa icke godkända läkemedel till förfogande (1 och 3 §§ LVFS 2011:19).

² För CEPN:s tolkning av tillsynsområdet, se <http://www.epn.se/centrala-etikproevningsnaemnden/cepns-tillsyn/> (hämtad 2016-06-10).

Vid klinisk läkemedelsprövning på människor gäller även bestämmelserna i etikprövningslagen.

3.8 Sjukhusundantaget³

Det så kallade sjukhusundantaget innebär att sjukvården har möjlighet att använda ett avancerat terapiläkemedel, även om det inte har prövats eller godkänts inom EU. Det måste röra sig om specialanpassade produkter som beretts på ett icke rutinmässigt sätt för en enskild patient under en läkares exklusiva ansvar. Exempel på avancerad terapi är genterapi, somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter. Tillstånd krävs från Läkemedelsverket i förväg. Sjukhusundantaget är förenat med särskilda krav gällande säkerhetsövervakning och ansvarsförhållanden. Om det rör sig om en systematisk utvärdering av en produkt rör det sig dock om forskning som kräver tillstånd för klinisk läkemedelsprövning samt forskningsetisk prövning.

3.9 Nödrätten

I 24 kap. brottsbalken (BrB) finns bestämmelser om ansvarsfrihet för handlingar som företagits i nödvärn eller nöd. Bestämmelsen om nödrätt innebär att den som handlar i nöd för att avvärja fara för liv, hälsa, egendom eller något annat viktigt av rättsordningen skyddat intresse, under vissa förutsättningar kan vara fri från ansvar (24 kap 4 § BrB). Det som är aktuellt inom vård och omsorg är främst fara för liv och hälsa. Av kapitlets övriga bestämmelser framgår att handlingen inte får vara oförsvarlig med hänsyn till farans beskaffenhet, den skada som åsamkas annan och omständigheterna i övrigt, vilket innebär att handlingen måste stå i proportion till den fara som föreligger. Nödrätten gäller endast vid verkligt allvarlig och överhängande fara för liv eller hälsa, och ska endast användas i undantagsfall.⁴ Nödrätten har också en tidsaspekt

³ Informationen är hämtad från <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Sjukhusundantagen/> (2016-06-17) och Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:3) om läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget.

⁴ Prop. 1993/94:130 s. 35.

– i allmänhet är det karakteristiska för en nödsituation att den är av kort varaktighet.⁵ Nödbestämmelsen har ansetts kunna rättfärdiga vårdåtgärder som inte överensstämmer med vård och beprövad erfarenhet i vissa akuta situationer, men det är tveksamt om den alls är tillämplig i icke-akuta situationer.⁶

⁵ Sahlin N-E 1990.

⁶ Sahlin N-E, Wahlberg L 2016.

4 Utblick

4.1 Inledning

Etiska frågor vad gäller introduktion av innovativa medicinska metoder inom klinisk praktik har behandlats och diskuterats internationellt, i flera länder och i olika forum.

Användning av innovativa metoder diskuterades på internationell nivå i samband med ebolautbrottet ¹ i Västafrika 2014. WHO tillsatte då en etikgrupp som snabbtredde om och under vilka förutsättningar det var etiskt godtagbart att erbjuda de drabbade innovativa åtgärder/experimentell medicin eller vaccin.² Ett annat tidigare exempel är att *the Lasker Foundation*, i USA, år 2003 samlade ett stort antal experter inom medicin, vetenskap, medicinsk etik, juridik, journalistik samt olika beslutsfattare, för ett forum för att identifiera etiska aspekter som aktualiseras inom det snabbt växande innovativa medicinsk-tekniska fältet, *The Lasker Forum on Ethical Challenges in Biomedical Research and Practice*.³ Den övergripande frågan för forumet var att avgöra om huruvida klinisk innovation, ska utföras inom klinisk praktik eller inom ramen för forskning.⁴

Det har vidare publicerats rekommendationer och riktlinjer av olika professionsbaserade organisationer vad gäller hantering av s.k. klinisk innovation i vården.

¹ Ebola: en smittsam och dödlig virussjukdom som det då saknades beprövad verksamt behandling och vaccin emot.

² WHO 2014.

³ Eaton M.I. & Kennedy D 2007.

⁴ Ibid.

4.2 Internationella deklARATIONER och riktlinjer

Här redogörs för vissa deklARATIONER och riktlinjer som tagits fram av olika internationella och nationella professionsbaserade organisationer, och som behandlar frågor om nya experimentella metoder i vården. De är viktigt att notera att de inte är rättsligt bindande. Se avsnitt 4.5 för diskussion kring de olika riktlinjerna.

4.2.1 HelsingforsdeklARATIONEN

HelsingforsdeklARATIONEN utgör *Världsläkarförbundets* etiska principer för medicinsk forskning som omfattar människor. DeklARATIONEN antogs av förbundet år 1964 och har sedan uppdaterats ett antal gånger, senast år 2013. I deklARATIONENS artikel 37 öppnas en möjlighet för läkare att i vissa fall använda obeprövade metoder:

”Vid vård av en enskild patient, där beprövad behandling inte finns eller andra kända behandlingar har visat sig ineffektiva, får läkaren, efter samråd med expertis och med informerat samtycke från patienten eller en rättsligt behörig ställföreträdare, använda en obeprövad behandling om denna enligt läkarens bedömning inger hopp om att rädda liv, återställa hälsa eller lindra lidande. Denna behandling bör därefter bli föremål för forskning i syfte att utvärdera dess säkerhet och verkan. All ny information måste dokumenteras och, om så är lämpligt, göras allmänt tillgänglig.”⁵

Tagen ur sitt sammanhang är detta en mycket problematisk artikel eftersom den tycks ge läkaren i det närmaste obegränsad fullmakt att använda obeprövade behandlingar i vissa situationer. I deklARATIONENS artikel 10 slås dock fast att läkare måste följa det nationella regelverket, om det ger patienten ett starkare skydd än vad som sägs i deklARATIONEN. Hela deklARATIONEN genomsyras av målsättningen att patienten inte ska utsättas för onödiga risker.

⁵ World Medical Association. HelsingforsdeklARATIONEN, 2013. Översättning av Sveriges Läkarförbund <http://www.slf.se/Lon--arbetsliv/Etikochansvar/Etik/WMA-dokument/HelsingforsdeklARATIONEN/> (hämtad 2016-06-20). Original dokument: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (hämtad 2016-06-20)

4.2.2 Internationella riktlinjer för stamcells forskning (ISSCR)

International Society of Stem Cell Research (ISSCR) har tagit fram riktlinjer för stamcells forskning som belyser vetenskapliga, kliniska, regulatoriska, etiska och sociala aspekter på stamcells forskning.⁶ Riktlinjerna innehåller också rekommendationer om så kallad medicinsk innovation eller innovativ vård med stamcells behandling.

Den avgörande skillnaden mellan medicinsk innovation och klinisk forskning är enligt sällskapetets riktlinjer syftet. Klinisk forskning syftar till att framställa generaliserbar kunskap om nya cell- eller läkemedels behandlingar eller nya kirurgiska metoder. Medicinsk innovation syftar till att tillämpa en ny metod som inte genomgått klinisk prövning men som bedöms ge en rimlig chans till förbättring för en patient med få eller inga beprövade medicinska behandlingsalternativ. Trots att försök med medicinskt innovativ vård inte är forskning i sig, bör de enligt riktlinjerna fortfarande vara föremål för vetenskaplig och etisk granskning. De bör genomföras under gott skydd för de patienter som genomgår behandlingen.⁷

I *ISSCR:s* rekommendationer anges att det bör vara möjligt att erbjuda obeprövad stamcellsterapi till ett litet antal patienter utanför en klinisk prövning, om vissa villkor är uppfyllda.⁸ Bland villkoren finns krav på en skriftlig plan som beskriver varför behandlingen har en möjlighet att hjälpa patienten, en utförlig beskrivning av stamcellerna och behandlingen samt hur behandlingen ska följas upp. Andra villkor handlar om att patienterna ska vara införstådda med att behandlingen är obeprövad och vilka möjligheter och risker behandlingen kan innebära. Det ska också finnas en överenskommelse mellan läkare och patient om att resultaten av det individuella försöket ska användas för att bidra till generaliserbar kunskap. Det innebär bland annat att både negativa och positiva resultat ska göras tillgängliga för det vetenskapliga samhället och att en klinisk prövning ska initieras efter att ett fåtal enstaka experimentella behandlingar har utförts.

⁶ ISSCR 2016.

⁷ ISSCR 2016, kap 3.4.

⁸ ISSCR 2016, rekommendation 3.4.1.

4.2.3 **IDEAL** rekommendationer för utvärdering av kirurgiska metoder

Ett nätverk av brittiska, tyska och amerikanska kirurger har tagit fram metodologiska rekommendationer under benämningen *IDEAL* (*Idea, Development, Exploration, Assessment and Long-term follow up*) inför utveckling och utvärdering av nya kirurgiska metoder.⁹ I rekommendationerna definieras fem utvecklingssteg som en ny kirurgisk metod bör följa. Den första nivån utgör idéstadiet och beskrivs som första gången en metod används på människa. Det kan vara ett enstaka fall eller ett experiment på ett fåtal patienter. Enligt nätverket kan en ny kirurgisk metod utvecklas antingen utifrån ett planerat forskningsförsök eller orsakas av en klinisk nödvändighet, kanske till och med ur en olycka.¹⁰ Planerade och oplanerade kirurgiska innovationer kan även uppstå ur en desperat situation där patientens utsikter framstår som hopplösa.

Enligt rekommendationerna är det ur etisk synvinkel mycket viktigt att rapportera både lyckade och mindre resultat från första nivåns försök (idéstadiet), så att andra kirurger kan dra nytta av lärdomar kring nytta och risk vid försök på andra patienter. Man föreslår också ett särskilt öppet register där första nivåns försök kan registreras och enkelt hittas av andra. Rekommendationerna anger också att någon form av översyn bör finnas av den institution som ansvarar för den lokala kliniska tillsynen.

Det slås också fast att informerat samtycke från patienter är viktigt. Om patienten är beslutsoförmögen eller om tidsnöd föreligger bör de verksamhetsansvariga och patientens anhöriga eller företrädare försöka komma överens om ett beslut. Därför behöver sjukhus ha både etisk och klinisk kompetens som är tillgänglig även i akuta lägen.

⁹ McCulloch P et al. 2009. Sedrakayat et al. 2016.

¹⁰ McCulloch P et al. 2013.

4.3 Nationella riktlinjer från professionen

4.3.1 SUS riktlinjer för kirurgisk forskning

Society of University Surgeons (SUS) är en USA-baserad organisation som har publicerat riktlinjer för hur kirurgisk innovation bör utövas. Riktlinjerna innehåller även anvisningar för att bedöma när en intervention bör utföras som forskning och när den kan utföras i en behandlingssituation som "kirurgisk innovation". Kirurgisk innovation definieras som "nya förfaranden eller rutiner som skiljer sig från rådande lokal praxis, som innebär okända resultat eller som kan öka risken för patienten." De åtgärder som inte uppstår ur en klinisk nödvändighet och som kan utvecklas systematiskt uppfyller i stället kriterierna för klinisk forskning.

Enligt rekommendationerna bör ett kirurgiskt ingrepp som inte är gängse praxis bedömas av en oberoende intern eller extern etisk kommitté (*surgical innovations committee*) före utförandet. Mindre variationer av en etablerad metod räknas inte som en kirurgisk innovation och de behöver därför inte granskas av en etisk kommitté.¹¹

4.3.2 The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG: Innovative Practice: Ethical Guidelines

ACOGs Committee on Ethics publicerade reviderade riktlinjer för klinisk innovation (nya experimentella metoder) 2015. Sammanfattningsvis menar organisationen att kliniska innovationer snarast bör bli föremål för systematisk forskning, av följande skäl:

- Om det pågår innovativ behandling finns det en risk att den kan bli allmänt accepterad utan att det finns tillräckligt underlag för att bedöma risker och fördelar.
- Utan en tillräcklig faktabas, kan kliniker inte avgöra om en innovativ teknik är den mest säkra och effektiva metoden för behandling av en patient.

¹¹ Biffi W L et al. 2008.

- Utan tillräcklig information om risker och fördelar med ny behandling, kan patienterna inte ge ett fullt informerat samtycke.

En kliniker bör utföra en innovativ behandling inom ett forskningsprojekt när ett av följande kriterier är uppfyllda:

- Innovationen innebär en väsentlig avvikelse från normal praxis.
- Innovationen medför risker som är okända eller som kan ha betydelse i förhållande till förväntade fördelar.
- Införandet av innovationen förväntas resultera i generaliserbar kunskap, vilket beror på resultat från formella kliniska prövningar.

I sina riktlinjer redogör organisationen för historiken bakom den forskningsetiska utvecklingen samt beskriver flera problem som kan uppstå när experimentella metoder/innovativa behandlingar ges och introduceras i vården utanför ett forskningsprojekt, vilka ofta har etiska implikationer vad gäller patientsäkerhet, patientautonomi och patientens rätt till effektiv behandling.¹²

4.3.3 Kliniska riktlinjer för användning av experimentella behandlingsmetoder på allvarligt sjuka patienter från KVA och SLS

En arbetsgrupp inom Kungl Vetenskapsakademien och Svenska Läkaresällskapet föreslår i en utredning att en nationell kommitté för bedömning av obeprövade behandlingsmetoder inrättas och att riktlinjer för användning av obeprövade behandlingsmetoder på allvarligt sjuka patienter fastställs.

Arbetsgruppen föreslår vidare följande riktlinjer för användning av obeprövade behandlingsmetoder på allvarligt sjuka patienter:

1. Det måste finnas en teoretisk grund för att använda en obeprövad behandlingsmetod på patienter. Det ska finnas ett rimligt vetenskapligt antagande att metoden kan medföra framgång i form av återvunnen hälsa eller minskat lidande.

¹² ACOG Committee on Ethics 2015.

2. Innan behandlingen får användas på patienter måste, i tillämpliga fall, en positiv effekt av metoden utan alltför stora risker ha visats i en adekvat djurmodell. Alternativt ska god effekt utan alltför stora risker ha visats när metoden applicerats på annat organ eller vid annan sjukdom på människa.

3. Behandlingen får endast prövas på enstaka, allvarligt sjuka patienter där det saknas andra effektiva behandlingsalternativ.

4. Behandlande läkare ska utarbeta en plan som beskriver (i) teoretisk grund för att pröva behandlingen; (ii) resultat från prekliniska eller andra studier som påvisat effekt och säkerhet; (iii) den planerade behandlingen i detalj; och (iv) hur patienten ska följas upp.

5. Planen ska granskas av en nationell kommitté för bedömning av obeprövade behandlingsmetoder. Inga jäv får föreligga. Gruppen bör bygga på en fast kärna som kompletteras ad hoc med experter på den specifika frågeställningen. Gruppens arbete bör finansieras av statliga medel men bör bedrivas av Kungl. Vetenskapsakademien och Svenska Läkaresällskapet på uppdrag från regeringen.

6. Den nationella rådgivande kommittén för obeprövade behandlingsmetoder bör bestå av:

- ordförande (kliniker och forskare), kliniker och forskare inom medicinsk specialitet, kliniker och forskare inom kirurgisk specialitet, etiker och jurister. Till gruppen knyts ad hoc-expertyper på det specifika området.

7. Det slutgiltiga beslutet att använda en obeprövad behandlingsmetod på en patient fattas av verksamhetschef/ställföreträdare, som därmed är ytterst ansvarig för beslutet.

8. Informerat samtycke måste inhämtas av behandlande läkare. En noggrann och detaljerad information till patienten är absolut nödvändig. Särskilt viktigt är att behandlande läkare säkerställer att patienten förstått informationen. Patienten måste förstå att metoden är obeprövad och vara fullt informerad om risker och möjliga positiva effekter av metoden.

Patienten måste tydligt informeras om vad som inte är känt avseende effekt och risker. Anhöriga bör inkluderas i informationsprocessen men ska inte ta del i själva beslutet.

9. Användning av en obeprövad behandlingsmetod på enstaka, allvarligt sjuka patienter enligt de föreslagna riktlinjerna är hälso- och sjukvård och inte klinisk forskning. Om resultaten av en behandling med

obeprövade behandlingsmetoder rapporteras i en vetenskaplig tidskrift så medför detta inte automatiskt att behandlingsförsöket övergår till att betraktas som klinisk forskning. Att rapportera både positiva och negativa effekter av obeprövade behandlingsmetoder är emellertid mycket värdefullt för utvecklingen av den kliniska medicinen.

10. Om behandlingsmetoden avses att användas på flera patienter så måste detta ske inom ramen för en traditionell klinisk prövning, alltså som klinisk forskning.

11. Beroende på utfallet av en behandling med en obeprövad behandlingsmetod är det viktigt att behandlande läkare om möjligt påbörjar eller tar initiativ till en klinisk prövning av metoden. Därmed övergår användningen av en obeprövad behandlingsmetod till att vara klinisk forskning.¹³

4.4 Några andra nationella etikråds behandling av frågan

4.4.1 Nuffield Council on Bioethics

I en rapport om neuroteknologi från brittiska *Nuffield Council on Bioethics* konstateras att många neurotekniker (exempelvis deep brain stimulation) fortfarande är under utveckling och att nya terapeutiska områden prövas kontinuerligt för teknikerna.¹⁴ *Nuffield Council on Bioethics* menar att det i dessa tidiga utvecklingsskeden ofta finns en gränsszon där det inte är möjligt att göra en tydlig praktisk eller etisk distinktion mellan forskning och behandling – även om det brittiska regelverket och de professionella riktlinjerna ibland utgår från att detta är möjligt.

I rapporten diskuteras ett rättsfall angående en experimentell behandling där högsta domstolen i England konstaterade att läkarens intentioner var avgörande för bedömningen om huruvida gränsen mellan behandling och forskning hade överträtts.¹⁵ Vidare konstaterade domstolen att om en läkare avviker från behandlingspraxis enbart för att läkaren bedömer att det kan gagna patienten behöver innovationen inte utgöra forskning, även om den kan beskrivas som ett experiment i meningen att den är ny och inte validerad. *Nuffield*

¹³ KVA och SLS 2016, sid. 7 ff.

¹⁴ Nuffield Council on Bioethics 2014, kap. 5.2.

¹⁵ Walker-Smith v. General Medical Council [2012] EWHC 503 (Admin), paragraph 186.

Council resonerar utifrån detta rättsfall att det kan finnas en regulatorisk lucka där experimentella metoder kan utföras inom regelverket för sjukvård, vilket är betydligt mer allmänt än regelverket för forskning.¹⁶ Rådet problematiserar vad detta kan innebära, exempelvis att experimenten inte föregås av någon etikprövning när de utförs inom sjukvården, och att läkare i princip kan utge sig för att erbjuda behandling till patienter när det i själva verket är fråga om forskning. I rapporten uppmanar rådet myndigheter att utarbeta riktlinjer för klinisk innovation som ska säkerställa att verksamheten utförs på ett ansvarsfullt sätt. Bland annat menar rådet att det faktum att en behandling framstår som patientens sista hopp inte i sig är tillräckligt för att rättfärdiga en experimentell behandling.

Nuffield Council berör även frågan om innovativ behandling i sin rapport *Children in Clinical Research*.¹⁷

Frågan om innovativa behandlingsmetoder finns även listad som ett möjligt framtida projekt av detta etikråd.¹⁸

4.4.2 Finlands etikdelegation, ETENE

Finlands riksomfattande etiska delegation inom social- och hälsovården (*ETENE*) har behandlat frågan om experimentell vård i ett yttrande från 2016.¹⁹ Experimentell vård definieras som vård som inte har godkänts som en del av normal vårdpraxis, vanligtvis för att dess inverkan inte ditintills har undersökts tillräckligt mycket. Det kan röra sig om läkemedel eller annan behandling. I yttrandet konstateras att det i Finland inte finns några specialbestämmelser om experimentell vård. I likhet med Sverige finns ett regelverk för hälso- och sjukvård som bland annat reglerar hälso- och sjukvårdspersonalens skyldigheter, och ett annat, mer detaljerat, för medicinsk forskning. *ETENE* konstaterar att gränsen mellan experimentell vård och medicinsk forskning är diffus och svår att definiera.

ETENE menar att experimentell vård är en del av utvecklingen av vården, i synnerhet med tanke på små patientgruppers behov. Enligt delegationen bör man dock sträva efter att övergå från

¹⁶ Observera att det är det brittiska regelverket som avses i detta fall.

¹⁷ Nuffield Council on Bioethics 2015.

¹⁸ <http://nuffieldbioethics.org/future-work/future-work-topics-2015/> Hämtat 2016-10-10

¹⁹ ETENE 2016.

experimentell vård till forskningsansats för att kunna utvärdera vårdens effekter. Experimentell vård medför också ett större ansvar att följa upp patienternas tillstånd jämfört med sedvanlig vårdpraxis, menar delegationen.

ETENE föreslår att man i Finland inför ett anmälningsförfarande som gäller experimentell vård. Den som genomför vården ska enligt förslaget göra en anmälan till en riksomfattande myndighet om den experimentella vården, för att möjliggöra kontroll och övervakning. Anmälan krävs dock inte om vården avser en enskild patient. I anmälningsförfarandet ska också ingå en skyldighet hos den som genomför vården att följa upp behandlingens inverkan ifall den är långvarig och i synnerhet om flera personer ges vård. Vidare rekommenderar delegationen att skriftlig information och ett skriftligt informerat samtycke eller åtminstone dokumenterat samtycke används vid all experimentell vård.

4.5 Kommentrar angående deklARATIONER och riktlinjer på området

Ovan redogörs för internationella deklARATIONER och riktlinjer som berör användandet av olika typer av innovativa metoder och som tagits fram av olika professionella organisationer. Riktlinjerna har inte någon rättsligt bindande verkan men har fått genomslag i hälso- och sjukvården.

De mest kända riktlinjerna är förmodligen HelsingforsdeklARATIONEN, som flitigt citeras i olika sammanhang och har en erkänd status som allmänna riktlinjer för kliniska forskare och läkare världen över. Därför är deklARATIONENS skrivningar om användning av oberoende metoder utanför forskningsstudier av särskilt intresse. I HelsingforsdeklARATIONEN finns inget uttryckligt krav på etikprövning av en utomstående kommitté i dessa situationer, endast att samråd med expertis bör ske inför utförandet. Vidare kan läkaren använda en oberoende metod om den enligt hans/hennes egen bedömning ”inger hopp om att rädda liv, återställa hälsa eller lindra lidande”. Denna formulering är, separat betraktad, den mest liberala skrivningen om experimentella metoder bland de riktlinjer som jämförts inom ramen för Smers arbete i denna fråga. I deklARATIONENS artikel 10 slås dock fast att läkare måste följa det nationella

regelverket, om det ger patienten ett starkare skydd än vad som sägs i deklARATIONEN. Hela deklARATIONEN genomsyras av ambitionen att patienten inte ska utsättas för onödiga risker.

I riktlinjerna från internationella sällskapet för stamcells forskning (*ISSCR*) uppställs ett stramt ramverk för när man kan använda en ny experimentell metod utanför forskning. Riktlinjerna verkar dock utgå från att medicinsk forskning i form av kontrollerade kliniska prövningar i princip är det enda alternativet till det som de kallar medicinsk innovation eller innovativ sjukvård. Så är inte fallet i det svenska systemet; forskning som involverar endast ett litet antal patienter och är av observationsstudietyp är möjlig att utföra inom ramen för det svenska forskningssystemet men kräver tillstånd från en etikprövningsnämnd. Åtminstone i Sverige borde det alltså i många fall vara möjligt att utföra den experimentella behandlingen som avses i *ISSCR*:s dokument inom ramen för en forskningsstudie. De villkor som *ISSCR* ställer upp för att kunna pröva en ny form av stamcellsterapi för ett litet antal patienter påminner också till viss del om villkoren i det svenska etikprövningssystemet. Det är dock möjligt att förfarandet som *ISSCR* föreslår skulle kunna gå snabbare än en reguljär etikprövning, exempelvis om det skulle finnas en permanent kommitté för granskning av stamcellsinnovation som handlägger ärenden snabbt. I så fall skulle det kunna finnas tidsvinster med det system som *ISSCR* föreslår, vilket i vissa fall skulle kunna ha betydelse för patienternas hälsa. Hur väl de etiska aspekterna blir genomlysta beror på hur granskningen görs och vilken kompetens som finns i kommittén.

När man jämför de riktlinjer och rekommendationer som har granskats i denna rapport finner man vissa gemensamma nämnare. I samtliga fall understryks vikten av patienters informerade samtycke samt vikten av att rapportera resultaten från experimenten. De flesta, men inte alla, rekommenderar också att någon form av granskning av ett expert- eller etikeråd görs innan experimentella metoder används i sjukvården. Flera anger även att det huvudsakliga syftet med den aktuella åtgärden kan användas för att definiera om en åtgärd bör räknas som forskning eller behandling/vård.

Tabell Översikt över nyckelpunkter i publicerade rekommendationer inom området innovativ behandling

”---” innebär att punkten inte specifikt nämns i dokumentet.
Förklaring till förkortningarna finns i texten

Organisation	Term som används	Åtgärd möjlig utanför forskningsstudie	Skriftlig plan krävs	Vägning av möjlig nytta och risk	Föregås av simulering eller djurförsök	Extern granskning	Förankring och ansvar på verksamhetsnivå	Informerat samtycke	Öppen tillgänglig information om åtgärd och utfall	Tidig övergång till klinisk prövning
Helsingfors-deklarationen*	Icke beprövade eller nya metoder	Ja	---	Ja	---	---	---	Ja	Ja	Ja
The Belmont Report	Innovation Experimental methods	Ja	---	Ja	---	---	---	Ja	---	Ja
ISSCR	Innovative medical care	Ja	Ja	Ja	---	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
SUS*	Innovations	Ja	---	Ja	Om möjligt	Ja	---	Ja	Ja	Ja
IDEAL	Innovations	Ja	Ja (?)	Ja	---	---	---	Ja	Ja	Ja (?)
ACOG	Innovative practice	Troligen	---	Ja	---	---	---	Ja	Ja	Ja
ETENE	Experimentell vård	Ja	Ja (?)	Ja	---	---	---	ja	Ja	Ja
KVA/SLS	Obeprovade behandlingsmetoder	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

* innehåller dessutom påminnelse om att man ska hålla sig den nationella lagstiftningen.

5 Problem, värden och värdekonflikter

5.1 Problemlandskapet – vilka är de etiska problemen?

5.1.1 Inledning

Användningen av innovativa metoder inom hälso- och sjukvården aktualiserar flera problem och värdekonflikter. Problemen inom detta område har bekräftats av de personer rådet samtalat med under detta projekt, personer med stor erfarenhet av klinisk forskning och sjukvård.

I de kliniska verksamheterna är det inte alltid tydligt var gränsen mellan sjukvård och forskning går eller bör gå. Det förklaras delvis av den kliniska verklighetens natur – inom vissa kliniska discipliner kan situationer uppstå som innebär att man gör tillägg till gängse praxis eller avvikelser från gängse praxis. Det kan handla om modifieringar för att anpassa en behandlingsmetod till patientens individuella förutsättningar men det kan också handla om att en ny klinisk situation saknar standardiserade lösningar. Enligt dessa medarbetare i sjukvården är den kliniska verkligheten mer komplex än vad den juridiska skiljelinjen mellan sjukvård och forskning indikerar. Frågan är när en förändring av en etablerad metod är mer än en relativt oproblematiske förändring?

Det finns två huvudsakliga tillämpningar av innovativa metoder i vården. Gemensamt för båda är syftet att hjälpa en enskild patient. Detta kan ibland vara det enda syftet. En innovativ metod kan också utgöra ett tidigt steg i ett utvecklingsarbete med syfte att sedan gå över till klinisk forskning. En del riktlinjer, t.ex. de internationella stamcellsforskarnas rekommendationer, utgår från den sistnämnda tillämpningen. Det blir då naturligt att tala om ”klinisk

innovation”. Det kan dock finnas problem med att avgöra vad som är forskning eller inte endast utifrån syftet med en åtgärd; dessa diskuteras i avsnitt 6.3.

Etikprövningslagen avser bl.a. ”utveckling på vetenskaplig grund”. Om det rör sig om att tillämpa en icke validerad metod som ett led i en medicinsk utveckling blir en avgörande fråga: Finns det alls något lagligt utrymme att tillämpa en innovativ metod som ett steg i ett utvecklingsarbete utanför ett forskningsprojekt? Om det skulle finnas ett sådant utrymme, när, under vilka förutsättningar, övergår metoden från att vara ”innovativ vård” till att omfattas av etikprövningslagen?

Om en ny metod utvecklas utan att det görs inom ramen för ett forskningsprojekt skulle det innebära att experimentell behandling kan erbjudas patienter utan det ökade skydd för patienten som etikprövningslagen utgör. Det har i rådets diskussioner med professionerna framförts att en alltför rigid bedömning av vilka metoder som bör prövas i regional etikprövningsnämnd innan de används för behandling skulle kunna hindra eller försena utveckling och därigenom försena den enskilde patientens tillgång till potentiellt livräddande behandling.

Svårigheterna att dra gränser mellan sjukvård och forskning kan i Sverige också delvis förklaras av en begreppsförvirring och en brist på kunskap om gällande regelverk. Begrepp och principer såsom ”*compassionate use*”, ”vitalindikation” och ”sista halmstrået” används av läkare och kliniska forskare trots att de, med undantag för *compassionate use* av läkemedel, är oklara och saknar rättslig grund. Det finns också problem som rör bristen på kunskaper om regelverket, etikutbildning och i viss mån även ett etiskt förhållningssätt hos kliniska forskare och sjukvårdspersonal.

5.1.2 Pågående diskussion om gällande rätt

Även om det finns etablerade regelverk och lagar på området, så ska de tolkas och man ska avgöra när och hur de tillämpas. En omdiskuterad fråga är huruvida gällande rätt tillåter innovativa behandlingar som utförs utanför ett forskningsprojekt. Det juridiska regelverket ger till synes ett tydligt svar; antingen är det klinisk forskning som bedrivs och då är det etikprövningslagen som gäller, eller så är

det sjukvård och då ska den medicinska behandlingen ske enligt vetenskap och beprövad erfarenhet.

I rådets dialoger med hälso- och sjukvårdspersonal har man framfört uppfattningen att det även med gällande regelverk finns möjligheter att under vissa omständigheter och förutsättningar använda innovativa metoder inom sjukvården. Man har då i första hand menat att en metod som tidigare använts vid behandling av en sjukdom prövas på en patient som har en annan sjukdom för vilken metoden inte utvärderats i vetenskapliga studier.

Utgångspunkten för en sådan uppfattning kan vara att gällande regelverk lämnar öppet för tolkningar av begreppen ”vetenskap och beprövad erfarenhet”. De anses vara otydliga och eventuellt har de en viss töjman.¹ I praktiken finns också, som ovan berörts, situationer som kan rättfärdiga användningen av obeprövade metoder såsom vid s.k. vitalindikation och ”sista halmstrået”. Ytterst antas också nödrätten ge möjlighet att i en akut sjukvårdssituation använda en innovativ metod för att om möjligt rädda liv.²

Ytterligare en omständighet som bidrar till oklarheter kring tillåtligheten av innovativa metoder är att avgränsningen mellan forskning och vård inte alltid är tydlig, vilket skulle kunna skapa ett utrymme för att använda experimentella metoder inom sjukvården. I en nyligen utförd genomgång av regelverket dras emellertid slutsatsen att det juridiska utrymmet för att använda experimentella metoder är ”synnerligen begränsat”.³ Vissa frågor kvarstår dock: Vilken typ av vetenskapligt underlag krävs och hur starkt ska det vara för att kravet på ”vetenskap” som grund för sjukvård ska vara uppfyllt? Finns det beprövad erfarenhet från behandling av närliggande sjukdomar som gör att man kan göra en rimlig bedömning av risker och nytta?

För att få en rättvis bild av de lagliga möjligheterna att använda innovativa metoder i sjukvården bör dock en övergripande analys av hela regelverket göras. Denna uppgift har den av regeringen nyligen tillsatta utredningen fått, som enligt direktiven ska klargöra vilken reglering som gäller och bör gälla för den kliniska utveckling

¹ Levi R 2007, Persson J och Wahlberg L 2015.

² Sahlin N-E, Wahlberg L 2016.

³ Sahlin N-E, Wahlberg L och 2016.

som sker i gränsområdet mellan klinisk forskning och hälso- och sjukvård.⁴

5.1.3 Värde- och intressekonflikter

Som ovan angetts aktualiseras värde- och intressekonflikter i samband med användning av experimentella metoder i sjukvården.

Frågan om man överhuvudtaget bör tillåta användning av innovativa metoder inom sjukvården aktualiserar en konflikt mellan å ena sidan,

- intresset av att ge patienter möjligheter till individuellt utformade behandlingsmetoder eller en sista möjlighet (hopp om) till överlevnad och för patienten en rimlig livskvalitet vid allvarlig sjukdom,
- det samhälleliga intresset av att främja medicinsk utveckling och innovation och, å andra sidan,
- intresset av att tillförsäkra patienter en beprövad och säker vård vars risker går att bedöma på förhand.

I frågor om patientens autonomi kan det uppstå en konflikt mellan å ena sidan,

- respekt för patientens medbestämmande i valet av behandling och, å andra sidan,
- de stora svårigheterna för patienten att ge ett fullt informerat samtycke när effekter och möjliga risker är ofullständigt kända

För den enskilde läkaren eller behandlaren kan det i vissa fall uppstå en konflikt mellan å ena sidan,

- önskan att erbjuda en individuellt anpassad och potentiellt livräddande behandling och, å andra sidan,
- skyldigheten att endast erbjuda beprövade och säkra behandlingsmetoder.

⁴ Dir 2016:45.

I andra fall kan en konflikt uppstå mellan å ena sidan,

- det karriärmässiga intresset av att vara först med att utföra en metod,
- den personliga drivkraften att göra nya upptäckter relevanta för framtida forskning
- den moraliska plikten att utveckla hälso- och sjukvården och, å andra sidan,
- den moraliska plikten att skydda patienten och följa etiska och juridiska regler.

Smer menar att det är möjligt att balansera de olika intressena på ett etiskt godtagbart sätt. Rådet diskuterar detta i kommande kapitel.

5.2 Berörda aktörer

Bland de aktörer som berörs av nya experimentella metoder i vården är patienten den mest centrala. Ofta rör det sig om svårt sjuka personer i en utsatt situation, vilket innebär att särskild hänsyn bör tas till deras intressen.

Andra aktörer är läkare och andra vårdutövare, verksamhetschefen samt annan sjukvårdspersonal som på något sätt medverkar i vården. Professionen, vårdgivaren/sjukhuset samt samhället i stort är också relevanta aktörer. Patientens anhöriga/närstående har en viktig roll. Ibland kan det också finnas kommersiella aktörer, exempelvis bioteknikföretag, som har intresse av att nya metoder prövas.

5.3 Värden och mål

Här beskrivs kortfattat några grundläggande etiska värden som är viktiga att beakta när det gäller användning av innovativa metoder inom sjukvården. Dessa bör utgöra mål som bör vara uppfyllda vid utformningen av ett etiskt godtagbart system för användning av

sådana metoder. Texterna är delvis hämtade från Smers tidigare publikationer.⁵

5.3.1 Människovärde

Den grundläggande utgångspunkten att alla människor har lika värde, med samma rätt att få sina rättigheter tillgodosedda, är en central förutsättning för rådets diskussioner. Människovärdet är inte bundet till våra egenskaper utan är knutet till varje enskild människa oberoende av prestationer, egenskaper, social eller ekonomisk ställning i samhället. Enligt den humanistiska människosynen som rådet har beskrivit i tidigare skrifter får den enskilda människan aldrig betraktas eller behandlas enbart som ett medel.⁶

Av människovärdesprincipen följer att patienter som är allvarligt sjuka, har nedsatt beslutsförmåga eller av andra skäl inte kan försvara sina intressen har samma värde och ska behandlas med samma respekt som andra.

5.3.2 Risk och nytta

Både när det gäller forskning och sjukvård bör det göras en risk-nytta kalkyl. För att en åtgärd ska vara försvarbar bör den förväntade nyttan överstiga de uppskattade riskerna för patienten.

Det som utmärker innovativa metoder är att kunskapen om nytta och risker oftast är mycket begränsad. Denna osäkerhet måste väga tungt i övervägandena om en metod ska användas eller inte.⁷ Det kan dock finnas situationer när riskerna med en viss metod, t.ex. läkemedel eller strålterapi, är väl kända, om än inte vid just den aktuella sjukdomen.

⁵ Se exempelvis Smer 2008 och Smer 2013.

⁶ Smer 2012.

⁷ Wahlström J, Sahlin N-E. Läkaren som riskanalytiker. *Läkartidningen* 2009;106: 3517-19.

5.3.3 Självbestämmande och informerat samtycke

En förutsättning för att en person ska kunna ta ställning till föreslagna innovativ medicinsk behandling är att han eller hon är väl informerad. Inom den medicinska etiken tillmäts principen att en medicinsk åtgärd ska föregås av ett informerat samtycke stor betydelse. För att en person ska kunna välja självständigt och ta moraliskt ansvar för sina handlingar, krävs att han eller hon har haft tillgång till saklig information om vilka förutsättningar och konsekvenser som gäller för olika handlingsalternativ, förstått denna information och utifrån detta lämnat sitt samtycke. Personen får inte ha varit utsatt för tvång eller vara i sådan beroendeställning att det fria informerade valet blir en illusion. Det är också viktigt att informationen ges på ett neutralt sätt så att personen inte upplever att han eller hon bör fatta ett visst beslut. Dessa aspekter är särskilt viktiga när det gäller en ny metod med svårbedömda risker.

5.3.4 Rättvisa och solidaritet

Den grundläggande idén i kravet på rättvisa är att lika ska behandlas lika. Utifrån detta är det omoraliskt att särbehandla vissa grupper om det inte finns etiskt relevanta skillnader mellan dem. Vad som är etiskt relevanta skillnader är dock inte alldeles lätt att exakt ange och synen på detta kan ändras över tid.

När det gäller nya innovativa kliniska metoder kan det ses som en rättvisasaspekt att alla (som kan ha nytta av behandlingen) bör ha samma möjligheter att få en ny innovativ behandling, men också samma skyddsnät. Detta blir särskilt aktuellt när det gäller patienter med svåra sällsynta sjukdomar där det saknas vetenskapliga studier av olika terapier.

6 Diskussion och överväganden

6.1 Argument för och mot att tillåta innovativa metoder inom sjukvården

En avgörande fråga är om man överhuvudtaget bör kunna använda nya innovativa metoder inom hälso- och sjukvården utanför en forskningsstudie. Den mest restriktiva hållningen vore att framhålla att alla innovativa metoder bör utföras inom ramen för forskning, och att hälso- och sjukvården endast ska tillhandahålla beprövade och säkra behandlingsmetoder. En alternativ hållning skulle vara att argumentera för att det bör finnas en möjlighet att i vissa fall använda innovativa metoder. Nedan följer en sammanställning av argument som kan anföras för och emot användning av innovativa metoder i vården utanför ett forskningsprojekt.

Rådet står inte nödvändigtvis bakom de enskilda argumenten som listas nedan. Översikten syftar till att förenklat redogöra för argument som lyfts fram i debatten och rådets egen diskussion.

Argument som kan anföras för att tillåta innovativa metoder inom sjukvården utanför ramen av ett forskningsprojekt:

- Patienter bör få individuellt anpassade behandlingsmetoder i hopp om bot eller lindring, som en sista möjlighet att förlänga livet eller öka livskvaliteten vid sjukdomar/tillstånd när kända beprövade behandlingsmetoder saknas.
- Patientens självbestämmande bör tillgodoses i hög grad när beprövade behandlingsmetoder saknas, varför hennes önskemål om tillgång till innovativ behandling bör respekteras i stor utsträckning vid beslut om behandling

- Experimentell verksamhet i sjukvården vid sidan om forskning kan leda till medicinsk utveckling och innovation som på sikt kan komma till nytta för fler patienter.
- Om den innovativa metoden måste utföras inom ett forskningsprojekt kan processen fördröjas vilket kan innebära att patientens tillstånd försämras eller att patienten dör.

Argument som kan anföras mot att tillåta innovativa metoder utanför ramen av ett forskningsprojekt:

- Användning av innovativa metoder kan innebära att patienter utsätts för oacceptabla medicinska risker.
- Det finns en risk att patienten i en utsatt situation inte kan göra ett fullt informerat val, eftersom beslut ska fattas utan säker kunskap om risker och nytta.
- Behandlande läkare (vårdgivare eller annan sjukvårdspersonal) kan tillämpa innovativa metoder som ett snabbspår i stället för att genomföra mer krävande forskningsprojekt.
- Om en innovativ metod inte utvärderas i ett forskningsprojekt kan det leda till försenad medicinsk utveckling med negativa konsekvenser för framtida potentiella patienter.
- Risk att allmänhetens och patienternas förtroende för såväl sjukvården som den kliniska forskningen rubbas.

6.2 Diskussion av argumenten och värdekonflikterna

6.2.1 Allmänt

Rådets grundläggande inställning är att de behandlingsmetoder som sjukvården erbjuder bör vara säkra, ha vetenskapligt stöd och vara beprövade. Ett oordnat experimenterande inom sjukvården kan innebära oacceptabla risker för patienter samt en risk för att själva innovationen inte utvecklas och rapporteras på rätt sätt. Ett planerat, metodiskt och etikprövat forskningsprojekt är i de allra flesta fall att föredra vid utveckling av nya behandlingsmetoder.

Det kan dock uppkomma situationer i mötet med den enskilda patienten där behandlande läkare eller patienten själv bedömer att en innovativ metod bör sättas in i syfte att försöka rädda dennes liv eller förbättra en kraftigt nedsatt livskvalitet. Det kan gälla en patient med en svår sjukdom där effektiva behandlingsmetoder saknas, och där den behandlande läkaren utifrån ett teoretiskt resonemang och tidigare experimentellt underlag har anledning att anta att en innovativ åtgärd skulle kunna hjälpa (djurförsök eller erfarenheter från andra patientgrupper).

Under rådets kunskapsinsamling och dialogmöten med personer som har god insikt i den kliniska verkligheten har framkommit att innovativa metoder används inom hälso- och sjukvården. Rådet menar att användandet av innovativa metoder alltid måste ske under ordnade och etiskt godtagbara former.

Den avgörande frågan är när innovativ behandling kan ges, i vilka situationer och under vilka former den kan ges för att undvika de risker som anges i de ovan redovisade mot-argumenten.

Ett etiskt nyckelproblem gäller det informerade samtycket samt risk/nytta bedömningen i en behandlingssituation där stor osäkerhet råder vad gäller utfallet av behandlingen.

Rådet menar att de risker som finns med att använda innovativa metoder inom sjukvården aldrig får negligeras. Den reglering vi har för att skydda patienten inom både vård och forskning ska följas i varje enskild situation.

Enligt rådet bör emellertid innovativa metoder kunna erbjudas inom sjukvården under vissa snävt definierade villkor. En grundläggande utgångspunkt är att patienten alltid ska behandlas som ett mål i sig och inte som ett medel för andra syften (såsom att nå ny kunskap.)

I det följande diskuteras några aspekter som är viktiga att beakta när man avgör under vilka förutsättningar innovativa metoder bör kunna utföras inom hälso- och sjukvården vid sidan om ett forskningsprojekt.

Frågan diskuteras nedan främst vad gäller situationer där patienten lider av en allvarlig sjukdom eller ett allvarligt tillstånd och det saknas effektiva beprövade metoder.

6.2.2 Patientens självbestämmande vs. skydd av patienten

En grundläggande medicinsk-etisk princip inom hälso- och sjukvården är patientens rätt till självbestämmande. Denna princip innebär inte att patienten har rätt att kräva att få tillgång till viss behandling, däremot ska patienten vara delaktig i beslut som rör patientens behandling, ha möjlighet att välja bland likvärdiga behandlingsalternativ samt ha en rätt att avstå från behandling (i enlighet med patientlagen).

Å ena sidan i vilken utsträckning ska patienten själv ha möjlighet att avgöra om hon ska behandlas med en innovativ metod? Å andra sidan i vilken utsträckning ska regelverket sätta upp hinder för innovativ behandling i syfte att skydda patienten, och framtida patienter?

Vissa argumenterar för att det är den allvarligt sjuka patienten (efter konsultation av behandlande läkare) som är den som är bäst skickad att fatta detta beslut, och att hälso- och sjukvården har en plikt att hjälpa en patient med de medel som står till buds. Andra menar att det är extra viktigt med ett tydligt regelverk som sätter upp skyddsramar för användning av innovativa metoder i behandlingen av allvarligt sjuka patienter, eftersom de är i en sårbar situation, och kräver särskild omsorg, och att de därför bör omfattas av ett starkt skydd.¹

Smer menar att det är viktigt att man tar hänsyn till patientens önskemål om att få tillgång till innovativa metoder när andra behandlingsalternativ saknas. Som diskuteras i de följande avsnitten förutsätter detta att vissa strikta villkor är uppfyllda.

6.2.3 Informerat samtycke och riskvärdering

Patientens möjlighet att fatta ett informerat beslut

Informerat samtycke från patienter är ett krav som är inskrivet i svensk lag både när det gäller forskning och sjukvård. Trots att kravet är lagstadgat är det viktigt att särskilt uppmärksamma denna fråga när det gäller innovativa metoder i sjukvården. En anledning är att det föreligger speciella svårigheter att förmedla information

¹ Malinowski M 2014.

när det gäller en ny obeprövad metod, eftersom effekter och risker inte är kända. Det är därför av vikt att förmedla information till patienten både om de risker som kan antas föreligga, men också om den osäkerhet som föreligger samt de kunskapsluckor som finns om riskerna på kort och lång sikt. Det är också viktigt att patienten får fullgod information om vad det kan innebära att avstå från behandlingen, samt information om alternativ behandling och ev. palliativ vård.

En annan anledning till att lägga stor vikt vid ett informerat samtycke är att patienten kan vara i ett svårt och utsatt läge. Det gäller särskilt när patienten lider av en allvarlig sjukdom som det saknas effektiva behandlingsmetoder för. I en sådan situation är många patienter beredda att ta större risker än i andra situationer. Det är dock viktigt att patientens riskbenägenhet inte utnyttjas som en möjlighet att utföra tvivelaktiga experiment på patienten, och att inte informationen om förväntade resultat och risker vinklas. Det faktum att patienten vill genomgå behandlingen, kanske till och med insisterar på att få den, är inte tillräckligt för att behandling ska ges. Det befriar inte heller läkaren/sjukvårdspersonalen från sitt ansvar att göra en ordentlig risk-nyttavärdering och utifrån denna ge professionella rekommendationer till patienten.

Det finns forskning som pekar på att människor i generell mening är dåliga beslutsfattare, inte minst i en utsatt situation då det gäller att som patient värdera risker.²

Läkarens roll, riskvärdering och information

Behandlande läkare kan ha starka incitament att utföra innovativ behandling, oavsett om drivkraften är intresset av att publicera sina resultat i en vetenskaplig tidskrift, intresset av att bli erkänd som klinisk pionjär eller ett starkt intresse av att göra sitt yttersta för att förbättra vården och/eller rädda livet på den enskilda patienten.

Läkaren kan även ha svårigheter att neka påstridiga patienter innovativ behandling som de starkt efterfrågar. I en sådan situation kan det vara svårt för den kliniska utövaren att fatta ett välgrundat beslut samt att särskilja sina egna intressen från patientens. I detta

² Se översikt i Persson J och Sahlin NE 2013, sid 43–51.

sammanhang kan det även vara svårt att säkerställa att informationen som förmedlas till patienten från läkaren/behandlaren är objektiv.

Det finns i dag stora variationer rent allmänt gällande hur stor vikt hälso- och sjukvårdspersonal lägger vid att bemöda sig om att patienten ska förstå den information som ges.

Kravet på informerat samtycke kan tolkas mycket olika, exempelvis med avseende på hur pass utförlig och målgruppsanpassad informationen ska vara. Det sätt på vilket informationen förmedlas från sjukvårdens håll kan också spela stor roll för patientens beslut.

Sammantaget bör särskilda ansträngningar göras för att försäkra sig om att informerat samtycke finns från patienten inför användning av en innovativ metod inom sjukvården. Av informationen bör det tydligt framgå att metoden är experimentell och att man inte har full kunskap om vilka risker behandlingen kan medföra. Det bör övervägas om inte grundregeln ska vara att samtycket i dessa fall ska vara skriftligt. En annan läkare än behandlande läkare kan vara involverad i processen för att inhämta samtycke till behandlingen.³

6.2.4 Vetenskapligt underlag och beprövad erfarenhet

Enligt patientlagen och patientsäkerhetslagen ska vården stå i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Som vi påpekat i kapitel 3, saknas det definition av dessa båda begrepp i svensk lagstiftning. Begreppet ”beprövad erfarenhet” är inte heller etablerat i internationella sammanhang.

Därför uppstår två grundläggande frågor: När ska det vetenskapliga underlaget anses vara tillräckligt för att en metod ska kunna prövas hos människor? Vilken typ av beprövad erfarenhet skulle kunna godtas?

I ena ändan av ”kravspektrumet” finns läkemedel. För att ett läkemedel ska godkännas för allmänt bruk krävs ett mycket omfattande vetenskapligt underlag med bl.a. säkerhetsstudier genomförda på olika djurslag och kliniska prövningar i flera steg. Regelverket har delvis tagit hänsyn till att det kan finnas omständigheter

³ Se avsnitt 2.5.2.

som gör att patienter behöver få tillgång till icke-godkända läkemedel. Lagstiftarna och myndigheterna har alltså utgått från mycket stränga krav på vetenskapligt underlag och sedan mjukat upp regleringen genom en rad undantag.

Till sådana ”undantagsområden” hör off-label-förskrivning (möjlighet att förskriva läkemedlet på annan indikation eller i andra doser än de godkända), ”compassionate use” (användning av ett läkemedel under utveckling men ännu inte godkänt), licensförskrivning och användning enligt sjukhusundantaget (se kapitel 3). Ett internationellt exempel på undantag är när man kringgick bestämmelserna för vaccinproduktion då man tvingades att snabbt utveckla ett ebolavaccin.

Också inom den evidensbaserade medicinen brukar kraven vara stränga när man graderar det vetenskapliga underlagets styrka. Redan nivån ”begränsat vetenskapligt underlag” ställer tydliga kvalitetskrav på de kliniska studier som utgör underlaget. Innovativa metoder saknar den typen av vetenskapligt underlag. Då blir frågan: Kan det vetenskapliga underlaget för innovativ vård vara av annan karaktär? Om svaret på den frågan är ja, kan det då finnas ett spektrum från svagare till starkare vetenskapligt underlag? Det vetenskapliga underlaget kan inkludera ett övertygande teoretiskt resonemang, framgångsrika djurförsök, enstaka fallbeskrivningar eller små patientserier i kliniska studier. Man skulle i så fall kunna tala om att en metod är ”vetenskapligt baserad”, om än i varierande grad.

Vid användning av innovativa metoder handlar det om en vägning mellan möjliga effekter och möjliga risker. Inte sällan kan riskerna vara tämligen väl kända, t.ex. när behandlingen används för en annan närliggande sjukdom. Det kan då vägas in i bedömningen. I KVA:s och Läkaresällskapets rekommendationer talas det om att det ”... ska finnas ett rimligt vetenskapligt antagande att metoden kan medföra framgång i form av återvunnen hälsa eller minskat lidande.”⁴

Smers uppfattning är att, när innovativ vård övervägs, ska det göras en omsorgsfull etisk bedömning, där det samlade vetenskapliga underlaget för möjliga effekter, möjliga risker och kunskapsunderlagets styrka vägs mot varandra, eftersom det inte är möjligt

⁴ KVA och SLS 2016.

att dra en absolut gräns för vad som är tillräcklig vetenskap i lagens mening.

Vilken typ av beprövad erfarenhet kan godtas? Resonemanget kring denna fråga blir snarlikt det om vetenskapligt underlag. Om det rör sig om en principiellt helt ny metod kan man inte åberopa någon beprövad erfarenhet. Men inte sällan handlar det om att tillämpa en metod på en patient med en annan sjukdom än den som metoden annars används för. I så fall finns det i regel omfattande beprövad erfarenhet av riskerna för biverkningar – det är de gynnsamma effekterna som är okända. Det borde vara möjligt att godta beprövad erfarenhet inte bara från Sverige utan även från andra länder, om den är sammanställd på ett tillförlitligt sätt.

Också i fråga om ”beprövad erfarenhet” är Smers uppfattning att några absoluta gränsdragningar inte är möjliga. I stället vill rådet framhålla vikten av en samlad, väl genomtänkt etisk bedömning av den patient och den behandling som är aktuell. Möjliga gynnsamma effekter av behandlingen vägs då mot vad man vet om möjliga risker utifrån vetenskapliga rapporter eller beprövad erfarenhet.

Med mycket höga krav på vetenskapligt underlag eller beprövad erfarenhet vid behandling av en ovanlig sjukdom utsätts patienten för en annan typ av risk, den att helt sakna behandlingsalternativ. Smer vill här, som på andra håll i denna rapport, framhålla att det är angeläget att genom informerat samtycke engagera patienten i bedömningarna.

6.2.5 Patientskadeersättning vid klinisk innovation

Vid rådets diskussion har frågan om patientskadeersättning identifierats i relation till behandling med innovativa metoder. Patientskadeersättning lämnas inte enligt 7 § patientskadelagen (1996:799) om skadan är en följd av ett nödvändigt förfarande för diagnostisering eller behandling av en sjukdom eller skada som utan behandling är direkt livshotande eller leder till svår invaliditet. Insättande av innovativ behandling vid allvarlig sjukdom, när det saknas behandlingsalternativ, kan således få menliga följder för patienten vad gäller patientskadeersättning. Smer har inte utrett denna fråga

men menar att den bör övervägas i den av regeringen nyligen tillsatta utredningen.⁵

6.3 Att särskilja klinisk innovation inom hälso- och sjukvården från forskning

I avsnitt 2.1 redogörs för olika begrepp som används i diskussionen om innovativa metoder i klinisk praktik och forskning. Rådet använder en bred definition av klinisk innovation, vilken innefattar flera olika situationer i klinisk praktik.

En central fråga är när den innovativa metoden bör bli föremål för forskning, i enlighet med det forskningsetiska regelverket eller när metoden kan användas i den kliniska vården utifrån det regelverk som gäller där. Att man inom den medicinska professionen, och bland andra forskare, har olika uppfattningar om gränsdragningen och tolkningen av olika begrepp och om lagen har tydligt framträtt i olika sammanhang.⁶ Det är viktigt med tydliga precisa definitioner i regleringen som är möjliga att tillämpa.

Syftet med en klinisk åtgärd har sedan länge använts som en grund för att avgöra om åtgärden/behandlingen ska betraktas och utföras som sjukvård eller forskning; om syftet är att erhålla ny kunskap bör det betraktas som forskning men om syftet är att hjälpa en patient är det sjukvård. Detta är en tumregel som visserligen gäller i de flesta fall, men principen kan också innebära risker om den används på fel sätt. Det kan inte uteslutas att en klinisk behandlare använder innovativa metoder inom sjukvården under förevändningen att syftet är att hjälpa patienten, trots att åtgärden egentligen borde och skulle kunna utföras som en forskningsstudie.

Syftet med åtgärden bör därför inte användas som ett huvudkriterium för att bedöma om åtgärden bör utföras som forskningsstudie eller inte. Om det finns dubbla syften, dvs. att tillämpningen av metoden inte bara syftar till att hjälpa patienten utan också är ett led i ”utveckling på vetenskaplig grund”, så gäller etikprövningslagen. I båda fallen gäller patientsäkerhetslagen.

⁵ Översyn av regelverken för forskningsetik och gränsområdet mellan klinisk forskning och hälso- och sjukvård. Dir 2016:45.

⁶ Se t.ex. Ståhle M 2016. Lövttrup M 2016. Sahlin N-E, Wahlberg L 2016.

När en innovativ metod skiljer sig signifikant från etablerade metoder samt om de potentiella riskerna för patienten med behandlingen är oklara, eller om man inte vet om de potentiella fördelarna överväger de möjliga riskerna, så talar även detta starkt för att metoden bör tillämpas inom ramen för en forskningsstudie. Detta så att även riskerna på lång sikt kan fångas in, vilket kan påverka säkerheten för framtida patienter.

Den avgörande frågan utifrån ett etiskt perspektiv är dock inte om den aktuella innovativa metoden bör definieras som forskning eller innovativ behandling inom ramen för vård, utan att patienten vid behandling med innovativa metoder – oavsett vård eller forskning – ges samma rigorösa skydd, informerat samtycke inhämtas och risk/nytta analys utförs som vid traditionell behandling samt att någon form av oberoende bedömning förekommer.⁷

Enligt rådets mening bör en grundregel vara att behandlande läkare alltid, i samråd med andra, ska ta ställning till om det är möjligt att utföra metoden som en forskningsstudie, med hänsyn till patientens tillstånd och övriga omständigheter. Om det är möjligt är detta att föredra, och då ska metoden granskas av en etikprövningsnämnd.

I de fall behandlande läkare är osäker på om en behandlingsmetod är att betrakta som en innovativ metod som kan användas inom ramen för vård och behandling eller om det bör sökas tillstånd hos etikprövningsnämnden, bör etisk konsultation ske.

Det som ytterligare komplicerar bedömningen är att det förekommer att en regional etikprövningsnämnd föreslår att pilotstudier på människa genomförs innan man kan ta ställning till ett forskningsprojekt⁸. Enligt Smer innebär en sådan praxis att en ny metod riskerar att börja tillämpas utan att den granskas tillräckligt omsorgsfullt ur etisk synpunkt. Detta är särskilt problematiskt eftersom det rör sig om det utvecklingsskede där osäkerheten om gynnsamma och ogynnsamma effekter är som störst. Smer föreslår därför att regelverket på denna punkt ses över så att det inte ger utrymme för olika tolkningar (avsnitt 7.3).

⁷ För andras resonemang kring detta se bl.a. Fost N 1998.

⁸ Till exempel beslut av Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg 2015-06-25, dnr 420-15.

6.4 Organisation, ledarskap, ansvar och utbildningsbehov

6.4.1 Verksamhetschefens respektive den enskilde läkarens ansvar

När det blir aktuellt att använda en innovativ metod ska ansvarsfördelningen vara tydlig. Verksamhetschefen ska tidigt involveras och ta det övergripande patientsäkerhetsansvaret.

Den ansvarige läkaren/behandlaren har också ett stort eget ansvar, liksom övrig personal som är skyldig att slå larm om de misstänker att något är fel. Oavsett om åtgärden är att betrakta som klinisk forskning eller sjukvård, så måste patientsäkerheten vara tryggad. Den behandlande läkarens och verksamhetschefens ansvar förblir detsamma.

Verksamhetschefen och behandlande läkare har ett stort individuellt ansvar när de tillämpar sina kunskaper inom hälso- och sjukvården. När man ger sig in på innovativa metoder där vetenskapen och den beprövade erfarenheten är ringa ska det individuella ansvaret (som alltid finns) betonas i hög grad. Verksamhetschefen måste ställa stora krav på yrkesskicklighet och kompetens hos den individuella läkaren.

6.4.2 Multidisciplinära konferenser

När man planerar att använda en innovativ metod kan det vara klokt att diskutera åtgärder vid en multidisciplinär konferens (MDK). En MDK ger möjlighet att samla in flera – om än inte helt oberoende – bedömningar inför en behandling. Sådana konferenser är vanliga inom cancervården och inom viss högspecialiserad vård där flera olika specialiteter är inkopplade. En förutsättning för att en MDK ska vara av värde är att den planerade åtgärdens för- och nackdelar penetreras ordentligt utifrån patientens förutsättningar. I annat fall riskerar en MDK att legitimera en åtgärd som kanske inte granskats tillräckligt kritiskt.

Det finns inget allmänt accepterat regelverk kring MDK. Smer anser att ansvarsförhållandena vid en MDK bör vara klarlagda, antingen på verksamhets-, sjukhus- eller vårdgivarnivå. Asplunds Macchiariniutredning ansåg att deltagare vid MDK är att betrakta

som medicinska konsulter.⁹ De har som sådana ett visst professionellt delansvar för de ställningstaganden som görs. Det fritar dock inte den patientansvarige läkaren från dennes huvudansvar för de åtgärder som vidtas.

6.4.3 Etiskt förhållningssätt

Även om ett nytt, mer ordnat system för innovativa metoder med krav på etikgranskning skulle införas finns det inga garantier för att patienter inte kommer till skada. Både när det gäller klinisk forskning och sjukvård hänger mycket på de enskilda personerna som är involverade när det gäller att bedöma situationen, tillhandahålla korrekt information till patienter samt dokumentera och rapportera resultat. Utbildning och information om etiska förhållningssätt samt om gällande riktlinjer och regelverk är därför mycket viktigt för den som är ansvarig för innovativ behandling.

Universitetssjukvården har en synnerligen viktig uppgift att driva utvecklingen av svensk sjukvård framåt. I denna frontlinjeverksamhet ingår att ta fram nya metoder, att anpassa metoder utvecklade i andra länder till svenska förhållanden och att utvärdera dem i svensk miljö. Men konkurrenspräglade miljöer med starka krav på att publicera vetenskapliga artiklar, förvärva andra meriter eller att ligga i frontlinjen rent sjukvårdsmässigt kan innebära en risk för att nya metoder används utan föregående etisk bedömning.

En aktiv etisk diskussion och reflektion i den kliniska verksamheten är nödvändig för att upprätthålla det etiska och moraliska förhållningssättet. Tid och resurser måste avsättas för detta. Säkerhetsaspekter, omsorgen om patienternas hälsa samt respekt för deras självbestämmande ska alltid komma i första rummet.

6.4.4 Etisk granskning

Flera av de internationella riktlinjerna för innovativa metoder som tas upp i denna rapport anger att någon form av etisk granskning bör göras innan den nya metoden tas i bruk. Däremot är det inte säkert att etikprövning i etikprövningsnämnd alltid är bästa

⁹ Asplund K 2016.

modellen för etisk bedömning i ett tidigt skede, när frågan om innovativ behandling aktualiseras. I en tidig artikel om etik och innovation inom medicinen påtalas vikten av att man vid utarbetandet av etiska riktlinjer måste ta ställning till den aktuella kliniska situationen och den process som leder fram till nya terapeutiska interventioner. Att inte göra det, kan vara kontraproduktivt.¹⁰ Under rådets arbete har det framkommit att förutsättningarna och utvecklingsfaserna delvis ser olika ut beroende på vilken disciplin det är frågan om. För bästa implementering bör man utifrån generella riktlinjer/rekommendationer av pedagogiska skäl ta fram disciplinspecifika rekommendationer.

Kungl. Vetenskapsakademien och Svenska Läkaresällskapet föreslår i sin gemensamma rapport från 2016 att det inrättas en nationell kommitté för bedömning av obeprövade behandlingsmetoder.¹¹

För att avhjälpa de etiska problem som aktualiseras vid användning av innovativa metoder inom vården, bör grundregeln vara att det krävs oberoende etikgranskning inför användning av en ny obeprövad behandling. Det är dock inte självklart hur etikgranskningen ska utformas. Ska det göras lokalt på sjukhuset? Bör det finnas en stående kommitté för dessa bedömningar eller ska granskarna rekryteras efter behov? Hur många personer bör i sådana fall göra bedömningen och vilken kompetens ska dessa individer ha? Eftersom den aktuella innovativa metoden kan vara mycket specialiserad är det rimligt att kräva att personer med lämplig specialistkompetens ska göra en bedömning av metodens förväntade effekter och säkerhet. Det är också rimligt att personer med kompetens och erfarenhet av att göra etiska bedömningar anlitas vid granskningen.

Ett annat krav som de granskande personerna bör uppfylla är att de ska vara oberoende från den som ska utföra den innovativa behandlingen. Det kan exempelvis innebära att det inte får finnas något nära forskningssamarbete eller någon vetenskaplig konflikt med initiativtagaren. Detta krav kan vara svårt att uppfylla om kollegor från samma sjukhus eller vårdinrättning anlitas i granskningen eftersom nära kopplingar ofta finns mellan dessa.

¹⁰ Agich G J 2001.

¹¹ KVA och SLS 2016.

En nackdel med att kräva att en etisk granskning utförs av utomstående personer är att det kan fördröja processen. I akuta situationer när en fördröjning av åtgärden kan innebära fara för patientens liv är det därför inte rimligt att ställa ett absolut krav på extern bedömning. När det råder sådan tidsbrist är det viktigt att det sker en etisk bedömning lokalt, att det dokumenteras i journalen hur nytta-risk redovisats för patienten och/eller anhöriga, på vilka grunder läkaren/behandlaren prövat något nytt samt varför någon extern etisk granskning inte har kunnat göras. I de allra flesta fall finns det dock ett visst utrymme för rådrum och etiskt övervägande av externa personer som snabbt kan kontaktas. Det är också troligt att det i de flesta fall finns tid för diskussion om olika alternativ, dokumentation av övervägandena samt kommunikation med patienten.

6.5 Metoder som är något beprövade men saknar vetenskapligt stöd

Det problemkomplex som beskrivs i denna rapport är nära besläktat med en annan problematik som handlar om att behandlingsmetoder som är mer eller mindre beprövade men saknar vetenskapligt stöd ibland används i hälso- och sjukvården. I dessa fall är det alltså inte en helt ny innovativ behandling som prövas på en enskild patient, utan en metod som tidigare har prövats inom enskilda forskningsstudier eller som har använts inom sjukvården en längre tid utan att dess effekter har utvärderats systematiskt. Även om det inte är dessa situationer som främst är föremål för Smers analys i denna rapport så bör de nämnas eftersom problembilden kan vara liknande, och en tydlig gränsdragning är svår att göra mot dessa situationer. En innovativ metod som utförs inom sjukvården – eller som utvecklas inom forskningsprojekt – kan dessutom snart hamna i denna situation.

En viktig fråga i sammanhanget är när en metod kan anses vara tillräckligt vetenskapligt prövad för att introduceras som en etablerad behandlingsmetod i hälso- och sjukvården. I dag finns inga tydliga regler eller riktlinjer för detta. Det finns många exem-

pel på behandlingsmetoder och tekniker som har introducerats i sjukvården utan att det har funnits vetenskaplig evidens.¹²

Det förespråkas ofta att nya metoder ska införas i hälso- och sjukvården på ett systematiskt och ordnat sätt, vilket inkluderar en bedömning av effekt, säkerhet, organisation och ekonomi, men även etiska aspekter. Här har Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) samt regionala HTA¹³-center en viktig roll.

När det gäller nya diagnos- eller behandlingsmetoder som kan ha betydelse för människovärde och integritet finns även ett lagstadgat krav att vårdgivaren ska göra en etisk bedömning innan metoden tas i bruk (2 h § HSL). Om en metod behöver bli föremål för en fördjupad etisk analys eller av andra skäl behöver bedömas på nationell nivå bör frågan hänskjutas till Statens medicinsk-etiska råd. En utvärdering från år 2013 visade dock att lagen inte fått avsedd effekt och att det fanns stora skillnader i landstingens förutsättningar att integrera etiska aspekter i utvärderingarna av nya metoder.¹⁴ Drygt hälften av landstingen saknade en etablerad process för ordnat införande. Utvärderingen visade också att landstingens uppfattningar om hur 2 h-paragrafen skulle tolkas var skilda och oklara. Det finns således mycket som tyder på att vårdgivarnas arbete med ordnat införande och etiska bedömningar behöver utvecklas och förbättras och att lagen behöver förtydligas.

Frågan om etisk bedömning vid ett ordnat införande av nya metoder i vården ska inte förväxlas med den etiska granskning som bör göras inför användandet av en ny innovativ metod i ett enskilt patientfall, enligt förslagen i denna rapport. Det senare fallet avser en innovativ metod som utförs för första gången eller som har utförts någon enstaka gång tidigare. Däremot kan behovet av etisk kompetens som behövs vid båda typerna av bedömningar eventuellt samordnas inom hälso- och sjukvården.

¹² Se några exempel i Persson J, Sahlin N-E 2013, kap 8.

¹³ *Health Technology Assessment*.

¹⁴ Socialutskottet 2013.

7 Slutsatser och ställningstaganden

7.1 Användning av innovativa metoder

Helsingforsdeklarationen har varit synnerligen viktig för att skydda patienternas intressen i den kliniska forskningen och har även påverkat utformningen av den svenska etikprovningsslagen. I Smer arbete har det framkommit att man från professionens sida men också sjukvårdshuvudmannasidan lyft fram deklarationens artikel 37 som argument för att den enskilde läkaren inom vida ramar kan använda obeprövade metoder (innovativa metoder). Deklarationen ger inte utrymme för detta i Sverige om den läses i sin helhet. Det är dock ett allvarligt problem om deklarationens artikel 37 tolkas på detta sätt. Smer finner därför att Helsingforsdeklarationens artikel 37 inte utgör tillräckligt vägledning utan föreslår ett antal villkor som bör vara uppfyllda vid dessa situationer.

Smer anser att innovativa metoder som huvudregel bör utföras och utvecklas inom ramen för forskningsstudier, i enlighet med det regelverk som gäller för forskning.

Det går emellertid inte att bortse från att nya innovativa metoder ibland används vid behandling av patienter utanför en forskningsstudie. Smer anser att det också bör vara möjligt att göra det i vissa fall. Ibland kan en klinisk situation uppstå då det enligt läkarens bedömning är nödvändigt att använda sig av en innovativ metod. Det kan också handla om att en beprövad metod behöver anpassas till patientens individuella behov. Rådet anser dock att innovativa metoder endast i undantagsfall bör användas utanför forskningsstudier, och då under kontrollerade former och alltid på ett sådant sätt att etiska grundvärderingar respekteras.

Det har i debatten hävdats att stramare etiska regler för användningen av innovativa metoder skulle kunna hämma hälso- och sjuk-

vårdens utveckling. Smer menar i stället att etiska riktlinjer underlättar när man ska ta ställning till innovativa metoder. En solid etisk värdegrund med tydliga riktlinjer skapar trygghet för patient och behandlande läkare och kan hjälpa till att bevara förtroendet för svensk hälso- och sjukvård. Rådets förslag är också inriktade på att en större del av det utvecklingsarbete som görs inom sjukvården i dag ska bedrivas som klinisk forskning så att resultaten kan vara till gagn för framtida patienter.

Under rådets arbete har det framkommit att det är osäkert om möjligheten att använda nya innovativa metoder i sjukvården ryms inom den nuvarande svenska lagstiftningen. Rådet välkomnar därför den pågående översynen av lagstiftningen.¹ Rådet har som tidigare nämnts inte utrett den frågan och tar därför inte ställning till eventuella behov av förändringar i gällande regelverk. Smer menar att stora delar av rådets rekommendationer sannolikt kan förverkligas genom professionella riktlinjer samt utbildningsinsatser vad gäller rådande regelverk och etik.

7.2 Förutsättningar vid användning av innovativa metoder

Smer föreslår att nedanstående förutsättningar bör vara uppfyllda vid användning av innovativa metoder inom sjukvården.

Grundläggande förutsättningar

Innovativa metoder ska endast användas i undantagsfall, när patienten har stort lidande och/eller uttalad nedsatt livskvalitet och det saknas effektiva beprövade metoder. Den förväntade nyttan för patienten måste vara proportionerlig i förhållande till riskerna. För att en innovativ metod ska få användas på en allvarligt sjuk patient krävs dels att det ska finnas en vetenskapligt baserad teoretisk grund för att metoden har potential att vara effektiv, dels att metoden ska ha visats vara effektiv utan alltför stora risker i en adekvat

¹ Dir 2016:45.

djurmodell. Alternativt kan metoden ha visat god nytta utan alltför stora risker på patienter med annan sjukdom.

Skriftlig plan

Vid användandet av en innovativ metod ska det i journaldokumentationen finnas information om den planerade åtgärden samt uppgifter om metodens vetenskapliga grund. Planen ska utförligt beskriva den planerade åtgärden, vilka alternativ som finns, förväntade effekter och risker och andra viktiga aspekter. Planen bör också beskriva det nuvarande kunskapsläget kring åtgärden samt innefatta beredskap att hantera komplikationer (inklusive psykologiska komplikationer) liksom långtidsuppföljningar. Journalmallen bör vara utformad så att denna typ av dokumentation är möjlig och lättåtkomlig.

Beslut av verksamhetschef

Om man planerar att använda en innovativ metod ska verksamhetschefen i förväg ha informerats och godkänt användningen. Användningen av metoden ska därefter följas upp.

Etisk granskning

Innan den kliniska innovationen utförs ska den planerade åtgärden granskas av oberoende granskare med avseende på åtgärdens effekter på patientsäkerhet, möjliga hälsovinster på lång och kort sikt, potentiella risker samt andra etiska aspekter som information och samtycke. Granskningen ska göras av personer som tillsammans har såväl etisk och juridisk expertis som adekvat medicinsk specialistkompetens. Granskarna ska vara oberoende med avseende på vetenskapliga samarbeten och/eller nära kollegiala relationer.

Vid en översyn av området bör det övervägas om en nationell aktör ska få i uppdrag att inrätta ett centralt system för översyn och samordning av etisk granskning gällande innovativa metoder i hälso- och sjukvården. Sjukvårdspersonal skulle vid behov kunna vända sig till en sådan funktion för rådgivning samt förmedling av

granskare med rätt kompetens. Det skulle också kunna möjliggöra ett systematiskt kunskapssamlade på nationell nivå.

Akuta situationer

I akuta eller brådskande situationer när en etikgranskning enligt ovan kan innebära olyckliga fördröjningar som riskerar att försämra patientens tillstånd bör den kliniska metoden kunna tillämpas utan föregående extern granskning. Även i dessa fall ska den ansvarige läkaren rådgöra med i första hand verksamhetschefen och i andra hand andra personer med adekvat kompetens som finns till hands inför åtgärden. Även i akuta fall bör en etisk bedömning och en risk-nyttaavvägning göras och dokumenteras.

Detta förfarande ska dock bara tillgripas i extremsituationer. I de allra flesta fall finns tid för en extern etikgranskning inför användandet av en innovativ metod och akutbeteckningen får inte missbrukas som ett skäl att förbigå etikgranskning.

Informerat samtycke

Inför användandet av en innovativ klinisk metod är det särskilt viktigt att säkerställa att informerat samtycke finns från patienten. Patienten ska så långt som möjligt vara införstådd i de risker som kan vara förknippade med metoden, de kunskapsluckor som finns kring effekter och risker på kort och lång sikt samt vilka alternativ som finns till åtgärden. Även närstående bör inkluderas i informationsprocessen.

Vidare bör det övervägas om patientens samtycke till en ny obekrövad metod som en grundregel bör vara skriftligt. Den som ger informationen ska försäkra sig om att patienten förstått den. En patient med allvarlig eller livshotande sjukdom bör inför användandet av en innovativ metod särskilt upplysas om möjligheten att få en ny medicinsk bedömning inom eller utanför det egna landstinget (enligt 8 kap 1 § patientlagen). Informationen ska dokumenteras i journalen.

Rapportering av resultat

Resultaten från användandet av den innovativa metoden bör rapporteras, exempelvis genom en publikation i en vetenskaplig tidskrift. Det är även angeläget att mindre lyckade resultat rapporteras till det vetenskapliga samhället och särskilt inom den egna professionen. Om en innovativ metod införs vid flera sjukhus, bör dessa skapa ett gemensamt kvalitetsregister.

7.3 Övriga slutsatser och ställningstaganden

Rådet har också identifierat ett antal övriga frågor som är av betydelse för frågan om användning av innovativa metoder.

Etikutbildning

Smer anser att etikutbildningen för kliniska forskare och legitimerad och annan sjukvårdspersonal bör stärkas. Utbildning i etik bör vara obligatorisk på grundutbildningsnivå och forskarutbildningsnivå. Dessutom bör möjligheter till etisk reflektion och utveckling i etisk medvetenhet stimuleras i den kliniska verksamheten genom utbildningsinsatser, diskussionsforum eller andra insatser. En solid etisk värdegrund inom sjukvården är en förutsättning för att behålla och förstärka förtroendet för sjukvården.

Kunskaper om regelverket

Kunskaperna om de regelverk som är aktuella för tillämpningen av nya metoder i vården behöver stärkas. Det är rimligt att någon central aktör, exempelvis Socialstyrelsen eller SKL, tar fram ett undervisningsmaterial som sjukvårdshuvudmännen kan använda.

När det gäller läkemedel, cellterapi och medicintekniska produkter finns regelverk på både nationell nivå och EU-nivå. Det finns ett stort behov av att regelverket sammanställs på ett lättillgängligt sätt som inte ger utrymme för skilda tolkningar.

Frågor kring ansvar

Smer anser att det är viktigt att klargöra ansvarsfördelningen vid användandet av innovativa metoder i vården. Verksamhetschefen har ett övergripande patientsäkerhetsansvar när nya innovativa metoder tillämpas i vården. Dessutom har all sjukvårdspersonal ansvar för att de handlar i enlighet med etiska grundprinciper och gällande rätt. Sjukvårdspersonalen har även en lagstadgad skyldighet att rapportera missförhållanden och risker för vårdskador till vårdgivaren. För att detta system ska fungera är det viktigt att främja en kultur som präglas av transparens och kritiskt tänkande och att inte visseblåsare straffas.

Etisk granskning av pilotstudier

Som påpekats i avsnitt 6.3 förekommer det att regionala etikprövningsnämnder föreslår att pilotstudier på människa genomförs innan man kan ta ställning till ett forskningsprojekt. Smer föreslår att det införs en grundregel som säkrar att även pilotstudier som ett led i ”utveckling på vetenskaplig grund” genomgår forsknings-etisk prövning.

8 Referenser

Litteratur

- Agich, G J. Ethics and innovation in medicine, *J. Med. Ethics* 2001; 27: 295–296.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG, Committee on Ethics. Innovative practice: Ethical guidelines. Committee opinion. Number 352, December 2006.
- Asplund, K. Fallet Macchiarini. Utredning av verksamheten med transplantationer av syntetiska luftstrupar vid Karolinska Universitetssjukhuset. Rapport 2016. Stockholms läns landsting.
- Asplund K, Engström I, Sahlin N-E. Översyn av etikprövningar och utredningar i oredlighetsärenden. Skrivelse till Utbildningsdepartementet 2015-09-25 (Dnr U2015/04618/F).
- Biffel W L, Spain D A, Reitsma A M, Minter R M, Upperman J, Wilson M, Adams R, Goldman E B, Angelos P, Krummel T, Greenfield L J; Society of University Surgeons Surgical Innovations Project Team. Responsible development and application of surgical innovations: a position statement of the Society of University Surgeons. *J.Am.Coll.Surg.* 2008;206:1204-9.
- Bokström H, Dahm-Kähler P, Hagberg H, Nilsson L, Olausson M, Brännström M. Livmodertransplantation i Sverige – 5 första barnen i världen födda – Lovande resultat – alla barn friska. *Läkartidningen.* 2016;113:DX6H.
- Broberg C och Tyni-Lenné R. Sjukgymnastik som vetenskap och profession. Legitimerade Sjukgymnasters Riksförbund, 2009.
- Centrala etikprövningsnämnden (CEPN). Centrala etikprövningsnämndens praxis när det gäller forskningsbegreppet. Rapport 2007-10-08.

- Centrala etikprövningsnämnden (CEPN). Skrivelse om forskningsdefinitionen i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor. Skrivelse till Utbildningsdepartementet 2009-07-10 (Dnr U2009/4528/F).
- Eaton, M L, Kennedy, D. Innovation in Medical Technology. Ethical issues and challenges. The John Hopkins University Press. 2007.
- Finlands Riksomfattande etiska delegation inom social- och hälsovården (ETENE). Ställningstagande: Experimentell vård. 21.3.2016, dnr STM105:00/2014.
- Fost, N. Ethical dilemmas in medical innovation and research: distinguishing experimentation from practice. *Seminars in Perinatology*, 1998;22:223-232.
- Hyun, I. Allowing innovative stemcell-based therapies outside of clinical trials: Ethical and policy challenges. *Law, science and innovation: The embryonic stemcell cell controversy*. 2010.
- International Society of Stem Cell Research (ISSCR). Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells. 2016.
- Johnsson L-Å, Sahlin J. Hälso- och sjukvårdslagen: med kommentarer. 8 [rev.] uppl. Stockholm: Norstedts juridik; 2010.
- Kungl. Vetenskapsakademien (KVA) och Svenska Läkaresällskapet (SLS). Kliniska riktlinjer för användning av experimentella behandlingsmetoder på allvarligt sjuka patienter. Rapport 2016.
- Lafolie P, Agahi N. Forskningsetisk prövning i gråzonen. *Läkartidningen* 2015;112:C9CL.
- Larsson N O. Vad är evidensbaserad psykiatrisk vård? *Läkartidningen* 2002;99:4669-4670.
- Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet*. 2004;363:1439-41
- Levi R. Vad menas med beprövad erfarenhet? Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2007.
- Lindvall O, Hyun I. Medical innovation versus stem cell tourism. *Science*. 2009;324:1664-5.
- Lövtrup M. Vård i den grå zonen. *Läkartidningen*. 2015;112:DUHS.

- Malinowski M J. Throwing Dirt on Doctor Frankenstein's Grave: Access to Experimental Treatments at the End of Life. *Hastings Law Journal*. 2014; 65:615 – 660.
- Matthews K R, Iltis A S. Unproven stem cell-based interventions and achieving a compromise policy among the multiple stakeholders. *BMC Med Ethics*. 2015 Nov 4;16(1):75.
- McCull P, Altman D G, Campbell W B, Flum D R, Glasziou P, Marshall J C et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet*. 2009;374:1105-12.
- McCull P, Cook J A, Altman D G, Heneghan C, Diener M K; IDEAL Group. IDEAL framework for surgical innovation 1: the idea and development stages. *BMJ*. 2013;346:f3012.
- Nuffield Council on Bioethics. Novel neurotechnologies: intervening the brain. 2014.
- Nuffield Council on Bioethics. Children and clinical research: ethical issues. 2015.
- Patenauaude J, Grant A M, Xhignesse M, Leblanc, F Courteau, J. Evaluation of Clinical Innovation: A gray Zone in the Ethics of Modern Clinical Practice? *J.Gen. Intern. Med*. 2007;23:27-31.
- Persson J, Sahlin N-E. *Vetenskapsteori för sanningssökare*. Fri Tanke förlag, 2013.
- Persson J, Wahlberg L. Vår erfarenhet av beprövad erfarenhet – några begreppsprofiler och ett verktyg för precisering. *Läkartidningen*. 2015;112:2230-2232.
- Riksdagen. Etisk bedömning av nya metoder i vården – en uppföljning av landstingens och statens insatser. Rapport från riksdagen 2013/14:RFR1. Stockholm: Riksdagstryckeriet; 2013.
- Ringdén O. Viktigt att Sverige tillåter nya behandlingar på vitalindikation. *Läkartidningen* 2016;113:DUYW.
- Sahlin J. Om nödrätt i hälso- och sjukvården. *SvJT* 1990, s. 597–622.
- Sahlin N-E, Wahlberg L. Kliniskt bruk av oprövade metoder är juridiskt reglerat. *Läkartidningen*. 2016;113:D4WS.
- Sedrakayan et al. IDEAL-D: a rational framework for evaluating and regulating the use of medical devices. *BMJ* 2016;353:i2372

- Socialstyrelsen. Meddelandeblad Nr 12/2013. Tvångs- och skyddsåtgärder inom vård och omsorg för vuxna. Stockholm: Socialstyrelsen; 2013.
- Socialstyrelsen. Tillförlitlighet i faciliterad kommunikation vid autism. En systematisk kartläggning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014.
- Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Behandling av ångestsyndrom, volym 1. En systematisk litteraturoversikt. SBU-rapport nr 171/1. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2005.
- Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression. SBU-rapport nr 186. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2007.
- Statens medicinsk-etiska råd. Assisterad befruktning – etiska aspekter. Rapport 2013:1. Stockholm: Fritzes förlag; 2013.
- Statens medicinsk-etiska råd. Det svärfångade människovärdet – en debattskrift. Omarbetad upplaga. Stockholm: Fritzes förlag; 2013.
- Statens medicinsk-etiska råd. Etik – en introduktion. Omarbetad upplaga. Stockholm: Fritzes förlag; 2008.
- Stirrat G M. Ethics and evidence based surgery. *J Med Ethics*. 2004 Apr;30(2):160-5.
- Sylwan P. När människan blir en människa och när slutar hon att vara det? Reflektioner och iakttagelser efter en stamcellskonferens. Konferensrapport 2015, Statens medicinsk-etiska råd.
- Thelander S. Kan psykiatri vara evidensbaserad? *Tidskriften för Svensk Psykiatri*. 2011;3:35.
- World Medical Association. Helsingforsdeklarationen, 2013. Översättning av Svenska Läkarförbundet.

Offentligt tryck

- Betänkande 1996/97:SoU14. Prioriteringar inom hälso- och sjukvården. Stockholm: Socialutskottet.
- Direktiv 2015:99. Organisation för utredningar om oredlighet i forskning. Stockholm: Utbildningsdepartementet.

- Direktiv 2016:45. Översyn av regelverken för forskningsetik och gränsområdet mellan klinisk forskning och hälso- och sjukvård. Stockholm: Utbildningsdepartementet.
- Proposition 1993/94:130. Ändringar i brottsbalken m.m. (ansvarsfrihetsgrunder m.m.). Stockholm: Socialdepartementet.
- Proposition 1996/97:60. Prioriteringar inom hälso- och sjukvården. Stockholm: Socialdepartementet.
- SOU 2008:7. Världsklass! Åtgärdsplan för den kliniska forskningen. Stockholm: Utbildningsdepartementet.
- SOU 2008:117. Patientsäkerhet. Vad har gjorts? Vad behöver göras? Stockholm: Socialdepartementet.
- SOU 2013:87. Starka tillsammans. Stockholm: Socialdepartementet.

Webbsidor

- European Medical Agency. Compassionate use.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp Hämtad 2016-06-10.
- Centrala etikprövningsnämnden. CEPN:s tillsyn.
<http://www.epn.se/centrala-etikproevningsnaemnden/cepn-tillsyn/> Hämtad 2016-10-27.
- Läkemedelsverket. Kliniska provningar.
<https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Kliniska-provningar/> Hämtad 2016-06-17.
- Läkemedelsverket. Program för läkemedel som ställs till förfogande för användning av humanitära skäl (compassionate use programme, CUP).
<https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Compassionate-Use-Program/> Hämtad 2016-06-10.
- Läkemedelsverket. Sjukhusundantag.
<https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Sjukhusundantagen/> Hämtad 2016-10-27.
- Medicinsk ordbok. Vitalindikation.
<http://medicinskordbok.se/component/content/article/9-b/57828-vitalindikation> Hämtad 2016-06-10.

- Nationalencyklopedin. Forskning.
<http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/forskning>
Hämtad 2016-06-14
- Nuffield Council on Bioethics. Possible future work topics
<http://nuffieldbioethics.org/future-work/future-work-topics-2015/> Hämtad 2016-10-10
- Socialstyrelsens termbank. Off label-användning.
<http://termbank.socialstyrelsen.se/?fSortingFld=22&fSortingDir=0&fSwitch=0&fTerm=off+label&fSubject=0.0.0> Hämtad 2016-06-26.
- Sveriges Läkarförbund. Helsingforsdeklarationen.
<http://www.slf.se/Lon--arbetsliv/Etikochansvar/Etik/WMA-dokument/Helsingforsdeklarationen/> Hämtad 2017-06-20.
- U.S. Department of Health & Human Services. Offices for Human Research Protections. Regulations & Policy. The Belmont report.
<http://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/> Hämtad 2016-10-11.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> Hämtad 2016-06-20.
- WHO. Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola virus disease. Report of an advisory panel to WHO. 2014.
<http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ethical-considerations/en/> Hämtad 2016-10-10

Förteckning över hörda experter

Nedan angivna personer har medverkat i de dialogmöten som Smers arbetsgrupp för klinisk innovation anordnat inom ramen för projektet eller vid rådets sammanträden. Arbetsgruppen har också haft dialog med Vetenskapsrådets expertgrupp för etik samt med Kungl. Vetenskapsakademiens och Svenska Läkaresällskapets arbetsgrupp för riktlinjer kring obeprövade behandlingsmetoder. Smer anordnade även ett öppet seminarium inom ramen för projektet under Almedalsveckan i Visby den 4 juli 2016.¹ Experterna har inget ansvar för texterna i denna rapport.

Maria Andersson, styrelseordförande, Hjärt-Lungfonden

Martin Björck, professor i kärlikirurgi, Uppsala Universitet

Bim Boberg, chef för Forskningsavdelningen, Hjärt-Lungfonden

Malin Grände, projektledare, Riksförbundet Sällsynta diagnoser

Ann Marie Janson Lang, docent, expert, Läkemedelsverket

Sigridur Kalman, professor, Institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik, Karolinska institutet

Bo Karlsson, styrelseledamot, Blodcancerförbundet

Lise Lidbäck, förbundsordförande, Neuroförbundet

Olle Lindvall, professor i neurologi, Lunds universitet, ledamot i Kungliga vetenskapsakademien

Peter Lönnroth, bitr. hälso- och sjukvårdsdirektör, Västra Götalandsregionen

¹ Obeprövade metoder i sjukvården – dags för etisk uppstramning? Se webbfilm: <https://www.youtube.com/watch?v=W7JoximPYac>.

Gunnar Moa, chef avd. Sydväst, Inspektionen för vård och omsorg

Ingemar Peterson, professor, forskningschef, Skånes universitets-
sjukhus

Olle Ringdén, professor, Avdelningen för terapeutisk immunologi,
Karolinska institutet

Ellinor Rydin, inspektör, Inspektionen för vård och omsorg

Monica Seifert Palmlund, förbundsjurist, Spinalis

Elisabeth Ståhle, professor i thoraxkirurgi, Akademiska sjukhuset

Elisabeth Wallenius, ordförande, Riksförbundet Sällsynta diagnoser

Maria Wästfelt, kansliråd, Utbildningsdepartementet