

Halvor Sommerfelt
Senter for internasjonal helse (SIH)

Vår ref.: 2019/114

REK ref.: 2019-31

Dato: 12/07/19

Effekt av hjemmebasert «Kangaroo mother care» på spedbarns inntak av brystmelk, tarmbetennelse og tegn på mødres fødselsdepresjon og stress.

Prosjektbeskrivelse

«Kangaroo Mother Care» fremmer overlevelse hos barn med lav fødselsvekt gjennom mekanismer som ennå ikke er belyst. En stor studie i India estimerer effekten av lokalt initiert «Kangaroo Mother Care (ciKMC) på mortalitet hos nyfødte. I denne studien vurderte ph.d.-studenten Bireshwar Sinha effekten av ciKMC på inntak av morsmelk og depressive symptomer hos mor etter fødsel - kjent som en biomarkør på stress, samt tarmbetennelse hos den nyfødte.

Inntaket av morsmelk måles med en stabil isotopmetode ved hjelp av spyttprøver. Depressive symptomer hos mor ble identifisert ved hjelp av et spørreskjema (PHQ-9), og kortisolnivå ble målt i spytt for å gjenspeile mors stress.

De primære utfallsmålene for ph.d.-arbeidet er å estimere effekt av ciKMC på: 1. inntak av brystmelk, 2. forekomst av moderate til alvorlige depressive symptomer og kortisolnivåer etter fødsel. 3. tarmbetennelse som reflektert i nivåer av fekalt neopterin, myeloperoksidase og alpha-1-antitrypsin.

REK Vests behandling av søknaden

REK vest behandlet søknad om godkjenning av prosjektet i møte 06.02.2019. Prosjektet er et underprosjekt av prosjektet «Effekten av å fremme "Kangaroo Mother Care (KMC)" for barn med lav fødselsvekt i India.» Hovedprosjektet er godkjent av REK i 2015 (2015/1486).

Det ble søkt om godkjenning av underprosjektet 08.01.2019. REK fant at prosjektet startet i 2017, og at søknaden måtte vurderes som en søknad om ettergodkjenning.

REK la til grunn at hovedregelen er at helseforskningsprosjekter skal godkjennes av REK før prosjektet starter, helseforskningsloven § 10. Det er en skjønnsmessig adgang for REK til å godkjenne prosjekter i ettertid, men vilkårene skal tolkes strengt:

- a) at det ved oppstart var tvil om at prosjektet skulle fremlegges for en komité;
- b) at prosjektleder har handlet i god tro;
- c) at feilen som er gjort er lite graverende;
- d) at det ikke foreligger tungtveiende grunner som tilsier at prosjektet ikke ville blitt godkjent;
- e) at hensynet til forskningsdeltakeren tilsier at prosjektet fullføres og publiseres.

REK fant at vilkårene for ettergodkjenning ikke var oppfylt og avslo søknaden.

Prosjektet klaget på vedtaket den 12.03.2019. I klagen anføres følgende:

I protokollen for det godkjente hovedprosjektet er det angitt at for underprosjekter vil det bli søkt om godkjenning fra en lokal REK, i betydningen en indisk REK. I og med at i tilfelle av motstrid så skal teksten i protokollen gå foran søknaden, vises det til at prosjektet har fulgt protokollen og at understudien har fått lokal godkjenning.

Prosjektleder anså derfor at ved å godkjenne hovedstudien, så hadde REK også akseptert lokal indisk REK-godkjenning av understudier.

Prosjektleder mener derfor at de var i god tro, at ytterligere norsk godkjenning ikke var nødvendig siden prosjektet var godkjent av en indisk komité.

Søker har videre anført at det ikke er tvilsomt at prosjektet er nyttig for andre barn med lav fødselsvekt, og at studien derfor ville blitt godkjent av REK dersom den var blitt ansøkt før prosjektstart. Det anføres videre at feilen delvis skyldes mangelfulle rutiner ved forskningsansvarlig institusjon. Prosjektleder anser derfor at vilkårene for ettergodkjenning foreligger og ber om at vedtaket omgjøres.

REK betegner studien som interessant og har ikke noe å utsette på kvaliteten, men anser fortsatt at vilkårene for ettergodkjenning ikke er oppfylt. I vedtaket står det at det skal søkes om tillatelse til endringer i prosjektet på eget skjema. Dette betyr det norske endringsskjemaet og innebærer at søknaden skulle vært sendt til en norsk REK. Prosjektleder har etter REKs mening ikke handlet tilstrekkelig aktsomt, og dette utelukker god tro. REK peker på at mangelfulle rutiner ved forskningsansvarlig institusjon ikke kan danne grunnlag for ettergodkjenning.

REK har også vurdert saken i relasjon til et tidligere omgjort vedtak i Nasjonal forskningsetisk komité for medisin og helsefag (NEM), men fant at de to sakene ikke var sammenlignbare.

REK avslo å endre vedtaket i møte 10.04.2019 og oversendte saken til NEM til behandling.

NEMs vurdering

NEM tok saken til behandling i komitémøte den 20.6.19. Etter forskningsetikkloven § 10, 3. ledd er NEM klageorgan for vedtak fattet av REK, og NEMs kompetanse i klagebehandling følger av forvaltningsloven § 34.

Etter helseforskningsloven § 10 skal et forskningsprosjekt godkjennes av REK før prosjektet påbegynnes. Det er imidlertid mulig, etter en skjønnsmessig vurdering, å godkjenne et prosjekt i ettertid. Komiteen er enig i at saken skulle vært fremlagt for REK til forhåndsgodkjenning etter helseforskningsloven § 10. Saken dreier seg derfor om det foreligger rimelig grunn til å innvilge ettergodkjenning i dette tilfellet.

I likhet med REK anser komiteen at mangelfulle rutiner hos forskningsansvarlig institusjon ikke kan danne grunnlag for ettergodkjenning. Det er også prosjektleders ansvar å holde rede på regelverket. Komiteen er også enig med REK i at saken «Registerbasert studie av tidstrender i svangerskapsutfall i Tanzania» ikke kan danne presedens for denne saken.

NEM har vurdert saken etter de samme godkjenningskriteriene som REK, men har vurdert vilkårene noe annerledes enn REK. NEM legger til grunn at hovedprosjektet er godkjent i India, og at understudien som klagen gjelder er godkjent av en etikkomité i India. Prosedyrer som angitt

i hovedprosjektet er fulgt. Komiteen anser derfor at feilen ikke har konsekvenser for forskningsdeltakerne, og at feilen må kunne regnes som "lite graverende".

Det er ikke oppgitt problemer knyttet til hovedprosjektet, og det er ingen rimelig grunn til å anta at ikke også understudien ville blitt godkjent. Amming og underernæring er et stort problem i flere land. Det er derfor liten tvil om at prosjektet er samfunnsnyttig. I dette tilfellet har også forskningsdeltakerne direkte nytte av deltakelsen, og avbrytelse av prosjektet vil sannsynligvis kunne medføre en viss ulempe. Størrelsen på ulempen er uviss.

I tillegg har komiteen merket seg at det i søknaden om godkjenning av hovedprosjektet er lagt inn en setning som har en indirekte henvisning til denne understudien. Prosjektleder hevder å ha misforstått henvisningen til at understudier "skal godkjennes av REK", og har lagt til grunn at når hovedstudien var godkjent av norsk REK, så refererte dette til en lokal REK, slik protokollen angir. Slik godkjenning foreligger, så det er grunn til å anta at prosjektleder har forholdt seg til denne forståelsen.

Komiteen anser derfor under tvil at også kravet til god tro på det nærmeste er oppfylt, selv om komiteen også har forståelse for REKs tolkning.

Etter komiteens oppfatning er det ikke krav om at alle vilkårene for ettergodkjenning er oppfylt, og i denne saken er komiteen etter en samlet vurdering kommet til at studien bør godkjennes.

Vedtak

Klage på REK Vests vedtak for prosjektet «Effekt av «Kangaroo mother care» på spedbarns inntak av brystmelk, tarmbetennelse og tegn på mødres fødselsdepresjon og stress», tas til følge.

Prosjektet godkjennes i medhold av helseforskningsloven § 10.

Vi gjør samtidig oppmerksom på at det etter ny personopplysningslov må foreligge et behandlingsgrunnlag etter personvernforordningen. Det er ledelsen ved databehandlende institusjon som vurderer og godkjenner at vilkårene etter personvernforordningen er oppfylt, ikke minst at det foreligger lovlig behandlingsgrunnlag for opplysningene, og at opplysningene er sikret på tilstrekkelig vis.

Dersom det skal gjøres vesentlige endringer i prosjektet i forhold til opplysningene som er gitt i søknaden, må prosjektleder sende endringsmelding til REK.

Godkjenningen gjelder til 31.12.2023. Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema, senest seks måneder etter prosjektslutt. Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene oppbevares inntil 31.12. 2028 og skal deretter slettes eller anonymiseres.

Med hilsen

Grete Dyb
komitéleder NEM



Nils Jørgen Langtvedt
Juridisk seniorrådgiver

Kopi REK vest

Effect of home-based "Kangaroo Mother Care" on infant intake of breast milk, intestinal inflammation, and signs of mothers' birth depression and stress

Project Description

Kangaroo Mother Care promotes survival in low birth weight infants through mechanisms yet to be elucidated. A large trial in India estimated the effect of community initiated Kangaroo mother care (ciKMC) on neonatal mortality. Within the trial, PhD student Bireshwar Sinha assessed the impact of ciKMC on infant breast milk intake, maternal postpartum depressive symptoms, a biochemical marker of maternal stress, and infant gut inflammation.

Infant breast milk intake is measured by a stable isotope method using salivary samples. Maternal depressive symptoms were identified using the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and salivary cortisol levels were measured to reflect maternal stress.

The primary Objectives of the PhD studies are to estimate the effect of ciKMC on: 1. infant milk intake 2. prevalence of moderate to severe postpartum depressive symptoms and salivary cortisol levels 3. Gut inflammation as reflected in levels of fecal neopterin, myeloperoxidase, alpha-1-antitrypsin.

REK west's assessment of the application

REC west has considered for afterwards approval in the committee Feb.6th 2019. The project is a substudy of a project that has been evaluated and approved by REC in 2015 (2015/1486).

The sub-study was submitted for approval by Jan. 8th 2019. REK found that the project was started in 2017 and the application had to be considered as an application for post approval.

The rule of the Health Research act is that application for ethical approval of health research projects shall be submitted and approved before a project is started, Health Research act § 10. It is, however, possible to get an afterwards approval, but on strict conditions, which are that

- a) at the project start there was doubt whether the project is applicable to the REC;
- b) the principal investigator was in good faith to whether the project was applicable to the REC;
- c) the mistakes committed in the process were minor and not serious;
- d) there are no reasons to think that the project would not have been approved if applied for at the right time;
- e) consideration to the research participants suggests that one should proceed and fulfil the study.

REK west found that the conditions for afterwards approval was not fulfilled and denied approval of the study. The Principal Investigator appealed the decision on March 3rd 2019. The main reasons for appeal are as follows:

The protocol for the main project states that sub-studies will be applied for to a local REC. In case of a discrepancy, the wording in the protocol has priority over the wording in the application form. In accordance with wording in the protocol, the project has received approval from at local Indian REC.

The PI considered that the Norwegian REC, by approving the main study, also had approved that a sub-study could be approved by a local REC. The PI considered himself in good faith and that approval from a Norwegian REC was unnecessary in view of the Indian approval. The PI also

points out that there is no doubt that the study may be of use to other low birth weight babies, and therefore believes that the project would have been approved if it had been applied for before it was started. There is also no doubt that the study is of great use for the participants. In addition, the PI argues that the lack of approval from Norwegian authorities could have been prevented if it was not for the institution's lack of routines.

The PI therefore believes that the conditions for an afterwards approval are fulfilled and asks that the decision to deny approval on grounds of too late application is changed.

REC considers the study to be of interest and has no remarks to the quality of the project, but still considers that the conditions are not met. The decision states that amendments to the main study shall be submitted to REC via the amendments form. This of course indicates a Norwegian form and a Norwegian REC. This consequently rules out good faith.

The lack of routines in the institution cannot be an argument for an afterwards approval.

REC has also considered this case in the light of an earlier changed decision by the National Committee but finds that the considerations in that case is applicable to this study.

In a meeting April 10th 2019, the REC declined to change the decision, and forwarded the case to The National Committee for considerations.

The National Committee's (NEM) considerations

The Committee takes the case into consideration, referring to the act on ethics and integrity in research § 10 subsection 3, and the public administration act § 34.

According to the health research act § 10, a health research project shall be approved by a REC before the project starts. It is, however, possible after a concrete consideration, and as an exception, to approve a project after it has been started. The conditions for doing so are meant to be strictly interpreted.

The Committee agrees with REC that this project should have been submitted for consideration for prior approval by a REC, as stated in the Health Research act § 10. The case therefore is about whether the conditions for an afterwards approval are met. The Committee also agrees that the lack of routines by the institution cannot be a basis for any precedence for afterward approval. It is also the responsibility of the PI to know the laws and regulations.

The Committee also agrees with the REC that the case «Registerbasert studie av tidstrender i svangerskapsutfall i Tanzania», where the REC's decision was changed by The National Committee, is not applicable to this case.

The Committee has considered the case by the same criteria for afterwards approval as the REC, but have assessed the conditions differently. The main study is approved by a Norwegian REC and the sub-study is approved by a local Indian REC. This means that the procedures described in the protocol for the main study are followed by the project. Therefore, the Committee considers the fault of the project to be minor and of no consequence for the participants.

There is no report concerning problems with the main study, and there is no reason to believe that the sub-study would not have been approved.

Low frequencies of breast feeding and under nourishment are big problems in many countries, and the usefulness of the study for society is of no doubt. In this case, the participants also have a highly probable use of participating in the study, and it must be considered a disadvantage to discontinue the study.

In addition, the Committee notices that in the protocol of the main study is a sentence which indirectly points to this sub-study. The PI argues that he has misunderstood that “must be approved by REC” meant a Norwegian REC, not a local Indian one, and therefore have believed that when the main study was approved by a Norwegian REC, this meant that sub-studies could be approved by Indian RECs. As such approval is given, this suggests that the PI has related to the understanding he maintains.

With some doubt, the Committee considers that the condition of “good faith” is met, although one has a certain degree of sympathy with REC’s interpretation.

In the Committees view, it is not necessary that all the conditions for afterwards approval are met at the same time. Consequently, the Committee considers that the study should be approved.

Decision

The appeal on REC west’s decision not to give an afterwards approval of the sub-study “Effect of home-based «Kangaroo Mother Care” on infant intake of breast milk, intestinal inflammation, and signs of mothers’ birth depression and stress”, is accepted.

The project is approved according to the health research act § 10.

According to the new personal information act and GDPR article 24, the controller, i.e. the head of the institution, must be able to demonstrate that the processing of information in the project is performed in accordance with the Regulation.

If substantial changes in the project are to be made, an application must be submitted to the REC that has granted the prior approval.

The project manager must submit a final report to the regional committee for medical and health research ethics when the research project is finished. The final report must present the findings objectively and methodically, ensuring that both positive and negative findings are presented.

The approval is valid until December 31st 2023. The project manager must submit a final report to the regional committee for medical and health research ethics within six months after the research project is finished. Information that are necessary for auditing the project can be kept until 2028.

The Committee’s decision is final and cannot be appealed.

