

Karin C. Lødrup Carlsen
Oslo universitetssykehus HF

Vår ref.: 2017/103

REK ref.: 2014/518

Dato: 04/04/17

PreventADALL (Preventing Atopic Dermatitis and ALLergies)

Prosjektbeskrivelse i henhold til søknad

Bakgrunn

PreventADALL er en internasjonal innovativ randomisert faktorielt designet prospektiv fødselskohortstudie som skal teste om allergisk sykdomsutvikling kan forebygges ved lavkostnadsintervensjoner, og identifisere faktorer som tidlig i livet kan føre til sykdom med data fra 18 ukers svangerskap, biologiske tester og langtidsoppfølging av barn. Tidlige utfallsvariabler er fødemiddelintoleranse og atopisk eksem.

Ved første søknad ble det opplyst om at studien hadde flere formål, der det første og viktigste var å finne ut om en kan forebygge utvikling av allergiske sykdommer som atopisk eksem, matvareallergi og astma ved to enkle tiltak (intervensjoner). Prosjektgruppen ønsket også å identifisere faktorer som kunne føre til, eller beskytte mot allergiske sykdommer, astma og andre betennelsesrelaterte folkesykdommer, som hjerte-karsykdommer. Studien er planlagt med tanke på å følge barnet gjennom barndommen og inn i voksen alder. Dermed kan en undersøke hvordan faktorer gjennom svangerskap og tidlig barndom kan påvirke sykdomsutvikling og helse frem til, og i voksen alder.

De gravide kvinnene ble bli bedt om å fylle ut spørreskjema som inkluderte generell helse, sosioøkonomi, livsstil (alkohol, tobakk, medisiner), kosthold, fysisk aktivitet, stress og livskvalitet. Oppfølging av barna inkluderte spørreskjema om generell helse, sykdommer, medisiner, sosioøkonomi, boforhold, kosthold, stress og livskvalitet. Gravide kvinner ble rekruttert på svangerskapskontroll uke 18. Barna ble inkludert ved fødsel. Målet var å rekruttere 3500 kvinner i løpet av 24 mnd. Invitasjon til prosjektdeltakelse ble sendt ut i forkant av kontrollen.

Forskningsprosjektet ble godkjent av REK 18.5.2015.

Aktuell klagesak

Prosjektleder sendte inn skjema for prosjektendring 17.6.2016.

Endringsmeldingen omhandler forhåndsgodkjenning til å gjennomføre en delstudie; «HPV i svangerskapet» hvor en har til hensikt å undersøke rollen til infeksiose agens i svangerskapet for senere NCDs (non communicable diseases). Det opplyses om at prosjektet i første omgang vil

omhandle humant papillomavirus (HPV), men at det senere vil kunne utvides til også andre virus, bakterier og infeksiose agens.

Prosjektleder opplyser at det samles inn store mengder data og at det i biobanken lagres mange typer prøvemateriale i rammen av PreventADALL-studien. Dette muliggjør en bred kartlegging av risikofaktorer knyttet til utvikling av NCD. I lys av ressursene som brukes til rekruttering og innsamling, samt de gravides/mødrenes egen innsats til studien mener søker det vil være uetisk å ikke benytte materialet på best mulig og bredest mulig måte.

HPV DNA-testing og genotyping utføres på urinprøver fra den gravide innsamlet i uke 18, ved fødsel samt fra morkakeprøver. I tillegg vil blodprøve fra den gravide innsamlet i uke 18 senere analyseres for morkakebiomarkører og andre inflammasjonsmarkører. I endringsmeldingen skriver prosjektleder at den omsøkte delstudien er omfattet av hovedstudiens pasientinformasjon og samtykke.

Saksbehandling i REK

I vedtak av 14.9.2016 utsatte REK endelig behandling av endringsmeldingen.

Komiteen ba om en redegjørelse på hvordan det foreliggende samtykke var dekkende for den søkte delstudien og de utfall man nå ønsket å undersøke. REK viste forståelse for at man ønsker å benytte det innsamlede materialet i størst mulig grad. Dersom det var slik at man så for seg flere understudier med et annet utfall enn den opprinnelige hovedstudien, anbefalte komiteen at man omformulerte informasjonsskriv og samtykkeerklæring slik at det var dekkende for andre formål. Eventuelt kunne det utarbeides et eget samtykke til den nå omsøkte delstudien. Komiteen ba prosjektleder redegjøre for hvordan materialet er tenkt brukt i fremtidige studier.

Komiteen mottok prosjektleders tilbakemelding 23.09.2016. I tillegg til den skriftlige tilbakemeldingen hadde komiteleder og sekretariat i REK sør-øst B møte med prosjektgruppen 12.10.2016.

Når det gjelder om samtykke er dekkende for den omsøkte tilleggsstudien skriver prosjektleder at: *«HPV i svangerskapet- delstudien er omfattet av hovedstudiens pasientinformasjon og samtykke. Vi er enige om at hovedintensjonen med INTERVENSJONSDELEN av PreventADALL er nøyaktig slik komiteen har oppsummert. HPV-delstudien var planlagt fra starten av PreventADALL, men vi mente at detaljert informasjon til deltakende gravide kvinner om enkeltstudiene ville overbelaste dem og virke forvirrende. Imidlertid viser informasjonsskrivet at vi har informert kvinnen om det OVERORDNETE formålet med PreventADALL, som innbefatter mer enn intervensjonsstudien (inkludert studier av infeksiose agens, herunder HPV, som bidragsyttere til NCD).»*

Videre skriver prosjektleder at *«Vi mener at innhenting av pasientenes samtykke til et bredt forskningsprosjekt som involverer mer enn direkte å måle astma- og allergiutfall hos barna, er tilfredsstillende ivaretatt med dette informasjonsskrivet».*

Prosjektleder viser til informasjonsskrivets tekst *«Vi ønsker også å identifisere faktorer som kan føre til, eller beskytte mot allergiske sykdommer, astma og andre betennelsesrelaterte folkesykdommer, som hjerte-karsykdommer. Studien er planlagt med tanke på å følge barnet gjennom barndommen og inn i voksen alder. Dermed kan vi undersøke hvordan faktorer*

gjennom svangerskap og tidlig barndom kan påvirke sykdomsutvikling og helse frem til, og i voksen alder.» Videre gir prosjektleder flere eksempler på tekst fra informasjonsskrivet, blant annet knyttet til bruk av biologisk materiale og risikofaktorer for allergisk sykdomsutvikling.

I tilbakemeldingen skriver prosjektleder «Vi håper svarene over klargjør at det endelige endepunkt klinisk for barna er som beskrevet av komiteen, men at alle understudier av PreventADALL vil bidra med viktige forskningsdata som vil inngå i senere totale analyser av undergrupper med økt risiko for allergiske lidelser (og andre NCD) og evt. mangel på effekt av intervensjonstiltak.»

Videre skriver prosjektleder «Siste gravide kvinne som inkluderes i prosjektet vil være inne i PreventADALL-studien ca. ultimo oktober 2016, slik at det ikke er hensiktsmessig å endre studieinformasjonen nå. Vi har ikke mottatt bekymringsmeldinger fra deltakere eller de mange ansatte som rekrutterer kvinner (i Oslo, Kalnes eller Stockholm) på at delstudier ikke er godt nok forklart. Imidlertid er det skriftlige informasjonsgrunnlaget som REK vurderer, selvfølgelig et enslig dokument innen en kompleks informasjonsstrategi. Slik vi har forklart i prosjektbeskrivelsen, får de gravide rikelig muntlig informasjon, og mulighet for å stille spørsmål, samt ha møtt mange studieansatte i løpet av graviditet, i barseltid samt i spedbarn- og barneoppfølgingstid. I tillegg har alle studiedeltakerne rikelig tilgang på informasjon om pågående prosjekter under PreventADALL-paraplyen på web-sider. Vi skal selvfølgelig legge ut informasjon også om HPV-delstudiene, etter at denne er vurdert på nytt og godkjent av REK.»

REK behandlet tilbakemeldingen fra prosjektleder 26.10.2016. I vedtak av 25.11.2016 avsto komiteen endringene med følgende begrunnelse:

«I sitt brev av 14.09.2016 skrev komiteen at PreventADALL er en studie som først og fremst har som formål å finne ut om man kan forebygge utvikling av allergiske sykdommer som atopisk eksem, matvareallergi og astma. Informasjonsskriv og samtykkeerklæring til deltagerne er tydelig på at dette dreier seg om en studie knyttet til å forebygge allergi. I den omsøkte delstudien ønsker man å undersøke nærmere rollen til infeksjøs agens i svangerskapet for senere NCDs (non communicable diseases). Prosjektet vil i første omgang omhandle humant papillomavirus (HPV), men prosjektleder skriver at den senere vil kunne utvides til også andre virus, bakterier og andre infeksjøs agens. Som komiteen skrev i brevet av 14.09.2016 har komiteen ingen innvendinger til delstudien som sådan, men komiteen finner ikke tidligere avgitt samtykke til hovedstudien PreventADALL dekkende for den omsøkte delstudien. Som prosjektleder påpeker i sin tilbakemelding er det flere steder i informasjonsskriv og samtykkeerklæring nevnt at studien, i tillegg til eksem og allergi, også har andre formål. Komiteen mener imidlertid at dette ikke kommer tydelig nok frem, hverken i informasjonsskrivet eller i studiens protokoll.»

Klagesaksbehandling i REK

Prosjektleder sendte inn klage på avslag på endringsmelding 5.12.2016. Klagen ble behandlet av REK 18.1.2017.

I klagen opprettholdt prosjektleder at studien hele tiden har hatt to hovedformål. Prosjektleder skrev at ettersom den første delen inkluderte intervensjoner med hensikt å redusere allergiske sykdommer, har det vært viktig å gi detaljert informasjon om intervensjonenes gjennomføring og sikkerhetsaspekter. Derav var fokuset i første del av det skriftlige informasjonsskrivet på

allergiske sykdommer hos barnet. Videre redegjorde prosjektleder for informasjonsprosedyren som var benyttet i studien.

REK kunne ikke se at klagen inneholdt nye momenter som ga grunn til å omgjøre sitt vedtak i saken. Komiteen bemerket at de hadde sett at det flere steder i informasjonsskriv og samtykkeerklæring var nevnt at hovedstudien, i tillegg til eksem og allergi, også hadde andre formål. Komiteen mente imidlertid at dette ikke var kommet tydelig nok frem, hverken i informasjonen til deltagerne eller i studiens protokoll.

I klagen skriver prosjektleder; «... all kommunikasjon med deltagerne gjøres elektronisk, men er svært omfattende logistisk. Dog er det per i dag ingen godkjente rutiner for elektronisk signering av samtykke, og vi frykter at mye innsamlet studiemateriell fra samtykkende kvinner kan gå tapt, ved evt. manglende innsending gjennom papirpost, noe som erfaringsmessig er tilfelle.»

REK hadde forståelse for at prosjektet ønsker å benytte det innsamlede materialet til andre formål enn det som REK anser å være dekket av gjeldende samtykke og at det kan være krevende å innhente nye samtykker. For den omsøkte delstudien knyttet til humant papillomavirus (HPV), konkluderte komiteen likevel med at tidligere avgitt samtykke ikke er dekkende for formålet i delstudien. På bakgrunn av det ovennevnte fant ikke komiteen grunn til å omgjøre opprinnelig vedtak i saken. I henhold til helseforskningsloven § 10, tredje ledd ble klagen oversendt til NEM for endelig vurdering.

Klagesaksbehandling i NEM

NEM mottok skriftlige tilleggsopplysninger i saken fra prosjektleder 17.3.2017. Disse ble forelagt REK som vurderte at dette ikke endret deres vedtak. Klagesaken ble behandlet i NEMs møte 22.3.2017.

Komiteen valgte å dele behandlingen av klagesaken inn i to overordnede problemstillinger; om forskningsprosjektet er en endring av allerede godkjent prosjekt eller et nytt selvstendig forskningsprosjekt, og om tidligere avgitt samtykke er dekkende for den nye bruken.

Endringsmelding vs. ny søknad

Den påklagede endringsmeldingen omhandler godkjenning av forskningsprosjektet «HPV i svangerskapet».

Endringsmeldinger er regulert i helseforskningsloven § 11. I de tilfeller prosjektleder *ønsker å foreta vesentlige endringer i forskningsprosjektets formål, metode, tidsløp eller organisering, skal søknad sendes til den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk som har gitt forhåndsgodkjenning.*

I omsøkte endringsmelding presenteres et forskningsprosjekt som innholdsmessig er noe helt annet enn det opprinnelige forskningsprosjektet; *om allergisk sykdomsutvikling kan forebygges ved lavkostnadsintervensjoner, og identifisere faktorer som tidlig i livet kan føre til sykdom med data fra 18 ukers svangerskap, biologiske tester og langtidsoppfølging av barn.*

NEM kan ikke se at opprinnelig søknad til hovedstudie med tilhørende protokoll er utformet slik at den dekker det nye forskningsprosjektet. Den innsendte endringsmeldingen anses ikke å være en utvidelse eller justering av forskningsspørsmål for det pågående forskningsprosjektet, men tar opp helt nye problemstillinger som ikke naturlig kan ses i sammenheng med dette.

Forskningsprosjekter med så ulike formål som det her legges opp til bør organiseres og gjennomføres som selvstendige prosjekter. Etter NEMS syn er prosjektet «HPV i svangerskapet» av en slik karakter at det skulle vært lagt frem for REK som en selvstendig hovedsøknad om forhåndsgodkjenning av et nytt forskningsprosjekt.

NEM viser til helseforskningsloven § 11, andre ledd, og forutsetter at det søkes om selvstendig forhåndsgodkjenning for forskningsprosjektet «HPV i svangerskapet».

Om samtykke til deltakelse i medisinske og helsefaglige forskningsprosjekter

Hovedregelen for deltakelse i medisinske og helsefaglig forskningsprosjekter er at det skal innhentes samtykke. Bestemmelsen inntatt i helseforskningsloven § 13 angir at samtykket skal være *informert, frivillig, uttrykkelig og dokumenterbart*. Videre slås det fast at; «*Samtykket skal bygge på spesifikk informasjon om et konkret forskningsprosjekt med mindre det er adgang til å avgi et bredt samtykke, jf. § 14.*»

I den forelagte saken er samtykket innhentet i forbindelse med gjennomføringen av et konkret forskningsprosjekt; «PreventADALL». Gjennom den informasjonen som er blitt forelagt NEM i klagesaken er det klargjort at prosjektleder tar høyde for og informerer om at opplysningene og humant biologisk materiale som samles inn kan bli anvendt til andre eller flere problemstillinger og formål enn det som til nå er planlagt; *å finne ut om en kan forebygge utvikling av allergiske sykdommer som atopisk eksem, matvareallergi og astma ved to enkle tiltak (intervensjoner)*. Informasjonsmateriell, tittel og samtykkeskjema på det opprinnelige prosjektet henspiller klart på et allergiprojekt. NEM mener likevel at samtykket som allerede er innhentet bør betraktes som et bredt samtykke etter helseforskningsloven § 14. Materialet kan derfor brukes til nærmere bestemte, bredt definerte forskningsformål. Informasjonen som er gitt til forskningsdeltakerne viser til flere tematiserte forskningsområder hvor en i fremtiden har til hensikt å gjennomføre studier. Det nå omsøkte forskningsprosjektet «HPV i svangerskapet» vurderes av NEM å ligge innenfor det brede forskningsformålet prosjektdeltakerne er informert om.

Ved bruk av bredt samtykke har forskningsdeltakerne krav på jevnlig informasjon om hva materialet brukes til. NEM stiller som vilkår at prosjektdeltakerne nå informeres om den nye studien.

I forarbeidene til bestemmelsen, Ot. Prp. nr. 74 (2006-2007) Om lov om medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (helseforskningsloven), s. 159-160 bemerkes følgende om kravet til jevnlig informasjon; «*Slik informasjon kan gis på internettsider, i aviser, tidsskrifter og ved såkalte «nyhetsbrev».* Ikke alle forskningsdeltakere har tilgang til internett og det kan derfor være aktuelt å utarbeide nyhetsbrev som sendes til deltakerne ved jevne mellomrom. Dette betyr at måten informasjonen gis på, blant annet må tilpasses etter forskningsdeltakerne alder og forskningens karakter.»

Videre uttales det at «*Informasjonen må inkludere relevant informasjon om forskningsprosjektet, formål og metoder, forventede og uventede resultater av forskningen (positive som negative), risiko, ulemper og ubehag, retten til å trekke seg fra studien uten negative konsekvenser for*

helsetjenestetilbudet, prosjektets varighet, betydningen for deltakerne selv eller for den gruppe de tilhører, forskerens institusjonstilhørighet, finansieringskilder og kommersiell utnytting, mulige interessekonflikter, forsikringer m.m.»

NEM forutsetter at prosjektleder utarbeider en informasjonsstrategi som godkjennes av REK.

Vedtak

Klage på søknad om godkjenning av endringsmelding avslås, jf. helseforskningsloven § 11, andre ledd. Prosjektleder må sende inn ny søknad om forhåndsgodkjenning.

NEM gir prosjektleder medhold i klage på REKs vurdering av det allerede innhentede samtykke. Samtykket som er innhentet betraktes som et bredt samtykke, jf. helseforskningsloven § 14. NEM stiller som vilkår at prosjektdeltakerne informeres om den nye bruken av opplysninger og humant biologisk materiale. Fremgangsmåte for å informere prosjektdeltakerne må utarbeides og godkjennes av REK i forbindelse med søknad om forhåndsgodkjenning av forskningsprosjektet «HPV i svangerskapet»

Vedtaket er endelig, og kan ikke påklages, jf. forskningsetikkloven § 4.

Hilsen



Dag Bruusgaard
Professor emeritus, dr.med.
Komiteleder NEM



Jacob C Hølen
Sekretariatsleder NEM, PhD

Kopi

REK