

Berit Kjerran Norling
Norlings spesialistpraksis AS
Nedre Vollgate 14
0158 Oslo

Deres ref.: 7. mars 2008 Vår ref.: 08.1.153 Dato: 27. juni 2008

Resultat av klagebehandling i Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag - vedtak i NEM

Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) viser til klage av 7. mars 2008, samt til brev av 31. mai 2008.

Saken ble behandlet av NEM i møte den 4. juni 2008.

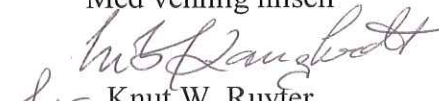
Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag fattet følgende vedtak:
«NEM gir klager medhold.

REK bes om å behandle saken på nytt i samsvaret med vedtaket og det vilkår som er gitt.»

Vi viser til vedlagte begrunnelse.

Vi viser til vedlagte kopi av brev til REK Sør-Øst C. Som følge av at NEM fant grunn til å stille vilkår i forbindelse med omgjøringen, er saken er sendt tilbake til REK til fornyet behandling.

Med vennlig hilsen


for Knut W. Ruyter
sekretariatsleder NEM


Nils J. Langtvedt
jur.seniorrådgiver

Kopi til REK Sør-Øst C

Vedlegg Kopi av brev til REK Sør-Øst C

KLAGESAK 2008-2

Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefags (NEM) avgjørelse 04.06.2007

NEM har i brev av 22.04.2008 mottatt klagesak fra REK Sør-Øst C. Saken gjelder klage på REKs vedtak om ikke å godkjenne spesialist Berit Kjærran Norlings prosjekt «En tjueåtteukers, åpen sikkerhetsstudie av flibanserin 50 mg til 100 mg daglig på premenopausale europeiske kvinner med seksuell dysfunksjon».

1. Saksgang

Norling søkte 4. januar 2008 REK Sør-Øst C om godkjenning av prosjektet «En tjueåtteukers, åpen sikkerhetsstudie av flibanserin 50 mg til 100 mg daglig på premenopausale europeiske kvinner med seksuell dysfunksjon».

I vedtak av 18. feb. 2008 avslo REK søknaden. Komiteen pekte på at den første studien ikke var avsluttet, og la prinsipielt til grunn «at en pågående studie bør være avsluttet før man eventuelt går i gang med en ny studie», og kunne således ikke godta at fornyelsesstudien ble gjennomført nå.

Norling klaget på vedtaket 7. mars 2008.

REK behandlet saken på nytt. I vedtak av 21. april 2008, ble avslaget opprettholdt.

Saken ble oversendt NEM i brev av 22. april 2008.

2. Anvendte lover, forskrifter og retningslinjer

1. Søknader som gjelder forskningsprosjekter som innebærer forsøk på mennesker, skal legges fram for en regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk til godkjenning, jf. lov om forskningsetikk (fel) § 4.

De regionale forskningsetiske komiteene skal behandle biomedisinske forskningsprosjekter hvor det inngår forsøk på mennesker og som ikke er av en slik art at det regnes som en del av vanlig etablert behandlingsprosedyre, jf. mandatets kapittel 2 om "Forskningsprosjekter" punkt 3.

2. I medhold av forskningsetikkloven § 4 annet ledd, er Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag klageorgan for vedtak fattet av en regional forskningsetisk komité.

3. Komiteen har også lagt til grunn Helsinkideklarasjonens bestemmelser om medisinsk forskning.

4. Komiteen viser også til European Medicines Agency (EMA) CPMP/ICH/291/95, ICH Topic E 8 "General Considerations for Clinical Trials".

3. Beskrivelse av den foreslåtte studien

I henhold til søknadsskjemaet punkt 3, er hensikten med studien

- å dokumentere sikkerhetsprofilen på flibanserin ved ytterligere 28 ukers behandling på kvinner som har blitt behandlet med flibanserin;

- å dokumentere sikkerhetsprofilen på flibanserin ved 28 ukers behandling på kvinner som har blitt behandlet med placebo; og

- å undersøke fordeling av foretrukket doseregime, ved å gi følgende dosevalg: 25 mg 2 x daglig; 50 mg 2 x daglig; eller 100 mg 1 x daglig.

Av søknaden fremgår at prosjektet er en «åpen sikkerhetsstudie av flibanserin 50 mg til 100 mg daglig på kvinner som har fullført en tidligere placebokontrollert flibanserin-studie (511.77) med 28 ukers behandling.» Pasientene rekrutteres fra en pågående dobbelblind placebokontrollert studie, og pasientene får tilbud om forlenget behandling og observasjon i en studie hvor alle får aktiv medisin. Rekrutteringen gjøres av leger i spesialist- eller allmennpraksis. Studien skal gå over 8 måneder, hvorav 6 måneder er på aktiv behandling.

I søknaden opplyses det at «de mest vanlige antidepressive medikamentene (også kjent som SSRI), antas å øke risikoen for selvmord. Flibanserin er ikke et SSRI, men flibanserin påvirker også serotonin (et kjemisk stoff produsert i hjernen). I tidligere studier med flibanserin på depressive pasienter, var frekvensen av selvmordsforsøk lavere hos pasienter som fikk flibanserin enn i placebogruppen. Man vil likevel på grunn av potensiell alvorlighetsgrad be pasientene om å besvare spørsmål om selvmordstanker ved første forsøk, ved avslutning av behandling og ved siste oppfølgingsbesøk. Hvis det avdekkes fare for selvmord, vil det tas umiddelbart affære som beskrevet i ip-protokollen.»

4. REKs vedtak

I vedtaket av 18. feb. 2008 pekte komiteen på at den første studien ikke var avsluttet, og la prinsipielt til grunn «at en pågående studie bør være avsluttet før man eventuelt går i gang med en ny studie», og kunne således ikke godta at oppfølgingsstudien ble gjennomført nå.

I vedtaket av 21. april 2008 uttalte komiteen at «det i særlige tilfeller vil kunne være riktig å la personer som lider av en alvorlig sykdom og som etter en klinisk bedømming har blitt bedre etter å ha deltatt i en dobbelblind studie, gå over i en åpen studie før den dobbelblinde studien er avsluttet. I dette tilfellet dreier det seg etter komiteen syn ikke om en alvorlig sykdom, og det foreligger heller ikke andre tungtveiende grunner til at man her bør fravike vitenskapelige og forskningsetiske prinsipper om å avvente resultatene i en studie før man eventuelt går i gang med den neste. En studie må legge opp slik at man kan trekke konklusjoner som viser om det er grunnlag for å fortsette med en åpen studie der alle får aktiv behandling.»

Komiteen anfører videre at «selv om de vanligste bivirkningene ved bruk av flibanserin ikke er alvorlige, er det et preparat med potensielt alvorlige bivirkninger. Preparatet påvirker nervesystemet, og er opprinnelig utviklet for å behandle depresjon. Det debatteres om de vanligste antidepressive medikamenter (kjent som SSRI) øker risikoen for selvmord. Flibanserin er ikke et SSRI, men siden det i likhet med SSRI påvirker serotonin, skal preparatet ikke gis til pasienter med selvmordstanker (jf. at et spørreskjema er lagt inn i studien for å kontrollere for dette). Det er således viktig at forskningsprosjektet legges opp slik at det kan gi sikre data, og ikke utsette pasientene for uakseptabel risiko.»

5. Begrunnelse for klagen

Klager ser ingen vitenskapelige eller etiske grunner til at søknaden skal avslås.

Når det gjelder komiteens anførsel om at en pågående studie bør være avsluttet før man eventuelt går i gang med en ny studie, hevder klageren at sponsor, Boehringer Ingelheim, tidligere har fått godkjent oppfølgingsstudier med lignende design, men innenfor annen indikasjon (for eksempel hypertensjon).

Vedrørende komiteens anførsel om at medikamentet potensielt kan gi alvorlige bivirkninger, hevder klager, med henvisning til resultater fra en amerikansk studie, at «totalt 5000 kvinner [er] blitt behandlet med flibanserin for indikasjonen seksuell dysfunksjon i fase II- og III-studier i Europa og USA. Nylig ble resultater fra en amerikansk studie publisert med 48 ukers behandling med flibanserin, hvor det ble konkludert med at flibanserin var vel tolerert. Bivirkningen var i hovedsak mild til moderat tretthet, utmattelse, kvalme, hodepine og svimmelhet. Ingen alvorlige flibanserin-relaterte bivirkninger er rapportert.»

6. Nye opplysninger

NEM anså det nødvendig å innhente ytterligere opplysninger. For å få saken behandlet før sommeren, tok NEM direkte kontakt med klageren, i stedet for å be REK innhente opplysningene.

Klager opplyser følgende i brev datert 31. mai 2008:

- Deltakerne ble ikke opprinnelig informert om en mulig oppfølgingsstudie, men orientert muntlig i løpet av studien.
- Det er ikke gjort noen interimanalyse med tanke på sikkerhet i den originale studien, men søker viser til «The randomized withdrawal trial 511.74», en fase III-studie som fremlegger langtids effektivitets- og sikkerhetsdata.
- Klager skriver at «[h]ovedhensikten med 511.118-studien er å etablere en langtids sikkerhetsprofil av flibanserin og ikke sammenligne forskjellige doser. Studiens design vil imidlertid også muliggjøre en optimalisering av doseringen av flibanserin på individuell basis, ikke bare med tanke på doseringsregime, men også for å finne den laveste effektive dosen for studiens indikasjon.»
- Klager viser til en ny versjon av *investigator brochure* som fremlegger tilleggsinformasjon om effektivitetsdata fra 511.74-studien og nye sikkerhetsoppdateringer i favør av flibanserin.
- Klager viser til at den amerikanske studien som er omtalt i klagen, viser at i løpet av den åpne fasen forbedret pasientene seg vesentlig i forskjellige effektivitetsparametre. Ved LOCF (last observation carried forward) og "observed cases analyses" av «seksuelt tilfredsstillende hendelser, score på seksuell lyst i elektronisk dagbok og antall dager med seksuell lyst, var gjennomsnittscore over en 21-24 ukersperiode 2-3 ganger høyere enn ved baseline. Gjennomsnittlig reduksjon i seksuell bekymring var på ca. 30%.»

«Sikkerhetsfunn, som ”adverse events”, vitale parametre, vekt, rutinemessig laboratoriefunn, EKG, selvmordsskalaer og prospektiv evaluering av menstruasjonssyklus, fremla intet nytt sammenlignet med fase II-studier.»

7. NEMs vurdering

Med de nye opplysningene fikk Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag nødvendige opplysninger for å vurdere prosjektet. Et avgjørende moment er at det er fremlagt dokumentasjon for effekt.

7.1 «En pågående studie bør være avsluttet før man eventuelt går i gang med en ny studie»

REKs avslag bygger på «vitenskapelige og forskningsetiske prinsipper om å avvente resultatene i en studie før man eventuelt går i gang med den neste»

Spørsmålene for NEM er om man skal nekte prosjektleder å forespørre en studiepopulasjon om oppfølgingsstudie når den studien første studien ikke er oppgjort; og hvilke vilkår som eventuelt må stilles for å fravike prinsippet om å avvente resultatene i en studie før den neste igangsettes.

REKs vurdering synes å bygge på en forutsetning om at utprøvingen av et legemiddel følger klart avgrensede og definerte faser, hvor den ene fase skal være oppgjort før den neste igangsettes. Som hovedregel vil det være riktig, men det kan ikke oppstilles som et prinsipielt krav. Det henvises til EMEAs CPMP/ICH/291/95 *Notes for guidance on general considerations for clinical trials*, som beskriver når det er akseptabelt med overlappinger, gjentakelser og tilleggsutprøvinger på tvers av fasene. Til grunn ligger bl.a. overveielser om nytte og risiko for alvorlige bivirkninger.

Tilleggsopplysninger fra prosjektleder dokumenterer effekt og viser til at bivirkningene er stort sett av mindre alvorlig art (for eksempel søvnighet, tretthet, kvalme svimmelhet). Andre bivirkninger er også lett observerbare (neseblødning, vaginalblødning utenom menstruasjon). Det er derfor enkelt for de kvinnene som inkluderes, å selv vurdere om bivirkningene er akseptable.

Det er ikke rapportert om selvmord eller selvmordsforsøk blant deltakerne.

I tillegg er oppfølgingsstudien lagt opp slik at kvinner som rapporterer om selvmordstanker, skal ekskluderes fra studien. Den potensielle alvorlige bivirkningen suicid er således tatt hensyn til på samme måte som i hovedstudien, og har man godkjent denne, må den også godkjennes for oppfølgingsstudien.

I lys av tilleggsopplysninger vurderer således NEM dette spørsmålet annerledes enn REK.

7.2 Informasjon til deltakerne

Det er ikke akseptabelt å gå rett fra placebo til titrering med aktiv substans uten at det stilles vilkår som skal bidra til å sikre deltakernes autonomi. dvs. at de kan treffe beslutningen om å delta på tilstrekkelig opplyst grunnlag.

Det foreliggende informasjonsskrivet mangler oppdatert kunnskap om medikamentet. NEM forutsetter at prosjektleder (og sponsor) stiller all vesentlig nåværende kunnskap til disposisjon for studie-deltakerne. I praksis vil det si elementer som er vesentlig for at deltaker skal kunne ivareta sine egne - hensyn best mulig. Dokumentasjon av effekt og bivirkninger fra ferdigstilte studie må kommuniseres.

Prosjektledelsen har ikke oppgitt noen begrunnelse for at studiedeltakerne ikke skal få vite om de tidligere har fått placebo eller virksomt stoff. Så lenge det ikke finnes tungtveiende grunner for noe annet, mener NEM at studiedeltakerne må få informasjon om hvilken behandling de tidligere har fått, fordi slik informasjon vil kunne være vesentlig for å ta stilling til fortsatt deltakelse, eller ikke (de som ikke har hatt noen effekt og har fått placebo, vil kanskje prøve aktiv medisin, mens de som har fått aktivt stoff med liten effekt, antakelig ikke vil delta videre etc).

I tillegg skal uttrykket “din studielege vurderer at du har behov...” byttes med ”din studielege tilbyr deg...”. Umiddelbart etter dette bør begrunnelsen for denne oppfølgingsstudien komme.

8. Konklusjon

8.1 Beslutningen

Det kan ikke legges prinsipielt til grunn at en pågående studie bør være avsluttet før man evt går i gang med en ny studie. NEM kan ikke se noen avgjørende grunn til at studien ikke kan gjennomføres selv om foregående fase ikke kan anses avsluttet, iht til EMEAs retningslinjer

Oppfølgingsstudien baseres på dokumentert effekt og hvor kun mindre alvorlige bivirkninger er rapportert

8.2 Vilkår om informasjon til deltakerne

NEM er av den oppfatning at informasjonen til deltakerne er mangelfull. Det skal settes som vilkår at informasjonen følger anvisningene i punkt 7.2.

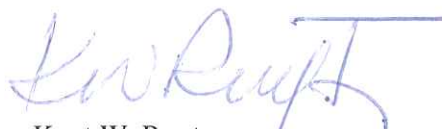
Vedtak

NEM gir klager medhold.

REK bes om å behandle saken på nytt i samsvaret med vedtaket og det vilkår som er gitt.

Oslo, 26. juni 2008


for Beate Indrebø Hovland
komitéleder i NEM


Knut W. Ruyter
sekretariatsleder NEM


Nils J. Langtvedt
jur.seniorrådgiver