

Torbjørn Tvedten  
Senter for terapi og veiledning  
3722 Skien  
Torbjorn.tvedten@terapi.nhn.no

Vår ref.: Vår ref.: 2011/136 Deres ref.

Dato: 28.11.2011

**KS 12/2011 Klage på avslag på søknad om godkjenning av forskningsprosjekt: ”En 6 måneders åpen forlengelse av den 40 ukers randomiserte, dobbeltblind placebokontrollerte, multisenter, effekt- og sikkerhetsstudie med Ritalin® LA hos voksne pasienter med ADHD, med debut i barndommen.”**

### **Sammendrag av vedtaket**

Prosjektets hovedformål er å bekrefte Ritalin® LAs effekt på symptomer hos voksne med ADHD og i tillegg studere medikamentets sikkerhet i en åpen seks måneders forlengelsesstudie. Forlengelsesstudien ble ikke godkjent i REK. REK begrunnet avslaget i hovedsak med manglende forsvarlighet samt utilfredsstillende begrunnelse for hvorfor studien ønskes igangsatt før resultatene fra hovedstudien er klare. NEM vurderer det tvilsomt om nytten ved å delta i oppfølgingsstudien er større enn ulemper/fare for bivirkninger for den enkelte pasient. Komiteen finner heller ikke at det er tilstrekkelig sannsynliggjort at studien er i stand til å tilføre ny og viktig viten, men at den mer vil fungere som en markedsføringsstudie. Klagen forkastes.

### **Bakgrunn for prosjektet**

Nasjonal forskningsetisk komité for medisin og helsefag (NEM) har mottatt klage fra Senter for terapi og veiledning og Novartis Norge AS v/ prosjektleder cand. med. Torbjørn Tvedten, på vedtak i REK Sør Øst D om avslag på søknad om godkjenning av forskningsprosjektet ”En 6 måneders åpen forlengelse av den 40 ukers randomiserte, dobbeltblind placebokontrollerte, multisenter, effekt- og sikkerhetsstudie med Ritalin® LA hos voksne pasienter med ADHD, med debut i barndommen.”

Søknad om prosjektgodkjenning ble sendt REK Sør Øst 22.3.2011. Prosjektet er en forlengelse av en tidligere blindet studie på 40 uker, hvor deltakere i hovedstudien inviteres til å fortsette seks måneder i åpen oppfølgingsstudie. Hovedformålet med hovedstudien var å bekrefte Ritalin® LAs effekt på symptomer hos voksne med ADHD og i tillegg studere medikamentets sikkerhet i de testede doseintervaller.

Hovedformålet med oppfølgingsstudien er å ytterligere bekrefte Ritalin® LAs effekt på symptomene hos voksne med ADHD samt å innhente data for sikkerhet og klinisk nytte over

lengre tids bruk. Det skal inkluderes 8-12 norske deltakere i studien. Humant biologisk materiale samlet inn i forbindelse med studien skal inngå i den allerede godkjente biobanken «Forskningsbiobank» 1311 Novartis Norge ICRO.

Formålet med oppfølgingsstudien er ifølge protokollen primært å evaluere sikkerhet ("adverse drug effects" = bivirkninger) ved lang tids bruk (6 mnd), sekundært å beskrive positive langtids effekter av bruk (vha DSM- IV ADHD-RS) og måle forbedring i funksjonsevne (vha Sheehan Disability Scale).

### **REKs vurdering**

REK behandlet søknaden i to omganger, begge ganger fattet REK vedtak om avslag. Begrunnelsen var 1) at komiteen på prinsipielt grunnlag er skeptisk og restriktiv til oppfølgingsstudier av denne type før resultatet fra hovedstudien foreligger, og 2) særlig i dette tilfellet begrunnet med at legemidlet har flere ubehagelige bivirkninger og dessuten et misbrukspotensiale. 3) Komiteen reagerte også på argumentasjonen i søknadens pkt 4 som de mente uttrykte en forutinntatt holdning med hensyn til studiens resultater og 4) savnet begrunnelse for at også placebogruppen skulle tilbys legemidlet før resultatet fra hovedstudien forelå.

REK begrunner sitt andre avslag med at søker ikke har tilført momenter av betydning for utfallet.

### **NEMs vurdering**

NEM vurderte klagen på sitt møte 3. oktober 2011.

NEM viser til søknaden der søker ikke har redegjort for eventuelle konsekvenser eller problemer som reiser seg for prosjektet om man må avvente resultatet av hovedstudien. I en studie der det er kjent risiko for bivirkninger, er det større grunn til å avvente resultatene fra hovedstudien.

NEM følger REKs argumentasjon under pkt 3. Studien skal ifølge protokollen primært vurdere sikkerhet av legemidlet ved langtids bruk (6 mnd i tillegg til 29-40 ukers tidligere bruk). I søknaden til REK (under ulemper) fremgår det imidlertid at man ikke forventer seg nye bivirkninger, selv om det ikke helt kan utelukkes. I klagen til REK anfører søker at «Ritalin har en sikkerhetsprofil som er kjent for både barn og voksne og effekten av medikamentet er godt dokumentert», og videre «I tillegg er det lang klinisk erfaring med bruk av medikamentet hos voksne i Norge gjennom mer enn 10 år». Mot denne bakgrunn fremstår det reelle behovet for, og hastverket med å igangsette, oppfølgingsundersøkelsen uklart.

Legemidlet og varianter av dette har vært i bruk lenge, selv om erfaringene fra bruk hos voksne ADHD-pasienter er begrenset, men vanlig forekommende bivirkninger (som denne undersøkelsen tar mål av seg til å kartlegge), bør være rimelig godt kjent.

Misbruksproblematikk hos denne gruppen vet vi imidlertid mindre om, men undersøkelsen er trolig av for kort varighet til å si noe vesentlig om den siden av saken.

REKs argument i pkt 4) tilbakevises av klager som påpeker at alle som kan inngå i oppfølgingsstudien vil ha blitt behandlet kortere eller lenger tid med legemidlet og sånn sett ikke representerer en ren placebo-gruppe. De vil også bli informert, samtykke på nytt og bli titrert i henhold til gitte behandlingsretningslinjer.

Når det gjelder REKs argumentasjon under pkt 1 (og pkt 2) minner vi om at

NEM tidligere har behandlet en noe tilsvarende klagesak, se Klagesak 2/2008.

Her skriver NEM:

*Basert på Helsinkideklarasjonens bestemmelser om medisinsk forskning og EMAs CPMP/ICH/291/95, ICH Topic E8 «General considerations for clinical trials,» understreker NEM at det ikke kan stilles som et prinsipielt krav at en fase av en klinisk studie skal være avsluttet før den neste igangsettes, selv om dette bør være det vanlige. Det avgjørende vil være vurderingen av nytte for pasienten samt risiko for alvorlige bivirkninger.*

Samlet sett anser NEM det tvilsomt om nytten ved å delta i oppfølgingsstudien er større enn ulemper/fare for bivirkninger for den enkelte pasient og finner det ikke tilstrekkelig sannsynliggjort at studien er i stand til å tilføre ny og viktig viten.

### **Vedtak**

*”Vedtak: Klagen forkastes”.*

Hilsen



Dag Bruusgaard  
Professor dr.med.  
leder av NEM



Jacob C Hølen  
sekretariatsleder i NEM, PhD

Kopi: REK

Novartis Norge AS/Novartis Pharma AG ved Heidi Guldseth Ørstavik