

Region:	Saksbehandler:	Telefon:	Vår dato:	Vår referanse:
REK vest	Fredrik Kolstad Rongved	55589715	28.02.2022	398710

Eystein Sverre Husebye

Prosjektsøknad: Register-basert randomisert studie av glukokortikoidbehandling ved binyrebarksvikt

Søknadsnummer: 398710

EudraCT-nummer: 2021-006487-24

Forskningsansvarlig institusjon: Helse Bergen HF - Haukeland universitetssykehus

Samarbeidende forskningsansvarlige institusjoner: Oslo universitetssykehus HF, Universitetssykehuset Nord-Norge HF, St. Olavs Hospital HF

Prosjektsøknad godkjennes med vilkår

Søkers beskrivelse

Formålet med studien er å identifisere hvilken erstatningsterapi med binyrebarksteroider som er best ved binyrebarksvikt. Vi vil undersøke hvordan de to erstatningsregimene som er i bruk påvirker livskvalitet, arbeidsevne, metabolske parametere som vekt, midjeomkrets, blodsukker, lipider og blodtrykk, samt hyppighet av binyrekriser og dødelighet. Noen studier hevder at behandling med depottabletten Plenadren (hydrokortison) er en mer fysiologisk enn Cortison (kortisonacetat) gitt tre ganger daglig. Imidlertid er Plenadrenbehandling nesten 30 ganger mer kostbart enn Cortison. Målet med studien er å finne hvilken behandling som er best for pasientene med livskvalitet og arbeidsevne som primære endepunkter.

Vi viser til tilbakemelding mottatt 09.02.2022, i forbindelse med ovennevnte forskningsprosjekt. Tilbakemeldingen er behandlet av leder for Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) på delegert fullmakt fra komiteen, med hjemmel i forskningsetikkforskriften § 7, første ledd, tredje punktum. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven § 10.

REKs vurdering

Ønsket tilbakemelding:

REK vest ba om tilbakemelding på følgende:

- Informasjonsskriv til foresatte av unge under 18 år må sendes inn til REK i en tilbakemelding.
- Redegjørelse av vedlagte styrkeberegning.

- Revidert informasjonsskriv i tråd med komiteens merknader.

Tilbakemelding:

Informasjonsskriv

- Informasjonsskriv til foresatte av unge under 18 år er vedlagt, inkludert i oppdatert informasjonsskriv.
- Informasjonsskrivet er tydeliggjort med hensyn til hva som er forskning og hva som er behandling. Det gjelder noen blodprøver og søvnundersøkelsene

Melding til SLV

Prosjektleder opplyser om at regelverket er endret slik at melding til SLV er erstattet med EudraCT-registrering. Den vil bli fullført når godkjenning fra REK foreligger.

Redegjørelse av vedlagte styrkeberegning.

"Vi er litt usikre på hva REK mener i sin kommentar til styrkeberegningen. For liten statistisk styrke i studien øker sjansen for både type 1 og type 2 feil. Ved å velge signifikansgrense $p < 0,05$ mener vi sjansen for å forkaste nullhypotesen når den er riktig, er liten (type I feil). Når det gjelder muligheten for å overse en klinisk relevant forskjell mellom behandlingene (type 2 feil), mener vi at bruk av en teststyrke på 0,9 er det mest riktige. REK spør om «effektstørrelse», og vi antar at det her egentlig menes «teststyrke». De fleste kliniske studier bruker teststyrke mellom 0.8-0.9 i styrkeberegningen.

Vi mener at det er større risiko for type 2 feil dersom man velger lavere teststyrke, det vil si at vi forkaster den alternative hypotesen (Plenadren er bedre enn Cortison). Dersom vi for eksempel reduserer teststyrken til 0.8 ender vi opp med totalt 36 studiedeltagere (18 i hver arm inkl. 10%-fracfallsrate), altså 10 færre enn i den innsendte protokollen der vi totalt vil rekruttere 46 pasienter (23 i hver arm). Ulempen med å velge en teststyrke på 0,9 vil selvfølgelig være at vi øker risikoen for å finne signifikante forskjeller som *ikke* er klinisk relevante.

For styrkeberegningen tok vi utgangspunkt i tidligere ublindede studier der Plenadren og Hydrokortison er sammenlignet i forhold til HRQoL-score (Dineen et al. European journal of endocrinology 2021;184(2):253-265; Giordano et al. Endocrine 2016;51(2):360-368). Ut fra denne informasjonen valgte vi en (antatt) klinisk signifikant effektstørrelse på 4 (HRQoLscore-differanse). Denne forskjellen er et konservativt anslag fordi de publiserte artiklene ikke har oppgitt «totalscore», men kun «subscores» (som gir lavere mulig maksimal score og mindre «range» i score). Det er stor variasjon i de oppgitte standarddeviasjonene i HRQoLscores mellom ulike studier (inkludert våre egne), og vi valgte derfor et gjennomsnittlig anslag på 4.

Vi er klar over at slik styrkeberegning er beheftet med en viss grad av usikkerhet, men vi mener utregningen vi har gjort gir et antall studiedeltagere som vil svare på hovedhypotesen."

Vurdering:

REK vest vurderer at tilbakemeldingen er god og at prosjektet er forsvarlig organisert i sin nåværende form. Vi aksepterer at informasjon til mindreårige mellom 16 og 18 år er

inkludert i det samme informasjonsskrivet til deltakere over 18 år. Vi ber imidlertid om at det blir lagt til en signaturlinje for stedfortredende samtykke for foresatte. Mindreårige mellom 16 og 18 år kan ikke samtykke selv til dette prosjektet.

Angående søknadsplikten overfor SLV, så er det ikke REK som bestemmer dette. Vi er av den oppfatning at alle studier som defineres som en klinisk utprøving fortsatt må søke SLV. Om det finnes unntak fra denne regelen er det SLV som kan svare på dette. Vi ber om at prosjektleder forsikrer seg om at prosjektgruppen har riktig forståelse av søknadsplikten overfor SLV.

Vilkår:

REK vest setter følgende vilkår:

- Revidert informasjonsskriv må sendes til REK gjennom en "endring og/eller henvendelse" i portalen.
- Prosjektleder må forsikre seg om at prosjektgruppen har riktig forståelse av søknadsplikten overfor SLV.

Vedtak

REK vest har gjort en helhetlig forskningsetisk vurdering av alle prosjektets sider. Prosjektet godkjennes med hjemmel i helseforskningsloven § 10 på betingelse av at ovennevnte vilkår tas til følge.

Sluttmelding

Prosjektleder skal sende sluttmelding til REK på eget skjema via REK-portalene senest 6 måneder etter sluttdato 28.02.2027, jf. helseforskningsloven § 12. Dersom prosjektet ikke starter opp eller gjennomføres meldes dette også via skjemaet for sluttmelding.

Søknad om endring

Dersom man ønsker å foreta vesentlige endringer i formål, metode, tidsløp eller organisering må prosjektleder sende søknad om endring via portalen på eget skjema til REK, jf. helseforskningsloven § 11.

Klageadgang

Du kan klage på REKs vedtak, jf. forvaltningsloven § 28 flg. Klagen sendes på eget skjema via REK portalen. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom REK opprettholder vedtaket, sender REK klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) for endelig vurdering, jf. forskningsetikkloven § 10 og helseforskningsloven § 10.

Med vennlig hilsen

Nina Langeland

Prof. dr. med.

Komiteleder

Fredrik Rongved

rådgiver

Kopi til:

Helse Bergen HF - Haukeland universitetssykehus

Oslo universitetssykehus HF, Universitetssykehuset Nord-Norge HF, St. Olavs Hospital

HF

Statens legemiddelverk