

CENTRALA ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN

BESLUT
2005-03-31

Dnr Ö 8-2005

KLAGANDE

Stockholm Neuro Center AB
S:t Görans sjukhus
112 81 Stockholm

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Stockholm, avd 4, beslut den 12 januari 2005
Dnr 04-842/4

SAKEN

Prövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen); En dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, multinationell Fas III studie för att utvärdera säkerheten och effektiviteten av Sarizotan, 1 mg två gånger dagligen, hos patienter med Parkinsons sjukdom som har besvär med behandlingsrelaterad dyskinesi

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga 1

Klaganden har i överklagande till Centrala etikprövningsnämnden yrkat att projektet godkänns.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Studien avser en klinisk läkemedelsprövning (fas III) av en ny substans för att minska vissa besvärande biverkningar (dyskinesi) som uppkommer vid sedvanlig behandling av Parkinsons sjukdom. Studien skall omfatta cirka 600 patienter vid 75 olika enheter i en placebokontrollerad randomiserad design. För att öka den statistiska skärpan och därmed minska antalet individer som kan behöva ingå i studien vill man ge samtliga patienter placebo under en fyraveckors period, och först därefter randomisera patienter som inte reagerat på placebobehandlingen till en dubbelt blind randomiserad studie av sedvanlig typ. Sammanlagt 222 Parkinsonpatienter har deltagit i FAS I studier och säkerheten har förefallit god. Den vanligaste biverkningen har varit försämring av Parkinson-symptom. Sextiofyra patienter studerades i Fas II a och 2-10 mg av substansen visade god effekt och i en studie av 398 patienter förelåg samma effektivitet med den tänkta dosen 1 mgx2 som med högre doser.

Den regionala etikprövningsnämnden har avslagit ansökningsen med hänsyn till att studieresultatet inte kan komma att motsvara en framtida klinisk användning av medlet och inte heller att visa rättvisande effekt jämfört med användningen i en klinisk situation om placebosvarare selekteras bort. Vidare har nämnden funnit att det inte är möjligt att informera forskningspersonerna på ett korrekt sätt om vad som sker under den första placeboperioden.

Centrala etikprövningsnämnden instämmer i den regionala nämndens bedömning att det inte är möjligt att ge deltagarna i projektet korrekt information om vad som sker under den första placeboperioden. Detta kan inte undgå att väcka betänkligheter från etisk synpunkt, men det kan diskuteras om det angivna förhållandet i sig skulle ha kunnat läggas till grund för ett

avslagsbeslut med hänsyn till att de personer som sorteras bort efter denna period inte utsätts för några hälsorisker. Centrala etikprövningsnämnden finner det emellertid inte nödvändigt att slutgiltigt ta ställning till denna fråga, eftersom klaganden enligt nämndens mening inte har visat att studieresultatet kommer att ge rättvisande underlag för en framtida klinisk användning av medlet. Den i ansökningsen avsedda typen av studiedesign - som är okonventionell och kan väcka vissa principiella betänkligheter - måste enligt nämndens mening motiveras utförligt med en detaljredovisning av den planerade databearbetningen för att kunna vara acceptabel vid en fas III-prövning av aktuellt slag som syftar till att bedöma ett läkemedels effekt i en klinisk situation. Normalt bör nämligen patienter som antas reagera på placebo inte exkluderas i en sådan studie, något som däremot kan vara relevant vid en fas II studie då syftet är att primärt fastställa ett läkemedels kemiska effekt.

Centrala etikprövningsnämnden ändrar inte det överklagade beslutet.

Föredraganden, professor Gisela Dahlqvist, tillägger:

”För att bedöma effektvariablernas stabilitet, patientens följsamhet med anteckningar etc. kan en sedvanlig systematisk observation s.k. ”run in” med patientens sedvanliga medicinering utan tillskott av placebo ge relevant basinformation inför studiestart. För denna information krävs ej placebo. Placebo har visserligen använts vid klinisk prövning i s.k. ”run in” perioder för att exempelvis kontrollera följsamhet avseende tablettintag vid t.ex. studier av hypertonimedel. Det innebär inte att patienter därför exkluderas av skälet att de är placebosvarare. Normalt skall sådana icke följsamma patienter inkluderas i den statistiska analysen (”intention to treat analysis”) just för att inte förvränga resultatens generaliserbarhet till klinisk situation. Sådan selektion kan dock vara adekvat i en fas II studie. Det kan också i vissa fall införas en ”placebo run in” om man, som i denna studie, misstänker en osedvanligt stor placeboeffekt men då för att inom studiens ram få ett mått på detta. Det innebär ej att sådana patienter därmed utgår ur studien.

Ett argument som har framförts är att den kliniska prövningen ändå aldrig exakt kan komma att likna den kliniska situationen bl.a. eftersom vissa grupper exkluderas. Som regel är exklusionskriterier motiverade av säkerhet för forskningspersonen så att de med särskild risk (gravida, nedsatt njurfunktion eller andra komplicerande sjukdomar) utesluts. Sådana grupper får ofta studeras i ett senare skede. Uteslutande av placebosvarare har inte sådant skäl och i klinisk prövning bör givetvis inte grupperna göras mindre generaliserbara än vad som krävs av säkerhetsskäl.

Det är visserligen så att vid klinisk läkemedelsprövning olika faser kan ha flytande gränser men när en så stor studie som den aktuella prövas vid 75 olika centra torde det inte röra sig om en studie som skall studera substansens kemiska effekter utan här är det vinster och risker i en klinisk situation som kan avses.

I föreliggande studie anges inget särskilt argument för den valda och vid fas III studier icke etablerade studieuppläggningsen utöver att det ger en bättre bild av substansens kemiska effekt och antagandet att man då kan få ett statistiskt säkerställbart svar på ett mindre antal patienter. Samtidigt anges att det gäller en fas III studie och den är omfattande.

Den tänkta studiedesignen är i detta sammanhang inte relevant vilket innebär att i detta fall studiens vetenskapliga vinster inte uppvägs av de risker forskningspersonerna (som får aktiv substans) kan tänkas utsättas för.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Pehr Olov Pehrson, Charlotte Signahl, Gisela Dahlquist, Sighild Westman-Naeser (skiljaktig mening), Bo Petersson och Ulrik Ringborg (skiljaktig mening) efter föredragning av Gisela Dahlquist. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit Anitha Bondestam, Peter Höglund och Eva Tiensuu Janson samt kanslichefen Eva Grönlund.

Skiljaktig mening, se Bilaga 2.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck



PROTOKOLL 2005/4:1

2005-01-12

Sammanträde i Stockholm

Avdelning 4

ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN
Ink 2005-02-04
Dnr: 08-2005
Handl: E. Sönnerby

CENTRALA ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN
Ut 2004-02-04
Dnr: 08-2005
Handl:

Ledamöter

Annika Marcus, ordförande

Sigurd Vitols, vetenskaplig sekreterare, (klinisk farmakologi)

Yigael Finkel (barnmedicin)

André Stark (ortopedi); deltar inte i ärende 842

Maria Kumlin (medicin, astmasjukdomar); deltar inte i ärende 964

Lucie Laflamme (skadeepidemiologi); deltar inte fr.o.m. ärende 968

Annika Lindblom (klinisk genetik)

Erling Nilsson-Löfsjögård (klinisk fysiologi)

Anette Oliveby (odontologi)

Anna-Berit Ransjö Arvidsson (omvårdnad); deltar inte i ärende 842

Eric Sundström (geriatrik); deltar inte i ärende 842

Elisabeth Fleetwood (allmänföreträdare)

Tommy Söderblom (allmänföreträdare)

Åke Reisnert (allmänföreträdare)

Gunnar Skoglund (allmänföreträdare)

Roland Håkansson (allmänföreträdare)

Övriga kallade

Per Olding, ersättare för ordföranden

Katarina Oxelbeck, adm. sekr.

§ 1 Ordföranden förklarar sammanträdet öppnat.

§ 2 Nämnden överlåter åt den vetenskaplige sekreteraren att avgöra ärenden efter inkomna kompletteringar.

§ 3 Ansökan om etisk granskning av forskningsprojekt, se **Bilaga**.

§ 4 Ordföranden förklarar sammanträdet avslutat och meddelar tid för nästa sammanträde den 9 februari 2005.

-----utdrag ur protokoll-----

Diarienummer
Föredragande

04-842/4
S Vitols

Sökande: Stockholm Neuro Center AB

Behörig företrädare:

Projekt: En dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, multinationell Fas III studie för att utvärdera säkerheten och effektiviteten av Sarizotan, 1 mg två gånger dagligen, hos patienter med Parkinsons sjukdom som har besvär med behandlingsrelaterad dyskinesi. Projektnummer: EMR 62 225-019. Ver. nummer: 06 september 2004, version 5.0.

Forskare som genomför projektet: _

BESLUT

Ansökningen avslås.

MOTIVERING

Studiens utförande med en singelblind placebo period där "placebo responders" selekteras bort kan inte motsvara en framtida klinisk användning av medlet och kommer inte heller att visa en rättvisande effekt av medlet jämfört med användningen i en klinisk situation. Syftet med utförandet innebär också att det inte är möjligt att informera forskningspersonerna på ett korrekt sätt om vad som sker under den första singel blind placebo perioden och inte heller om varför vissa måste uteslutas från vidare försök. Mot den bakgrunden och då upplägget, som ju enbart syftar till att sortera bort starkt placebo- benägna individer, i sig inte kan anses nödvändigt för studiens genomförande finner nämnden att ett godkännande inte kan lämnas till ett projekt med ett sådant upplägg.

Hur man överklagar, se särskild information.

Att utdraget överensstämmer med originalet intygar:

Kansliet
Katarina Oxelbeck
Adm sekr och handläggare

/exp 18 jan 2005

Skiljaktig mening av Sighild Westman-Naeser och Ulrik Ringborg

Den regionala etikprövningsnämnden anger flera motiv för sitt avslag av ansökan. Man vänder sig mot att de patienter som under den initiala placeboperioden visar att svar selekteras bort, att detta inte kommer att motsvara användningen i en framtida klinisk situation samt att den uppmätta effekten inte kommer att bli rättvisande. Det anges vidare att det genom syftet med upplägget inte är möjligt att ge forskningspersonerna en korrekt information om vad som sker under den första perioden och inte heller varför somliga måste uteslutas.

Skälen för att vi inte gör samma bedömning som den regionala nämnden är följande:

Vården av patienter i en klinisk prövning efterliknar aldrig helt den kliniska situation som kommer att gälla om läkemedlet kommer att förskrivas rutinmässigt i sjukvården.

Även i fas III studier, som det nu gäller, sker ett urval av patienter. Endast de patienter som visar en på förhand bestämd och likformig grad och behandling av sjukdomen, som inte har andra samtidiga sjukdomar och som förstår och samtycker till de krav som deltagandet medför kan tas med i studien. Medvetenheten om att man ingår i ett forskningsprojekt och de fördelar detta innebär med tillgång till täta kontakter med medarbetarna i prövarteamet upplevs som positivt och kan påverka utfallet.

Det är inte ovanligt att patienter som samtyckt till att delta i en prövning initialt behandlas eller observeras under en period före studieläkemedel sätts in, s.k. run-in period. Skälen kan vara att dokumentera graden av sjukdomen, att sjukdomen är stabil och/eller patienternas följsamhet till de krav som ställs i prövningen. De patienter som uppvisar för milda symptom eller en på förhand definierat för låg följsamhet utesluts eftersom de inte uppfyller ingångskriterierna.

I den aktuella prövningen anges i protokollet att skälen för run-in perioden är att säkerställa att patienterna fortfarande har samma frekvens av "tics" som vid det initiala besöket, att grundmedicineringen är stabil och att de visat sig kunna fylla i dagboken samt ta studiemedicin enligt ordinationen.

Det är väl känt att i många prövningssituationer registreras en placeboeffekt vars storlek kan göra det svårt att avgränsa den egentliga farmakologiska effekten och få en uppfattning om läkemedlets kliniska värde. Att inte ta med placebo-responders innebär bättre möjlighet att dokumentera en effekt av läkemedlet på ett mindre patientmaterial. Att det minsta antal patienter som behövs för att besvara frågeställningen exponeras för det läkemedel som testas är önskvärt både ur etisk och vetenskaplig synpunkt.

Genom att utesluta placebo-responders införs inte någon bias och utesluts inte heller att det finns en placeboeffekt under den senare behandlingsperioden. Det kan dock diskuteras om förfarandet eventuellt kan påverka resultatens generaliserbarhet. Bortfallets storlek och skälen

för att patienter inte randomiseras bör på sedvanligt sätt redovisas i rapporten. Det framgår av protokollet att studien skall genomföras enligt principerna för Good Clinical Practice, vilket medför krav på redovisning av de patienter som går ur s.k. "with-drawals".

Den patientinformation som bifogas täcker på ett adekvat sätt vad som kan krävas vid forskning där även behandling med placebo ingår. Patienterna, som alla är beslutskompetenta, informeras om att han/hon riskerar att överhuvudtaget inte få aktiv behandling. I informationen ingår de obligatoriska uppgifterna om dels att patienten kan ställa frågor, dels att deltagandet är frivilligt och när som helst kan avbrytas samt att endast de som uppfyller inklusionskriterierna kommer att få fortsätta. Detta uppfyller de krav på information som är gängse och används i placebokontrollerade studier. Kravet på information till dem som tillfrågas om deltagande måste anses vara tillgodosett och etiskt försvarligt. Att i detalj tala om när placeboperioderna inträffar skulle motverka syftet och kan inte anses vara etiskt tveksamt.

Däremot bör patientinformationen korrigeras under rubriken "Tillfrågas om deltagande" sista meningen om möjligheten till fortsatt behandling skall tas upp. Patienterna kan endast informeras om en planerad uppföljningsstudie med aktiv behandling åt alla om en sådan studie redan har godkänts av en etikprövningsnämnd samt fått tillstånd av Läkemedelsverket. Uppgiften om att studien har tillstånd bör i så fall finnas med i patientinformationen.

Mot ovanstående bakgrund reserverar vi oss mot övriga ledamöters beslut att inte ändra det överklagade beslutet och anser att studien bör godkännas med villkor att patientinformationen förtydligas enligt ovan.