



BESLUT
2006-03-08

Dnr Ö 2-2007

KLAGANDE

Region Skåne
Universitetssjukhuset i Lund
221 85 Lund

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Lund, avd 2, beslut den 18 december 2006
Dnr 565/2006

SAKEN

Prövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen); En randomiserad dubbelblind, parallellgrupps, placebokontrollerad multicenterstudie. Avsikten är att utvärdera effekten, säkerheten och tolerabiliteten av två olika doser indacaterol (300 och 600 mikrogram) jämfört med formoterol hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Projektnr/identitet: CQAB149B2334. Version nr: Finalt protokoll dat 21 jun 2006

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga

Ansökningen gäller en placebokontrollerad klinisk läkemedelsprövning för att studera effekt, säkerhet och tolerabilitet av två olika doser av ett nytt långverkande beta₂-receptorstimulerande läkemedel under utveckling (indacaterol 300 mikrogram samt 600 mikrogram per dos, givet en gång per dag) samt en aktiv kontrollbehandling med ett redan registrerat läkemedel av samma typ (formoterol 12 mikrogram per dos, givet två gånger per dag) till patienter med måttlig till svår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Till studien kommer cirka 2 450 män och kvinnor över 40 år, vilka rökt motsvarande minst 20 cigaretter per dag i 20 år, med en nedsatt lungfunktion vid spirometri ($FEV_1 < 65\%$ av predikerat värde, dock minst 0,75 liter, samt kvot $FEV_1/FVC < 70\%$, båda kriterierna värderade före bronkdilatation) att undersökas med målsättningen att kunna inkludera fler än 1 700 patienter i studien för att minst 1 560 ska fullfölja denna. Efter en inledande kontrollperiod, som varar cirka två veckor, där patienternas lämplighet för att delta i studien utvärderas och där för denna studie otillåten samtidig läkemedelsbehandling (bl.a. långverkande beta₂-receptorstimulerande läkemedel, antikolinerga läkemedel, fasta kombinationer av beta₂-receptorstimulerande läkemedel och kortikosteroider givet som inhalation, teofyllin samt kortikosteroider givet oralt) avvecklas, randomiseras patienterna till 52 veckors behandling med ettdera av de fyra behandlingsalternativen i studien. Studiens primära frågeställning är om testläkemedlet är bättre än placebo 24 timmar efter dos efter 12 veckors behandling. Den viktigaste sekundära frågeställningen är om testläkemedlet är bättre än placebo beträffande andelen dagar med dålig kontroll av luftvägsbesvären under hela den 52 veckor långa studieperioden. Under behandlingstiden får patienterna själva komplettera terapin med inhalation av kortverkande beta₂-receptoragonister vid behov. Patienterna förses med sådant läkemedel som del av den planerade studien.

Den regionala etikprövningsnämnden har godkänt ansökningen med villkoren dels att patientinformationen förändras i enlighet med nämndens synpunkter, dels att behandlingsarmen med placebo utgår. Det senare har motiverats med att behandling med beta₂-receptoragonister endast vid behov till denna svårt sjuka patientgrupp innebär en sämre behandling jämfört med gängse terapi och därför inte är förenlig med Helsingforsdeklarationen.

Klaganden har inkommit med uppgifter angående valet av prövningsdesign och särskilt utvecklat behovet av placebo och dess förenlighet med Helsingforsdeklarationen, samt påpekat hur man utarbetat protokollet så att patienterna får tillräcklig behandling både som bas och vid försämringar. Klaganden anger vidare att ett av skälen till att välja den nu aktuella designen med placebokontroll och inte en ekvivalensstudie med två testbehandlingar och en aktiv kontrollbehandling är att fler patienter skulle exponeras för försöksläkemedlet i en ekvivalensstudie än i det nu valda alternativet och att detta resonemang skulle vara i linje med Helsingforsdeklarationen.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Klaganden har inte berört det av den regionala nämnden uppställda villkor som gäller patientinformationen och Centrala etikprövningsnämnden förutsätter därför att klaganden accepterar den regionala nämndens beslut i denna del.

Enligt 9 § etikprövningslagen får forskning godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde. Den primära frågeställning som studien söker ge svar på är om testläkemedlet är bättre än placebo 24 timmar efter dos efter 12 veckors behandling mätt som FEV₁. Den i studien aktuella behandlingstiden, 52 veckor, är uppenbarligen längre än vad som behövs, och det antal patienter som kommer att rekryteras är avsevärt större än vad som behövs (se bl.a. avsnitt 10.7 i protokollet), för att besvara denna frågeställning. Emellertid söker studien även ge svar på ett antal sekundära frågeställningar vilket motiverar både antalet patienter som ska inkluderas och den planerade behandlingsperiodens längd. Det är därför rimligt att göra en sammanvägd bedömning av samtliga frågeställningar för att värdera studiens vetenskapliga värde.

Med tanke på att studien genomförs som ett led i utvecklingen av ett nytt läkemedel ter det sig rimligt att även ta i beaktande vilka krav nationella kontrollmyndigheter ställer inför registrering. I den motivering som finns beträffande studiens design i kapitel 12 i protokollet anges att placebokontroll är ett krav i USA medan en aktiv kontroll är ett krav inom EU. Likaså anger man kravet inom EU angående omfattningen av exponeringen för ett nytt läkemedel till sex månaders behandling till mellan 300 och 600 patienter. Det får därför anses stå klart att den avsedda behandlingsperiodens längd och det antal patienter man avser att inkludera inte är några direkta krav från myndigheter utan en utvidgning av dessa som forskarna bakom protokollet själva valt. När det gäller bedömning av riskerna för forskningspersonerna står det klart att behandlingen åtminstone för placebogrupper är sämre än vad som anges i etablerade riktlinjer, vilket förtjänstfullt framhålls i brevet från klaganden. Det är ganska klart att en patient som deltar i en klinisk läkemedelsprövning har

tätare kontakter med sjukvården än vanligt, vilket gör att en försämring kan upptäckas, och åtgärdas, tidigare än vad som skulle vara fallet om patienten inte deltog i studien. Dessutom ger protokollet behandlande läkare stor frihet till val av behandling i samband med akut försämring. Emellertid får det anses stå klart att risken för försämring, vilken kan vara allvarlig för patienten, är större för en patient som behandlas med placebo i studien än en patient som erhåller behandling i enlighet med accepterade riktlinjer.

Kliniska läkemedelsprövningar ska genomföras i enlighet med de krav som ställs i Helsingforsdeklarationen. Denna har en mycket restriktiv inställning till placebo, vilket i artikel 29 av versionen från år 2000 uttrycks som: "The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment, in studies where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic method exists". Artikeln försågs med ett förtydligande år 2002 med följande lydelse: "The WMA hereby reaffirms its position that extreme care must be taken in making use of a placebo-controlled trial and that in general this methodology should only be used in the absence of existing proven therapy. However, a placebo-controlled trial may be ethically acceptable, even if proven therapy is available, under the following circumstances:

- Where for compelling and scientifically sound methodological reasons its use is necessary to determine the efficacy or safety of a prophylactic, diagnostic or therapeutic method; or
- Where a prophylactic, diagnostic or therapeutic method is being investigated for a minor condition and the patients who receive placebo will not be subject to any additional risk of serious or irreversible harm.

All other provisions of the Declaration of Helsinki must be adhered to, especially the need for appropriate ethical and scientific review".

Frågan uppkommer då om något av de undantag där placeboanvändning är förenligt med Helsingforsdeklarationen föreligger i det nu aktuella fallet. I en studie som denna där man på ett objektivt sätt kan diagnosticera patienterna med hjälp av sjukhistoria och spirometri och även följa och utvärdera behandlingseffekten, särskilt för den primära frågeställningen, men även för de sekundära frågeställningarna på ett helt tillfredsställande sätt kan knappast det första undantagsfallet sägas föreligga. Denna uppfattning kommer även till uttryck i dokumentet "EMEA/CPMP position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised declaration of Helsinki" (EMEA/17424/01, London, 28 juni 2001). Se exempelvis inledningen av sjätte stycket i det dokumentet "Although the efficacy of some new medicinal products can be satisfactorily demonstrated without the use of a placebo, for others the judicious use of placebo remains essential to demonstrate their value. Where medicinal products do exist for a given indication, active controlled trials are encouraged provided that a methodologically acceptable demonstration of efficacy and safety can be obtained." Inte heller kan man anse att den aktuella sjukdomen, medelsvår till svår KOL, är en "minor condition", eller att patienterna som erhåller placebo "will not be subject to any additional risk of serious or irreversible harm".

Centrala etikprövningsnämnden beaktar vidare att Helsingforsdeklarationen tydligt anger att läkaren i första hand ska ta hänsyn till den nu aktuella patientens problem och sjukdom och att dessa inte får ställas i motsats till andra patienters, forskningens eller samhällets intressen (se artiklarna 3 och 5).

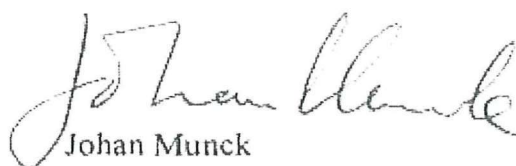
Vid en sammanvägd bedömning finner Centrala etikprövningsnämnden att de risker och nackdelar med placebobehandling under 52 veckor till en stor grupp patienter vars sjukdom är så allvarlig att den motsvarar inklusionskriterierna i förevarande studie inte uppvägs av studiens vetenskapliga värde och finner därför, i likhet med den regionala etikprövningsnämnden, att placebobehandlingen i studien inte är förenlig med reglerna i etikprövningslagen.

Centrala etikprövningsnämnden ändrar inte det överklagade beslutet.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Lennart Lindgren, Åsa Molde, Gisela Dahlquist, Gunn Johansson och Ulrik Ringborg efter föredragning av Peter Höglund. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna Anitha Bondestam, Pehr Olov Pehrson, Kickis Åhre Älgamo, Sighild Westman-Naeser och Eva Tiensuu Janson samt kanslichefen Eva Grönlund.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck

REGIONALA ETIKPRÖVNINGS-
NÄMNDEN I LUND, avd 2
Box 133
221 00 LUND
Irène Barsegård, adm sekreterare
046-222 43 12

102140
REGIONALA
ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN
Ink 2007-01-23
Dnr: Ö 2-2007
Hand: PC
PROTOKOLL 2006/12

Sammanträde 2006-12-18 13.00—16.00
Medicinska fakultetens sammanträdesrum
Stora Algatan 4, Lund

NÄRVARANDE

Ledamöter

Ordförande
Lars Noltorp

Ledamöter med vetenskaplig kompetens
Mona Landin-Olsson, vetenskaplig sekreterare
Gudrun Björkhem
Mikael Bodelsson
Anna-Karin Dykes
Sölve Elmståhl
Anders Grubb
Gudrun Lindmark
Göran Lingman (deltar ej i beslut § 2 punkten 14 samt § 3)
Henry Svensson
Gunilla Thernlund

Företrädare för allmänna intressen
Martin Cruce
Bodil Dahlberg
Jonas Lundgren
Eva Martinsson
Ewa Pihl Krabbe

Övriga närvarande

Anna Tansjö

Administrativ sekreterare
Irène Barsegård

----- utdrag -----

§ 2 Ansökningar om godkännande av forskningsprojekt.

Punkten 13

Dnr 565/2006
Föredragande
Mikael Bodelsson

Forskningshuvudman
Region Skåne

Forskare som genomför projektet (kontaktperson)

Projekttitel

En randomiserad dubbelblind, parallellgrupps, placebokontrollerad multicenterstudie. Avsikten är att utvärdera effekten, säkerheten och tolerabiliteten av två olika doser indacaterol (300 och 600 mikrogram) jämfört med formoterol hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Projektnummer/identitet: CQAB149B2334. Version nummer: Finalt protokoll dat 21 jun 2006.

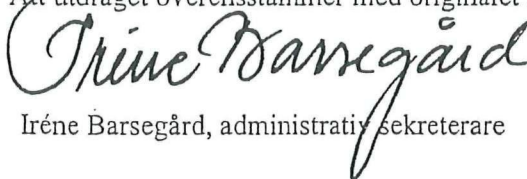
Beslut

Ansökan godkänns med följande villkor

- I informationen till försökspersonerna ska de blod- och urinprov som kommer att analyseras specificeras närmare.
- Behandlingsarmen med placebo ska utgå. Detta motiveras av att behandling med beta₂-receptoragonister endast vid behov till denna svårt sjuka patientgrupp innebär en sämre behandling jämfört med gängse terapi och därför inte är förenlig med Helsingforsdeklarationen.

Beträffande hur man överklagar, se bilaga 1.

Att utdraget överensstämmer med originalet intygar:


Iréne Barsegård, administrativ sekreterare