



**BESLUT**  
2008-05-15

Dnr Ö 8-2008

**KLAGANDE**

Landstinget i Uppsala län  
Box 602  
751 25 Uppsala

**ÖVERKLAGAT BESLUT**

Regionala etikprövningsnämndens i Uppsala beslut den 6 februari 2008  
Dnr 2007/342

**SAKEN**

Prövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen)

Projekt: Placebokontrollerad, randomiserad, dubbel-blind, multinationell studie av effekt och tolerabilitet av BAY58-2667 hos patienter med akut dekompenenserad kronisk hjärtsvikt

Projektnummer/identitet: BAY58-2667/12480. Version nummer: 2.1, 21 aug 2007  
EudraCT nr: 2007-003059-36

---

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga

Ansökningen gäller en randomiserad, dubbelmaskerad parallellgruppstudie av effekt och säkerhet av ett nytt vasodilaterande läkemedel som ska ges som en intravenös infusion under 8 – 48 timmar till patienter med akut dekompenenserad kronisk hjärtsvikt, vilka har en klinisk indikation för invasiv hemodynamisk monitorering med pulmonalartärkateter. Studieläkemedlet får anses bygga på en ny princip. Studien är en multicenterprövning som planeras genomföras i ett flertal länder och till vilken 210 patienter kommer att rekryteras; 140 av dessa får studieläkemedlet och 70 får placebo. Enligt sökanden kommer samtliga patienter att få en individuellt anpassad optimal läkemedelsbehandling oavsett studiedeltagande; infusion av placebo eller studieläkemedel kommer att ges som tillägg till befintlig terapi. Om patienter försämras under behandling med studieläkemedel avbryts tillförsel av detta och patienten kan få annan terapi. Den primära frågeställningen i studien är om den aktiva behandlingen sänker lungartärinkilningstrycket (PCWP) mer effektivt än placebo vid en mätning som utförs 8 timmar efter infusionsstart. Sekundära frågeställningar är bl.a. om den aktiva behandlingen leder till minskad sjuklighet eller färre dödsfall under 30 dagar efter behandling.

Den regionala etikprövningsnämnden har avslagit ansökningen, bl.a. med motiveringen att patienterna på grund av restriktioner i protokollet kommer att undanhållas etablerad terapi (nitroglycerin i.v.) eller att sådan endast kan ges under studien i klart minskad dos (dobutamin maximalt 4 µg/kg/min) jämfört med gällande riktlinjer utgivna av den Europeiska kardiologföreningen. Nämnden har vidare bedömt att den information som eftersöks i studien kan erhållas genom annat studieupplägg, som inte medför denna ökade risk för forskningspersonen, samt påpekat att sökanden, i det av den regionala nämnden inhämtade yttrandet, gjort en förändring av protokollets regler när man anger att det endast är patienter

som inte svarar på eller förbättras av nitroglycerin intravenöst som kan inkluderas i studien.

Sökanden har i sitt yttrande till regionala nämnden hänvisat till ett exklusionskriterium som anges i protokollet och där det framgår att om patienten behöver nitrat, exempelvis nitroprussid eller nitroglycerin, neseritid, levomesindan eller något positivt inotropiskt läkemedel under de tre senaste timmarna före studiestart (med undantag av dobutamin som tillåts i dosering upp till 4 µg/kg/min) så ska patienten exkluderas.

### **Centrala etikprövningsnämndens bedömning**

Inledningsvis kan konstateras att eftersom skrivningarna i protokollet uppenbarligen tolkas olika av sökanden och den regionala etikprövningsnämnden är formuleringarna inte optimala. Det får förutsättas att sponsor förvissas sig om att man uppfattar protokollets regler rätt i de länder där studien kommer att genomföras.

De riktlinjer för diagnos och behandling av akut hjärtsvikt som åberopas av såväl den regionala etikprövningsnämnden som sökanden, publicerades 2005 (European Heart Journal 2005;26:384-416). Gruppen som skrivit dessa riktlinjer inleder publikationen med en presentation av hur man klassificerat rekommendationerna dels efter samstämmighet i expertuppfattning (klass I – III, där I innebär den högsta graden av samstämmighet bland experter), dels efter vetenskaplig evidensnivå (A – C, där A innebär den högsta nivån). Av relevans här är att notera, att användning av vasodilaterande läkemedel vanligen är att betrakta som förstahandsmedel och att exempelvis nitroglycerininfusion ges den sammanfattande bedömningen klass I-rekommendation, evidensnivå B. När det gäller användning av positivt inotropa läkemedel, exempelvis dobutamin, ges den sammanfattande bedömningen klass IIa-rekommendation, evidensnivå C. Effekten av dobutamin varierar kraftigt mellan patienter och man påpekar att det inte finns några publicerade kontrollerade prövningar av dobutamin givet till patienter med akut hjärtsvikt men att det finns en del studier där man sett ogynnsamma effekter efter tillförsel av dobutamin. Under senare år har ytterligare studier inom området presenterats där effekten och säkerheten av dobutamin varit sämre än av placebotillförsel. En aktuell översikt av studier och sammanfattning av terapiområdet publicerades förra året (Parissis JT, Farmakis D, Nieminen M. Classical inotropes and new cardiac enhancers. Heart Fail. Rev. 2007;12:149-156.). I denna påpekar man dels heterogeniteten i sjukdomstillståndet, dels att inotropa läkemedel – trots att de förbättrar det kliniska tillståndet i det akuta skedet – har associerats med ökad dödlighet på längre sikt. Man drar slutsatsen att det behövs ytterligare studier inom området innan man kan ge mera välgrundade terapirekommendationer.

Kliniska läkemedelsprövningar ska genomföras med beaktande av Helsingforsdeklarationens regler. Dessa är mycket restriktiva när det gäller placeboanvändning och sådan kan – i princip – bara komma ifråga när det inte finns någon etablerad terapi. Samtidigt slår Helsingforsdeklarationen fast att även etablerad terapi ibland måste få ifrågasättas genom vetenskapliga studier. I det här fallet kan man konstatera att den vetenskapliga evidensen för vissa behandlingsrekommendationer inte är särskilt stark, vilket också framhålls i dessa.

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. Av handlingarna beträffande det aktuella projektet framgår – låt vara något otydligt uttryckt – att patienter som får tillfredsställande effekt av etablerad terapi inte kommer att undanhållas denna. Vid start av infusion av studieläkemedlet har patienten därmed en individuellt anpassad optimerad behandling och aktivt studieläkemedel eller placebo ges som tillägg till denna. Vidare står det klart att om patienten försämras under studieperioden kommer man att avbryta tillförsel av studieläkemedlet och ge patienten den behandling som då bedöms lämplig, se punkt 4.3 i protokollet. Om patienten försämras och behandlande läkare gör bedömning att patienten har behov av exempelvis nitroglycerin intravenöst, kommer alltså sådan behandling att ges. Riskerna för patienterna kan därför inte anses oproportionerliga i förhållande till den kunskapsvinst man kan erhålla om studien genomförs.

Vid en sammanvägd bedömning finner Centrala etikprövningsnämnden således att de risker som forskningsprojektet kan medföra för forskningspersonernas hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde och att ansökningen därför bör godkännas.

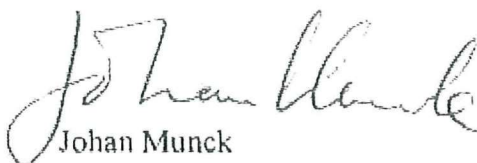
---

Med ändring av Regionala etikprövningsnämndens i Uppsala beslut godkänner Centrala etikprövningsnämnden den forskning som avses med ansökningen.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Lennart Lindgren, Kickis Åhré Älgamo, Gisela Dahlquist, Gunn Johansson, Bo Petersson och Ulrik Ringborg efter föredragning av Peter Höglund. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna Anitha Bondestam och Margareta Bäck-Wiklund samt kanslichefen Eva Grönlund.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck



Bilaga

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| CENTRALA<br>ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN |            |
| Ink                              | 2008-02-17 |
| Dnr:                             | Ö 8-2008   |
| Handl:                           | TV         |

**BESLUT**  
2008-02-06

Dnr 2007/342  
EudraCTnr 2007-003059-36

**SÖKANDE FORSKNINGSHUVUDMAN**

Landstinget i Uppsala län  
Box 602  
751 25 Uppsala

Övriga ingående forskningshuvudmän  
Södersjukhuset AB

**Forskare som genomför projektet:**

Kardiologkliniken, Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

---

**UPPGIFTER OM FORSKNINGSPROJEKTET ENLIGT ANSÖKAN  
INKOMMEN TILL NÄMNDEN 2007-12-07 OCH KOMPLETTERING  
INKOMMEN 2008-01-25**

**Projektnummer/identitet**  
BAY58-2667/12480, 21 augusti 2007

**Projektbeskrivning:**

Placebokontrollerad, randomiserad, dubbel-blind, multinationell studie av effekt och tolerabilitet av BAY58-2667 hos patienter med akut dekompenenserad kronisk hjärtsvikt.

---

Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala meddelar följande

**BESLUT**

Nämnden avslår ansökan.

## SKÄL FÖR BESLUTET

I studien ska svårt hjärtsjuka patienter inkluderas som befinner sig i funktionsgrupp III- IV och som har en **klinisk** indikation för invasiv hemodynamisk monitorering med s.k. PA-kateter. Under studien som beräknas pågå under 6 + 48 timmar är de läkemedel som rekommenderas som behandling av svårt hjärtsjuka patienter inte tillåtna (nitroglycerin i.v.) eller kan endast ges i klart minskad dos (dobutamine i.v.) eller så kommer patienten att randomiseras till överksam substans (placebo). Sökanden anger i det inkomna yttrandet att det är patienter som inte svarar på eller förbättras på nitroglycerin i.v. som kan inkluderas i studien. Detta är en ändring av inklusionskriterier som inte kan återfinnas i det av sponsorn utarbetade studieprotokollet.

Europeiska Kardiologiska föreningen har 2005 utarbetat riktlinjer (guidelines) för diagnos och behandling av akut hjärtsvikt. I denna anges att hemodynamisk övervakning med PA-kateter **på klinisk indikation** endast är förbehållet svårt hjärtsjuka patienter som är hemodynamiskt instabila och som inte svarar på ett förutsägbart sätt på traditionell behandling. Vidare anges att den medicinska behandlingen ska bestå av i.v. tillförsel av vasodilaterare (nitrater) om patienten har normalt blodtryck samt tillförsel av dobutamine **överstigande** 5 mikrogram per kg och minut om blodtrycket är lågt. Detta för att möjliggöra kombinationsbehandling med diuretika eller vasodilaterare. Samtliga dessa mediciner är inte tillåtna enligt studieprotokoll och patienten kan även randomiseras till överksam (placebo) substans.

Nämnden finner det därför vara medicinskt oetiskt att i denna svårt hjärtsjuka patientgrupp, som bedöms ha en **klinisk indikation** för invasiv hemodynamisk övervakning, randomisera patienten till överksam substans och därmed utsätta patienten för en onödig risk. Nämnden bedömer vidare att den information som eftersöks i studien, kan erhållas genom annat studieupplägg, som inte medför denna ökade risk för försökspersonen.

Vidare finner nämnden att man i patientinformationen helt utelämnat de risker och obehag som en randomisering till överksam substans kan medföra för denna svårt sjuka patientgrupp.

---

## BESLUTET FÅR ÖVERKLAGAS

Se bifogad anvisning.

På nämndens vägnar

Leif Gäverth  
Ordförande

Beslutande

Ordförande: Leif Gäverth, lagman

Ledamöter med vetenskaplig kompetens: Per Blomström, kardiologi, föredragande, Bengt Simonsson, hematologi, Göran Nilsson, internmedicin, Christer Sundström, patologi, Inger Sundström Poromaa, obstetrik o gynekologi och Lena Kilander, geriatrik.

Ledamöter som företräder allmänna intressen: Annika Forsell, Carin Melin, Ingrid Fredriksson och Stig Helling.

Exp. till:  
Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala.

, Kardiologkliniken,