



BESLUT
2006-07-19

Dnr Ö 17-2007

KLAGANDE

Region Skåne
J A Hedlunds väg
291 89 Kristianstad

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Lund, avd 1, beslut den 12 april 2007
Dnr 144/2007

SAKEN

Prövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) avseende behandling av patienter med avancerat kutant T-cellslymfom
Projektnr/identitet: MK-0683
Versionnr: 042-00

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga 1

Ansökan gäller ett s.k. "Compassionate use program" för ett medel som ännu inte inom EU är registrerat som läkemedel men som man i enlighet med EU:s regelverk (EC 726/2004 art. 83) kan få använda till särskilda grupper av patienter med svåra kroniska sjukdomar redan innan produkten godkänts som läkemedel. I föreliggande fall vill man ha tillstånd att använda ett cancerläkemedel för behandling av patienter med avancerat T-cells lymfom i huden. För denna tumörform finns effektiva läkemedel, men risken för återfall är stor och sjukdomen blir med tiden svårare att behandla. Antalet patienter som insjuknar årligen uppges vara 1 200-3 000 i USA och 1 800-4 600 i Europa, och antalet befintliga patienter anges till 12 000-200 000 i USA.

Man vill nu låta cirka 30 svenska patienter vilka har ett sådant lymfom som tillväxer, består eller återkommer under, eller efter, två systematiska behandlingar få pröva detta läkemedel. Man kommer att genomföra regelbundna kontroller med klinisk undersökning, samt blodprovstagning, för att kliniskt bedöma effekter och eventuella biverkningar. Dessa undersökningar och kontroller anges inte avvika från standardomhändertagande. I vissa fall kommer också datatomografiundersökning samt biopsi av tumörcell att genomföras om behov av klassificering av tumörstadium föreligger; också dessa undersökningar anges vara del av klinisk rutin. Studien är öppen och okontrollerad, men man följer ett standardiserat uppföljningsprotokoll. Preparatet har prövats på olika tumörformer hos sammanlagt drygt 300 människor i fas 1 och fas 2 prövningar. De biverkningar som rapporterats hos människor är framför allt avmagring, illamående, mag- och tarmbesvär, utmattning, trötthet, men också onormala värden för lever- och njurfunktion samt förändring i blodbilden med risk för blödningsbenägenhet. Biverkningarna anses acceptabla för cancermedel. Förutom på de cirka 30 patienterna i Sverige ska studien genomföras på ytterligare cirka 70 patienter från andra centra i Europa. Patienterna kommer att få medlet kostnadsfritt till dess att det eventuellt

registreras i Sverige. Behandlingen pågår till dess att patienterna själva vill avstå eller behandlande läkare anser att effekt eller biverkningar inte är acceptabla. Kodade patientdata kommer att skickas till läkemedelsföretaget med rapporter om effekter/bieffekter.

Den regionala etikprövningsnämnden har avslagit ansökningen, bland annat på grund av avsaknad av vetenskaplig frågeställning och studieuppläggning. Nämnden har även uttalat att anmälan om biobank och anmälan till Läkemedelsverket inte gjorts samt att det finns vissa diskrepanser mellan ansökan, informationen till forskningspersonerna och det utländska protokollet.

Klaganden har i sitt överklagande gjort ett antal förtydliganden i ansökan. Bland annat anges nu en studiehypotes samt påpekas att Sverige inte kommer att bidra till s.k. "correlative studies" som finns i det internationella protokollet och som innebär att prover skickas för genanalyser med specifika frågeställningar. Man har ändå anmält de kliniska rutinprover, som kommer att tas i samband med programmet, till en biobank. Klaganden har bifogat tillstånd till studien från Läkemedelsverket.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Ett s.k. "compassionate use program" är ett relativt nytt sätt att tillgängliggöra läkemedel för vissa grupper av patienter med kroniska eller svåra dödliga sjukdomar. Det gäller då läkemedel som ännu inte godkänts för marknadsföring men som i ett begränsat antal kliniska studier på människa visat sig lovande. Det finns ett utkast från den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) till allmänna riktlinjer för sådan användning (EMA/27170/2006/Draft), där det bland annat tydliggörs skillnaden mellan en klinisk läkemedelsprövning och "compassionate use programs". EMA påpekar att patienter som kan bli aktuella för sådan användning alltid ska övervägas för inklusion i en sedvanlig klinisk läkemedelsprövning innan de erbjuds att delta i sådant program, detta eftersom programmen i sig antas kunna bidra med mycket liten kunskap vad gäller effektivitet och säkerhetsdata för produkten.

Centrala etikprövningsnämnden upptar först till bedömning frågan om ansökningen avser forskning, vilket är en förutsättning för att etikprövningslagen ska vara tillämplig.

Substansen får inte utan Läkemedelsverkets tillstånd användas innan den har godkänts. Läkemedelsverkets godkännande har i detta fall inte meddelats i form av licens. I stället har verket grundat sitt tillstånd på den författning som gäller klinisk prövning av läkemedel för humant bruk (LVFS 2003:6). Begreppet klinisk prövning ges i den författningen en mycket bred definition utan direkt koppling till forskningsbegreppet. Denna definition bygger emellertid liksom författningen i övrigt på Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel. Enligt 2 kap. 3 § i LVFS 2003:6 får en klinisk prövning till vilken Läkemedelsverket lämnat tillstånd inte genomföras, om den inte har blivit godkänd vid etikprövning. Detta överensstämmer med vad som förutsätts i direktivet (se bland annat skäl 11 samt artiklarna 6 och 9).

Trots att det skulle kunna diskuteras om det nu aktuella projektet utgör forskning i vedertagen mening anser Centrala etikprövningsnämnden – med beaktande av den allmänna skyldigheten att ge lagstiftningen en direktivkonform tolkning – att projektet ska anses omfattas av etikprövningslagen.

Huvudsyftet och själva idén med en insats av typen compassionate use är att göra medlet tillgängligt för berörda patienter. Även om insatsen kan få betydelse för den kliniska utvärderingen, är detta som den regionala nämnden påpekat inte något forskningssyfte.

Vad som nu har sagts utesluter inte att ett compassionate use program kan innehålla en vetenskaplig frågeställning och bedrivas med vetenskaplig metod. Centrala etikprövningsnämnden har nyligen behandlat ett ärende (Ö 11-2007), där det primära syftet var att tillgängliggöra ett läkemedel för cancerpatienter men en sekundär frågeställning fanns enligt vilken man avsåg att genomföra en serie undersökningar utöver klinisk rutin som innebar ytterligare kunskapsstillskott i form av biverknings- och säkerhetsdata. I den delen godkändes ansökningsen av den regionala etikprövningsnämnden, som emellertid uppställde ett villkor, vilket efter överklagande upphävdes av Centrala etikprövningsnämnden. Det bör anmärkas att Centrala etikprövningsnämnden i det ärendet av processuella skäl inte kunde ingå i prövning av själva godkännandet.

I det nu aktuella fallet ska man inom ramen för det internationella protokollet genomföra sidostudier som innefattar vetenskapliga frågeställningar angående molekyllära mekanismer vid sjukdomen och patientens molekyllära svar på den nya substansen, men dessa kommer som förut berörts inte att ingå i det svenska programmet.

Den vetenskapliga hypotes som i detta fall anges i överklagandet – och som kan utläsas även ur den ursprungliga framställningen – är att substansen tolereras väl av patienter med kutant T-cells lymfom, dvs. T-cells lymfom med dominerande symtom från huden, och är effektiv för en betydande del av denna patientgrupp. Samtidigt står det klart att man inte kommer att genomföra några studier som avviker från klinisk rutin. För en vetenskaplig prövning av den angivna studiehypotesen är denna öppna, icke randomiserade och okontrollerade studie svag, och med den begränsade studiestorleken kan kunskapsvinsten vad avser medlets effektivitet och biverkningar antas vara mycket liten. Medlet har ett antal rapporterade icke obetydliga biverkningar. Dessa biverkningar skulle visserligen vara acceptabla för ett cancerläkemedel, men i detta fall gäller det ett läkemedel som inte blivit och inte heller genom den nu aktuella studien blir föremål för en sådan vetenskaplig prövning som krävs för godkännande av läkemedlet. Vid en avvägning mellan kunskapsvinst och risker anser Centrala etikprövningsnämnden att studien inte kan godkännas enligt etikprövningslagen. Inte heller finner nämnden att det är möjligt att, utan att projektet förändras i grunden, föreskriva något sådant villkor som medför att den skulle bli godtagbar.

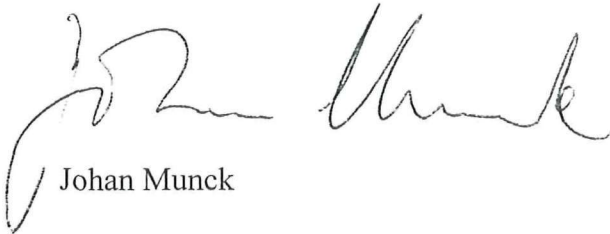
Centrala etikprövningsnämnden ändrar inte den regionala nämndens beslut.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Lennart Lindgren, Åsa Molde (skiljaktig mening), Gisela Dahlquist, Gunn Johansson, Margareta Bäck-Wiklund (skiljaktig mening) och Ulrik Ringborg (skiljaktig mening) efter föredragning av Gisela Dahlquist. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna Anitha Bondestam (särskilt yttrande), Kickis Åhré Älgamo, Peter Höglund (särskilt yttrande) och Sighild Westman-Naeser (särskilt yttrande) samt juristen Pia Carlsson.

Skiljaktig mening och särskilt yttrande, se Bilaga 2.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Johan Munck', with a large, stylized initial 'J'.

Johan Munck

REGIONALA ETIKPRÖV-
NINGSNÄMNDEN I LUND,
Avd 1
Box 133
221 00 LUND

PROTOKOLL 2007/4
Sammanträde 2007-04-12 kl. 13.00-16.55
Medicinska fakultetens sammanträdesrum
Stora Algatan 4, Lund
Jacob Branting, adm sekreterare 046-222 41 80

Bilaga 1
1 (2)

CENTRALA ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN	
Ink	2007-05-08
Dnr:	017-2007
Handl:	PC

NÄRVARANDE

Ledamöter

Ordförande

Gunilla Hedesten Nordin

Ledamöter med vetenskaplig kompetens

Jan Rosenquist, vetenskaplig sekreterare

Annika Larsson-Mauleon

Marita Hilliges

Birgitta Hovellius

Ibe Lager, deltog ej i 151/07.

Vineta Fellman, deltog ej i 50/07, 101/07, 107/07, 118/07, 155/07, 156/07,
159/07, 160/07, 161/07, 162/07, 165/07, 169/07, 170/07 och 171/07

Per Wollmer

Ingall Rahm Hallberg, deltog ej i 128/07, 137/07, 140/07, 143/07, 144/07
och 150/07 (sistnämnda ärende pga jäv)

Lil Träskman-Bendz

Margareta Östman, deltog ej i 164/07

Företrädare för allmänna intressen

Karolina Algotsson

Catarina von Blixen-Finecke

Jan Ruthblad

Inger Sandell

Gunnel Wallin

Övriga närvarande

Administrativ sekreterare

Jacob Branting

-----utdrag-----

Punkten 2.5

Dnr 144/2007

Föredragande

Ibe Lager

Forskningshuvudman

Region Skåne

Forskare som genomför projektet (kontaktperson)

Projekttitel

Compassionate use-program med Vorinostat (MK-0683) för be-
handling av patienter med avancerat kutant T-cellslymfom. Version
nummer 042-00.

Beslut

Ansökan avslås

I ansökan anges att den primära vetenskapliga hypotesen är att "Vorinostat skall finnas tillgängligt för patienter med kutant T-cellslymfom.", vilket enligt nämndens uppfattning inte är en vetenskaplig hypotes och att "Det övergripande målet med denna compassionate use-studie är att göra vorinostat tillgängligt för patientgruppen." Det är oklart för nämnden vad "compassionate use" innebär, men ansökan ger inte något stöd för att studien skulle ha något vetenskapligt värde. Den saknar vetenskaplig design och förefaller snarast att syfta till att föra ut ett läkemedel.

Även i andra avseenden är ansökan otillfredsställande. Så finns exempelvis diskrepanser mellan själva ansökan, informationen till forskningspersonerna och det engelska protokollet (bl.a. vad avser hudbiopsi och datortomografi), någon anmälan till Läkemedelsverket har inte gjorts, powerberäkning saknas, anmälan om biobank har inte gjorts, etc.

Beträffande hur man överklagar beslutet, se bilaga 1

Att transumten överensstämmer med originalet intygar:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Branting', written over a horizontal line.

Jacob Branting, administrativ sekreterare

Exp till:



Skiljaktig mening av Margareta Bäck-Wiklund, Åsa Molde och Ulrik Ringborg samt särskilt yttrande av Anitha Bondestam, Sighild Westman-Naeser och Peter Höglund

I motsats till majoriteten finner vi att ansökningsen inte gäller ett program för s.k. compassionate use, utan en klinisk prövning av ett läkemedel för behandling av patienter med avancerade former av kutant T-cellslymfom. Det finns ingen anledning för ett företag som vill genomföra ett program av något slag att skicka in en ansökan om ett sådant till en etikprövningsnämnd för bedömning och än mindre anledning för nämnden att pröva en sådan ansökan. Däremot kan man tänka sig att företaget inom ramen för ett program väljer att ansöka om att få genomföra en eller flera kliniska prövningar, vilket är fallet här, och ansökningsen ska därför behandlas i enlighet med regelverket för en sådan. Sponsorn har skickat in en ansökan om klinisk läkemedelsprövning till Läkemedelsverket, den har därefter godkänts som en sådan av Läkemedelsverket. Ansökningsen har betraktats som en klinisk läkemedelsprövning av klaganden, vilket framgår dels av ansökningsblanketten, dels av studieprotokollet. För att kunna inkluderas i studien ställs bland annat kravet att man tidigare utan framgång behandlat patienterna med minst två olika läkemedel givna som systembehandling.

Läkemedlet godkändes 2006 av den amerikanska läkemedelskontrollmyndigheten, FDA, på indikationen behandling av hudmanifestationer hos patienter med kutant T-cellslymfom vilka har progressiv, persistent eller recidiverande sjukdom under eller efter behandling med två olika systemterapier. Läkemedlet är inte godkänt för användning efter försäljning inom EU, men sedan den 21 juni 2004 har preparatet klassificerats som sär-läkemedel på indikationen behandling av kutant T-cellslymfom (EMEA/COMP/372/2004) i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning 141/2000/EG av den 16 december 1999 om sär-läkemedel. För att uppnå en sådan klassificering krävs bland annat att sjukdomen är allvarlig, att det saknas goda behandlingsalternativ samt att sjukdomen är ovanlig: den gräns som används i sammanhanget är att sjukdomen förekommer hos högst fem av 10 000 personer. Av den utredning som föregick substansens klassificering som sär-läkemedel kan man räkna ut att sjukdomen kutant T-cellslymfom, sålunda *oavsett svårhetsgrad*, förekommer hos ungefär fem av 60 000 personer i Europa. Enligt uppgifter i ansökningsen insjuknar ungefär 30 personer om året i Sverige med T-cellslymfom i huden, uppgiften stämmer i allt väsentligt med vad man kan få fram ur Socialstyrelsens cancerregister. Studien kommer att genomföras i Uppsalaregionen och Södra sjukvårdsregionen, vilket i sin tur medför att man på sin höjd kan beräkna incidensen till tio patienter per år inom det potentiella geografiska upptagningsområdet för prövningen. Eftersom den nu aktuella studien enbart kan komma ifråga för patienter med avancerad sjukdom där man utan framgång provat minst två andra läkemedel kommer antalet patienter, som kan komma ifråga för att inkluderas, vara betydligt mindre än så, vilket bör beaktas vid bedömning av vilken typ av klinisk prövning som det är realistiskt att kunna genomföra.

En klinisk läkemedelsprövning bör i normalfallet vara en dubbelmaskerad studie där patienterna randomiseras till kontrollbehandling eller testbehandling. Emellertid måste man kunna acceptera undantag från en sådan design när det finns goda skäl för detta. I det nu aktuella fallet är således patienttillgången mycket begränsad och för de patienter som kan komma ifråga för studien har man redan uttömt befintliga terapeutiska alternativ. Det går

således inte för dessa patienter att ange ett lämpligt aktivt jämförelseläkemedel. Det finns en riktlinje för kliniska prövningar där patientunderlaget är litet (Guideline on clinical trials in small populations, CHMP/EWP/83561/2005) som började gälla från 1 februari 2007. Den nu aktuella studien får anses uppfylla de krav som ställs där. Vidare finns sedan lång tid tillbaka allmänna riktlinjer för valet av kontrollgrupp i kliniska läkemedelsprövningar (Note for guidance on choice of control group in clinical trials, CPMP/ICH/364/96). Här diskuterar man studier av det slag som är aktuellt i det här fallet (s. 24f), där patientens tillstånd under en period av behandling enbart jämförs med utgångsläget, dvs. före behandling, och där det således inte finns någon annan samtidigt behandlad grupp av patienter som får kontrollbehandling. Även om man naturligtvis har en skeptisk grundinställning till en sådan typ av studier finner man dem adekvata eller åtminstone helt acceptabla i en del fall: ett typfall som ges är när effekten helt osannolikt skulle kunna uppstå spontant, såsom att en tumör minskar mätbart i storlek, dvs. precis ett sådant fall som i den nu aktuella studien. Vi anser därför att det finns välgrundade skäl för att kunna acceptera den valda studiedesignen i föreliggande studie. Ytterligare stöd för den uppfattningen kan man få genom att söka i offentliga databaser över pågående kliniska prövningar vid behandling av avancerade former av kutant T-cellslymfom eller bland publicerade vetenskapliga arbeten.

Enligt vår mening tillmäter majoriteten i sin bedömning alltför stor vikt vid att Sverige inte deltar i de tilläggsprojekt som nämns i protokollet (avsnitt 3.2.3.5) som correlative studies. Emellertid finns det för huvudstudien såväl en primär som sekundär vetenskaplig effektfrågeställning (avsnitt 3.5.1.1) liksom en säkerhets/tolerabilitetsfrågeställning (avsnitt 3.5.1.2) och dessa frågeställningar gäller för alla studiedeltagare oavsett om de deltar i eventuella tilläggsprojekt eller ej. Dessutom är det vanligen så att om man har en huvudstudie och tilläggsstudier så kan patienten själv välja om hon vill delta i huvudstudien enbart eller även i en eller flera tilläggsstudier. Det ter sig därför märkligt att, som majoriteten gör, bedöma huvudstudiens vetenskapliga värde utifrån det vetenskapliga värdet av tilläggsprojekt, som det dessutom inte går att i förväg veta hur många patienter som skulle acceptera att delta i även dessa om de skulle ha genomförts även i Sverige.

De vetenskapliga frågeställningar som anges i protokollet för den nu aktuella studien är angelägna och möjliga att tillfredsställande besvara med ifrågavarande studieupplägg och dimensionering. Därmed ska även den risk patienterna löper av att delta i studien värderas. Läkemedlet har tämligen frekvent förekommande biverkningar, dessa är emellertid reversibla och går att i stor utsträckning hantera genom dosreduktion, vilket är helt i enlighet med protokollet, som dessutom ger riktlinjer för hur dosen ska anpassas till förekomst av eventuella biverkningar. I denna bedömning bör man även väga in att läkemedlet godkänts av FDA för behandling av precis den typ av patienter som ska inkluderas i studien, samt att EMEA klassificerat preparatet som särlekemedel med en betydligt vidare indikation: behandling av kutant T-cellslymfom, som således inte behöver vara avancerad eller teraporefraktär. Det ter sig därför egendomligt att göra bedömningen att man inte skulle kunna ge patienter denna behandling inom ramen för en klinisk läkemedelsprövning, som kan, på ett acceptabelt sätt, besvara den vetenskapliga frågeställning studien syftar till att belysa.

I samband med överklagandet har klaganden skickat in det förslag till riktlinjer som håller på att utarbetas inom EMEA beträffande en möjlighet till att försälja ett läkemedel, som i tidiga stadier av utvecklingsprogrammet har visat lovande resultat, och därigenom öka tillgängligheten av detta av humanitära skäl, s.k. compassionate use (EMA/27170/2006/Draft). I motsats till majoriteten bör man enligt vår mening inte tillmäta detta dokument någon större relevans för den nu aktuella kliniska läkemedelsprövningen: dels

utgör dokumentet enbart förslag till riktlinjer, dels berör det bakomliggande regelverket enbart bestämmelser angående marknadsföringstillstånd för läkemedel. Se artiklarna 2, 3 och 6 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, liksom artiklarna 83 samt 3.1 och 3.2 av Europaparlamentets och rådets förordning 726/2004/EG. Av direktivets artikel 3 framgår explicit att regelverket inte gäller läkemedel avsedda för prövning i anslutning till forskning och utveckling. Vidare framgår av förordningens artikel 83.9 att artikel 83 inte skall påverka tillämpningen av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel. Därför finner vi, i motsats till majoriteten, att enbart det sedvanliga regelverket bör tillämpas även för denna kliniska läkemedelsprövning.

Vid en sammanvägd bedömning finner vi således att de risker som forskningen kan medföra för forskningspersonernas hälsa uppvägs av studiens vetenskapliga värde och att ansökningen därför ska godkännas.