



BESLUT
2013-06-26

Dnr Ö 24-2013

KLAGANDE

Sahlgrenska universitetssjukhuset
416 85 Göteborg

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Göteborg, beslut den 3 juni 2013, dnr 221-13.

SAKEN

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

Projekttitel: En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas II studie för att utvärdera säkerhet och effekt av GS-6624, en monoklonal antikropp med lysyloxidase liknande 2 (LOXL2) hos patienter med primär skleroserande kolangit (PSC).

Projektnummer/identitet: GS-US-321-0102
Version nummer: Amendment 4 15 February 2013
EudraCT nr: 2012-002473-61

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga

Forskningen avser en klinisk läkemedelsprövning med syfte att utvärdera säkerhet och effekt av behandling under 96 veckor, med en antikropp riktad mot ett enzym, som antas ha betydelse för fibrosutveckling i levern hos patienter med primär skleroserande kolangit (PSC). Studien avses genomföras i flera länder i Europa, Asien och USA och inkludera 225 forskningspersoner, varav cirka 6–10 vid ett centrum i Sverige. En tredjedel av patienterna randomiseras dubbelmaskerat till placebo, en tredjedel till vardera av två olika doser av testläkemedlet. Studieläkemedlen ges som subkutana injektioner en gång per vecka, och patienterna får träna injektionsteknik för att själva kunna ge läkemedlet.

Efter en upp till åtta veckor lång förbehandlingsperiod med olika undersökningar avgörs om patienten kan randomiseras till behandling med studieläkemedel. Forskningspersonerna gör totalt 29 besök under sammanlagt 108 veckor i studien. Initialt görs bl.a. leverbiopsi och magnetresonans-kolangiopankreatografi (MRCP), dessa undersökningar genomförs också efter 48 och 96 veckors behandling med studieläkemedel. Dessutom följs forskningspersonerna med täta kliniska kontroller samt blodprovstagning. Patienter som förutom PSC även har ulcerös kolit får också skatta symptom på tarmsjukdomen i en särskild dagbok.

När samtliga patienter har behandlats 48 veckor görs en interimsanalys med avseende på effekt av behandlingen. Till studien finns en säkerhetskommitté (DMC), som har sitt första möte när 15 patienter behandlats fyra veckor. Därefter sammanträder DMC åtminstone en gång per kvartal tills sista studiepatienten har behandlats samtliga 96 veckor. Medlemmarna i DMC kommer att få rapporter på samtliga allvarliga incidenter (SAE) direkt när de rapporterats till sponsor, samt månatliga listor på samtliga incidenter (AE). Det finns angivet förutbestämda stoppregler såväl för enskild patient som för hela studien.

Vid handläggningen av ärendet i den regionala etikprövningsnämnden har frågan uppkommit om den omständigheten att det i studien görs en leverbiopsi efter ett års behandling och en interimsanalys därefter görs för att utvärdera effekt, utgör ett hinder för att redan nu godkänna studien i dess helhet.

En majoritet av nämndens ledamöter anser att det inte föreligger hinder att godkänna forskningen, medan en minoritet av fyra ledamöter anser att den i sin nuvarande utformning inte kan godkännas och har hemställt att frågan underställs Centrala etikprövningsnämnden.

De skäl som majoriteten av ledamöterna, som vill godkänna forskningen, i den regionala etikprövningsnämnden anför är att nyttan för hela gruppen sjuka av att eventuellt kunna få tillgång till en verksam behandling överväger i så hög grad det förhållandet att de som planeras ingå i forskningsprojektet i Sverige inte under eller efter studien kan få tillgång till läkemedlet om det skulle visa sig verksamt.

Minoriteten anser att om det, vid interimsanalysen efter ett år, klart framgår att den aktuella produkten har en kliniskt betydelsefull effekt, så ska även de patienter som randomiseras till placebo erbjudas aktiv behandling. Om det vid interimsanalysen inte klart framgår att produkten är effektiv, men det ändå finns en trend som gör att effekt skulle kunna vara möjligt att påvisa efter två år så kan placebogruppen bibehållas ytterligare ett år. Skulle det vid studiens slut efter två år visa sig att produkten har en kliniskt meningsfull effekt så bör alla patienter (placebo + aktivt behandlade) erbjudas fortsatt behandling med produkten inom ramen för en öppen fortsättningsstudie eller via annat program till dess att produkten blir godkänd och blir tillgänglig i Sverige.

Forskningshuvudmannen, genom ansvarig prövare, samt sponsor, genom företrädare för aktuellt CRO, har getts möjlighet att inkomma med kompletterande information, men avböjt.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Primär skleroserande kolangit (PSC) är en ganska sällsynt kronisk kolestatisk leversjukdom vars prevalens i Sverige uppges vara 8/100000 (Bergquist A, Prytz H, Björnsson E. Läkartidningen 2010;107(21):1392-1395). Sjukdomen är ofta kroniskt progredierande och leder i sådana fall efter hand till cirrhosutveckling, leversvikt och behov av levertransplantation, eftersom det inte finns någon medicinsk behandling som bromsar grundsjukdomen (ibid.). Det finns därför inte några forskningsetiska skäl som talar mot användning av placebokontroll. Forskningspersonerna som rekryteras till studien har inte så svår sjukdom att de står på väntelista till levertransplantation. Skulle de försämrats, så att

levertransplantation borde bli aktuell, under studiens gång avslutas behandlingen med studieläkemedel och patienten kan sättas upp på väntelista för transplantation.

I en svensk studie genomförd av Svensk internmedicinsk leverklubb (SILK) var medelöverlevnaden efter diagnos 12 år, medan senare studier rapporterar betydligt längre förväntad överlevnad: medelöverlevnad upp till 18-20 år (ibid.). I svenska riktlinjer anges att levertransplantation vanligen blir aktuell först när patienten utan sådan behandling har en förväntad överlevnad som är mindre än eller lika med ett år.

Det finns en stark association mellan PSC och inflammatorisk tarmsjukdom: ungefär 70 % av patienterna har samtidigt ulcerös kolit. För sådana patienter gäller att om de har aktiv ulcerös kolit så kan de inte rekryteras till studien, speciellt gäller detta patienter som behandlas med kortikosteroider, immunmodulerande terapi eller TNFalfa-inhibitorer. Om de utvecklar aktiv sådan sjukdom, exempelvis manifesterat som blod i avföring eller frekventa avföringar, så ska de avbryta behandling i studien.

Enligt studieprotokollet (8.2.3) planeras en interimsanalys med avseende på effekt när samtliga patienter behandlats 48 veckor. Enligt planen är detta en s.k. futilitetsanalys, dvs. om p-värdet vid en jämförelse mellan en av de aktiva behandlingsgrupperna och placebo är minst 0.90 eller om en av de aktiva behandlingarna är sämre än placebo, så kan man avsluta den behandlingsarmen. Det får uppfattas som att minoriteten av ledamöterna, som inte vill godkänna studien, i den regionala etikprövningsnämnden önskar att om interimsanalysen visar s.k. superiority, dvs. att det klart framgår att den aktuella produkten har en kliniskt betydelsefull effekt som är signifikant bättre än placebo, så skall studien avbrytas och samtliga patienter erbjudas aktiv behandling.

Den kliniska prövningen är registrerad med numret NCT01672853 på webbplatsen www.ClinicalTrials.gov, enligt uppgifter där startade patientrekryteringen i februari 2013 och studien förväntas vara klar beträffande behandling av patienter oktober 2015, dvs. sista patient beräknas rekryteras omkring oktober 2013. Interimsanalysen, som planeras när samtliga behandlats 48 veckor, kan därför äga rum tidigast på senhösten 2014 och när resultaten från denna föreligger kommer det rimligen endast att återstå en kortare tid för behandling av flertalet patienter. Med tanke på att sjukdomen vanligen progredierar långsamt och att patienterna – på individuell nivå – följs med täta kontroller och att de tas ur studien vid oacceptabel progression av sjukdomen, så får riskerna för enskilda patienter betraktas som acceptabla. Samtidigt är det viktigt att den kunskap som studien genererar är säker och om exempelvis behandlingen i placebogruppen avbryts i förtid så kommer det att minska möjligheten att dra statistiskt säkerställda slutsatser i studien.

Vidare, enligt minoritetens uppfattning, om det vid interimsanalysen inte klart framgår att testläkemedlet har en effekt som är överlägsen placebo, men att det finns en trend som gör att effekt kan vara möjlig, så kan studien få fortsätta – enligt försöksplanen – ytterligare ett år. Det är inte alldeles klart vad minoriteten i den regionala etikprövningsnämnden avser med detta krav: men att ställa upp som villkor att studien inte skall få fortsätta om det inte finns åtminstone en trend som gör att effekt kan vara möjlig, eller annorlunda uttryckt att studien får fortsätta endast om det finns en trend som gör att effekt kan vara möjlig, får anses innebära ett krav på att en interimsanalys som inte har statistiska förutsättningar att vara konklusiv ska

utgöra det avgörande beslutsunderlaget på om studien ska fortsätta eller inte. Centrala etikprövningsnämnden delar inte en sådan uppfattning.

Om det vid studiens slut visar sig att testbehandlingen har varit effektiv, så ska alla studiedeltagare – oavsett om de fått placebo eller aktiv behandling – enligt minoritetens uppfattning, erbjudas fortsatt behandling med studieläkemedlet. Ett krav med snarlikt innehåll finns i senare versioner av Helsingforsdeklarationen och det får anses ankomma på sponsor och forskningshuvudman att – i tillämpliga fall – träffa avtal om den saken. Många gånger är det inte möjligt att redan när en studie planeras eller när behandlingen av enskilda patienter startas, veta om det är lämpligt, eller kan tillåtas exempelvis från säkerhetssynpunkt, att ge längre behandling än vad som planeras inom ramen för studien. Om kunskapsläget så småningom förändras kan situationen bli annorlunda, men det är inte meningsfullt att uppställa ett sådant villkor i förväg. Även om en etikprövningsnämnd skulle ställa ett sådant villkor för att studien skulle få starta, så finns ingen möjlighet att tvinga forskningshuvudmannen eller sponsor att fortsätta att genomföra ett forskningsprojekt mot dessas vilja, så ett sådant villkor ter sig helt uddlöst.

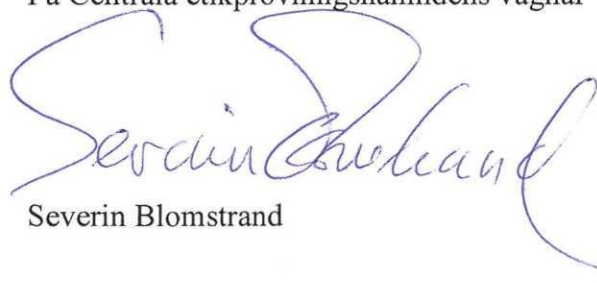
I enlighet med det ovan anförda saknas det förutsättningar för att ställa upp villkor av det slag som minoriteten i den regionala etikprövningsnämnden förespråkar. Enligt 9 § etikprövningslagen får forskning godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersonernas hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde. Forskningen söker besvara en angelägen frågeställning och jämfört med denna får de risker som är förenade med studiemedicineringen liksom de undersökningar som planeras genomföras, betraktas som acceptabla. Forskningen ska därför godkännas.

Centrala etikprövningsnämnden godkänner den forskning som avses med ansökningen.

Detta beslut har fattats av Severin Blomstrand, Elisabet Andersson, Kickis Åhré Älgamo, Peter Höglund, Tina Dalianis, Anders Brändström och Ann Wennerberg efter föredragning av Peter Höglund. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna Bengt Gustafsson, Lena Näslund, Elina Mäki-Torkko, Kjell Asplund, Maria Ågren och Stefan Lohmander samt chefsjuristen Linda Stridsberg.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Severin Blomstrand

Projektansvarig:

Dnr:
221-13

Exp. 2013-06-05

SU/Sahlgrenska
Magtarm-mottagningen
Blå stråket 5
413 45 Göteborg



Forskningshuvudman: Sahlgrenska universitetssjukhuset, 416 85 Göteborg

Närvarande beslutande:

Marika Estreen, *ordförande*

Lennart Andrén, *vetenskaplig sekreterare*

Ledamöter med vetenskaplig kompetens

Staffan Björck (*deltog ej i ärende 375-13 p g a jäv*)

Ing-Marie Bergbrant

Jane Carlsson

Margareta Kreuter

Ann Nachemson (*deltog endast i ärende 380-13, 392-13, 399-13 och 400-13*)

Lars Ramusson

Jan Sunnegårdh

Susanna Wallerstedt

Hans Ågren (*deltog ej i ärende 375-13, 380-13, 385-13, 391-13, 392-13, 399-13 och 400-13*)

Ledamöter som företräder allmänna intressen

Bengt Andersson

Ulla Buhr (*deltog ej i ärende 338-13 p g a jäv*)

Ulla-Britt Hagström

Lars-Erik Lindh

Lisbeth Sundén Andersson

Projekttitel: En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas II studie för att utvärdera säkerhet och effekt av GS-6624, en monoklonal antikropp mot lysyloxidase liknande 2 (LOXL2) hos patienter med primär skleroserande kolangit (PSC)

Projekt ID: GS-US-321-0102

Version: Amendment 4 15 February 2013

EudraCT nr: 2012-002473-61

Beslutsprotokoll från sammanträde med Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg, Medicinska avdelningen (M 1), den 3 juni 2013

Föredragande: Susanna Wallerstedt

Överlämnande till Centrala etikprövningsnämnden

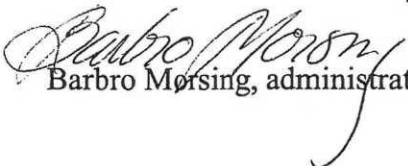
I det aktuella projektet skall ett nytt läkemedel provas vid en svår kronisk leversjukdom där det i dagsläget inte finns någon behandling utöver levertransplantation. Studien är placebokontrollerad och avses pågå i två år. Efter ett år görs en leverbiopsi och en

interimsanalys görs för att utvärdera effekt. Eftersom det inte finns någon godkänd läkemedelsbehandling för sjukdomen så är det adekvat att jämföra föreslagen behandling mot placebo.

En majoritet av nämndens ledamöter anser att studien bör godkännas. Nyttan för hela gruppen sjuka av att eventuellt kunna få tillgång till en verksam behandling överväger i så hög grad det förhållandet att de som planeras ingå i forskningsprojektet i Sverige inte under eller efter studien kan få tillgång till läkemedlet om det skulle visa sig verksamt. En minoritet bestående av fyra ledamöter anser dock att studien i sin nuvarande utformning inte kan godkännas och önskar därför att ärendet i enlighet med 29 § etikprövningslagen överlämnas till Centrala etikprövningsnämnden för prövning.

Minoriteten anser att om det, vid interimsanalysen efter 1 år, klart framgår att den aktuella produkten har en kliniskt betydelsefull effekt, så skall även de patienter som randomiseras till placebo erbjudas aktiv behandling. Om det vid interimsanalysen inte klart framgår att produkten är effektiv men att det ändå finns en trend som gör att effekt kan vara möjligt att påvisa efter två år så kan placebogrupper bibehållas i ytterligare 1 år. Skulle det vid studiens slut efter två år visa sig att produkten har en kliniskt meningsfull effekt så bör alla patienter (placebo+ aktivt behandlade) erbjudas fortsatt behandling med produkten inom ramen för en öppen fortsättningsstudie eller via annat program till dess att produkten blir godkänd och finns tillgänglig i Sverige. Minoriteten anser således inte att studien kan godkännas i sin nuvarande utformning.

Att denna avskrift i transumt överensstämmer med originalet intygar


Barbro Mörning, administrativ sekreterare