

BESLUT
2014-01-21

Dnr Ö 41-2013

KLAGANDE

Region Skåne
J A Hedlunds väg
291 89 Kristianstad

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Lund, beslut den 19 november 2013, dnr 2013/672.

SAKEN

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

Projekttitel: En randomiserad, dubbelblind, placebo- och aktiv-kontrollerad, parallellgrupps studie, med syfte att undersöka effekt och säkerhet av 12 veckors behandling, en gång per dag med två doser av inhalerat Olodaterol + Tiotropium i fast doskombination (administrerat med Respimat® inhalator) hos patienter med moderat till svår kronisk obstruktiv lungsjukdom KOL (OTEMTO TM 2).

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga

Forskningen avser en klinisk läkemedelsprövning med syfte att utvärdera säkerhet och effekt av behandling under 12 veckor med en fast kombination av en ny läkemedelssubstans, som är en långverkande beta-2-agonist (LABA), och ett redan på marknaden förekommande läkemedel, som är en långverkande muskarinreceptorantagonist (LAMA) till patienter med måttlig till svår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Prövningen är en randomiserad, dubbelmaskerad, parallellgruppsstudie med fyra behandlingsalternativ: 5 µg LABA + 5 µg LAMA, 5 µg LABA + 2,5 µg LAMA, 5 µg LAMA eller placebo. Behandlingarna tas som inhalation en gång per dag. I det kliniska utvecklingsprogrammet finns två identiska internationella multicenterstudier med vardera 800 patienter. I Sverige planeras totalt cirka 38 patienter, rekryterade från fyra centra, delta.

Den regionala etikprövningsnämnden ställde kompletterande frågor till sökanden angående studiedesignen, särskilt beträffande risker med placebobehandlingen. Sökanden, tillsammans med studiens sponsor, svarade med hänvisning till andra pågående fas III-studier där testläkemedlet jämförs med aktiv kontroll under 52 veckors behandling att dessa inte har kunnat ha en placeboarm för att utvärdera behandlingseffekten på grund av den långa behandlingstiden. "I och med att placeboarmen kräver restriktioner i bakgrundsbehandling har

detta inte kunnat berättigas i ettårs studier på KOL-patienter med medelsvår till mycket svår KOL. Denna studie är satt till 12 veckor för att kunna rättfärdiga användandet av en placeboarm, och även avgränsat till patienter med medelsvår till svår KOL (mycket svår KOL exkluderad). I och med att verklig behandlingseffekt (jämfört med placebo) inte har utvärderats i fas II eller i IIIa i utvecklingsprogrammet så ger data från tidigare studier inte tillräckligt med information för att jämföra behandlingseffekten av tiotropium + olodaterol mot andra kombinationsprodukter, som ofta har placebojämförelser under utvecklingen. För att överbrygga dessa saknade data och kunna informera förskrivande läkare om jämförelserna i effekt, genomför vi denna placebokontrollerade studie. Det skall poängteras att alla patienter, även de i placebogruppen, har fortsatt tillgång till inhalationssteroider och salbutamol/albuterol som räddningsmedicin. Patienterna kommer att bevakas noggrant under studiens gång med tanke på de specifika kriterier i protokollet som kräver avbrytande av studien, för att säkerställa att inga patienter fortsätter studiedeltagande i denna placebokontrollerade studie om klinisk försämring kan påvisas.”

Den regionala etikprövningsnämnden godkände forskningen med villkor att placebogruppen skulle utgå. Som skäl angavs följande: ”Nya läkemedel ska i första hand jämföras med gängse behandling och inte med placebo. I nuvarande studiedesign jämförs inte testsubstansen med placebo utan placebo jämförs med etablerad behandling Tiotropium (Spiriva) med och utan kombination av testsubstans. Den risk det innebär att låta patienter med svår KOL vara utan underhållsbehandling under 12 veckor står inte i proportion till kunskapsvinsten.” Beslutet var inte enhälligt. En minoritet ville godkänna forskningen i dess helhet.

Det får uppfattas som att klaganden begär att forskningen godkänns i dess helhet, det vill säga att även den planerade placebobehandlingen får genomföras. Skälen som klaganden åberopar är dels – i allt väsentligt – en upprepning av det som anfördes vid kompletteringen, dels att patienterna som inkluderas är kliniskt stabila, vidare att stadiumindelning av KOL ”baserat på FEV (gamla GOLD-kriterierna för lungfunktion)” svarar dåligt mot risken av att drabbas av en exacerbation och slutligen en hänvisning till uttalanden från läkemedelsmyndigheter i placebofrågan.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Inledningsvis måste konstateras att den regionala nämnden har godkänt den forskning som avses med ansökningen beträffande allt annat än användningen av placebo i studien. Centrala etikprövningsnämnden kan därför av processuella skäl enbart ta upp frågan om placebo.

Läkemedelsföretaget, som är sponsor till den aktuella studien, driver ett utvecklingsprogram i syfte att få marknadsföringstillstånd för en fast kombination av två läkemedelssubstanser. Båda läkemedlen blandas i samband med tillverkningen av inhalatorn och administreras därmed samtidigt från denna, vilket kan innebära principiellt viktiga skillnader gentemot situationen där två läkemedel ges var för sig men med kort tid mellan inhalation av respektive läkemedel. I ett fall som detta blir det naturligt att jämföra den fasta kombinationen med en eller flera referensbehandlingar. Som framgått av det som sponsor anført ovan, pågår andra studier med enbart aktiv kontroll, med längre tids behandling – 52 veckor – än i denna studie. Det har inte ansetts vara etiskt försvarbart att behandla patienter med måttligt till mycket svår KOL med placebo under så lång tid. För att ha placebokontrollerade studier i utvecklingsprogrammet har man därför valt att i den nu aktuella studien dels utesluta patienter

med mycket svår KOL, dels ha en betydligt kortare behandlingsperiod: 12 veckor. Studier med aktiv kontroll enbart – dvs. utan placebokontroll – är ofta s.k. non-inferioritystudier och sådana studier ställer stora krav bl.a. på diagnos, genomförande och behandlingsföljsamhet för att inte riskera att bli missvisande. Det är därför viktigt från vetenskaplig synpunkt att det också – om möjligt – finns placebokontrollerade studier. Samtidigt är placeboanvändning – vid tillfällen där det finns etablerad terapi att tillgå – problematisk från etiksynpunkt. Det finns anledning att ha en kritisk och restriktiv inställning till placeboanvändning och sådan måste vägas mot nödvändigheten av och riskerna som är förknippade med denna.

Som framgått av det som klaganden tillsammans med sponsor anfört har man sökt begränsa riskerna med placebobehandling i den aktuella kliniska prövningen: dels genom att patienterna får tillgång till inhalationsbehandling med steroider och s.k. rescue med kortverkande beta-2-agonist (salbutamol), dels genom att inkludera patienter som är kliniskt stabila utan anamnes på exacerbation de senaste tre månaderna före inklusion. Dessutom följs patienterna noggrant under behandlingstiden med korta intervall mellan klinikbesöken och telefonkontakt mellan dessa. Riskerna för patienterna som behandlas med placebo får därför anses acceptabla.

När det gäller den vetenskapliga nödvändigheten av att ha placebokontroll i studien, så måste man se till design och antal patienter i studien. Denna är dimensionerad för att det ska vara möjligt att genomföra statistiska test av behandlingseffekt, mätt som lungfunktion, för jämförelse mellan i första hand högdosen av den fasta kombinationen och placebo. För att kunna göra jämförelser beträffande Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), behöver man antagligen slå samman resultaten från denna studie och den identiska studie som också pågår. Studien är inte dimensionerad för att göra jämförelser mellan kombinationsbehandling och aktiv kontroll. Man kan därför inte förvänta sig någon större kunskapsvinst av studien om den begränsas på det sättet att placebokontrollen utgår.

Den aktiva kontrollen avses användas för att jämförelser ska kunna göras mellan den nu aktuella prövningen och de studier som pågår under längre tid och som har aktiv kontroll. Dessutom syftar den till att indirekta jämförelser ska kunna göras mellan den fasta läkemedelskombination som nu är under utveckling och redan befintliga läkemedel vilka kan ha utvecklats med placebokontroll.

Enligt 9 § får forskning godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersonernas hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde. Den aktuella forskningen söker besvara en angelägen forskningsfråga, samtidigt som riskerna för forskningspersonerna får betraktas som acceptabla, om projektet genomförs så som klaganden önskar. Forskningen ska därför godkännas.

Med ändring av den regionala etikprövningsnämndens i Lund beslut godkänner Centrala etikprövningsnämnden den forskning som avses med ansökan.

Detta beslut har fattats av Severin Blomstrand, Elisabet Andersson, Kickis Åhré Älgamo, Peter Höglund, Tina Dalianis, Maria Ågren och Ann Wennerberg efter föredragning av Peter Höglund. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna, Bengt Gustafsson, Lena Näslund, Elina Mäki-Torkko och Kjell Asplund samt kanslichefen Anna-Karin Ahlgren.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar

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

Severin Blomstrand

Avdelning 2

PROTOKOLL 2013/11

Sammanträde 2013-11-19 Kl 13.00—16.25

Sammanträdesrummet, Östra Vallgatan 14, Lund

Närvarande

Ledamöter

Ordförande

Anna Tansjö

Ledamöter med vetenskaplig kompetens

Mona Landin-Olsson, vetenskaplig sekreterare

Göran Lingman, vetenskaplig sekreterare

Håkan Axelsson (deltar ej i § 2 punkterna 2.8 och 2.9, §§ 3—5)

Anna-Karin Dykes

Sölve Elmståhl

Edward Högestätt

Cecilia Mattisson

Stig Rehncrona

Henry Svensson

Thomas Wiebe

Företrädare för allmänna intressen

Amela A Hodzic

Jonas Lundgren

Ewa Pihl-Krabbe (deltar ej i § 4 punkten 4.3 och § 5)

Övriga närvarande

Administrativ sekreterare

Irène Barsegård

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

§ 4

Ansökningar som varit upptagna på tidigare möten

4.1

Dnr 2013/672

Föredragande

Sölve Elmståhl

Forskningshuvudman

Region Skåne

Forskare som genomför projektet (kontaktperson)

Projekttitel

En randomiserad, dubbelblind, placebo- och aktiv-kontrollerad, parallellgrupps studie, med syfte att undersöka effekt och säkerhet av 12 veckors behandling, en gång per dag med två doser av inhalerat Olodaterol + Tiotropium i fast doskombination (administrerat med Respimat® inhalator) hos patienter med moderat till svår kronisk obstruktiv lungsjukdom KOL

Avdelning 2

PROTOKOLL 2013/11

Sammanträde 2013-11-19 Kl 13.00—16.25

Sammanträdesrummet, Östra Vallgatan 14, Lund

(OTEMTO TM 2). Projektnummer/identitet: 1237.26. Version nummer: 1.
EudraCT nr 2013-002264-24.

Beslut

Ansökan godkänns med villkor att placebogrupperna utgår.

Skäl

Nya läkemedel ska i första hand jämföras med gängse behandling och inte med placebo. I nuvarande studiedesign jämförs inte testsubstansen med placebo utan placebo jämförs med etablerad behandling Tiotropium (Spiriva) med eller utan kombination med testsubstans. Den risk det innebär att låta patienter med svår KOL vara utan underhållsbehandling under 12 veckor står inte i proportion till kunskapsvinsten.

Beslutet var inte enhälligt. En minoritet ville godkänna studien i dess helhet.

Beträffande hur man överklagar, se bilaga.

Att utdraget överensstämmer med originalet intygar:



Iréne Barsegård
administrativ sekreterare,
tfn 046-222 43 12

Exp till: