



BESLUT
2012-01-26

Dnr Ö 1-2012

KLAGANDE

Medinstructor Lippitz AB
Valhallavägen 91
114 86 Stockholm

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Stockholm, avd 3, beslut den 15 december 2011,
dnr 2011/1753-31/3

SAKEN

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

Projekt: Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med parallella grupper och fast dos av effekten av Lu AA21004 på kognitiv dysfunktion hos vuxna patienter med egentlig depression

Projektnummer/identitet: 14122A (EudraCT nr: 2011-001572-19)
Version nummer: 1.0, 01 juli 2011

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga

Ansökan avser en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie av ett nytt antidepressivt läkemedel som syftar till att konfirmera effekten av medlet avseende positiv effekt på kognitiv funktion på vuxna patienter med svår till medelsvår depression. En tredjedel av patienterna får placebo, en tredjedel får 10 mg/dag och en tredjedel får 20 mg/dag av den aktiva substansen. Sammanlagt 15 fas 1-3 studier, också med placebokontroller, är genomförda och har omfattat mer än 5 000 forskningspersoner. Biverkningarna har ansetts acceptabla och liknar dem vid andra antidepressiva medel, såsom illamående, muntorrhet, diarré, förstoppning, kräkningar, yrsel, sömnhet och övre luftvägsinfektioner. Flera studier pågår för närvarande för ytterligare kontroll av effekt och biverkningsmönster för den högre dosen. Den aktuella studien kommer att omfatta patienter som i en screeningundersökning uppfyller kriterierna för måttlig till svår depression och som har haft flera episoder av depression anamnestiskt samt vid aktuell tidpunkt haft symptom minst tre månader. Vidare ska patienterna ha visat tecken på dålig kognitiv funktion avseende koncentration, inläring och minne. Efter screening randomiseras patienterna till endera av de tre behandlingsarmarna enligt ovan och följs upp efter en vecka, fyra veckor och åtta veckor med klinisk undersökning och genom besvarande av en rad testformulär inkluderande sådana som mäter självmordsbenägenhet. I samband med studiebesöken görs också rutinmässiga laboratorieundersökningar av blod och urin samt EKG och en allmän bedömning av eventuell försämring av grundsjukdomen. Vidare kommer ett antal blodprover att tas och patienterna kommer att erbjudas att delta i farmakogenetiska studier varvid DNA sparas i en biobank.

Patienten får inte ta något annat antidepressivt medel under studieperioden som totalt omfattar 13 veckor, inklusive en fyra veckors successiv utsättnings- och uppföljningsperiod. Om studieläkaren finner att det är till patientens bästa att studien avbryts kan detta ske och annan behandling inledas. Patienten förses med ett s.k. studiekort som innehåller kontaktuppgifter till studiesjuksköterska dygnet runt för akutkontakt vid behov.

Den regionala nämnden har avslagit ansökningsen bl.a. med hänsyn till att patienterna i placebogruppen kommer att undandras sedvanlig behandling och anser att jämförelser hellre bör ske med ett etablerat antidepressivt preparat. Man hänvisar också till projektets utformning i övrigt och anser att riskerna inte uppvägs av projektets vetenskapliga värde.

Sökanden har i sitt överklagande bl. a. framhållit att Helsingforsdeklarationen numera ger en möjlighet till placebokontrollerade studier under vissa premisser. Vidare framhålls att hos deprimerade patienter även placebo har en god effekt och att det finns studier som talar för att det inte finns skillnad i suicidrisk bland patienter som deltagit i kliniska studier mellan placebobehandlade och de som behandlas med aktiv substans. Dessutom påpekas att patienterna kontinuerligt övervakas av prövaren och till studien knuten personal samt att man avser att exkludera patienter som sedan tidigare står på antidepressiv mediciner. Det har kommit till nämndens kännedom att, i det fall en patient redan får antidepressiv behandling men behandlingen har dålig effekt, patienten kan ingå i studien efter en utsättningsperiod på 2-5 veckor.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Det anses visserligen förhålla sig så att placeboeffekten för deprimerade patienter är ovanligt stor, upp emot 35-40 procent. Dock är det en vedertagen praxis att, till sådana patienter som det här är fråga om, ge behandling med befintlig antidepressiv medicin som anses öka effekten utöver placebo med, i genomsnitt, cirka 20 procent. Då dessa patienter ofta är suicidbenägna måste tillståndet anses som allvarligt, och en tilläggseffekt utöver placeboeffekten kan vara väsentlig. Även om det finns studier som inte har kunnat påvisa ökad suicidrisk hos placebobehandlade patienter jämfört med patienter som fått aktiv substans i samband med kliniska provningar, har sådana studier kritiserats eftersom antalet suicidbenägna har varit så litet att den statistiska styrkan är otillräcklig. Det går alltså ännu inte att säkert besvara frågan om ökad suicidrisk finns hos placebobehandlade deprimerade patienter i klinisk provning.

Frågan om placebokontroll till patienter där etablerad effektiv behandling redan finns har länge varit kontroversiell. Från vetenskaplig synpunkt anses behandlingsprovning med randomiserad dubbelblind- och placebokontroll vara den mest effektiva med avseende på såväl säkerhet i resultat som tidsåtgång och på det antal patienter som behövs för att statistiskt säkerställa en eventuell effekt. Av detta skäl gäller för läkemedelsmyndigheterna i såväl USA som i Europa starka rekommendationer om att sådana studier ska ha genomförts inför registrering av nya läkemedel. Samtidigt krävs av dessa myndigheter att alla provningar också godkänns ur etisk synpunkt av en oberoende etiknämnd. Från etisk synpunkt är placeboanvändning till patienter som är behandlingskrävande och där godkänd läkemedelsbehandling redan finns etiskt problematisk. Enligt Helsingforsdeklarationen är huvudprincipen att en ny behandling ska prövas gentemot den bästa tillgängliga behandlingen om sådan finns. I den senaste versionen av deklarationen sägs att undantag kan göras i de fall

Dnr Ö 1-2012

det finns goda vetenskapliga skäl och placebo är nödvändigt för att klargöra effektivitet och säkerhet för en ny produkt, givet att patienterna då inte utsätts för allvarlig eller irreversibel skada. Samtidigt påpekas att detta undantag från huvudregeln inte får missbrukas.

I föreliggande studie har produkten redan prövats på ett mycket stort antal patienter och effektiviteten är visad mot placebo i ett flertal studier. Även effekten på den delkomponent i det depressiva syndromet som innebär nedsatt kognitiv funktion har visats mot placebo men då hos patienter äldre än 65 år. Man måste därför ifrågasätta nödvändigheten av att ånyo pröva produkten mot placebo på patienter som har ett akut skov av medelsvår eller svår depression som idag normalt ska behandlas med antidepressivt läkemedel. I föreliggande studie kommer patienter således att vara utan medicin i upp till 13 veckor.

Det anförda leder nämnden till uppfattningen att forskningen, såsom den har planerats i den aktuella studien, är förenad med risker som överstiger den kunskapsvinst som studien kan antas ge.

Centrala etikprövningsnämnden ändrar inte Regionala etikprövningsnämndens i Stockholm beslut.

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 Holger Luthman efter föredragning av Gisela Dahlquist. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna Anitha Bondestam, Pehr Olov Pehrson, Elisabet Andersson, Peter Höglund och Anders Brändström samt juristen Ulrika Holmgren.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck



Bilaga
PROTOKOLL 2011/3:10
2011-12-15

Sammanträde i Stockholm

Avdelning 3

Ordförande

Håkan Julius

Ledamöter med vetenskaplig kompetens

Hans Glaumann (*infektionssjukdomar*), vetenskaplig sekreterare

Ulf Adamson (*medicin, endokrinologi*), deltar i ärendena 2011/1729, 2011/1750, 2011/1753, 2011/1810, 2011/1850, 2011/1885-1886, 2011/1910 och 2011/1929

Stefan Borg (*allmän psykiatri*)

Caroline Graff (*geriatrik*)

Maria Feychting (*miljömedicin, epidemiologi*)

Per-Eric Lins (*endokrinologi, invärtes medicin*)

Niels Lynöe (*socialmedicin, omvårdnad*), deltar inte i ärendena 2011/1729 och 2011/1750

Agneta Nordenskjöld (*barnkirurgi*)

Mårten Rosenqvist (*kardiologi*), deltar inte i ärendena 2011/1729 och 2011/1930

Carl-Olav Stiller (*klinisk farmakologi*)

Ledamöter som företräder allmänna intressen

Inger Andersson

Katarina Sjölander

Winston Håkanson, deltar inte i ärende 2011/1930

Ulf Uebel

Lars Åstrand, deltar inte i ärende 2011/1729

Administrativ sekreterare

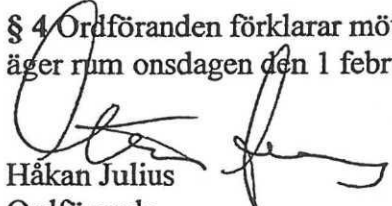
Anne Manninen

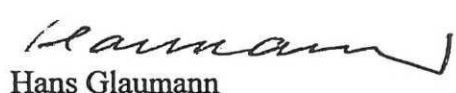
§ 1 Ordföranden förklarar sammanträdet öppnat.

§ 2 Den administrativa sekreteraren anmäler att den vetenskaplige sekreteraren sedan föregående möte den 23 november 2011 fattat beslut i 11 ärenden som avser ändring av godkännande.

§ 3 Ansökningar om etisk granskning av forskningsprojekt, se **Bilaga**.

§ 4 Ordföranden förklarar mötet avslutat och meddelar att nästa sammanträde i avdelning 3 äger rum onsdagen den 1 februari 2012.


Håkan Julius
Ordförande


Hans Glaumann
Protokollförare, vetenskaplig sekreterare

Adress	Besöksadress	Telefon	Fax	E-post	Hemsida
FE 289 171 77 Stockholm	Nobels väg 9 171 65 Solna	08-524 800 00	08-524 866 99	kansli@stockholm.epn.se	www.epn.se

----- Utdrag ur protokoll från sammanträde den 15 december 2011 i avdelning 3 -----

Dnr 2011/1753-31/3
Stefan Borg

Sökande: Medinstructor AB

Behörig företrädare:

Projekt: Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med parallella grupper och fast dos av effekten av Lu AA21004 på kognitiv dysfunktion hos vuxna patienter med egentlig depression.

Projektnummer/id: 14122A Version nr: 1.0, 01 juli 2011.

EudraCT-nr: 2011-001572-19.

Forskare som genomför projektet

BESLUT

Ansökan avslås.

Skäl

Nämnden har tagit del av den komplettering som inkommit.

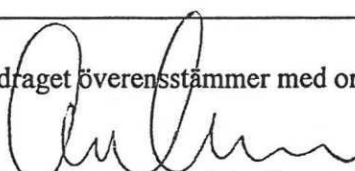
Studien riktar sig mot patienter med upprepade depressionsperioder. Patienter i jämförelsegruppen kommer att behandlas med placebo under hela behandlingsperioden. Studien kommer att pågå under 8 veckor. Det innebär att patienter i placebogruppen med egentlig depression och återkommande depressionsperioder kommer att undandras sedvanlig behandling. Detta strider enligt nämndens mening mot gängse regler för läkemedelsstudier. Patienter som ingår i jämförelsegruppen ska erbjudas bästa möjliga behandling. I detta fall torde detta utgöras av farmakologisk behandling med annat antidepressivt preparat.

Med hänsyn till det anförda och projektets utformning i övrigt finner nämnden att de risker som projektet kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet inte uppvägs av dess vetenskapliga värde. Ansökan ska då avslås enligt § 9 lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.

Hur man överklagar, se särskild information.

Beslut expedierat till behörig företrädare.
Kopia för kännedom till ansvarig forskare.

Att utdraget överensstämmer med originalet intygar:


Anne Manninen, administratör