



BESLUT
2010-03-04

Dnr Ö 3-2010

KLAGANDE

Landstinget i Uppsala län
Box 602
751 25 Uppsala

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Uppsala beslut den 13 januari 2010, dnr 2009/316

SAKEN

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

Projekt: Jämförelse mellan ustekinumab (Stelara®) och placebo vid behandling av psoriasisartrit under 24 veckor samt långtidsuppföljning av behandling med ustekinumab avseende effekt och säkerhet

Projektnummer/identitet: CNTO1275PSA3001
Version nummer: 28 Jul 2009

EudraCTnr: 2009-012264-14

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga 1

Ansökan gäller en dubbelblind randomiserad och placebokontrollerad multicenterstudie av effekten av ett antiinflammatoriskt läkemedel på aktiv psoriasisartrit, PsA. Läkemedlet tillhör en ny kategori läkemedel mot olika typer av autoimmuna sjukdomar. Läkemedlet är registrerat på indikationen hudpsoriasis men ej för en av denna sjukdoms svåra komplikationer psoriasisartrit. Läkemedlet är väl studerat i sammanlagt 11 kliniska studier omfattande mer än 3 500 patienter med avseende på effekt och biverkningar vid andra åkommor. I en fas II-studie omfattande 146 patienter har man också visat effektivitet mot psoriasisartrit gentemot placebo. I den föreliggande studien avser man studera sammanlagt 600 patienter i olika länder under cirka 2 år. Man jämför i en trearmad design två olika doser av läkemedlet gentemot placebo. Injektionen sker vecka 0, efter 4 veckor och därefter var 12:e vecka. Efter 16 veckor kan placebogrupperna få gå över till den lägre dosen av aktiv substans och patienter med den lägre dosen få den högre vid utebliven effekt. Efter 24 veckor kommer alla i placebogrupperna att få den aktiva substansen i den lägre dosen. Den totala uppföljningstiden är 108 veckor. Effekten av behandlingen kommer att värderas med systematisk klinisk undersökning, livskvalitetsformulär samt röntgenologisk bedömning av leddestruktioner. En hälsoekonomisk studie ingår också liksom sedvanlig registrering av biverkningar. Patienter som inkluderas i studien ska ha diagnos psoriasisartrit sedan minst sex månader, ha tecken på aktiv sjukdom som inte effektivt kunnat behandlas med tidigare basmedicinering (DMARD- och/eller NSAID-behandling). Basbehandlingen kan få fortsätta under studieperioden och efter det första året också varieras i dos. Patienter med hög risk för vissa svåra biverkningar exkluderas. Behandlande läkare kan besluta om avbrytande av studien om denne anser det vara olämpligt för en patient att fortsätta.

Den regionala etikprövningsnämnden har avslagit studien i första hand mot bakgrund av att en grupp patienter erhåller placebo under relativt lång tid och att en andel av dessa patienter kan få progress av ledsador vilken risk inte anses kunna kompenseras av att andra patienter kan ha nytta av studieläkemedlet. Nämnden ifrågasätter också varför sökanden inte gör en jämförelse med s.k. TNF-alfa-hämmare som är läkemedel av liknande s.k. biologisk typ registrerade för den aktuella indikationen. Vidare menar nämnden att preparatets säkerhetsprofil är ganska omfattande klarlagd.

Sökanden har överklagat beslutet och anför följande. Man kommer endast att inkludera patienter som är relativt tidigt i behandling och som ännu inte prövat alla tillgängliga alternativ. Patienterna får fortsätta sin grundmedicinering och dessutom finns möjlighet att ge tillägg upp till två gånger under en 24-veckorsperiod med injektion av kortison i affekterade leder. Det finns möjlighet att patienter med otillfredsställande effekt får byta behandling redan efter 16 veckor och hänvisar till Helsingforsdeklarationen som under vissa förhållanden ger möjlighet att använda placebo. Det skulle vara opraktiskt att jämföra med TNF-alfa-hämmare, sådan medicinering anses inte vara någon standardbehandling vid psoriasisartrit.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Nämnden finner att det kan vara angeläget att pröva effektiviteten av en monoklonal antikropp mot aktiv psoriasisartrit som visat sig effektiv vid hudpsoriasis och att också få information om effekter vid långtidsbehandling. Å andra sidan menar nämnden att den aktuella studiedesignen som inkluderar upp till 24 veckor placebo till en grupp patienter med en svår sjukdom som innebär smärta och akuta ledbesvär men också ger risk för kroniska, invalidiserande skador inte är väl förenlig med den forskningsetik som t.ex. rekommenderas i Helsingforsdeklarationen. Det är också tydligt att dessa patienter kommer att undanhållas dokumenterat effektiv tilläggsbehandling i form av TNF-alfa-hämmare (biologisk behandling). Enligt Svenska Reumatologföreningens aktuella behandlingsrekommendationer (april 2009) bör den typ av patienter som avses inkluderas i studien behandlas med TNF-alfa-hämmare som tillägg till basmedicinering. Det framgår klart i sponsors studieprotokoll att det är sådana patienter som ska inkluderas i studien. Vidare visar protokollet att den primära studiehypotesen är att ett antal patienter kan komma att få bestående strukturella skador medan förhoppningsvis de som får studieläkemedlet kan tänkas få minskad progress. En placebokontrollerad studie i fas II finns avseende 146 patienter med psoriasisartrit och effekten är där dokumenterad. Biverkningarna är väl dokumenterade i tidigare studier. Att under dessa förutsättningar i en stor fas III-studie inkludera en placeboarm anser nämnden inte acceptabelt.

Liksom den regionala nämnden anser Centrala etikprövningsnämnden att studien inte bör genomföras med aktuell studiedesign.

Centrala etikprövningsnämnden ändrar inte Regionala etikprövningsnämndens i Uppsala beslut.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Lennart Lindgren, Gisela Dahlquist, Gunn Johansson, Anders Brändström och Holger Luthman efter föredragning av Gisela Dahlquist. Vid den slutliga handläggningen har dessutom deltagit ersättarna Anitha Bondestam och Sighild Westman-Naeser (särskilt yttrande) samt juristen Ulrika Holmgren.

Särskilt yttrande, se Bilaga 2.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck



Bilaga 1

CENTRALA ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN	
Ink	2010-02-04
Dnr:	Ö 3-2010
Handl:	

BESLUT
2010-01-13

Dnr 2009/316
EudraCTnr 2009-012264-14

SÖKANDE FORSKNINGSHUVUDMAN

Landstinget i Uppsala län
Box 602
751 25 Uppsala

Övriga ingående forskningshuvudmän

Stockholms läns landsting
Västra Götalandsregionen
Region Skåne
Spenshult Sjukhus, Oskarström

Forskare som genomför projektet:

Reumatologkliniken, Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

**UPPGIFTER OM FORSKNINGSPROJEKTET ENLIGT ANSÖKAN
INKOMMEN TILL NÄMNDEN 2009-10-06 OCH MED INKOMMEN
KOMPLETTERING 2009-12-18.**

Projektbeskrivning:

Jämförelse mellan ustekinumab (Stelara) och placebo vid behandling av psoriasisartrit under 24 veckor samt långtidsuppföljning av behandling med ustekinumab avseende effekt och säkerhet.

Projektnummer/identitet

CNTO1275PSA3001, version 28 Jul 2009.

Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala meddelar följande

BESLUT

Nämnden avslår ansökan.

Adress
Box 1964
751 49 Uppsala

Telefon
018-4717400

Fax
018-4717410

E-post
registrator@uppsala.epn.se

2010-01-13

Dnr 2009/316
EudraCTnr 2009-012264-14**Skäl för avslag**

Diskussionen kring att en grupp patienter erhåller placebo (när registrerat läkemedel finns för den aktuella indikationen) är inte tillfredsställande. Att en andel av dessa patienter får progress av ledsador kompenseras inte av att andra patienter kan ha nytta av studiedrogen.

De angivna skälen för att studien inte görs head to head med TNF-a-hämmare (som är registrerad på den aktuella indikationen) är inte heller tillfredsställande. T ex torde säkerhetsprofilen kunna studeras utan placebokontroll. Säkerheten är dessutom ganska omfattande kartlagd, vilket framgår av den tre sidor långa biverkningsbeskrivningen i patientinformationen.

Nämnden har bett sökanden att komplettera patientinformationen med information om att TNF-a-hämmare är registrerat på den aktuella indikationen, samt att en studiehypotes är att placebogrupperna får mer leddestruktioner. Sådan komplettering är inte gjord.

BESLUTET FÅR ÖVERKLAGAS

Se bifogad anvisning.

På nämndens vägnar



Erik Lempert
Ordförande

Beslutande

Ordförande: Erik Lempert, lagman

Ledamöter med vetenskaplig kompetens: Birgitta Essén, obstetrik och gynekologi, Ulf Haglund, kirurgi, Fredrik Hedborg, pediatrik, Frank Lindblad, psykiatri, Göran Nilsson, internmedicin, Bengt Simonsson, hematologi, föredragande, Christer Sundström, patologi, Lars Wiklund, anesthesiologi, Anna Cristina Åberg, geriatrik och Brita Karlström, geriatrik, adjungerad från avd 2.

Ledamöter som företräder allmänna intressen: Annika Forsell, Jenny Freed, Bengt Jansson, Carin Melin och Rolf Nordblom.

Exp. till: VO Reumatologi, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala

Adress
Box 1964
751 49 Uppsala

Telefon
018-4717400

Fax
018-4717410

E-post
registrator@uppsala.epn.se

2(2)



Särskilt yttrande av ersättaren Sighild Westman-Naeser

Jag instämmer i majoriteten av nämndledamöternas bedömning att studien är angelägen på denna grupp av patienter. Den bör också enligt min mening avslås i sin nuvarande utformning, men avslagsskälerna bör inte vara de som anges i nämndens beslut.

Eftersom det bara finns en mindre fas II-studie där man har visat positiv effekt hos denna typ av patienter är det inte korrekt att dra slutsatsen att effekt av testläkemedlet kan anses vara dokumenterad. För denna typ av interventionsstudier krävs minst två av varandra oberoende studier för att resultatet ska anses vara dokumenterat och säkerställt. Endast en mindre studie är inte tillräcklig.

Effekt kan således inte anses vara visad och det är då etiskt försvarligt och i överensstämmelse med Helsingforsdeklarationen att göra en placebokontrollerad studie. Detta kan ske i fas II likväl som i fas III under samma förutsättning, d.v.s. att risken för irreversibel skada hos forskningspersonerna kan göras liten genom god övervakning och möjlighet till "Early Escape". Kliniskt relevant information torde kunna erhållas även om placeboperiodens längd begränsas. Med en kortare behandling med placebo, t.ex. under max 16 veckor, som tillägg till grundmedicineringen borde det nuvarande studieupplägget kunna godkännas ur vetenskaplig och ur etisk synvinkel.

Skälet för avslag bör därför inte vara att placebo används utan att placeboperioden är för lång. En placeboarm kan med nuvarande kunskap om testläkemedlet accepteras.