



BESLUT
2009-12-11

Dnr Ö 29-2009

KLAGANDE

Landstinget Västernorrland
871 85 Härnösand

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Umeå beslut den 6 oktober 2009, avdelningen för medicinsk forskning, dnr 09-144

SAKEN

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

Projekt: En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med parallella armar som avser att jämföra effekten och säkerheten av kombinationen oralt linagliptin 5 mg (en tablett dagligen) och insulinterapi under minst 52 veckor hos patienter med typ-2 diabetes med ett icke tillräckligt kontrollerat blodsocker

Projektnummer/identitet: 1218.36

Version nummer: 23 april 2009

EudraCT nr: 2008-008296-33

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga

Ansökningen gäller en placebokontrollerad klinisk läkemedelsprövning för att studera effekt, säkerhet och tolerabilitet av en fast dos av ett nytt peroralt läkemedel under utveckling för behandling av diabetes mellitus typ 2. Verkningsmekanismen för preparatet uppges bestå i hämning av enzymet dipeptidylpeptidas-4 (DDP-4), vilket bryter ned kroppseget glukagonliknande peptid-1 (GLP-1), som utsöndras från celler i mag-tarmkanalen efter födointag och som stimulerar till insulinfrisättning. I studien inkluderas 1 200 diabetiker som har otillräcklig behandlingseffekt med nuvarande terapi i form av insulinbehandling enbart eller sådan behandling tillsammans med endera eller båda av de registrerade läkemedlen metformin och pioglitazon. Efter en inledande tvåveckors kontrollperiod, med öppen behandling med placebo, där patienternas lämplighet för att delta i studien utvärderas, randomiseras patienterna till minst 52 veckors behandling med endera placebo eller testläkemedel. Studiens primära frågeställning är om testläkemedlet är bättre än placebo efter 24 veckors behandling, beträffande förändring från studiestart avseende HbA_{1c}. Bland de sekundära frågeställningarna finns också jämförelser efter 52 veckors behandling.

Den regionala etikprövningsnämnden avslog ansökan bl.a. med hänvisning till att patienterna i studien skulle kunna ha otillfredsställande blodsockerkontroll under lång tid, vilket ”innebär en sämre diabetesvård än vad som är normalt i klinisk praxis i en utsträckning som inte är etiskt försvarbar” och påtalade dessutom att man avsåg att rekrytera mer än dubbelt så många patienter som behövs för att besvara den primära frågeställningen. Vidare påpekade nämnden att möjligheten att upptäcka sällsynta biverkningar inte kan förväntas bli avsevärt

annorlunda om den exponerade gruppen är 300 eller 600 patienter och även om läkemedelsmyndigheterna har vissa riktlinjer som anger visst totalantal patienter som kan krävas för att erhålla försäljningstillstånd för läkemedlet så har etikprövningsnämnden att pröva risker, obehag, patientinsatser och patientantal mot möjlig kunskapsvinst i varje enskild prövning.

Klaganden har i samband med överklagandet inkommit med uppgifter angående blodsockernivåer och insättning av "Rescue medication" enligt protokollet, samt utvecklat punkten om studiestorlek.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Enligt 9 § etikprövningslagen får forskning godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde. Den primära frågeställning som studien söker ge svar på är om testläkemedlet är bättre än placebo efter 24 veckors behandling mätt som HbA_{1c}. Den i studien aktuella behandlingstiden, minst 52 veckor, är uppenbarligen längre än vad som behövs, och det antal patienter som kommer att rekryteras är avsevärt större än vad som behövs för att besvara denna frågeställning. Emellertid söker studien även ge svar på ett antal sekundära frågeställningar vilket avser att motivera både antalet patienter som ska inkluderas och den planerade behandlingsperiodens längd. Det är därför rimligt att göra en sammanvägd bedömning av samtliga frågeställningar för att värdera studiens vetenskapliga värde.

Med tanke på att studien genomförs som ett led i utvecklingen av ett nytt läkemedel ter det sig lämpligt att även ta i beaktande vilka krav nationella kontrollmyndigheter ställer inför registrering. Klaganden åberopar relevanta dokument från kontrollmyndigheten i USA både beträffande frågan om vid vilka blodsockernivåer annan behandling ska användas och när det gäller studiestorleken. Emellertid påpekar kontrollmyndigheten i båda dokumenten att dessa innehåller exempel och att de inte ska läsas som bindande regler. Dessutom, det citat klaganden anför beträffande blodsockernivåer gäller studier där testläkemedlet används i monoterapi. Några råd beträffande blodsockernivåer ges inte i det avsnitt som handlar om studier där testläkemedlet läggs till existerande terapi, som då förutsätts vara justerad för att vara så bra som möjligt för den enskilde patienten. Likaså, när det gäller inklusion av patienter med nedsatt njurfunktion i den aktuella studien, så anger myndigheten att man totalt sett i hela utvecklingsprogrammet ska ha inkluderat sådana patienter bl.a. så att det är möjligt att göra meta-analyser. Det får därför anses stå klart att de valda gränserna för blodsockernivåer, den avsedda behandlingsperiodens längd och det antal patienter man avser att inkludera inte är något direkt krav från myndigheter utan något som forskarna bakom protokollet själva valt.

Vid en sammanvägd bedömning finner Centrala etikprövningsnämnden att de risker och nackdelar med otillräcklig blodsockerkontroll under minst 52 veckor till en stor grupp patienter vars sjukdom är så allvarlig att den motsvarar inklusionskriterierna i förevarande studie inte uppvägs av studiens vetenskapliga värde och finner därför att studien inte är förenlig med bestämmelserna i etikprövningslagen.

Centrala etikprövningsnämnden ändrar inte Regionala etikprövningsnämndens i Umeå beslut.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Lennart Lindgren, Kickis Åhré Älgamo, Peter Höglund, Sighild Westman-Naeser och Eva Tiensuu Janson efter föredragning av Peter Höglund. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna Anitha Bondestam, Pehr Olov Pehrson, Elisabet Andersson samt juristen Beatrice Josephson.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck

Bilaga

CENTRALA
ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN

Ink 2009-11-10
Dnr: 029-2009

Regionala
etikprövningsnämnden
i Umeå
Avdelningen för medicinsk
forskning

REGIONALA ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN
EPN
• UMEÅ •

PROTOKOLLSUTDRAG
sammanträdesdag
2009-10-06

Ärende, beslut eller annan åtgärd

Dnr 09-144M

§145/09

Föredragande: Rune Dahlqvist

Forskningshuvudman

Landstinget Västernorrland

Företrädare

; Öbackakliniken, Härnösands sjukhus

Forskare

Öbackakliniken, Härnösands sjukhus

Projekttitel

En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie med parallella armar som avser att jämföra effekten och säkerheten av kombinationen oralt linagliptin 5mg (en tablett dagligen) och insulinterapi under minst 52 veckor hos patienter med typ-2 diabetes med ett icke tillräckligt kontrollerat blodsocker. ID:1218.36, Version: 23 April 2009.

Beslut

Ärendet avslås.

HUR MAN ÖVERKLAGAR, se särskild information.

Nämnden har följande motivering:

Ärendet diskuterades under etikprövningsnämndens sammanträde 2009 10 06 och nämnden beslöt avslå ansökan i dess nuvarande utformning, och på följande huvudsakliga grunder:

1. Diabetespatienter med otillfredsställande blodsockerkontroll är ju utgångspunkten för prövningen, helt naturligt, men för de fall (både med placebo och med aktiv substans) där behandlingsresultatet i prövningen inte leder till en bra sockerkontroll tillåts patienterna

Vid protokollet

Karin Gustafson

Justeras

Anders Iacobæus

Bruno Hägglöf

Bestyrkes

Karin Gustafson
Karin Gustafson

Kopia till
Behörig företrädare

Regionala
etikprövningsnämnden
i Umeå
Avdelningen för medicinsk
forskning



PROTOKOLLSUTDRAG
sammanträdesdag
2009-10-06

Ärende, beslut eller annan åtgärd

Forts.

Dnr 09-144M

under åtskilliga veckor ligga högt i blodsocker (fastebloodsocker upp till 13.3 under den första perioden, upp till 11.1 under en följande period om ytterligare åtskilliga veckor). Nämndens bedömning är att dessa nivåer kan förväntas medföra obehag, symptom av högt blodsocker, och att den strategin innebär en sämre diabetesvård än vad som är normalt i klinisk praxis i en utsträckning som inte är etiskt försvarbar.

2. Antalet patienter som beräknats från poweranalysen för att kunna besvara den primära frågeställningen är knappt hälften av det antal prövaren avser inkludera i denna ettårsprövning, och grunderna för rekrytering av detta överskott av patienter i prövningen är svaga. Möjligheten att upptäcka sällsynta biverkningar kan inte förväntas bli avsevärt annorlunda om den exponerade gruppen är 300 eller 600 patienter, utan sällsynta biverkningar kräver andra, epidemiologiska anslag för att kunna hittas. Läkemedelsmyndighetens (FDA och eller EMEA) kan ha riktlinjer som anger visst antal exponerade patienter, totalt sett, för möjligt godkännande av produkten, men etikprövningsnämnden har att pröva risker och obehag och patientinsatser och patientantal mot möjlig kunskapsvinst i den här givna prövningen, med dess design och protokoll.

.....
Vid protokollet
Karin Gustafson

Bestyrkes

Karin Gustafson
Karin Gustafson

Justeras
Anders Jacobæus
Bruno Hägglöf

Kopia till
Behörig företrädare