



BESLUT
2009-04-20

Dnr Ö 7-2009

KLAGANDE

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Uppsala beslut den 28 januari 2009, dnr 2008/340

SAKEN

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

Projekt: En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie avseende behandling av egentlig depression hos äldre

Projektnummer/identitet: 12541A, version nummer 1.0, 21 augusti 2008

EudraCTnr 2008-002901-38

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga

Ärendet gäller en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie som syftar till att studera effekten av en ny antidepressiv substans gentemot dels placebo, dels ett etablerat antidepressivt läkemedel (duloxetin). Substansen har tidigare prövats förutom djurexperimentellt också i s.k. fas I och fas II studier och sammanlagt 156 friska försökspersoner varav åtta äldre har exponerats för substansen. Vidare har 208 patienter med egentlig depression fått medlet i doser om 5-10 mg. Studieläkemedlet har en verkningsmekanism som skiljer sig från de antidepressiva läkemedel som finns på marknaden idag och anses kunna ge en snabbare effekt med ångestdämpande egenskaper jämfört med på marknaden förekommande läkemedel. Depression är vanligt förekommande just hos äldre. Man måste samtidigt vara medveten om att äldre kan ha en annan omsättning av läkemedel än andra vuxna och att frågan om verkan eller biverkningar av ett läkemedel därmed kan behöva bedömas på annat sätt för äldre patienter än när det gäller yngre. Av detta skäl har särskilda studier på äldre patienter förordats av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMEA). I en studie med dosering upp till 20 mg/dygn hade äldre försökspersoner jämfört med yngre högre koncentration av substansen i blodet varför man nu vill pröva en betydligt lägre dos (5 mg/dygn), en dos som tidigare också visat sig ha bättre effekt än placebo i korttidsstudier. Biverkningar inträffade hos minst 5% av patienterna och bestod framförallt i ökad svettning och illamående. De aktuella forskningspersonerna ska huvudsakligen rekryteras genom annonsering men också via geriatriska och psykiatriska kliniker. Patienterna ska vara 65 år eller äldre, ha en pågående episod med en definierad s.k. egentlig depression som anamnestiskt ska ha pågått i minst fyra veckor före det första besöket i studien. Patienter med

andra psykiska sjukdomar eller allvarlig depression som bedöms vara förenad med stor risk för självmord kan inte ingå. Vidare utesluts patienter med ett antal andra kroniska sjukdomar, viss hjärtsjukdom, leversjukdom, grön starr eller annan sjukdom eller medicinering som enligt läkarens bedömning kan påverka utfallet av studien. Totalt 450 patienter ska behandlas i tre behandlingsgrupper vid 130 olika kliniker i flera olika länder. För närvarande ingår enbart ett behandlingsställe i Sverige men ytterligare fem förväntas tillkomma.

Studien ska pågå sammanlagt åtta veckor. Patienterna kommer på återbesök en gång i veckan under de första tre veckorna, därefter varannan vecka. Vid samtliga besök bedöms patientens depressionssymtom inklusive självmordstankar, liksom andra kliniska och laboriemässiga effekter för registrering av eventuella biverkningar. Efter behandlingsperioden går patienter som fått duloxetin igenom en nedtrappningsperiod på en vecka, övriga patienter ingående i studien har också en nedtrappningsfas. Den sammanlagda studietiden, inklusive screening fas, är 12 veckor då patienten således inte får annan depressiv behandling såvida inte behandlande läkare bedömer att patientens symtom försämras och studiedeltagandet bryts. I sådana fall garanteras patienten insättande av annan behandling. Detta gäller även patienter som har kvarstående symtom efter studiens slut.

Den regionala etikprövningsnämnden har avslagit ansökan med hänsyn till att det antal om åtta personer i aktuell åldersgrupp som tidigare studerats är för litet och att ytterligare förstudier krävs dels för att optimera doseringen, dels för att få en säkrare bild av biverkningar samt en bättre bedömning av behandlingstidens längd. Utan sådana kompletterande studier anser nämnden att behandlingstiden är för lång för patienter som enbart erhåller placebo. Nämnden bedömer att studien innehåller för höga risker med avseende på suicid eftersom en tredjedel av patienterna med konstaterad depression får placebo och en tredjedel av patienterna ett ännu relativt oprövat läkemedel. Säkerheten för patienterna är enligt nämnden endast tillfredsställande för den tredjedel av patienterna som behandlas med duloxetin.

Sökanden har överklagat den regionala nämndens beslut och därvid tydliggjort bl.a. följande. Förutom de åtta patienter där tidigare studier är färdiga och bedömbara ingår numera 117 patienter över 65 år i en pågående studie med denna substans. Dessa studier är fortfarande blindade men de vanligaste biverkningar som rapporterats i grupper med endera de tre substanserna är huvudvärk, illamående, kräkningar, muntorrhet, inflammation, trötthet, influensa och magbesvär. Frekvensen av allvarliga biverkningar som har rapporterats hos patienter över 65 år i dessa studier är mycket låg. Vidare anför sökanden att dosen 5 mg är baserad på tidigare farmakokinetiska studier. Man framhåller också att studietiden på åtta veckor är nödvändig för att kunna göra en jämförelse med det aktiva läkemedlet duloxetin samt för att göra en bedömning angående påverkan av behandlingen på äldre patienters kognitiva funktion. Vad avser suicidrisken framhålls att dessa patienter i huvudsak rekryteras via annonsering och kommer att ha en tät kontakt med specialistläkare (psykiatri) varvid även de placebokontrollerade patienterna förväntas få en positiv effekt mot depressionen. Placeboeffekten är särskilt stor vid denna typ av diagnos motsvarande cirka 40 % enligt tidigare studier. Sökanden anför vidare att tidigare studier inte har visat att risken för suicidförsök eller suicid i placebokontrollerade studier vid egentlig depression är högre under behandling med placebo jämfört med behandling med farmakologiskt aktivt läkemedel. I den aktuella studien har man infört ett instrument som kommer att mäta suicidtankar och suicidrisk på ett strukturerat sätt vid varje återbesök samt i Sverige ett extrabesök en vecka efter avslutad aktiv terapi varvid ny bedömning angående behandlingsbehov och suicidrisk

görs. Sökanden pekar också på ett känt problem med icke placebokontrollerade studier nämligen att man idag kan få ett läkemedel godkänt enbart om effekten inte kan påvisas vara

sämre än ett referensläkemedel. Om nya substanser används i senare studier som referens och själva ej är placebokontrollerade finns en risk att framtida nya läkemedel med enbart placeboeffekt kan komma att registreras.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Det är otvetydigt att depression förekommer i relativt hög frekvens hos äldre patienter och trots att det finns ett antal effektiva läkemedel kan ett nytt läkemedel med annan mekanism och eventuellt snabbare insättande effekt vara angeläget att pröva för just denna patientgrupp. Enligt rådande riktlinjer angående placebokontroll till patienter ska placebo användas endast om det inte finns någon bevisad effektiv behandling eller om det av övertygande och vetenskapligt hållbara metodologiska skäl är nödvändigt för att bestämma effektivitet eller säkerhet för en ny behandling och om forskningspersonerna inte utsätts för någon väsentlig risk. Det står visserligen klart att patienter med depression per definition har en ökad suicidrisk och att behandling med aktivt etablerat läkemedel torde kunna minska denna risk mer än behandling enbart med placebo. Å andra sidan finns skäl att anse riskerna med placebokontrollerade studier vara mindre just i detta sammanhang än annars eftersom placeboeffekten (lindring av symtom utan aktivt läkemedel) otvivelaktigt är större för denna patientgrupp än vid många andra diagnoser.

I föreliggande fall kommer patienter att rekryteras företrädesvis via annons, vilket torde innebära att de genom deltagande i studien i högre grad kommer under aktiv vård och överinseende av läkare än som kan ha varit fallet tidigare. Specialistläkare kommer att specifikt bedöma patientens suicidrisk vid varje återbesök och kan i fall av försämring eller bedömd riskökning avbryta studien och behandla patienten med beprövat läkemedel. Det finns ett vetenskapligt relevant skäl att ha en studietid på åtta veckor, en tid som inte rimligen skulle ha kunnat legitimera observation i slutenvård med de nackdelar sådan vård också kan ha för patienten.

Sammantaget finner nämnden att den numera föreliggande försöksuppläggningsen, med de förtydliganden som givits av sökanden, ger ett så gott skydd för patienterna att fördelarna med den vetenskapligt mer effektiva studiedesignen kan väga över riskerna. Med hänsyn till att det rör sig om en från flera synpunkter känslig studie vill Centrala etikprövningsnämnden peka på att det är väsentligt att alla patienter ges tillräcklig möjlighet att enskilt överväga frågan närmare, exempelvis genom att patienten ges möjlighet till ett nytt snart återbesök efter den första informationen.

Med ändring av Regionala etikprövningsnämndens i Uppsala beslut godkänner Centrala etikprövningsnämnden ansökningsen.

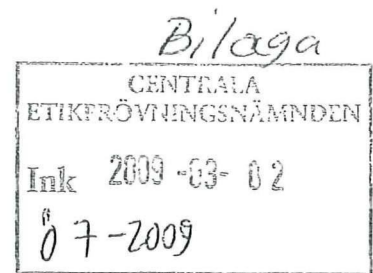
Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Lennart Lindgren, Kickis Åhré Älgamo, Gisela Dahlquist, Gunn Johansson, Bo Petersson och Ulrik Ringborg efter föredragning av Gisela Dahlquist. Vid den slutliga handläggningen har dessutom deltagit Anitha Bondestam, Pehr Olov Pehrson, Elisabet Andersson, Peter Höglund, Sighild Westman-Naeser, Margareta Bäck-Wiklund och Eva Tiensuu Janson samt kanslichefen Eva Grönlund.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck



BESLUT
2009-01-28

Dnr 2008/340
EudraCTnr 2008-002901-38

SÖKANDE FORSKNINGSHUVUDMAN

Forskare som genomför projektet:

**UPPGIFTER OM FORSKNINGSPROJEKTET ENLIGT ANSÖKAN
INKOMMEN TILL NÄMNDEN 2008-11-05 OCH MED INKOMMEN
KOMPLETTERING 2009-01-15.**

Projektnummer/identitet:
12541A, version 1.0, 21 augusti 2008.

Projektbeskrivning:
En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie avseende behandling av egentlig depression hos äldre.

Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala meddelar följande

BESLUT

Nämnden avslår ansökan.

Skäl

Nämnden konstaterar att kompletteringen av ärendet gett betydande förbättringar beträffande säkerheten för de i studien deltagande patienterna. Fortfarande kvarstår dock allvarliga problem.

Experiment-drogen har endast testats på åtta personer i den aktuella åldersgruppen. Nämnden bedömer att ytterligare förstudier krävs dels för att

optimera doseringen dels få en säkrare bild av biverkningsbilden. Ytterligare förstudier skulle vidare kunna ge besked om hur snabbt behandlingseffekten kommer i den aktuella patientgruppen. Därmed skulle behandlingstidens längd i den aktuella studien kunna optimeras. Utan dessa kompletterande data anser nämnden att behandlingstidens längd är för lång i placeboarmen.

Nämnden bedömer fortfarande att man inkluderar patienter med för hög suicidrisk med tanke på att studien sker i öppen vård och att en tredjedel av patienterna får placebo och en tredjedel av patienterna får ett ännu relativt oprövat läkemedel. Nämnden bedömer att säkerheten för patienterna endast är tillfredsställande i den arm som behandlas med duloxetin, detta sedan ändringar gjorts vad gäller strukturerad suicidriskbedömning samt möjligheter att garantera aktiv behandling redan under den fyra veckor långa uppföljningsperioden

BESLUTET FÅR ÖVERKLAGAS

Se bifogad anvisning.

På nämndens vägnar



Erik Lempert
Ordförande

Beslutande

Ordförande: Erik Lempert, lagman

Ledamöter med vetenskaplig kompetens: Per Blomström, kardiologi, Bengt Simonsson, hematologi, Fredrik Hedborg, pediatrik, föredragande, Göran Nilsson, internmedicin, Christer Sundström, patologi, Lars Wiklund, anesthesiologi, Anna Cristina Åberg, geriatrik, Albert Alm, oftalmiatrik och Lars von Knorring, psykiatri, föredragande.

Ledamöter som företräder allmänna intressen: Jenny Freed, Bengt Jansson och Rolf Nordblom.