



BESLUT
2007-11-13

Dnr Ö 31-2007

KLAGANDE

Region Skåne
J A Hedlunds väg
291 89 Kristianstad

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Lund, avd 1, beslut den 30 augusti 2007
Dnr 337/2007

SAKEN

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

Projekt: Undersökning av effekten och säkerheten av kombinationsbehandlingen galantamin och sertralin hos patienter med övervikt

Projektnummer/identitet: THR-4109-C-302. Version nummer: 13 July 2007

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga

Ansökningen avser en klinisk prövning av effekt och säkerhet av kombinationsbehandling med en selektiv, kompetitiv och reversibel hämmare av acetylkolinesteras (läkemedel A) och en selektiv hämmare av serotoninåterupptag (läkemedel B) till patienter med övervikt. Studien är en dubbelmaskerad undersökning i vilken patienter med övervikt (BMI i intervallet 30 – 40 kg/m²) efter en två veckor lång introduktionsperiod, där bl.a. kroppsvikt och följsamhet till dietinstruktioner kontrolleras, randomiseras till fyra olika grupper och därefter erhåller 24 veckors behandling med antingen kombinationsbehandling, ettdera av de två läkemedlen eller placebo. De båda läkemedlen tillverkas som tabletter vilka läggs i hårda gelatinkapslar i syfte att upprätthålla maskeringen i studien. Som placebo används laktosfyllda kapslar, emellertid utgör laktosintolerans inte ett exklusionskriterium i studien. Doserna av respektive läkemedel ökas gradvis. Initialt ges 5 mg av läkemedel A två gånger dagligen, efter fyra veckors behandling ges 10 mg två gånger dagligen och under veckorna 9 – 24 ges 15 mg två gånger dagligen, med möjlighet att reducera dosen till 10 mg två gånger dagligen om den högre dosen inte tolereras av patienten. Under första veckan ges 50 mg av läkemedel B en gång per dag, under andra veckan ökas doseringen till 50 mg två gånger dagligen och under veckorna 3 – 24 ges 100 mg två gånger dagligen, med möjlighet att reducera dosen till 50 mg två gånger dagligen vid biverkningar. Kost- och motionsråd ges under upprepade tillfällen under studiens gång. Effekten av kombinationsbehandlingen jämförs med behandlingseffekterna av läkemedel A, läkemedel B och placebo var för sig. Primärt effektmått i studien är procentuell viktförändring, före studien jämfört med sista vägningen under studien. Bland sekundära effektmått finns exempelvis andel patienter som uppnår minst 5 % respektive 10 % viktnedgång, liksom koncentration av blodfetter, fastblodsockervärde, midjeomfång samt blodtryck. Säkerhet studeras med hjälp av inrapporterade biverkningar, hälsokontroller, laboratorieprover samt vilka andra läkemedel

patienterna tar under studien. Totalt ska 220 patienter inkluderas i studien, varav ungefär en tredjedel i Sverige.

Efter komplettering har den regionala etikprövningsnämnden godkänt ansökningsmed villkoret att endast patienter med BMI över 35 kg/m² får inkluderas, med hänvisning till att riskerna med fetma i intervallet mellan 30 – 35 kg/m² får anses vara mindre än riskerna med läkemedlens biverkningar.

Klaganden har i sitt överklagande yrkat att inklusionskriteriet godkänns i dess ursprungliga formulering, således hela intervallet 30 – 40 kg/m². Till överklagandet har bifogats ytterligare dokumentation dels som stöd för påståenden angående säkerhetsaspekterna av läkemedelsbehandlingen, dels för att motivera intervallet 30 – 40 kg/m², det sistnämnda främst genom hänvisning till den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) riktlinje beträffande studier av viktkontroll.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Den definition av fetma (obesity) som används av WHO och i EMA:s riktlinje (Guideline on clinical investigation of medicinal products used in weight control, CPMP/EWP/281/96 Rev. 1, daterad 2006-06-01) är BMI i intervallet 30 – 40 kg/m², medan ett BMI över 40 kg/m², benämns sjuklig fetma (morbid obesity). Riktlinjen rekommenderar inklusion av patienter med BMI över 30 kg/m² till kliniska provningar, men patienterna ska enligt denna ges farmakologisk behandling först efter det att dietrestriktioner, motionsråd och liknande befunnits vara otillräckliga. Så är emellertid inte fallet i denna studie där det utgör exklusionskriterier om patienten provat annan behandling eller lyckats gå ned i vikt minst 3 kg under de senaste tre månaderna före studien. I studien utgör kost- och motionsråd en del av behandlingen som patienterna således inte får ha startat tidigare. Det står därför klart att studien inte är utformad i enlighet med återopade riktlinje, vilken starkt betonar vikten av att använda så effektiv icke-farmakologisk behandling som möjligt som grundbehandling bl.a. för att minska risken för att patienterna avbryter behandling om den farmakologiska behandlingen inte fungerar för dem.

Den dosering av läkemedel A som i produktresumén rekommenderas till patienter med demens av Alzheimertyp är initialt 8 mg två gånger dagligen under minst fyra veckor, varefter en ökning av underhållsdosen till 12 mg två gånger dagligen föreslås kunna övervägas på individuell basis efter utvärdering av effekt och tolerabilitet. I kontrollerade studier som refereras i produktresumén har man behandlat patienter under 5 – 6 månader med dygnsdoser mellan 16 och 32 mg. Av dessa ansågs doserna 16 och 24 mg dagligen ha bästa nytta/risk-förhållandet och behölls som rekommenderade underhållsdoser. I det insända materialet finns inte något underlag eller resonemang som motiverar valet av dos för läkemedel A. Centrala etikprövningsnämnden finner att den dygnsdos av detta läkemedel, 30 mg, som avses användas i studien är hög och kan förväntas ge upphov till biverkningar i hög frekvens och/eller svårhetsgrad. Dock ger protokollet möjlighet för behandlande läkare att reducera doserna om dessa inte skulle tolereras av patienterna.

Med hänsyn till det anförda kan studiens design vara föremål för viss diskussion. Studien har emellertid godtagits – med villkor – av den regionala etikprövningsnämnden och Centrala etikprövningsnämnden har i detta läge bara att pröva om villkoret ska vidhållas. Eftersom

studier inom detta terapiområde vanligen rör patienter med BMI i intervallet 30 – 40 kg/m² och det finns en möjlighet att anpassa doseringen efter tolerabilitet finner Centrala etikprövningsnämnden vid en sammanvägd bedömning att villkoret bör upphävas.

Centrala etikprövningsnämnden ändrar Regionala etikprövningsnämndens i Lund beslut på det sättet att villkoret upphävs, med följd att ansökningen godkänns i dess helhet.

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 Peter Höglund. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna Anitha Bondestam, Pehr Olov Pehrson, Sighild Westman-Naeser och Eva Tiensuu Janson samt kanslichefen Eva Grönlund.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck

REGIONALA ETIKPRÖV-
NINGSNÄMNDEN I LUND,
Avd 1
Box 133
221 00 LUND

PROTOKOLL 2007/8

Sammanträde 2007-08-30 kl. 13.00-16.15

Medicinska fakultetens sammanträdesrum

Stora Algatan 4, Lund

Jacob Branting, adm sekreterare 046-222 41 80

Bilaga
1 (2)

NÄRVARANDE

Ledamöter

Ordförande

Gunilla Hedesten Nordin

Ledamöter med vetenskaplig kompetens

Jan Rosenquist, vetenskaplig sekreterare

Elisabet Englund, deltog endast i 337/07 och 362/07

Marita Hilliges

Birgitta Hovellius

Ibe Lager

Rolf Ljung

Ingalill Rahm Hallberg

Holger Luthman, deltog ej i 337/07, 361/07, 365/07, 367/07 pga jäv

Margareta Östman

Företrädare för allmänna intressen

Karolina Algotsson

Catarina von Blixen-Finecke

Lars Olin

Ricardo Espinoza

Gunnel Wallin

Övriga närvarande

Administrativ sekreterare

Jacob Branting

-----utdrag-----

§ 3

Ansökningar som varit upptagna på föredragningslista tillhörande tidigare möten

Punkten 3.2

Dnr 337/2007

Föredragande

Birgitta Hovellius

Forskningshuvudman

Region Skåne

Forskare som genomför projektet (kontaktperson)

Projekttitel

Undersökning av effekten och säkerheten av kombinationsbehandlingen galantamin och sertralin hos patienter med övervikt. THR-4109-C-302
Version nummer 13 July 2007

Beslut

Nämnden har efter förnyad diskussion beslutat godkänna studien med villkor att endast individer med ett BMI över 35 inkluderas. Detta mot bakgrund av nämndens uppfattning att riskerna med fetma i intervallet mellan 30 - 35 får anses vara mindre än riskerna med läkemedlets biverkningar.

CENTRALA ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN	
Ink	2007 -10- 01
Dnr:	31-2007
Handl:	PC

Beträffande hur man överklagar beslutet, se bilaga 1

Ledamöterna Birgitta Hovellius, Lars Olin och Gunnel Wallin anmäler följande skiljaktiga mening: Vi reserverar oss mot beslutet i Regionala Etikprövningsnämnden i Lund att godkänna projektet "Undersökning av effekten och säkerheten av kombinationsbehandlingen galantamin och sertralin hos patienter med övervikt (Dnr 337/2007)". Vi anser att biverkningarna i den pilotstudie på 18 personer som utförts var allvarliga (2 personer med gastrointestinal blödning) och att biverkningar av olika typ (illamående, kräkningar, yrsel mm) var vanliga. Läke-medelsverket utför för närvarande en kompletterande utredning av säkerheten av galantamin på grund av att en ökad dödlighet rapporterats i behandlingsgruppen i en studie med galantamin och placebo för "mild kognitiv störning". Vi menar att en placebokontrollerad studie på friska personer med fetma därför inte är motiverad förrän biverkningarna av kombinationsbehandlingen utretts mer ingående. Det kan vidare diskuteras om fetma är en sjukdom eller en riskfaktor.

Att protokollsutdraget överensstämmer med originalet intygar:



Jacob Branting, administrativ sekreterare

Exp till: