



BESLUT
2006-06-29

Dnr Ö 24-2006

KLAGANDE

Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra
Medicinkliniken
416 85 Göteborg

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Göteborg, avd M 1, beslut den 18 april 2006
Dnr 052-06

SAKEN

Prövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen); EQUINOX (EFC5945) är en internationell, multicenter, randomiserad parallell, dubbelblind studie hos patienter med akut djup ventrombos i benet. Syftet med studien är att dokumentera effekt och säkerhet och påvisa att SSR126517E och SR34006 (idraparinux) är jämförbara vid stabila nivåer i blodet efter injektioner en gång per vecka i 6 månader. Samt att påvisa den neutraliserande effekten av SSR29261 på SSR126517E.

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga 1

Ansökan avser en fas III prövning av en modifiering av en ny molekyl som kan tänkas förebygga återfall eller komplikationer vid blodpropp i benet (ventrombos) genom att selektivt hämma en blodklottningsfaktor. Syftet är att finna ett alternativ till vitamin K antagonister, som är rutinbehandling och som har flera nackdelar, däribland en ökad risk för större blödningar hos cirka 2,5 procent av patienterna under de första tre månaderna. Den nya molekylen har prövats på sedvanligt sätt avseende effekt och säkerhet i in vitro studier, i djurexperimentella studier och i kliniska studier på patienter, dels patienter som haft blodpropp i benen eller i lungorna, dels en studie där patienterna hade förmaksflimmer i kombination med riskfaktorer för blodpropp. Preliminära ännu opublicerade resultat från två studier avseende patienter med ventrombos visade att den nya substansen var likvärdig i effekt och säkerhet jämfört med rutinmässigt använd terapi (låg molekylärt heparin följt av vitamin K antagonist) efter sex månader. Preliminära resultat från en studie med patienter med blodpropp i lungan visar antytt sämre effekt avseende återfall av blodpropp med den nya substansen. En studie av patienter med hjärtflimmer avbröts i förtid då det föreföll finnas en ökad risk för blödning hos patienter som behandlades med studieläkemedlet. Studien har ännu ej analyserats färdigt.

I den föreliggande studien har ovannämnda blodförtunnande preparat modifierats så att ett vitamin (biotin) har bundits till den ursprungliga molekylen och experimentella studier har visat att man med hjälp av detta tillägg kan möjliggöra neutralisering av den blodförtunnande substansens effekt med hjälp av tillförsel av en blockerande substans (avidin). En sådan utveckling kan givetvis vara en fördel i fall av blödningsbiverkan av behandlingen. Syftet med den nya studien är att utvärdera om den modifierade molekylen har jämförbar effekt med den ursprungliga molekylen hos patienter med symptomatisk djup ventrombos samt att i tilläggsstudier studera bioekvivalens och möjlighet att också i ett kliniskt patientmaterial neutralisera blodförtunnningseffekten med hjälp av avidin.

Dnr Ö 24-2006

Den regionala etikprövningsnämnden har avslagit ansökan med huvudmotiveringen att effekt/säkerhet av den valda jämförelsesubstansen är osäker. Det finns indikationer på att jämförelsesubstansen ger en högre frekvens av blödningsbiverkningar än standardbehandling, åtminstone hos patienter med förmaksflimmer. På grund av osäkerheten angående effekt/säkerhet för jämförelsesubstans bedöms kunskapsvinsten med projektet också osäker. Den möjliga vinsten bedöms inte uppväga de risker för allvarliga biverkningar som finns med den föreslagna behandlingen.

Klaganden har överklagat beslutet och bilagt visst material för ytterligare redogörelse för tidigare kliniska studier med jämförelseläkemedlet. Klaganden anför bl.a. att även om en fas III studie avbrutits i förtid på grund av obalans avseende blödningar mellan grupperna och för låg frekvens av effekthändelse, är det svårt att dra slutsatser då den ännu inte är färdiganalyserad. Klaganden anför vidare att studien nu har godkänts av Läkemedelsverket.

Det omfattande material som i enlighet härmed bilagts överklagandet innehåller inte någon avsevärd ändring i förhållande till de förutsättningar som förelåg vid ärendets behandling hos den regionala etikprövningsnämnden. Vad som förekommit i ärendet ger inte Centrala etikprövningsnämnden anledning att frångå den regionala etikprövningsnämndens uppfattning.

Centrala etikprövningsnämnden ändrar inte det överklagade beslutet.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Pehr Olov Pehrson, Charlotte Signahl, Gisela Dahlquist, Gunn Johansson, Bo Petersson och Eva Tiensuu Janson efter föredragning av Gisela Dahlquist. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna Anitha Bondestam, Peter Höglund, Sighild Westman-Naeser (särskilt yttrande) och Margareta Bäck-Wiklund samt juristen Pia Andersson.

Särskilt yttrande, se Bilaga 2

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck

Projektansvarig:

Medicinkliniken
SU/Östra
416 85 Göteborg

Sökande: SU/Östra

Dnr:

052-06

CENTRAL ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN	
Ink	2006-05-24
Dnr:	Ö 24-2006
Handl:	PA

Närvarande beslutande:

Marika Estreen, *ordförande*
Lennart Andrén, *bitr vetenskaplig sekreterare*

Ledamöter med vetenskaplig kompetens

Tord Berglundh
Ing-Marie Bergbrant (deltog ej i ärende 177-06)
Staffan Björk
Jane Carlsson
Anita Lundberg
Bengt Mattsson
Kerstin Segesten

**Ledamöter som företrädar
allmänna intressen**

Ulla Buhr
Lars-Erik Lindh
Eva Selin-Lindgren
Lisbeth Sundén-Andersson

Projekttitel: EQUINOX (EFC5945) är en internationell, multicenter, randomiserad, parallell, dubbelblind studie hos patienter med akut djup ventrombos i benet. Syftet med studien är att dokumentera effekt och säkerhet och påvisa att SSR126517E och SR34006 (idraparinux) är jämförbara vid stabila nivåer i blodet efter injektioner en gång per vecka i 6 månader. Samt att påvisa den neutraliserande effekten av SSR29261 på SSR126517E.
EudraCT number: 2005-005326-30

Beslutsprotokoll från sammanträde med Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg, Medicinska avdelningen (M 1), den 18 april 2006.

Föredragande: Lennart Andrén

Avslås.

Nämnden beslöt avslå ansökan. Det rör sig här om en klinisk prövning i Fas III där man avser visa att en modifierad version av idraparinux (SSR126517E) har likvärdig effekt/säkerhet som idraparinux hos patienter med akut djup ventrombos i benet.

Dessutom avser man efter 6 månaders behandling att påvisa en neutraliserande effekt av en substans kallad SSR29261 på SSR126517E.

Nämndens huvudinvändning mot ansökan är att effekt/säkerhet för den valda jämförelsesubstansen SR34006 (idraparinux) är otillräckligt dokumenterad. Det föreligger fyra studier varav samtliga är preliminära och inte publicerade. Från de data som nämnden har fått ta del av tycks idraparinux vara sämre än standardbehandling vad beträffar effekt

när det gäller behandling av lungemboli. Dessutom tycks idraparinux ge en högre frekvens blödningsbiverkningar jämfört med standard behandling hos patienter med förmaksflimmer och en stor fas III studie har på grund av detta avbrutits i förtid. Säkerhetsdata från denna studie har trots upprepade förfrågningar endast kunnat företas i form av ett kortfattat meddelande via fax som inkommit till etikprövningsnämnden under pågående sammanträde. Data från de övriga två studierna är likaledes sparsamt redovisade och man kan från de data som presenterats inte konkludera att idraparinux har en likvärdig effekt/säkerhet jämfört med standardbehandling. P.g.a. denna osäkerhet angående effekt/säkerhet för jämförelsesubstansen idraparinux anser nämnden att slutsatser angående effekt/säkerhet för den nya modifierade varianten av idraparinux (SSR126517E) inte kan bedömas med föreslagen studiedesign. Kunskapsvinsten med detta projekt blir därmed osäker och den möjliga vinsten bedömes inte uppväga de risker för allvarliga biverkningar som finns med den föreslagna behandlingen.

Beslutet kan överklagas till Centrala Etikprövningsnämnden. Skrivelsen skall vara ställd till Centrala Etikprövningsnämnden men skickas till Regionala Etikprövningsnämnden i Göteborg. I skrivelsen skall anges vilket beslut som överklagas och den ändring som Ni begär. Överklagandet skall ha kommit in till Regionala Etikprövningsnämnden senast tre veckor från det att klaganden fick del av beslutet.

Att denna avskrift i transumt överensstämmer med originalet intygar:



Inger Hellström, administrativ sekreterare

Särskilt yttrande av Sighild Westman Naeser

Som skäl för den regionala etikprövningsnämndens avslag anges att den möjliga vinsten med den nya behandling som ska testas inte uppvägs av risken för allvarliga biverkningar. Den information som klaganden har lämnat i samband med överklagandet innehåller, enligt min mening, ny och kompletterande information.

Av det insända materialet framgår det planerade utvecklingsprogrammet för de ingående prövningsläkemedlen och skälen för val av jämförelseläkemedel redovisas. Utvecklingsprogrammets uppläggning har redovisats för FDA och EMEA. Vidare ges mer information om resultaten av prövning på patienter med de olika indikationerna. Visserligen är det önskvärt med fullständiga rapporter inför ett ställningstagande, men de data som redovisas i samband med överklagandet möjliggör en säkrare bedömning av risk-nytta och säkerhet för den tänkta patientgruppen under sex månaders behandling.

Mot denna bakgrund och baserat på den information som sänts in till nämnden anser jag att studien bör godkännas.

Bedömningen att studien kan godkännas understöds av att studien nu fått tillstånd av Läkemedelsverket vilket framgår av överklagandet.

Enligt det system som infördes genom direktiv 2001/20/EG åligger det såväl läkemedelskontrollmyndigheterna som etiknämnderna att i sin oberoende och självständiga bedömning ta ställning till bl.a. risk-nytta och säkerhet för forskningspersonerna. Emellertid ska den dokumentation som bifogas ansökan ha olika omfattning.

När det gäller säkerhetsbedömningen har kontrollmyndigheten för sitt ställningstagande tillgång till handläggare med särskild kompetens samt utförligare dokumentation avseende läkemedlets farmaci, toxikologi, farmakologi och klinik förutom rapporterade biverkningar, dvs. den information som finns i Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD). Denna dokumentation är utförligare än den som ingår i Investigators Brochure (IB) som ska bifogas ansökan om etisk granskning.

Avsikten med de olika krav på redovisning i den dokumentation som sponsor ska ge in kan således anses tyda på att särskilt stor vikt ska läggas vid den säkerhetsbedömning som genomförs på kontrollmyndigheten.

När de två myndigheterna, som i det aktuella fallet, vid sin granskning kommer fram till olika resultat i bedömningen av riskerna för de ingående patienterna, måste det ställas stora krav på att skälen för de beslut som fattas är tydliga. Kravet på klargörande av de skäl som ligger bakom besluten är absolut nödvändigt för att systemets tillförlitlighet och förutsägbarhet ska vidmakthållas. Detta gäller inte mist eftersom det i många fall rör sig om internationella multicenterstudier där samma dokumentation ska ges in till de olika nationella kontrollmyndigheterna respektive etiknämnderna.