



BESLUT
2006-05-22

Dnr Ö 17-2006

SÖKANDE FORSKNINGSHUVUDMAN

Västra Götalandsregionen
Regionens Hus
405 44 Göteborg

SAKEN

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

Västra Götalandsregionen har hos Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg ansökt om etikprövning för ett forskningsprojekt med titeln "Användande av PEG-asparaginas (Oncaspar®) under två behandlingsomgångar vid behandling av akut lymfatisk leukemi hos barn".

Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg, Medicinska avdelningen, har i beslut den 3 april 2006, dnr 714-05, överlämnat ärendet till Centrala etikprövningsnämnden, se bilaga.

Ansökan gäller en forskarinitierad klinisk läkemedelsprövning som syftar till att studera dels farmakokinetiken, dels antikroppsutveckling och/eller andra sidoeffekter för en vidareutveckling av en proteinsynteshämmare (asparaginas) som rutinmässigt används till barn med viss typ av akut lymfatisk leukemi (ALL). Hypotesen är att halveringstiden hos den nya preparationen är längre, varför den kan tänkas doseras endast en istället för fyra gånger per behandlingsomgång. Patienten som behandlas i två omgångar (högriskpatienter) riskerar att i den andra omgången utveckla blockerande antikroppar som kan försämra behandlingseffekten.

Det nya preparatet (PEG-asparaginas) har i en större studie på vuxna ALL-patienter, samt i en randomiserad studie från USA omfattande cirka 120 barn med ALL, visat sig ge lägre frekvens av antikropps bildning vilket kan vara en terapeutisk fördel. I USA är ALL-behandlingen ej analog med den som används i Norden varför resultaten ej kan översättas. Båda preparaten används på licens till barn och klinisk erfarenhet angående verkan och biverkningar finns i måttlig omfattning också för den nya preparationen. Biverkningar av det nya preparatet anses likartade med det rutinmässigt använda preparatet och innefattar bl.a. påverkan på blodkoagulationen, bukspottskörteln, allergiska reaktioner, lättare eller svårare, förutom illamående och magbesvär. Studien planeras som en tvåstegsstudie där man först undersöker farmakokinetiken på ett 10-tal barn, därefter planeras cirka 90 patienter att ges preparatet i den dos man finner optimal i delstudie ett. Samtliga barn följs på barnonkologiska centra och behandlingen följer ett gemensamt nordiskt protokoll. Noggrann monitorering av antikroppsutveckling samt biverkningsmönster sker, och patienter som har risk att utveckla allergi eller bukspottskörtelinflammation utesluts. Studien designas som en öppen icke randomiserad studie och som kontroller används patienter som har samma inklusionskriterier men som behandlats/behandlas med sedvanlig asparaginas, antingen med hjälp av historiska kontroller eller också med kontroller av dem som avböjt deltagande i den nya studien. Prover från motsvarande patientkategori som har tagits på motsvarande sätt i samband med prövning

av asparaginas finns sparade och blir därmed användbara. Studien har godkänts av Läkemedelsverket. Prover som tas för mätning av enzymaktiviteter och antikroppar skickas för analys till Danmark och ska där sparas i en biobank.

Inom den regionala etikprövningsnämnden har funnits olika meningar, framförallt avseende studiens design. Vissa ledamöter har ansett att man bör kräva sedvanligt randomiseringsförfarande medan andra accepterat den öppna icke randomiserade designen. Ärendet har överlämnats till Centrala etikprövningsnämnden för beslut.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Centrala etikprövningsnämnden anser att studien är angelägen. Det nya preparatet används redan som licenspreparat på barn i nordiska länder, och studien är en forskarinitierad läkemedelsprövning för att säkerställa dels optimal dosering till barn, dels minskad antikropps bildning, något som kan leda till bättre behandlingseffektivitet hos barn vilka i övrigt behandlas enligt nordiska ALL-rutiner. En randomiserad studie skulle visserligen kunna ge ett något säkrare vetenskapligt resultat men skulle ta längre tid. I detta sammanhang torde befintliga historiska kontroller kunna ge tillräcklig kunskap.

Centrala etikprövningsnämnden finner vid en samlad bedömning att studien kan ge väsentliga nya kunskaper för behandling av vissa barn med ALL som får anses uppväga dess risker och bör därför godkännas. Nämnden noterar dock att det planerade förfarandet med prover som skickas utomlands för analys inte är förenligt med svensk biobankslagstiftning. Proverna måste först registreras i en svensk biobank som ansvarar för proverna, och när de analyser som angetts i projektplanen har genomförts ska proverna återlämnas till den svenska biobanken eller förstöras såvida de inte avidentifierats. Vidare noteras att en särskild patientinformation måste utformas med avseende på provtagningar och sparade prover för det fall man tänker använda nya kontroller bland dem som avböjt att delta i studien av det nya preparatet.

Centrala etikprövningsnämnden godkänner den forskning som avses med ansökningsen på villkor att svensk biobankslagstiftning följs och patientinformationen kompletteras på sätt som angetts i det föregående.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Gunnar Wetterberg, Åsa Molde, Gisela Dahlquist, Gunn Johansson, Bo Petersson och Eva Tiensuu Janson efter föredragning av Gisela Dahlquist. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna Pehr Olov Pehrson, Peter Höglund, Sighild Westman-Naeser och Margareta Bäck-Wiklund samt juristen Pia Andersson.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck



Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg

CENTRALA
ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN

Ink 2006-04-12

Dnr: 017-2006

Handl: PA

Projektansvarig:

Dnr:
714-05

VO2/barnonkologen
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus
SU/Östra
416 85 Göteborg

Sökande: Västra Götalandsregionen

Närvarande beslutande:

Margit Kärrström, *ordförande*

Ledamöter med vetenskaplig kompetens

Birgitta Rembeck, *bitr vetenskaplig sekreterare*

Lars Bäckman

Marianne Hall-Angerås

Lauren Lissner

Dan Mellström

Ulf Nilsson

Sven Wallerstedt

Elisabet Wennberg

Barbro Westerberg

Maude Wikström

**Ledamöter som företrädar
allmänna intressen**

Annelie Borelind

Evert Eggelind

Carin Lexmon

Maria Nytomt

Ros-Marie Sädås

Projekttitel: Användande av PEG-asparaginas (Oncaspar®) under två behandlingsomgångar vid behandling av akut lymfatisk leukemi hos barn.

Beslutsprotokoll från sammanträde med Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg, Medicinska avdelningen (M 2), den 3 april 2006.

Föredragande: Barbro Westerberg

Ärendet överlämnas till Centrala Etikprövningsnämnden för avgörande.

var kallad till mötet och utfrågades. Han uppgav bl.a. följande. Föräldrarna tillfrågas om barnen skall få vanlig behandling, dvs. den behandling man tidigare haft under flera år med asparaginas eller om barnet skulle behandlas med PEG-asparaginas (Oncaspar®) som är mer effektivt. Man mäter effekten genom att mäta enzymaktivitet och man mäter också antikroppar, som utvecklas mot medlet. Den gamla behandlingen har visat att en tredjedel utvecklar antikroppar vid andra behandlingstillfället och att det nya läkemedlet har mindre benägenhet att framkalla antikropps bildning. En randomiserad studie kräver en större studie och tar längre tid. Sjukdomen är ej vanlig. Dessutom pågår den aktuella studien redan i Danmark och flera nordiska länder planeras att involveras i samma studiedesign. Man har möjlighet att göra historiska kontroller.

Under överläggningen uppstod oenighet inom nämnden. Vissa ledamöter ansåg att då det framkommit att alla i högriskgruppen erbjuds att få den nya behandlingen och att

föräldrarna blir informerade om att den nya behandlingen förväntas vara mycket bättre, kommer sannolikt de flesta att välja den nya behandlingen. Risken är att det inte blir någon kontrollgrupp eller att det blir en selekterad kontrollgrupp genom tillvägagångssättet. Man borde därför kräva att undersökningen sker med ett sedvanligt randomiseringsförfarande. Dessutom är det oetiskt att utsätta föräldrarna för valet mellan ny eller gammal behandling eftersom barnen befinner sig i en svår situation med en svår sjukdom. Risken är således att man inte kommer att kunna utvärdera studien med aktuell design.

Andra ledamöter ansåg att man inte borde förhindra studien som redan är påbörjad i andra länder (i varje fall i Danmark). Dessutom är kanske den föreslagna studiedesignen den som är praktiskt möjlig att genomföra. Det är också av stort värde att studien blir genomförd då resultat med aktuella läkemedel vad avser barn och antikropps bildning inte finns.

Fler än tre ledamöter ansåg att studien borde överlämnas till Centrala Etikprövningsnämnden.

Nämnden, som noterar att vissa resursintyg saknades vid nämndens prövning och att informationen om personuppgiftslagen i föräldrainformationen är ofullständig, överlämnar därför ärendet till Centrala Etikprövningsnämnden för avgörande.

Att denna avskrift i transumt överensstämmer med originalet intygar:



Inger Hellström, administrativ sekreterare