



BESLUT
2012-07-11

Dnr Ö 12-2012

KLAGANDE

Landstinget Västernorrland
871 85 Härnösand

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Umeå, avdelningen för medicinsk forskning, beslut den 7 februari 2012, dnr 2012-11-31M

SAKEN

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

Projekt: En 26-veckors randomiserad, aktivt kontrollerad dubbel-blind, parallellgrupps, multicenter, säkerhetsstudie, för att utvärdera riskerna för allvarliga astmarelaterade händelser under behandling med Symbicort®, en kombination av inhalerad corticosteroid (ICS) (budesonid) och en långtidsverkande beta-2 – agonist (LABA) (formoterol), jämfört med behandling endast med ICS (budesonid) hos patienter från 12 års ålder med astma

Projektnummer/identitet: D5896C00027

Version nummer: Protokoll 16 september 2011

EudraCT nr: 2011-002790-28

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga

Ansökningen avser en randomiserad, dubbelmaskerad parallellgruppsprövning där patienter, från 12 års ålder, med astma, under 26 veckor får underhållsbehandling endera enbart med en viss inhalerad kortikosteroid (ICS) eller med det preparatet i en fast kombination med en bestämd långtidsverkande beta-2-agonist som vidgar luftrören (LABA). Beroende på varje patients tidigare behandling och hur välkontrollerad astmasjukdomen är inför studiestart, genomförs en stratifiering till en lägre eller en högre dos av inhalationssteroiden. Det primära syftet är att studera säkerhet av läkemedlen. Till studien ska totalt ca 11 700 patienter i 25 länder rekryteras, varav ca 60 patienter vid tre centra i Sverige.

Den regionala etikprövningsnämnden har avslagit ansökan och sammanfattat sina skäl för beslutet med att det enligt europeisk behandlingsstandard och europeisk myndighetsbedömning inte finns anledning att genomföra studien och att man istället för en mycket stor prospektiv studie borde använda ett epidemiologiskt angreppssätt för att besvara frågeställningen. Vidare anser nämnden att patienter som före studien behandlas på ett högre steg i behandlingstrappan (kombinationen ICS och LABA) riskerar att underbehandlas (vid randomisering till enbart ICS) vilket bedöms som icke försvarbart samt att den möjliga kunskapsvinst man skulle kunna vinna från studien bedöms som så ytterligt liten att inte heller mindre risker eller obehag för patienterna är försvarbara, sett ur risk-/nytta-perspektivet.

I överklagandet har sökanden genom ansvarig prövare i samråd med studiesponsor bl.a. anfört att den aktuella studien är en av fyra studier som utförs av olika läkemedelsbolag för att svara på frågan om tillägg av en LABA till en ICS ökar incidensen av allvarliga astmarelaterade

händelser, som sjukhusinläggning, intubering och dödsfall. Studierna har begärts av den amerikanska läkemedelskontrollmyndigheten FDA. Alla fyra studierna har samma design, inklusions- och exklusionskriterier, ”endpoints” samt storlek. Det primära utfallsmåttet i studien är det sammansatta utfallet av astmarelaterad sjukhusvistelse, astmarelaterad intubering och astmarelaterad död. Dessa händelser bedöms av en oberoende extern säkerhetskommitté. Ingen av de enskilda fyra studierna kommer i sig att kunna påvisa skillnad vad gäller dödsfall, men detta kommer att vara möjligt då resultatet från alla fyra vuxen- och ungdomsstudierna läggs samman.

Vidare uppger sökanden att den regionala etikprövningsnämndens oro gällande frågan om ICS mot kombinationsprodukten är relevant och att vissa patienter kommer att få sin LABA borttagen vid randomisering, men anför att patienter som får ICS kanske inte är ”kandidater” för kombinationsprodukten och vice versa. Internationella riktlinjer stöder nedtrappning av behandlingen till välkontrollerade patienter, dessutom har patienterna möjlighet till tilläggsmedicinering med kortverkande beta-2-agonister vid behov och de övervakas genom att dagligen inrapportera symptom och vid behov möjlighet att kontakta ansvarig läkare.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Aktuella svenska riktlinjer för astmabehandling rekommenderar att patienterna, förutom en snabbverkande beta-2-agonist att användas vid behov, även får underhållsbehandling med enbart en inhalationssteroid. Vidare rekommenderas att patienter som inte blir symptomfria med enbart inhalationssteroid får tillägg med långtidsverkande beta-2-agonist.

Det har genom åren, med varierande intensitet, förts en diskussion bland behandlande läkare, vetenskapssamhället och läkemedelskontrollmyndigheter huruvida det finns en ökad risk – eller inte – att förvärra astmasjukdomen genom behandling med LABA. Bland annat har man gjort iakttagelsen i studier med en annan LABA än den som är aktuell i den här studien att fler patienter som tog det läkemedlet dog av sin astma jämfört med patienter som inte fick sådan behandling. Emellertid är det svårt att säkert veta om en patient förvärrats i sin astmasjukdom på grund av – eller trots – sin behandling. Att en oberoende kommitté gör bedömningen, inte den behandlande läkaren, kan sägas vara en garanti för att bedömningarna görs på ett standardiserat sätt, men de behöver inte vara objektivt sett riktiga för det.

Nu är det naturligtvis så att man på goda grunder vanligen brukar anse att i en randomiserad studie beror skillnaden i utfall på – den randomiserade – skillnaden i behandling, men för patienter som behöver kombinationsbehandling och som randomiseras till monoterapi med ICS, kan man anta att användningen av kortverkande beta-2-agonister kommer att vara större än i gruppen som randomiserats till kombinationsbehandling och bl.a. av detta skäl kan det blir svårt att dra korrekta slutsatser trots att studien är randomiserad. Det förfarandet garanterar enbart att grupperna är lika vid behandlingsstart, inte att de utan vidare är enkelt jämförbara vid slutet av observationsperioden. Det primära utfallsmåttet i studien är det sammansatta utfallet av astmarelaterad sjukhusvistelse, astmarelaterad intubering och astmarelaterad död.

Dessa tre olika händelser har visserligen det gemensamt att de är oönskade och negativa för patienten, men de är olika allvarliga och det måste ifrågasättas om det är rimligt att kombinera de olika utfallen på det sätt som planeras. I studien kommer således exempelvis 10 patienter

vilkas astma förvärrats en gång under ett halvt års observationstid att väga lika tungt som 10 patienter som avlider på grund av astma. Vidare är ingen av de fyra planerade studierna ensam stor nog att besvara frågeställningen om astmarelaterad död, varför man planerar att slå ihop resultatet från de fyra studierna, som således inte görs med samma läkemedel, för att försöka besvara den frågeställningen. Redan det förhållandet utgör ett stort problem för tolkningen av det på det sättet sammanslagna materialet, eftersom det bygger på förutsättningen att alla studerade LABA har riskförändringar i samma riktning och storlek, d.v.s. ett antagande om homogenitet som inte säkert är uppfyllt. Det är därför rimligt att anta att den debatt som har förekommit inte kommer att avstanna även om man genomför de fyra studierna som planerat.

Det kan också ifrågasättas om det är rätt patienter som inkluderas till studien i förhållande till frågeställningen om säkerhetsproblem för LABA: de patienter som är eller visar sig vara välkontrollerade enbart med ICS kan förmodas ha en lindrigare sjukdom än de patienter som faktiskt behöver kombination med ICS och LABA för att vara tillräckligt behandlade. Om risken för astmarelaterad sjukhusvistelse, astmarelaterad intubering eller astmarelaterad död är annorlunda för patienter med lindrigare astmasjukdom – när dessa får tillägg med LABA – än för patienter med en svårare astmasjukdom, så bidrar inte de patienter som är eller visar sig vara välkontrollerade enbart med ICS med användbara observationer för att besvara studiens frågeställning. Det finns således såväl vetenskapliga, kliniska som forskningsetiska problem i studien.

Samtidigt kan man inte bortse från att risken för forskningspersonerna att drabbas av allvarliga olägenheter är mycket ringa med tanke på den goda övervakning som ges i studien. Med beaktande av detta och av att studien uttryckligen har begärts av FDA finner Centrala etikprövningsnämnden vid en samlad bedömning att studien trots det ovan anförda bör godkännas.

Centrala etikprövningsnämnden ändrar Regionala etikprövningsnämndens i Umeå beslut och godkänner den forskning som avses med ansökan.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Lennart Lindgren, Kickis Åhré Älgamo, Peter Höglund, Gunn Johansson, Bo Petersson och Holger Luthman efter föredragning av Peter Höglund. Vid den slutliga handläggningen har dessutom närvarit ersättarna Anitha Bondestam, Pehr Olov Pehrson, Elisabet Andersson, Sighild Westman-Naeser och Anders Brändström samt kanslisamordnaren Ulrika Holmgren.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck

Regionala
etikprövningsnämnden
i Umeå
Avdelningen för medicinsk
forskning



PROTOKOLLSUTDRAG
sammanträdesdag
2012-02-07

Ärende, beslut eller annan åtgärd
.....

Dnr
2012-11-31M

Punkt 8
Föredragande: Rune Dahlqvist
Forskningshuvudman
Landstinget Västernorrland
Företrädare

Ullånger
Forskare

, Vårdcentralen Höga Kusten, Ullånger

Projekttitel

En 26-veckors randomiserad, aktivt kontrollerad dubbel-blind, parallellgrupps, multicenter, säkerhetsstudie, för att utvärdera riskerna för allvarliga astmarelaterade händelser under behandling med Symbicort®, en kombination av inhalerad corticosteroid (ICS) (budesonid) och en långtidsverkande beta-2 – agonist (LABA) (formoterol), jämfört med behandling endast med ICS (budesonid) hos patienter från 12 års ålder med astma. (ID: D5896C00027)

Beslut

Projektet avslås.


Etikprövningsnämndens motiverar beslutet enligt följande:

Inhalationssteroid (ICS) resp. kombination av ICS och långverkande beta-2-agonist (som formoterol) används på olika steg i behandlingstrappan för astma, i alla fall enligt europeiska och svenska riktlinjer, sedan årtal tillbaka. Patienter med klinisk indikation för endast ICS som underhållsbehandling, är således inte samma patientgrupp som de som behöver kombinationen. Därmed blir det ologiskt att randomisera en patientgrupp med astma till endera av dessa behandlingar.

I randomiseringen kan enligt protokollet även ingå patienter som redan står på kombination av ICS och långverkande beta-stimulerare. Efter

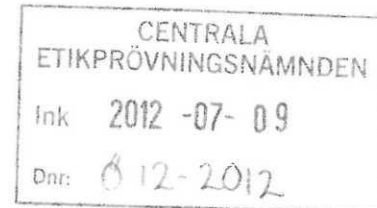
.....
Vid protokollet
Gunnel Eriksson

Bestyrkes


Gunnel Eriksson

Justeras
Eric Lowén
Erik Lundgren

Kopia till
Behörig företrädare



Ärende, beslut eller annan åtgärd
.....

Forts. Dnr
2012-11-31M

randomisering kommer hälften av dessa alltså att under en studietid av ett halvt år få en mindre intensiv terapi än de före studien hade klinisk indikation för. För att utsätta patienter för en sådan medveten försämring skulle chansen till kunskapsvinst eller annan fördel behöva vara betydande.

Båda dessa läkemedel och läkemedelskombinationen har en mycket omfattande användning, de är mycket väl kända och mycket studerade. Chansen att denna studie skulle få fram några nya kliniskt eller vetenskapligt viktiga fynd är även därför ytterligt liten.

Vetenskapssamhället, liksom den europeiska och den amerikanska läkemedelsmyndigheten har granskat och bedömt den omfattande dokumentation som finns rörande frågeställningen att användning av långverkande beta-stimulerare i sällsynta fall skulle kunna leda till allvarligt försämrat andningsstatus och till och med död i astma. Här har vår europeiska och svenska myndighet (oktober 2010) bedömt att rätt använt, och med långverkande beta-stimulerare alltid tillsammans med ICS och bara till de patienter som inte har fullgod effekt av endast ICS samt några ytterligare villkor, i enlighet med rådande behandlingspraxis, är detta inte ett problem. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten angav däremot i sitt utlåtande (våren 2010) att ytterligare studier behövdes för att säkerställa att långverkande beta-stimulerare inte ökade risken för allvarliga reaktioner, och det är denna bedömning från FDA som ligger bakom denna stora multicenterstudie där Sverige deltar med två mindre enheter. Skillnaden i bedömning kan ev. förklaras av att Europa sedan länge har tydliga riktlinjer som innebär att alltid ha ICS i behandlingen när långverkande betastimulerare förskrivs i motsats till förhållandet i USA.

Om en sällsynt ogynnsam reaktion misstänks så är normalt inte sättet att gå vidare med kunskapsinhämtning, att tusentals individer exponeras för det misstänkta för att forskaren ska få prospektiva data som visar om 1 eller 2 eller 3 patienter dör! Tvärtom är det vanliga förhållningsättet mest rimligt och etiskt godtagbart, att göra observationsstudier, registerstudier, och

.....
Vid protokollet
Gunnel Eriksson

Bestyrkes



Gunnel Eriksson

Justeras
Eric Lowén
Erik Lundgren

Kopia till
Behörig företrädare

Regionala
etikprövningsnämnden
i Umeå
Avdelningen för medicinsk
forskning



PROTOKOLLSUTDRAG
sammanträdesdag
2012-02-07

Ärende, beslut eller annan åtgärd
.....

Forts. Dnr korrigera i efterhand för skillnad i prognostiska riskfaktorer mellan
2012-11-31M exponerade och icke-exponerade.

Sammanfattningsvis, enligt europeisk behandlingsstandard och europeisk myndighetsbedömning finns ingen anledning att utföra denna studie. Angreppssättet med en mycket stor prospektiv studie i stället för epidemiologisk studie är etiskt tveksam. Att inkludera patienter från ett högre steg i behandlingstrappan i en randomisering som kan leda till en svagare terapi i ett halvårs tid bedömer vi som icke försvarbart. Den möjliga kunskapsvinsten från denna studie bedöms så ytterligt liten att inte heller mindre risker eller obehag för patienter är försvarbara, sett ur risk-nyttoperspektivet.

HUR MAN ÖVERKLAGAR, se särskild information.

.....
Vid protokollet
Gunnel Eriksson

Bestyrkes


Gunnel Eriksson

Justeras
Eric Lowén
Erik Lundgren

Kopia till
Behörig företrädare