



BESLUT
2013-01-07

Dnr Ö 52-2012

SÖKANDE FORSKNINGSHUVUDMAN

Västra Götalandsregionen
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 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 projekt med titeln "Säkerhet och effekt av abiraterontabletter i kombination med prednison och hormon- eller kirurgisk behandling (androgen deprivation therapy, ADT) hos högriskpatienter med nydiagnostiserad prostatacancer". Projektnummer/identitet: 212082PCR3011. Version nummer: 31 juli 2012. EudraCT nr: 2012-002940-26.

Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg har i beslut den 17 december 2012, dnr 831-12, överlämnat ärendet till Centrala etikprövningsnämnden, se Bilaga.

Ansökan gäller en internationell multicenterstudie där totalt cirka 1 270 män, med nyligen diagnostiserad metastaserad prostatacancer, vilka behandlats med kirurgisk eller s.k. kemisk kastrering (behandling med LHRH-agonist), och som uppfyller vissa definierade kriterier för allvarlig sjukdom med hög risk för sjukdomsprogress och död, avses rekryteras, varav cirka 45 i Sverige, fördelade på sex olika kliniker.

Studien är en randomiserad, dubbelmaskerad klinisk läkemedelsprövning där samtliga patienter får etablerad grundbehandling - kastrering enligt respektive kliniks riktlinjer så som dessa tillämpas av den patientansvarige läkaren - och i tillägg till denna endera kombinationen av en irreversibel inhibitor av 17-alfa-hydroxylas tillsammans med prednison, eller placebotabletter motsvarande de två aktiva studieläkemedlen. Studien omfattar en s.k. screeningperiod, under högst 28 dagar, där man gör inledande undersökningar för att fastställa om patienten kan vara med i studien och i så fall därefter påbörja den dubbelmaskerade behandlingsperioden med studieläkemedlen (aktiv behandling eller placebokontroll). Behandlingen med studieläkemedel pågår endera tills den inte längre tolereras av patienten eller tills cancersjukdomen har progredierat enligt kriterier uppställda i studieprotokollet. Patienten följs, inledningsvis med täta kontroller, därefter glesare under totalt 60 månader eller tills hela studien avslutas. Den primära frågeställningen är totalöverlevnad.

Studiens sponsor har gjort antagandet att samtliga patienter kommer att rekryteras inom två år, behandlingstiden blir fem år och därefter sker en fortsatt uppföljning av patienterna. Det finns en oberoende säkerhetskommitté (IDMC) som kommer att låta utföra två interimsanalyser under studiens gång och dessutom genomför fortlöpande kontroll av säkerheten i studien. Funktionen för IDMC beskrivs kortfattat i ansökningshandlingarna och i

skriftlig komplettering från studiesponsor som svar på frågor som den regionala etikprövningsnämnden ställt till sökanden.

Den regionala etikprövningsnämnden har behandlat ansökningsprocessen vid två tillfällen och efter att ha erhållit kompletterande upplysningar från sökanden beslutade man att överlämna ärendet till Centrala etikprövningsnämnden för avgörande. Den regionala nämnden har i samband med överlämnandet formulerat följande yttrande: "Nämnden kunde inte enas om att godkänna studien. Flera ledamöter ville avslå studien, eftersom man inte ansåg att den projektansvarige klargjort om en tidigareläggning av behandlingen med abirateron skulle kunna medföra att effekten av denna medicinering i det sena slutstadiet av patientens sjukdom skulle kunna minska eller utebli. De ledamöter som ville godkänna studien ansåg dels att studien var nödvändig för att ta reda på om den aktuella patientpopulationen kan ha ökad nytta av abirateron redan vid sjukdomsdebut, dels att studiens säkerhetskommitté kommer att stoppa projektet om det under studiens gång framkommer indikationer på negativa konsekvenser av behandlingen. Mer än tre av nämndens ledamöter som förordade avslag begärde mot denna bakgrund att ärendet skulle överlämnas till Centrala etikprövningsnämnden för avgörande".

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

En grundläggande förutsättning för att acceptera ett forskningsprojekt från etisk synpunkt är att patienterna inte undanhålles etablerad terapi som visats vara bra. Denna förutsättning får anses vara uppfylld i den nu aktuella studien: samtliga patienter får en etablerad grundbehandling i form av kastrering, låt vara att denna inte är så homogen och standardiserad som det kanske vore önskvärt från vetenskaplig synpunkt, men värderat för var och en av patienterna så får denne en acceptabel behandling, sett i ljuset av vad som för närvarande anses vara etablerad behandling. Till denna adderas endera aktivt studieläkemedel eller placebo, vilket också får anses acceptabelt från individuell synpunkt och riktigt från vetenskaplig synpunkt. Här kommer också in en viktig funktion för IDMC: att fortlöpande värdera kunskapsläget från generell synpunkt. Studieläkemedlen har - vilket har påpekades av de av den regionala etikprövningsnämndens ledamöter som inte ville godkänna ansökningsprocessen - för närvarande en godkänd indikation sent i sjukdomsförloppet. Om exempelvis studieläkemedlen - eller annan terapi - blir etablerad behandling i ett tidigare sjukdomsstadium än vad som nu är fallet, så får det förutsättas att sådan information vägs in i rekommendationer från IDMC angående eventuellt förtida avslutande av studien.

Från patienternas individuella synpunkt finns ingen anledning att ifrågasätta att patientansvarig läkare, vid de täta kontroller (omfattande såväl skelettscintigrafi som CT alternativt MR) som patienterna genomgår som del av studien regelbundet, omprövar om det är i patientens bästa intresse att bli kvar i studien och behandlas med studieläkemedel (under maskerade betingelser aktiv testbehandling respektive placebo), eller att få individuellt anpassad behandling. Möjligen hade det ibland för den bedömningen varit en fördel om behandlande läkare även hade tillgång till resultatet av de PSA-mätningar som görs under studien, men det återopas i protokollet och ansökningshandlingarna vetenskapliga skäl emot att den behandlande läkaren alltid får denna information. Det står klart att om patienten inte tolererar behandlingen eller om sjukdomen progredierar så kommer behandlingen med studieläkemedel att avslutas för den enskilde patienten och behandlande läkare är därefter fri att välja den behandling som bedöms lämpligast för patienten. Detta får uppfattas så att sett från den enskilde patientens synpunkt, så kommer denne inte att undanhållas etablerad

behandling vid framtida progress av sjukdomen. Om det är möjligt kommer man att fortsätta observationer av patienten även efter behandlingsperiodens slut och i den primära analysen ingår alla som randomiseras oavsett i vilken omfattning de faktiskt behandlas i enlighet med denna, Intention to treat-analys (ITT). Detta anses vanligen vara det vetenskapligt sett mest korrekta, även om det naturligtvis i en studie som den nu aktuella kan uppkomma en utspädningseffekt, exempelvis om flera patienter vars sjukdom progredierar under placebobehandling får aktiv behandling efter avslutad behandling med studieläkemedel jämfört med vad som blir fallet för patienter som fått aktiv studiebehandling - förutsatt att denna faktiskt är effektiv.

Enligt 9 § etikprövningslagen får forskning godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersonernas hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde. Vid en sammanvägd bedömning finner Centrala etikprövningsnämnden att den kunskapsvinst som kan antas uppkomma genom att studien genomförs uppväger riskerna för forskningspersonernas integritet och hälsa.

Centrala etikprövningsnämnden godkänner den forskning som avses med ansökningen.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Severin Blomstrand, Elisabet Andersson, Kickis Åhré Älgamo, Peter Höglund, Tina Dalianis, Anders Brändström och Ann Wennerberg efter föredragning av Peter Höglund. Vid den slutliga handläggningen har dessutom deltagit ersättarna Elina Mäki-Torkko, Kjell Asplund, Maria Ågren och Stefan Lohmander samt chefjuristen Linda Stridsberg.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Severin Blomstrand

Projektansvarig:

SU/Sahlgrenska
Urologkliniken
413 45 Göteborg

Dnr:
831-12

Exp. 2012-12-20



Forskningshuvudman: Västra Götalandsregionen

Närvarande beslutande:

Margit Kärrström, *ordförande*

Sven Wallerstedt, *vetenskaplig sekreterare*

Ledamöter med vetenskaplig kompetens:

Rolf Axelsson

Ulf Angerås

Bodil Lernfelt

Dan Mellström (*deltog ej i 917-12 – 929-12 samt 932-12 – 935-12*)

Ulf Nilsson

Barbro Robertsson

Elisabet Wennberg

Barbro Westerberg

Maude Wikström

Ledamöter som företräder allmänna intressen:

Evert Eggelind

Annelie Nielsen Fernström (*deltog ej i 929-12 – 935-12*)

Maria Nytomt

Anja Olsson

Ros-Marie Sädås

Projekttitel: Säkerhet och effekt av abiraterontabletter i kombination med prednison och hormon- eller kirurgisk behandling (androgen deprivation therapy, ADT) hos högriskpatienter med diagnostiserad prostatacancer

Projekt ID: 212082PCR3011

Version: 31 July 2012

EudraCT nr: 2012-002940-26

Beslutsprotokoll från sammanträde med Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg, Medicinska avdelningen (M 2), den 17 december 2012

Föredragande: Dan Mellström

Överlämnas till CEPN

Nämnden kunde inte enas om att godkänna studien. Flera ledamöter ville avslå studien, eftersom man inte ansåg att den projektansvarige klargjort om en tidigareläggning av behandlingen med abirateron skulle kunna medföra att effekten av denna medicinering i det sena slutstadiet av patientens sjukdom skulle kunna minska eller utebli.

De ledamöter som ville godkänna studien ansåg dels att studien var nödvändig för att ta reda på om den aktuella patientpopulationen kan ha ökad nytta av behandling med abiraterone redan vid sjukdomsdebut, dels att studiens säkerhetskommitté kommer att stoppa projektet om det under studiens gång framkommer indikationer på negativa konsekvenser av behandlingen.

Mer än tre av nämndens ledamöter som förordade avslag begärde mot denna bakgrund att ärendet skulle överlämnas till Centrala etikprövningsnämnden för avgörande.

Att denna avskrift i transumt överensstämmer med originalet intygar:


Barbro Mörning, byråsekreterare