



BESLUT
2015-10-26

Dnr Ö 25-2015

KLAGANDE

Region Skåne
Skånes universitetssjukhus SUS
205 02 Malmö

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Lund, beslut den 8 september 2015, dnr 2015/508

SAKEN

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

Projekttitel: Abatacept för att förebygga diabetes hos släktingar med ökad risk för typ 1-diabetes.

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga

Enligt projektbeskrivningen har patienter som utvecklar typ 1-diabetes (T1D) dels ärftlig känslighet, dels utlösande och påskyndande faktorer. Dessa kan vara antikroppar mot en eller flera autoantigen såsom insulin eller vad som benämns GAD65, IA-2 eller ZnT8. Personer som har antikroppar mot två eller flera av ovan uppräknade autoantigen uppges ha 70–100 % risk för att utveckla T1D. Syftet med den nu aktuella läkemedelsprövningen uppges vara att undersöka om behandling med abatacept jämfört med placebo kan förhindra eller fördröja utveckling av nedsatt glukostolerans och/eller T1D. Studien är en internationell multicenterstudie där släktingar till patienter med T1D som själva har två bekräftade autoantikroppar, vilka benämns GADA, ICA, IA-2A eller ZnT8A, men som inte har insulinantikroppar och som fortfarande har normal glukostolerans vid testning, kan inkluderas. Forskningspersonerna ska vara sex år eller äldre vid inklusion (personerna rekryteras ur en kohort, benämnd TN-01, till vilken inklusionsåldern är 1–45 år). Efter screening och inklusion till studien randomiseras deltagarna till infusion med abatacept (10 mg/kg, max 1000 mg) eller matchande placebo, vid 14 tillfällen under ett års tid. Därefter observeras forskningspersonerna med kontroller bl.a. av blodprover och oral glukosbelastning. Studien pågår som längst i sex år. Enligt studieprotokollet finns det en internationell säkerhetskommitté (DSMB), som sammanträder ungefär var tredje månad för

att följa säkerhet och var sjätte månad för att bedöma effekt och interimsanalyser. Denna kommitté har i uppdrag att oberoende och självständigt utvärdera om det finns skäl att modifiera eller avbryta studien.

Den regionala etikprövningsnämnden har, efter att ha inhämtat kompletterande information, avslagit ansökan. Som skäl anges bl.a. att studien avser att behandla friska individer med abatacept, såväl underåriga från sex års ålder som vuxna. Alla dessa kommer inte att utveckla T1D. Det mest sannolika utfallet anser nämnden vara att man uppnår ett visst fördröjande av insjuknande i T1D hos de personer som utvecklar sjukdomen. De risker som finns för allvarliga biverkningar, i synnerhet hos underåriga men även hos vuxna, har nämnden bedömt som så pass beaktansvärda att riskerna inte uppväger nyttan på det sätt som krävs för godkännande enligt 9 § etikprövningslagen.

Klaganden redogör för bakgrunden till studien och vilka resultat som dels visats i den egna kohorten, dels presenterats i andra studier och framhåller vikten av att förhindra eller bromsa sjukdomsförloppet och att barn med två eller flera autoantikroppar ofta har en snabbare utveckling till klinisk diagnos och skulle därför ha störst nytta av en eventuell effekt. En studie enbart på vuxna skulle inte ge samma information eftersom utvecklingen till T1D är mycket långsammare än hos barn.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Studiens upplägg innebär att man under flera års tid vid ett antal centra i denna internationella multicenterstudie kommer att rekrytera forskningspersoner som randomiseras till behandling med abatacept eller placebo när de har två bekräftade autoantikroppar av typen GADA, ICA, IA-2A eller ZnT8A, utan att ha insulinantikroppar med bibehållen normal glukostolerans efter oralt test. Det får uppfattas som att det – på sedvanligt sätt – i uppgifterna för säkerhetskommittén, DSMB, ingår att både följa effekt och säkerhet för de inkluderade forskningspersonerna och att följa den vetenskapliga litteraturen på området. Därmed finns en inbyggd säkerhet för att avbryta studien också om det av annan forskning inom området visar sig att det är olämpligt att ge abatacept eller om det visar sig att någon annan behandling är väsentligt bättre.

Även om det skulle visa sig att utfallet av studien endast är en fördröjning av insjuknande i T1D eller att detta blir på något sätt lindrigare, så är det en viktig kunskapsvinst. Denna ska vägas mot de risker som forskningen kan innebära, och det finns en betydande och tämligen betryggande erfarenhet när det gäller behandling med abatacept till vuxna, men betydligt mindre sådan när det gäller barn.

Av 11 a § etikprövningslagen framgår att vid en klinisk läkemedelsprövning ska, utöver vad som följer av etikprövningslagen, bl.a. bestämmelserna i 13 e § läkemedelslagen (1992:859) tillämpas. Av de bestämmelserna framgår att kliniska läkemedelsprövningar får utföras på underåriga endast om 1. forskningen kan förväntas leda till nytta för denna patientgrupp, 2. forskningen är avgörande för att bekräfta uppgifter som erhållits i kliniska läkemedelsprövningar med personer som har förmåga att samtycka till deltagande i prövningar eller genom andra forskningsmetoder, 3. forskningen hänför sig direkt till ett kliniskt tillstånd som den underårige lider av eller är av sådan art att den endast kan utföras på underåriga, och 4. inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, undantaget

kostnadsersättningar. För att en klinisk läkemedelsprövning på underåriga ska kunna godkännas krävs alltså att samtliga dessa förutsättningar föreligger. Förutsättningarna enligt punkterna 2 och 3 föreligger inte och redan av det skälet kan forskningen inte godkännas beträffande underåriga forskningspersoner.

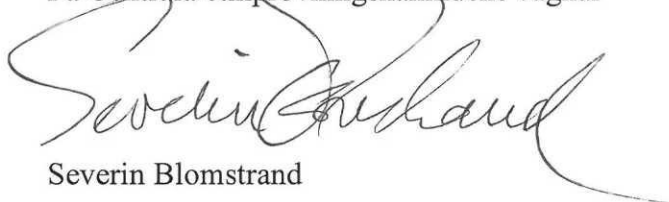
Enligt 9 § etikprövningslagen får forskning godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersonernas hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde. Vid en sammanvägd bedömning finner Centrala etikprövningsnämnden att forskningen kan godkännas beträffande forskningspersoner som inte är underåriga.

Centrala etikprövningsnämnden godkänner den forskning som avses med ansökan endast beträffande forskningspersoner som inte är underåriga.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Severin Blomstrand, Bimbi Ollberg, Lena Näslund, Peter Höglund, Ingrid Sahlin, Anders Brändström och Ann Wennerberg efter föredragning av Peter Höglund. Vid den slutliga handläggningen har dessutom ersättarna Carina Gunnarsson, Birgitta Hübinette, Malou Hultcrantz och kanslichefen Jörgen Svidén närvarit.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Severin Blomstrand

Avdelning 2

PROTOKOLL 2015/8

Sammanträde 2015-09-08 kl 13.00 – 14.30

Sammanträdesrummet, Östra Vallgatan 14, Lund

Närvarande

Ledamöter

Ordförande
Anna Tansjö

Ledamöter med vetenskaplig kompetens
Mona Landin-Olsson, vetenskaplig sekreterare
Per Katzman
Karin Leandersson
Stig Rehncrona
Dag Wide-Swensson
Eva Tuninger
Thomas Wiebe
Ellen Tufvesson

Företrädare för allmänna intressen
Lars Fritzson
Kristina Lindbåge
Jonas Hellsten
Conny Bäck

Övriga närvarande

Ingrid Karlsson (personlig ersättare för Jonas Hellsten)
Eva Elvstrand Administrativ sekreterare

----- **utdrag ur protokoll** -----

§ 4

Ansökningar som varit upptagna på tidigare möten

4.4

Dnr 2015/508
Föredragande
Per Katzman

Forskningshuvudman
Region Skåne

Forskare som genomför projektet (kontaktperson)

Projekttitel

Abatacept för att förebygga diabetes hos släktingar med ökad risk för typ 1-diabetes. Projektnummer/identitet: TN-18. Version nummer: 4.0 4 JUN 2013. EudraCT nr: 2013-002249-13.

Beslut

Ansökan avslås.

PROTOKOLL 2015/8

Sammanträde 2015-09-08 kl 13.00 – 14.30

Sammanträdesrummet, Östra Vallgatan 14, Lund

Skäl

I den aktuella studien avser sökanden att Abatacept-behandla friska individer, såväl underåriga fr.o.m. åldrarna sex år som vuxna, som har förhöjd risk att utveckla typ 1 diabetes. Alla dessa kommer dock inte att utveckla sjukdomen. Forskningsgruppen menar att barn från sex års ålder måste inkluderas i studien för att säkerställa ett möjligt positivt utfall.

Tidigare data på patienter under 18 års ålder är mycket sparsamma. Abatacept har dock studerats hos 190 pediatrika patienter i åldrarna 6 till 17 år med polyartikulär juvenil artrit. Patienternas medelålder var 12 ± 3 år, 76 av dessa patienter fullföljde uppföljningsstudien (upp till 7 år). Studien är publicerad on-line 2015. Vanliga biverkningar inkluderade framför allt infektioner, men nuvarande kunskapsbas vid behandling av barn avseende risken för beskrivna allvarliga biverkningar av substansen (allvarliga infektioner, malignitet, autoimmun sjukdom) är för liten för att säkra slutsatser skall kunna dras. Vid användande av andra immunomodulerande läkemedel - tex TNF-alfa antagonister – synes barn dessutom ha större risk att utveckla malignitet jämfört med vuxna.

Vad avser patienter över 18 års ålder är riskerna bättre belysta och utvärderade i tidigare studier. Möjligen är de mindre uttalade avseende allvarliga biverkningar (se ovan) hos denna population jämfört med risker för underåriga, men det kan dock inte bortses från risker för malignitet och allvarliga infektioner även för vuxna.

Det mest sannolika positiva utfallet av studien – med tanke på att substansen endast synes bromsa beta-cell-destruktion hos relativt nydebuterade typ 1 diabetiker – torde vara ett visst fördröjande av insjuknande i typ 1 diabetes hos de av forskningspersonerna som utvecklar sjukdomen. Ett sådant möjligt fördröjande med några månader innebär en möjlig vinst och därmed en nytta i forskningsstudien. De risker som finns för allvarliga biverkningar hos dittills friska försökspersoner, i synnerhet hos underåriga men även hos vuxna, är emellertid så pass beaktansvärda att nämnden bedömer att det vetenskapliga värdet av studien inte uppväger de risker som studien kan medföra för forskningspersonernas hälsa och säkerhet. Mot denna bakgrund finner nämnden att det saknas förutsättningar att godkänna studien, se 9 § lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.

Beträffande hur man överklagar, se bilaga
