



BESLUT
2016-01-25

Dnr Ö 40-2015

KLAGANDE

Stockholms Läns Landsting
Box 22550
104 22 Stockholm

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämndens i Stockholm, Avdelning 3, beslut den 11 november 2015, dnr 2015/1406-31/3

SAKEN

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

Projekttitel: En öppen, fas Ia/Ib-prövning av DNA-PK-hämmaren MSC2490484A i kombination med strålbehandling hos patienter med framskridna, solida tumörer

Regionala etikprövningsnämndens beslut

se Bilaga

Vid cancerbehandling används ofta läkemedel som orsakar brott i DNA-strängarna. Sådan effekt kan leda till att cancercellen dör. Enzymet DNA-beroende proteinkinase (DNA-PK) är en viktig del av systemet som reparerar DNA-brott i alla vävnader och produceras ofta i ökad mängd i cancerceller. Vid strålbehandling stiger mängden DNA-PK i de bestrålade cellerna på grund av en lokal ökning av antalet brott i DNA-strängarna. Hämning av DNA-PK har visats öka antalet dubbelsträngade DNA-brott vid strålbehandling och man förväntar sig därför att sådan hämning kan öka strålbehandlingens effekt.

Studieläkemedlet är en hämmare av DNA-PK och syftet med projektet uppges vara att undersöka medlets säkerhet och effekt i samband med strålbehandling. Det finns tre delstudier inom ramen för den nu aktuella ansökan, benämnda fas Ia, fas Ib och "clinical proof-of-principle" (cPOP).

I fas Ia-studien kommer tidigare patienter med lokal avancerad sjukdom eller metastaser i huvud-halsregionen att ingå och som ska behandlas med palliativ strålbehandling. Till fas Ib-studien inkluderas patienter med obehandlad icke-småcellig lungcancer vilka inte är lämpliga

för kombinationsbehandling med cytostatika och strålning. I cPOP-studien ingår patienter som är aktuella för högdos palliativ strålbehandling och har två eller tre tumörer eller metastaser i underhuden. Dessa patienter får först en strålbehandling till den ena tumören och några dagar senare en dos av studieläkemedlet 90 minuter före strålbehandling av den andra tumören och följs därefter i 30 dagar. Man vill, förutom säkerhet, även studera effekt på biologiska markörer som man hoppas kunna använda i andra studier inom det kliniska utvecklingsprogrammet.

Den regionala etikprövningsnämnden har, efter att ha inhämtat komplettering, godkänt den forskning som avses med de två delstudierna som benämns fas Ia och fas Ib. Nämnden har avslagit ansökan beträffande cPOP-delstudien och anför att den delstudien inte bör startas parallellt med övriga studier, utan sökanden bör komma in med en tilläggsansökan avseende cPOP-studien med motiverad säkerhetsdos. Nämnden har motiverat sitt beslut med att dosnivåerna i cPOP-studien är förutbestämda i studieprotokollet men borde – enligt nämnden – bestämmas först när resultat från de båda andra delstudierna föreligger från förslagsvis 10 patienter. Att studieläkemedlet ges som engångsdos motiverar inte att cPOP-studien startar parallellt med de båda andra delstudierna. Det borde i cPOP-delen vara rimligt att patienterna erhåller en läkemedelsdos som har antitumoral aktivitet. I annat fall blir nytta/riskbalansen för den enskilde negativ.

Klaganden begär att redan nu få godkännande för den forskning som avses med cPOP-delstudien.

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Några av de doser som planeras användas i cPOP-studien är förutbestämda men andra kommer, åtminstone i viss utsträckning, att vara avhängiga resultaten bl.a. i fas Ia- och Ib-studierna. Även om det i och för sig skulle vara möjligt att starta delstudierna samtidigt, så delar Centrala etikprövningsnämnden den regionala nämndens uppfattning att dosnivåerna i cPOP-studien bör bestämmas först när resultat från de båda andra delstudierna föreligger från ett antal patienter. Det är också så att kunskapsvinsten från cPOP-studien kan förväntas bli större om man i större utsträckning än vad som planeras bestämmer dosnivåerna till sådana som baserat på bl.a. de andra delstudierna har betraktats som säkra och som har en påvisad antitumoral effekt.

Enligt 6 § etikprövningslagen ska ett godkännande avse ett visst projekt eller en del av ett projekt eller en på något liknande sätt bestämd forskning. Delstudierna benämnda fas Ia och fas Ib utgör sådana delar av ett projekt som det redan nu finns förutsättning att godkänna, vilket Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm också har gjort. I likhet med den regionala nämnden finner Centrala etikprövningsnämnden att det i nuläget inte finns förutsättning att godkänna den forskning som avses med cPOP-studien.

Centrala etikprövningsnämnden ändrar inte det överklagade beslutet.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Karin Almgren, Peter Höglund, Christina Eintrei, Anders Brändström, Ann Wennerberg, Bengt Gustafsson och Lena Näslund efter föredragning av Peter Höglund. Vid den slutliga handläggningen har dessutom Johan Fritzell, Elena Namli, Bimbi Ollberg och Birgitta Hübinette samt kanslichefen Jörgen Svidén och administrativa sekreteraren Eva Kaaman Modig närvarit.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Karin Almgren

Ordförande



BESLUT

Dnr: 2015/1406-31

Sökande: Stockholms läns landsting

Behörig företrädare:

Projekt: En öppen fas Ia/Ib-prövning av DNA-PK-hämmaren MSC2490484A i kombination med strålbehandling hos patienter med framskridna, solida tumörer
Projektnummer/ID: EMR100036-002

EudraCT: 2015-00673-12

Forskare som genomför projektet:

Nämnden har vid sammanträdet den 11 november 2015 lämnat över till den vetenskapliga sekreteraren att avgöra ärendet sedan kompletteringar gjorts.

Sedan sökanden kommit in med begärda kompletteringar fattar den vetenskapliga sekreteraren följande

BESLUT 2015-12-16

Nämnden godkänner forskningen beträffande delstudie 1 och 2.

På nämndens vägnar


Hans Glaumann
vetenskaplig sekreterare

Beslut expedierat till behörig företrädare
Kopia för kännedom till ansvarig forskare

Avdelning 3

Ordförande

Håkan Julius

Ledamöter med vetenskaplig kompetens

Hans Glaumann (*infektionssjukdomar*), vetenskaplig sekreterare

Elisabet Åkesson (*geriatrik*)

Jonas Bergh (*cancerforskning*)

Stefan Borg (*allmän psykiatri*)

Agneta Nordenskjöld (*barnkirurgi*) deltog ej i ärende 2015/1776-31

Mårten Rosenqvist (*kardiologi*) deltog ej i ärende 2015/1732-31, 2015/1745-31, 2015/1753-31, 2015/1767-31, 2015/1770-31, 2015/1776-31, 2015/1787-31, 2015/1797-31, 2015/1799-31, 2015/1801-31, 2015/1802-31, 2015/1820-31, 2015/1822-31, 2015/1823-31, 2015/1837-31

Carl-Olav Stiller (*klinisk farmakologi*) deltog ej i ärende 2015/1787-31, 2015/1797-31, 2015/1799-31, 2015/1801-31, 2015/1820-31, 2015/1822-31

Tomas Wester (*barn- och ungdomskirurgi, ortopedisk kirurgi*)

Ledamöter som företrädar allmänna intressen

Maria Elgstrand, deltog ej i ärende 2015/1801-31, 2015/1822-31, 2015/1820-31

Katarina Sjölander

Per-Arne Hammarström

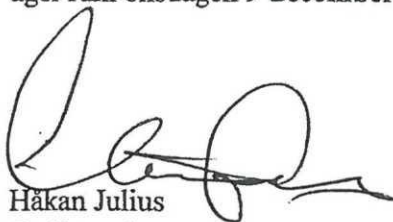
Administrativ sekreterare

Kristin Mattsson

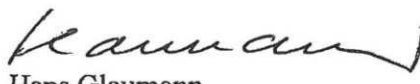
§ 1 Ordföranden förklarar sammanträdet öppnat.

§ 3 Ansökningar om etisk granskning av forskningsprojekt, se **Bilaga**.

§ 4 Ordföranden förklarar mötet avslutat och meddelar att nästa sammanträde i avdelning 3 äger rum onsdagen **9 december** 2015.



Håkan Julius
Ordförande



Hans Glaumann
Vetenskaplig sekreterare, protokollförare

----- Utdrag ur protokoll från sammanträde den 11 november 2015 i avdelning 3 -----

Dnr 2015/1406-31

Föredragande:

Jonas Bergh

Sökande: Stockholms läns landsting

Behörig företrädare:

Projekt: En öppen fas Ia/Ib-prövning av DNA-PK-hämmaren MSC2490484A i kombination med strålbehandling hos patienter med framskridna, solida tumörer

Projektnummer/ID:EMR100036-002

EudraCT: 2015-00673-12

Forskare som genomför projektet:

BESLUT

A. Nämnden avslår ansökan beträffande delstudie 3.

B. Nämnden begär att sökanden kompletterar ansökan beträffande delstudie 1 och 2 (1a och 1b).

MOTIVERING

Delstudie 3

Nämnden har tagit del av de kompletteringar som inkommit efter nämndens beslut den 16 september 2015. Sökanden begär alltså att nämnden ska godkänna samtliga delstudier. Nämnden står emellertid fast vid den tidigare bedömningen att delstudie 3 inte bör startas parallellt med övriga studier. Sökanden måste därför komma in med en tilläggsansökan avseende del 3 och med motiverad säkerhetsdos. I denna del vill nämnden ytterligare anföra följande.

Dosnivåerna i cPoP (clinical proof of principle) är enligt studiedokumentet förutbestämt. Enligt nämndens mening måste - innan denna del av studien påbörjas - resultat från delstudierna 1 och 2 föreligga från förslagsvis 10 patienter. Att studiemedlet ges som engångsdos motiverar inte att del 3 startar parallellt med fas 1a och 1b. Det borde i cPoP-delen vara rimligt att patienterna erhåller en läkemedelsdos som har antitumoral aktivitet. Annars blir nytta/riskbalansen för den enskilde negativ.

Forskningen kan för närvarande alltså inte godkännas beträffande delstudie 3.

Beslut expedierat till behörig företrädare.

Kopia för kännedom till ansvarig forskare.

----- Utdrag ur protokoll från sammanträde den 11 november 2015 i avdelning 3 -----

Delstudierna 1 och 2 (1 a och 1b)

Nämnden begär att sökanden ytterligare kompletterar ansökan enligt följande.

1. Modern design av läkemedelsstudier i fas 1 a utvärderar varje enskild patient i varje cohort om tre individer enligt principen *intraindividuell doseskalering*, syftande till att varje individ skall ha möjlighet att få en dos med "antitumoral effekt", för att man för individen - om möjligt - skall få en så positiv nytta/risk balans som möjligt. Startdoser i fas I studier är valda så att de på ett så säkert sätt som möjligt inte skall ha några biverkningar, så också i detta fall. Detta innebär att den enskilda individen då inte kommer att ha någon realistisk nytta av att delta, om denne kommer i några av de lägre dosstegen. Har sökanden övervägt denna ansats? Nämnden önskar en kommentar.

2. Det ska tydligare framgå av samtliga försökspersonsinformationer vilken standardbehandling som ges till de patienter som inte vill delta i studien. Namn och telefonnummer till den som ansvarar för studien ska senare skrivas in.

3. I forskningspersonsinformationens redovisas enbart biverkningar av studieläkemedlet från djurstudier med motivering att eventuella biverkningar inte är kända hos människa. Det finns dock kända biverkningar av liknande preparat som hämmar PI3K, som det som ska studeras, t.ex. för Everolimus som har immunsuppressiva egenskaper och kan predisponera patienterna bl. a för bakterie-, svamp-, virus- eller protozoainfektioner och en rad med metabola förändringar. Forskningspersonsinformationens ska kompletteras med uppgifter om troliga biverkningar baserade på vetenskapens nuvarande ståndpunkt.

Begärda kompletteringar ska i **ett exemplar** ha inkommit till nämnden senast **7 december 2015**. Efter den tidpunkten kommer ärendet att tas upp till prövning i befintligt skick.

Nämnden lämnar över till den vetenskapliga sekreteraren att avgöra ärendet beträffande delstudie 1 och 2 sedan kompletteringar gjorts.

----- Utdrag ur protokoll från sammanträde den 11 november 2015 i avdelning 3 -----

Hur man överklagar, se särskild information.

Beslut expedierat till behörig företrädare.
Kopia för kännedom till ansvarig forskare.