

BESLUT
2018-01-29

Dnr Ö 3-2018

KLAGANDE

Västra Götalandsregionen
413 45 Göteborg.

ÖVERKLAGAT BESLUT

Regionala etikprövningsnämnden i Göteborgs beslut den 21 december 2017, dnr 824-17, se bilaga

Projekttitel: En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, sekventiell design fas II-studie för att utvärdera säkerhet och tolerabilitet av injektioner med AZD8601 i hjärtmuskeln under bypass-operation

SAKEN

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

CENTRALA ETIKPRÖVNINGSNÄMNDENS BESLUT

Centrala etikprövningsnämnden ändrar inte det överklagade beslutet.

BAKGRUND

Enligt ansökningen utgör detta projekt en randomiserad, dubbelmaskerad, placebokontrollerad, internationell multicentrisk fas 2-studie, med sekventiell design, för att utvärdera säkerhet och tolerabilitet av injektioner med ett studieläkemedel i hjärtmuskeln under bypass-operation. Den avsedda verkningsmekanismen för studieläkemedlet, vilket innehåller ribonukleinsyra med kod för ett protein som aktiverar nybildning av blodkärl, är att öka kärltillväxten lokalt och på så sätt förbättra blodförsörjningen av hjärtmuskeln.

Den regionala etikprövningsnämnden har – efter inhämtad komplettering – avslagit ansökningen med bl.a. följande motivering.

1. Vid djurförsök på råttor framgår att vid mikroskopi har behandlingsrelaterade inflammatoriska cellinfiltrat vid injektionsplatsen hittats hos alla grupper som behandlats med studieläkemedlet.
2. Det framgår vidare att, vid försök på apor och vid alla dosnivåer, observerades erytem och ödem 24 timmar efter dos hos dem som fick studieläkemedlet injicerat i huden.
3. Vid försök med grisar med inducerad hjärtinfarkt framgår det att fyra djur avled i maligna arytmier. Vidare utvecklade samtliga försöksdjur, utom ett, arytmier. Även om det konstateras att det är injektionsproceduren snarare än läkemedlet som orsakat arytmier är det oroväckande fynd som inte förklaras närmare.
4. Vid försök på människa med intradermal injektion av medlet framgår det att många forskningspersoner utvecklar erytem, upp till 70 mm, på injektionsplatsen och att erytemet kan kvarstå vilket talar för att medlet kan utlösa en inflammatorisk reaktion, på injektionsplatsen, hos människa.



BESLUT
2018-01-29

Dnr Ö 3-2018

5. Den planerade forskningen innebär 30 injektioner i hjärtmuskeln med 1 mg per injektion. Den högsta tidigare provade dosen hos människa är 0,36 mg i huden. Det inger oro att en mycket högre dos som visat sig ge biverkningar i hud injiceras direkt i hjärtmuskeln.
6. I säkerhetsinformationen finns en referens (Dib N et al.) och kort diskussion kring risk med intramyokardinjektioner. Det saknas en längre och vidare diskussion kring risker med sådana injektioner och framför allt beträffande arytmier på kort och lång sikt. En mer utvidgad diskussion saknas således om vad som är gjort tidigare i form av intramyokardiella injektioner av terapeutiska medel och hur det har gått för patienterna.
7. Diskussionen kring risk med intramyokardinjektioner avspeglas inte tydligt i övervakningsprogrammet. Räcker det med fyra dygns arytmiovervakning? Har arytmieexpertis knutits till projektet?

Nämnden anförde vidare att kranskärlskirurgi är en rutinoperation med god prognos, men att det ändå finns en viss mortalitet kopplad till ingreppet, varför allvarliga postoperativa läkemedelsutlösta reaktioner kan vara svårtolkade, särskilt hos patienter med hjärtsvikt. Vid en samlad bedömning av det befintliga underlaget fann nämnden att forskningen innebär sådana risker för forskningspersonernas hälsa, säkerhet och integritet att dessa inte uppvägs av forskningens vetenskapliga värde.

Klaganden överklagar nämndens beslut och begär att forskningen ska godkännas. Läkemedelsföretaget som utvecklar studieläkemedlet har sökt bemöta den regionala nämndens invändningar och har bl.a. anfört att studien efter diskussioner med Läkemedelsverket i Sverige, den finska läkemedelsmyndigheten (Fimea) och berörd forskningsetikkommitté i Finland har godkänts av dessa. Dessutom har företaget gett kommentarer till etikprövningsnämndens specificerade invändningar och frågor. Sammanfattningsvis anser företaget att det finns ett vetenskapligt underlag som stödjer potentiell nytta med behandling med studieläkemedlet till patienter med sänkt vänsterkammarmfunktion vilka genomgår bypass-operation och att säkerhetsprofilen är acceptabel.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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. Centrala etikprövningsnämnden finner att de invändningar som rests av den regionala nämnden är av stor vikt för att kunna bedöma risker för forskningspersonerna om studien genomförs som planerat. Läkemedelsföretaget har visserligen avgett tillfredsställande svar på en del av invändningarna, men exempelvis det som anges i punkterna 3, 5 och 6, liksom svårigheten att tolka om oönskade medicinska händelser efter operationen beror på kirurgin, injektionsproceduren eller studieläkemedlet, kvarstår i allt väsentligt. Beträffande punkten 3 finner Centrala etikprövningsnämnden att man på goda grunder kan ifrågasätta relevansen av ett försök på gris med inducerad hjärtinfarkt, där proceduren med intramyokardinjektioner äger rum med grisens hjärta slående. Särskilt med



BESLUT
2018-01-29

Dnr Ö 3-2018

tanke på att patienterna har angina pectoris och att bypassoperationen sker under kardioplegi. Att studien har en sekventiell design och att det finns en säkerhetskommitté knuten till studien minskar naturligtvis riskerna med studien. En sammanvägd bedömning av kunskapsvinst och risker talar emellertid fortfarande emot att godkänna forskningen.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

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

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar


Karin Almgren
Ordförande

Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg

Projektansvarig:

[REDACTED]

SU/Sahlgrenska
Thoraxkliniken
413 45 Göteborg

Dnr: Exp. 2017-12-21
824-17

INKOM

2018 -01- 1 0

Forskningshuvudman: Västra Götalandsregionen

Närvarande beslutande:

Bengt Nilsson, *ordförande*

Staffan Björck, *vik. vetenskaplig sekreterare*

Ledamöter med vetenskaplig kompetens:

Eva Dahlgren

Anna Dåderman

Bengt Hasséus

Daniel Holmgren

Ann Ekberg Jansson (*ej närvarande på ärenden 703-17, 824-17, 924-17, 971-17 samt T 980-17/971-11, och ej närvarande på ärende 1014-17 p.g.a. jäv*)

Bodil Lernfelt

Barbro Robertsson

Ville Wallenius (*ej närvarande på ärendena 824-17 och 1006-17 p.g.a. jäv*)

Ledamöter som företräder allmänna intressen:

Linnéa Andersson

Allaedin Hedayati

Dan Nyberg

Bengt-Arne Reinholdsson

Stig-Olov Tingbratt

Projekttitel: En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, sekventiell design fas II-studie för att utvärdera säkerhet och tolerabilitet av injektioner med AZD8601 i hjärtmuskeln under bypass-operation.

Projekt ID: D9150C00003

Version: 1.0, 17 August 2017

EudraCT nr: 2017-002690-19

Beslutsprotokoll från sammanträde med Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg, Medicinska avdelningen (M 2), den 18 december 2017

Föredragande: Staffan Björck

Avslag

Nämnden avslår ansökan av följande skäl:

1. Vid djurförsök på råttor framgår att behandlingsrelaterade mikroskopisk inflammatoriska cellinfiltrat vid injektionsplatsen har hittats hos alla AZD8601-behandlade grupper.

2. Det framgår vidare att, vid försök på apor, så observerades erytem och ödem 24 timmar efter dos på de som fick AZD8601 injicerat i huden vid alla dosnivåer.
3. Vid försök på grisar med inducerad hjärtinfarkt så framgår det att fyra djur avled i maligna arytmier. Vidare utvecklade samtliga försöksdjur utom ett arytmier. Även om det konstateras att det är injektionsproceduren snarare än läkemedlet som orsakat arytmier är det oroväckande fynd som inte förklaras närmare.
4. Vid försök på människa med intradermal injektion av medlet framgår det att många patienter utvecklar erytem, upp till 70 mm, på injektionsplatsen och att erytemet kan kvarstå vilket talar för att medlet även kan utlösa en inflammatorisk reaktion hos människa på injektionsplatsen.
5. Försöken hos människa innebär 30 injektioner i hjärtmuskeln med 1 mg per injektion. Det högsta tidigare provade dosen hos människa är 0,36 mg i huden. Det inger oro att en mycket högre dos som visat sig ge biverkningar i hud injiceras direkt i hjärtmuskeln.
6. I säkerhetsinformationen finns en referens (Dib N et al) och kort diskussion kring risk med intramyokardinjektioner. Det saknas en längre och vidare diskussion kring risker med intramyokardinjektioner och risk för framförallt arytmier på kort och lång sikt. En mer utvidgad diskussion saknas således om vad är gjort tidigare i form av intramyokardiella injektioner av terapeutiska medel och hur det har det gått för patienterna.
7. Diskussionen kring risk med intramyokardinjektioner avspeglas inte tydligt i övervakningsprogrammet. Räcker det med cirka fyra dygns arytmiovervakning? Har arytmieexpert knutits till projektet?

Kranskärlskirurgi är en rutinoperation med god prognos men det finns ändå viss mortalitet kopplade till ingreppet, varför allvarliga postoperativa läkemedelsutlösta reaktioner kan vara svårt att tolka särskilt hos dessa patienter med hjärtsvikt.

Vid en samlad bedömning av det befintliga underlaget är det nämndens uppfattning att forskningen innebär sådana risker för forskningspersonernas hälsa, säkerhet och integritet att dessa inte uppvägs av forskningens vetenskapliga värde. Enligt 9 § lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor får forskningen då inte godkännas.

Beslutet kan överklagas till Centrala etikprövningsnämnden. Skrivelsen ska vara ställd till Centrala etikprövningsnämnden men skickas eller lämnas till Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg. Överklagandet ska vara underskrivet av behörig företrädare för forskningshuvudmannen. Denne kan lämna fullmakt till forskaren att skriva under. Bifoga i så fall fullmakten. I skrivelsen ska anges vilket beslut som överklagas och den ändring som Ni begär. Överklagandet ska ha kommit in till Regionala etikprövningsnämnden senast tre veckor från det att klaganden fick del av beslutet.

Att denna avskrift i transumt överensstämmer med originalet intygar



Anna Fredriksson, administrativ sekreterare