



Dokumentnamn
Beslut
Beslutsdatum
2023-08-28

Diarienummer
Ö 45- 2023/3.1

Klagande

ProbarE i Stockholm

Överklagat beslut

Etikprövningsmyndighetens beslut den 7 juni 2023, dnr 2023-01926-02, se Bilaga

Projekttitel

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie för att utvärdera effekten och säkerheten av NBI-1065845 hos vuxna studiedeltagare med svår depressiv sjukdom (Major Depressive Disorder (MDD))

Saken

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

Överklagandenämndens beslut

Överklagandenämnden för etikprövning godkänner den forskning som avses i ansökan.

Bakgrund

Vid svår och medelsvår depression har behandling med konventionella antidepressiva läkemedel begränsade effekter. Därför testas för närvarande flera typer av läkemedel med nya verkningsmekanismer. En grupp nya läkemedel påverkar det så kallade glutaminerga systemet och ett av läkemedlen inom denna grupp, esketamin, godkändes 2019 av den europeiska läkemedelsmyndigheten för behandling av svår depression där andra läkemedel varit utan effekt. I det nu aktuella forskningsprojektet studeras effekterna av ett nytt läkemedel med liknande verkningsmekanism. Preparatet har visat gynnsamma effekter i en råttmodell av depression. Säkerhetsstudier har genomförts hos friska forskningspersoner och hos patienter med svår och medelsvår depression.

I det aktuella forskningsprojektet undersöks effekter och säkerhet hos det nya läkemedlet i en multinationell fas-2 multicenterprövning. Enligt det ursprungliga försöksprotokollet skulle tillägg av det nya läkemedlet till konventionell läkemedelsbehandling prövas hos patienter med svår och medelsvår depression i en randomiserad studie. Hälften av forskningspersonerna skulle under åtta veckor få placebo i tillägg till den konventionella behandlingen och den andra hälften skulle som tillägg få det nya preparatet i endera av två doser. Studien skulle omfatta 212 forskningspersoner, därav maximalt 23 i Sverige. Denna kliniska prövning har godkänts av Etikprövningsmyndigheten.

Studieprotokollet har nu ändrats på 62 punkter. De flesta av dessa ändringar är marginella utan etiska implikationer eller följdändringar. Dock har inklusionskriterierna ändrats på en principiellt viktig punkt: Medan aktivt läkemedel respektive placebo tidigare enbart skulle ges som tilläggsbehandling, avser man nu att även inkludera forskningspersoner med svår och medelsvår depression som inte har pågående läkemedelsbehandling för sin depression. I en ändringsansökan har forskarna ansökt om etikgodkännande av ändringarna.

Postadress

Överklagandenämnden för etikprövning
c/o Vetenskapsrådet
Box 1035
101 38 Stockholm

Besöksadress

Hantverkargatan 11 B

Telefon

08-546 77 610 vxl

E-post

kansli@onep.se

Webbplats

www.onep.se



Dokumentnamn

Beslut

Beslutsdatum

2023-08-28

Diarienummer

Ö 45 - 2023/3.1

Etikprövningsmyndigheten bedömde att inklusionen av personer med svår och medelsvår depression som endast behandlas med placebo kräver en ny risk-nytta-analys som inte ryms inom ramen för en ändringsansökan. Därför krävdes en ny grundansökan i den delen av ändringsansökan. I överklagandet anförs att placebobehandlingen pågår under kort tid och att täta läkarbesök på veckobasis ingår i studieprotokollet. Dessutom framhålls att patienter med självmordsbenägenhet inte kommer att inkluderas i studien.

Skäl för beslutet

Etikprövningsmyndigheten har tidigare godkänt grundansökan i vilken prövningsläkemedlet, alternativt placebo, ges som tillägg till pågående antidepressiv läkemedelsbehandling. Godkännandet innebär att myndigheten tagit ställning till riskerna med läkemedlet i sig och dess eventuella interaktioner med konventionella antidepressiva läkemedel.

Enligt ändringsansökan avser forskarna nu att inkludera även forskningspersoner utan pågående antidepressiv läkemedelsbehandling. Enligt studiens nya inklusionskriterier ska dessa forskningspersoner tidigare under den pågående depressionsperioden ha behandlats minst åtta veckor med terapeutisk dos av något av de senaste antidepressiva läkemedlen i (bilaga 10 i ändringsansökan). Med det nya upplägget kommer ungefär hälften av de forskningspersoner som inte har pågående läkemedelsbehandling för sin depression få enbart placebo. Den forskningsetiska fråga som då uppstår är om det kan anses försvarbart att en forskningsperson med svår eller medelsvår depression under åtta veckor inte behandlas med antidepressivt läkemedel?

Den europeiska läkemedelsmyndigheten har uttalat sig om användning av placebo i kliniska studier (EMA/CPMP Position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised Helsinki Declaration, EMA/17424/01, 2001). Där framhålls värdet av placebokontrollerade studier också inom områden där det finns vedertagen behandling. Det betonas att placebobehandlingens längd ska anpassas så att inga irreversibla skador kan uppstå. Vikten av att hålla sig till riktlinjer för forskningsetiska granskningar framhålls, till exempel beträffande forskningspersoninformation och rätten att avsluta sitt deltagande.

Flera systematiska kunskapsöversikter har funnit statistiskt säkerställda effekter av behandling med antidepressiva läkemedel vid svår och medelsvår depression (till exempel Jacobsen et al. BMJ Evid Based Med 2020;25:130). Effektstorleken har dock beskrivits som liten eller minimal och behandlingens värde för individuella patienter har ifrågasatts, särskilt som behandlingen är förenad med risk för biverkningar. En betydande andel av patienterna förbättras under placebobehandling, denna andel varierar dock kraftigt mellan olika studier.

I den aktuella studien kommer patienter med självmordsbenägenhet inte att inkluderas. Studieprotokollet inkluderar läkarbedömningar varje vecka; dessa innefattar strukturerade bedömningar av självmordsbenägenhet. Med dessa åtgärder bedöms riskerna vid monobehandling med placebo vara rimligt hanterade.



Dokumentnamn

Beslut

Beslutsdatum

2023-08-28

Diarienummer

Ö 45 - 2023/3.1

SBU har identifierat tillägg av esketamin (närbesläktat med det aktuella preparatet) till antidepressivt läkemedel vid medelsvår till svår behandlingsresistent depression hos vuxna som en kunskapslucka. Däremot har SBU inte granskat monoterapi med esketamin vid denna indikation. Så gott som alla kliniska prövningar av esketamin har gällt tilläggsbehandling. Således torde kunskapsluckan vara än större för esketaminliknande preparat som monoterapi. Överklagandenämnden finner därför att ändringen i studieprotokollet kan innebära en kunskapsvinst.

Vid en bedömning av studiens potentiella nytta och med hänsyn till att rimliga åtgärder vidtagits för att minimera möjliga risker, särskilt risken för självmord, finner Överklagandenämnden att de ändringar som beskrivs i ändringsansökan ska godkännas.

Överklagandenämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Lars Dahlstedt, Kjell Asplund (föredragande), Anna Sarkadi, Sten-Åke Stenberg, Ulf Ekberg och Stina Holmlund Kelly. Vid den slutliga handläggningen har dessutom ersättarna Christina Eintrei, Ingemar Engström och Johan Norell Bergendahl samt kanslichefen Jörgen Svidén och administrativa sekreteraren Katarina Gate Lundgren deltagit.

På Överklagandenämndens vägnar

Lars Dahlstedt

Ordförande