

Overlege Arne K Andreassen
Hjertemedisinsk avd.
Rikshospitalet
0027 Oslo

arne.andreassen@rikshospitalet.no

Vår ref.:2010/5 Deres Ref.: 2009/2511 Dato: 07.06.10

Klagesak: En åpen, utvidet utprøving av UT-15C SR hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon.

Klage vedrørende avslag fra REK Sør-Øst D på søknad om prosjektgodkjenning.

NEMs konklusjon

Prosjektets vitenskapelige design er ikke tilfredsstillende. Forutsetningene for at slike studier skal ha en verdi utover markedsføring er at de stiller relevante forskningsspørsmål, har operasjonaliserte og presise endepunkter samt at studiepopulasjonen er representativ for målgruppen og tilstrekkelig stor til at sjeldne bivirkninger kan studeres. Disse forutsetningene vurderes ikke å være oppfylt i gjeldende prosjekt og klagen forkastes.

Sakens bakgrunn

Studien er en åpen sikkerhetsstudie blant pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) som har fullført utprøving av et nytt legemiddel UT-15CSR. Studien forventes også å gi informasjon om langsiktige doseringsmønstre. 900 pasienter skal inkluderes på verdensbasis, 1-5 fra Norge. Studien skal gå over tre år.

PAH er en uvanlig, men alvorlig sykdomstilstand som til nå hovedsakelig har blitt behandlet medikamentelt med intravenøse prostacyclinliknende forbindelser. De perorale alternativene som finnes har dårlig stabilitet og kort virketid. Utprøvningslegemidlet, som er en variant av et registrert middel til subcutan / intravenøs bruk, synes å representere en forbedring ved å kunne gis peroralt og ha mer langvarig effekt. De vanligste observerte bivirkninger av midlet i tidligere studier oppgis å være hodepine, diaré, ansiktsrødme, illebefinnende, brekninger, kjevesmerter med mer.

Behandling i REK

REK Sør-Øst D behandlet prosjektsøknaden første gang i møte 9. desember 2009. Det ble fattet et avslagsvedtak.

Klagebehandling og oversendelse av klagen til NEM

Rek Sør-Øst D mottok klage fra prosjektleder 10. februar 2010. Klagen ble behandlet i komiteens møte 25. februar 2010 og avslaget ble opprettholdt.

Rek Sør-Øst D begrunner avslaget med at 1) prosjektet starter før resultatene fra hovedprosjektet er kjent, 2) prosjektet mangler forskningsspørsmål, 3) i sum har studien en svak vitenskapelig profil, 4) bivirkninger av preparatet vil uansett bli registrert og fulgt opp, 5) denne type fortsettelsesstudier er ikke alltid i pasientenes interesse og 6) pasienter som ønsker det kan få tilgang til preparatet ved å søke Statens legemiddelverk om registreringsfritak.

Klagen ble oversendt NEM 26. mars 2010 og er behandlet på møte 26.04.2010 og 28.05.2010.

NEMs vurdering

NEM viser til REK Sør-Øst Ds begrunnelser for ikke å kunne godkjenne prosjektet. REK Sør-Øst D har lagt vekt på at den pågående hovedstudien burde vært avsluttet og ferdig analysert før man igangsetter oppfølgingsstudier. NEM har tidligere behandlet en tilsvarende sak, se klagesak 2008-2:

<http://www.etikkom.no/Documents/Vedtak-i-klagesaker/2008-2.pdf>

NEM henviste da til European Medicines Agency's (EMA) CPMP/ICH/291/95 *Notes for guidance on general considerations for clinical trials* som aksepterer overlappende studier så fremt man ivaretar proporsjonalitetsprinsippet om at studiens nytte er klart større enn risiko og belastning for deltakerne. I en samlet vurdering fant NEM da å akseptere igangsettelse av oppfølgingsstudien før hovedstudien var avsluttet ettersom det forelå dokumentasjon på at bivirkninger ved preparatet var av mindre alvorlig grad samt at det var dokumentert at deltakerne i nevnte studie hadde positiv effekt av studiepreparatet og at studien skulle finne ny kunnskap om dosering. NEM ser derfor ikke grunn til å kategorisk avvise *En åpen, utvidet utprøving av legemiddel UT-15CSR* med bakgrunn i uavsluttet hovedstudie (jfr. REKs punkt 1). At sykdomstilstanden det er snakk om er alvorlig, at utprøvningslegemidlet synes å representere en forenkling for pasientene og at bivirkningene ikke synes å være alvorlige, taler samlet for at man bør kunne akseptere en overlapping av studiene. Siden utprøvningslegemidlet er en peroral variant av legemidlet som brukes til å behandle tilstanden i dag, synes det rimelig å anta at det også har effekt. Dette bør imidlertid preliminaire analyser fra de foregående studier av preparatet kunne dokumentere.

Det avgjørende for om studien kan godkjennes av REK/NEM er om prosjektet har et vitenskapelig design som vil gjøre det i stand til å frembringe kunnskap om sikkerheten ved preparatet som ikke alt er kjent gjennom hovedstudien (punkt 2 og 3).

Beskrivelsen av studiens formål i protokollen er (Final Version Dated 2 March 2009): *To provide, or continue to provide, UT-15C SR for eligible subjects who participated in protocols TDE-PH-301, TDE-PH-302, TDE-PH-308, or any additional UT-15C SR clinical protocols evaluating subjects with PAH. To assess the long-term safety of UT-15C SR in these subjects through assessment of adverse events and laboratory parameters. To assess the effect of continued therapy with UT-15C SR on exercise capacity after one year of treatment.*

Den planlagte studiens forskningsspørsmål er vagt formulert. I ulike sammenhenger er både sikkerhet, effekt og dosering angitt som mål.

Komiteen legger til grunn at den skisserte registrering av bivirkninger skiller seg lite fra standard kartlegging (REKs punkt 4) med rapport til Statens legemiddelverk og ser ikke at det foreligger noen forskningsspørsmål eller hypoteser for denne delen av studien. Personer med plagsomme bivirkninger eller som av annen grunn har trukket seg fra hovedstudien er selektert ut. 900 pasienter i 3 år er dessuten for lite til at man kan regne med å registrere sjeldne bivirkninger.

Effekten av fortsatt behandling med UT-15C SR skal testes med en 6 minutters gangtest og utfylling av Borgs skala for selvrapportert grad av pustebesvær etter 1 års bruk, 1/3 av oppfølgingsperioden. NEM finner denne effektmålingen utilstrekkelig som isolert forskningsmål.


Også doseringsspørsmål nevnes som forskningsmål uten at dette operasjonaliseres.

Komiteen viser til REK Sør-Øst D's punkter 5 og 6. Forskningsprosjekter må først forankres i et design som gjør dem i stand til å frembringe ny og gyldig kunnskap før det er relevant å vurdere andre interesser, som behandling. Det primære formålet for forskning er ny kunnskap, ikke pasientbehandling, og NEM har derfor ikke tillagt disse punktene vekt i sin vurdering.


NEM viser til helseforskningslovens §§ 1 og 4. Lovens formål er å fremme god forskning forstått som virksomhet som utføres med vitenskapelig metodikk for å skaffe til veie ny kunnskap om helse og sykdom. En forutsetning for å innfri nevnte krav er at studien har et vitenskapelig design med presise forskningsspørsmål som igjen er operasjonalisert på en måte som gjør dem i stand til å frembringe ny og gyldig kunnskap på feltet.

"Vedtak: NEMs vurdering er at studien ikke møter kravene til vitenskapelig design på tilfredsstillende vis og komiteen forkaster dermed klagen."

Hilsen



Dag Bruusgaard
Professor dr.med.
leder av NEM



Jacob C Hølen, PhD
Sekretariatsleder NEM

Kopi:

REK

Statens legemiddelverk

Oslo Universitetssykehus ved øverste administrative ledelse.

United Therapeutics Corporation ved øverste administrative ledelse