

Britt Nakstad
Barne- og Ungdomsklinikken
St. Olavs Hospital HF, MSD (Norge) AS, Helse Bergen HF - Haukeland
universitetssykehus, Akershus universitetssykehus HF

Vår ref.: 2018/106

REK ref.:2017/2185

Dato: 30/04/18

MK-3475-013. En fase 1 studie for å undersøke farmakokinetikk og sikkerhet av en enkelt dose tedizolidfosfat til pasienter i alderen 2 til < 12 år

Prosjektbeskrivelse

Dette er en legemiddelfirma-initiert studie (MSD), og det norske bidraget er ledd i en internasjonal multisenterstudie. Formålet er å undersøke farmakokinetikk og sikkerhet ved en enkelt dose av tedizolidfosfat til pasienter i alderen 2-12 år. Legemiddelet er registrert under navnet Sivextro i Norge og blir i dag gitt til voksne for behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur (ABSSSI, acute bacterial skin and skin structure infections). Sivextro er et antibakterielt middel, som i kliniske studier har vist effekt mot *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*-gruppen, altså gram-positive kokker (gule stafylokokker og streptokokker). Dosering til voksne er 200 mg x 1 i 6 dager, enten gitt som intravenøs infusjon eller peroral tablett.

Dette er en fase I åpen singeldose studie for å undersøke sikkerhet og riktig dosering av medisinene for fremtidige studier. Planen er å inkludere ca. 32 barn på verdensbasis, fordelt på to behandlingsgrupper der minst 20 pasienter får legemidlet Sivextro intravenøst og 12 pasienter vil få Sivextro som mikstur (6 pasienter i gruppe 3 og 6 pasienter i gruppe 4). I Norge skal 3 studiesentra delta med totalt ca. 3-6 pasienter. Pasientene er gutter og jenter som er medisinsk stabile og i alderen 2-12 år med bekreftet eller mistenkt infeksjon med Gram-positive bakterier. De får allerede en behandling med et antibiotikum med gram-positiv antibakteriell aktivitet. Det finnes en rekke inklusjons- og eksklusjons-kriterier for deltakelse.

Hver pasient skal få én enkelt dose Sivextro: I del A får gruppe 1 med 10 pasienter i alder 6-12 år intravenøs studiemedisin - 5 pasienter får 5 mg/kg (allerede fullført og gjort interimanalyse) og 5 pasienter får 4 mg/kg. I gruppe 2 får 10 pasienter i alderen 2 - 5 år 6 mg/kg, først en gruppe og så gjøres en interimanalyse før den andre gruppen på 5 pasienter får 6 mg/kg for å bekrefte eller justere dosen for de gjenværende pasientene i denne aldersgruppen (gruppe 2 kohort 2 og gruppe 4). I del B med mikstur-behandling får gruppe 3 (5 barn i alderen 6-12 år) 4 mg/kg og gruppe 4 (5 barn i alder 2-6 år) 6 mg/kg eller modifisert dose.

De enkelte deltakende barn/pasienter vil ikke ha direkte nytte av studien ifa. en enkeltdosebehandling.

Behandlingen i REK

Søknaden ble tatt til behandling av REK sør-øst A 30.11.2017: REK avslo søknaden med henvisning til helseforskningsloven § 18 som stiller vilkår til forskning som inkluderer personer uten samtykkekompetanse. Det er krav om at risiko og ulempe for barnet er ubetydelig og at forskningen har en direkte nytte for barnet eller andre med samme aldersspesifikke lidelse, skade eller tilstand. Prosjektet innebærer en mulig fare for bivirkninger, uten at det er noen nytte for barnet selv som kan kompensere for denne risikoen. Komiteen anser dermed at helseforskningslovens krav om ubetydelig risiko eller ulempe ikke er tilfredsstillt i dette prosjektet.

Klage

Prosjektleder påklagde vedtaket 18.1.18:

- 1) *Henviser til Barneforordningen/Pediatriforordningen som er Europaparlamentets og Europarådets forordning som skal fremme utvikling og godkjenning av legemidler til barn. Den ble vedtatt i EU i 2007, implementert i EØS avtalen i 2017, og vedtatt i det norske Storting juni i 2017, deretter iverksatt i september 2017. Hensikten bak disse vedtakene var at flere medikamenter skulle utprøves og godkjennes til bruk hos barn og gjennomgå forskningsbaserte analyser for å sikre god kvalitet. Norge har et etisk ansvar i å gjøre en innsats, og sett i sammenheng med denne studien kan nå Norge være med å bidra i en studie som kan gi et trygt, dokumentert og godkjent legemiddel til fremtidige barn med Gram-positive bakterielle infeksjoner.*
- 2) *Henviser til "Veiledning til Forskrift av 30. oktober 2009 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker", § 2-8. Klinisk utprøving på personer under 18 år: Bestemmelsen gir særregler om innhenting og avgivelse av samtykke på vegne av personer under 18 år. Direktiv 2001/20/EC oppfordrer til flere kliniske utprøvinger på barn for å forbedre behandlingen av denne gruppen. I innledningen til denne veiledning står følgende: Der det er avvikende bestemmelser går Forskrift om klinisk utprøving foran Helseforskningsloven.*
- 3) *Helseforskningsloven § 18 vedrørende nytte/risiko kan ikke benyttes som grunnlag for avslag, og vi mener at denne studien er medisinsk og helsefaglig godt organisert og kan utøves forsvarlig, ref. § 5 av samme lov. Det faktum at den enkelte studiedeltager ikke vil ha medisinsk nytte av å delta i studien gjelder generelt for alle tidlig fase studier og ved administrering av en enkeltdose med påfølgende farmakokinetiske analyser. Det er etter min mening en internasjonalt anerkjent fremgangsmåte ved utvikling av nye medisiner hos barn, og bør ikke være en grunn til å avvise studien. Vi forventer ikke akkumulering av medikamentet eller uheldig kroppspåvirkning av medikamentet eller dets nedbrytningsprodukter, og vi vil nøye følge lever- og nyrefunksjonsprøver, elektrolytter og hematologiske parametere, og dessuten ha grundig overvåking og kontroll av mulige uheldige bivirkninger (adverse events og severe adverse events). Disse erfaringer vil komme til nytte for andre pasienter som senere vil være i samme situasjon da PK analysene vil være retningsgivende for senere utvikling av bruk og dosering medikamentet.*

Det anses at risiko og ulempe for barnet som inkluderes til denne PK studien er ubetydelig. Parallelt med den ene dosen av studiemedisinen vil de inkluderte barna gis avdelingens rutinebehandling for mistenkt eller påvist gram positiv bakterieinfeksjon som er forordnet av postlegen med det medisinske ansvaret for pasienten. Det er i all forskning og ved enhver medisinerings alltid en mulig fare for bivirkninger. Det gjelder også ved forskning inkludert farmakokinetiske studier hvor studien ikke er nyttig for barnet som er inkludert. Barnet vil normalt kunne kompensere for en eventuell risiko som er minimal ved en enkeltdose av studiemedisinen. Forskningen vil på sikt være til direkte nytte for denne pasientpopulasjonen, ikke minst for de svært syke immunsupprimerte barna, selv om det ikke er nyttig for det enkelte inkluderte barnet mens denne studien går.

- Godkjent legemiddelutprøving SLV, 25. jan. 2018
- *Pediatrik forsvarlighetsvurdering 8. febr. 2018: Nødvendig forsvarlighet ivaretatt, potensiell nytteverdi for fremtidige pas. 2-12 år med alvorlig infeksjon.*

REK avsto klagen i vedtak datert 13.3.18: *Slik komiteen forstår klagen, mener prosjektleder at kravene i helseforskningsloven § 18 ikke gjør seg gjeldende, fordi forskrift om klinisk utprøving av legemidler, hvor kravet om ubetydelig risiko ikke nevnes eksplisitt, går foran helseforskningsloven. Helseforskningsloven gjelder imidlertid utfyllende også for klinisk utprøving av legemidler, og komiteen er ikke enig i at loven skal forstås slik at de strenge krav som helseforskningsloven stiller for beskyttelse av mindreårige forsøkspersoner ikke gjør seg gjeldende selv om disse ikke eksplisitt er omtalt i forskrift om klinisk utprøving av legemidler.*

Etter en samlet vurdering har komiteen konkludert med at helseforskningsloven § 18 kommer til anvendelse og opprettholder sitt opprinnelige vedtak, da prosjektet innebærer en mulig fare for bivirkninger, uten at det er noen nytte for barnet selv som kan kompensere for denne risikoen. Komiteen anser dermed at helseforskningslovens krav om ubetydelig risiko eller ulempe ikke er tilfredsstillt i dette prosjektet.

NEMs vurdering

NEM tok saken til behandling på komitemøtet 19.4.18.

Prosjektet er en fase 1-studie av farmakokinetikk og har således ingen direkte terapeutisk effekt for deltakerne. Legemiddelstudier på barn har vært et neglisjert forskningsområde, og dosering til barn har som regel vært basert på studier av legemiddelet hos voksne. Konsekvensene av dette har vært suboptimal behandling av barn, og det har derfor blitt krav om at det i dag gjennomføres spesifikke studier på barn ved utprøving av nye relevante medikamenter. Slike studier er sterkt ønsket, og ved forsvarlig gjennomføring er nytten stor for den aktuelle pasientgruppen.

REK har avslått denne studien da komiteen mener den bryter med kravene i helseforskningsloven §18 a og c – at risiko og ulempe for deltakeren må være ubetydelig og at forskningsresultatet skal være av nytte for deltakeren eller andre i tilsvarende situasjon. Klager viser til forskrift for legemiddelutprøving og hevder at denne har forrang, og at det her ikke er tilsvarende strenge vilkår for forskning på barn. Dette tilbakevises av REK som påpeker at helseforskningsloven (hfl) er utfyllende.

NEM stiller seg bak REKs vurdering av at hfl §18 er relevant for studien, men deler ikke REKs vurdering av at studien bryter med lovens vilkår. Legemiddelet vil neppe ha medisinsk nytte for

deltakerne, som allerede er under annen virksom antibakteriell behandling, men kunnskapen fra prosjektet vurderes å være nyttig for korrekt dosering til populasjonen. Legemiddelet er godkjent for voksne, så risikoprofilen er kjent. Det er godt dokumentert at sannsynligheten for skade er svært liten. Studien gjennomføres på inneliggende pasienter på sykehus med god beredskap for å ivareta deltakerne ved eventuelle bivirkninger. NEM vurderer at studien innebærer ubetydelig risiko, og at nytten for den aktuelle populasjon er stor. Prosjektet er derfor forsvarlig.

Vedtak

Klagen tas til følge, og prosjektet godkjennes, jf. helseforskningslovens §§ 9 og 33. Informasjonsskriv og prosedyre for innhenting av samtykke skal godkjennes av REK sør-øst A før prosjektet kan igangsettes.

NEMs vedtak er endelig og kan ikke påklages videre, jf. forskningsetikkloven § 10.

Hilsen

Grete Dyb
Professor dr.med.
Komiteleder NEM

Jacob C Hølen
Sekretariatsleder NEM, PhD

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer

Kopi

REK

MSD ved Kristin Nordvik

