

6. oktober 2008

De Videnskabsetiske Komiteer for Region Hovedstaden

Regionsgården

Kongens Vænge 2

3400 Hillerød

Vedrørende komiteernes j. nr. H.B. -2008-006 – om et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, multicenter fase III/IV forsøg til sammenligning af effekten og sikkerheden af Zemaira^R (60 mg/kg legemsvægt i.v. én gang ugentligt og placebo i.v. én gang ugentligt givet som kontinuerlig substitutions- og vedligeholdelsesbehandling) til patienter med emfysem, som følge af alfa-1 antitrypsinmangel.

Bestyrelsen for Alfa-1 Danmarks er blevet bekendt med, at De Videnskabsetiske Komiteer for Region Hovedstaden har godkendt ovennævnte forsøg, som nu er påbegyndt.

Det var med stor undren, at bestyrelsen erfarede, at endnu et forsøg på alfa-1 området skulle sættes i søen, idet design og metode på ovennævnte forsøg er nærmest analogt med tidligere forsøg, udført med Prolastina^R (et tilsvarende produkt) produceret af et konkurrerende firma.

Bestyrelsen har læst deltagerinformationen.

I umiddelbar tilslutning til komiteernes behandling af ansøgningen, som komiteerne godkendte d. 1. april 2008, var der i samme periode en livlig diskussion i pressen, herunder i TV og i Folketinget vedrørende substitutionsbehandling med Prolastin^R til patienter med svær alfa-1 mangel.

Bestyrelsen går ud fra, at nedenstående punkter vil være velkendte for komiteernes medlemmer, og at punkterne er indgået i komiteernes etiske overvejelser i forbindelse med godkendelse af forsøget.

Med denne henvendelse ønsker bestyrelsen at få svar på spørgsmål og uddybende kommentarer til Komiteernes overvejelser i forbindelse med sagens behandling.

Spørgsmål vedrørende Etik

Bestyrelsen finder, at det er uetisk at udsætte forsøgspersoner for flere forsøg, hvor det ikke ses at være tilstrækkeligt sandsynliggjort, at forsøget vil bidrage med ny viden i forhold til tidligere forsøg, idet design og metode på ovennævnte forsøg er ret analogt med tidligere forsøg udført med Prolastina^R, produceret af et andet firma.

Der foreligger ikke dokumentation for, at Zemaira^R, der anvendes i det nuværende forsøg, adskiller sig væsentligt fra Prolastina^R bortset fra, at Zemaira^R ikke er godkendt til behandling af patienter med alfa-1 antitrypsin mangel i Europa, herunder i Danmark, således som Prolastina^R er det.

Zemaira^R forsøget vil efter bestyrelsens skøn, sandsynligvis uden grund, i yderligere en årrække afskære alfa-1- patienterne i Danmark fra den erstatningsbehandling, som gives i resten af verdenen.

Bestyrelsen går ud fra, at komiteerne nøje har overvejet, hvilken afgørende betydning Zemaira^R forsøget kan tilføre den eksisterende viden på området og anmoder derfor venligst om en redegørelse for Komiteernes overvejelser herom.

I den forbindelse anmoder bestyrelsen om oplysning om, hvorvidt komiteerne har forholdt sig til det etiske forhold, at forsøgsparticipanterne i Danmark ikke kan modtage substitutionsbehandling med Prolastina^R til trods for, at behandlingen er godkendt til sygehusbehandling i Danmark?

Efter bestyrelsens opfattelse ligger der således en, ikke ubetydelig grad af, begrænsning i frivillighedsprincippet for deltagelse i forsøget med Zemaira^R eftersom alle deltagerne, som gennemfører to års placebokontrolleret forsøgsbehandling, efter forsøgsperioden vil blive tilbudt aktiv behandling i 2 år med Zemaira^R. Det vil sige, at de aktivt behandlede patienter vil modtage fire års substitutionsbehandling og placebogruppen vil modtage to års substitutionsbehandling med aktivt stof.

Deltagelse er således den eneste mulighed for de få heldige, som inkluderes i forsøget, for at kunne få substitutionsbehandling i Danmark. Det forhold, at der indirekte tilbydes en præmie, nemlig aktiv behandling i 2 år til alle, der gennemfører forsøget, kan have en ikke ubetydelig indflydelse på beslutningen om at ville deltage i forsøget.

I øvrigt er det i patientinformationen om Zemaira^R forsøget under punktet "Andre behandlingsmuligheder" anført, at I lande, hvor der findes godkendte A₁-PI præparater på markedet, kan du få behandling med disse." I Danmark findes et godkendt præparat, som alligevel ikke tilbydes patienterne. Der er således ikke overensstemmelse mellem deltagerinformationen og patienternes mulighed for behandling!

Yderligere skal bemærkes, at gennemførelse af Zemaira^R forsøget tillige bør ses i relation til at ca. 100 andre behandlingskrævende patienter i Danmark skal gå uden mulighed for behandling i yderligere minimum 4 år inkl. en evalueringsperiode.

I Dansk Lungemedicinsk Selskabs pressemeddelelse, fra april i år, vedrørende Prolastina^R forsøget stilles der spørgsmålstejn ved om lungetæthed målt ved CT scanning har nogen klinisk betydning for bl.a. patienternes lungefunktion og livskvalitet. Under henvisning hertil undrer bestyrelsen sig over, at der så igen opstilles et nyt forsøg med Zemaria^R, hvor det primære effektmål igen er CT- skanning af lungerne med henblik på måling af lungetæthed.

Bestyrelsen finder det derfor uetisk at gennemføre endnu et forsøg, hvor det primære effektmål, netop er undsagt af bestyrelsen for Dansk Lungemedicinsk Selskab, hvor projektlederen i øvrigt er medlem, indtil den kliniske betydning af lungetæthed målt ved CT scanning er nærmere afklaret. I den forbindelse skal det bemærkes, at flere af deltagerne i det nuværende forsøg har deltaget i tidligere forsøg og udsættes for en ikke ubetydelig samlet røntgenstråling over tid. Desuden skal påpeges, at stråleintensiteten i Zemaira^R forsøget er 3 gange højere og med øget hyppighed, hvilke yderligere øger risikoen for at påføre deltagerne en cancer.

Spørgsmål vedrørende Design og metode

Problemet ved hidtidige studier har været den begrænsede mulighed for at opnå et tilstrækkeligt stort deltagerantal, dels fordi at alfa-1-mangel er en sjælden sygdom og dels fordi, at alfa-1 patienterne i de fleste andre lande modtager erstatningsbehandling, hvilket yderligere minimerer muligheden for at have en tilstrækkelig stor forsøgsgruppe.

Når der udarbejdes videnskabelige forsøg, skal der opnås en statistisk signifikans på det primære effektmål. Samtidig opstilles en række andre hypoteser, som man ønsker at se effekt på. Herved sikres, at man ikke overser evt. "sidegevinster" ved afprøvning af ny medicin. I de to eneste placebokontrollerede forsøg, der hidtil er udført på området med Professor dr. med. Asger Dirksen som ansvarlig, er der lige netop ikke opnået statistisk signifikans (grænsesignifikans) i de to enkelte forsøg, men der er opnået statistisk signifikans for effekt ved at lægge to forsøg sammen, en såkaldt metaanalyse, og dermed er der opnået et tilstrækkeligt deltagerantal.

Deltagerantallet i Zemaria^R forsøget er lige så begrænset, som i hvert af Asger Dirksens to Prolastina^R forsøg. Derved er risikoen for at overse en effekt i Zemaria^R forsøget den samme som i begge de to tidligere forsøg.

Idet Dansk Lungemedicinsk Selskab har undsagt CT scanning som et brugbart klinisk relevant mål for effekt, (hvilket bestyrelsen er helt uenig i) vil bestyrelsen venligst have oplyst, hvilke andre effektmål der er lagt til grund for beregning af det nødvendige patientantal i Zemaira^R forsøget? Har disse effektmål en klinisk relevans for alfa1-patienter?

Da bestyrelsen går ud fra, at komiteerne i denne kontekst nøje har overvejet, hvilken afgørende betydning Zemaira^R forsøget kan tilføre den eksisterende viden på området, bedes denne betydning venligst oplyst?

I Asger Dirksens forsøg er der diskrepans mellem deltagernes egne observation mht. antallet af exacerbationer (dvs. følelse af forværring), og det som professor Asger Dirksen kunne vise med den definition, som han havde anvendt i sine studier. Patienter som fik aktiv behandling oplevede faktisk færre exacerbationer end deltagerne i placebogruppen. Efter bestyrelsens opfattelse kunne årsagen hertil være, at der anvendes en definition i HR - QoL skema (Helbreds Relateret Livskvalitet - Quality of Life), som ikke er relevant og valideret i forhold til alfa-1 patienter, men som tager udgangspunkt i og er valideret på patienter med KOL (kronisk obstruktiv lungesygdom) på baggrund af rygning. Da dette skema anvendes igen i Zemaira forsøget bedes bevæggrunden herfor venligst oplyst?

I den forbindelse bedes det venligst oplyst, om komiteerne har forholdt sig til det forhold, at det kunne være betænkeligt, at analogisere KOL patienter med alfa-1 patienter, da der er tale om to forskellige sygdomme?

Videre bedes oplyst, hvorledes dosis er beregnet i Zemaira^R forsøget, idet vi kan konstatere, at den svarer til den dosis der er anvendt i Prolastin^R forsøget, som jo ifølge Dansk Lungemedicinsk Selskab ikke skulle have nogen effekt?

Spørgsmål vedrørende Interessekonflikt

Det undrer bestyrelsen, at projektlederen ansøger om at påbegynde dette forsøg med et konkurrerende produkt på disse konditioner og effektmål, når bestyrelsen i Dansk Lungemedicinsk Selskab, som projektlederen selv er medlem af, i en pressemeddelelse undsiger betydningen af Asger Dirksen forsøgsresultater med erstatningsterapi ved Prolastin.

Det bedes derfor venligst oplyst, hvordan komiteerne har vurderet eventuelle interessekonflikter i Danmark i denne sag?

Bestyrelsen ser frem til svar på denne henvendelse. Det faglige forhold i forsøgsprotokollen er tæt knyttet til de etiske aspekter, og komiteerne er deltagernes etiske garant for forsøget. Bestyrelsen går derfor ud fra, at komiteerne også har forholdt sig til det faglige indhold af protokollen, specielt da behandling af alfa-1 patienter har været grundigt behandlet i offentligheden sandsynligvis i samme periode, som komiteerne har behandlet ansøgningen.

På bestyrelsens vegne

Jannie Schymann

Tlf. 2227 3433

Næstformand