

Eettisen toimikunnan ja TUKIJA:n vuorovaikutuksesta

Valtakunnallinen eettisten toimikuntien seminaari
24.9.09

Antti Muuronen LKT Neurologi
Apulaisylilääkäri
HYKS Jorvin sairaala
HUS ET neuro-siko-gyn(lak.5/09) vpj
ET sisätaudit vj

Sitoutumiset

- Primum: nil nocere
- Lääkäriin eettiset ohjeet 1988
- Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta(488/1999)
- Lääkelaki(395/1987)
- Maailman lääkäriliiton Helsingin julistus: Ihmiseen kohdistuvan lääketieteellisen tutkimustyön eettiset periaatteet

Kuka välittäisi kansantaloudesta?

HeSa 17.9.09

- ”Budjetin lähetekeskustelu eduskunnassa on tilaisuus käydä vapaata ja myös syvällistä talouspoliittista keskustelua. Poliittinen tarkoituksenmukaisuus valitettavasti estää sen, että tähän mahdollisuuteen tartuttaisiin. Sen sijaan tälläkin kertaa eduskunnassa kuultiin arvattavaa puhetta omille kannattajille.”

Esityksen tavoite on herättää keskustelua

Mikä on ET:n tehtävä?

- A. Arvioida tutkimuksen ”laillisuutta” = **dokumentit asianmukaiset** = esitarkastus

- B. Arvioida eettisyyttä = **tutkimusasetelma on asianmukainen ja tieteellisesti pätevä**
eli asetettu selkeä kysymys, johon tutkimuksella haetaan ja tullaan saamaan vastaus ja potilaan hyöty/haitta >1

- C. Toimikunta ei ole virallinen tieteellinen auktoriteetti, mutta epätieteellinen (laatu ja luotettavuus) tutkimus on epäeettinen (0-tutkimus mutta altistus +)

MS

- Nuorten aikuisten keskushermostosairaus, Suomessa 6000 potilasta
- Sairauden etiologia avoin
- Aivoissa ja selkäytimessä hermokudostulehdus ja vaurio
- Epid: esiintyvyys 100, sairastuvuus 5, n:m=2
- Aaltomainen 85% tai etenevä
- Ei parantavaa hoitoa; B-interferoni, glatirameeri, prednisoloni, natalisumabi
- 20%:lla/20v ei haittaa, 5% vaikea sairaus
- vähäinen haitta/6v, selkeä liikunnallinen haitta/18v
- Lyhentää elämää km 10v

Lääkkeiden haitta

- Bioteknologiset immunoaktiiviset valmisteet rituksimabi, efalitsumabi ja natalisumabi käyttöön liittyy vaara sairastua progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaa(PML)
- N 60 potilasta on kuollut, vaara 1/1200pot/1v
- Lääkkeet vedettiin markkinoilta mutta natalisumab sai myyntiluvan vaikeassa ms taudin hoidossa. FDA/USA: "under red flag"

Kliinisten lääketutkimusten vaiheet

- **I vaihe eli faasi:** Dynamiikka, -kinetiikka, siedettävyys. Määritellään antotapa, antotaajuus, annos
- **II faasi:** Onko toivottua vaikutusta? Ila: Teho alustavasti, siedettävyys, turvallisuus rajatussa aineistossa, annos/vaikutus. Iib testataan ennakoitu käyttötapa. 10-100ja potilaita, lumekontrolloitu
- **III faasi:** Teho ja turvallisuus vs. lume, nykyisin käypä hoito. Ainoastaan satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus luotettava. 100-1000sia potilaita.

Lääkkeiden turvallisuus

- Kolmen sääntö: 3/N eli jos yhtään haittatapahtumaa ei ole ilmaantunut kun 1500 potilasta on riittävän pitkään seurattu niin haitan esiintymistäajuus olisi pienempi kuin 3/1500 eli 0.002
- Mutta: **tutkimus lyhyt, hoito pitkä**
- Parhaassakin tapauksessa 100 potilaan hoito yhden vuoden ajan tuo esille vain ne pitkäaikaishaitat, joita esiintyy 0.5-1.0%:lla potilaista

Lääkehoidon hyöty

- **Sairauden hoidossa** ja oireen lievityksessä lääkkeen toivotusta vaikutuksesta hyötyvät teoriassa kaikki
- **Ehkäisevässä hoidossa** (primaari- tai sekundaaripreventio) voivat hyötyä vain ne, jotka ilman hoitoa saisivat ehkäistävän tapahtuman; vain pieni osa tutkituista
- **Hyödyn todennäköisyys** ehkäisevässä hoidossa on potilaalle yleensä pieni. Potilas kuitenkin altistuu velvoitteille ja kustannuksille. Vakavienkin haittojen todennäköisyys voi olla hyötyä suurempi.
- Ainoastaan hoitamalla potilaita, joilla on riittävän suuri vaara sairastua voidaan turvata riittävän myönteinen **hyöty-haittasuhde**(Happonen ja Saano 2006)

Ensimmäinen tapaus 1

- AN EXTENSION OF THE 24-MONTH, DOUBLE-BLIND,
- RANDOMIZED, MULTICENTER, PLACEBO-CONTROLLED,
- PARALLEL-GROUP STUDY COMPARING EFFICACY
- AND SAFETY OF FTY720 1.25 MG AND 0.5 MG
- ADMINISTERED ORALLY ONCE DAILY VERSUS PLACEBO
- IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING
- MULTIPLE SCLEROSIS,

Ensimmäinen tapaus 2

- 1.käsittely 4/08 puollettiin
- 2.käsittely 11/08 turvallisuussyistä tehtyjen muutoksen johdosta(1 kuolema+ 1 pysyvä tajuttomuus), dokumentit kunnossa
- MUTTA huomio tutkimusasetelmaan: avoin, nimi harhaanjohtava, vakavan haitan vaara, ei vastaa asetettuun kysymykseen
- "To evaluate long-term safety and tolerability"
- "To evaluate long –term efficacy"

Ensimmäinen tapaus 3

- CTP data analysis
- "no primary efficacy variables are defined in this extension study"
- "statistical hypothesis, model, analysis: not applicable"
- "data from open-label extension study will only be included in the safety analysis"

Ensimmäinen tapaus 4

- TUKIJAN KOMMENTIT JA PÄÄTÖS

Kritiikki

- Jatkotutkimus hyväksyttävää sen johdosta, että **samoja potilaita** tutkitaan.
- Mutta: asetelma, rakenne, kysymyksen asettelu, tieteellinen validiteetti muuttuu
- Hoitoa voidaan jatkaa avoimena, koska on **tietoa lääkkeen hyödyistä kahdesta(2) aiemmista** tutkimuksesta(lume- ja käypähoito-kontrolloitu)
- Turvallisuutta **valvotaan** hyvin tarkasti
- Mutta: käytännössä voidaan vain todeta tapahtumat ja tarvittaessa keskeyttää tutkimus

ET:n toiminnasta

- ET:n käsittelyssä ei juuri ole arvioitavana lääketutkimuksia joissa etsitään vastausta: **Hyötykö potilas?** Mikä on hyöty yhteiskunnalle? Vaan: **Saadaanko markkinoida?**
- ET ei juurikaan arvioi **etiikkaa** vaan **määräysten** noudattamista
- Tutkimusetiikka (lääke-) on liukumassa takavasemmalle.
- **ET ei ole virallinen tieteellinen auktoriteetti mutta huono tutkimus on epäeettinen**
- **ET on arvioitava tutkimuksen tieteellistä pätevyyttä**
- Etiikka on liian merkittävä arvo jätettäväksi teollisuudelle (ja viranomaisille), esim. EMEA ei ole riippumaton
- Eettinen tutkimus on yhteinen vastuu
- Kliinisen lääketutkimuksen tarkoitus ei ole tarjota terveyspalveluita
- Kliininen lääketutkimus on oikeutettua vain, jos se täyttää tieteelliset tutkimuskriteerit hyvän kliinisen käytännön edellytykset

Pimeyden aika

- Tarkoitus pyhittää keinot.



Ignatius Loyola

Toinen tapaus 1

- A PHASE II, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED,
- MULTICENTER, ADAPTIVE, DOSE-RANGING,
- PLACEBO-CONTROLLED,
- PARALLEL-GROUP STUDY EVALUATING SAFETY,
- TOLERABILITY AND EFFICACY ON MRI LESION PARAMETERS
- AND DETERMINING THE DOSE-RESPONSE CURVE OF BAF312
- GIVEN ORALLY ONCE DAILY IN PATIENTS WITH RELAPSING - REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS.

Toinen tapaus 2

- TVH: Tutkimuksessa pyritään ensisijaisesti arvioimaan lääkkeen suun kautta annetun annosvasteen suhdetta eri annosten ja lumelääkkeen välillä kolmen(3) kuukauden hoidon aikana aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla ja mitata tautiin liittyvien kudosten määrää aivoissa.
- Annokset: 0.5-10mg/vrk. 60 keskusta Euroopassa ja Yhdysvalloissa.
- Toissijaisesti: lääkkeen turvallisuutta ja siedettävyyttä (6kk ja 3kk), annosvasteen suhdetta 6kk, relapsien määrää jne.

Toinen tapaus 3

TVH: PERUSTELU TUTKIMUKSELLE

- Nykyisillä lääkkeillä interferonilla ja glatirameeriasetaatilla saadaan vain marginaalinen, n.30% hyöty relapsien estossa. Iv. natalizumabilla saadaan parempi teho mutta henkeä uhkaavia haittoja kuten PML (AMu: progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia, ins 1/1200pot/v).
- Lääke on toisen polven S1P modulaattori, jonka vaikutus luultavasti perustuu kiertävien lymfosyyttien jäämiseen imusolmukkeisiin ja aktiivi tulehdusreaktio estyy.
- Vaikutus on samanlainen kuin fingolimoodilla(tapaus 1), joka tutkimuksissa näyttäisi vähentävän aivomuutosten määrää.

Toinen tapaus 4

- TVH: Eettiset kysymykset
- Enintään 6kk lumeryhmä mutta kaikille tarjotaan mahdollisuutta aktiivilääkehoitoon jatkotutkimuksen yhteydessä 6kk:n jälkeen niin kauan kunnes lääke on kaupallisesti saatavilla tai kehitys lopetettu.
- Lumeryhmä välttämätön koska tapahtuu spontaania korjaantumista magneettikuvissa

Toinen tapaus 5

- ET 1. käsittely 3/09: miten perustellaan **avoin faasi II jatkotutkimus**?
- **TVH:** Lumekontrolloituja tutkimuksia voidaan tehdä vain 6kk:n mittaisina koska hyväksyttävä hoitoja on olemassa
- Vähintään 2v tutkimus ennen kuin MS kulku eroaa luonnollisesta kulusta
- Seuraus: tutkimuksissa lumejakso lyhentynyt ja avoin jakso pidentynyt
- Ei ole eettistä pitää potilaita 2v lumejaksossa
- On eettistä, että potilas saa lumejakson jälkeen aktiivista lääkettä, jotta hän pääsee kokeilemaan lääkkeen mahdollista hyötyä sairaudelleen

Toinen tapaus ⁶

- ... jatkuu TVH
- Hoidon haitat selostettu (myös PML)
- Aikaisemmassa tutkimuksessa F, jonka vaikutusmekanismi on samanlainen, S1P reseptorivaikutus osoitettiin tehokkaaksi, eikä ole epäilystä, että tutkittava aina B ei olisi yhtä tehokas
- Oletusarvo onkin että teho sama mutta vähemmän haittoja
- Turvallisuuustieto nojaa vahvasti molekyylin F turvallisuuteen

Toinen tapaus 7

- ET 2.käsittely 4/09
- Perustelu ei riitä pitkälle avoimelle tutkimukselle
- Ei puolleta

TUKIJA

- 1. Lyhyessä tutkimuksessa ei saada riittävää tietoa tehosta. Myyntilupaa varten tarvitaan pitkäkestoinen tutkimus. Avoin jatkotutkimus ei korvaa mutta voidaan saada lisätietoa turvallisuudesta
- 2. Lumekontrolli hyväksyttävää 6kk
- 3. Keskkukset
- 4. Asianmukainen hanke

Kritiikki

- TUKIJA **ei ota kantaa** avoimeen seurantaan lainkaan **Haitat** tulevat esiin pitkässä tutkimuksessa mutta vertailua ei voi tehdä avoimessa seurannassa?
- Tälle tutkimukselle **ei ole taustaa/tukea** kahdesta aiemmasta tutkimuksesta (perustelu case 1)
- **Hyötyä** ei voi voida arvioida luotettavasti pitkässäkään avoimessa tutkimuksessa
- Tutkimus ei ole tieteellisesti validi ja on näin ollen epäeettinen. Kysymykseen hyödystä ei saada luotettavaa vastausta
- Hyöty/haitta pitää luotettavasti ja tutkitusti olla >1

Valistuksen aika

- Tarkoitus ei pyhitä keinoja.
- Sapere aude (käytä omaa järkeäsi).

