

Lars Thomassen
Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssykehus

Vår ref.: 2018/114

REK ref.:2017/2499

Dato: 05/06/18

Blodpropløsende medisin ved akutt hjerneinfarkt

Prosjektbeskrivelse fra søknad

Et hjerneinfarkt skyldes vanligvis en blodpropp i hjernen. For å hindre hjerneskade gis medisin som løser opp blodproppen (trombolyse) raskest mulig. En studie med 1100 pasienter fra 13 norske sykehus (NOR-TEST) viste i 2017 at medikamentet tenecteplase er like trygt som det medikamentet vi gir i dag (alteplase), at det kanskje også er bedre, samtidig som det har klare praktiske fordeler.

Prosjektet er søkt gjennomført i perioden 2018-2022. Det oppgis å være en legemiddelutprøving, fase IV, terapeutisk bruk. Det er tidligere utført fase III studier (terapeutisk bekreftelse) valgt dosering er gjort på bakgrunn av en fase III studier gjennomført ved 13 norske sentra hos 1100 pasienter med akutt hjerneinfarkt.

Pasientene skal informeres i samtykkeskriv om den gjennomførte tenecteplasestudien NOR-TEST, og at de mottar en behandling som har sammenliknbar effekt som den etablerte behandlingen og at prosjektet går ut på å overvåke sikkerheten ved tenecteplase. Historisk kontrollgruppe er 550 pasienter behandlet med tenecteplase 0.4 mg/kg i NOR-TEST-studien 2012-2016. Det skal innhentes data fra hjerneslagregisteret.

I brev fra prosjektleder bekreftes det at Haukeland går over til å bruke tenecteplase som rutinebehandling, men at de ønsker at bruken i klinisk praksis skal foregå innenfor en vitenskapelig ramme i en nasjonal multi-senter undersøkelse. Det er derfor planlagt en åpen observasjonsstudie hvor alle pasienter med hjerneinfarkt < 4,5 timer etter sykdomsstart får tenecteplase. Prosjektet er et samarbeid mellom nevrologiske avdelinger i Norge og vil inkludere 1000 pasienter i løpet av 3 år.

NEMs vurdering

NEM tok saken først til behandling på komitemøtet 19.4.18.

NEM var kritisk til at studien omtales som en fase IV-studie, da det ikke foreligger markedsføringstillatelse for legemiddelet på indikasjon hjerneinfarkt. Komiteen trenger informasjon om behandlingsregimene ved de andre deltakende institusjonene i studien. I informasjonsskrivet står det at behandlingen er den samme enten man vil delta eller ikke. Gjelder

det ved alle institusjoner? Videre er det uklart hvorfor studien skal gjennomføres når forsker alt har konkludert med at tenecteplase er best. NEM stiller derfor spørsmål ved om det er tilstrekkelig usikkerhet om hva som er beste behandling til at det er nødvendig og forsvarlig å gjennomføre videre studier (*principle of equipoise*). Prosjektleder skriver at dette er et svært viktig prosjekt med stor internasjonal interesse. NEM finner det da uklart hvorfor ikke Boehringer Ingelheim har gjennomført tilsvarende studier tidligere.

NEM konkluderer med at saken ikke er tilstrekkelig opplyst til å fatte vedtak og besluttet å invitere prosjektleder til neste komitemøte 24.5.18.

Vedtak utsettes.

Ny behandling i NEM

Prosjektleder sendte brev til NEM datert 04.05.18. Prosjektleder svarte her på komiteens spørsmål.

Jeg ser at vi feilaktig har benyttet begrepet fase IV-studie i vår korrespondanse. Det riktige skal være en åpen observasjonsstudie. I protokollen er studien beskrevet som Off label open observational study. Vi har derfor ikke endret protokollen.

Komiteen trenger informasjon om behandlingsregimene ved de andre deltakende institusjonene i studien. I informasjonsskrivet står det at behandlingen er den samme enten man vil delta eller ikke. Gjelder det ved alle institusjoner?

Haukeland er så vidt vi vet det eneste sykehuset i Norge, som allerede har innført Metalyse® som standardbehandling. Øvrige sykehus har anført at de vil være med i en slik omstilling hvis det skjer innenfor en vitenskapelig ramme. NOR-TESTex er en slik ramme. I protokollens punkt 4.3 Inclusion criteria er anført "A precondition for NOR-TESTex is that the participating hospital uses tenecteplase (Metalyse®) as standard thrombolytic drug", dvs. at sykehuset før oppstart av studien går over til Metalyse som standardmedikament. Jeg ser at dette kan oppfattes som vitenskapelig ukorrekt. Dersom en slik pre-studie medikamentendring ikke er akseptabel for NEM, vil vi endre informasjonsprosessen og samtykkeskjema slik at samtykket omfatter også medikamentvalg.

Videre er det uklart hvorfor studien skal gjennomføres når forsker alt har konkludert med at tenecteplase er best. NEM stiller derfor spørsmål ved om det er tilstrekkelig usikkerhet om hva som er beste behandling til at det er nødvendig og forsvarlig å gjennomføre videre studier (*principle of equipoise*).

Forskergruppen tror at tenecteplase er best, men ser usikkerheten som ligger i resultatene fra NOR-TEST. Forskningsgruppen ser behov for videre styrking av databasen, bl.a. for å redusere den statistiske usikkerheten. NOR-TESTex er én måte å angripe dette problemet på (se også svar på neste kommentar fra NEM).

For pasienter med store blodpropper er det overbevisende demonstrert at tenecteplase er et mere effektivt medikament for å løse opp slike blodpropper. Siden siste tilleggsdokument fra

forskergruppen til REM av 09.04.18 er det publisert enda en studie av tenecteplase 0.25 mg/kg vs. alteplase 0.9 mg/kg som forbehandling av 202 pasienter med store blodpropper som skal til trombektomi (Campbell, N Engl J Med 2018;378:1573-1582): Reperfusjon ble oppnådd hos 22% etter tenecteplase og hos 10% etter alteplase, det kliniske resultatet var også bedre etter tenecteplase.

Under European Stroke Organisation Conference, Göteborg, 15.-18. Mai 2018 (ESOC 2018) ble det presentert flere mindre serier med tenecteplase, alle med synlige blodpropper fordi man her kan objektivt demonstrere og bevise en effekt. Tenecteplase viste gjennomgående bedre effekt enn alteplase på radiologisk demonstrerbare parametere.

Pasienter med synlige store propper på CT-angiografi utgjør imidlertid et mindretall (~15-20%). NOR-TEST inkluderte de 80- 85 % som ikke har noen påviselig stor blodpropp. For pasienter uten store blodpropper er det fortsatt usikkerhet, ettersom NOR-TEST ikke kunne bevise tenecteplase som et bedre medikament i denne pasientgruppen.

Det er stor usikkerhet internasjonalt om dosespørsmålet. De fleste mindre studiene har vært gjennomført med tenecteplase 0.25 mg/kg. NOR-TEST benyttet 0.4 mg/kg. Internasjonalt er det ikke planlagt nye dose-eskaleringsstudier. NOR-TESTex er således den eneste studien som vil (og kan) gi ytterligere data om dosen 0.4 mg/kg.

Prosjektleder skriver at dette er et svært viktig prosjekt med stor internasjonal interesse. NEM finner det da uklart hvorfor ikke Boehringer Ingelheim har gjennomført tilsvarende studier tidligere.

Vi kjenner selvsagt ikke de nærmere vurderingene hos Boehringer Ingelheim (BI) gjennom årene. Men India og Kina har produsert sitt eget tenecteplase og verdensmarkedet for Metalyse® er derfor kanskje usikkert. Investeringene i en større randomisert studie må vel ses i sammenheng med markeds-gevinsten for det firma som selv eier begge aktuelle medikamenter. En ny randomisert studie (tenecteplase vs. alteplase) av en tilsvarende norsk populasjon som i NOR-TEST, ville ved superiority design med alfa 0.05% og 1-beta 0.8 kreve over 11.000 pasienter i hver gruppe for å kunne påvise en effekt. En farmasøytisk studie i dette omfanget ville være svært dyr.

Under ESOC anførte BI at firma ikke har planer om en ny studie som grunnlag for godkjenning av Metalyse® for hjerneinfarkt <4.5 timer. Genetech (amerikansk produsent av alteplase og tenecteplase) anførte at de ikke planlegger noen ny studie i tidsvinduet <4.5 timer, men ønsker å teste tenecteplase i dosene 0.25 og 0.4 mg/kg i tidsvindu 4.5-24 timer.

Hva angår den internasjonale interessen, ble (under ESOC) forskergruppen kontaktet med henblikk på å være med i et australsk-europeisk forskningssamarbeid om tenecteplase, spesielt fordi Norge kan gi videre data om tenecteplase 0.4 mg/kg til verdenslitteraturen. Samarbeidet er nå etablert.

Prosjektleder kom til møtet i NEM 24. mai og orienterte komiteen ytterligere om studien.

I behandlingen av prosjektet i REK ble det stilt særlig strenge krav til prosjektnytte ettersom de aktuelle pasientene er i en klinisk nødsituasjon, jf helseforskningsloven § 19. NEM la dette til

grunn for sin første vurdering av klagen, men vurderte da at utfordringene med prosjektets design var til stede, uavhengig av samtykkekompetansen og situasjonen til deltakerne.

Prosjektleder ga i møtet med NEM utfyllende informasjon om utfordringene med å måle effekt av medikamentell trombolytisk behandling. Effektmålene for behandling av hjerneslag er gamle og utviklet i en tid da behandlingen var langt dårligere og mindre effektiv enn i dag. Målingene fanger ikke i tilstrekkelig grad opp mindre forskjeller mellom dagens mer effektive behandlinger, noe som er et betydelig metodeproblem i fagfeltet i følge prosjektleder. Det er derfor en stor utfordring å skulle dokumentere effekt i disse medikamentstudiene. NEM påpekte innledningsvis at randomiserte kontrollerte studier er grunnlaget for effektvurdering av legemidler. Prosjektleder var enig med komiteen i dette, men argumenterte for at en slik studie vil kreve et stort antall deltakere og koste mer penger enn noen i dag er innstilt på å bruke på en slik studie.

Prosjektleder er overbevist om at tenecteplase gir bedre effekt og at administrasjonen av medikamentet gjennom én injeksjon gir bedre kontroll over dosering og dermed bedre sikkerhet for pasientene. Alteplase administreres derimot ved drypp over en time, og det er ikke uvanlig at pasienter river ut nålen og da er det usikkerhet om gitt dosering. Haukeland universitetssykehus har gått over til tenecteplase som standardbehandling, mens de andre studielokalitetene er avventende og ønsker at en eventuell overgang skal skje i regi av en vitenskapelig studie. Innføring av tenecteplase er også et kostnadsspørsmål for sykehusene siden dette medikamentet er dyrere enn dagens standardbehandling (alteplase).

NEMs vurdering er at prosjektet ikke har tilstrekkelig vitenskapelig kvalitet til å kunne svare på forskningsspørsmålene som er reist. For å vurdere effekt av medikamentell behandling er en randomisert kontrollert studie standard metode. I tillegg har NEM lagt vekt på at gjennomføring av denne studien vil bidra til at et medikament som ikke har vist å være mer effektiv enn dagens standardbehandling blir innført som eneste behandlingsmulighet ved sykehusene. Dette prosjektet vil kunne påvirke institusjonene ved at det gis et stempel av vitenskapelig autoritet som kan påvirke den kliniske beslutningen lokalt. NEMs vurdering er at prosjektet ikke har tilstrekkelig vitenskapelig kvalitet til å få et slikt stempel.

Bruk av historiske kontroller er generelt problematisk med hensyn til å dokumentere effekt av legemidler. NEMs konklusjon er derfor at studien, slik den er designet, ikke er egnet til å undersøke effekten av tenecteplase. Designet i studien egner seg heller ikke til å sammenligne sikkerhetsdata, da dataene for de to legemidlene er samlet inn under ulike forhold.

Vedtak

Klagen tas ikke til følge. 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

