

Varför blev läkemedelsprövningen vid Northwick Park Hospital en katastrof?

Den 13 mars 2006 gavs ett helt nytt läkemedel för första gången till människa. Med två minuters mellanrum fick sex personer läkemedel, och två fick placebo. Inom några minuter utvecklade samtliga personer som fått aktivt läkemedel smärtor, kramper och blev medvetslösa. Drygt två veckor senare har fyra kunnat skrivas ut, en är överflyttad till vanlig vårdavdelning och en person ligger kvar på intensivvården, vid medvetande. Vad var det som hände och kan det hända igen? I Sverige?



Foto: Pressens Bild

Sjukhuset där prövningen genomfördes.

Avdelningen som försöket gjordes vid är en egen enhet vid sjukhuset, vilken drivs under ansvar av Parexel, en stor och internationellt verksam organisation som utför kontraktsforskning. Avdelningen ligger inrymd i sjukhusets lokaler. På Parexels webbplats kan man idag den 4 april 2006 ännu läsa om hur man som frivillig försöksperson under försök får betald tid för sig själv, för att sova ikapp eller att plugga på. Man behöver inte heller tänka på att handla, städa eller diska [1]. Ingenstans står det något om att försöken kan vara förenade med risk eller fara.

Den fruktansvärda händelsen [2, 3] ställer i skarp relief frågan vilka risker vi är beredda att ta för att utveckla nya läkemedel. Luras människor att delta i kliniska försök? Kan denna händelse leda till produkttorka och svårigheter att utveckla nya läkemedel? Frågan har flera dimensioner och saknar ett definitivt svar. Jag försöker här redovisa situationen, så får läsaren själv ta ställning.

Försöken hade beställts av det tyska företaget Tegenero, känt för en »pipeline« med monoklona humana antikroppar (MAB) [4]. Företaget kallar självt sina tänkta framtida produkter för »superantikroppar«. Produkten TGN1412 var tänkt att utvecklas mot reumatism och

kronisk B-cellsleukemi (KLL). TGN1412 var designad för att stimulera regulatoriska T-celler, som vanligen också dämpar aktiviteten i systemet, så att immunsystemet skulle svara bättre på antigena stimuli, exempelvis i form av B-celler vid KLL. Detta avsågs ske genom att gå förbi TCR (T-cellsantigenreceptor), som normalt krävs för aktivering.

I själva verket stimulerades inte bara dessa celler, utan en massiv kaskad initierades som resulterade i multipel organsvikt. Den tänkta effekten avsågs ske via receptorn CD28 på T-cellen [4]. Det är känt att aktivering av TCR med andra agens vanligen leder till toxisk storm av cytokiner med proinflammatoriska mediatorer. I en ledare i Nature Immunology januari 2005 skrev doktor Peter Lindsay om faran med att gå förbi TCR: »Lyckligtvis inträffar inte denna situation naturligt eftersom T-celler aktiverade på detta vis skulle sakna antigen-specifitet och utan diskriminering angripa normala vävnader.« Liknande diskussioner fördes redan 1999 av professor Thomas Hünig vid Würzburgs universitet i European Journal of Immunology. Som av en händelse är Tegeneros medicinske chef Thomas Hanke forskare från samma universitet.

TGN1412 hade genomgått de djurtest som föreskrivs. Dessa genomfördes med den humana antikropp som företaget utvecklat. Om företaget istället borde ha testat med en antikropp som svarade mot respektive djurslag är oklart. Det är ju sannolikt att djurtesten inte svarade mot den effekt som sågs hos människa.

Vidare kan man tänka sig att försök borde ha gjorts med genetiskt modifierade djur som fått ett »humaniserat« immunsystem, för test med den aktuella antikroppen. Inget av detta gjordes.

Förra veckan mötte jag en kollega som förestår utvecklingsprogrammet för ett protein vid ett brittiskt biotekniskt företag. Han var uppenbarligen tagen på sängen av händelsen. »Hur kan en produkt som gått igenom det accepterade programmet för preklinisk utveckling, fått godkännande från etikkommitté och brittiska läkemedelsverket ändå gå så totalt fel?« Han kunde bara inte ta in det. I hans värld är en produktutveckling som följt alla tänkbare regler inte bara oantastlig, den kan helt enkelt inte vara fel. En tvättäkta byråkratreaktion... eller bara falsk trygghet som man kan invaggas i om man följer alla regler?

Alla medicinare vet att biologi inte är data som är fyrkantiga och som enkelt låter sig stoppas in i en låda. Där finns undantag, utveckling, komplexa beroenden och interaktiva samspel. Regler kan aldrig räcka till i biologin. Man kan komma en bit på väg – men resten måste man tänka ut själv.

För några år sedan skulle vi på den fas 1-enhet vid Karolinska Clinical Research (KCR) som jag förestår inleda ett första försök med att ge syntetiskt blod till människa. I det sekel som mänskligheten prövat olika varianter av denna uppenbarhet har i stort sett alla försök lett till blödningar, mer eller mindre svåra. Vi hade därför en försöksperson, en äldre

**PIERRE LAFOLIE**

docent i farmakologi, Karolinska institutet, Stockholm; överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
pierre.lafolie@karolinska.se

man, som var väl informerad om riskerna. Han ville göra detta, inte för att tjäna pengar, utan därför att han var tacksam för den vård som hans fru fått vid sjukhuset efter en trafikolycka. Han gav uttryck för något så ovanligt i dagens samhälle som ett altruistiskt medvetet val. Fick försökspersonerna i Northwick Park-experimentet det valet?

I samband med att katastrofen stod klar ställde sig den medicinske chefen vid Tegenero, dr Thomas Hanke, upp i brittisk TV [5]. Inte nog med att han sannolikt bröt mot flera sekretesskyddade delar i sin information till allmänheten, han hann också med att ge intryck av att Parexel givit försökspersonerna otillräcklig information om försöket, och han anklagade sjuksköterskorna för att ha varit oprofessionella. Om inte annat visar hans framträdande att organisationer som genomför kliniska försök bör ha träning i katastrofscenarier, med en plan för krishantering. Dessutom bör de ha medieträning sina nyckelpersoner. I Tabell I sammanfattas fel som möjligen kan ha bidragit till förloppet.

Den globala marknaden för monoklonala antikroppar beräknades 2004 uppgå till 10 miljarder dollar. År 2010 väntas den vara värd 30 miljarder dollar. Vi vet redan att den inte är riskfri. Biogen Idex och Elans produkt Tysabrin är en human monoklonal antikropp som i januari 2005 stoppades av det amerikanska läkemedelsverket FDA (Food and Drug Administration). Produkten är tänkt att användas vid multipel skleros. I de kliniska försöken rapporterades två letala (och ett misstänkt) fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (demyelinisering). FDA överväger fortfarande företagets plan för riskhantering...

Genentechs och Novartis produkt Xolair, som också är en monoklonal antikropp, stoppades i fas 3 av FDA. Den verkar nu få fortsatt tillstånd för de kliniska studierna, men sannolikt med inskränkt indikation om dessa studier leder till marknadsgodkännande. Riskerna som ses vid utvecklingen av monoklonala antikroppar verkar hänga ihop med klassen, inte enbart med de enskilda produkterna.

Brittiska vetenskapsrådet rapporterar efter katastrofen med TGN1412 om ett ökande antal försökspersoner som vill anmäla sig för att delta i kliniska försök, tvärtemot alla profetior. Vi skulle själva inleda ett experiment en vecka efter den katastrofala studien. Vi trodde nog att flertalet skulle lämna sena återbud. Men

TABELL I. Vilka fel kan ha inträffat?

- Dålig information om riskerna till försökspersonerna
- Dålig procedur för samtycke
- Otillräckligheter vid tillverkningen med kvarstående orenheter
- Felaktig dosering
- Problem med formuleringen
- Generell T-cellsaktivering
- Aktivering av toxiska metaboliter
- Dåligt prediktiva prekliniska modeller
- För snabb ansökningsprocess med otillräcklig värdering

vi fick inga återbud. Uppmärksamheten verkar ha visat allmänheten att man kan tjäna en slant som försöksperson. Detta ställer ännu större krav på sponsor och provare i studien.

I min egen värld, som ansvarig för KCRs fas 1-enhet, ändrar vi nu en kommande studie på ett protein med antiinflammatoriska egenskaper från att ge första dosen till sex personer på en gång till att istället dosera 1 + 2 + 3 personer. Vi får också diskutera mer detaljerade regler för krishantering och kommunikation med massmedierna. Vi funderar över att klassificera studierna i tre riskklasser, 1 för högsta risk och 3 för lägsta risk, så som man idag gör i en del EU-länder. Beror på risk kan vi sedan definiera olika regler och försiktighetsåtgärder.

Som expert i Regionala forskningsetiknämnden i Stockholm ser jag över vår bedömning av presentationen av risker i den information som ges till försökspersoner. Informationen får inte vara för omfattande och inriktad på att skydda företagets legala intressen, utan måste uttrycka ett intresse för försökspersonens väl och ve. Vi måste också fördjupa analysen vid immunologiska studier och kanske ta in mer expertis i de fallen.

Vår avdelning samarbetar idag med en organisation för kontraktsforskning, Trial Form Support (TSF). I vårt samarbete måste vi nu ännu mer noggrant bedöma vilka projekt vi verkligen vill jobba med. Det är uppenbart att vi inte kan ta oss an allt, utan vi måste göra en bedömning av vilka företag vi vill samarbeta med. En kollega tittade på rapporteringen av katastrofen. Enligt hans skattning namngavs Parexel i två tredjedelar av tidningsartiklarna. Den resterande tredjedelen delades lika mellan sponsor (Tegenero) och sjukhuset (Northwick Park Hospital). Förmågan hos både

sponsor och kontraktsorganisation att hantera massmedierna är därför viktig och är något som vi måste ta till oss.

Teoretiskt, om jag hade fått mig föreslaget att köra studien istället för Parexel hade nog mitt svar, baserat på den då tillgängliga kunskapen, blivit att företaget borde ha inhämtat ett »scientific advice« från Läkemedelsverket. Med ett sådant i ryggen hade det känts tryggare att ge sig in i projektet.

Inom EU har vi idag samma regler. Olika länder har dock valt att tolka dessa gemensamma regler på olika sätt. Ofta så att landet i fråga framställs som ett enkelt och smidigt land att genomföra kliniska försök i. Det har blivit en nationell konkurrensfördel att locka kliniska prövningar. I Storbritannien, Holland, Belgien och några andra länder har särskilt korta ansökningstider utlovats vid ansökan om tillstånd för fas 1-studier, ofta 10–15 dagar (det gemensamma EU-direktivet anger högst 60 dagar). Det är svårt att frigöra sig från tanken att dessa korta handläggningstider inte också utesluter en noggrann genomlysning av inkomna projekt. Den nu uppkomna katastrofen antyder det.

Under alla omständigheter kan det som inträffat i England hända också i Sverige – samma EU-regler gäller ju såväl i Sverige som i Storbritannien. Den enda utvägen som återstår blir att försöka tänka igenom projektet i förväg – och undvika statiskt tänkande! Reflektion, helt enkelt. Men det är vi å andra sidan ganska bra på i Sverige. Jag tror därför inte, av helt prosaiska skäl, att detta kunde ha hänt i Sverige!

För de personer som nu drabbats är det inträffade en stor tragedi, liksom för deras anhöriga. Låt oss på bästa sätt ta vara på den kunskap som denna olycka kan ge oss. På så sätt visar vi offren vår respekt och undviker upprepningar, samtidigt som vi kan hjälpa framtida patienter.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. <http://www.drugtrial.co.uk/default.ihtml?step=4&pid=4>
2. <http://news.bbc.co.uk>
3. <http://www.nwlh.nhs.uk>
4. <http://www.tegenero.com>
5. <http://www.pharmaceutical-business-review.com>

Fler debattinlägg på sidan 1219