

Pressmeddelande  
Kista, 2021-12-01

## Chordate ger ytterligare fakta kring påståenden framförda av Expressen 25/11–21

**Chordate Medical Holding AB:s (publ) ("Chordate") lämnar ytterligare fakta med hänsyn till påståenden i en artikel som publicerats i Expressen 2021-11-25 med rubriken "Kuren mot nästäppa kritiserar av forskare 'Man lurar patienter'" .**

I Expressens artikel 25/11 framfördes ogrundade påståenden och direkta faktafel. Chordate erbjöd vid den första kontakten för fem veckor sedan Expressens journalist att få inblick i bakomliggande dokumentation, något som journalisten inte nappade på.

För att bringa ordning i situationen som uppstått i kölvattnet har bolaget beslutat att publicera den formella studierapport (Clinical Investigation Report, CIR) som genererades från studien PR003. En studierapport är ett dokument som sammanfattar hela studien och det statistiska resultatet, och därefter skickas in till Läkemedelsverket för att avsluta en klinisk studie. Dokumentet ligger i sin helhet upplagd på bolagets hemsida under länken [https://www.chordate.com/media/207883/chordate\\_clinical\\_investigation\\_report.pdf](https://www.chordate.com/media/207883/chordate_clinical_investigation_report.pdf). Studierapportens riktighet intygades med namnteckning av huvudprövaren Dr Mats Holmström och representanter för sponsorn, statistikern och den medicinska skribenten.

Det är ett omfattande dokument på 177 sidor som kan vara en utmaning att läsa för den oinvidige, så här följer en sammanfattning.

### Hur utfördes studien som artikeln i Expressen hänvisar till?

Chordate Medical AB var sponsor till studien. Det innebar en investering av åtskilliga miljoner kronor varav mycket betalades som ersättning till de kliniker som deltog i studien.

PCG Clinical Services AB tillhandhöll biostatistiker och medicinska skribenter.

Studien utfördes på sex svenska kliniker.

Första patient gick in i studien 2013-04-18 och sista patient gick ut ur studien 2014-08-27.

Studiens utfall fördelades så här med avseende på patienter:

|   |     |
|---|-----|
| Antal randomiserade patienter                       | 208 |
| Antal som fick behandling 1                         | 207 |
| Antal som fick behandling 2                         | 199 |
| Antal som ingick i Full Analysis Set (FAS)          | 207 |
| Antal som ingick i Per Protocol Analysis Set (PPAS) | 170 |
| Antal som ingick i Safety Analysis Set              | 207 |

### Studiens design

Studien delade upp patienterna slumpvis i en grupp för aktiv behandling (80 patienter) och en grupp för placebobehandling (48 + 79 patienter). Efter randomisering till aktiv eller placebogrupp så fick varje patient två behandlingar med 28 dagars mellanrum, alla patienter fick aktiv behandling under behandling nr. 2, därefter kom patienterna till kliniken för två uppföljande besök vid 8 respektive 24 veckor efter första behandlingen. Däremellan genomfördes ett uppföljande telefonsamtal vecka 12 efter första behandlingen. Patienterna förde daglig dagbok elektroniskt där besvärnivå och användande av läkemedel registrerades under de första 8 veckorna samt en vecka innan telefonuppföljning vecka 12 och sista besöket vecka 24.

Det primära målet var att mäta förändring av veckovis medelvärde av Total Vasomotor Rhinitis Symptom Score, TVRSS, som är ett internationellt vedertaget frågeformulär där patienten får uppskatta sina rinitbesvär fördelade på fyra olika symptom, vid 4 veckor efter första behandlingen. Målet var att kunna visa en signifikant skillnad i TVRSS mellan aktiv- och placebogrupp.

Det fanns även fyra sekundära effektmål i studien:

- Förändring av veckovis medelvärde av TVRSS vid besök 8, 12 och 24 veckor efter första behandling

- b) Förändring av veckovis medelvärde av varje av de 4 olika i TVRSS ingående symptomvärdena
- c) Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF) som är en flödesmätning av inandning genom näsan
- d) Förändring av hälsorelaterade livskvalitetsaspekter som mättes med Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22)

## Behandlingsteknikens patientsäkerhet

Studien utvärderade frekvens och allvarsgrad av produktrelaterade bieffekter.

Studiens design omarbetades med anledning av resultaten en i studiedesignen planerad interim analys. Detta genomfördes och anmäldes till berörd myndighet enligt regelverket. Det som ändrades var att metoden att åstadkomma en placebobehandling byttes ut från en lågamplitudvibration till att inte blåsa upp eller vibrera ballongen. De första 48 placebopatienterna fick låg amplitud, och 79 patienter fick den modifierade placebobehandlingen. Dr Mats Holmström, studiens prövningsledare, och professor Pär Stjärne, inhyrd expert, drev aktivt den förändringen tillsammans med bolaget, vilket framgår av ett internt protokoll från ett möte som behandlade denna fråga 2013-07-04.

## **Resultat**

Medelvärdet av TVRSS i FAS-analysen, eller ITT, där alla patienter räknas in, minskade mer i den aktiva gruppen än i placebogruppen från baslinjemätning vid studiestart till mätning vecka 4. Resultatet var nära nog signifikant ( $p=0.0531$ ) där ett p-värde på mindre än 0.05 betraktas som signifikant. I PPAS (eller PP-analys- Per Protocol) där patienter som rekryterats felaktigt tagits bort; så var skillnaden ännu större – och signifikant ( $p=0.0349$ ). Det senare har också verifierats av den oberoende forskargruppen vid Amsterdams universitet, och publicerats i en särskild vetenskaplig artikel som finns tillgänglig här: [https://www.heraldopenaccess.us/article\\_pdf/54/the-effect-of-kinetic-oscillation-stimulation-on-symptoms-of-non-allergic-rhinitis-a-per-protocol-analysis-of-a-randomized-controlled-trial.pdf](https://www.heraldopenaccess.us/article_pdf/54/the-effect-of-kinetic-oscillation-stimulation-on-symptoms-of-non-allergic-rhinitis-a-per-protocol-analysis-of-a-randomized-controlled-trial.pdf).

Fakta här är alltså att i den formella statistiska analysen var resultatet på hela patientgruppen mycket nära signifikant. När de felrekryterade patienterna tagits bort i PP-analysen var resultatet av TVRSS signifikant för studiens primära effektmål vid 4 veckor efter första behandlingen.

Säkerhetsanalysen visade inte på annat än förväntade nivåer eller allvarsgrad av bieffekter från behandlingen.

## **Vad var det som var fel med patientrekryteringen till studien?**

37 patienter (17,9 procent) av 207 patienter klassades som allvarliga avvikelser från studieprotokollet (major protocol violations), dessa togs därför bort inför PP-analysen. 32 av de 37 patienterna hade tagits in i studien av prövningsklinikerna trots att dessa 32 patienter inte hade tillräcklig grad av besvär från nästappa (mätt med TVRSS) vid studiestart.

Protokollsbrott förekommer i nästan alla kliniska studier, andelen här är dock anmärkningsvärt hög, och fick givetvis en negativ inverkan på studiens möjlighet att nå uppsatta mål – och trots det så var resultatet nära signifikant även på FAS.

CONSORT (internationella riktlinjer för rapportering av kliniska studier) rekommenderar att alltid redovisa både FAS och PP-analyserna, logiskt sett borde detta gälla i synnerhet om datamaterialet har komprometterats av tex. protokollsbrott.

Den s.k. Forskargruppen som uttalar sig i Expressens artikel valde att inte redovisa PP-analysen i sin vetenskapliga artikel. Det ska tydligt förstås att det är den kliniska studierapportens data som ligger till grund för en påföljande vetenskaplig artikel. I forskargruppens artikel valde man bort den del av studierapporten som visade att resultatet från PP-analysen var signifikant (detta nämns dock i några få ord, långt inne i artikelns löpande text).

## **Diskussion**

Den här studien PR003 hade problem med tekniken att leverera en placebobehandling, därför valde studieledningen, däribland huvudprövaren Dr Mats Holmström, att införa en alternativ metod att åstadkomma placebo. Det kan diskuteras dels hur lämpligt det var att göra en sådan ändring mitt i studien, dels huruvida den alternativa metoden verkligen var placebo – dvs. om patienten uppfattade att behandlingen var aktiv eller ej. Idén med placebo är att få patienten att uppfatta att behandlingen är aktiv, fast den inte är det.

Det bör noteras att det primära effektmåttet mättes efter endast en behandling, och man kan spekulera i att patienterna knappast kan ha haft någon uppfattning om hur en aktiv behandling egentligen skulle kännas och upplevas. Även om placebometoden kan betraktas som tveksam så kan den mycket väl ha fungerat, i vart fall under en första behandling. Det var också den bedömning som Dr Holmström och professor Stjärne argumenterade för i sin egenskap som experter när ändringen beslutades.

Idag används inte den metoden för placebobehandling. Baserat på lärdomarna från PR003 använder vi i stället en mer avancerad teknik som validerats vid University Medical Center Hamburg – Eppendorf, Department of Systems Neuroscience. Metoden är optimerad för migrän, och används i både den pågående rinitstudien och i studien av behandling av kronisk migrän.

## Slutsats

Det är ett felaktigt påstående som Expressens artikel gör att den här studien inte skulle ha visat att Chordates behandling var effektiv. Resultaten måste dock tolkas med hela faktaunderlaget som grund. Statistiskt sett var resultatet för det primära effektmåttet inte signifikant ( $p > 0.05$ ) när all patientdata analyserades (FAS). Men det var signifikant när de många felaktigt intagna patienterna räknats bort (PPAS). Eftersom en så stor andel som 17,9 procent av patienterna tagits med, i strid mot studieprotokollet, bör man fokusera på PPAS när resultatet bedöms vilket också är norm. Vare sig forskarnas artikel eller artikeln i Expressen ville ta hänsyn till denna norm. Det är både anmärkningsvärt, felaktigt och beklagligt.

Som alltid behöver fortsatt forskning utföras för att få fram mera och bättre klinisk evidens. Det är orsaken till att Chordate fortsätter att investera i kliniska studier, eftersom vi är övertygade om att bra klinisk bevisning är en av de viktigaste grundstenarna i medicinskteknisk behandling och patientsäkerhet såväl som ett stabilt bolagsvärde.

Chordates produkt är godkänd att säljas i EU och behandlingsmetoden bygger på vetenskaplig grund. Att framföra åsikter som inte är faktagrundade, vilket Expressen gör i artikeln, är oseriöst.

## Information:

Denna information lämnades, genom nedanstående kontaktpersons försorg, för offentliggörande 1 december 2021 kl. 13:40 CET.

### För mer information, vänligen kontakta:

Anders Weilandt, VD  
[anders.weilandt@chordate.com](mailto:anders.weilandt@chordate.com)  
Telefon: +46 (0) 733 87 42 77

### Om Chordate

Chordate är ett medicintekniskt bolag som under tio år har utvecklat och patenterat och CE-märkt en ny nervmodulerande behandlingsteknik för kronisk nästäppa (rinit) och kronisk migrän. Bolaget säljer sina produkter på utvalda europeiska marknader, Israel samt Saudiarabien. Chordate Medical är noterat på Nordic Growth Market - SME (kortnamn: CMH). Läs mer på [www.chordate.com](http://www.chordate.com)