



BESLUT
2008-03-14

Dnr Ö 6-2008

SÖKANDE FORSKNINGSHUVUDMAN

Fagerström Consulting AB
Berga Allé 1
254 52 Helsingborg

SAKEN

Prövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen)

Fagerström Consulting AB har hos Regionala etikprövningsnämnden i Lund ansökt om etikprövning för ett forskningsprojekt med titeln "En randomiserad, placebo-kontrollerad, multicenter studie för att utvärdera effekten av Niccine®, ett vaccin mot nikotin, för att förhindra rökåterfall hos avhållsamma vuxna rökare". Projektnummer/identitet: IPAB-07-002. Version nummer: FINAL. EudraCT nr: 2007-003250-29.

Regionala etikprövningsnämnden i Lund har, i beslut den 14 februari 2008, dnr 614/2007, överlämnat ärendet till Centrala etikprövningsnämnden, se Bilaga 1.

Ansökan gäller en prövning av ett Nikotinvaccin som i en randomiserad placebokontrollerad design avses att prövas på sammanlagt 360 forskningspersoner. Vaccinet innehåller inaktiverat nikotin kopplat till tetanustoxoid (som används i stelkrampsvaccin och här kopplas till nikotin för att ge upphov till antikropps bildning) samt aluminiumhydroxid (som effektiviserar antikropps bildning och normalt används i barnvacciner). Även placebo ska innehålla aluminiumhydroxid. Patienterna som rekryteras via annons ska vara rökare, (män och kvinnor, icke gravida) 25-50 år och de får, inledningsvis under 6 veckor, ett registrerat läkemedel för att starta rökavvänjning. Patienter som varit rökfria under inledningsperioden kommer att ingå i studien och randomiseras till antingen placebo eller aktivt vaccin, sammanlagt 5 injektioner. De kommer att genomgå initial hälsoundersökning och följas upp vid 16 kliniska återbesök i första hand under 12 månader. Utfallsmått är återfallsfrekvens som förutom via samtal och enkäter följs upp via analys av utandningsluft och blodanalyser av nikotinedbrytningsprodukter. Vidare följs immunologiskt svar av vaccinet i upp till 12 månader. Blodproven kommer att sparas i en biobank och analyseras också avseende vissa biokemiska mått för biverkningsövervakning. Upplevda biverkningar kommer noggrant att registreras och rapporteras i sedvanlig ordning. Produkten har tidigare prövats på sammanlagt 150 forskningspersoner, rökare respektive icke-rökare och såväl män som kvinnor i fas I studier. Biverkningar som rapporterats har varit feber, huvudvärk, vissa förhöjda laboratorievärden (levervärden) samt lokala biverkningar med smärta och svullnad på injektionsplatserna. Teoretiskt finns en risk för allvarliga allergiska reaktioner av tetanusvaccindelen. Prekliniska studier talar för att vaccinet ger upphov till antikroppar som kan blockera nikotin och därmed förhindra att nikotinet når beroendecentra och dess belöningsystem i hjärnan, vilket antas minska återfallsrisk vid rökavvänjning. Prekliniska studier har också visat att antikropparna har en hög selektivitet för nikotin och inte

korsreagerar mot vissa kroppsegna signalsubstanser. Antikroppssvaret antas minska över tid och kvarstå cirka 12 månader.

Den regionala etikprövningsnämnden har ansett att den använda vaccinationsteknologin med immunisering mot en kemisk substans i syfte att påverka ett beroende innebär etiska frågor av ny och principiell karaktär varför man inhämtat yttrande från Vetenskapsrådet enligt 28 § etikprövningslagen. Nämnden har också begärt av sökanden att inkomma med ett antal kompletteringar framförallt gällande bättre dokumentation angående biverkningar, beslut från Läkemedelsverket samt vissa förtydliganden i forskningspersonsinformation. Vidare har den regionala nämnden gjort vissa påpekanden rörande forskningspersonsinformation och annonsering.

Vetenskapsrådet har i sitt yttrande sammanfattningsvis inte funnit några invändningar mot projektet av ny eller principiell karaktär, se Bilaga 2.

Den regionala etikprövningsnämnden har beslutat att överlämna ärendet till Centrala etikprövningsnämnden för avgörande på begäran av 5 av nämndens 14 ledamöter. Oenigheten i nämnden rör dels en allmän diskussion om vaccinering och vikten av vaksamhet mot tvång eller andra påtryckningar när vacciner blir tillgängliga på marknaden. Man anger också ett allmänt obehag över konceptet att vaccinera mot särskilda beteenden och refererar till en sådan etikdebatt och menar att forskarna bör ha ett ansvar också för framtida användningar. Vidare framförs att ett vaccin kan tänkas ge påverkan på kroppsegna substanser under lång tid medan andra läkemedel mot rökning kan antas ha mer kortvariga effekter och därmed mindre risker för biverkningar på lång sikt. Man har också haft synpunkter på dosen av till nikotinet kopplad tetanustoxoid som, sammantaget vid 5 vaccinationer blir högre än den som ges normalt vid barnvaccinationer och vidare påpekat att aluminiumtillsatser i vacciner kan ge biverkningar. Man anger också att det finns särskilda etiska problem när det gäller risker för långtidsbiverkningar, som ofta först upptäcks sedan en produkt godkänts och används i stora serier, avseende läkemedel eller vacciner som ges i förebyggande syfte till friska forskningspersoner.

Sökanden har i en skrivelse till nämnden tydliggjort att vacciner mot beroende av nikotin eller andra droger såsom heroin ingalunda är något nytt utan har prövats i ett stort antal studier och specifikt har nikotinvacciner prövats i ett 15-tal studier på människa. Utvecklingen har stimulerats och setts som positiv från såväl amerikanska som europeiska myndigheter. Vaccinet har en effekt som sannolikt finns kvar enbart under några månader eller högst ett år, en tidsperiod som dock anses tillräcklig eftersom risken att återfalla till rökning minskar med tiden av rökfrihet. Sökanden har vidare anfört bl.a. följande. Tillsatser av aluminiumhydroxid respektive tetanustoxoid som båda har använts under lång tid i vacciner. Båda tillsatserna kan framförallt ge upphov till övergående lokala biverkningar på injektionsstället (smärta, svullnad) men vid stelkrampsvaccination förekommer också allmänreaktion med feber och muskelsmärta (<1 procent) och i sällsynta fall (1/1000-1/10000) kan allvarliga allergiska reaktioner förekomma. Motivet att aluminiumsaltet också bör ingå i placebo är blindningen, då aluminium gör vaccinvätskan grumlig. Sökanden redovisar en utförlig litteraturgenomgång rörande andra forskningsstudier av vaccin mot beroende och anför att rökning liksom andra former av drogberoende kan definieras som en kronisk återfallssjukdom dvs. behandlingen gäller inte friska personer som vid vaccination i förebyggande syfte. Vidare har sökanden redovisat att rökning innebär mycket stor risk för svåra och livshotande komplikationer. Man

har också tydliggjort på vilket sätt övervakning och registrering av biverkningar kommer att ske samt även korrigerat annonstexten och forskningspersonsinformation (daterad den 28 januari 2008).

Centrala etikprövningsnämndens bedömning

Inledningsvis bör framhållas att Centrala etikprövningsnämnden liksom samtliga ledamöter i den regionala nämnden anser att utveckling av läkemedel som kan underlätta för den som vill sluta röka är en mycket angelägen forskningsuppgift ur ett folkhälsoperspektiv. Centrala etikprövningsnämnden vill också framhålla att utveckling av vacciner för att minska beroende av såväl nikotin som heroin inte är något nytt utan startades i början av 1970-talet och terapeutisk (till skillnad mot förebyggande) vaccination har länge utvecklats också mot t.ex. cancer och autoimmuna sjukdomar. Skälet till utvecklingen av vaccin mot drogberoende har varit att läkemedel för att motverka sådant beroende hittills varit små molekyler som i första hand har sin effekt på receptorer i centrala nervsystemet och antingen varit mindre effektiva eller inneburit fortsatt beroende eller risk för biverkningar i centrala nervsystemet. Det nya sättet att använda vaccin bygger på idén att antikroppar riktade mot det beroendeframkallande medlet ska binda detta medel i cirkulationen så att väsentligt mindre mängder av medlet kommer att penetrera till det centrala nervsystemet där det kan utöva effekt på det centrala belöningsystemet som uppehåller beroendet. Den etiska debatt som förts i samband med utveckling av särskilt vaccin mot heroinberoende har i första hand haft som bakgrund en oro för att exempelvis barn eller ungdomar av samhället eller föräldrarna kan tvingas till en sådan vaccination för att förebygga snarare än hindra ett redan utvecklat beroende.

I föreliggande studie avser man rekrytera vuxna rökande män och kvinnor (25-50 år) som vill ha hjälp att sluta röka. Om utvecklingen av en sådan produkt är framgångsrik kan det givetvis tänkas att en användning av produkten på annat sätt kommer att aktualiseras, men en sådan eventuell etiskt problematisk användning får då bedömas av ansvariga myndigheter. Det finns dock anledning att anta att förebyggande behandling inte skulle vara effektiv, vilket också framhålls i yttrandet från Vetenskapsrådet. Det är givetvis angeläget att tillse att tillräckligt stora studier avseende biverkningar genomförs sedan en produkt kommit ut på marknaden. Andra myndigheter har detta uppdrag.

Vad avser biverkningar av den till nikotinet här kopplade tetanustoxoiden är de väl kända och även om en högre dos än den som ges vid barnvaccination kommer att ges till hälften av forskningspersonerna och vid sammanlagt 5 tillfällen, ger hittills genomförda studier på människa inga hållpunkter för att svåra biverkningar skulle föreligga vid upprepad vaccination. Det finns emellertid givetvis skäl att, såsom planeras, noggrant följa upp särskilt eventuella systemreaktioner. Att använda ett beprövat och effektivt bindarprotein istället för ett nytt förefaller väl motiverat även om vissa biverkningar är kända. På samma sätt kan man se på den risk för i första hand lokala reaktioner som är väl känd vad gäller aluminiumtillsats i vacciner. Frågan huruvida de bildade antikropparna kan komma att korsreagera med endogena substanser på lång sikt, om det skulle vara så att antikroppssvaret mot förmodan kvarstår under mycket lång tid, är givetvis också viktig att bevaka. Erfarenheterna från stora uppföljningar av barnvaccinationsprogram, då antikroppar i många fall kvarstår under mycket lång tid, har dock inte kunnat påvisa samband med exempelvis senare utveckling av autoimmun sjukdom eller allergi. Försök med det aktuella vaccinet har inte heller visat korsreaktivitet mot en rad kroppsegna substanser.

Forskningsplanen har en design som är adekvat för en fas II studie och säkerhetsaspekterna är väl beaktade då forskningspersonerna får kvarstanna för observation viss tid vid en mottagning som har kompetens och utrustning för att omhänderta en eventuell akut allergisk reaktion förutom övrig biverkningsuppföljning. De påpekanden som den regionala etikprövningsnämnden gjort angående forskningspersonsinformation och annonsering har i det kompletterade materialet rättats till. Läkemedelsverket har numera godkänt studien.

Vid en sammanvägd bedömning finner Centrala etikprövningsnämnden att studiens nytta kan antas klart överväga de möjliga risker som kan finnas för forskningspersonerna, och i likhet med Vetenskapsrådet finner nämnden inga särskilda etiska problemställningar av ny och principiell karaktär kopplade till denna studie. Studien ska därför godkännas i föreliggande version.

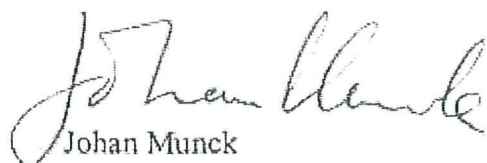
Centrala etikprövningsnämnden godkänner den forskning som avses med ansökningen.

Centrala etikprövningsnämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Johan Munck, Lennart Lindgren, Kickis Åhré Älgamo, Gisela Dahlquist, Gunn Johansson, Bo Petersson och Ulrik Ringborg efter föredragning av Gisela Dahlquist. I den slutliga handläggningen har dessutom deltagit ersättarna Anitha Bondestam, Sighild Westman-Naeser (särskilt yttrande), Margareta Bäck-Wiklund och Eva Tiensuu Janson samt kanslichefen Eva Grönlund.

Särskilt yttrande, se Bilaga 3.

På Centrala etikprövningsnämndens vägnar



Johan Munck

REGIONALA ETIKPRÖV-
NINGSNÄMNDEN I LUND,
Avd 1
Box 133
221 00 LUND

PROTOKOLL 2008/2

1 (11)

Bilaga 1

Sammanträde 2008-02-14 kl. 13.00-16.45
Medicinska fakultetens sammanträdesrum
Stora Algatan 4, Lund
Jacob Branting, adm sekreterare 046-222 41 80

CENTRALA ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN	
Ink	2008-02-22
Dnr:	06-2008
Handl:	TV

NÄRVARANDE

Ledamöter

Ordförande
Bengt Almebäck

Ledamöter med vetenskaplig kompetens

Jan Rosenquist, vetenskaplig sekreterare, deltog ej i 456/07 pga jäv
Elisabet Englund
Marita Hilliges
Birgitta Hoveliuss
Ibe Lager
Ingalill Rahm Hallberg
Lil Träskman-Bendz
Margareta Östman

Företrädare för allmänna intressen

Karolina Algotsson
Patrik Åkesson
Jan Ruthblad
Ricardo Espinoza
Gunnel Wallin

Övriga närvarande

Administrativ sekreterare
Jacob Branting

utdrag

§ 3

Ansökningar som varit upptagna på föredragningslista tillhörande tidigare möten

Punkten 3.1

Dnr 614/2007
Föredragande
Birgitta Hoveliuss

Forskningshuvudman
Fagerström Consulting AB

Forskare som genomför projektet (kontaktperson)

Projekttitel

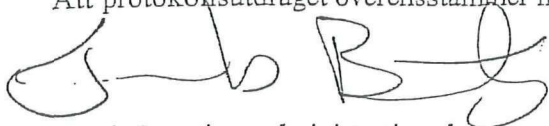
En randomiserad, placebo-kontrollerad, multicenter studie för att utvärdera effekten av Niccine®, ett vaccin mot nikotin, för att förhindra rökåterfall hos avhållsamma vuxna rökare. Projektnummer/identitet: IPAB-07-002. Version nummer: FINAL. EudraCT nr: 2007-003250-29.

Beslut

Nämnden överlämnar ärendet till centrala etikprövningsnämnden efter omröstning där 9 ledamöter röstade för att godkänna studien och fem ledamöter röstade för att avslå ansökan.

De fem ledamöterna som röstade för avslå ansökan begärde att ansökan skulle överlämnas till centrala etikprövningsnämnden enligt §29 lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor. Ett särskilt yttrande fogas som bilaga 2 till detta protokoll.

Att protokollsutdraget överensstämmer med originalet intygar:

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'J' followed by 'B' and a flourish.

Jacob Branting, administrativ sekreterare

Exp till:

Bilaga till protokoll 2008/2
Sammanträde 2008-02 14 kl. 13.00 – 16.45
Medicinska fakultetens sammanträdesrum
Stora Alгатan 4, Lund

CENTRALA ETIKPRÖVNINGSNÄMNDEN	
Ink:	2008-02-22
Dnr:	Ö 6-2008
Handl:	TW

YTTRANDE i ärende med diarienummer 614/2007

En majoritet av nämndens ledamöter yrkade efter föredragning att ansökan skulle godkännas medan en minoritet yrkade avslag. Minoriteten föreslog därefter att ärendet skulle överlämnas till Centrala Etikprövningsnämnden för avgörande. Nämnden beslöt enhälligt att biträda minoritetens förslag.

Bakgrunden till nämndens beslut är följande:

Ärendet behandlades första gången i nämnden vid sammanträde 2008 0117. Nämnden beslöt då att inhämta yttrande från Vetenskapsrådet enligt 28 § Lagen om etikprövning som avser människor (2003:460), eftersom nämnden gjorde bedömningen att den i studien använda vaccinationsteknologin med immunisering mot en kemisk substans i syfte att påverka ett beroende gav upphov till etiska frågor av ny och principiell karaktär. Nämnden beslöt också att i avvaktan på Vetenskapsrådets yttrande begära komplettering i en rad avseenden. Både yttrande och kompletteringar förelåg vid dagens sammanträde.

Nämnden har huvudsakligen diskuterat ärendet i tre avseenden – bakgrund, studien i sig samt dess konsekvenser.

Tobaksrökning orsakar ökad sjuklighet och dödlighet. Av förlorade levnadsår mellan 35 - 84 års ålder utgör tobaksrelaterad död cirka 12% – 1/3-del beroende på lungcancer. Det är därför en angelägen folkhälsouppgift att minska rökvanan och antalet rökare och i detta avseende finns inga divergerande uppfattningar i nämnden.

Beträffande de övergripande etiska implikationerna är nämnden oenig. I en av de artiklar¹ som bifogats kompletteringen finns ett avsnitt - Ethical and legal implications - med etiska synpunkter angående vaccination vid beteenderelaterat beroende. Som i andra artiklar framförs att det är problematiskt att vaccinera barn och att det måste finnas en vaksamhet mot tvång eller andra påtryckningar, när dessa vacciner blir tillgängliga på marknaden. Nämndens minoritet vill inte acceptera sådana risker. Det framförs att när det finns säkra och effektiva vaccin "then their approval for use in humans will necessitate consideration of issues that reach beyond the realm of science". Denna uppfattning innebär att forskare inte skulle behöva ta ansvar för den produkt som utvecklas och således ha ett begränsat etiskt ansvar.

I enstaka publikationer har framförts kritiska synpunkter på vaccination av beteenderelaterat beroende.

Roitberg² anger obehag över konceptet. "Vaccination against specific behaviours has profound implications for our society. Cross-reactivity with endogenous substances and neurotransmitters is also a risk that must be considered in a long-term study in humans." Liknande tankegångar har Hall och Carter³: "We may also need to begin thinking about the ethical issues that may be raised by non-traditional uses of vaccine technology to control behaviour".

Det finns läkemedel som påverkar röklusten. Det går lätt att sluta med läkemedlet när som helst och det försvinner ur kroppen. Det är annorlunda med ett vaccin – antikropparna som bildats mot nikotin finns i kroppen under kortare eller längre tid. Den fråga som därvid måste ställas är om antikropparna kan komma att korsagera med endogena substanser eller neurotransmittorer. Vidare måste frågan ställas om antikropparna kan orsaka sjukdom, t ex autoimmun sjukdom samt om vaccination kan ha

Ink 2008-02-22
Dat: 06-2008

betydelse för uppkomsten av kroniskt trötthetssyndrom eller myalgisk meningoencefalit (ME). Erfarenheter från exempelvis den norska meningokockstudien på 1980-90-talet har aktualiserat det senare (Rapport om meningokockförsöket, 2007)⁴. Nämndens minoritet anser att riskerna är onödigt stora.

I Niccine-vaccinet har nikotin kopplats till tetanustoxoid. I minst 3 andra nikotinvaccin som håller på att utvecklas används andra proteiner för att framkalla en antikropps bildning mot nikotin. Tetanusvaccination ges idag till barn vid 3 tillfällen och som booster (vid sårskada) med cirka 10 års mellanrum. Tio sprutor med tetanusvaccin (vid 5 tillfällen) på 5 månader är således betydligt mer än vad som rekommenderas. Av tidigare undersökning finns belägg för att biverkningarna ökar med fler injektioner, men erfarenhet av så här många injektioner finns troligen inte förrän i denna studie. Även om man strävar efter en så stor specificitet av vaccin som möjligt och målen blir alltmer kemiskt väldefinierade innebär den aktuella kombinationen av tetanustoxoid och nikotinantikroppar som hjälp vid vaccination mot nikotin ett slags ohelig allians.

Aluminiumtillsats i vaccin har biverkningar. Allergi har i Sverige beskrivits i cirka 750 fall^{5,6}. Detta talar för att även de försökspersoner, som fått Niccine eller placebo en eller flera gånger och som inte kan delta i del 2 av studien bör följas upp efter 360 dagar för kontroll av eventuella biverkningar av Niccine eller placebovaccinet – båda innehåller aluminium.

Allvarliga biverkningar, t ex anafylaxi, urticaria, hög feber >40 grader C och granulom, förekommer vid 1/1000 till 1/10 000 vaccinationer enligt forskningsprotokollet. Nikotinvaccination är en förebyggande aktivitet, som ges till unga friska personer, som är/varit rökare. I detta projekt ges 1600 Niccinesprutor och 1600 placebo sprutor (med aluminium). Det kan ifrågasättas om detta risktagande är rimligt.

Det är sannolikt att nikotinvaccin kommer att finnas tillgängligt om några år. Det kommer då att utannonseras aktivt i dagspressen och många läkare (särskilt allmänläkare) kommer att ställas inför frågan att vaccinera rökare. Som vid alla medicinska åtgärder är det först då vaccinet används ofta, som sällsynta och allvarliga biverkningar kan upptäckas. Detta problem är särskilt svårt att hantera då det gäller behandling av friska personer med läkemedel eller vaccin.

¹ K M Katak. Drugs 2003;63: 341-352

² B Roitberg. Surgical Neurology 2007; 67: 439-40.

³ W Hall. L Carter. J Med Ethics 2004; 30:337-40

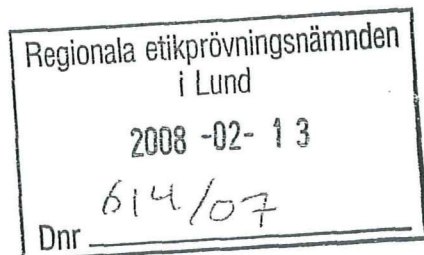
⁴<http://www.regjeringen.no/Upload/HOD/Dokumenter%20FHA/Meningokock/Hovedrapport.pdf>

⁵Bergfors E. Aspects of pertussis, pertussis vaccination and adverse events associated with aluminium adsorbed vaccines. Avhandling, Göteborgs universitet, 2006;

⁶Trollfors B & Bergfors E: Aluminiumallergi till följd av vaccination bör ses som ersättningsbar läkemedelsskada. Läkartidningen 2007;104:1533-4.



Vetenskapsrådet



Datum
2008-02-12

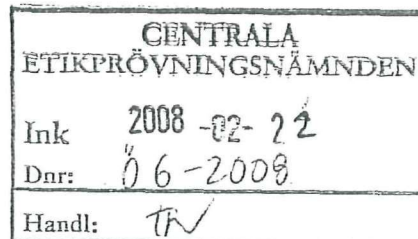
Handläggare
Anette Gröjer

Bilaga 2

Diarienummer
312-2008-216

AB10

Regionala etikprövningsnämnden i Lund
Avdelning 1
Box 133
221 00 Lund



Vetenskapsrådets yttrande

Regionala etikprövningsnämnden (REPN) i Lund har den 17 januari 2008 behandlat en ansökan om etikprövning av en klinisk läkemedelsprövning med benämningen "En randomiserad, placebo-kontrollerad, multicenterstudie för att utvärdera effekten av Niccine®, ett vaccin mot nikotin, för att förhindra rökåterfall hos avhållsamma vuxna rökare", (Dnr 614-07, vid REPN i Lund). Nämnden beslöt vid sammanträdet att, med stöd av 28 § lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor, inhämta Vetenskapsrådets yttrande beträffande ansökan. Brevet från REPN med denna begäran daterades 2008-01-22 och har inkommit till Vetenskapsrådet 2008-01-28. I brevet formulerades den frågeställning man önskade Vetenskapsrådets yttrande över sålunda:

"Nämnden konstaterade att i motsats till immunisering mot virus och bakterier är vaccination mot kemiska substanser inte avsedd att vara sjukdomsprofylax. Den i studien använda vaccinations-teknologin med immunisering mot en kemisk substans i syfte att påverka ett beroende ger enligt nämndens mening därför upphov till etiska frågor av ny och principiell karaktär. Ett nytt forskningsfält öppnas med komplicerade etiska frågeställningar."

Vid mötet i REPN ställdes dessutom en del frågor till sökanden som därigenom bereddes möjlighet att komplettera ansökan. Sökanden har kontaktat Vetenskapsrådet och sänt in kompletterande material: dels svaret till REPN dels annan dokumentation bl.a. i form av vetenskapliga artiklar. I e-brev, med ett omfattande – fler än 50 sidor – material som bilagor, till Vetenskapsrådet skickat 2008-02-01 önskar ombud för sökanden att Vetenskapsrådets yttrande skall vara REPN tillhanda före nämndens möte den 14 februari 2008.

Enligt 28 § lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor bör nämnden inhämta yttrande bl.a. från Vetenskapsrådet om den finner att forskningen ger upphov till etiska frågor av ny och principiell karaktär. Av förarbeten till lagen (prop. 2002/03 s. 156) framgår också att det är viktigt att ett sådant yttrande översänds till sökanden så att denne får tillfälle att bemöta det.

Enligt 5 § förordningen (2003:615) om etikprövning av forskning som avser människor skall handläggningstiden för etikgranskning av en kli-

VETENSKAPSRÅDET
SWEDISH RESEARCH COUNCIL

Postadress/Postal address
SE-103 78 Stockholm
Sweden

Besöksadress/Visiting address
Regeringsgatan 56

Tel: +46-(0)8-546 44 000
Fax: +46-(0)8-546 44 180

Org.nr.
202100-5208

vetenskapsradet@vr.se
www.vr.se



Vetenskapsrådet

nisk läkemedelsprövning – av det slag som är aktuell i det här fallet – vara maximalt 60 dagar räknat från den tidpunkt då en komplett ansökan inkommit till REPN. Denna tid får förlängas – på sätt som närmare regleras i 6 § – när sökanden bereds möjlighet att komplettera ansökan. Emellertid framgår det inte ur författningstext eller förarbeten vilka regler som skall gälla bl.a. för handläggningstiden när sökanden, utan att blivit uppmanad därtill, skickar ytterligare komplettering – förutom den som REPN begärt – direkt till den myndighet som skall avge yttrande till etikprövningsnämnden.

Den tid inom vilken Vetenskapsrådet, åtminstone enligt sökandens önskemål, skulle vara klar med sitt yttrande blir osedvanligt kort. Vetenskapsrådet ställs då inför en svår avvägning mellan att å ena sidan göra en snabb handläggning och å andra sidan att – för det fall ärendet verkligen ger upphov till svåra och komplicerade etiska frågeställningar av ny och principiell karaktär – granska och analysera ärendet så noggrant och ingående som är nödvändigt.

I det föreliggande fallet har Vetenskapsrådet därför valt att i första hand avge ett yttrande enbart över den direkta fråga som REPN ställt till rådet. Däremot går rådet inte in på detaljer vad avser ansökan och forskningsprojektet i övrigt.

Inledningsvis kan konstateras – utgående dels ifrån det insända materialet, dels ifrån egna sökningar i den vetenskapliga litteraturen – att studier snarlika den nu aktuella redan genomförts såväl i Sverige som utomlands.

Det är också klart, vilket framhålls av REPN, att det finns principiella skillnader mellan vaccination i förebyggande syfte och att använda en vaccinationsteknisk tillämpning, som i det här fallet, för att forskningspersonen skall utveckla antikroppar mot nikotin. Det bör då hållas i minnet att i den nu aktuella tillämpningen så används metodiken som en del i ett rökavvänjningsförsök – där personer som önskar sluta röka och som framgångsrikt behandlas bl.a. med ett registrerat läkemedel (Champix) – för att utveckla så mycket antikroppar mot nikotin att antikropparna binder det nikotin som personen får i blodet vid ett eventuellt återfall och därigenom hindrar nikotinet effekt i det centrala nervsystemet. Eftersom nikotinet självt inte ensamt ger upphov till antikroppsbildning vare sig som en del av studiebehandlingen eller vid en framtida eventuell exponering för nikotin, under eller efter studien, kan kanske verkningsmekanismen således principiellt mer liknas vid sådan tillförsel av antikroppar som ibland görs i terapeutiskt syfte vid vissa förgifningar än vid en vaccination i mera sedvanlig mening där kroppen genom behandlingen får en förmåga att i framtiden bilda en immunrespons mot ett smittämne.

En annan, men sammanhängande, fråga av principiell vikt är varaktigheten och reversibiliteten av behandlingen. Som framgår av ovanstående, och bekräftas av uppgifter i det insända materialet, har man anledning att förvänta att effekten är övergående och reversibel. Den är inte heller



Vetenskapsrådet

absolut eller fullkomligt framgångsrik hos alla som behandlas: effekten synes vara beroende av antikroppssvaret.

Vetenskapsrådet håller med REPN om att det finns principiella skillnader mellan immunisering mot virus och bakterier och tekniken så som den här används för att påverka ett beroende, eller – för den delen – ett beteende mera allmänt sett. Men farhågor mot den i det här projektet använda tekniken grundas väl närmast på risken för att behandlingen i en framtid skulle kunna ges till personer som inte önskar bli behandlade, dvs. att behandlingen kan komma att ges med tvång snarare än frivilligt. En sådan risk är inte specifikt förknippad med det här projektet, och – med tanke på verkningsmekanismen – får man väl förmoda att en sådan behandling inte skulle vara särskilt effektiv mot rökning rent allmänt.

Sammanfattningsvis finner inte Vetenskapsrådet några invändningar mot projektet av ny och rent principiell karaktär, men rådet har – som inledningsvis påpekades – inte haft möjlighet att granska ansökningen i detalj.

Yttrandet är avgivet efter samråd med etikkommitténs ordförande Göran Hermerén och ledamoten Peter Höglund.

Gunnel Gustafsson
Biträdande generaldirektör

Jan Stålhammar
Administrativ chef

Kopia:
Fagerström Consulting AB



Särskilt yttrande av ersättaren Sighild Westman-Naeser

Undertecknad delar majoritetens uppfattning att studien kan godkännas, men anser att detta bör ske endast under förutsättning att den koordinerande prövaren ersätts.

Eftersom koordinerande prövare i det här fallet inte är läkare gör jag en annan bedömning än majoriteten. Vederbörande saknar den formella kompetens som krävs för att genomföra en klinisk läkemedelsprövning, dvs. läkemedelsbehandling inom ramen för ett forskningsprojekt.

Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (nedan Direktivet), Artikel 1, fastställer bestämmelser för hur kliniska prövningar inklusive multicenterprövningar skall genomföras. Punkt 2 lyder "God klinisk sed utgör en rad internationellt erkända etiska och vetenskapliga kvalitetskrav som måste beaktas vid utformningen, genomförandet, registreringen och rapporteringen av en klinisk prövning där försökspersoner medverkar. Om god klinisk sed efterlevs, tryggas försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande och resultaten av de kliniska prövningarna blir trovärdiga." Av punkt 4 framgår att "Alla kliniska prövningar, inklusive studier av biotillgänglighet och bioekvivalens, skall utformas, genomföras och rapporteras enligt principerna för god sed". För genomförandet av en prövning på en prövningsplats ansvarar prövaren. Enligt Artikel 2, punkt f, ges följande definition av prövare: "läkare eller person som utövar ett yrke som godkänts för utförande av undersökningar i medlemsstaten på grund av den vetenskapliga bakgrund och erfarenhet av patientvård som yrket kräver."

I 13 § läkemedelslagen (1992:859) anges kraven på den som skall utföra en prövning "En klinisk läkemedelsprövning får utföras på människor endast av en legitimerad läkare eller en legitimerad tandläkare...". "Den som utför prövningen skall ha tillräcklig kompetens på det område som prövningen avser". I Läkemedelsverkets föreskrift, LVFS 2003:6, 3 kap. 1 § ges en definition av tillräcklig kompetens. Det innebär bl.a. krav på specialistkompetens för ansvarig prövare och samma kompetenskrav gäller för koordinerande prövare.

Enligt Direktivet, Artikel 6, skall etikkommittén vid utarbetande av sitt yttrande ta särskild hänsyn till "prövarens och dennes medarbetares lämplighet". I Sverige är det endast till etikprövningsnämnden som prövaren skall bifoga sitt CV i ansökan om godkännande, varför uppgiften att bedöma lämpligheten måste anses vila på etikprövningsnämnden.

Av 11 § etikprövningslagen framgår att "Forskning får godkännas bara om den skall utföras av eller under överinseende av en forskare som har den vetenskapliga kompetens som behövs".

Enligt min uppfattning är den medicinska erfarenhet, som krävs såväl enligt Direktivet som läkemedelslagen, nödvändig för att uppfylla kravet på att vara vetenskapligt kompetent och kunna ansvara för en klinisk läkemedelsprövning.

Sammanfattningsvis är min bedömning att prövningen ur etisk och vetenskaplig synvinkel endast kan godkännas om prövaren också har de medicinska kvalifikationer och erfarenhet som erfordras enligt Direktivet och läkemedelslagen.