

Dr. Andreas Tandberg  
Bekkestualegene  
Bærumsveien 206  
1357 Bekkestua

Vår ref.: 2008/19      Deres Ref.:      Dato: 16.09.2008

**En studie for å undersøke immunrespons og sikkerhet av GlaxoSmithKline Biologicals HPV vaksine (580299), gitt samtidig med en kommersielt tilgjengelig vaksine, Hepatitt-B, hos friske frivillige jenter fra 9 til 15 år**

NEM behandlet klagen i sitt møte den 1. september 2008.

### **Saksgang**

Klagen er oversendt fra REK Sør-Øst C i brev av 18.6.2008. Etter oversendelsen har GlaxoSmithKline på eget initiativ sendt brev av 1.7.2008 for å kommentere REKs beslutningsgrunnlag.

REK Sør-Øst C har behandlet saken fire ganger. Første gang ble det besluttet å innhente ”ytterligere opplysninger med henblikk på å få avklart enkelte juridiske forhold knyttet til inklusjon av barn i medisinsk forskning”. Annen gang ble prosjektet godkjent med vilkår om at nedre aldersgrense for inklusjon settes til 15 år. I tillegg mener REK at det kun er personer som selv henvender seg til klinikken for å la seg vaksinere, som bør rekrutteres. Til det tredje møtet forelå en klage fra utprøver, men saken ble utsatt fordi komiteen ønsket å drøfte ytterligere de forskningsetiske problemstillingene som prosjektet reiser. Saken ble endelig behandlet i møte den 6.6.2008. Komiteen opprettholdt sitt tidligere vedtak.

### **NEMs konklusjon**

NEM gir klager medhold. Prosjektet kan inkludere aldersgruppen 9-15 år. Det er uhensiktsmessig å begrense rekruttering til personer som henvender seg til klinikken i den hensikt å søke vaksinasjon. REK skal gi innsyn i opplysninger som er innhentet og lagt til grunn for egen saksbehandling.

## **Om prosjektet**

Av prosjektbeskrivelsen fremgår det at formålet med studien er å undersøke immunrespons og sikkerhet etter vaksinerings når HPV-vaksinen gis samtidig med hepatitt B-vaksinen.

Human papilloma virus er overført ved seksuell aktivitet og kan føre til infeksjon i livmorhalsen hos jenter/kvinner. Vaksinen kan forhindre infeksjon og forebygge mot celleforandringer, og sannsynligvis redusere nye tilfeller av livmorhalskreft.

Forutsetningen for studien er at den skal gis før seksuell debut for å oppnå beskyttelse mot HPV-infeksjon og forebygging av celleforandringer og livmorhalskreft.

Det ønskes undersøkt om HPV-vaksinen kan gis trygt sammen med annen inaktiv vaksine, her prøvd ut ved hepatitt B-vaksinen.

Studien er derfor designet med tre armer, hvor (1) HPV-vaksinen gis alene eller (2) sammen med hepatitt B-vaksinen, eller (3) hepatitt B-vaksinen gis alene. Antall deltakere fordeles likt på armene. Vaksinene gis tre ganger, ved oppstart, etter 1 mnd, etter 6 mnd. Av i alt 756 jenter skal 256 rekrutteres i Norge.

Det anføres at sikkerhetsprofilen er akseptabel med henvisning til studier som har inkludert barn ned til 10 års alder. Det er hittil ikke rapportert noen alvorlige bivirkninger.

## **REKs vurdering**

Komiteen gir i brev av 21.4.2008 uttrykk for at ”det ikke kan være nødvendig å inkludere barn ned til ni år” for å få svar på immunrespons og sikkerhet. Det anføres blant annet risiko for å få autoimmun sykdom, samt belastning ved prøvetaking og risikoinformasjon. På grunn av uavklart sammenheng mellom vaksine og autoimmun sykdom, mener REK at rekruttering skal begrenses til de personene som selv henvender seg til klinikken for vaksinasjon. REK foreslår også noen få endringer i informasjonsskriv, spesielt i forhold til å redegjøre for autoimmun sykdom og hvordan oppfølging skal skje.

Det opplyses i første brev til søker at REK vil innhente opplysninger for å avklare enkelte juridiske forhold, og NEM antar at det er dette det også henvises til i oversendelsesbrevet til NEM der det heter at REK ”ønsket å konsultere fagkompetanse angående spørsmålet om nedre aldersgrense for inklusjon”. Resultatet av konsultasjonen framgår ikke direkte av saksdokumentene, men vi antar at det reflekteres i brev av 18.06 til søker/klager der REK problematiserer foreldremyndigheten i norsk rett, spesielt i forhold til å inkludere barn i prosjekt ”uten nytte for barnet selv”. Som grunnlag viser REK til forarbeidene til den nye helseforskningsloven og kravet om at prosjekter som inkluderer barn, og som ikke har noen potensiell nytte for den enkelte, kun skal medføre en minimal risiko og byrde. REK konkluderer med at det ikke er dokumentert ”at det vil være i det enkelte barns interesse å delta i prosjektet”.

## **Hva klagen gjelder**

I brev av 30.4.2008 klager prosjektleder på vilkårene ("så mange restriksjoner") som gjør at studien ikke lar seg gjennomføre på en vitenskapelig forsvarlig måte.

Klager anfører at legemiddelmyndigheter oppfordrer til at det skal gjøres egne fase 3 studier hos barn. Det vises også til at REK tidligere har godkjent utprøving av HVP-vaksine på barn i den samme aldersgruppen. Begge vaksinene er godkjent for bruk fra 10 år.

Klager anfører at det er i aldersgruppen 11-16 år at det vurderes å innføre HPV-vaksinen som del av det norske vaksinasjonsprogrammet. Av den grunn er det viktig at forskningen nettopp foregår på denne aldersgruppen, da de er målgruppen, fordi vaksinen bør settes før seksuell debut (og risiko for HPV-smitte).

Prosjektleder tilbakeviser REKs anførsel om usikkerhet og risiko angående autoimmun sykdom. Det er en marginal teoretisk mulighet som ikke er dokumentert blant 50000 jenter/kvinner som allerede har deltatt i randomiserte placebokontrollerte studier. Ved bivirkningsrapportering er det heller ikke påvist økt risiko for slike sykdommer.

Klager har forståelse for at informasjon om graviditet og kreft kan være vanskelig, men framholder at denne typen informasjon ikke skiller seg fra den som blir nødvendig ved HPV-vaksine i et offentlig program. Det anføres at utprøverne har lang erfaring med dette, og at informasjon til og gjennom foreldre vil være av avgjørende betydning.

Det anføres også at vilkåret om begrensninger i rekruttering vil gjøre det umulig å gjennomføre studien. Begrunnelsen for dette er at studien er basert på friske frivillige deltakere, samt "kort rekrutteringstid og konkurrerende rekruttering med andre land".

I brev av 1.7.2008 gjentas de samme poengene. Det legges særlig vekt på at denne typen vaksinstudier vil ha en betydelig nytte for det enkelte barn, og at byrden vil være minimal.

## **NEMs vurdering**

NEM legger til grunn at vaksinene er godkjent for bruk i Norge fra 10 års alder.

NEM forholder seg til at barn skal inkluderes i forskning, så fremt det ikke finnes gode vitenskapelige eller etiske grunner for å la være. Det er stort behov for farmakologisk og klinisk forskning på barn, fordi man ikke automatisk kan overføre kunnskap fra forskning på voksne til barnegrupper, slik sponsor med rette hevder i klagebrev av 30.4.2008.

## **Rimelig forhold mellom nytte og risiko**

Både Helsinkideklarasjonen, tilleggsprotokollen til Europarådets konvensjon om menneskerettigheter og biomedisin og den foreslåtte nye helseforskningsloven er basert på

at det skal være et rimelig forhold mellom risiko og nytte i forskningsprosjekt. Når det gjelder barn, fremheves det at risikoen skal være minimal/ubetydelig hvis det ikke kan påregnes noen direkte nytte for det enkelte barn.

I dette prosjektet legger REK til grunn at prosjektet er uten nytte for det enkelte barn, mens GSK fremhever at nytten er "betydelig" med nær 100% virkning for det enkelte barn.

REK har antakelig rett i at vaksinerne ikke gir terapeutisk effekt, men vaksiner har som oftest til hensikt å forebygge mot utbrudd av alvorlige sykdommer.

I en trearmet studie må det forutsettes at forholdet mellom nytte og risiko er vurdert for hver enkelt arm.

NEM har konsultert Folkehelseinstituttets vaksineseksjon og Statens legemiddelverks preparatomtaler på deres respektive hjemmesider.

I følge Folkehelseinstituttet gir Cervarix "svært god beskyttelse" mot HPV genotype 16 og 18 (de viktigste i forhold til livmorhalskreftutvikling i i-land), men det betyr at den bare beskytter mot ca 70% av de kreftfremkallende HPV-typene. Det synes imidlertid uavklart om beskyttelsen vil være langvarig eller permanent (jf. Haug C. Human Papillomavirus Vaccination, Reasons for Caution. Editorial. NEJM 2008; 359: 861-2). Da det tar mange år før livmorhalskreft utvikler seg, er det ennå ikke vitenskapelig dokumentert at dødeligheten av livmorhalskreft reduseres ved innføring av vaksine mot HPV-viruset. Derimot er det dokumentert at vaksinen beskytter effektivt mot HPV-infeksjonen og livmorhalscelleforandringer (som er forstadier til livmorhalskreft). NEM mener at et HPV-vaksinasjonsprosjekt dermed skulle være til nytte for jentene som deltar, sannsynligvis både på lang sikt (livmorhalskreft rammer både gamle og yngre kvinner) men også på kortere sikt, nemlig i fertil alder. Unge kvinner kan spares for kirurgisk inngrep ved at de ikke utvikler kreftforstadier. Ved å slippe kirurgi på livmorhalsen (fordi færre utvikler celleforandringer) reduseres den økte risikoen for senaborter og prematur fødsel, som "konisering" (et lite kirurgisk inngrep der nederste del av livmorhalsen fjernes, dermed også celleforandringer) er assosiert med. Således er det stor sannsynlighet for at immunisering mot HPV-virus kan bidra til den enkelte deltagende jentes helse.

Når det gjelder hepatitt-B vaksinen, er det dokumentert "god immunologisk hukommelse" i den grad at vaksinen gir livsvarig beskyttelse mot alvorlig hepatitt B infeksjon og kronisk bærertilstand. Infeksjon med hepatitt B kan gi alvorlig og livstruende leversykdom. Til tross for svært lav forekomst av hepatitt B i Norge, har en arbeidsgruppe under Folkehelseinstituttet anbefalt Helsedepartementet at alle spedbarn tilbys hepatitt B-vaksine.

Vedrørende vaksinasjon med begge vaksinerne samtidig, finnes det mindre dokumentasjon. NEM legger imidlertid vekt på at Statens legemiddelverk har godkjent bruk av kovaksinasjon i dette prosjektet, og anser rasjonale for kombinasjonen akseptabel. NEM ser

at det kan være andre alternativer for kovaksinasjon som kan være mer relevant for norske forhold (for eksempel MMR og HPV samtidig), men mener likevel at den foreslåtte kovaksinasjonen er tilstrekkelig faglig relevant så lenge studien er til potensiell nytte for studiedeltakerne og høyst sannsynlig ikke innebærer mer enn en minimal risiko.

I alle tre studiearmene er det altså sannsynliggjort nytte for deltakende barn/ungdommer, om enn med noen begrensninger i forhold til GSKs påstand om nær 100% virkning.

Når det gjelder risiko, begrunner REK sitt første vedtak først og fremst med usikkerhet om ”risiko for autoimmun sykdom”. I siste brev til klager tar komiteen det til etterretning at det ikke er dokumentert noen overhyppighet for autoimmune sykdommer ved behandlingene, men fastholder at kombinasjonen av de to preparatene innebærer en potensiell ukjent risiko.

For de to vaksinene isolert sett er usikkerheten nesten ikke eksisterende og risiko likeså, men det kan reises spørsmål relatert til kovaksinasjonsarmen. Imidlertid er det vanskelig å påregne større risiko for kombinasjonen enn for hver enkelt vaksine, når kombinasjonen kun består av to inaktiverede vaksiner. NEM legger også her til grunn at Statens legemiddelverk har vurdert sikkerhet i forhold til godkjenning av prosjektet.

Helsinkideklarasjonen forutsetter at det skal foretas en omhyggelig nytte/risiko-vurdering i planleggingen og vurderingen av et forskningsprosjekt. NEM vil påpeke at det burde ha vært foretatt en mer omhyggelig vurdering og beskrivelse av forholdet mellom nytte og risiko i den opprinnelige søknaden til REK. Prosjektledelsen kan selv være årsak til at REK stilte alvorlige spørsmål ved risiko for autoimmunsykdom. I søknaden står det: ”Alvorlige bivirkninger er også rapportert om autoimmune sykdommer. Det er fortsatt ukjent om det er sammenheng mellom HPV-vaksiner og autoimmune sykdommer og evaluering av dette pågår.” Det er forståelig at en slik setning vekker bekymring, når den ikke ledsages av Helsinkideklarasjonens krav til en omhyggelig nytte/risiko-vurdering.

### **Alder**

REK er av den mening at det ikke er nødvendig å inkludere barn ned til 9 års alder for å få svar på immunrespons og sikkerhet ved kovaksineringsarmen. Strengt tolket kan det hevdes at det ikke er nødvendig, verken vitenskapelig eller etisk. Folkehelseinstituttet fremhever at vaksinene også gir effekt etter evt infeksjon. Imidlertid fremhever både Folkehelseinstituttet og Statens legemiddelverk at vaksinene bør gis før seksuell debut slik at jentene ikke er smittet med HPV når de får vaksinen.

NEM vil fremheve at nødvendighetskravet er for strengt, siden en framgangsmåte kan være vitenskapelig og etisk forsvarlig og formålstjenlig uten å være nødvendig. I denne studien er det en del av hensikten at vaksinene skal gis før seksuell debut og mulig smitte. NEM legger til grunn at en forskningsstudie skal gjøres på den populasjonen som legemiddelet er relevant for. I dette tilfelle er den relevante aldersgruppen 10-15 år, altså yngre enn aldersgruppen REK har satt som grense (>15 år). Ut fra formålet med studien virker det

derfor urimelig å sette nedre aldersgrense til 15 år. NEM innser at det er en fordel om de som inkluderes i et prosjekt der informasjonen også dreier seg om graviditet og mulighet for kreft, har en større grad av forståelse og modenhet enn den jevne 9-åring. Vi gir imidlertid klager medhold i at så lenge det er den aldersgruppen som søkes inkludert, som er den mest aktuelle å tilby HPV-vaksinen, skiller ikke utfordringene ved å informere om denne typen problemstillinger seg fra de som en vil møte, og noen allerede møter, i klinisk praksis. Også denne delen av vaksinasjonsprosessen vil det derfor være viktig å hente erfaringer fra gjennom forskningsstudier. Etisk sett kan det derfor begrunnes å sette grensen lavere enn ved 15 år fordi det er en yngre aldersgruppe som vil tilbys og allerede blir tilbudt vaksinen, fordi vaksinen har vist forebyggende effekt, og det er formålstjenlig at vaksinens effekter og bivirkninger undersøkes i forskning før de eventuelt tilbys i vaksinasjonsprogram. NEM mener derfor at den mest relevante aldersgruppen å inkludere er jenter mellom 10-15 år. Vi finner det imidlertid ikke nødvendig å utelukke at jenter kan inkluderes helt fra 9-års alder, da heller ikke Statens legemiddelverk har hatt noen innvendinger mot dette.

### **Rekruttering**

REK forutsetter i sitt vedtak av 21.04 at det kun er personer som henvender seg til klinikken for å la seg vaksinere, som inkluderes i studien. Klager anfører at en bred rekruttering er nødvendig for i det hele tatt å gjennomføre studien. NEM mener at klagers argumenter om kort rekrutteringstid og konkurrerende rekruttering med andre land er momenter som ikke kan tillegges vekt i en forskningsetisk vurdering som først og fremst dreier seg om å ta stilling til om framgangsmåten er etisk forsvarlig. NEM sier seg derimot enig med klager i at prosjektet kan miste sin vitenskapelige verdi hvis det kun skal rekruttere fra familier som selv oppsøker klinikken i den hensikt å få barn vaksinert. Skal prosjektet kunne oppfylle sitt vitenskapelige formål og lykkes i å inkludere et tilstrekkelig antall barn, må det kunne rekruttere bredt, slik det er redegjort for i den opprinnelige søknaden. Denne rekrutteringsmåten forutsetter at foreldre selv må ta kontakt etter å ha blitt informert om studien. Foreldrene kan selvfølgelig takke nei til å forespørre og inkludere barnet sitt etter at de har fått denne informasjonen.

### **Innsyn i ekspertuttalelse og ytterligere opplysninger**

NEM legger til grunn at REK har anledning til å innhente konsulentuttalelser og ytterligere opplysninger til komiteens saksforberedelse og –behandling.

NEM mener at søker må få innsyn i konsulentuttalelser og eventuelt andre dokumenter som er innhentet for å belyse en sak ytterligere. Begrunnelsen for dette er at det også for søker skal være klart hvilket grunnlag en avvisning baserer seg på, slik at det skal gis mulighet for tilsvar.

Klager anfører også at det har vært en lang og uryddig saksbehandling, og at klagen har vært behandlet av REK Sør-Øst C. Når det gjelder det siste, skal en klage først behandles av REK Sør-Øst. Hvis organet velger å opprettholde avslaget, skal klagen sendes til NEM for

avgjørelse. Saksbehandlingen er altså korrekt. Når det gjelder påstand om lang og uryddig saksbehandling, gis det ikke medhold. REK har anledning til å innhente opplysninger. Saken er behandlet i konsekutive møter, og søker er blitt informert om saksgangen etter hvert møte.

### **Godtgjørelse til utprøver/prosjektleder**

I søknaden oppgis det at det betales et beløp på ca kr 9000,- per deltaker som fullfører studien. Det er et forskningsetisk anliggende å søke å forhindre eller begrense mulige interessekonflikter i forskning som kan svekke tilliten til at forskningsdeltakernes velferd alltid er det overordnede hensyn. Økonomiske incentiver og godtgjørelser som knyttes til antall deltakere som *fullfører* studien, gir utprøverne en egeninteresse i å beholde deltakerne i studien. Dette er uheldig så lenge det også er utprøvernes ansvar å ivareta deltakernes mulighet til når som helst å trekke seg fra studien. NEM mener derfor at den økonomiske kompensasjonen må knyttes til utgifter og merarbeid for antall studiebesøk, ikke til hvor mange som fullfører.

### **Vedtak**

NEM gir klager medhold. NEM godkjenner at prosjektet inkluderer jenter fra ni til femten år. Rekrutteringen kan skje bredt iht søknad, og begrenses ikke til de som henvender seg aktivt for HPV-vaksinen. Den økonomiske kompensasjonen må knyttes til utgifter og merarbeid for antall studiebesøk, ikke til hvor mange som fullfører.

Med hilsen

Beate I. Hovland  
Leder av NEM

Knut W. Ruyter  
Sekretariatsleder

Nils J. Langtvedt  
Juridisk rådgiver

Kopi:  
GlaxoSmithKline  
Statens legemiddelverk