

YTTRANDE
2017-06-21

Dnr O 11-2016

Institution som begärt yttrande

Karolinska Institutet
171 77 Stockholm

Bakgrund

Karolinska Institutet har genom en skrivelse som inkom den 23 juni 2016 begärt yttrande från Expertgruppen för oredlighet i forskning vid Centrala etikprövningsnämnden.

Vikarierande rektor Karin Dahlman-Wright beslutade den 11 april 2016 att utreda misstanke om oredlighet i forskning med anledning av uppgifter i ett beslut fattat av Karolinska Universitetssjukhuset rörande granskning av forskningsstudien "Infusion av amniocyter från fosterhinna och liknande bindvävsstamceller vid vävnadsskada, blödning och/eller transplantat-kontra-värd-reaktion". De forskare som medverkat i forskningsstudien är professor [REDACTED]

och [REDACTED].

Ledamot i Expertgruppen har den 1 september 2016 genomfört en intervju med verksamhetschef [REDACTED], Centrum för Allogen Stamcellstransplantation (CAST) vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, samt den 10 september en intervju med [REDACTED].

Expertgruppen har därefter i skrivelse till Karolinska Institutet den 23 september 2016 begärt att Institutet preciserar vad i den nämnda studien man misstänker är behäftat med vetenskaplig oredlighet och som Expertgruppen således ska ta ställning till. Institutet har därvid den 30 september bett Expertgruppen att yttra sig över om det finns sådana brister i studiens forskningsmetodik och forskningsdokumentation att det kan anses utgöra oredlighet i forskning. Expertgruppen ombads därvid särskilt belysa om deltagande forskningspersoner har fått erforderlig information om studien, om det gjorts avsteg från inklusionskriterier och om studien har utförts i enlighet med etiktillståndet.

Expertgruppen har i november 2016 förordnat Gunnar Danielsson som sakkunnig i ärendet, med begäran att denne särskilt skulle yttra sig över sökta och erhållna tillstånd. Gunnar Danielsson har inkommit med yttrande.

Expertgruppen tillskrev Karolinska Institutet med begäran att få tillgång till patientjournaler för att kunna avgöra om erforderlig dokumentation skett och patientmedgivanden erhållits. Svar att detta skulle kunna ges erhöles i december 2016, och slutligt tillstånd och uppgift om genomförande erhöles i april 2017.

Tre av Expertgruppens ledamöter genomförde den 10 april 2017 platsbesök med journalgranskning vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

I januari 2017 erhöles Expertgruppen besked från Karolinska Institutet att ytterligare väsentligt material var att vänta i ärendet och att Karolinska Institutet avsåg återkomma med detta så snart som möjligt.

Karolinska Institutet har den 19 april 2017 inkommit med komplettering i ärendet i form av ytterligare frågor. Dessa har föranletts dels av till Institutet inkommen anonym skrivelse, dels av att Karolinska Institutet sedan den ursprungliga begäran om yttrande inhämtat ytterligare synpunkter från professor Anders Wahlin som gått igenom journalutskrifter från Take Care. Med anledning av detta har Karolinska Institutet önskat belysning av följande frågeställningar:

- Vilken betydelse har den omständigheten att det var oklart för forskarna vilken myndighet som skulle lämna tillstånd för klinisk prövning för den forskning som bedrivits?
- Vilken betydelse kan man tillmäta avsaknaden av en gängse ansökan om klinisk prövning som hade krävt pre-kliniska tester och annan dokumentation?
- Har det sättet forskarna arbetat på utifrån sitt forskningsåtagande inneburit att den vetenskapliga trovärdigheten i publicerade artiklar kan ifrågasättas?
- Kan behandling enligt sjukhusundantag eller på vitalindikation med celler tillverkade utan tillstånd från IVO och där resultaten senare publicerats vetenskapligt, kritiseras forskningsetiskt, vetenskapligt eller på humanitär grund

Expertgruppens utredning och bedömning

Två huvudfrågor har varit dels kvalitet och dokumentation, dels etiskt godkännande.

Expertgruppens ledamöter Lars Gustafsson, Holger Luthman och Aleksander Giwerzman genomförde platsbesök den 10 april 2017 varvid några av de i forskargruppen vid Karolinska Universitetssjukhuset anmälda närvarade (). Besöket omfattade cirka 6 timmar. Vid besöket redogjordes för och togs stickprov i den i studien grundläggande etikprövningsansökan omnämnda databasen i vilken alla patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation liksom de i studien aktuella patienterna registrerats. Databasen omfattar cirka 2 000 patienter och för närvarande kan för varje patient registreras över 160 parametrar. I tillämpliga fall genomgicks journalanteckningar från Take Care journalsystem samt originaldata i form av registrerade labdata, medicinering etc i de manuellt dag för dag för varje patient förda datablad i mer än dubbelt A4-format (vanligen kallade "lakan", lokalt benämnda "schabrak"). Expertgruppen gör bedömningen att dokumentationen av patienterna är utförlig och lever upp till den standard man kan kräva i

forskardrivna undersökningar i akademisk miljö. Vid direkt fråga till forskarna uppgavs att ingen från sjukhusledning eller Karolinska Institutet eller experten Anders Wahlin har tagit del av informationen i databasen eller i de manuellt förda databladet.

Forskarna har initialt sökt och fått tillstånd enligt etikprövningslagen att studera behandling av patienter med akuta svåra vävnadsreaktioner genom tillförsel av mänskliga moderkaksceller efter att man i modellförsök funnit att sådana celler kan förväntas ha en vävnadsskyddande effekt. En komplettering till den ursprungliga etikansökan inlämnades i november 2014 där man önskade utöka antalet patienter till 56 samt att man önskade anmäla att man ändrat framställningsmedium för cellerna från serum till albuminlösning. Denna komplettering godkändes genom ordförandebeslut i etikprövningsnämnden. Sakkunnige Gunnar Danielsson konstaterar i sin detaljerade genomgång att den anmälda forskningen haft erforderliga tillstånd. Danielsson skriver: "... med tanke på den kontinuerliga kommunikation som skett med Läkemedelsverket i detta projekt, det stora antalet ansökningar till Etikprövningsnämnden samt anmälan till IVO så tycks det såsom projektgruppen inte på något sätt försökt undanhålla eller felaktigt belysa det tilltänkta projektet eller på något sätt medvetet ge felaktig information till myndigheterna". Expertgruppen delar Gunnar Danielssons uppfattning.

Således har nödvändiga tillstånd funnits fram till dess Läkemedelsverket efter ändringar i EU-regelverk bedömts ha tillsynsansvaret för cellterapi framställda inom sjukvården samt att det så kallade sjukhusundantaget inte längre anses tillåta den i forskningen anmälda cellterapi. Trots detta har Läkemedelsverket i individuella angelägna fall gett enstaka tillstånd till behandling

Vid platsbesöket genomgicks dokumentation beträffande information till och skriftligt medgivande från patienterna om deltagande i studierna. I samtliga genom stickprov kontrollerade fall fanns erforderlig information till och medgivande från patienterna dokumenterat och påskrivet.

I Karolinska Institutets utredning med experten Anders Wahlin har framförts att patienter genomgått behandling med moderkaksceller utan att först behandlas i minst sju dagar med steroider mot transplantat-kontra-värd-reaktion. Expertgruppen konstaterar för det första att något sådant krav på förbehandling inte fanns angivet i den grundläggande etikansökan. För det andra har vid platsbesöket granskats de manuella databladet för patienterna i den hittills publicerade studien varvid befanns att samtliga patienter behandlats i mer än 7 dagar med steroider innan behandling med moderkaksceller skett. Kortast behandlingstid för någon patient var 9 dagar, längst var 19 dagar. Stickprov togs även för några ytterligare patienter och även de hade behandlats med steroider i minst 7 dagar.

Den anonyma inlagan till Karolinska Institutet anger att några förstudier med moderkaksceller inte skett. Det anförs också att sådana studier skulle varit publicerade innan ansökan om etisk prövning och genomförande av studierna skulle kunnat ske. Enligt de anmälda forskarna påbörjades djurstudier, och preliminära data erhöles tidigt, tydande på att några risker med moderkakscellerna i de planerade doserna ej förelåg. Expertgruppen konstaterar att en djurstudie i kaninmodell redan har publicerats (Cell Transplant. 2016;25(2):401-10. doi: 10.3727/096368915X688191). Expertgruppen konstaterar också att i läkemedelsutveckling publiceras sällan djurstudier innan godkännandeprocess fullföljs, och ibland sker ingen

publicering. Expertgruppen kan därför inte finna att ett krav på föregående publicering skulle föreläggat i detta fall.

I den anonyma inlagen framförs att forskarna initialt uppgivit att moderkakscellerna var stamceller från fosterdelen av moderkakan men att man senare funnit att cellerna utgörs av ett slags bindvävsceller från moderdelen av moderkakan, deciduala stromaceller. Expertgruppen finner att forskargruppen gjort betydande ansträngningar för att härleda härkomsten av de i modellförsöken funna effektiva cellerna och att dessa uppvisar vissa likheter på cellytan med stamceller förklarar de initiala svårigheterna att bestämma celltypen. Att de är stromaceller gör de eventuella riskerna med behandlingen mindre än om cellerna befunnits vara stamceller.

I den av Anders Wahlin genomförda utredningen anges att misstanke om koppling till allvarlig komplikation eller död föreläggat i några patientfall. Expertgruppen kan inte finna någon koppling mellan behandlingen och misstänkt komplikation och död. Om detta ytterligare behöver säkerställas måste det ske med genomgång av originaldata på plats och inte med den typ av journalanteckningsgenomgång som synes ha föreläggat för Karolinska Institutets expert.

Expertgruppen konstaterar att den komplettering av det grundläggande etikillståndet som skedde genom kompletteringsansökan i november 2014 insändes utan att den för sjukvården ansvarige verksamhetschefen getts tillfälle att bedöma och godkänna kompletteringen. Forskargruppen förtjänar viss kritik för att kompletteringen inte underställts verksamhetschefen.

I ärendet är det uppenbart att konflikt uppstått mellan forskargruppen, som har ett mycket brett etiskt tillstånd för behandling av både av vävnadsskador av olika art såväl som den mer avgränsade transplantat-kontra-värd-reaktion med moderkaksceller, och de vårdansvariga som rimligen haft svårt att se en strikt linje i de komplexa studierna. Därutöver föreligger uppenbarligen en vetenskaplig konkurrenssituation med andra forskare beträffande vilken behandling som är mest lämpad vid handläggning av transplantat-kontra-värd-reaktion.

En svårighet i förståelsen av det brett givna initiala etikillståndet är att t.ex blödning eller vävnadsskada angivits som ett inklusionskriterium, vilket för den oinvidde kan ses som helt främmande jämfört med transplantat-kontra-värd-reaktion. Emellertid är det så att detta tillstånd kan ta sig flera uttryck där till exempel enbart blödningar i urinvägarna kan bli ett ytterligt svårbehandlat, smärtsamt, och potentiellt livshotande tillstånd. I framtida handläggning av de aktuella eller fortsatta studierna är det viktigt att de som har att göra bedömningar väl sätter sig in i arten av studierna i detta mycket speciella område.

Expertgruppen kan således inte finna att man i studierna förfarit oetiskt eller oredligt och kan inte heller finna att något hinder för deras publicering skulle föreligga.

Sammanfattande bedömning

Expertgruppen kan inte finna att tillstånd saknats för de genomförda studierna eller att oredlighet i forskning föreläggat. Expertgruppen konstaterar att forskargruppen sökt de godkännanden som gått att söka samt att svårigheter föreläggat med de förändringar i myndighetsansvar som skett under studiernas gång. Det synes angeläget att behandling med

moderkaksceller kan studeras i kontrollerade studier där jämförelse görs som tillägg till nya behandlingar som är under införande i vården. Karolinska Institutet och sjukvården måste därför, i patienternas intresse, lösa de konfliktproblem som uppstått kring studierna. Läke-medelsverket måste göra en adekvat bedömning av vilka rimliga krav som kan ställas på förstudier och dokumentation om fortsättning av studierna ska ske, med tanke på angelägenhetsgraden i att fortsatt studera denna svårt sjuka patientgrupp.

Ärendet är därmed slutbehandlat från Expertgruppens sida.

Detta yttrande har beslutats av Lena Berke, ordförande, Lars E Gustafsson, Holger Luthman, Elisabeth Rachlew och Aleksander Giwercman. Vid handläggningen av ärendet har dessutom deltagit ledamoten Elin Wihlborg, ersättarna Jerry Eriksson Christina Moberg och kanslichefen Jörgen Svidén samt administrativa sekreteraren Eva Kaaman Modig.

För Expertgruppen för oredlighet i forskning



Lena Berke

Bilaga 1.

Tidslinje för studier av moderkaksceller (Decidual Stromal Cells; DCS) och därvid söka tillstånd (sammanställning från [REDACTED], KS Huddinge).

Bilaga 1.

Tidslinje för studier av moderkakscceller (Decidual Stromal Cells; DCS) och därvid sökta tillstånd:

Tidslinje för DSC

