

2017-02-17

Till

Nina Nelson Follin,

Direktör Kvalitet och patientsäkerhet, Karolinska sjukhuset

Från

Anders Wahlin,

Professor em., Cancercentrum, Norrlands Universitetssjukhus

**Rapport avseende mitt uppdrag att kritiskt granska journaler rörande patienter, som inom eller utom forskningsstudie, har fått infusion med deciduaceller, isolerade i laboratoriet F79 (TIM) från 2010 och framåt.**

Granskningen har haft till syfte, att bedöma huruvida patienterna kan ha kommit till skada eller riskerat att skadas av denna behandling, samt att bedöma om befintliga tillstånd täcker de behandlingar som har getts. Jag har haft tillgång till journalerna för de 68 patienter, som har fått infusioner av deciduaceller (DC) 2010-2015. Den tidsperiod jag har granskat i journalerna gäller tiden från infusion av deciduaceller till tre månader därefter.

**Etikprövningsansökningar, tillstånd, forskningsprotokoll**

Det finns godkända ansökningar, som berör forskning med infusion av deciduaceller till patienter. Cellernas beteckning varierar mellan ansökningarna.

*Studie av fibroblasters immunhämmande effekter. Dnr 2009/418-31/4.* Ansökan är inlämnad av huvudsökande Helen Karlsson år 2009. I denna ansökan beskrivs hur man vill undersöka immunologiska egenskaper hos fibroblaster, som isolerats från hud och navelsträng. Denna ansökan omfattar endast laboratoriestudier på prover från ett tjugotal friska försökspersoner, men gäller inte infusion av celler till patienter.

*Amendment för etiskt tillstånd med diarienummer 2009/418/31/4 "Studie av fibroblasters immunhämmande effekter". Dnr 2010/2061 32.* Ansökan inlämnad av huvudsökande Helen Karlsson. Här godkänns utökning av antalet friska försökspersoner till 100. Ansökan gäller inte infusion av DC till patienter.

*Infusion av amniocyter från fosterhinna och liknande bindvävsstamceller vid vävnadsskada, blödning och/eller transplantat-kontra-värd-reaktion. Dnr 2010/4/4.* Etikprövningsansökan inlämnad av huvudsökande Olle Ringdén år 2010. I ansökan (punkt 2:1) anges att de sökande i provrör har testat olika källor av bindvävsstamceller och andra celler med likartad funktion,

och att de har funnit, att amniocyter ger den bästa immunhämmande effekten. Under punkt 2:1 anges att patienter med vävnadsskada, blödning, septisk chock, hemorragisk cystit, alternativt moderat till svår transplantat-kontra-värd-reaktion kommer att ges infusioner med amniocyter. Beträffande journalföring och hantering av data (punkt2:7) anges att uppgifter om celltyp, indikation och eventuella biverkningar förs in i sjukhusets datoriserade journal. Under punkt 2:8 anges att forskargruppen har sju års erfarenhet av infusion av bindvävsstamceller, men inte amniocyter, till stamcellstransplanterade patienter. I ansökan skriver man också att det kommer att behövas cirka 50 patienter för man ska kunna bedöma säkerhetsaspekten samt att ”när vi behandlat 10 patienter vill vi ha en gynnsam klinisk effekt hos minst sex patienter. Om detta inte uppfylls vill vi pröva placentaceller på 10 patienter och sedan eventuellt navelsträngsfibroblaster tills vi hittar en cellpopulation med minst 6/10 positiv klinisk effekt.”

*Inspektionen för vård och omsorg 2014-01-27 Dnr 6.1.3-42994/2013*

I detta meddelande till Vävnadsinrättningen vid Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin vid KS godkänner IVO att verksamheten får utökas att även omfatta deciduala stamceller.

*Forskningsprotokoll daterat 2013-10-07, O Ringdén*

Studien är en dubbelblind prospektiv randomiserad studie på CAST av deciduaceller jämfört med placebo för behandling av hemorragisk cystit efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. För dessa patienter har tillämpats inklusionskriterierna ”makroskopisk hematuri alternativt avgång av koagler samt svår värk p.g.a. täta trängningar (vas-skala > 5)”.

Under punkt 2:2 framgår att djurförsök med bindvävsstamceller har gjorts med lovande resultat, men dessa djurförsök gällde inte deciduaceller. Den enda publikation om djurförsök med deciduaceller, som jag har kunnat hitta, har Ringdén som medförfattare, och är publicerad 2015. Denna studie visade ingen tydlig effekt av deciduaceller mot GVHD. Man noterade att ”survival and GVHD histopathology were not improved. One reason for failure was fatal embolism.”

*Clinical study protocol. Infusion of stromal cells from fetal membranes for graft-versus-host disease and toxicity after hematopoietic stem cell transplantation, updated version 2015-02-05*

Som inklusionskriterier anges stark misstanke om akut GVHD grad 2-4, som trots behandling med kortison i högdos försämrats eller inte visat tecken till förbättring inom 48 timmar,. Denna definition på steroidrefraktär GVHD är anmärkningsvärd, eftersom akut GVHD brukar definieras som steroidrefraktär om tillståndet inte har svarat på behandling efter 5-7 dagar. I någon publikation har dock tidsgränsen 72 timmar använts för extremt svår terapieresistent akut tarm-GVHD (referens Westin JR. Adv Hematol 2011, Nov 3.

doi: [10.1155/2011/601953](https://doi.org/10.1155/2011/601953)). Som study rationale anges att ”we now want to study whether DSCs can be a safe and effective treatment of the different complications arising after SCT, and in particular GvHD.”



**Studier anmälda till U.S. National Institutes of Health, som avser den användning av DC som denna rapport behandlar.** (Endast projekt som har påbörjat rekrytering av patienter kommenteras.)

I samtliga studier anges Karolinska institutet som sponsor.

*NCT02175303 daterad 2014-06-24. A pilot study using placenta derived decidual stromal cells for toxicity and inflammation with special focus to the allogeneic hematopoietic cell transplantation setting.*

De tillstånd som planeras behandlas med DC är akut lungskada och inflammation.

Som primärt mått på effekt (primary outcome) anges händelser av negativ art (adverse events).

Som sekundärt mått anges tid till blödningars upphörande, tid till upphörande av pareser och parestesier, incidens av infektioner under det första året efter behandling samt incidens av GVHD och överlevnad.

*NCT02174536 daterad 2014-06-24. A double blind randomized study using placenta derived decidual stromal cells for hemorrhagic cystitis.*

Studien avsågs rekrytera 20 patienter med grad 2-4 hemorragisk cystit som skulle randomiseras till att få DC eller placebo.

Som primary outcome angavs tid till upphörande av makroskopisk hematuri.

Som secondary outcome anges tid upphörande av smärtor, och hematuri, transplantationsrelaterad mortalitet, incidens av allvarlig infektion, incidens av GVHD och överlevnad.

*NCT02172963 daterad 2014-06-23. A pilot study using placenta derived decidual stromal cells for hemorrhagic cystitis.*

Studien är icke-randomiserad och planerades ta in 12 patienter.

Som primärt outcome anges respons dag 28 efter start av hemorragisk cystit, upphörande av makroskopisk hematuri, mm.

Som sekundära mått anges överlevnad efter 1 år, incidens av allvarlig infektion, incidens av GVHD m.fl. mått.

*NCT02172937 daterad 2014-06-17. Decidual stromal cells as treatment for acute graft versus host disease, a phase 1-2 pilot study.*

Den hypotes man vill testa är att evaluera säkerhet och effekt av DC terapi för GVHD efter allogen stamcellstransplantation.

Primärt mål att värdera är överlevnad efter 6 månader.

Sekundära mål är svar på behandlingen efter 28 dagar, mätt som partial response och complete response.

De patienter som inkluderas ska vara refraktära mot steroider som har satts in för behandling av GVHD grad 2-4.

### **Synpunkter på dokumentation, ansökningar och forskningsprotokoll**

Det är anmärkningsvärt att det inte finns några CRFs (case record forms), vilket är närmast obligatoriskt när det gäller kliniska, prospektiva studier av nya terapier. Rapporter om händelser, som drabbar deltagare i prospektiva studier som denna bör bokföras regelbundet i CRFs, för att man ska kunna registrera såväl biverkningar som positiva effekter av aktuell behandling. Inklusionskriterierna för att ta in patienterna i studierna är extremt vidsträckta och innefattar många olika tillstånd. Beskrivningarna av de celler som ska användas i studierna är också svepande och kan innefatta många celltyper. Trots bristerna har ansökningarna beviljats, så det finns etiskt godkännande för att genomföra studier.

Såvitt jag kan förstå har ansökningarna inte avsett patienter, som aldrig har genomgått allogen stamcellstransplantation, men sådana patienter har också fått infusion med DC.

### **Observationer vid granskning av journalerna**

Fjorton av patienterna var barn under 18 års ålder. Indikation för infusion av DC var för 41 patienter akut GVHD, 4 kronisk GVHD. 14 patienter hade indikationen hemorragisk cystit för behandling med DC, varav 3 var randomiserade till behandling med DC eller placebo. En stamcellstransplanterad patient hade acute respiratory distress syndrome, en hemofagocytisk lymfocytos. De övriga 7 patienterna hade inte genomgått stamcellstransplantation, men fick infusioner av DC för tillstånd som epidermolysis bullosa (två patienter), Guillain-Barrés syndrom, polyneuropati, rejektion av transplanterad lunga, myastenia gravis, bronkopulmonell dysplasi hos prematurt barn.

Två patienter har fått stroke, en veno-occlusive disease of the liver (VOD), en djup ventrombos och en lungemboli efter DC-behandlingen. Den artikel, som publicerades 2015, och rapporterade embolism som dödsorsak hos försöksdjur under behandling med DC, leder till misstanke om att det kan finnas ett samband mellan behandlingen av patienterna med DC och dessa komplikationer.

Patienter med GVHD, som inte uppvisade förbättring (non-responding) efter minst två dagars steroidbehandling kunde inkluderas enligt ansökningshandlingarna. Jag har ändå funnit att 10 patienter enligt journalteckningar faktiskt uppvisade tecken på förbättring innan de fick infusion av DC.

I ett fall har kutan applikation av DC tillämpats, vilket innebär att cellerna har applicerats på huden. I ansökningar och forskningsplan har detta administrationssätt inte angivits.



## Sammanfattning

1. Det finns uppgifter om stroke, emboli och VOD hos fem av patienterna efter infusion av DC, där ett samband med behandlingen kan föreligga, även om detta inte går att bevisa.
2. Sju patienter, som aldrig har genomgått allogen stamcellstransplantation, har fått behandling med DC.
3. Tio patienter uppvisade tecken på förbättring före infusion av DC. Dessa patienter uppfyllde inte inklusionskriterierna avseende steroidrefraktär GVHD och patienterna utsattes därför för onödig risk för skada av denna experimentella terapi.
4. Ett stort antal tillstånd har behandlats med deciduaceller. Det finns ingen möjlighet att avgöra om behandlingen har negativa eller positiva effekter, när antalet patienter i flera av diagnosgrupperna är 1-2 individer. Jag anser, att det har funnits risk för att patienter kunde komma till skada av denna behandling, vars effekter man inte kan bedöma med den uppläggning och det genomförande som det aktuella projektet har haft.
5. Att inga djurförsök med infusion av DC har gjorts före studie på människa är anmärkningsvärt.
6. Deciduaceller har applicerats på huden på en patient. Detta administrationssätt är inte omnämnt i forskningsplan eller i ansökningar till EPN.
7. Den enda patientgrupp som har fått behandling med DC, och som är tillräckligt stor för att man skulle kunna göra någon bedömning av nyttan av behandlingen, är patienter med akut GVHD. Problemet här är dock, att man har använt inklusionskriterier som inte är vedertagna och, att vissa patienter enligt journaluppgifter inte var resistenta mot steroidbehandling, eller t.o.m. hade uppvisat förbättring, och därmed inte uppfyllde inklusionskriterierna, när de fick infusion med DC. Projektets uppläggning och genomförande med avsaknad av CRFs, utan noggrann regelbunden dokumentation av effekter på GVHD och komplikationer gör det inte möjligt, att bedöma om behandlingen faktiskt skulle kunna vara till nytta för patienter med akut GVHD.
8. Beträffande fyra av patienterna har jag inte kunnat hitta några gällande tillstånd från myndigheter, som medger behandling med deciduaceller.
9. Inspektionen för vård och omsorg (IVO) godkände att verksamheten fick omfatta deciduala stromaceller 2014-01-27, men infusioner gavs från 2011-02-24.
10. Jag har dessbättre inte funnit några uppgifter om förekomst av akuta toxiska reaktioner under eller efter infusion av deciduaceller.

**Bilaga med uppgifter om vilka patienter som särskilt berörs av rapporten.**

2017-02-17

**Bilaga till min rapport avseende granskning av journaler för patienter som har fått infusion av deciduaceller.**Patienter med komplikationer som har ett möjligt samband med infusion av deciduaceller

Patienterna är nr

31

37

58

59

64

Patienter som har fått deciduaceller utan föregående hematopoetisk stamcellstransplantation

Patienterna

11 och 26 (epidermolysis bullosa)

45 (polyneuropati)

63 (rejektion av transplanterad lunga)

65 (prematur med bronkopulmonell dysplasi)

66 (Guillain-Barré)

67 (myastenia gravis)

Patienter som enligt journaluppgifter har uppvisat förbättring under den steroidbehandling som föregick infusion av deciduaceller

2, 5, 8, 19, 29, 33, 34, 38, 46, 47

Patienter som jag inte har funnit tillstånd/godkännande att behandla

26, 62, 63, 65

Ytterligare två patienter (40 och 68) faller inom denna kategori, men det kanske har sökts etikgodkännande från neurocentrum för dessa patienter?

## Sammanfattning

1. Det finns uppgifter om stroke, emboli och VOD hos fem av patienterna efter infusion av DC, där ett samband med behandlingen kan föreligga, även om detta inte går att bevisa.
2. Sju patienter, som aldrig har genomgått allogen stamcellstransplantation, har fått behandling med DC.
3. Tio patienter uppvisade tecken på förbättring före infusion av DC. Dessa patienter uppfyllde inte inklusionskriterierna avseende steroidrefraktär GVHD och patienterna utsattes därför för onödig risk för skada av denna experimentella terapi.
4. Ett stort antal tillstånd har behandlats med deciduaceller. Det finns ingen möjlighet att avgöra om behandlingen har negativa eller positiva effekter, när antalet patienter i flera av diagnosgrupperna är 1-2 individer. Jag anser, att det har funnits risk för att patienter kunde komma till skada av denna behandling, vars effekter man inte kan bedöma med den uppläggning och det genomförande som det aktuella projektet har haft.
5. Att inga djurförsök med infusion av DC har gjorts före studie på människa är anmärkningsvärt.
6. Deciduaceller har applicerats på huden på en patient. Detta administrationssätt är inte omnämnt i forskningsplan eller i ansökningar till EPN.
7. Den enda patientgrupp som har fått behandling med DC, och som är tillräckligt stor för att man skulle kunna göra någon bedömning av nyttan av behandlingen, är patienter med akut GVHD. Problemet här är dock, att man har använt inklusionskriterier som inte är vedertagna och, att vissa patienter enligt journaluppgifter inte var resistenta mot steroidbehandling, eller t.o.m. hade uppvisat förbättring, och därmed inte uppfyllde inklusionskriterierna, när de fick infusion med DC. Projektets uppläggning och genomförande med avsaknad av CRFs, utan noggrann regelbunden dokumentation av effekter på GVHD och komplikationer gör det inte möjligt, att bedöma om behandlingen faktiskt skulle kunna vara till nytta för patienter med akut GVHD.
8. Beträffande fyra av patienterna har jag inte kunnat hitta några gällande tillstånd från myndigheter, som medger behandling med deciduaceller.
9. Inspektionen för vård och omsorg (IVO) godkände att verksamheten fick omfatta deciduala stromaceller 2014-01-27, men infusioner gavs från 2011-02-24.
10. Jag har dessbättre inte funnit några uppgifter om förekomst av akuta toxiska reaktioner under eller efter infusion av deciduaceller.

**Bilaga med uppgifter om vilka patienter som särskilt berörs av rapporten.**

  
Anders Wahlin 17 feb 2017

170224  
