

Dokumentnamn

Beslut

Beslutsdatum

2024-10-21

Diarienummer

3.1-2024-095

Sökande

Region Stockholm

Överlämnat ärende

Etikprövningsmyndighetens beslut den 28 augusti 2024, dnr 2024-03833-01, se Bilaga

Projekttitel

Transplantation av Langerhanska cellöar till främre ögonkammaren

Saken

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

Överklagandenämndens beslut

Överklagandenämnden för etikprövning avslår ansökan.

Bakgrund

Grundansökan för detta projekt godkändes av Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm 2017 och 2019. I en ändringsansökan 2023 begärdes en prövning av möjligheten att vidga inklusionskriterierna till att även omfatta personer med typ I-diabetes med synskärpa 0,4 eller sämre och att rekrytering skulle kunna ske också från andra sjukhus/mottagningar.

Etikprövningsmyndigheten anmärkte på att det då gått närmare fem år sedan grundansökan gjordes och begärde därför i sitt beslut kompletterande uppgifter om hur studien förlöpt och om man avser att förlänga studien. Sökanden meddelade då att man ännu inte inkluderat någon patient med hänvisning till Covid-pandemin. Man ansökte därför om förändrat slutdatum för studien till den 31 december 2026.

Etikprövningsmyndigheten avlog ändringsansökan med hänvisning till att godkännandet av studien upphört att gälla då forskningen inte påbörjats inom två år (6 § etikprövningslagen). Beslutet överklagades till Överklagandenämnden som inte ändrade beslutet.

En ny ansökan har nu inkommit rörande samma projekt. Ansökan avser den svenska delen av ett internationellt projekt där förutom Sverige också Polen och Schweiz ingår. Etikgodkännande finns i Schweiz.

En del patienter med typ-1 diabetes uppnår inte en tillräckligt god metabol balans trots stora behandlingsinsatser. Detta kan medföra löpande problem i form av återkommande blodsockerfall som menligt påverkar vissa patienters livskvalitet. För patienter med bristfällig metabol kontroll är också riskerna för senkomplikation i form av exempelvis synpåverkan, njursvikt och neurologiska problem betydande. Med moderna behandlingsmetoder har prognosen för patienter med typ-1 diabetes förbättrats påtagligt men det finns fortfarande ett stort behov av att utveckla nya

Postadress

Överklagandenämnden för etikprövning
c/o Vetenskapsrådet
Box 1035
101 38 Stockholm

Besöksadress

Västra Järnvägsgatan 3

Telefon

08-546 77 610 vx

E-post

kansli@onep.se

Webbplats

www.onep.se



Dokumentnamn

Beslut

Beslutsdatum

2024-10-21

Diarienummer

3.1-2024-095

behandlingsmetoder för vissa patienter med sjukdomen. För dessa patienter används därför en metod där insulinproducerande celler från bukspottkörteln, s.k. Langerhanska öar, transplanteras, vanligen till levern. Denna behandling kan resultera i avsevärt bättre metabol kontroll och därmed mindre risk för senkomplikationer. Metoden är emellertid komplicerad då det krävs stora mängder transplantat vilket ofta medför behov av flera donatorer. Risken för avstötning av transplantatet är inte obetydligt och kräver oftast långvarig eller permanent behandling med immunsuppressiva läkemedel.

Det finns därför ett behov av att finna bättre metoder för transplantation av Langerhanska öar för patienter med svårbehandlad diabetes. Det finns en hypotes om att transplantation till ögats främre kammare, där öarna sätts på regnbågshinnan, skulle kunna ha väsentliga fördelar då ögats immunförsvar är mindre aggressivt än leverns, vilket skulle kunna minska riskerna för avstötning och även minska behovet av immunsuppressiv behandling. En annan fördel med att använda ögat som transplantationslokal är att detta organ är enkelt att inspektera vad gäller förlopp och eventuella komplikationer. Under det senaste decenniet har flera forskargrupper genomfört djurförsök med denna metod till mus, råttor och apa. Resultaten har varit anmärkningsvärt goda med små risker för komplikationer. Sökanden redovisar ett publicerat behandlingsförsök på en babian utan betydande risker.

Transplantation av Langerhanska öar till vena porta i levern eller till tvärstrimmig muskulatur har pågått under ett antal år i flera länder i världen, bland annat i Sverige. Resultaten har varit lovande men också förknippade med en del beaktansvärda svårigheter. Studier av alternativa lokaler för transplantation är därför angelägna. Första behandlingsförsöket med öcellstransplantation till ögat genomfördes i Schweiz år 2016 med gott resultat utan komplikationer.

I föreliggande projekt planeras att genomföra öcellstransplantation till regnbågshinnan i ögat på 20 patienter, varav 5 från Sverige. Hittills har endast en patient, från Schweiz, genomgått behandlingen. Enligt sökanden erhöll denna patient en bättre metabol kontroll men då han nu avlidit har långtidsförloppet inte kunnat följas. Dödsorsaken ska, enligt sökanden, inte ha haft med transplantationen att göra. Patienten drabbades i samband med transplantationen emellertid av ökat ögontryck som krävde kirurgisk evakuering.

I inklusionskriterierna för studien ingår att personen har typ-1 diabetes med HbA1c > 63 mmol/mol eller svår glykemisk labilitet eller ≥ 2 episoder med svår hypoglykemi per år eller svår ångest för hypoglykemi samt en nedsatt syn (< 0,4) på minst ett öga. Synnedsättningen kan bero på diabetessjukdomen men kan också ha annan orsak. Anledningen till detta kriterium sägs vara att, även om riskerna för synpåverkan i samband med transplantationen bedöms vara små, så kan de inte helt uteslutas. Risken för infektion i ögat i samband med ingreppet uppskattas till 1:1 000 -1:10 000. Då det är det sämsta ögat som erhåller transplantatet skulle en eventuell negativ synpåverkan inte påverka den dagliga livskvaliteten. Sökanden annonserar att man i nästa steg avser att också inkludera personer utan nedsatt syn. Samtliga patienter, även de svenska, ska opereras i Basel, Schweiz.

Dokumentnamn

Beslut

Beslutsdatum

2024-10-21

Darienummer

3.1-2024-095

Studiens primära syfte är att undersöka säkerheten vad avser incidens, svårighet och typ av behandlingsrelaterade komplikationer. Mer specifikt undersöks eventuella oftalmologiska komplikationer såsom ökat intraokulärt tryck, infektion, hornhinneödem, inflammation med mera. Vid ökat tryck så behandlas det med läkemedel eller kirurgi. I mer komplicerade fall planerar man att eventuellt avlägsna de transplanterade öarna och i sista hand utföra enukleation, det vill säga att operera ut ögat. Risken för en sådan åtgärd bedöms vara synnerligen liten.

Studiens sekundära syfte är att utvärdera persistens och funktion av de transplanterade öarna, lokal och systemisk insulinproduktion, glukoskontroll och andra effektvariabler.

Etikprövningsmyndigheten begärde kompletterande svar på ett stort antal frågor, bl. a. varför projektet som fick etikgodkännande redan år 2019 ännu inte kunnat inkludera några patienter från Sverige. Sökanden hänvisar i sitt svar till covidpandemin. Myndigheten önskade också utförligare information om riskerna för försämrad syn på grund av ingreppet. Svaret är att man bedömer att risken för synpåverkan är mycket liten men att det ändå är anledningen till att man väljer att genomföra transplantationen på det sämsta ögat. Risken för enukleation finns, enligt sökanden, vid alla intraokulära ingrepp men risken anses vara mycket liten. Vidare bad myndigheten sökanden att utveckla vilken nytta man bedömer att projektet kan tänkas ha. Sökanden hänvisar då till de goda resultaten av djurstudierna samt att transplantation till ögat teoretiskt sett har många fördelar i förhållande till nuvarande praktik där transplantationerna sker till levern.

Etikprövningsmyndigheten var oenig i sitt beslut av den 28 augusti 2024. Majoriteten ansåg att ansökan skulle godkännas medan en minoritet ansåg att underlaget vad avser förväntad nytta var otillfredsställande samt att riskbedömningen var alltför osäker. Bland minoriteten har fler än tre ledamöter begärt att ärendet i enlighet med 29 § etikprövningslagen ska överlämnas till Överklagandenämnden för avgörande.

Sökanden har inkommit med ett yttrande där denne påpekar att det aktuella projektet har godkänts vid en tidigare prövning. Vidare påpekas att den nu aktuella ansökan inte innefattar någon förändrad svårighetsgrad jämfört med tidigare ansökan och därmed inte heller någon ökad risk för forskningspersonerna. Projektet är godkänt i Schweiz och en liknande studie pågår i USA. Man menar också att om ögat fungerar som transplantationslokal så skulle detta "drastiskt kunna förbättra utgången för den transplanterade patienten".

Överklagandenämnden har begärt komplettering avseende vissa oklarheter i ansökan. Av sökandens svar framgår att resultaten från behandlingen av den enda patient från Schweiz som hittills inkluderats i projektet var tillfredsställande samt att dödsorsaken inte hade med patientens diabetesjukdom att göra. Uppföljningstiden kom dock endast att omfatta fyra år.

Sökanden meddelar på nämndens fråga att det ännu inte gjorts någon öcellstransplantation till ögon på människa, vilket enligt nämndens egen utredning inte är korrekt (Gerber-Hollbach et al. Investigative Ophthalmology & Visual Science, June 2017;58(8):5592).

Dokumentnamn
Beslut
Beslutsdatum
2024-10-21

Diarienummer
3.1-2024-095

På frågan om skälen för de valda inklusionskriterierna svarar sökanden att patienter redan vid HbA1c > 56 mmol/l riskerar "svår ögonskada som leder till blindhet utan laserbehandling eller glaskroppskirurgi". Med kriteriet "labila glukosvärden" avses att "patienten själv beskriver kraftigt svängande blodsocker och oförmåga att hitta en acceptabel balans". Kriteriet "svår rädsla hos patienten för hypoglykemier" definieras inte annat än i termer av att det är "patientens egen beskrivning som räknas".

Skäl för beslutet

Överklagandenämnden bedömer att syftet med studien är vällovligt med tanke på att diabetes typ-1 även med moderna behandlingsmetoder är förknippad med risk för allvarliga senkomplikationer av olika slag. Trots intensiva åtgärder från såväl patientens som sjukvårdens sida har vissa personer med typ-1 diabetes en bristfällig sjukdomskontroll. Risken för komplikationer av typen njurskada, synnedbättnings och neurologiska skador är tydligt kopplat till graden av metabol kontroll.

Den avgörande frågan för Överklagandenämndens bedömning är förhållandet mellan risk och nytta. Nämnden bedömer att föreliggande projekt av teoretiska skäl och baserat på egna och andras djurförsök har potential när det gäller att förbättra kontrollen av diabetes hos patienter som på grund av otillfredsställande sjukdomskontroll har betydande risker för senkomplikationer.

Nämnden bedömer vidare att riskerna med behandlingen i de studier som gjorts av primater varit begränsade. Erfarenheter från människa är i dagsläget dock fortfarande mycket ringa. Två studier på människa pågår för närvarande. NCT02846571 är en pilotstudie där Langerhanska öar transplanteras till ögats främre kammare hos diabetespatienter med kraftigt nedsatt syn för att studera säkerhet och effektivitet av proceduren. NCT 02916680 är en studie av säkerhet och effektivitet av samma typ av transplantation. Dessa studier kommer förhoppningsvis att klargöra möjligheterna för transplantation till ögats främre kammare och om de goda resultaten från djurstudier kan upprepas hos människa (Cayabyab et al., Advances in Pancreatic Islet Transplantation Sites for the Treatment of Diabetes, *Frontiers in Endocrinology*, doi: 10:3389/fendo.2021.732431).

Även om sökanden menar att hittillsvarande djurstudier inte varit förknippade med några betydande risker så kvarstår det faktum att den första och enda människa som deltagit i projektet hittills drabbades av en tämligen allvarlig komplikation som krävde ytterligare ögonkirurgiska ingrepp. Denna patient kunde på grund av död i annan sjukdom emellertid följas upp under endast fyra år.

Nämnden bedömer vidare att inklusionskriterierna för studien är alltför vaga och riskerar därmed att bli överinklusiva då de huvudsakligen bygger på subjektiva patientupplevelser.

Det framstår som klart att ingreppet med öcellstransplantation till ögats främre kammare inte är helt utan risk. Det underlag som presenteras från djurstudier framstår som oprecist och begränsat. Erfarenheter från människa är ännu så länge mycket begränsade men två studier pågår som kommer att ge bättre kunskap om nytta och risker med öcellstransplantation på människa. Vid en samlad bedömning är Överklagandenämndens slutsats att det behövs ett mer omfattande underlag för att balansen mellan risk och nytta i detta projekt ska kunna bedömas på ett tillräckligt ingående sätt.



Dokumentnamn
Beslut
Beslutsdatum
2024-10-21

Diarienummer
3.1-2024-095

Överklagandenämnden beslutar därför att avslå ansökan vad avser de moment som ska utföras i Sverige.

Överklagandenämndens beslut får enligt 37 § etikprövningslagen inte överklagas.

Detta beslut har fattats av Anita Linder, Yvonne Lundberg Giwercman, Agneta Nordenskjöld (skiljaktig), Ingemar Engström (föredragande), Sten-Åke Stenberg, Ulf Ekberg och Mia Nilson. Vid den slutliga handläggningen har dessutom ersättarna Gert Helgesson, Maria Eriksson Baaz, Malin Celander och Johan Norell Bergendahl samt kanslichefen Jörgen Svidén och administrativa sekreteraren Katarina Gate Lundgren närvarat.

På Överklagandenämndens vägnar

Anita Linder
Ordförande

Ledamoten Agneta Nordenskjöld är skiljaktig och anför att ansökan ska godkännas.