

Egil Johnson  
Oslo universitetssykehus

Vår ref.: 2019/91

REK ref.: 2018/2252/REK sør-øst C

Dato: 01/07/19

## **Potensiell anti-inflammatorisk effekt av soppekstrakt fra *Agaricus blazei* Murill (AbM) hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom**

### **Prosjektbeskrivelse i prosjektsøknad**

Prosjektet bygger på publiserte observasjoner (Scand J Immunol 2005; 62: 393-8, Shock 2006; 5 (2):420-5) at en mikstur av et soppekstrakt av AbM gitt til mus før introduksjon av mono- og polymikrobal peritonitt og sepsis reduserte dødeligheten i disse musene sammenlignet med kontrollen. Vi fikk 11/10-2004 (referanse 507-04187) tillatelse til å gi friske forsøkspersoner et kommersielt tilgjengelig soppekstrakt (AbM, Andosan<sup>TM</sup>) i miksturs form i dose 20 ml x3 inntatt peroralt over en 12 dagers periode. Hensikten var så å ta blodprøver av forsøkspersonene fra vene i albuegropen (ca 5 ml per gang) forskjellige tidspunkter i forsøksperioden; før (dag 0), underveis (dag 1, 2, 5 og 8) og etter at inntaket av AbM var avsluttet (dag 12). Blodprøvene ble så analysert på forskjellige parametre i blod (oksygenradikaler, CD antigener og cytokiner). Vi fikk videre godkjent (referanse 743-06315, prosjektnr.: 1.2006.3602) en studie med 120 ml x 3 i 2 døgn. Blodprøver tatt 3 ganger, henholdsvis før (dag 0), under (dag 1) og etter inntak av AbM (dag 2). Ingen av forsøkspersonene fikk bivirkninger.

*"Vi har i disse studiene, i friske forsøkspersoner, vist at AbM virker anti-inflammatorisk, med signifikant reduksjon av: IL-113, TNF-a, IL-17, IL-6 og IL-2 for dosen 20 mlx3. På basis av disse resultatene ønsker vi å utprøve AbM som støttebehandling til ordinær behandling på pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD); ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. 10 pasienter i hver gruppe for dosen 20 ml x 3. I tillegg tilsvarende gruppe med lavdose inntak av AbM; 2 ml x 3 daglig for å se om redusert dose eventuelt også har virkning.*

*Vi vil bruke samme modell som tidligere, supplert med avsluttende blodprøve ved dag 19. I tillegg ta fekaltest ved dag 0, 5, 12 og 19.»*

### **REKs vurdering og vedtak**

Opprinnelig deltakerinformasjon opplyste om at data skulle slettes og materiale destrueres i 2011. I søknad om opprettelse av biobank var det anført at materiale skulle destrueres i 2015. Dette ble senere revidert og ny informasjon var da: «*Biobanken planlegges å vare til 2017. Etter dette vil materiale og opplysninger bli ødelagt etter interne retningslinjer. Opplysningene blir senest slettet i år 2017.*»

Blodprøver og data samlet inn før 2011, ble slettet i 2011. Etter godkjent prosjektendring av 21.02.2011 ble prosjektet fortsatt, med den opplysningen om destruksjon som fremgår over

(2017). Det ble samlet inn ca. 100 nye prøver i tiden 2012 – 2014. I godkjent endringsmelding av 11.05.2017 oppgis det at to nye analyser skulle gjøres av materialet (men ikke søkt om utsatt destruksjon).

18.12.2018 ble det innsendt ny endringsmelding for prosjektet til REK sør-øst C, hvor det søkes om å bevare materialet i prosjektbiobanken fram til 2023, med formål om å kunne gjennomføre nye analyser. Prosjektleder hadde da på eget initiativ anonymisert materialet, slik at bare diagnose og hvilken gruppe deltakerne var blitt randomisert til fremgikk. REK mente at slik forlenget oppbevaring og bruk av materialet var i strid med foreliggende samtykke, og avslo derfor endringssøknaden.

Avslutningsår for prosjektet er i opprinnelig søknad (av 19.11.2008) angitt til 2010. Det ble ikke søkt om ny sluttdato for prosjektet ved endringsmeldingene av 21.02.2011 og 11.05.2017, men REK la til grunn at sluttdato for prosjektet må anses å være medio 2017, som er tidspunktet angitt i samtykkeskrivet som ledsaget den godkjente endringsmeldingen i 2011.

Det biologiske materialet ble ikke destruert - og prosjektet ble ikke avsluttet - i 2017, selv om det fremgår klart av informasjonen til deltagerne i samtykkeskrivet at dette skulle gjøres. REK har derfor vurdert søknaden som søknad om ettergodkjenning for perioden medio 2017 til 18.12.2018, sitert fra søknad: *«Vi ønsker å bevare biobanken anonymisert i ytterligere 5 år; 31.12.2022 i tilfelle senere analyser av relevante faktorer i IBD pasientene (NETS, andre antistoffer). I så fall vil vi søke om tillatelse til å undersøke de faktorene vi er interessert i å undersøke.»*

REK avslo søknad om forlenget oppbevaring av innsamlet biologisk materiale 06.02.2019. Utgangspunktet er et prosjekt der pasienter som hadde inflammatorisk tarmsykdom ble randomisert til å få et soppekstrakt eller placebo (eller lavdose?). Det ble tatt blod- og avføringsprøver.

Komiteen vektlegger at materialet er oppbevart i strid med informasjonen i samtykkeskrivet, og mener at dette aspektet alene gjør at ingen grunner til ettergodkjenning er oppfylt i dette tilfellet. Oppbevaringen gikk utover eksplisitt angitt dato for destruering av materialet. Dette representerer et tillitsbrudd overfor deltagerne. Prosjektleder påklaget avslaget og viste til at deltagerne i studien kan ha interesse av at prosjektet får mest mulig ut av materialet. REK behandlet klagen 21.3.19. Komiteen mener at hensynet til prosjektdeltagerne, og spesielt respekten for deres avgitte samtykke, mer enn oppveier betraktningen om fordelene av å maksimere nytten av materialet.

Komiteen finner derfor ikke å kunne ettergodkjenne prosjektet og oppbevaringen av det biologiske materialet. Dermed frafaller også grunnlaget for å vurdere en eventuell forlenget oppbevaring av det biologiske materialet. Det er komiteens vurdering at materialet skulle vært destruert i 2017, i tråd med premisene for foreliggende samtykke. REK oversendte klagen til NEM for endelig avgjørelse.

### **NEMs vurdering**

NEM tok saken til behandling i komitémøte den 20.6.19. Etter forskningsetikkloven § 10, 3. ledd er NEM klageorgan for vedtak fattet av REK, og NEMs kompetanse i klagebehandling følger av forvaltningsloven § 34.

Den klare hovedregel for etisk godkjenning er forhåndsvurdering. Ettergodkjenning er likevel mulig ved tungtveiende grunner som (brev fra NEM datert 3.4.2013):

- tvil om fremleggelse
- at det ble handlet i god tro
- at feil er lite graverende
- ikke tungtveiende grunner til at prosjektet ikke ville blitt godkjent
- veiledning forebygger nye mistak
- hensynet til deltagere

Både institusjon og forsker har en aktsomhetsplikt i å sette seg inn i gjeldende regelverk og påse at forskningen har alle nødvendige tillatelser. Det er klanderverdig at det her har sviktet. NEM stiller seg bak REKs vurdering i saken. Det er klart fra tidligere vedtak og samtykke fra deltakerne at materialet skulle slettes. Det kan således ikke påberopes tvil om godkjenninger eller «god tro». NEM har videre vurdert om samfunnsinteresser skulle tilsi at biobanken likevel gis forlenget gyldighet. NEM har, i likhet med REK, konkludert med at det ikke foreligger tungtveiende samfunnsinteresser som tilsier at kontrakten med deltakerne og tidligere vedtak bør oppheves.

### **Vedtak**

Klagen tas ikke til følge. NEM ettergodkjenner ikke forskningsbiobank for dette materialet nå, men ber prosjektleder og forskningsansvarlig institusjon om å destruere materialet så raskt som mulig. NEM ber om en tilbakemelding om hvordan saken er håndtert. Vedtaket er endelig og kan ikke påklages, jf. forskningsetikkloven § 10, tredje ledd.

Med vennlig hilsen

Grete Dyb  
Professor dr.med.  
komitéleder NEM

Jacob C Hølen  
sekretariatsleder NEM, PhD

Dokumentet er elektronisk godkjent og har ikke håndskrevne signaturer

### **Kopi:**

OUS ved øverste ledelse  
REK