

Conflict of Interest



Why Should You Care About COI

Trust: the core ethical value

: essential in scientific pursuit of truth
necessary with colleagues, government,
sponsors, public.

COI - why serious

: lead to **injury or harm** to participants
: can **damage** entire **research** enterprise
by reducing the trust and confidence

Conflict of Interest

การมีผลประโยชน์ส่วนตัว มีผลต่อ

- การตัดสินใจ
- การปฏิบัติหน้าที่ในตำแหน่งหน้าที่ที่รับผิดชอบ
- การออกแบบ ดำเนินการ รายงานผลการวิจัย
- นำไปสู่ **research misconduct**
- มีผลต่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร

Conflict of Interest

นักวิจัย

ความปลอดภัยของอาสาสมัคร

คัดอาสาสมัครที่ไม่อยู่ในเกณฑ์คัดเข้า
บอกความเสี่ยงน้อยกว่าที่ควร
ไม่บอกทางเลือกอื่น
ไม่รายงานผลข้างเคียงที่รุนแรง
ชักชวนให้เชื่อว่ามีประโยชน์เกินจริง

แพทย์ที่เป็นนักวิจัย โน้มน้าวผู้ป่วย ปิดบังผลประโยชน์
การวิเคราะห์ แปลผลข้อมูล มี **bias**

Conflict of Interest

คณะกรรมการจริยธรรม

- ผลักดัน หรือโน้มน้าวกรรมการอื่นให้ อนุมัติ
- ไม่เข้มงวดมาก เพื่อบริษัทต่าง ๆ ส่ง **proposal**

มามาก ๆ จะได้ค่าอ่าน

Conflict of Interest

สถาบัน

- กดดันไม่ให้กรรมการเข้มงวดมาก
 - : อยากให้มีผลงานวิจัยมาก ๆ (อันดับมหาวิทยาลัย)
 - : **overhead**
 - : มีหุ้นในบริษัทยา เครื่องมือแพทย์

Severity of COI

- likelihood- professional **decision** - **unduly influence** by secondary interest
- **seriousness of harm, wrong** result from such influence

Sig Financial COI
(SFI)

← **Culture norms**
← **Country economics**

fppt.com

Grading of COI

- ผลประโยชน์ทับซ้อนที่ไม่อนุญาต
- ผลประโยชน์ทับซ้อนที่ต้องขออนุญาตจาก **IRB**
- ผลประโยชน์ทับซ้อนที่ต้องกำกับดูแลโดย **IRB**
- ผลประโยชน์ทับซ้อนที่ยอมรับได้ (ปฏิบัติเป็นประจำ)

fppt.com

การจัดการ COI

- : Training COI
- : Declare sufficient to assess
- : Avoid unnecessary administrative burden on making disclose

fppt.com

การจัดการ COI

COI เป็นสถานการณ์
อาจมีแนวโน้มให้เบี่ยงเบน
ไม่ว่าจะก่อผลเสียหรือไม่
ไม่ได้ห้าม
ต้องจัดการที่ดีพอ
ไม่ส่งผลต่อ **primary interest**

fppt.com

Conflict of Interest

Potential COI



Actual COI

Apparent COI



**Research
Misconduct**

fppt.com

การจัดการ COI

COI มีรูปแบบต่าง ๆ กัน
การจัดการ COI ทุกแบบ ยุ่งยาก
เน้นจัดการ Financial COI

fppt.com

การจัดการ COI

OHRP (Office of Human Research Protection)

ให้ข้อมูลอาสาสมัคร

แหล่งทุนวิจัย

จำนวนเงินที่ใช้ในโครงการวิจัย

ผลประโยชน์ที่สถาบันและวิจัยได้รับ

ให้ผู้ที่มี **COI** เป็นผู้ให้ข้อมูล และขอความยินยอม

ให้ผู้กำกับดูแลอิสระ

fppt.com

การจัดการ COI

นักวิจัย

- declare COI ต่อ

- IRB

- สถาบันต้นสังกัด

- อาสาสมัคร (สาธารณะ)

- วารสารที่ส่งเรื่องลงตีพิมพ์

fppt.com

การจัดการ COI

นักวิจัย

- เปลี่ยนบทบาท

- ไม่ให้เป็นผู้ขอความยินยอม

- ไม่เป็นผู้วิเคราะห์ข้อมูล

fppt.com

การจัดการ COI

การพิจารณา **COI** ของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

มี **sig financial COI** หรือไม่

COI เพิ่มความเสี่ยงต่ออาสาสมัครหรือไม่

(finder fee, ค่าตอบแทน PI สูง)

การแจ้งข้อมูลอาสาสมัครเหมาะสมหรือไม่

(**COI** ของนักวิจัยและผู้เกี่ยวข้อง)

fppt.com

การจัดการ COI

การพิจารณา **COI** ของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

กรณี **phase IV clinical trial**

แพทย์ผู้สั่งยา ต้องไม่เป็นคนเดียวกับนักวิจัย

(ยาราคาสูง ไม่สามารถเบิกได้ตามสิทธิ)

(ค่าตอบแทนนักวิจัยสูง)

fppt.com

การจัดการ COI

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ที่มี **COI**

- เป็นผู้ร่วมโครงการวิจัย ความสัมพันธ์กับผู้วิจัย อาจารย์ที่ปรึกษา
- มีหุ้น ที่ปรึกษา หรือได้รับเงินตอบแทน จากบริษัทผู้สนับสนุนโครงการวิจัย

(คู่สมรส บุตร พ่อ แม่)

- declare COI ต่อที่ประชุม

- ออกจากที่ประชุมในวาระพิจารณา (บันทึก)

fppt.com

การจัดการ COI

สถาบัน ควรมีคณะกรรมการพิจารณา COI

ถือหุ้นในบริษัทเกินเท่าไร

ค่าตอบแทนในการวิจัย

รายได้จากการเป็นที่ปรึกษา

ใครได้ประโยชน์ (สถาบัน หรือ นักวิจัย)

ผลประโยชน์ จะกระทบต่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร

fppt.com

การจัดการ COI

สถาบันควรมีวิธีดำเนินการสำหรับ COI

เปิดเผยผลประโยชน์จากบริษัท ใน **information sheet**

เปิดเผยผลประโยชน์จากบริษัทต่อสาธารณะ นำเสนอ ตีพิมพ์ผลงาน

คณะกรรมการอิสระ ติดตามการดำเนินการวิจัย

fppt.com

การจัดการ COI

สถาบัน

- ออกกฎระเบียบ

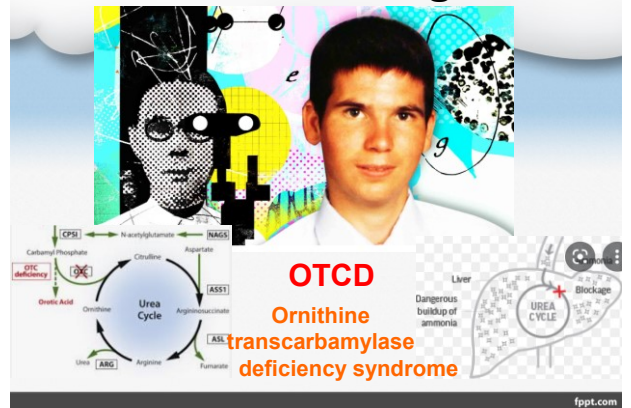
-เปิดเผย **"significant financial COI"**

-นักวิจัยที่มีหุ้น เป็นหัวหน้าโครงการวิจัยไม่ได้

(ขยหุ้นที่เป็นประโยชน์ทับซ้อน)

fppt.com

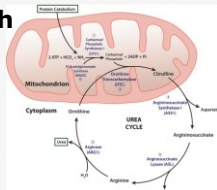
Jesse Helsing



fppt.com

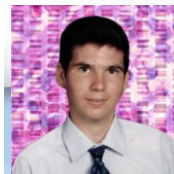
Ornithine transcarbamylase Deficiency syndrome (OTCD)

- ammonia builds up to lethal levels in the blood
- Babies born with OTCD
 - : coma soon after birth
 - : brain damage
 - : half die < 1 mo



fppt.com


Jesse Gelsing




- mild case of OTCD
- (diagnosed at 2+ yrs)
- low protein diet, 50 pills/d
- occasional heath crisis
- 17 yrs - stop taking drugs
- vomit uncontrollably
- intubate – induced coma
- eager to participate research




fppt.com

GENE THERAPY PROGRAM  **Perelman**
SCHOOL OF MEDICINE
UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

- Gene - prevent ammonia buildup
- treatment lengthen live of lab mice (bred to be deficient in OTC enzymes)
- Hopeful – gene repair method – treat many liver diseases
- Safety study moving to treat OTCD babies
- Previous pt flu like symptoms




fppt.com


GENE THERAPY PROGRAM  **Perelman**
SCHOOL OF MEDICINE
UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

Process

- 2 catheters placed in the liver
 - Inlet Hepatic artery : inject viral vecetor
 - Monitor blood exit
 - Immobile 8 hrs after infusion
 - Flu-like symptoms few days
- needle biopsy (liver) 1 wk after infusion




fppt.com


GENE THERAPY PROGRAM  **Perelman**
SCHOOL OF MEDICINE
UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

Risk

- remote possibility of hepatitis (inflammation of liver)
- liver only organ - regenerate
- liver transplant (possibility – more remote)
- dead from liver biopsy (1:10,000)




fppt.com


GENE THERAPY PROGRAM  **Perelman**
SCHOOL OF MEDICINE
UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

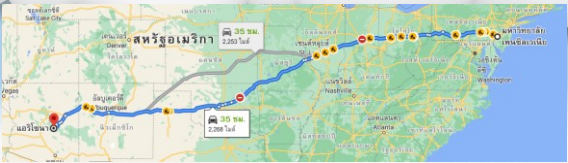
Benefit

- no direct benefit
- if genes works -> transient effect
body immune system – kill virus (4-6 wk period)




fppt.com

GENE THERAPY PROGRAM  **Perelman**
SCHOOL OF MEDICINE
UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA




15 hr N15 ammonia -> level of enzyme efficacy
June 22, 1999

- Jesse's efficiency only 6%

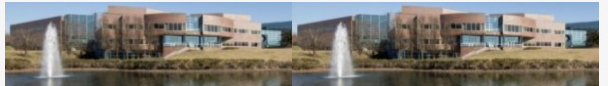


fppt.com


GENE THERAPY PROGRAM  **Perelman**
SCHOOL OF MEDICINE
UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

Mice
treatment worked temporarily in mice
Prevent death in mice (lethal injection of ammonia)

Most recent pt
50% increase ability – excrete ammonia




fppt.com

GENE THERAPY PROGRAM 

After injection (September 1999)

- disoriented – in a day
- signs of jaundice
- BI clotting disorder
- Kidney, liver lung failure
- Brain death – day 4
- Taken off life support



fppt.com

Jesse Gelsinger' s death



Jesse's father

- died from remote possibility (not seen in animal data)
- support investigator for months

fppt.com

Jesse Gelsinger' s death



Jesse's father

- Monkey died in preclinical work (not seen in animal data) (change vector)
- Support investigator for months

fppt.com

Jesse Gelsinger' s death



Jesse's father

- Schering-Plough - adverse effects in similar gene transfer study
- Withheld dissemination of adverse inf
- Penn researchers blindsided by non-disseminated data

fppt.com



Dr. James Wilson

Jesse Gelsinger' s death

- Lead investigator
- director - Institute for Human Gene Therapy University of Pennsylvania
- Unpaid consultant to Genovo (biotech company)

fppt.com

Jesse Gelsinger' s death



Jesse's father

- Never any efficacy in humans
- Violate protocol
- Not adequately report SAE in pt prior to Jesse
- Withheld vital information from FDA for adverse reaction in animals

fppt.com



Jesse Gelsinger' s death

Dr. James Wilson

- Lead investigator
- director - University of Pennsylvania's Institute for Human Gene Therapy
- Unpaid consultant to Genovo (biotech company)
- \$13.5 million in stock for 30% share in biotech company

fppt.com

Jesse Gelsinger' s death



Jesse's father

IRB advice

- could not obtain consent from parents of dying infants
 - test the vector on relatively healthy carriers partially affected OTC pt
- Too much risk with no benefit**

fppt.com

Jesse Gelsinger' s death



Jesse's father

IRB

- Lack of good judgment
- Bioethicist worked in Dr. Wilson's department
- Researcher -> boss

fppt.com

Jesse Gelsinger' s death



Jesse's father

nurse

- informed consent witness
- clinical co ordinator
- resign before Jessy' s participation
- her question on side effects were not adequately answered
- Uneasy to involve

fppt.com

Jesse Gelsinger' s death



Dr. James Wilson

- February 2002
FDA – final stage of debar from conduct research on human beings
- July 2002
Dr Wilson step down as Head of Institute for Human gene therapy

fppt.com

Jesse Gelsinger' s death



Jesse's father

Peer review process

- German researcher
- difficulty to get scientific paper to publish
 - “ severe AE in rabbits using adenovirus vector”
 - Publish the month Jessie died
 - After months of undue delay
- Dr. Wilson – editorial board of journal

fppt.com

Jesse Gelsinger's death



Jesse's father

Informed consent process

- Over-enthusiasm of investigator
- Picture of safety – efficacy
- Blind themselves to AE not communicate (some appears to be intentional)
- U Penn – misinform tell only their side

fppt.com

Jesse Gelsinger's death



Dr. James Wilson

- Tangential COI
 - : stock
- Intangentail COI
 - : Head of Institute - Human gene therapy
- IRB
 - : Researcher - Boss
- Editorial board
 - : delayed published

fppt.com

Conflict of Interest

นักวิจัยมี ผลประโยชน์ทับซ้อน (หากเป็นการวิจัยยา)

- ความปลอดภัยของอาสาสมัคร

ข้อมูลข่าวสารความปลอดภัย

ไม่บอกทางเลือกอื่น

ไม่รายงานผลข้างเคียงที่รุนแรง

แพทย์ที่เป็นนักวิจัย โหม่นนำผู้ป่วย ปิดบังผลประโยชน์

fppt.com

Jesse's Death

- whole field of gene therapy go away, mostly, at least a decade
- Gene therapy -> black label

fppt.com

Conclusion : COI

: common – unavoidable

: not intrincally wrong

: not recognized – not declare



unethical

fppt.com

Conclusion : COI consequence

: ความปลอดภัยของอาสาสมัคร

: องค์ความรู้ที่ถูกต้อง

: ความน่าเชื่อถือของการวิจัย ต่อ สาธารณะ

declare



management

fppt.com

