

Good Ethical Practice

Em. Prof. R.Rubens

Past Chairman Ec UZ and Ugent.

6 december 2017



Paolo Macchiarini (°Basel 22/08/1958)

- 1986 University Pisa MD 1991: University Pisa Master of Surgery
- 1990-1992: Assistant-Professor Univ Pisa
- 1994: Master in Organ and Tissue transplantation Univ Franche-Comté,
- 1997 Doctorat en Médecine Univ Franche-Comté,
- 1999-2004 Head Thoracic Vascular Surgery Heidehaus Hanover Hospital
- 2006-2009 Hospitalo Clinico Barcelona –Investigator Institut d’investigaciones biomédiques Barcelona
- 2009-2014 : Honorary appointmenty as a visiting Professor University College London.
- 2010: Consultant and project manager University Hospital Careggi (Florence).
- 2010: Visiting professsor Karolinska Institute and part-time surgeon in the University Hospital.
- 2013 : Stop clinical appointment Karolinska.
- 2016: Stop research appointment Karolinska.
- 2011: Kuban State university (Russia) appoitment and honorary doctorate.
- 2016: Kazan Federal University.
- 2017 april : dismissed Kazan University.

Trachea transplant

- Lancet 2008, 372,2023 one case tissue engineered airway.
- Lancet 2011, 378, 1997 Tracheobronchial transplantation , proof of concept study.
- Lancet 2014, 383, 238 Tissue engineered airway transplantation 5 year follow-up.
- Lancet 2016, 387, 942 : Lena Claesson-Welsh and Garon Hansson , Royal academy of science: reports not true, patient died after intervention, paper stated “there were no major complications and the patient was asymptomatic and tumour free 5 months after transplantation”
- Vice-Chancellor resigned.
- Total: 6/7 cases ending with death, no ethical review!!

Andrew Jeremy
Wakefield



- ° 1957 Eton
- St Mary's Hospital Medical School 1981
- Former surgeon researcher
- Fellow Royal College of Surgeons 1985.
- Toronto : 1986-1989
- 1991 Fellow Royal College of Pathology
- Physician , researcher Royal Free Hospital

MMR vaccine studies

The Lancet, 1998, 351, 637-641

EARLY REPORT

Early report

Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

*A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Berelowitz, A P Dhillon, M A Thomson,
P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith*

Deer BMJ 2011, 342, 77-82

Deer BMJ 2011, 342, 136-142

Deer BMJ 2011,342, 200-204

Articles retracted

Wakefield struck of medical register

Lives in USA

Still active in anti vaccination lobby

HOW THE LINK WAS FIXED

The *Lancet* paper was a case series of 12 child patients; it reported a proposed “new syndrome” of enterocolitis and regressive autism and associated this with MMR as an “apparent precipitating event.” But in fact:

- Three of nine children reported with regressive autism did not have autism diagnoses at all. Only one child clearly had regressive autism
- Despite the paper claiming that all 12 children were “previously normal,” five had documented pre-existing developmental concerns
- Some children were reported to have experienced first behavioural symptoms within days of MMR, but the records documented these as starting some months after vaccination
- In nine cases, unremarkable colonic histopathology results—noting no or minimal fluctuations in inflammatory cell populations—were changed after a medical school “research review” to “non-specific colitis”
- The parents of eight children were reported as blaming MMR, but 11 families made this allegation at the hospital. The exclusion of three allegations—all giving times to onset of problems in months—helped to create the appearance of a 14 day temporal link
- Patients were recruited through anti-MMR campaigners, and the study was commissioned and funded for planned litigation

Retracted Papers (JME 2011,37,688-692)

- 2000-2010 : 788 retracted papers
- Cited 5000 times (93% research, 7% retraction)
- 28000 subjects enrolled and 9189 treated in retracted studies
- But 70501 published patients received treatment based upon fraudulent research,
- 40% secondary papers published after retraction!
- Estimated cost : 110 million US \$

Principles of Medical Ethics

- Non-Maleficence (Hippocrates)
- Beneficence (Maimonides)
- Autonomy (Kant)
- Justice (World War II, Declaration of Human Rights 1948)

Values of the bio-medical Research (Estonian Research Council)

- Freedom
- Responsibility
- Honesty and Objectivity
- Respect and Caring
- Justice
- Openness and cooperation

Planning of research

- **Researcher:** considers conventions of research area, conformity with research ethics, standards and legal regulations, obtains approval and consent of ethics committee---ensures transparency and publication of results and respect for the coöperation of partners—strives to social benefits and acts for the good of humankind—looks to necessary methods, only uses vulnerable groups or individuals in well-grounded cases—assesses sufficiency of financing and avoids any undue influence by financing on results
- **Institution:** respects researcher's freedom, ensures protection of intellectual property– provides open and equal access to information about financing

Conduct of research

- **Researcher:** : respects free will of persons involved in research and ensures respect for autonomy, non-maleficence , beneficence, human dignity and privacy of persons— personal data only after informed consent— information of subjects— free will to participate— if in developing countries benefit for the population involved--- data collection complete , not falsified or incomplete—availability of crude data –ensures safety during research.
- **Institution:** provides safety measures for hazardous materials, organisms or equipment necessary for research—supports administrative handling and preservation of data, available for secondary analysis.

Authorship-Publication

- **Researcher:** Author(s) = Person(s) involved in the creation of the work(collection of data, analysis of data, interpretation of data, making collection of data possible), drafting the paper or revising it , final approval of the paper and agreement to be accountable for all aspects of the work.---precise , honest and transparent presentation of research results and data—reports also negative data,
- **Institution** : supports honest, fair and transparent attribution of authorship—training and facilities (eg plagiarism detection software) for avoiding misconduct, ascertaining it and dealing with it— encourages researchers to inform about errors discovered later and to correct the errors,

Researcher in community

- **Researcher:** conflict of interest—confidential information—collegial relations with other researchers—role as teacher and supervisor of students—promotes critical discussion
- **Research institution:** prevents conflicts of interest—enables all staff members to report confidentially about conflicts interest---provides training in conflicts of interest—establishes common principles which cases research can be done outside institution and when researcher can ask for remuneration— creates a good work environment

Observance, promotion and application of research integrity

- **Researcher:** promotes principles of RI— keeps himself informed about RI and regulations about research—set an example for his colleagues—informs colleagues or institution about probable breaches of RI—is open and gives explanation about all suspicions of her/his breach of RI
- **Institution:** gives training and support about RI—Support leaders and supervisors in RI—Communicates RI principles to the public-- creates guidelines and structures to control and eventually sanction breaches in RI- protects whistleblowers.

Ethics Committee University Gent

- Established 1980: Faculty of Medicine
- 1995: Obligatory for hospital
- Now : Physicians of hospital and one GP- Lawyer- Ethicist-Pharmacist- Ph.D. psychology-Nurses- Ph.D.Speechtherapy,
- Subcommittee : 4 Physicians, 1 Ethicist, 3 Nurses, 1 Psychologist, 1 Clinical Pharmacologist (also MD),
- Works only with electronic submissions,
- More than 1500 protocols /year,

PH.D. Project

- Starts with PA (“Preliminair Advies”): Submission of outline of project, can be similar to outline for submission FWO, IWT or BOF. Gives answer in about 3-5 days after checking by chairman or representative about acceptability of outline.
- If project approved by research organisation (e.g. FWO) necessary submission of different phases of project, each phase separate doc A with information for volunteer and informed consent.
- Start project only possible after approval of doc A.
- If use of medication or medical device also approval of Brussels necessary (now still in Gent+ Brussels, from 2019 : Brussels and other university)

EC from 1 july 2015

- Chairman : Prof.D.Matthys
- Vice-Chairman, secretary: Prof.J.Decruyenaere
- Hosital Phycians 12
- Lawyer Ph.D.1
- Ethicist 2
- Nurses : 3
- Pharmacist : 1
- Speech therapist Ph.D.
- Psychologist Ph.D 1
- G.P,: 1
- Planning lay person (representative of patients)

Expertise physicians hospital (2015)

- Farmacologist :1
- Internal medicine : 3 (one intensive care)
- Geriatrician: 1 (+1)
- Paediatrician :2 en 4 aanvullende
- Surgeon :1
- Gynaecologist : 1
- Geneticist: 1
- Psychiatry :1
- Fysiotherapy:1

Regulations and Laws concerning human medical experiments

- Nürenberg Code 1947
- Helsinki Declaration 1964, 1975, 1983, 1996,2000,2008,2013
- Good Clinical Practice Rules EE C 1990., 2002,2006(Ema)
- International Conference on Harmonisation of GCP 1996
- GCP regulation: [Europa.eu.int/eur-lex/com/dat/1999/eu_599 PC0193.htm](http://Europa.eu.int/eur-lex/com/dat/1999/eu_599_PC0193.htm)
- Directive 2001/20/EG of the European Parliament and the Council of ministers of 4 april 2004
- « Wet Experimenten op de menselijke persoon » 7 mei 2004 BS p 39516 date 18.05.2004, additions and precisions
- Deontologic regulation by the national Council of Physicians .
- « Embryowet » and « Wet op weefsels ».
- Clinical Trial Regulation EU NR136/2014
- « Wet betreffende klinische proeven van geneesmiddelen» 7 May 2017 BS 22 May 2017 p 58619
- Royal Decree concerning law of 7 May 2017 , BS 10 Nov 2017 p 98252

Belgian law 7 May 2004

‘Law about experiments on the human person’

- All research involving humans so not only “clinical trial”, also medical experiments not using drugs (research with medical devices, surgical research, kine research, speech therapy , nursing , medical sociology, health economics etc.)
- Since circular letter exclusion of retrospective studies (EC still needed by medical ethics and Helsinki but no insurance needed)
- Also excluded research on human material, corpses and human embryo in vitro; Absolute need of ethical approval but covered by other more strict law!!
- Insurance no–fault obligatory, not covered by standard insurance,

“Proef zonder interventie”

8° “proef zonder interventie” : onderzoek waarbij de geneesmiddelen worden voorgeschreven op de gebruikelijke wijze, overeenkomstig de in de vergunning voor het in de handel brengen vastgestelde voorwaarden. De indeling van de patiënt bij een bepaalde therapeutische strategie wordt niet van tevoren door een onderzoeksprotocol bepaald, maar maakt deel uit van de gangbare medische praktijk, en het besluit om het geneesmiddel voor te schrijven staat geheel los van het besluit om een patiënt te laten deelnemen aan het onderzoek. De patiënt in kwestie hoeft geen extra diagnostische of controleprocedure te doorlopen, en voor de analyse van de verkregen resultaten worden epidemiologische methodes gebruikt;

Art. 33. § 1. Onverminderd de toepassing van de straffen voorzien in andere wetten en, in voorkomend geval, de toepassing van tuchtmaatregelen, zal wie een inbreuk pleegt op de artikelen 5 tot 9 gestraft worden met gevangenisstraf van een maand tot twee jaar en geldboete van 500 EUR tot 250 000 EUR of met een van deze straffen alleen.

Indien een inbreuk op hoger genoemde artikelen hetzij een ziekte die ongeneeslijk lijkt, hetzij een blijvende lichamelijke of psychische onbekwaamheid, hetzij het volledig verlies van het gebruik van een orgaan tot gevolg heeft, zal de gevangenisstraf drie maand tot drie jaar en de geldboete 1.000 EUR tot 500.000 EUR bedragen.

§ 2. De bepalingen van Boek I, met inbegrip van Hoofdstuk VII en artikel 85 van het Strafwetboek, zijn van toepassing op de in deze wet voorziene overtredingen.

§ 3. Natuurlijke personen en rechtspersonen zijn burgerlijk aansprakelijk voor de boeten en kosten die voortvloeien uit de veroordelingen die krachtens deze wet tegen hun organen of aangestelden werden uitgesproken.

§ 4. De rechter kan beslissen dat ieder vonnis of arrest houdende veroordeling krachtens § 1 aangeplakt wordt in de door hem vastgestelde plaatsen en dat eventueel een uittreksel ervan wordt bekendgemaakt op de door hem te bepalen wijze en dit op kosten van de veroordeelde.

§ 5. Bij een met redenen omklede beslissing kan de rechter iedere krachtens § 1 veroordeelde persoon verbieden om tijdens een door hem vast te stellen termijn die niet minder dan drie en niet meer dan tien jaar mag bedragen in de hoedanigheid van opdrachtgever, onderzoeker of op iedere andere wijze deel te nemen aan proeven op de menselijke persoon zelfs onder de leiding van een onderzoeker. Wie op dit verbod een inbreuk pleegt wordt gestraft met de in § 1, tweede lid voorziene straffen.

Supplementary legal prescriptions I

- *“Wet van 8 december 1992 voor de bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens”*
Belgian privacy Law
- European Directive [95/46/EG](#) and Law 11 December 1998.
- General Data Protection Regulation (de ‘GDPR’) EU 2016/679 coming in action on 25 May 2018
- *“**Wet** inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk **lichaamsmateriaal** met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek”* 19 Dec 2008, Human Tissue Law

Supplementary legal Prescriptions II

- *“Wet betreffende onderzoek op embryo’s in vitro”* 11 May 2003
Embryo research law.
- *“Wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik”* New Belgian Clinical trial law
B.S. 22 May 2017
- *KB van 9 oktober 2017 tot uitvoering van de wet van 7 mei 2017,*
Royal Decree concerning the execution of the law of 7 May 2017 BS
10Nov 2017, p98252.

Rules of GCP

- **Person:** human rights before science, info complete, Helsinki, in-and exclusion, privacy (medical secret), insurance.
- **Researcher:** Well trained, physician or dentist.
- **Quality control:** Procedures , sponsor and principal investigator ,data preserving , info about equipoise.
- **Control:** EC and competent authority monitoring and assessment,
- **Project : scientifically valid question respecting biomedical ethics**

Informed Consent

- Understandable (Hello, hello-it's English I speak J.Med Eth.,2005,31,664).
- Only acceptable if free will
- Stopping always allowed
- Explain Double blind , RCT (!!!) . *“Deception is not allowed”*.

Het virus van de hepatitis B is een virus dat men door contact met bloed kan aangaan, en dat een besmetting van de lever kan veroorzaken. Als men aan een nierinsufficiëntie lijdt, het is mogelijk dat deze besmetting moeilijk om te genezen is omdat de immuuniteitsdefensie vele besmettingen slechter bestrijden.

Voorts in hemodialyse, is er meer risico om het virus van de hepatitis B aan te gaan, wegens de hanteringsprocedures van het bloed. Voor deze redenen, arts en raden hun nierinsufficiëntiepatiënten aan zich tegen het virus van de hepatitis B te laten inenten. Daarnaast wordt ook vaccinatie van patiënten in peritoneale dialyse aanbevolen, aangezien zij (zelfs gericht) hemodialysesessies kunnen vereisen (bijvoorbeeld na een peritonitis).

- Deze studie langs ongeveer 7 maanden. Gedurende deze periode zal u ten minste 7 keer naar het klinisch centrum moeten terug gaan. Iedere keer zal een bloedafname genomen zijn.
- Op visit 1 zal uw bloedafname (1vatje) getesteerd om te weten als u niet eerder werd tegen de Hepatitis B virus gevaccineerd en er nooit door werd besmet bent. Als de twee voorwaarden ontmoeten zijn, zal jij deze studie deelnemen.
- Op visit 2 zal uw vaccin door randomisatie geselecteerd zijn. Het randomisatieprocédé houdt in dat het toeval bepaalt welk vaccin aan de participanten wordt toegediend. De computer bepaalt tot welke groep u zal behoren.
- Het vaccin wordt toegediend door een intramusculaire injectie in de bovenarm. Indien u in hemodialyse bent, wordt hiervoor de arm genomen die niet wordt gebruikt voor uw dialyse. Als u zich in de Frenrix® groep

Deontological and Practical Rules

- National Order of Physicians code of practice.
- Code of conduct of the American Psychological association : research and publication.
- Cave: International journal with peer-reviews always asks ethics advice!
- No post hoc acceptance can be given.

How to proceed?

- Submission project : letter to chairman EC with Outline for PA
- Project accepted: submission doc A per chapter of project,
- Templates doc A: EC.
- Template of information document and IC : Bimetra clinics website.
- DOC A with information document, IC and financial information (if needed) has to be sent to Bimetra clinics
- Bimetra Clinics covers insurance and sends to EC
- Submission EC,
- If needed interview subcommission Wednesday Morning 9, a.m. Univ Hosp.
- Time : 14-28 days.
- If master student added to protocol: Doc E and to robert.rubens@ugent,be.

Take home messages

- Submit ethic's approval before starting,
 - No human experiment without.
 - There is no time problem in submitting.
 - Ec is there to help!
-
- Phonenumber 09 332 33 36 Mrs Muriel Fouquet
 - E-mail : muriel.fouquet@uzgent.be