



[CuteeGraphic.Com](http://CuteeGraphic.Com)



بِقَدَرِ الشَّهِيدِ رَاحِلِهِ  
السلامُ عَلَيْكَ يَا

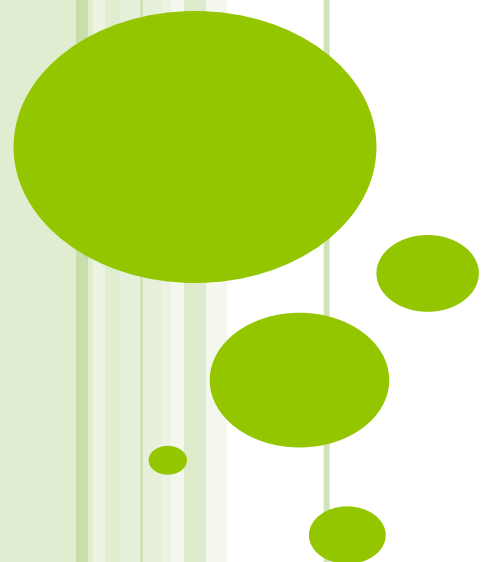


کمی رفته از دِل، که عجب گنم تو را ای  
کمی بوده از بخت، که پیدا کنم تو را ای

# ملاحظات اخلاقی در کار آزمایشهای بالینی

دکتر جنت مشایخی

پزشک و دکترای اخلاق پزشکی



## کارآزمایی بالینی چیست؟

کارآزمایی بالینی مطالعه ای است آینده نگر که برای مقایسه اثرات و ارزش یک مداخله جدید (یا مداخله ها) در برابر شاهد در نمونه های انسانی انجام می شود.



## WHO DEFINITION OF CLINICAL TRIAL

- Clinical trials are a type of research that studies new tests and treatments and evaluates their effects on human health outcomes. People volunteer to take part in clinical trials to test medical interventions including drugs, cells and other biological products, surgical procedures, radiological procedures, devices, behavioral treatments and preventive care.



# فازهای کارآزمایی های بالینی

## کارآزمایی بالینی فاز یک:

برای ارزیابی اولیه بی خطر بودن درمان (safety) و اثر گذار بودن آن (efficacy) است که تعداد محدودی ۲۰ تا ۱۰۰ نفر انجام میشود

## کارآزمایی بالینی فاز دو:

بررسی اثرات بالقوه درمان با مقایسه چندین روش و یافتن روش بهتر ، و بررسی دوزاژ قابل تحمل دارو ، معمولا ۱۰۰ تا ۲۰۰ نفر در صورت وجود پاسخ مناسب به دارو میتوان وارد فاز بعدی شد

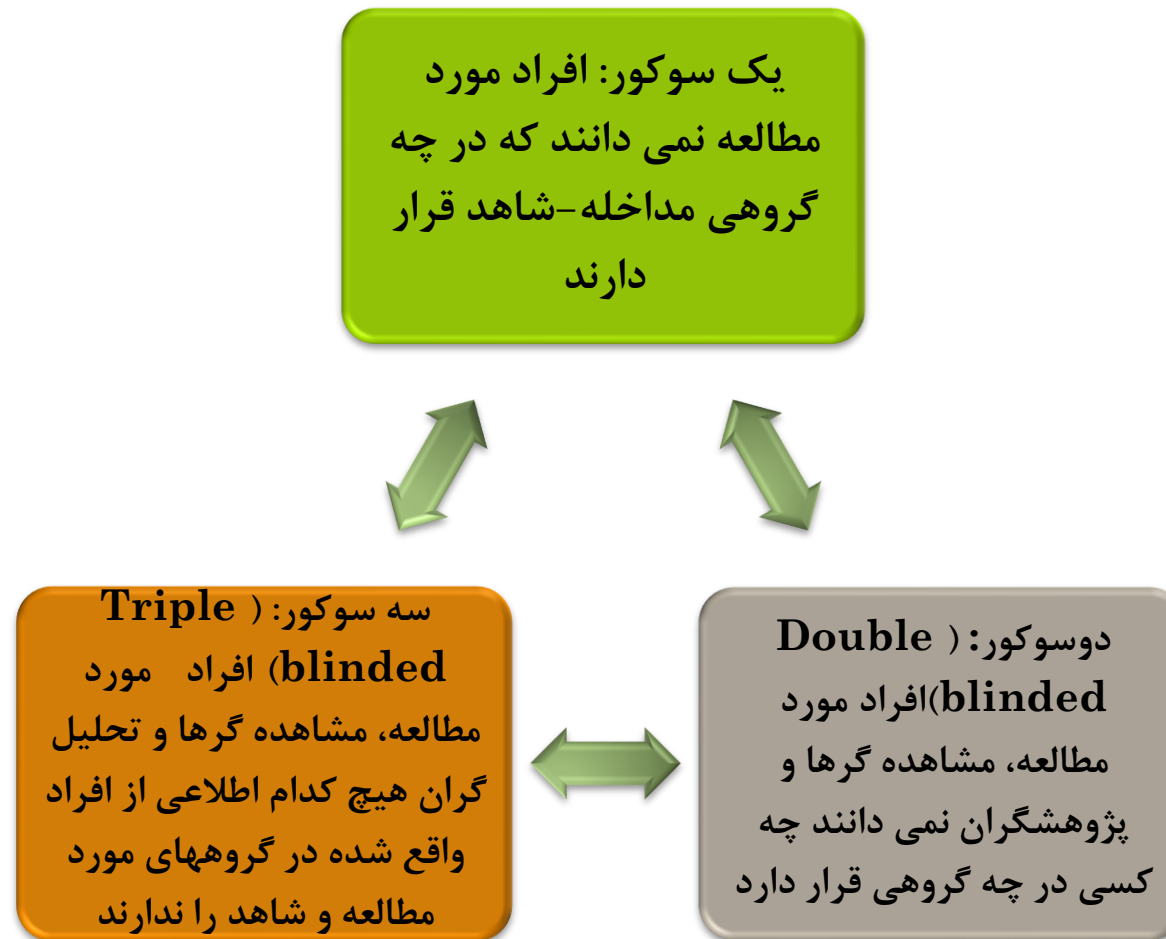
## کارآزمایی بالینی فاز سه:

مطالعه مداخله تمام عیار است برای بررسی و مقایسه کلیه اثرها و پیامدها درمان انجام می شود  
معمولا روش جدید با روش معیار مقایسه می شود (بررسی عوارض دارو)  
تقسیم افراد تصادفی است و اکثرا مطالعه دو سو کور (نه محقق نه بیمار) است

## کارآزمایی بالینی فاز چهار:

برای ارزیابی عوارض درازمدت مطالعه و داروها

## انواع کار آزمایه‌ها بر اساس میزان محرمانگی مطالعه



## چالش‌های دیده شده در طرح های پژوهشی

- جدید نبودن نوع مطالعه یا روشها و یا داروهای مورد نظر
- تصادفی نکردن حضور شرکت کنندگان در گروههای شاهد و مداخله
- عدم کورسازی پژوهش
- ...





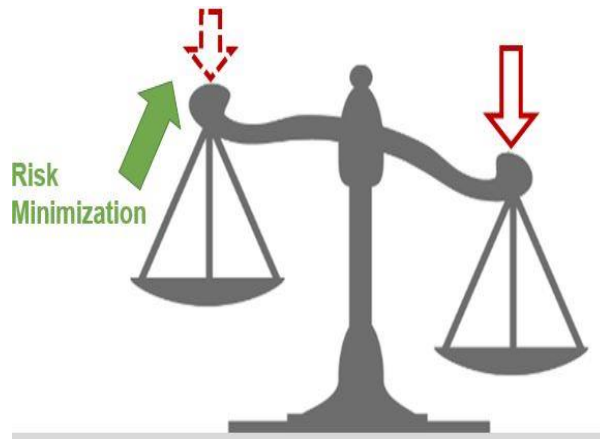
## ملاحظات اخلاقی

○ ضرورت پژوهش (سوال اصلی)

○ ارزیابی سود و زیان بالقوه در پژوهش

○ رضایت آگاهانه

○ غرامت و جبران خسارت



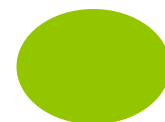
- Be **clear** and provide **specific information** so readers can easily understand the purpose.
- Be **focused** in its **scope** and **narrow** enough to be addressed in the space allowed by your paper
- Be **relevant** and concise and **express your main ideas** in as few words as possible, like a hypothesis.
- Be **precise and complex enough** that it does not simply answer a closed “yes or no” question, but requires an analysis of arguments and literature prior to its being considered acceptable.
- Be **arguable or testable** so that answers to the research question are open to scrutiny and specific questions and counterarguments.

## RESEARCH QUESTION



## سوال

○ چند درصد پژوهشها اتفاق می افتاد اگر دلایل غیر علمی نبود؟



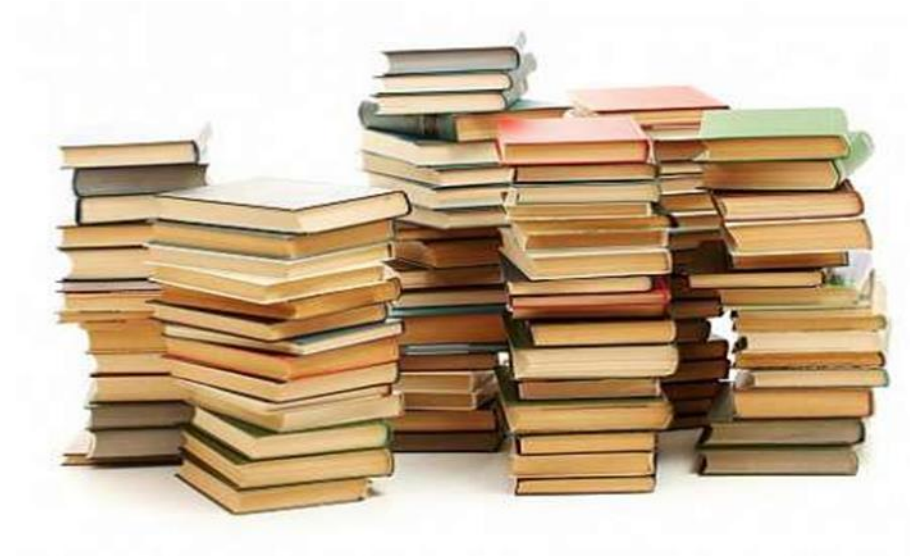
## سوال اصلی : مهمترین بخش اخلاق در پژوهش

- باید داوران علمی و اخلاقی را قانع کند که پژوهش یک کار ارزشمند است و الزاما برای
- تولید مقاله \*\*\*\*\*
- کسب شهرت
- کسب امتیاز برای ارتقاء پژوهشگر \*\*\*\*\*
- منافع مالی
- دفاع آسان از پروژه
- برتری سازمانی \*\*\*\*\*
- و.....

نیست



«اللهم انى اعوذ بك من علم لا ينفع»



# RISK & BENEFIT ASSESSMENT

## Researchers duties

- minimize the risks
- maximize the potential benefits

## Assessment

- The possible harms that could result from taking part in the study
- The level of harm
- The chance of any harm occurring



## Risk & Benefit Assessment

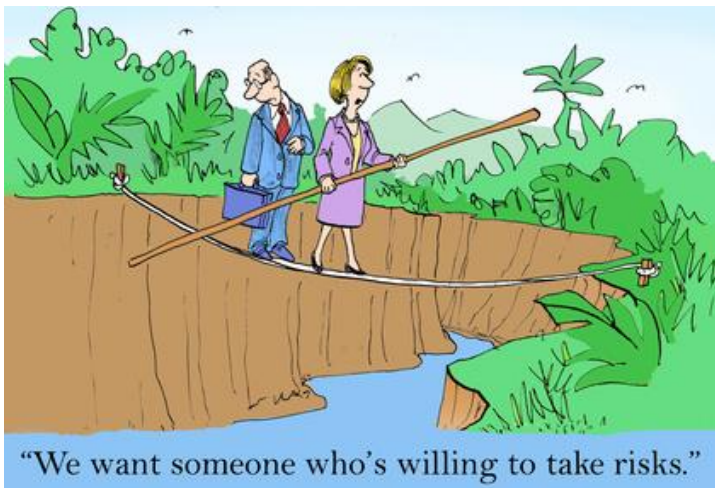
### Potential Risks

- There may be unpleasant, serious, or even life-threatening effects of experimental treatment
- The study may require more time and attention than standard treatment would, including visits to the study site, more blood tests, more procedures, hospital stays, or complex dosage schedules

### Potential Benefits

- help others by contributing to knowledge about new treatments or procedures
- gain access to new research treatments before they are widely available
- receive regular and careful medical attention from a research team that includes doctors and other health professionals





## خطرات پژوهش

○ محققین باید هر نوع ضرر احتمالی پژوهش ،

○ هرچند در برآورد آنها کوچک باشد

○ را به آزمودنیها اطلاع دهند تا آنها با دید باز برای شرکت در پژوهش تصمیم بگیرند

○ مضراتی مثل:

○ ایجاد ترس و اضطراب برای کودکان یا خانواده های آنها، سوزش و خارش خفیف، درد خفیف،

بی اشتهایی، تورم و قرمزی، خونگیری از رگ و طول درمان بیشتر، درمان ترکیبی،...



## ارزیابی سود و زیان

○ کارآزماییهای بالینی باید کاملاً در چارچوب یک طرحنامه و دستورالعمل **مکتوب** طراحی و اجرا شوند. طرحنامه و دستورالعمل کارآزمایی بالینی باید دربردارنده ی بخش ملاحظات اخلاقی، همچنین اطلاعات مربوط به بودجه ی پژوهش، حامیان پژوهش، وابستگی حرفه ای، بیان هرگونه تعارض منافع احتمالی و تمهیدات مورد نظر برای ترغیب مشارکت افراد در مطالعه باشد

○ **شروع اجرای کارآزمایی** منوط به بررسی و تأیید طرحنامه (دریافت کد اخلاق) و دستورالعمل آن توسط **کمیته ی اخلاق در پژوهش** است. کمیته ی اخلاق در پژوهش حق پایش کارآزماییهای در حال اجرا را دارد. پژوهشگر موظف است که اطلاعات مورد نیاز برای پایش را در اختیار کمیته قرار دهد

پس از دریافت کد اخلاق کارآزمایی بالینی باید در سامانه ملی کارآزماییهای بالینی ثبت شود و **IRCT** **اخذ شود**

## چالش های دیده شده در پژوهشها

- عدم ضرورت پژوهش: مهمترین مشکل اخلاقی
- شروع زود هنگام پژوهش قبل از دریافت کد اخلاق و IRCT
- بیان نکردن کامل سود و زیان
- تخفیف زیانها و خطرات پژوهش و تقویت منافع پژوهش



## ارزیابی سود و زیان (ادامه)

- پژوهشگر موظف است که در طول اجرای پژوهش، هرگونه حادثه یا عارضه‌ی نامطلوب جدی قابل انتساب به پژوهش را در اولین زمان ممکن، به کمیته‌ی اخلاق در پژوهش و سایر مراجع قانونی ذیربط گزارش دهد.
- کمیته‌ی اخلاق مسئولیت دایمی نظارت بر اجرای اخلاقی پژوهش را بر عهده دارد، لذا پژوهشگر ارشد باید این کمیته را در مورد تمامی تغییرات دستورالعمل مطالعه و هر حادثه‌ی نامناسب جدی در طول مطالعه آگاه سازد
- همچنین، هر اطلاعات جدیدی که ممکن است امنیت آزمودنی یا اجرای مطالعه را تحت تأثیر قرار دهد را باید به اطلاع این کمیته برساند



## ارزیابی سود و زیان (ادامه)

- کارآزمایی بالینی باید تنها توسط افراد دارای مجوز حرفه ای مرتبط و ذیصلاح از نظر علمی انجام گیرد
- انجام کارآزمایی بالینی تنها زمانی قابل توجیه است که جامعه ای که افراد تحت مطالعه به آن تعلق دارند بتوانند از نتایج آن پژوهش سود ببرند
- تمامی اقدامات احتیاطی لازم جهت حفظ حریم خصوصی آزمودنیها، محرمانه ماندن اطلاعات مربوط به ایشان و همچنین کاهش تأثیر نامطلوب مطالعه بر سلامت جسمی و روانی آزمودنیها باید به عمل آید



## ارزیابی سود و زیان (ادامه)

در مرحله ی طراحی مطالعه، باید نحوه ی پیگیری آزمودنیها پس از اتمام مطالعه تعیین شود و در صورت لزوم، برای دسترسی آنها به بهترین روش پیشگیری، تشخیص، درمان یا سایر مراقبتهای مناسب، تمهیدات لازم در نظر گرفته شود

### دسترسی لزوماً به معنی فراهم آوردن خدمات رایگان نیست

- در صورت وقوع عوارض یا حوادث نامطلوب قابل انتساب به پژوهش، در حین و پس از مطالعه، پژوهشگر باید اقدامات درمانی و مراقبتی مناسب را برای آزمودنی، بدون تحمیل هزینه به وی، فراهم آورد
- تمهیدات مالی برای انجام این تعهد، نظیر بیمه کردن پژوهش، باید در هنگام طراحی مطالعه در نظر گرفته شده باشد

## ارزیابی سود و زیان (ادامه)

- اگر در حین یا بعد از انجام پژوهش، وجود بیماری یا وضعیت مرتبط با سلامت خاصی در آزمودنی تشخیص داده شد، پژوهشگر یا مؤسسه ی حامی باید در صورت نیاز آزمودنی، وی را از این موضوع آگاه کند
- پژوهشگر موظف است که در صورت رضایت آزمودنی، شرکت او در کارآزمایی را به اطلاع پزشک خانواده ی وی برساند
- کلیه ی اطلاعات کارآزمایی بالینی باید به گونه ای ثبت، به کارگیری و ذخیره شود که امکان شناسایی، گزارش و تفسیر دقیق آنها فراهم باشد



## ارزیابی سود و زیان (ادامه)

- هرگونه پرداخت مالی به آزمودنی باید تنها در محدوده ی **بازپرداخت هزینه های تحمیل** شده به وی در اثر شرکت در پژوهش و قدردانی از او باشد
- باید از هرگونه **پرداخت غیرمتعارف** که احتمال داشته باشد که آزادی فرد برای قبول یا تداوم مشارکت در پژوهش را خدشه دار کند خودداری شود
- مطالعات دوسوکور باید به گونه ای طراحی شوند که در صورت وقوع عارضه ای برای هرکدام از آزمودنیها که شکستن کد را ایجاب کند، فردی که امکان شکستن کد را برای آن آزمودنی دارد و نحوه ی انجام این کار مشخص باشد. جزئیات این موضوع باید در دستورالعمل کارآزمایی آورده شود



## ارزیابی سود و زیان (ادامه)

- هیچ مداخله ای که هنوز بر اساس پزشکی مبتنی بر شواهد تأیید نشده است، نباید به دلایلی نظیر گیاهی یا سنتی بودن از طی تمامی مراحل استاندارد آزمون و کارآزمایی مستثنی شمرده شود
- در کارآزماییهای با **پرتوتابی**، نوع و دوز مداخله باید به تأیید **کمیته ی اخلاق** رسیده باشد این تأییدیه نیز باید بر اساس نظر مشورتی تخصصی باشد
- در صورتیکه **مداخله ی دارویی** در مطالعه مد نظر باشد و داروی مورد نظر در فهرست دارویی کشور **وجود نداشته** یا **به ثبت نرسیده باشد**، فرایند صدور مجوز انجام مطالعه ی بالینی و همچنین واردات و ترخیص داروی تحقیقاتی مورد استفاده در کارآزمایی بالینی تابع مقررات و ضوابط مربوطه و به عهده ی سازمان غذا و دارو است



Risk of Research ????????????????????



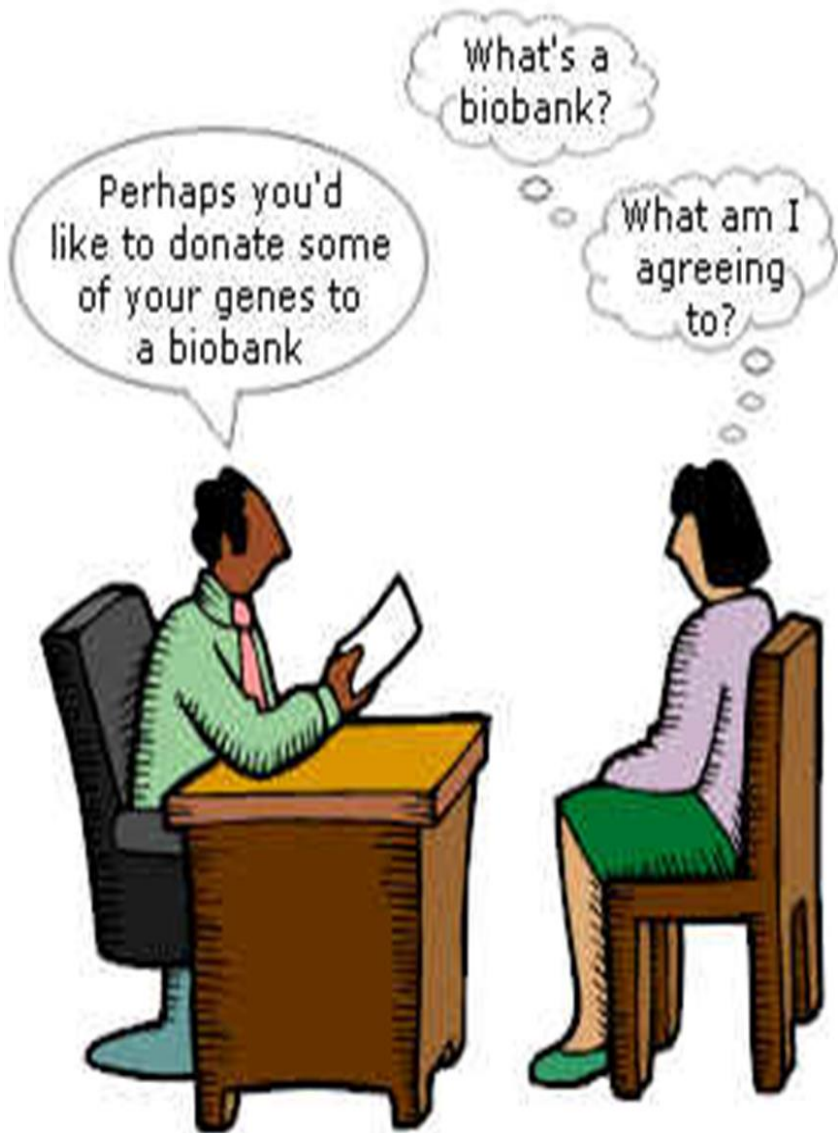
## THERAPEUTIC MISCONCEPTION

- Therapeutic misconception (TM), which occurs when research subjects fail to appreciate the **distinction between** the imperatives of clinical research and ordinary treatment
- People who manifest TM often express **incorrect beliefs** about the degree to which their treatment will be individualized to meet their specific needs **the likelihood of benefit from participation in the study** and the **goals of the researchers in conducting the project**



## انتخاب درست گروههای هدف

- **عدم استفاده از گروههای پرخطر**
- **گروههای پرخطر** (زنان کودکان سالمندان زندانیان)
- پژوهش بر روی این گروهها نباید صورت بگیرد مگر آنکه نتایج پژوهش مربوط به همین گروهها باشد و از طریق پژوهش بر دیگران نتوان به دست آورد
- داوطلبان سالم در کارآزماییهای با پرتوتابی باید بیش از ۵۰ سال سن داشته باشند. در صورتی می توان از افراد با سن کمتر استفاده کرد که مطالعه مربوط به گروه سنی ایشان باشد. تعداد شرکت کنندگان باید در حداقل تعداد ممکن با توجه به هدف مطالعه و دقت مورد نیاز انتخاب شود.
- چنانچه برای یک کارآزمایی بالینی فاز یک، آزمودنی زن مورد نیاز باشد، باید این افراد در **سن باروری نباشند** یا از روشهای قطعی پیشگیری از بارداری استفاده کنند



## رضایت آگاهانه

- ظرفیت تصمیم گیری:
- توانایی دریافت اطلاعات، فهم و پردازش اطلاعات، تامل، مشورت کردن و نهایتاً بیان انتخاب اول از سوی بیمار یا فرد سالم مشارکت کننده در مطالعه
- تصمیم گیری آزادانه:
- رضایت تنها هنگامی معتبر است که دربردارنده‌ی دو شرط "آزادی" و "آگاهی" باشد.



# عواملی که منجر به شرکت ناخواسته می شود

احساس حق شناسی

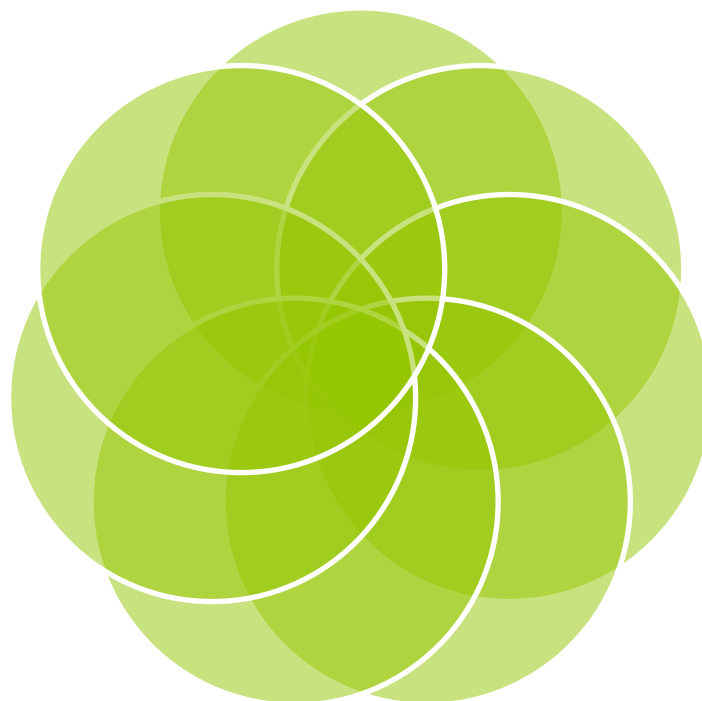
ترس از ایجاد رنجش و  
در نتیجه درمان ناکافی

بیان وادار کننده  
پزشک

انگیزه مالی (پولی بیش از دست مزد  
که کارمزد روزانه است)

و نوید توجه بیشتر (روانپزشکی)

شرایط اورژانسی  
امید بخشی غیر واقع  
گرایانه



## رضایت آگاهانه



- اخذ رضایت آگاهانه برای کارآزمایی بالینی باید همواره به صورت **کتبی** باشد. فرم رضایتنامه باید دربردارنده ی تمامی اطلاعات لازم برای تصمیم گیری فرد جهت شرکت یا عدم شرکت در پژوهش – شامل اطلاعاتی که در بندهای بعدی این راهنما ذکر شده اند – باشد.
- برای اخذ رضایت، اطلاعات باید به **زبانی ارائه شود که برای آزمودنی قابل فهم** باشد. آزمودنی یا نماینده ی قانونی او باید فرصت کافی برای پرس و جو در مورد جزئیات کارآزمایی را داشته باشند.
- در مواردی که فرد به هر دلیلی قادر به خواندن فرم رضایتنامه ی مکتوب نباشد، باید فرد ثالثی که دارای تعارض منافع نباشد، مندرجات فرم را به زبان قابل فهم برای آزمودنی توضیح داده، به پرسشهای او پاسخ دهد
- اخذ برائت ذمه هیچ جایگاهی در کارآزمایی بالینی ندارد
- باید به طور مشخص اعلام شود که کارآزمایی یک فرایند پژوهشی است که مشارکت در آن داوطلبانه است و عدم قبول شرکت یا خارج شدن از کارآزمایی در هر زمانی، مراقبت از نمونه، حقوق و سلامت وی را تحت تأثیر قرار نخواهد داد

# اطلاعات فرم رضایت آگاهانه

## رضایت آگاهانه چیست؟



- رضایت تنها هنگامی معتبر است که دربردارنده‌ی دو شرط **"آزادی"** و **"آگاهی"** باشد.

منافع مورد انتظار برای شرکت کنندگان (چنانچه در یک کارآزمایی هیچگونه منافع پیش بینی نمی شود باید آزمودنی از آن آگاه شود)

مخاطرات قابل پیش بینی کارآزمایی برای آزمودنیها

مسئولیت آزمودنیها

عنوان و هدف کارآزمایی



تاکید برماهیت پژوهشی کارآزمایی (غلبه بر misconception)

درمان (یا مداخله) در کارآزمایی و احتمال تخصیص تصادفی به هر درمان یا مداخله

روشهای پیگیری شامل روشهای تهاجمی و غیرتهاجمی



## رضایت آگاهانه برای نمونه های زیستی

- همه نمونه های زیستی باید با کسب رضایت آگاهانه در پژوهش مورد استفاده قرار گیرند
- در صورتی که نمونه ها از بانک های زیستی تامین می شود می توان از همان بانکها رضایت آگاهانه را تقاضا کرد
- در صورتی که انتساب نمونه ها با صاحبانشان مشخص نباشد می توان با رعایت شرایط بی نام سازی با کسب اجازه از کمیته اخلاق از آنها استفاده کرد



## ملاحظات دیگر رضایت آگاهانه

مسائل مربوط به دارونما

روشهای درمانی جایگزین و دسترسی

عدم تحمل هزینه و جبران خسارت

شرایط پرداخت هدیه



## اطلاعات فرم رضایت آگاهانه

- داوطلبانه بودن مشارکت افراد در کارآزمایی و تصریح به اینکه آزمودنیها در هر مرحله از کارآزمایی این حق را دارند که از مطالعه خارج شوند بدون اینکه لازم باشد جریمه یا خسارتی را پرداخت کنند یا درمان معمول ایشان تحت تأثیر قرار گیرد
- محرمانه بودن اطلاعات شخصی آزمودنیها و تصریح به انتشار نتایج به صورت آماری و به نحوی که اطلاعات فردی فاش نشود
- اشخاصی که حق دسترسی به اطلاعات آزمودنی را خواهند داشت، از جمله کمیته ی اخلاق در پژوهش
- تصریح به اینکه چنانچه اطلاعات جدیدی در مورد سلامت افراد یا تأثیرگذار بر تداوم مشارکت آنها در دسترس قرار گیرد، آزمودنی یا نماینده ی قانونی او در اولین فرصت در جریان قرار خواهند گرفت

## اطلاعات فرم رضایت آگاهانه

- نام و شماره ی تماس شخص یا اشخاصی که آزمودنی می تواند در زمان وقوع عوارض ناخواسته یا برای کسب اطلاعات بیشتر با آنها تماس بگیرد
- پیش بینی و توصیف شرایطی که، شرکت فرد در مطالعه ممکن است خاتمه یابد
- مدت زمان مورد انتظار مشارکت افراد در کارآزمایی
- تعارض منافع احتمالی پژوهشگران و وابستگی های حرفه ای ایشان
- چنانچه به هر دلیلی کارآزمایی قبل از موعد مقرر خاتمه یافته یا تعلیق شود، مؤسسه ی پژوهشی یا پژوهشگر باید آزمودنی را از این موضوع مطلع کند و به او اطمینان دهد که درمان مناسب و پیگیری مورد نیاز برای آنها انجام خواهد شد

# PLACEBO CONSIDERATIONS

## Definition

Any intentionally **ineffective** medical treatment(drug , Surgery ), such as a sugar pill, used to replace medication. In clinical trials, placebos are given to blind control groups used in experimental research to compare the results with those of the experimental drug. The experimental treatment must produce better results than the placebo in order to be considered effective.



## استفاده از دارونما

- استفاده از دارونما در کارآزماییهای بالینی در صورتی که درمان یا مداخلات استاندارد وجود داشته باشد، غیرقابل قبول است، مگر در موارد ذیل
  - شواهدی از **اثربخشی** بیشتر درمان استاندارد نسبت به دارونما **وجود نداشته باشد**
  - درمان استاندارد به دلیل محدودیتهای هزینه یا عدم تأمین پایدار آن **در دسترس نباشد**
- البته منظور از محدودیتهای پرداخت هزینه از دیدگاه نظام سلامت است. بنابراین، این مورد شامل حالتی که تأمین درمان استاندارد اثربخش برای افراد غنی یک جامعه ممکن و برای افراد کم درآمد غیرممکن باشد، نمی شود
- چنانچه جامعه ی بیماران مورد مطالعه **نسبت به درمان استاندارد مقاوم باشند** و درمان استاندارد جایگزین برای آنان وجود نداشته باشد



## ادامه

○ وقتی که هدف کارآزمایی بررسی **تأثیر توأم یک درمان به همراه درمان استاندارد باشد** و به هر دلیلی کلیه ی افراد مورد مطالعه، درمان استاندارد را دریافت کرده باشند

○ وقتی که بیماران **درمان استاندارد را تحمل نمی کنند** و اگر بیماران روی درمان استاندارد نگه داشته شوند، **عوارض** مرتبط با درمان و زیانهای غیرقابل برگشت با هر شدتی برای آنها ایجاد شود و درمان استاندارد جایگزینی برای آنها وجود ندارد

○ زمانی که یک **روش پیشگیری، تشخیص یا درمان برای یک وضعیت خفیف مورد بررسی قرار می گیرد** و بیمارانی که دارونما دریافت می کنند در معرض خطر اضافی شدید یا غیرقابل برگشتی قرار نمی گیرند



## سخن آخر

○ در حالی که هنگام طراحی و اجرای کارآزمایی‌های بالینی مسائل اخلاقی زیادی وجود دارد که باید در نظر گرفته شود، یک تلاش خوب که همه این اصول مهم را در نظر می‌گیرد، می‌تواند برای تعداد زیادی از افراد سودمند باشد، مثلاً تولید واکسن کووید ۱۹ نشان داد که علیرغم همه مشکلات، نتایج آزمایشات بالینی مانند این، در نهایت می‌تواند منافع قابل توجهی را برای بشریت ایجاد کند

عن رسول الله صلى الله عليه وآله

يا أيها العزيز مستراحك الضيق  
بعضه من حبه من الكليل  
وعدت علينا الشرب من المتصدق  
قصر

