

Clinical research question

Ayat Ahmadi; Epidemiologist

Clinical Trial Center; Tehran University of Medical Sciences

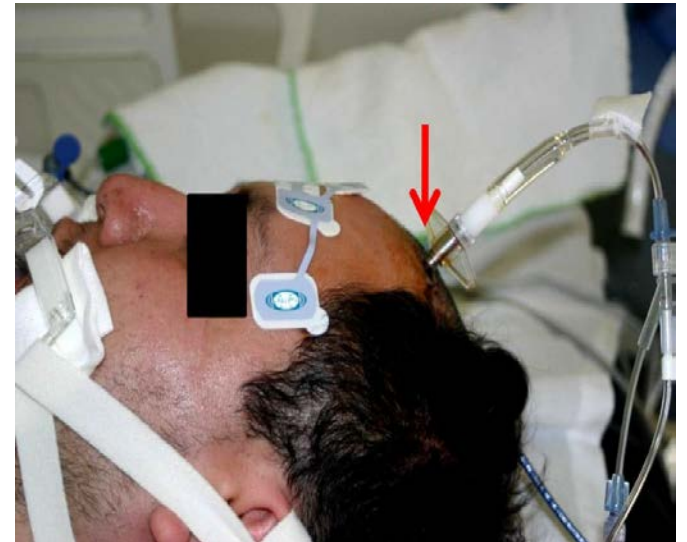
– Asking good questions:

- Sources and examples of questions.
- Which questions should be pursued?
- What is an ‘answerable’ question?
- Has the question been answered?



Traumatic brain injury

- Traumatic brain injury is a significant clinical problem for which there is still no effective treatment.
- Recent laboratory and clinical data demonstrate a potentially beneficial role for neurosteroids such as progesterone.
- Progesterone affects many of physiological and molecular processes in the cascade of secondary damage after a TBI.



Sources and examples of questions.

The focus and nature of these questions varies according to the **perspective of the stakeholder**. Patients focus on issues of most relevance to their specific situation, such as relief of symptoms; the clinician or researcher considers broader issues, for example choosing from a range of intervention options; colleagues and funders seek justification of interventions and funding allocation, respectively.

Source	Example
Patients	Can I return to work after my brain injury rehabilitation? How long will this pain last?
Own clinical/research experience	What is the best way to prevent and manage intracranial pressure in Traumatic Brain Injury (TBI) patients?
Diagnostic	Why did you do a CT instead of an MRI for this TBI patients?
Policy maker	Why should we fund physiotherapy for patients following discharge from SCI rehabilitation?

– Asking good questions:

- Sources and examples of questions.
- Which questions should be pursued?
- What is an ‘answerable’ question?
- Has the question been answered?



Which questions should be pursued?

- This task is influenced by a range of factors including **time** and **resource** limitations, clinical **urgency**, organizational or local **research agendas** and **funding** sources.
 - **Importance** of question to the patient's biologic, psychologic or sociologic well-being.
 - **Relevance** of question to you/your learners' knowledge needs.
 - **Feasibility** of answering question in the time available.
 - Likelihood of question **recurring** in your practice.

– Asking good questions:

- Sources and examples of questions.
- Which questions should be pursued?
- What is an ‘answerable’ question?
- Has the question been answered?



What is an ‘answerable’ question?

- What is an ‘answerable’ question?
 - An ‘answerable’ question in research terms is one which seeks **specific** knowledge, is framed to **facilitate literature searching** and therefore, follows a semi-standardised structure.
- ‘Answerable’ clinical research questions have four essential ‘PICO’ components:
 - P: Patient and/or problem;
 - I: Intervention (or exposure, diagnostic test, prognostic factor, etc.)
 - C: Comparison Intervention (if relevant);
 - O: Outcome.

“In [Population], what is the effect of [Intervention] on [Outcome], compared with [Comparison Intervention]?”

- P Population or Patient** the person affected by what you are researching - what are their defining characteristics and what is the condition they are experiencing?
- I Intervention** how are they being treated
- C Comparison** is there another treatment method that you would like to compare the intervention to?
- O Outcome** what is the result of the intervention? These can be primary and secondary outcomes

What is an ‘answerable’ question?

Original question	Answerable clinical research question (PICO elements in <i>italics</i>)
What is the best way to prevent and manage intracranial pressure in TBI patients?	In patients with severe TBI , what is the effect of hormone progesterone on intracranial pressure, compared with do nothing ?
Why should we fund physiotherapy for patients following discharge from TBI rehabilitation?	In patients following TBI rehabilitation, what is the effect of community-based physiotherapy on functional status , compared with standard care ?
Why did you do a CT instead of an MRI for TBI patient?	In patients with suspected TBI , what is the diagnostic value of CT , compared with MRI ?

What is an ‘answerable’ question?

- What **prognostic** factors influence return to work in patients following TBI rehabilitation?”
- “How is the **experiences** and feelings on the organ donation process from the perspective of a relative of an organ donor?”
- What is the **incidence** of TBI and the prevalence of its consequence in active population (15-60 yrs) in the community?
- What is the **cost and effect** of hormone progesterone in compare to other intervention ?
- Which **policy** would be best to decrease the burden of TBI in the community?

– Asking good questions:

- Sources and examples of questions.
- Which questions should be pursued?
- What is an ‘answerable’ question?
- Has the question been answered?



Has the question been answered?

- Once the key elements of the question have been specified and the broad question category identified, it is important to identify **how this or similar questions have been addressed by existing published research.**

Pub med	clinicaltrial.gov	web of sciences (ISI)	Cochrane database(CDSR)
Embase	irct.ir	scopus	ERIC

Has the question been answered?

- Many clinicians and researchers, particularly those not engaged in evidence-based medicine or systematic reviewing, baulk at the notion of spending their limited time performing an in-depth literature search at the question development stage. However, an investment of time at this point in the research process more than offsets the potential time and resources wasted in pursuing an inappropriate question, or one that has been comprehensively addressed already.

Has the question been answered?

- Existing literature may focus on specific subgroups of *population*,shows definition of the population might be reconsidered .
- Outcomes other than *outcome* may be more widely reported in the literature,prompting consideration of whether function is the most appropriate *outcome*;
- Particular study designs such as Randomised Controlled Trials (RCTs) may not be represented in relevant literature, raising questions of *feasibility* or *ethical* limitations to using such designs;
- There may be a large body of literature addressing this question but no systematic review,in which case a *systematic review* may be more useful than another primary study.

Effect of Progesterone on intracranial pressure in TBI

*The results of our review **did not find** evidence that, when compared to placebo, progesterone could reduce **death and disability** in people with TBI. There were too few data available on the other outcomes that we were interested in (pressure inside the skull (**intracranial pressure**)), blood pressure, body temperature and adverse events (harms)).*

- *Ma J, Huang S, Qin S, You C, Zeng Y ; Dec 2016; CDSR*

What study design is appropriate?

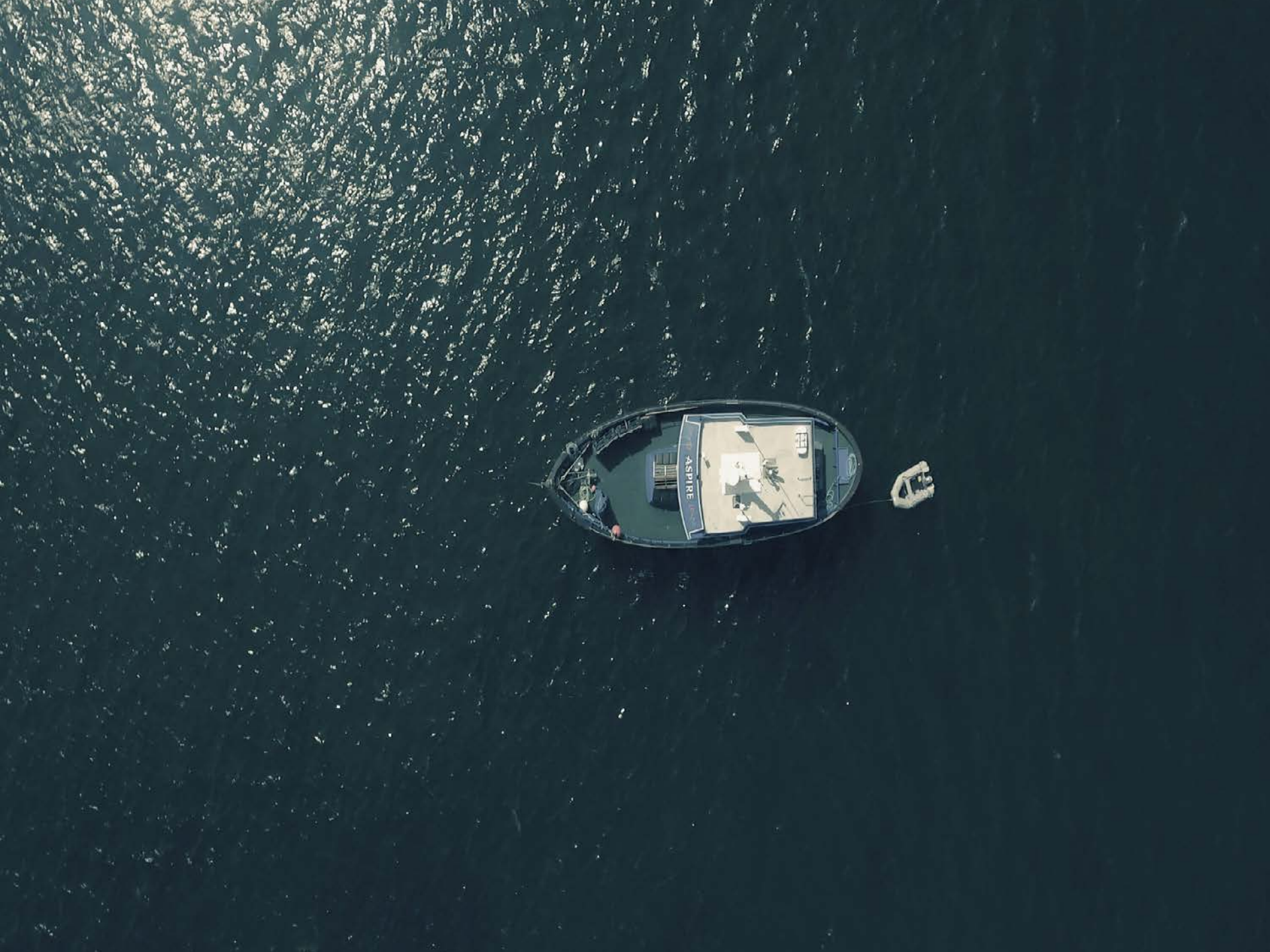
Sterengh of evidence

Table 1 NHMRC Evidence Hierarchy: designations of 'levels of evidence' according to type of research question (including explanatory notes)

Level	Intervention ¹	Diagnostic accuracy ²	Prognosis	Aetiology ³	Screening Intervention
I ⁴	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, ⁵ among consecutive persons with a defined clinical presentation ⁶	A prospective cohort study ⁷	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudorandomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, ⁵ among non-consecutive persons with a defined clinical presentation ⁶	All or none ⁸	All or none ⁸	A pseudorandomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial ⁹ • Cohort study • Case-control study • Interrupted time series with a control group 	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst persons in a single arm of a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study
III-3	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study ¹⁰ • Interrupted time series without a parallel control group 	Diagnostic case-control study ⁵	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard) ¹¹	Case series, or cohort study of persons at different stages of disease	A cross-sectional study or case series	Case series

Take home Message

- Clinical trial is not always **feasible**
- Clinical trial is not always the **only way**
- Clinical trial is not always **relevant**
- Clinical trial is not always **the best**



Introduction: Drug Development

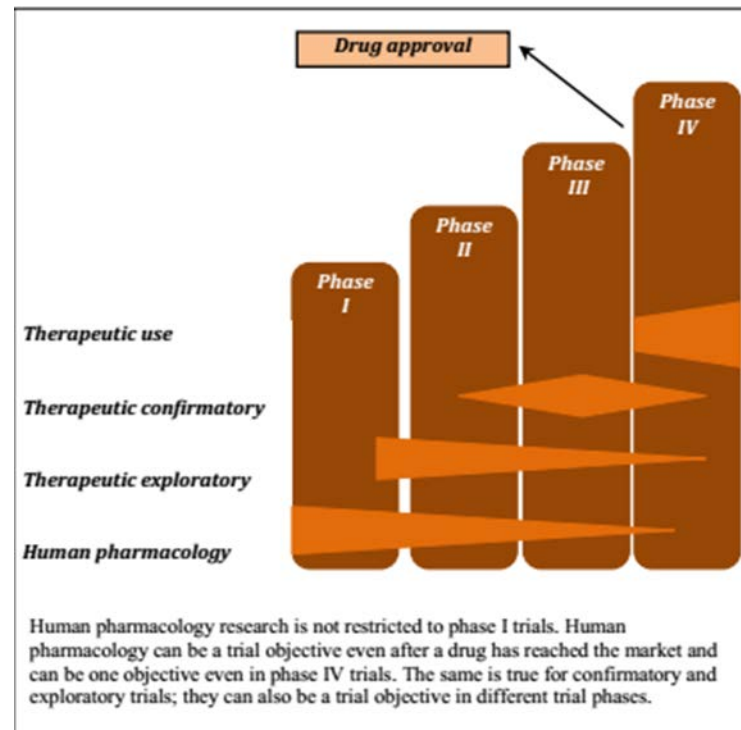
- مقدمه ای بر مراحل تولید داروی جدید

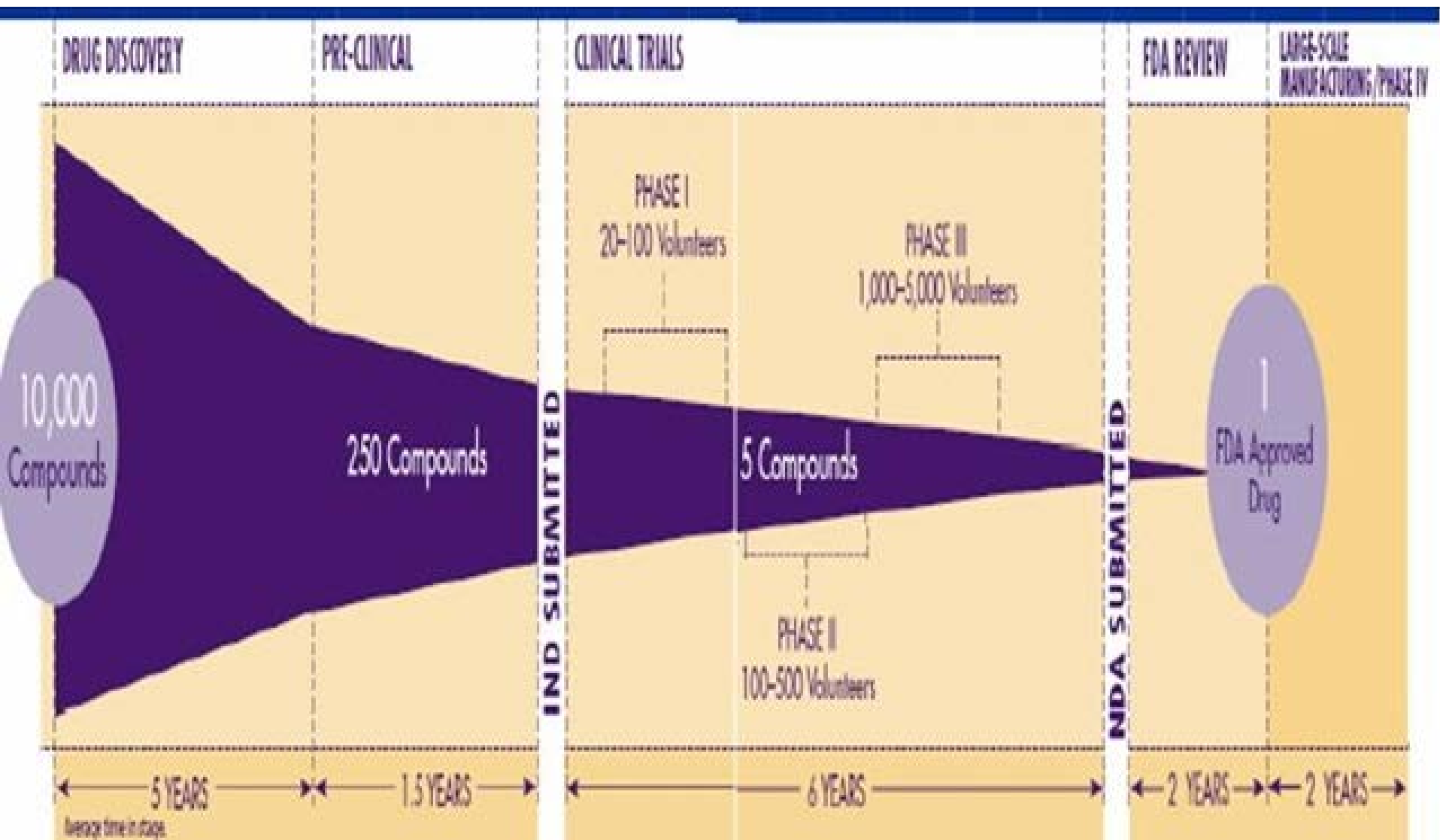
Introduction: Drug Development

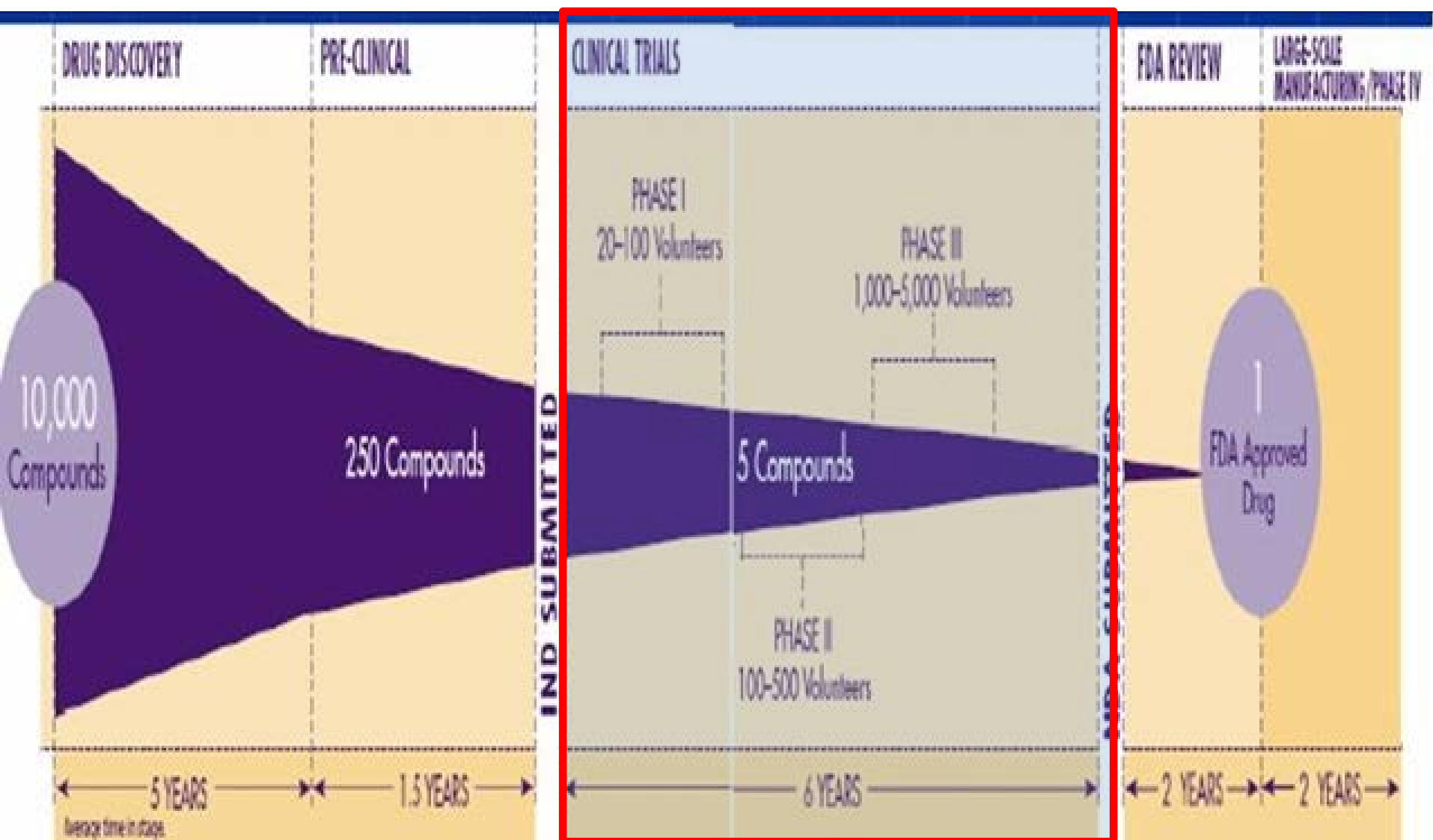
- The search for new treatments begins in the **laboratory**, where scientists first develop and test new ideas.
• جستجو برای داروی جدید از آزمایشگاه آغاز می شود
- The next step is to try a test article – molecules, vaccines or medical devices – in **animals** to see how it affects, for example, cancer in a living being and whether it has harmful effects.
• مرحله بعد آزمایش دارو در حیوانات و بافت زنده است
- It includes investigations on drug **absorption** and metabolism, **toxicity** of the drug's metabolites, and the **speed** at which the drug and its **metabolites** are excreted from the body.
• در این مرحله مشخصات مربوط به جذب و سمیت دارو و سرعت متابولیت دارو مشخص می شود

- Therapeutic pharmacology
- Therapeutic exploratory
- Therapeutic confirmatory
- Therapeutic use

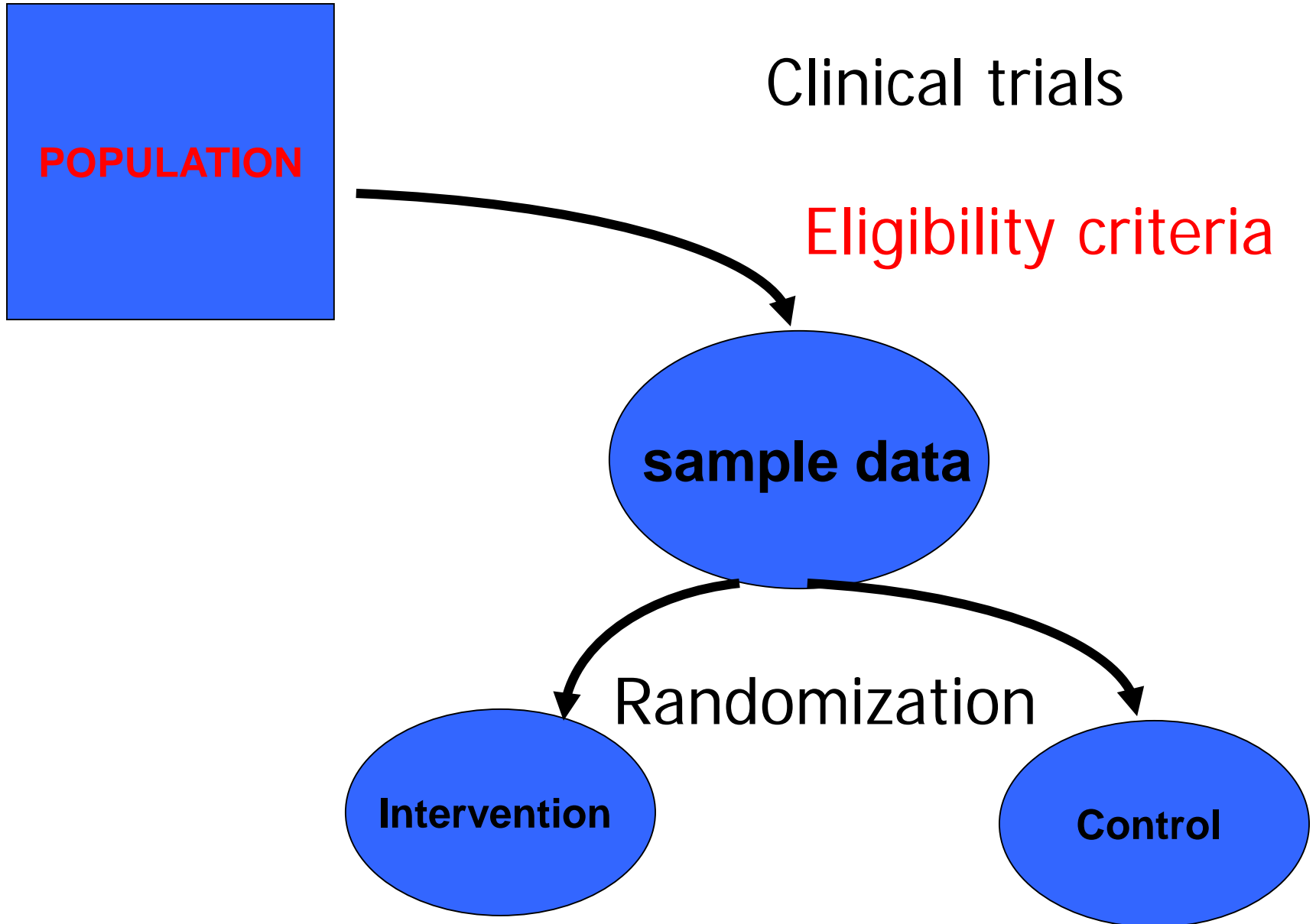
- مکانیسم درمانی
- اکتشاف اثر درمانی
- تایید اثرات درمانی
- کاربرد درمانی







Clinical trials



Comparability

	(t0)baseline	Intervention	(t1)outcome
Intervention group	Measure A	X	Measure A'
Control group	Measure B		MeasureB'

If two groups were comparable then the effect of intervention(exposure) would be:

$$A' = B' + X \text{ or } A' - B' = X$$

Comparability

- In design stage :

- Restriction:

- Inclusion & exclusion criteria

- Matching:

- E.g: Stratified randomization

- Randomization & blinding

- In analysis stage :

- Stratification

- Standardization

Multivariable analysis (regression)

Errors

- ❑ **Chance (random error)**
- ❑ **Bias (Systematic error)**
- ❑ **Confounding**

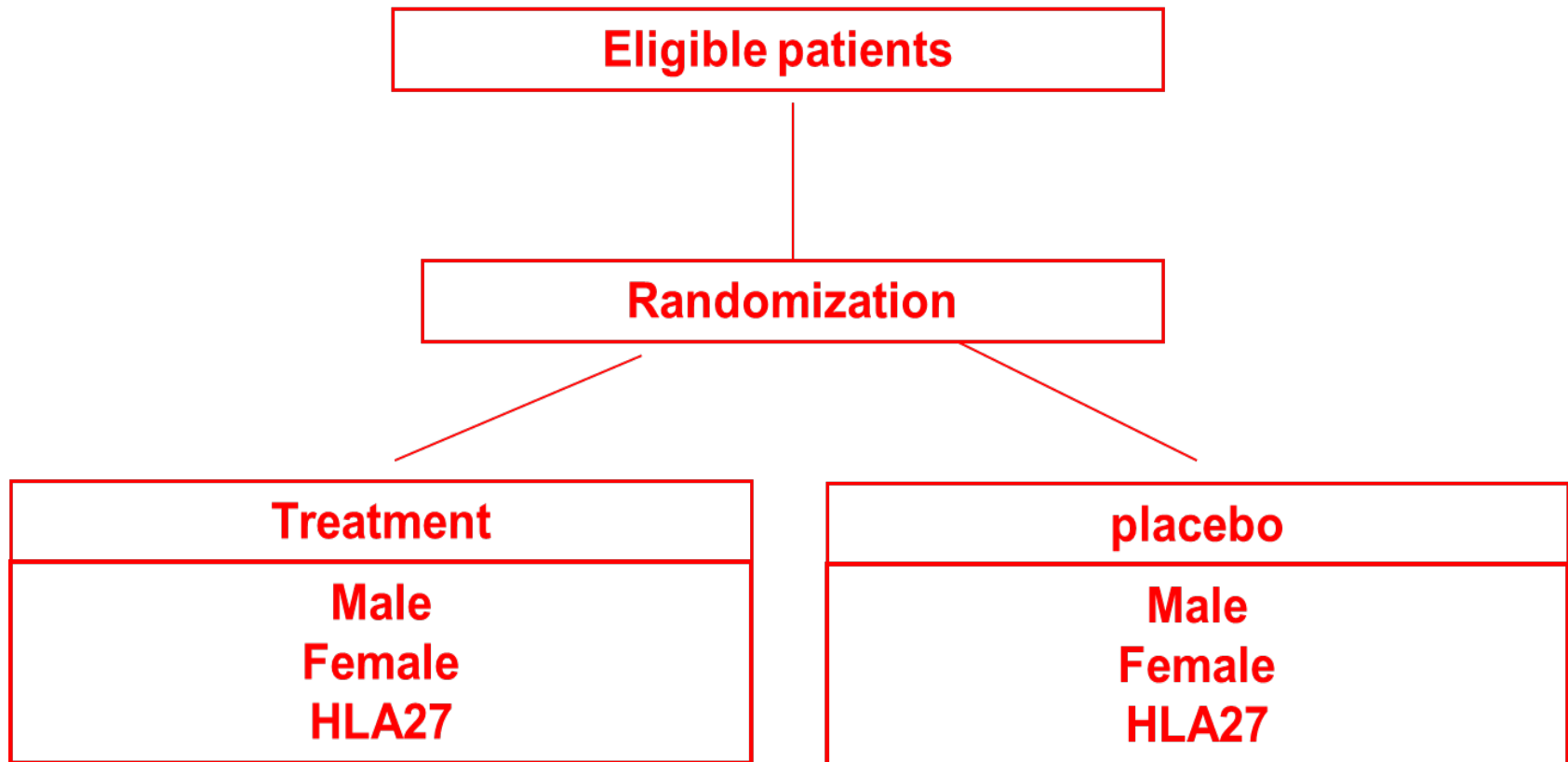
Errors

- Chance (random error)
- **Bias (Systematic error)**
- **Confounding**

Type of bias	Description	Relevant domains in the Collaboration's 'Risk of bias' tool
Selection bias.	<ul style="list-style-type: none"> • Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sequence generation. • Allocation concealment.
Performance bias.	<ul style="list-style-type: none"> • Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest. 	<ul style="list-style-type: none"> • Blinding of participants and personnel. • Other potential threats to validity.
Detection bias.	<ul style="list-style-type: none"> • Systematic differences between groups in how outcomes are determined. 	<ul style="list-style-type: none"> • Blinding of outcome assessment. • Other potential threats to validity.
Attrition bias.	<ul style="list-style-type: none"> • Systematic differences between groups in withdrawals from a study. 	<ul style="list-style-type: none"> • Incomplete outcome data
Selective reporting bias.	<ul style="list-style-type: none"> • Systematic differences between reported and unreported findings. 	<ul style="list-style-type: none"> • Selective outcome reporting.

Randomization

تصادفی سازی



Randomization

تصادفی سازی

- Definition: The process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an **element of chance** to determine the assignments in order to reduce bias. (ICH-E6)
• فرایند اختصاص شرکت کنندگان در مطالعه به گروه درمان و مقایسه با استفاده از توزیع تصادفی
- Randomization tends to produce study groups comparable with respect to **known and unknown** risk factors
• تصادفی سازی گروه ها را از نظر همه مشخصات شناخته شده و ناشناخته مشابه می کند

Pseudorandomization

Quasirandomization

- Assignment according to the **order of enrollment**
- Assignment according to **patient's initial**
- Assignment according to **patient's birthday**
- Assignment according to the **dates of enrollment**

Criteria for randomization

- Unpredictability

- غیر قابل پیش بینی بودن

- Balance

- تعادل

- Simplicity

- سادگی

Complete randomization

(Simple randomization)

B	B	A	B	A	B	A	A	B	B
B	A	A	A	A	A	A	A	B	A
B	A	B	A	B	B	B	B	A	B
A	B	A	B	A	B	B	B	B	B
B	A	A	A	B	A	B	B	A	A
A	A	B	A	B	B	B	A	B	B
A	B	B	A	A	B	B	B	A	B
B	A	A	A	B	B	A	B	B	B
B	A	A	B	A	B	B	B	A	B
B	B	A	B	B	B	B	A	B	A

Blinding: Definition

- Any attempt to make the various participants in a study unaware of the assigned treatment, so that they should not be influenced by their knowledge or preconception in their report, assessment, recording, analysis and interpretation.

- تلاش هایی که برای بی خبر گذاشتن اجرا کنندگان و شرکت کنندگان در مطالعه از عضویت در گروه های مطالعه انجام می شود با این هدف که قابلیت مقایسه گروه های مطالعه انجام می شود



Clinical Trials of Today – Only One Standard

- Research must be **scientifically sound**, follow basic ethical principles of human research, and prove data are of high quality.

- هر پژوهشی باید هم از نظر علمی و هم از نظر اخلاقی استانداردها را رعایت کند

- یک مطالعه می تواند اخلاقی باشد اما از نظر علمی ضعیف باشد اما نمیتواند علمی باشد و استانداردهای اخلاقی را رعایت نکند

GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)

An international scientific and ethical standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses, and reporting of clinical trials on human subjects that provides assurance that

- the data and reported results are credible and accurate,
- the rights, integrity, and confidentiality of trial subjects are protected.

[Contact](#) [Log In](#)[About ICH](#)[Work Products](#)[Meetings](#)[Training](#)[Newsroom](#)[Search Our Site](#)

Efficacy Guidelines

[/ ICH Guidelines](#) / [Work Products](#) / [Home](#)

The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/ pharmacogenomics techniques to produce better targeted medicines.

[Zip file with all Efficacy Guidelines in Word format](#)

E1 Clinical Safety for Drugs used in Long-Term Treatment



E2A - E2F Pharmacovigilance



E3 Clinical Study Reports



E4 Dose-Response Studies



E5 Ethnic Factors



E6 Good Clinical Practice



E7 Clinical Trials in Geriatric Population



E8 General Considerations for Clinical Trials



[Contact](#) [Log In](#)

Q S E M

[About ICH](#)[Work Products](#)[Meetings](#)[Training](#)[Newsroom](#)[Search Our Site](#)

Efficacy Guidelines

[/ ICH Guidelines](#) / [Work Products](#) / [Home](#)

The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/ pharmacogenomics techniques to produce better targeted medicines.

[Zip file with all Efficacy Guidelines in Word format](#)

[E1 Clinical Safety for Drugs used in Long-Term Treatment](#)[E2A - E2F Pharmacovigilance](#)[E3 Clinical Study Reports](#)[E4 Dose-Response Studies](#)[E5 Ethnic Factors](#)[E6 Good Clinical Practice](#)[E7 Clinical Trials in Geriatric Population](#)[E8 General Considerations for Clinical Trials](#)

GCP compliance

- Compliance with GCP provides public assurance that the rights , safety and wellbeing of trial subjects are protected and that clinical-trial data are **credible**

Protection of Trial Subjects

- Scientifically Sound information
- Present in a clear and detailed protocol
- Conduct in compliance with IEC/IRB approval protocol

اصول اخلاق در مطالعات زیست-پزشکی

The four fundamental principles of ethics
which are :

- **non-maleficence,**
- **beneficence,**
- **autonomy,**
- **justice.**

عدم اضرار

سود رسانی

احترام به استقلال فردی

عدالت

سود رسانی / عدم اضرار

- دو قاعده مهم
 - اجتناب از صدمه رساندن
 - ارزیابی و توازن سود و ضرر

Research should be based on a thorough knowledge of the scientific background (Article 11), a careful assessment of risks and benefits (Articles 16, 17), have a reasonable likelihood of benefit to the population studied (Article 19).

Exploitation of poor populations as a means to an end, by research from which they would not benefit, was unacceptable.

عدالت در توزیع عوارض و سودمندی حاصل از پژوهش
حفاظت از حقوق افراد آسیب پذیر

پژوهشهای پزشکی تنها زمانی قابل توجیه‌اند که جامعه‌ای که افراد تحت مطالعه به آن تعلق دارند
بتوانند از نتایج پژوهش سود ببرند.

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

- توجیه مطالعه و اهداف مطالعه
- تصادفی سازی
- انتخاب جمعیت هدف
- نوع داروی کنترل
- فرم رضایت آگاهانه
- اعلام تعارض منافع
- تاییدیه اخلاق
- ثبت پروتکل مطالعه
- پرداخت به شرکت کنندگان
- مشارکت جامعه
- آسیب های ناشی از شرکت در مطالعه
- دسترسی پس از مطالعه
- گزارش عوارض ناخواسته

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

- توجیه مطالعه و اهداف مطالعه
- تصادفی سازی
- انتخاب جمعیت هدف
- نوع داروی کنترل
- فرم رضایت آگاهانه
- اعلام تعارض منافع
- تاییدیه اخلاق
- ثبت پروتکل مطالعه
- پرداخت به شرکت کنندگان
- مشارکت جامعه
- آسیب های ناشی از شرکت در مطالعه
- دسترسی پس از مطالعه
- گزارش عوارض ناخواسته

Clinical equipoise

The assumption that there is not one 'better' intervention present (for either the control or experimental group) during the design of a randomized controlled trial (RCT). A true state of equipoise exists when one has no good basis for a choice between two or more care options.

Clinical equipoise

- Why is the development of this therapy needed?
- What is the unmet need?
- Is the question defined by the Objectives (and hypotheses) relevant and useful?
- Does it contribute to the development program or add to medical knowledge?
- Explain the justification for this particular study.

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

- توجیه مطالعه و اهداف مطالعه
- تاییدیه اخلاق
- تصادفی سازی
- انتخاب جمعیت هدف
- نوع داروی کنترل
- مشارکت جامعه
- فرم رضایت آگاهانه
- اعلام تعارض منافع
- آسیب های ناشی از شرکت در مطالعه
- دسترسی پس از مطالعه
- گزارش عوارض ناخواسته

Intervention: potential benefits and harms

- Every protocol should provide **sufficient information** to allow assessment of whether there is a **reasonable balance of benefit and risk**.
- CIOMS 2002 indicates that interventions that may provide benefit should **be at least as advantageous as available alternatives**. If there is no direct benefit to the individual, the **risks must be reasonable** and should be balanced by the **benefit to society** and the **knowledge** to be gained.
- Randomization is justified when **one has no good basis for a choice**

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

- توجیه مطالعه و اهداف مطالعه
- تصادفی سازی
- انتخاب جمعیت هدف
- نوع داروی کنترل
- فرم رضایت آگاهانه
- اعلام تعارض منافع
- تاییدیه اخلاق
- ثبت پروتکل مطالعه
- پرداخت به شرکت کنندگان
- مشارکت جامعه
- آسیب های ناشی از شرکت در مطالعه
- دسترسی پس از مطالعه
- گزارش عوارض ناخواسته

Choice of Subject Population

The specific choice of subject group may require no explanation beyond the **scientific rationale** to indicate why it is ethically acceptable to include the proposed subjects.

The inclusion of **vulnerable** populations (who may either be at greater risk or may lack autonomy), and other populations who present special **challenges** need explanation in the ethical section.

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

- توجیه مطالعه و اهداف مطالعه
- تاییدیه اخلاق
- درمانهایی که در این کار آزمایی وجود دارد و فرایند
- ثبت پروتکل مطالعه
- تصادفی سازی
- انتخاب جمعیت هدف
- نوع داروی کنترل
- فرم رضایت آگاهانه
- اعلام تعارض منافع
- دسترسی پس از مطالعه
- آسیب های ناشی از شرکت در مطالعه
- گزارش عوارض ناخواسته
- مشارکت جامعه
- پرداخت به شرکت کنندگان

Choice of Control and Standard of Care

- Active comparator,
- placebo--alone,
- Standard of care.

مواردیکه استفاده از دارونما مجاز می باشد

- درمان استاندارد وجود ندارد
- شواهدی از اثربخشی بیشتر درمان رایج نسبت به دارونما وجود نداشته باشد
- عدم وجود درمان استاندارد بخاطر محدودیتهای هزینه یا عدم تأمین پایدار آن در دسترس نباشد.
- بیماران مورد مطالعه نسبت به درمان استاندارد مقاوم باشند
- بررسی تأثیر توأم یک درمان به همراه درمان استاندارد باشد و کلیه افراد مورد مطالعه، درمان استاندارد را دریافت نمایند
- وقتی که بیماران درمان استاندارد را تحمل نمی نمایند
- زمانی که یک روش پیش گیری، تشخیص، یا درمان برای یک ناخوشی خفیف مورد بررسی قرار می گیرد و بیمارانی که دارونما دریافت می کنند تحت خطر اضافی شدید یا غیرقابل برگشتی قرار نمی گیرند

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

- توجیه مطالعه و اهداف مطالعه
- تاییدیه اخلاق
- تصادفی سازی
- انتخاب جمعیت هدف
- نوع داروی کنترل
- فرم رضایت آگاهانه
- اعلام تعارض منافع
- ثبت پروتکل مطالعه
- پرداخت به شرکت کنندگان
- مشارکت جامعه
- آسیب های ناشی از شرکت در مطالعه
- دسترسی پس از مطالعه
- گزارش عوارض ناخواسته

Informed consent form(ICF)

فرم رضایت آگاهانه

کسب رضایت آگاهانه یک فرایند گفتگو بین محقق و شرکت کننده در مطالعه است که در فرم رضایت آگاهانه مستند می شود. این مستند یکی از مهمترین مستندات آغاز مطالعه کارآزمایی بالینی است که باید وجود، محتوا و استفاده از آن باید مورد تایید کمیته اخلاق ذی ربط قرار بگیرد.

اجزاء بر گہ اطلاعات

1. این یک مطالعه تحقیقاتی است.
2. اهداف مورد نظر تحقیق ذکر شده باشد.
3. درمانهایی که در این کار آزمایی وجود دارد و اینکه افراد به طور تصادفی به هر یک از گروههای درمانی ممکن است وارد میشوند.
4. روشهای پیگیری شامل روشهای تهاجمی و غیرتهاجمی
5. تشریح فطرات قابل پیش بینی مطالعه برای شرکت کنندگان
6. فواید احتمالی مطالعه برای شرکت کنندگان. اگر مطالعه فایده مستقیمی برای شرکت کنندگان ندارد، باید از این موضوع آگاه گردند.
7. سایر درمانهای موجود و فواید و فطرات هر یک از آنها.

اجزاء برگہ اطلاعات

8. غرامت و درمان صدماتی که در جریان مطالعه به فرد وارد میشود.
9. بازپرداخت مخارجی که شرکت کننده برای شرکت در مطالعه از جیب خود می پردازد.
10. در صورتیکه وجهی در قبال شرکت وی در مطالعه پرداخت میشود میزان و نحوه آن ذکر شود.
11. شرکت در مطالعه داوطلبانه است و میتوانند از شرکت امتناع ورزد و یا هر زمان مایل بود از مطالعه خارج شود بدون آنکه مشمول پرداخت جریمه گردد و یا از خدمات درمانی محروم شود.
12. نگهداری محرمانه اطلاعات فرد شرکت کننده و اینکه در انتشار نتایج هویت افراد شرکت کننده محرمانه خواهد ماند.

اجزاء بر گہ اطلاعات

13. فرد شرکت کننده در طول مطالعه از اطلاعاتی که ممکن است بر تصمیم وی در مشارکت در مطالعه تاثیر بگذارد مطلع خواهند شد.
14. فرد یا افرادی که شرکت کننده برای دانستن حقوق خود، کسب اطلاعات بیشتر و یا در موقع صدمه از مطالعه میتواند با وی تماس بگیرد.
15. دلایل یا شرایطی که تحت آن همکاری شرکت کنندگان در مطالعه باید قطع شود.
16. طول تخمینی دوره همکاری شرکت کننده در مطالعه.
17. تعارض منافع احتمالی پژوهشگران
18. حق دسترسی کمیته اخلاق به اطلاعات مربوط به بیماران با رعایت رازداری

ASSENT

- Assent" is a term used to express willingness to participate in research by persons who are by definition **too young** to give informed consent but who are **old enough** to understand the proposed research in general, its expected risks and possible benefits, and the activities expected of them as subjects.
- Assent by itself is **not sufficient**, however.

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

- توجیه مطالعه و اهداف مطالعه
- تاییدیه اخلاق
- تصادفی سازی
- انتخاب جمعیت هدف
- نوع داروی کنترل
- فرم رضایت آگاهانه
- اعلام تعارض منافع
- ثبت پروتکل مطالعه
- پرداخت به شرکت کنندگان
- مشارکت جامعه
- آسیب های ناشی از شرکت در مطالعه
- دسترسی پس از مطالعه
- گزارش عوارض ناخواسته

تعارض منافع (CONFLICT OF INTEREST)

منافع شخصی چنان به وظایف مرفه ای مرتبط باشند که نگرانی از
تحت تاثیر قرار گرفتن وظایف مرفه ای وجود داشته باشد.

اثرات احتمالی تعارض منافع

- **تلاش برای وارد کردن بیشتر بیمار**

- فشار به بیمار برای ورود به مطالعه
- فشار به بیمار برای عدم خروج از مطالعه
- ورود بیماران بدون رعایت معیارهای ورود و خروج

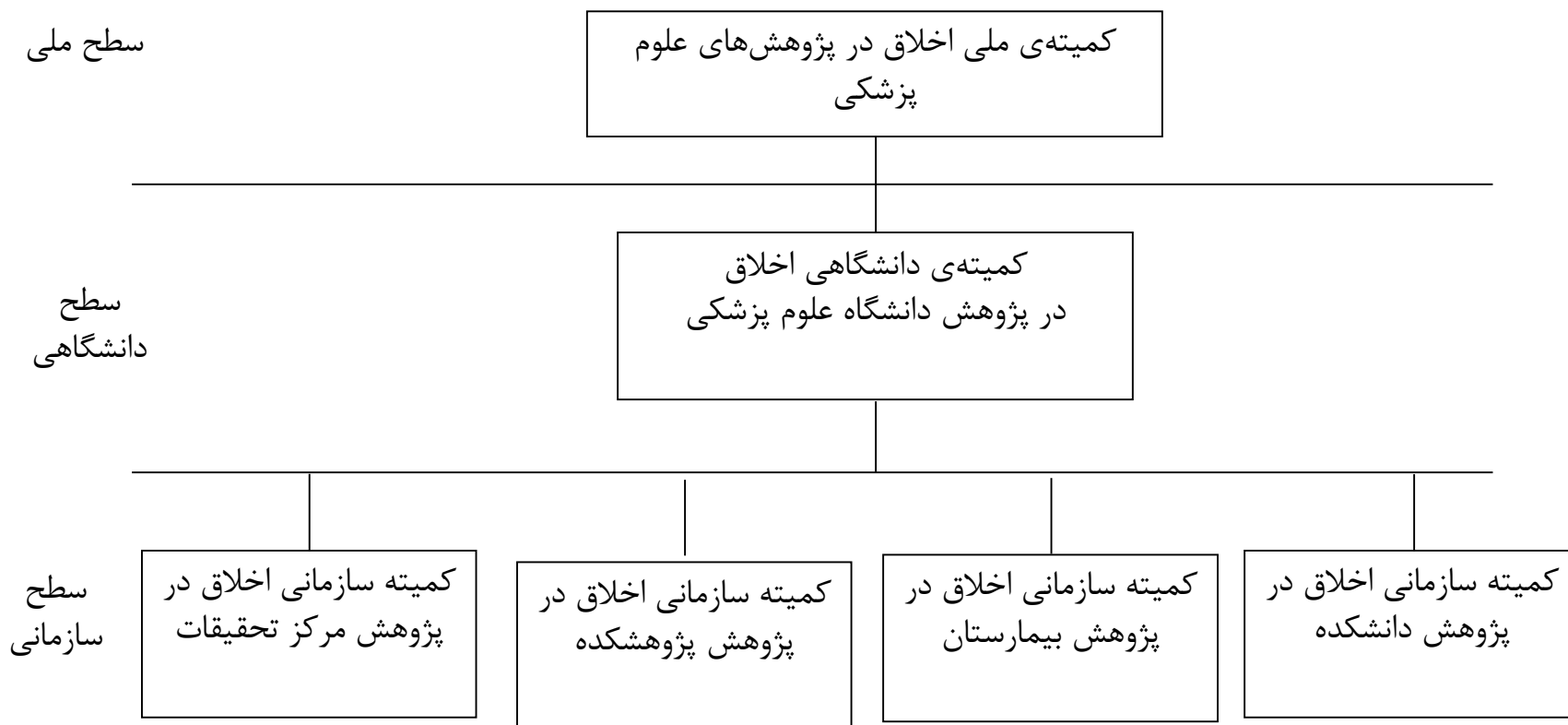
- **سوگرایی به سمت نتایج مثبت**

- تورش در سنجش پیامدها
- مخفی کاری در موارد عدم رعایت پروتکل مطالعه
- دستکاری داده ها
- عدم انتشار نتایج منفی

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

- توجیه مطالعه و اهداف مطالعه
- درمانهایی که در این کار آزمایی وجود دارد و فرایند
- تاییدیه اخلاق
- تثبیت پروتکل مطالعه
- تصادفی سازی
- پرداخت به شرکت کنندگان
- انتخاب جمعیت هدف
- مشارکت جامعه
- نوع داروی کنترل
- آسیب های ناشی از شرکت در مطالعه
- فرم رضایت آگاهانه
- دسترسی پس از مطالعه
- اعلام تعارض منافع
- گزارش عوارض ناخواسته

سطوح کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی در ایران



اختیارات کمیته های اخلاق در شروع پژوهش

- پژوهشی را تصویب، رد یا متوقف کند.
- درخواست اصلاحاتی را در پروتکل پژوهش بدهد.
- پژوهشگر را موظف به دادن مواردی از اطلاعات به شرکت کنندگان نماید که برای رعایت حقوق یا رفاه شرکت کنندگان ضروری می داند.
- کتبی بودن رضایت آگاهانه را از پژوهشگر بخواهد و یا با حذف مکتوب نمودن آن موافقت کند.

کمیته ملی اخلاق کمیته‌های اخلاق تابعه آیین نامه‌ها تخلفات پژوهشی حیوانات آزمایشگاهی منابع/پیوندها ورود به سامانه

کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی

جستجوی مصوبه



مجوز ارسال نمونه

تمامی درخواست‌های ارسال نمونه
به خارج از کشور توسط کمیته ملی



اعتراض به رد طرح پژوهشی

چنانچه طرح/پایان‌نامه شما در



بررسی طرح پژوهشی

هر طرح پژوهشی و پایان‌نامه باید
مصوبه اخلاق در پژوهش داشته



تاسیس کمیته اخلاق

چنانچه دانشگاه/دانشکده/موسسه
شما هنوز کمیته اخلاق در پژوهش

کمیته ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی

کمیته ملی اخلاق کمیته های اخلاق تابعه آیین نامه ها تخلفات پژوهشی حیوانات آزمایشگاهی منابع / پیوندها ورود به سامانه

جستجوی مصوبه

دستورالعمل تشکیل کمیته های اخلاق در پژوهش

بخشنامه ها

راهنمای اخلاقی عمومی و اختصاصی

سایر راهنماها و دستورالعمل های کشوری

فرم ها

امکانات / Options

About Us

درباره ما

FAQ

سوالات متداول

Print this Page

چاپ این صفحه

راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی دارای آزمودنی انسانی (کدهای ۳۱ گانه)

راهنمای اخلاقی کارآزمایی های بالینی

راهنمای اخلاقی پژوهش بر گامت و رویان

راهنمای اخلاقی پژوهش های ژنتیک پزشکی

راهنمای اخلاقی پژوهش با سلول های بنیادی

راهنمای اخلاقی پژوهش بر روی عضو و بافت انسانی

راهنمای اخلاقی پژوهش بر گروه های آسیب پذیر

راهنمای اخلاقی پژوهش بر حیوانات آزمایشگاهی

راهنمای اختصاصی پژوهش های علوم پزشکی مرتبط با HIV/AIDS

راهنمای کشوری اخلاق در انتشار آثار پژوهشی

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

- توجیه مطالعه و اهداف مطالعه
- تصادفی سازی
- انتخاب جمعیت هدف
- نوع داروی کنترل
- فرم رضایت آگاهانه
- اعلام تعارض منافع
- تاییدیه اخلاق
- ثبت پروتکل مطالعه
- پرداخت به شرکت کنندگان
- مشارکت جامعه
- آسیب های ناشی از شرکت در مطالعه
- دسترسی پس از مطالعه
- گزارش عوارض ناخواسته

clinical trials registry

ثبت مطالعه کار آزمایی بالینی

- A clinical trials registry is an official platform and catalog for registering a clinical trial.
- The goal of a clinical trials registry is to provide increased **transparency** and access to clinical trials, made available to the public. Clinical trials registries are often searchable (for example, trials can be searchable by disease/ indication, drug, location, etc.

clinical trials registry

ثبت مطالعه کارآزمایی بالینی

File Edit View History Bookmarks Tools Help

clinical trial registration - ... Clinical trials registry - Wiki... IRCT

fa.irct.ir

Search

☆

⬇

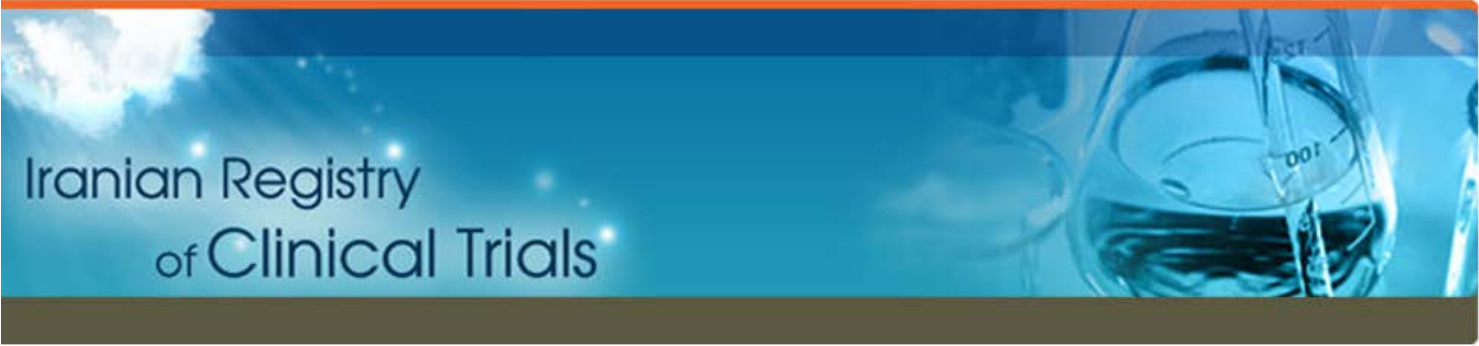
🏠

📶

☰

خانه جستجوی کارآزمایی‌ها راهنما ورود ثبت نام

IRCT مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران - نسخه آزمایشی



Iranian Registry of Clinical Trials

» English

خانه

جستجوی کارآزمایی‌ها

مثال: "سکته قلبی" AND "تهران"

جستجو

جستجوی پیشرفته

راهنمای جستجو

- چگونه جستجو کنیم
- چگونه خروجی جستجو را پالایش کنیم
- چگونه نتایج را به همراه بیریم

18200 کارآزمایی ثبت شده

به مرکز بین المللی ثبت کارآزمایی های بالینی ایران، عضو مراکز بین المللی مورد تایید سازمان بهداشت جهانی خوش آمدید. این مرکز با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی راه اندازی شده و در حال حاضر میزبانی آن را دانشگاه علوم پزشکی ایران بر عهده دارد. این مرکز مورد تایید سازمان بهداشت جهانی است.

ادامه »

دوره های آموزشی

ادامه »

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

- توجیه مطالعه و اهداف مطالعه
- تصادفی سازی
- انتخاب جمعیت هدف
- نوع داروی کنترل
- فرم رضایت آگاهانه
- اعلام تعارض منافع
- تاییدیه اخلاق
- ثبت پروتکل مطالعه
- پرداخت به شرکت کنندگان
- مشارکت جامعه
- آسیب های ناشی از شرکت در مطالعه
- دسترسی پس از مطالعه
- گزارش عوارض ناخواسته

Payment for Participation

- Costs including lost income should not be a **barrier** to inclusion in studies
- Undue inducement

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

- توجیه مطالعه و اهداف مطالعه
- تصادفی سازی
- انتخاب جمعیت هدف
- نوع داروی کنترل
- فرم رضایت آگاهانه
- اعلام تعارض منافع
- تاییدیه اخلاق
- ثبت پروتکل مطالعه
- پرداخت به شرکت کنندگان
- مشارکت جامعه
- آسیب های ناشی از شرکت در مطالعه
- دسترسی پس از مطالعه
- گزارش عوارض ناخواسته

Community Engagement

- Whether the proposed research is acceptable and **responsive** to the community's local health problems
- Communities are not necessarily vulnerable groups, but represent a population that has “interests that are entitled to **respect and protection**,”

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

- توجیه مطالعه و اهداف مطالعه

- تصادفی سازی

- انتخاب جمعیت هدف

- نوع داروی کنترل

- فرم رضایت آگاهانه

- اعلام تعارض منافع

- تاییدیه اخلاق

- ثبت پروتکل مطالعه

- پرداخت به شرکت کنندگان

- مشارکت جامعه

- جبران آسیب های ناشی از شرکت در مطالعه

- دسترسی پس از مطالعه

- گزارش عوارض ناخواسته

Study Related Injury

- Plan for care of subjects
- Plan for study related injury compensation

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

- توجیه مطالعه و اهداف مطالعه
- تاییدیه اخلاق
- درمانهایی که در این کار آزمایی وجود دارد و فرایند
- ثبت پروتکل مطالعه
- تصادفی سازی
- انتخاب جمعیت هدف
- نوع داروی کنترل
- فرم رضایت آگاهانه
- اعلام تعارض منافع
- جبران آسیب های ناشی از شرکت در مطالعه
- دسترسی پس از مطالعه
- گزارش عوارض ناخواسته

Post Trial Access

- Medical benefits provided after the study has ended
- Though not an obligation, previous guidance has deemed post trial access “morally praiseworthy”.

موارد مهم اخلاقی در اجرای کار آزمایی بالینی

- توجیه مطالعه و اهداف مطالعه
- تاییدیه اخلاق
- درمانهایی که در این کار آزمایی وجود دارد و فرایند
- ثبت پروتکل مطالعه
- تصادفی سازی
- انتخاب جمعیت هدف
- نوع داروی کنترل
- فرم رضایت آگاهانه
- اعلام تعارض منافع
- جبران آسیب های ناشی از شرکت در مطالعه
- دسترسی پس از مطالعه
- گزارش عوارض ناخواسته

Safety Reporting Procedures

گزارش عوارض ناخواسته در حین مطالعه

Definitions

- Adverse event
- Adverse reaction
- Suspected adverse reaction

Definitions

- **Serious adverse event:**
 - Any adverse event resulting in :
 - Death
 - A life-threatening adverse event
 - Inpatient hospitalization, or prolonged of existing hospitalization
 - A persistent or significant incapacity to conduct normal life functions
 - A congenital anomaly/birth defect
 - An important medical events, when they may jeopardize the patient or subject and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed in this definition.

Safety monitoring :

- SUSAR
 - Reporting of suspected unexpected serious adverse reactions ('SUSARs') to the national competent authority and the Ethics Committee



OPEN ACCESS

PAPER

Incorporating ethical principles into clinical research protocols: a tool for protocol writers and ethics committees

Rebecca H Li,¹ Mary C Wacholtz,² Mark Barnes,^{1,3} Liam Boggs,⁴ Susan Callery-D'Amico,⁵ Amy Davis,⁶ Alla Digilova,¹⁰ David Forster,⁷ Kate Heffernan,⁸ Maeve Luthin,⁸ Holly Fernandez Lynch,⁹ Lindsay McNair,⁶ Jennifer E Miller,¹¹ Jacquelyn Murphy,¹² Luann Van Campen,¹³ Mark Wilenzick,¹⁴ Delia Wolf,¹⁵ Cris Woolston,¹⁶ Carmen Aldinger,¹ Barbara E Bierer¹⁷

ABSTRACT

A novel Protocol Ethics Tool Kit ('Ethics Tool Kit') has been developed by a multi-stakeholder group of the Multi-Regional Clinical Trials Center of Brigham and Women's Hospital and Harvard. The purpose of the Ethics Tool Kit is to facilitate effective recognition, consideration and deliberation of critical ethical issues in clinical trial protocols. The Ethics Tool Kit may be used by investigators and sponsors to develop a dedicated Ethics Section within a protocol to improve the consistency and transparency between clinical trial

ethics committees (RECs), depending on the region) must identify the ethical issues implicit in the clinical trial protocol, infer how protocol writers addressed concerns and may assume—without seeing evidence to the contrary—that ethical issues were not considered and appropriately managed. The lack of explicit description of, approach to and mitigation of ethical issues in a clinical trial protocol can result in time-consuming delay, as ethics committees pose questions that the writers must then answer in a later resubmission.

► Additional material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/medethics-2014-102540>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Rebecca Li, Multi-Regional Clinical Trials Center of Brigham and Women's Hospital and Harvard, 14 Story

- <https://jme.bmj.com/content/42/4/229>

- Addressing Relevant Question
- Choice of Control and Standard of Care
- Choice of Study Design
- Choice of Subject Population
- Potential Benefits and Harms
- Informed Consent
- Community Engagement
- Return of Research Results and Incidental Findings
- Post-Trial Access
- Payment for Participation
- Study Related injury.

Essential Element	Explanations	Points to Consider
Essential Element 1- Addressing Relevant Question	An ethical research study must have (a) scientific integrity, (b) social value, and (c) contribute to medical knowledge. Thus, the research study must address a relevant question. Although related elements may already be discussed in appropriate detail in designated sections elsewhere in the protocol, it is useful to introduce an ethical discussion with a summary of the value of the study. The ethical discussion can highlight that the hypotheses being tested address questions of value or unmet medical needs. This is foundational to the argument that the study is ethical.[1, 5]	<ul style="list-style-type: none"> • Why is development of the therapy needed? Is the question relevant and useful? • Does it contribute to development program or add to medical knowledge? • What justifies this specific study?
Essential Element 2- Choice of Control and Standard of Care	The choice of the control arm affects multiple aspects of the trial, including its ethical acceptability. Three categories should be evaluated: active comparator, placebo-alone, and placebo-in-combination (e.g., in combination with background standard of care or with an active comparator). In addition, all arms of a study will be judged against the standard of care that subjects would or could receive if not enrolled in the research. Active control trials may pose less risk of harm than placebo-controlled trials because all participants have the potential to benefit from the study. Ethical concerns might include biased comparisons, increased overall participant exposure to risk, threats	<ul style="list-style-type: none"> • Is the active control an established effective intervention? • Are there scientifically sound methodological reasons to use placebo? • Does the care provided in the study conform to the local standard of care? Global standard of care?

Table of Contents

	Preamble	1
1.	Addressing Relevant Question	<u>Introduction</u> 5 <u>Points to Consider</u> 6 <u>Examples</u> 65 <u>References</u> 66
2.	Choice of Control and Standard of Care	<u>Introduction</u> 8 <u>Points to Consider</u> 9 <u>Examples</u> 68 <u>Details Regarding the Points to Consider</u> 70 <u>References</u> 74
3.	Choice of Study Design	<u>Introduction</u> 18 <u>Points to Consider</u> 18 <u>Examples</u> 76 <u>References</u> 80
4.	Choice of Subject Population	<u>Introduction</u> 20 <u>Points to Consider</u> 20 <u>Examples</u> 81 <u>References</u> 85
5.	Potential Benefits and Harms	<u>Introduction</u> 31 <u>Points to Consider</u> 31

content/uploads/2015/11/2014-11-14_toolkit_essentialelementsofethics_108_pg.pdf

پایش مداوم

- تواتر انجام پایش مداوم و سطح آن بسته به نوع مطالعه و میزان خطری که متوجه بیمار یا آزمودنی است تعیین خواهد شد.
- بطور کلی تمام کارآزماییهای بالینی نیاز به پایش مداوم دارند.
- فاصله زمانی پایش نباید بیشتر از یکسال باشد.
- پژوهشگر موظف به ارائه گزارش دوره ای به کمیته اخلاق است.

مواردی که مجری موظف به اظهار به کمیته اخلاق است

- بروز هر گونه عوارض جانبی جدی SAE
- هر اتفاقی که نمونه ها را در معرض خطر قرار می دهد یا بطور جدی ادامه اجرا را مختل کرده است
- هر اطلاعاتی که تاثیر نامطلوب بر ایمنی شرکت کنندگان یا اجرای مطالعه داشته باشد.
- هر گونه تغییر در پروتکل اجرای طرح پس از تصویب
- توقف پیش از موعد مطالعه

اختیارات کمیته های اخلاق در اجرای پژوهش

- کمیته میتواند در طول اجرای مطالعه بر اساس گزارشات:

—

وظیفه پژوهشگران یا سایر کارکنان خدمات سلامت

- هر یک از اعضای کمیته‌ی اخلاق ، آزمودنی، پژوهشگران یا کارکنان خدمات سلامت باید در صورت آگاهی از هرگونه نقص یا اشکال احتمالی در پژوهش‌های مرتبط با سلامت یا مؤثر بر آن یا پژوهش‌های واجد آزمودنی انسانی، آن را به رئیس کمیته‌ی اخلاقی تصویب‌کننده گزارش نماید.

با تشکر