

إرشادات لتجارب سريرية عشوائية جيدة

المحتويات

1	
2	
3	2..... المقدمة
4	4..... مبادئ التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة
5	4..... 1. التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة مصممة لإنتاج إجابات سليمة علمياً على الأسئلة ذات الصلة
6	4..... مجموعة الأشخاص المناسبة للمشاركة في التجربة
7	4..... النتائج ذات الصلة
8	4..... تخصيص قوي للتدخل
9	5..... جمع البيانات بشكل متناسب وفعال ويمكن الاعتماد عليه
10	5..... الحجم الكافي للتجربة السريرية العشوائية المنضبطة
11	5..... الالتزام بالتدخل المخصص للتجربة
12	5..... تعمية وإخفاء التدخل المخصص للتجربة
13	6..... اكتمال المتابعة
14	6..... التحقق من النتائج ذات الصلة
15	6..... التحليل الإحصائي ورفع التقارير
16	7..... مراقبة البيانات بشأن السلامة والفعالية
17	7..... 2. التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة تحترم حقوق ورفاه المشاركين
18	7..... العمل في شراكة مع الأشخاص والمجتمعات
19	8..... 3. التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة تكون تعاونية وتتميز بالشفافية
20	8..... التعاون فيما بين المنظمات
21	8..... الشفافية والثقة
22	9..... 4. التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة مصممة لتكون مجدية لسياقها
23	9..... الموقع والسياق
24	9..... استخدام الموارد الموجودة
25	9..... 5. التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة تدير الجودة بفعالية وكفاءة
26	9..... التخطيط للنجاح والتركيز على المشكلات الهامة
27	10..... المراقبة العقلانية
28	10..... 6. التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة لديها حوكمة ملائمة للتجربة
29	10..... 7. التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة تستخدم نهجاً متناسباً مع السلامة السريرية
30	11..... تقييم إشارات السلامة الواردة من التجربة السريرية العشوائية المنضبطة
31	12..... تقييم إشارات السلامة الخارجية المحتملة والاستجابة لها
32	12..... نقل معلومات السلامة الجديدة
33	
34	

المقدمة

35

36 تلعب التجارب السريرية العشوائية المنضبطة (RCT) دورًا محوريًا في إيجاد الأدلة اللازمة للاسترشاد بها في تطوير وتنفيذ التدخلات
37 الصحية.

38 وعلى الرغم من ذلك، غالبًا ما تُنقذ الأدلة المفيدة من التجارب السريرية العشوائية المنضبطة. وقد يكون ذلك لأن التجارب السريرية العشوائية
39 المنضبطة لم تتم قط، أو لأن تلك التي تم القيام بها فشلت في إيجاد إجابات قوية علميًا وذات صلة سريريًا، أو لأن النتائج لم تُنشر أبدًا. وقد
40 يؤدي ذلك إلى الفشل في تحديد التدخلات الفعالة واستخدامها أو الاستمرار في استخدام تدخلات غير فعالة أو خطيرة. وهذه المشكلات تهدر
41 الموارد، وتسبب ضررًا أو معاناة لا داعي لها، وتقلل الثقة في أولئك الذين يقومون بتطوير تدخلات الرعاية الصحية أو استخدامها. يجب جعل
42 عملية إجراء التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة أكثر سهولة لتوجيه الرعاية المستقبلية.

43 توجد مجموعة من الإرشادات للتجارب السريرية، ولكنها لا توفر إلى حد كبير إرشادات بشأن المبادئ الأساسية الضرورية للتجارب السريرية
44 العشوائية المنضبطة لتحقيق نتائج موثوقة بأمان وأخلاقية، بغض النظر عن السياق. وتركز العديد من الإرشادات تركيزًا محدودًا على التجارب
45 السريرية (بما في ذلك الدراسات غير العشوائية) التي تهدف إلى إيجاد بيانات لتقديمها للهيئات التنظيمية لدعم الحصول على رخصة دواء
46 جديد. وتوجد حاجة، لم تُلبَّ بعد، إلى إرشادات لتعزيز المنافع الفريدة للتجارب السريرية العشوائية المنضبطة في جميع السياقات، والتي تركز
47 على مواطن القوة الفريدة للاختيار العشوائي.

48 ولقد تم تأسيس تعاونية التجارب السريرية الجيدة (GCTC) من أجل تطوير وتشجيع تبني إرشادات جديدة لمعالجة هذه القضية. ولقد جمعت
49 تعاونية التجارب السريرية الجيدة طائفة واسعة من الأفراد والمنظمات ممن لهم اهتمام بالتجارب السريرية العشوائية المنضبطة ولديهم دور
50 يقومون به في تصميمها وتقديمها وتحليلها وتسجيلها، وفي تنفيذ النتائج. ويشمل ذلك أولئك الذين يمولون التجارب السريرية العشوائية
51 المنضبطة أو ينظمونها أو يصممونها أو يقدمونها أو يكونون مسؤولون عنها، وأولئك الذين يقدمون أعمال ضمان الجودة أو التدقيق أو التفتيش،
52 والمنظمات البحثية، وعلماء الأخلاقيات، والأطباء السريريين، والمشاركين، والمدافعين عن الصحة. وتشمل أولئك الذين ينتمون إلى مجموعة
53 واسعة متنوعة من القطاعات (الصناعة، والأوساط الأكاديمية، والحكومة، والمنظمات الخيرية، والمنظمات غير الحكومية، والمشاركين،
54 والمجموعات العامة) والأماكن (بما في ذلك البلدان الأعلى والأدنى دخلًا في مختلف أنحاء العالم).

55 ولقد تم تطوير هذه الإرشادات الجديدة لتكون على النحو التالي:

- 56 • **مستندة إلى المبادئ العلمية والأخلاقية الرئيسية** وتركز على القضايا المهمة ماديًا لرفاهة المشاركين في التجارب وموثوقية نتائج
57 التجربة السريرية العشوائية المنضبطة؛
- 58 • **واضحة وموجزة ومتسقة ومتناسبة مع السياق** والموقع الذي تجري فيه التجارب السريرية العشوائية المنضبطة، مع الاعتراف
59 بوجود مخاطر مرتبطة بكل من الممارسة السريرية المعتادة والافتقار إلى الأدلة الموثوقة بشأن تأثيرات التدخل؛
- 60 • **تتطلع إلى المستقبل، وتعزز الابتكار في التدخلات الصحية وأساليب التجارب**، بما في ذلك الاستخدام المناسب لبيانات الرعاية
61 الصحية الروتينية، والطرق التكنولوجية، والتصاميم؛ و
- 62 • **مرنة، وقابلة للتطبيق على نطاق واسع، وقابلة للاستخدام ودائمة** فيما بين مجالات الأمراض، وأنواع التدخل، ومراحل التطوير،
63 والتصاميم التجارب، والمناطق الجغرافية، والوقت.

64 والهدف من هذه الإرشادات هو ترسيخ المبادئ الرئيسية للتجارب السريرية العشوائية المنضبطة: ما الذي يجعل التجربة السريرية العشوائية
65 المنضبطة جيدة في تصميمها وتحليلها، فضلًا عن القيمة الأخلاقية والاجتماعية؛ و **لماذا** تكون كذلك. تهدف هذه الإرشادات إلى تمكين
66 المشاركين في التجربة السريرية العشوائية المنضبطة من العمل لأنفسهم على **كيفية** تصميم وتنفيذ تجربتهم السريرية العشوائية المنضبطة في
67 موقعهم الخاص.

68 تُركز الإرشادات على **التجارب العشوائية المنضبطة**. ومعظم تدخلات الرعاية الصحية لها تأثيرات صغيرة أو معتدلة على الصحة والمرض.
69 ومع ذلك، وحتى التحسينات المعتدلة في الصحة قد تكون هامة لمن يستفيدون منها، بشرط ألا تقابلها إلى حد كبير آثار ضارة. يقتضي إثبات ما
70 إذا كان للتدخل في مجال الرعاية الصحية أي تأثير متواضع أن تكون **أي تحيزات معتدلة** أو **أخطاء عشوائية متصلة** في تصميم الدراسة
71 صغيرة فيما يتعلق بتأثير العلاج المتوقع. وهذا يتطلب الجمع بين:

- 72 • **التقسيم العشوائي من دون معرفة مسبقة بتخصيص التدخل**: لضمان تجنب **التحيزات المعتدلة** عن طريق التأكد من أن المجموعات
73 التي يتم مقارنتها متشابهة قدر الإمكان بكل الطرق فيما عدا التدخلات التي يتم مقارنتها. وعلى هذا، فإن أي اختلافات في النتائج
74 الصحية بين المجموعات سوف ترجع إما إلى تأثير التدخل محل الدراسة أو إلى الصدفة؛ و
- 75 • **حجم العينة الكافي**: لضمان تجنب **الأخطاء العشوائية المعتدلة** (أي الصدفة)؛
- 76 • **التقييم غير المتحيز للنتائج**: أي عدم التأثر بمعرفة بتخصيص التدخل؛ و

- 77 • تحليلات نية العلاج: مقارنة النتائج وفقاً للتدخل في الجانب الذي خصص له المشاركون، ودون التركيز على المجموعات الفرعية
78 المستمدة من البيانات.
- 79 والغرض من هذه الإرشادات هو دعم جميع الأفراد والمنظمات المشاركين في تخطيط وتنفيذ وتحليل ومراقبة وتفسير وتمويل جميع التجارب
80 التي يستخدم فيها التقسيم العشوائي لتقييم تأثيرات أي تدخل صحي لأي غرض في أي مكان. تشمل المسؤولية على سبيل المثال:
- 81 أي تصميم: بما في ذلك إجراء مقارنات بين تدخلين أو أكثر (قد يتمثل أحدهما في عدم تقديم أي تدخل فعال إضافي على أساس الممارسة
82 المعتادة)؛ سواء كانت معماة أو لا؛ وسواء كانت متوازية أو عنقودية أو متقاطعة أو غير ذلك من التصميم.
- 83 أي تدخل صحي: العلاجات الصيدلانية والبيولوجية؛ والأجهزة الطبية؛ والإجراءات الجراحية؛ واللقاحات؛ وتدابير التغذية؛ والتدخلات المعرفية
84 والسلوكية والنفسية؛ والنهج الرقمية ونهج الصحة العامة.
- 85 أي غرض: تهدف إلى دعم تحديد سلامة وفعالية التدخلات الجديدة والتدخلات الحالية؛ وتقديم التقارير للهيئات التنظيمية؛ وتقييم التكنولوجيا
86 الصحية؛ واستراتيجيات الصحة العامة.
- 87 أي موقع: تشمل أي سياق جغرافي أو اقتصادي أو مجتمعي؛ وأي سياق بما في ذلك التجارب السريرية العشوائية المنضبطة القائمة في
88 المستشفيات أو الرعاية الأولية أو المواقع المجتمعية؛ أو التي يتم تسليمها مباشرة للمشارك.
- 89 أي دور: يشمل الباحثين والأطباء السريريين؛ ومجموعات المرضى والعامة (بما في ذلك المشاركين في التجارب)؛ والهيئات التنظيمية
90 وغيرها من الهيئات الحكومية؛ ولجان الأخلاقيات ومجالس المراجعة المؤسسية؛ والممولين؛ ورعاة التجارب (الأكاديمية والصيدلانية)؛
91 وصناعة التدخل الصحي وأولئك الذين ينظمون أو يقدمون مهام التدقيق وضمان الجودة.
- 92 كيف تستخدم هذه الإرشادات
- 93 تقدم هذه الوثيقة المبادئ الأساسية للتجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة. ويجري وضع مسرد تكميلي لشرح المصطلحات الشائعة
94 الاستخدام في هذه الإرشادات. ويجري إعداد أمثلة توضيحية للمبادئ للتمكن من فهم أفضل لكيفية استخدام هذه الإرشادات في الممارسة
95 العملية.

مبادئ التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة

96

97 في هذه الإرشادات، ينبغي أن نعتبر أن "جيدة" تعني غنية بالمعلومات وأخلاقية وفعالة. وتحتوي المبادئ التالية، مجتمعة، على صفات تجربة
98 جيدة التخطيط وجيدة الإدارة وذات الصلة سريرياً. وسوف تختلف الأساليب والنهج اللازمة لتحقيق هذه الصفات اختلافات صغيرة أو كبيرة من
99 تجربة إلى أخرى، ولكن صلاحيتها عالمية.

1. التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة مصممة لإنتاج إجابات سليمة علمياً على الأسئلة ذات الصلة

100 ينبغي للتجارب السريرية العشوائية المنضبطة أن تساعد على حل أوجه عدم اليقين الهامة بشأن تأثيرات التدخلات الصحية. وتبعاً للسياق، قد
101 تكون النتائج مطلوبة لتحديد ما إذا كان يجب المضي قدماً في تطوير التدخل أو إجراء المزيد من التقييم له؛ أو تقديم معلومات مباشرة عن
102 التراخيص التنظيمية، والإرشادات السريرية، والسياسة الصحية أو أي منها. وفي كل حالة، يجب أن تكون أي أوجه عدم يقين تبقى في نهاية
103 التجربة السريرية العشوائية المنضبطة صغيرة بما يكفي لإتاحة اتخاذ قرارات ذات مغزى.

104 تشمل التجربة السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة السمات التالية:

مجموعة الأشخاص المناسبة للمشاركة في التجربة

107 الرسالة الرئيسية: يجب أن تكون معايير الأهلية مصممة وفقاً للسؤال الذي تطرحه التجربة السريرية العشوائية المنضبطة للإجابة عليه. ينبغي
108 أن تحدد معايير الإدماج مجموعة الأشخاص الذين يكون التدخل الذي يجري تقييمه ذا صلة بهم ولا ينبغي أن تكون تقييدية بلا داع. ينبغي أن
109 تركز معايير الاستبعاد على تحديد الأفراد الذين قد تضعهم المشاركة في خطر لا مبرر له مقارنة بأي فوائد محتملة (على سبيل المثال استناداً
110 إلى تاريخهم الطبي أو الأدوية المتزامنة) أو الذين تكون الفوائد محققة بالفعل بالنسبة لهم. لا بد من بذل الجهود لإشراك مجموعة واسعة
111 ومتنوعة من الأشخاص (على سبيل المثال، تنوع النوع والعمر والعرق والوضع الاقتصادي الاجتماعي المناسب)، ما لم يكن هناك مبرر طبي
112 أو علمي قوي للقيام بخلاف ذلك.

113 لماذا يُعد هذا أمراً هاماً: تزيد معايير الأهلية الشاملة من صلة النتائج وتسمح بتقييم ما إذا كان هناك دليل جيد على أن تأثيرات التدخل (المفيدة
114 أو الضارة) و/أو إمكانية قبوله أو تقديمه، تختلف في أي مجموعة فرعية معينة. ومن خلال تضمين مجموعة واسعة من المشاركين ولكن مع
115 تسجيل الخصائص الرئيسية لهم (على سبيل المثال خصائص جينية أو ديموغرافية أو صحية محددة)، سيكون من الممكن تقييم ما إذا كانت
116 هناك اختلافات مادية في تأثير التدخل بين هذه المجموعات.

النتائج ذات الصلة

118 الرسالة الرئيسية: ينبغي أن تكون نتائج التجربة السريرية العشوائية المنضبطة ذات صلة بالمشاركين الخاضعين للدراسة والسؤال الذي تتم
119 دراسته. يتعين على مثل هذه النتائج أن تقيس أو تقيم ما تهدف إلى قياسه على نحو يمكن الاعتماد عليه (أي أن يتم التحقق من صلاحيته
120 لاستخدامه المقصود). قد تشمل النتائج مجموعة واسعة من أنواع التقييم بما في ذلك القياسات الفسيولوجية، أو درجات الأعراض، أو النتائج
121 التي يبلغ المرضى عنها، أو الحالة الوظيفية، أو الأحداث السريرية، أو الاستفادة من الرعاية الصحية.

122 لماذا يُعد هذا أمراً هاماً: ينبغي لنتائج التجارب أن تكون حساسة للتأثيرات المتوقعة للتدخل، وملائمة للسؤال محل الدراسة، وأن تكون قابلة
123 للتطبيق (قابلة للتعميم) وذات مغزى بالنسبة لمجموعة الأشخاص المعنيين. قد يختلف اختيار النتائج وفقاً لمدى المعرفة السابقة (على سبيل
124 المثال تقييم التأثيرات على التصوير والعلامات المختبرية أولاً والتأثيرات على النتائج السريرية لاحقاً).

تخصيص قوي للتدخل

126 الرسالة الرئيسية: إن التقسيم العشوائي السليم يتطلب كلاً من إنشاء جدول تخصيص لا يمكن التنبؤ به وإخفاء تخصيص التدخل قبل نقطة
127 التقسيم العشوائي. ينبغي أن يكون من المستحيل أن تنتبأ مسبقاً بالتدخل محل الدراسة الذي من المرجح أن يخصص له مشارك أو مجموعة
128 مشاركين في التجربة (على سبيل المثال، المستشفى أو المدينة في التجربة السريرية العشوائية المنضبطة العشوائية)، حتى لا يكون الباحثون،
129 ومقدمو الرعاية الصحية المشاركون، والمشاركون المحتملون على علم بالتخصيص المقبل للتدخل.

130 لماذا يُعد هذا أمراً هاماً: يسمح التقسيم العشوائي الصحيح بمقارنة المجموعات المتشابهة معاً وتجنب التحيزات المعتدلة، من خلال التأكد من أن
131 المجموعات التي يتم مقارنتها في الدراسة ماثلة قدر الإمكان في جميع الطرق بخلاف التدخلات التي يتم مقارنتها. وهذا يعني أن الاختلافات
132 اللاحقة في النتائج الصحية بين المجموعات ترجع إما إلى الصدفة أو ترجع سببياً إلى الاختلافات في التدخل محل الدراسة. يمكن استخدام
133 تدابير إضافية مثل التقسيم الطبقي أو التقليل إلى أدنى حد ممكن لتقليل حجم الاختلافات العشوائية بين مجموعات التدخل، شريطة ألا تؤدي إلى

134 إمكانية التنبؤ بتخصيص التدخل. وقد يؤدي غياب إخفاء التخصيص الكافي قبل التقسيم العشوائي إلى انحياز الاختيار (أي أن قرار دخول
135 مشارك معين في التجربة قد يتأثر بمعرفة التدخل الذي من المرجح أن يشارك به).

136 **جمع البيانات بشكل متناسب وفعال ويمكن الاعتماد عليه**

137 *الرسالة الرئيسية:* ينبغي أن تركز عملية جمع البيانات على تلك الجوانب اللازمة لتقييم نتائج التجارب وتفسيرها على النحو المحدد في
138 البروتوكول وينبغي ألا تكون مفرطة. قد يتأثر اختيار نهج جمع البيانات باعتباريات مثل التوافر، والملاءمة، وقابلية الاستخدام، فضلاً عن مدى
139 شمولية هذه المعلومات وتفصيلها وحسن توقيتها بما فيه الكفاية.

140 ينبغي أن تعمل أدوات وأساليب جمع البيانات وتخزينها وتبادلها والوصول إليها على تمكين إجراء التجربة السريرية العشوائية المنضبطة على
141 النحو المصمم لها، وأن تدعم الخصوصية والأمان، وتمكن من إجراء تحليلات موثوقة ومتسقة. وقد توفر التكنولوجيا الرقمية وبيانات الرعاية
142 الصحية الروتينية وسائل بديلة أو مكملة لتسجيل المعلومات عن المشاركين وصحتهم عند دخول الدراسة، وأثناء فترة التدخل والمتابعة الأولية،
143 ولسنوات عديدة لاحقة.

144 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* يتسبب جمع البيانات بصورة غير متناسبة في إهدار الوقت والموارد والابتعاد عن هدف التجربة السريرية العشوائية
145 المنضبطة. وقد يكون لاختيار الطريقة المستخدمة في جمع البيانات تأثير هام على موثوقية التجارب وجواها. وقد يساعد استخدام معايير
146 البيانات على ضمان جودة البيانات ونزاهتها. وقد يؤدي استخدام التكنولوجيا الرقمية وبيانات الرعاية الصحية الروتينية إلى تحسين صلة
147 المعلومات التي يتم جمعها واكتمالها (مثل الحد من الانقطاع عن المتابعة).

148 **الحجم الكافي للتجربة السريرية العشوائية المنضبطة**

149 *الرسالة الرئيسية:* ينبغي أن تكون التجربة السريرية العشوائية المنضبطة كبيرة بما فيه الكفاية وأن تكون مدعومة بقوة من الناحية الإحصائية
150 لتقييم السؤال الذي تنوي معالجته تقييماً قوياً.

151 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* لكي يتم الكشف عن التأثيرات المعتدلة لتدخلات الرعاية الصحية بشكل موثوق أو دحضها بشكل موثوق، يجب
152 بالإضافة إلى التقسيم العشوائي (لتقليل التحيزات المعتدلة)، أن تكون الأخطاء العشوائية ضئيلة مقارنة بالحجم المتوقع لتأثير التدخل. والطريقة
153 الوحيدة لضمان تجنب الأخطاء العشوائية المعتدلة هي دراسة أعداد كبيرة بما فيه الكفاية. وإحدى التقنيات الرئيسية للحصول على أدلة عشوائية
154 واسعة النطاق على النحو المناسب هي جعل التجربة السريرية العشوائية المنضبطة بسيطة قدر الإمكان من خلال استخدام منهجية مبسطة.
155 ومع ذلك، توجد سيناريوهات ليس من المناسب أو من الصعب القيام بها عشوائياً بأعداد كبيرة من المشاركين، مثل إجراء تجارب لتقييم
156 التدخلات في الأمراض النادرة. وبالنسبة لمثل هذه التجارب، قد يكون من المفيد اختيار نتيجة ذات صلة حيث من المتوقع أن يكون حجم التأثير
157 أكبر (على سبيل المثال، عامل حيوي فسيولوجي أو تصويري). وبدلاً من ذلك، قد يكون من الممكن الحد من الأخطاء العشوائية من خلال
158 التحليلات الإحصائية التي يتم إجراؤها (مثل، من شأن تحليلات النتيجة المستمرة المعدلة وفقاً للقيم الأساسية لهذه النتيجة أن تؤدي عادةً إلى
159 زيادة القوة الإحصائية مقارنة بتحليل متوسط مستويات المتابعة أو تحليل متوسط التغيرات في المستويات).

160 **الالتزام بالتدخل المخصص للتجربة**

161 *الرسالة الرئيسية:* ينبغي بذل الجهود لتسهيل وتشجيع الالتزام بالتدخل (التدخلات) المخصص(ة).

162 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* إذا لم يحصل المشاركون في التجربة المخصصون لتدخل نشط على التدخل على النحو المخطط له، أو إذا بدأ أولئك
163 الذين خصصوا لمجموعة التحكم (مثل العلاج الوهمي أو الرعاية المعتادة) في تلقي التدخل النشط، فإن التباين بين المجموعتين الدراسيتين
164 يكون أقل. ونتيجة لهذا فإن القوة الإحصائية اللازمة لتقييم أي اختلافات (مفيدة أو خطيرة) بين التدخلات تتضاءل (ومن المرجح أن تستنتج على
165 نحو خاطئ أنه لا يوجد فرق ذي مغزى بين التدخلات عندما يكون هناك فرق في الواقع).

166 **تعمية وإخفاء التدخل المخصص للتجربة**

167 *الرسالة الرئيسية:* قد تؤثر معرفة التدخل المخصص للتجربة على سلوك المشاركين، أو من يهتمون بهم، أو من يقيمون نتائج الدراسة، مما
168 يؤدي إلى استنتاجات غير موثوق بها أو خاطئة بشأن تأثير التدخل. إن إخفاء (أو تعمية) المشاركين، أو الباحثين، أو مقدمي الرعاية الصحية،
169 أو أولئك الذين يقيمون نتائج التدخل المحدد من شأنه المساعدة في منع مثل هذه المشكلات.

170 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* في بعض التجارب السريرية العشوائية المنضبطة، قد تؤثر المعرفة بالتدخل المخصص على طبيعة وكثافة الإدارة
171 السريرية، أو الإبلاغ عن الأعراض، أو تقييم الوضع الوظيفي أو النتائج السريرية (وخاصة إذا لم تكن موضوعية مثل الموت). ويمكن تجنب
172 ذلك عن طريق استخدام أدوية وهمية أو تدخلات وهمية أو عن طريق ضمان عدم علم الأفراد أو النظم المسؤولة عن تقييم نتائج المشاركين
173 بتخصيص العلاج. وتتسم هذه النقطة الأخيرة بأهمية خاصة بالنسبة للتجارب التي لا يكون فيها تعمية التدخل المخصص ممكناً أو مرغوباً به.

اكتمال المتابعة

174

175 الرسالة الرئيسية: يجب التأكد من نتائج المشاركين طويلة المدة الكاملة التي تستغرقها التجربة السريرية العشوائية المنضبطة، بصرف النظر عما
176 إذا كان المشاركون في التجربة لا يزالون يتلقون التدخل المخصص لهم أو توقفوا عن ذلك (على سبيل المثال بسبب التأثيرات السلبية المُدرَكة
177 أو الحقيقية للتدخل). وفي بعض الحالات، قد يكون من المناسب أيضاً مواصلة المتابعة لسنوات عديدة بعد انتهاء التجربة.

178 لماذا يُعد هذا أمراً هاماً: إن المتابعة المستمرة لجميع المشاركين العشوائيين (حتى ولو توقف البعض عن تلقي التدخل المخصص لهم) تحافظ
179 على مقارنة المجموعات المتشابهة التي تنتجها عملية التقسيم العشوائي. ولذلك ينبغي تجنب وقف المتابعة المبكر أو استبعاد المشاركين بعد
180 التقسيم العشوائي لأنه قد يؤدي إلى تحيز منهجي، لا سيما إذا كان نوع المرضى المستبعدين من أحد مجموعات التدخل يختلف عن المرضى
181 المستبعدين من مجموعة تدخل أخرى. إن المتابعة غير الكاملة قد تقلل من القوة الإحصائية التي تتمتع بها التجربة السريرية العشوائية
182 المنضبطة (أي القدرة على التمييز بين أي اختلافات بين التدخلات) وتقلل من شأن التأثيرات الحقيقية (الفوائد أو المخاطر) للتدخل.

183 وقد تسمح المتابعة الممتدة بالكشف عن التأثيرات المفيدة أو الضارة للتدخل محل الدراسة التي قد تستمر أو تظهر بعد أشهر أو سنوات من
184 المقارنة العشوائية الأولية.

التحقق من النتائج ذات الصلة

186 الرسالة الرئيسية: ينبغي أن تكون عمليات التحقق من نتائج الدراسة هي نفسها في جميع المجموعات العشوائية. ويشمل ذلك تواتر التقييمات
187 ومنهجيتها. ولا بد من توخي الحذر بشكل خاص لضمان عدم تأثر الأشخاص الذين استخدموا في تقييم نتائج الدراسة وتوضيحها والفصل فيها
188 بمعرفة التدخل المخصص (أي تقييم النتائج المعماة أو المخفية). وعلى نحو مماثل، لا بد من تصميم وتشغيل/أساليب الحصول على مصادر
189 المعلومات ومعالجتها والجمع بينها (على سبيل المثال لتحديد خصائص المشاركين أو النتائج السريرية) من دون الوصول إلى تخصيصات
190 التدخل لفرادى المشاركين أو المعرفة بنتائج التجارب غير المعماة.

191 لماذا يُعد هذا أمراً هاماً: إذا اختلفت الأساليب المستخدمة لتقييم النتائج أو توضيحها أو تصنيفها بين التدخلات المخصصة، فقد تكون النتائج
192 متحيزة في اتجاه أو آخر مما يؤدي إلى استنتاجات غير مناسبة حول التأثير الحقيقي للتدخل. وبالتالي، فإن النهج المتبع لتقييم ما يحدث
193 للمشاركين لا بد وأن يكون نفس النهج بصرف النظر عن التدخل المخصص، كما ينبغي لأولئك الذين يصدرن أحكاماً بشأن حدوث هذه النتائج
194 أو طبيعتها أن يكونوا غير مدركين للتدخل المخصص (أو السمات، مثل نتائج الفحوص المعملية، التي من شأنها أن تجعل من السهل تخمين
195 تخصيص التدخل) لكل مشارك.

التحليل الإحصائي وإعداد التقارير

197 الرسالة الرئيسية: ينبغي تحليل نتائج التجارب وفقاً للبروتوكول وخطة التحليل الإحصائي المحددة سلفاً، مع تحديد أي تحليلات لاحقة بوضوح
198 لكل حالة على حدة. وينبغي أن تتبع التحليلات الرئيسية مبدأ نية العلاج، بمعنى أن النتائج ينبغي أن تقارن وفقاً لجانب التدخل الذي خصص له
199 المشاركون في الأصل عند التقسيم العشوائي بغض النظر عما إذا كان بعض هؤلاء المشاركين قد تلقوا في وقت لاحق بعض التدخل المقصود
200 أو لم يتلقوه، وبغض النظر عن مدى استكمال إجراءات المتابعة بعد التقسيم العشوائي.

201 ولا بد من تفسير تحليلات المجموعات الفرعية بحذر، وخاصةً إذا لم تكن محددة سلفاً أو متعددة الأرقام (سواء كانت محددة سلفاً أم لا). وبوجه
202 عام، فإن أي سمات تكهنية من المقرر استخدامها في تحليلات تأثيرات التدخل في التجارب السريرية العشوائية المنضبطة لا بد وأن تسجل (أو
203 يتم جمع العينة) على نحو لا رجعة فيه قبل التقسيم العشوائي.

204 لماذا يُعد هذا أمراً هاماً: إن التحليلات الإحصائية العالية الجودة أمر حيوي بالنسبة لموثوقية نتائج التجربة السريرية العشوائية المنضبطة.
205 ينبغي أن تكون التحليلات محددة سلفاً حتى لا تكون متسرعة أو متحيزة بسبب معرفة نتائج التجربة السريرية العشوائية المنضبطة.

206 إن تحليل كل المشاركين وفقاً للتدخل الذي تم تخصيصهم له في الأصل (تحليل "نية العلاج") أمر مهم لأنه حتى في التجارب العشوائية
207 الصحيحة، قد يتم إدخال التحيز عن غير قصد من خلال استبعاد بعض المرضى بعد التقسيم العشوائي (مثل أولئك الذين لا يلتزمون بالعلاج
208 محل الدراسة).

209 كما يمكن إعداد تقارير عن تحليلات إضافية، مثلاً، في وصف تواتر تأثير جانبي محدد قد يكون من المبرر تسجيل حدوثه فقط بين الذين تلقوا
210 التدخل النشط، لأن المقارنات العشوائية الصارمة قد لا تكون ضرورية لتقييم التأثيرات الأوسع نطاقاً. ومع ذلك، عند تقييم التأثيرات المعتدلة
211 على النتيجة الرئيسية موضع الاهتمام، قد تكون تحليلات "نية العلاج" أو التحليلات "لكل بروتوكول" مضللة، وتكون تحليلات "نية العلاج"
212 بوجه عام أكثر جدارة بالثقة فيما إذا كان هناك أي فرق حقيقي بين تأثيرات التدخلات المخصصة للتجربة.

213 وأحد أهم مصادر التحيز في التحليل هو التركيز المفرط على جزء فقط من الأدلة (أي تحليلات المجموعات الفرعية المستمدة من البيانات).
 214 ويرجع ذلك إلى أن الاختلافات الواضحة بين التأثيرات العلاجية في مختلف المجموعات الفرعية للمشاركين في الدراسة قد تنتج في كثير من
 215 الأحيان عن طريق الصدفة وحدها. ولذلك ينبغي أن تكون المجموعات الفرعية ذات صلة ومحدودة ومحددة سلفاً. وينبغي تجنب تحليل النتائج
 216 في المجموعات الفرعية التي تحددها سمات ما بعد التقسيم العشوائي لأنه إذا كانت القيمة المسجلة لبعض السمات تتأثر (أو يمكن أن تتأثر)
 217 بالتدخل الخاص بالتجربة، فإن المقارنات داخل المجموعات الفرعية التي يحددها هذا العامل قد تكون متحيزة. وإذا لم يتم تفسير المجموعات
 218 الفرعية بحذر، فقد يؤدي ذلك إلى معاملة الأشخاص معاملة غير ملائمة (بتلقيهم تدخلاً غير فعال أو ضار) أو بعدم معالجتهم بطريقة ملائمة
 219 (عدم تلقيهم تدخلاً من شأنه أن يعود عليهم بالنفع).

220 مراقبة البيانات بشأن السلامة والفعالية

221 *الرسالة الرئيسية:* توجد لجنة مستقلة لمراقبة البيانات توفر وسيلة قوية لتقييم بيانات السلامة والفعالية المستمدة من التجربة السريرية العشوائية
 222 المنضبطة الجارية.

223 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* يتعين على جميع المشاركين في تصميم وتنفيذ ومراقبة التجربة السريرية العشوائية المنضبطة الجارية أن يظنوا
 224 غافلين عن البيانات الناشئة إلى ما بعد استنتاج الدراسة حتى لا يتم إدخال التحيز في الاستنتاجات (على سبيل المثال، عن طريق إيقاف التجربة
 225 مبكراً عند حدوث النتائج عن طريق الصدفة لتبدو مُستحسنة). وينبغي أن تضم لجنة مراقبة البيانات أعضاء يتمتعون بالمهارات اللازمة لتحليل
 226 البيانات الناشئة وتفسيرها. ويمكن للجنة مراقبة البيانات مراجعة بيانات الفعالية والسلامة وإسداء المشورة إلى منظمي التجربة السريرية
 227 العشوائية المنضبطة عندما تكون هناك أدلة واضحة تشير إلى حدوث تغيير في البروتوكول أو الإجراءات أو وقف جانب أو أكثر من جوانب
 228 التجربة. وقد يكون هذا بسبب وجود أدلة على الفائدة أو الضرر أو عدم الجدوى (حيث من غير المرجح أن توفر مواصلة التجربة أي معلومات
 229 جديدة ذات مغزى). وعند تقديم مثل هذه التوصيات، يتعين على لجنة مراقبة البيانات أن تأخذ بعين الاعتبار كلاً من التحليلات غير المعماة
 230 للتجربة السريرية العشوائية المنضبطة والمعلومات المتاحة أيضاً من مصادر أخرى (بما في ذلك المنشورات الصادرة عن تجارب أخرى).
 231 وقد لا تحتاج بعض التجارب إلى لجنة مراقبة البيانات (على سبيل المثال إذا كان من المعروف أن التدخل ينطوي على الحد الأدنى من
 232 احتمالات الضرر أو أن التجربة قصيرة الأجل ولن يتم تعديلها بصرف النظر عن البيانات المؤقتة).

233

234 2. التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة تحترم حقوق ورفاه المشاركين

235 يتقاسم جميع المشاركين في التجارب السريرية العشوائية المنضبطة مسؤولية بناء وإدامة ثقة المنظمات الشريكة المتعاونة والمجتمعات الطبية،
 236 والمشاركين، وعامة الجمهور. تضعف الثقة عندما لا تكون التجارب السريرية العشوائية المنضبطة ذات صلة على نحو كافٍ، أو لا تكون
 237 عادلة، أو شفافة، أو تحترم حقوق ومصالح ومخاوف وقيم كل المعنيين (وخاصة أولئك الذين يشاركون فيها أو الذين ستتأثر رعايتهم
 238 بالنتائج).

239 العمل في شراكة مع الأشخاص والمجتمعات

240 *الرسالة الرئيسية:* يقدم المشاركون المحتملون و/أو أعضاء المجتمع المعني مساهمات قيمة في تصميم التجارب السريرية العشوائية المنضبطة
 241 وتنفيذها وتفسيرها.

242 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* ومن الممكن أن تلعب مشاركة المرضى والعامّة دوراً رئيسياً في صقل الأسئلة البحثية وتحديد أولوياتها؛ وتقييم مدى
 243 إمكانية قبول التجربة السريرية العشوائية المنضبطة وجواها؛ واختيار النتائج ذات الصلة والمجدية لمجموعة الأشخاص المقصودين؛ وتطوير
 244 تصميم وإجراءات التجربة السريرية العشوائية المنضبطة؛ وتحسين طبيعة المعلومات وتوصيلها؛ وتشجيع الحوار بشأن الوصول إلى تدخلات
 245 الرعاية الصحية التي تثبت فعاليتها. ومن المرجح أن يؤدي العمل في شراكة مع الأشخاص والمجتمعات إلى زيادة الثقة، مع الحد بدرجة كبيرة
 246 من خطر استبعاد المجموعات الهامة، أو إغفال احتياجات مجموعات الأشخاص المحليين أو القطاعات المحلية أو إساءة فهمها.

247 التواصل المناسب مع المشتركين

248 *الرسالة الرئيسية:* في كل مراحل التجربة السريرية العشوائية المنضبطة (قبلها وأثناءها وبعدها)، لا بد من تبادل المعلومات ذات الصلة التي
 249 يسهل فهمها مع المشاركين في التجربة، والموازنة بعناية بين واجب الإبلاغ وخطر التشعب بالمعلومات ومراعاة السياق السريري. وينبغي تقديم
 250 المعلومات بطريقة واضحة ولغة وصيغة مناسبين للأشخاص المعنيين.

251 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* يعمل توفير المعلومات ذات الصلة في الوقت المناسب للمشاركين أثناء التجربة على تسهيل إجراء بحوث أخلاقية تعود
 252 بالنفع على كل من المشاركين وجودة نتائج التجربة. ومن الضروري أن يكون المشاركون المحتملون أو المعينون في التجربة على علم بها
 253 بالقدر المناسب ولكن تقديم تفاصيل مفصلة أو شاملة يمكن أن يعمل ضد هذا الهدف من خلال التسبب في إرباك أو إثارة قلق المشاركين
 254 المحتملين. وينبغي توخي الحذر للتواصل بشكل فعال وتمكين المناقشة ذات الصلة. قد يتأثر النهج الدقيق بمسائل سريرية أو غيرها.

الموافقة ذات الصلة

255

256 *الرسالة الرئيسية:* ينبغي لعملية الموافقة على التجربة أن تفسر بوضوح للمشاركين المحتملين في التجربة أسباب إجراء التجربة، والأسئلة التي
257 تسعى إلى الإجابة عنها، وما الذي يتعلق بهم، والفوائد والمخاطر المحتملة للمشاركة. وينبغي أن يعتمد مدى المعلومات المقدمة لاستئارة
258 قرارات الموافقة وطبيعتها وتوقيتها على مستوى المخاطر الإضافية والالتزام الذي تنطوي عليه المشاركة في التجربة السريرية العشوائية
259 المنضبطة بالمقارنة مع المخاطر التي تشكلها الرعاية السريرية العادية أو الظروف التي يخضع لها الشخص نفسه عادة. وينبغي أن تعطي
260 المعلومات المقدمة الأولوية لاحتياجات وتوقعات المشارك بدلاً من احتياجات وتوقعات المنظمة أو الأفراد الذين يجرون التجربة السريرية
261 العشوائية المنضبطة. وينبغي أن تكون نماذج وأساليب الحصول على الموافقة المستمرة والتواصل والحفاظ عليها ذات صلة بالتجربة السريرية
262 العشوائية المرتبطة بها.

263 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* ينبغي أن تكون الموافقة الصحيحة مستنيرة وطوعية ومقدمة بأهلية. ولكن للعلم، على الرغم من ذلك، فقد لا تكون
264 الموافقة ضرورية بالنسبة لبعض التجارب وفي بعض الحالات الفردية. وفي هذه الحالات، ينبغي أن تكون المخاطر ضئيلة وينبغي ألا تكون
265 هناك أعباء إضافية للمشاركة. وينبغي أن تكون التجربة المقترحة في سياقها من خلال المقارنة بالرعاية المعتادة التي قد يتلقاها المشارك
266 المرتقب خارج نطاق التجربة. وينبغي تجنب وثائق الموافقة المفرطة الطول أو المحملة بلغة قانونية أو بلغة تقنية أخرى.

267

تعديل الموافقة

268 *الرسالة الرئيسية:* ينبغي أن يكون للمشاركين حرية سحب موافقتهم أو تعديل طبيعتها، ولكن ينبغي توخي الحذر لتحديد المعنى المقصود لهذه
269 القرارات الفردية.

270 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* قد يعني مصطلح "الانسحاب" أشياء مختلفة للأشخاص المختلفين، تتراوح بين المشاركين الراغبين في التوقف عن
271 تلقي التدخل محل الدراسة، أو التوقف عن حضور زيارات الدراسة شخصياً (ولكن ربما يكون سعيداً بالتواصل معه هاتفياً أو لجمع معلومات
272 عن نتائجهم الصحية من أطبائهم العاديين أو من نظم البيانات الصحية الروتينية) أو التوقف عن تقييم عيناتهم البيولوجية أو تخزينها، أو التوقف
273 عن معالجة بياناتهم أو مشاركتها. وإذا لم يتم استكشاف أسباب الانسحاب على النحو الواجب، وتم تفسير "الانسحاب" على أنه إبعاد كامل عن
274 الدراسة، فإن المشاركين في التجربة قد يفقدون دون داع ودون قصد المتابعة الكاملة أو الجزئية.

275

الأثار المترتبة على تغيير الموافقة

276 *الرسالة الرئيسية:* تجب الموازنة بين المتطلبات العلمية والأخلاقية وحقوق الفرد المشارك في سحب موافقته على استخدام بيانات التجربة التي
277 تم جمعها بالفعل.

278 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* قد يكون من المناسب إتاحة البيانات التي تم جمعها بالفعل للتحليل من أجل إثبات نزاهة البحث أو الحفاظ عليها. ويجب
279 أن يتأكد المشاركون في التجربة والذين تتأثر رعايتهم بنتائجها من أن البيانات صحيحة، وأنها لم تُعدل بوسائل غير مقصودة أو متعمدة أو
280 خبيثة. وقد تؤدي إزالة البيانات إلى نتائج غير موثوقة أو غير حاسمة، مع عواقب للسلامة الأخلاقية والسريرية بالنسبة للمشاركين المستمرين
281 في التجربة، وكذلك بالنسبة لرعاية المرضى في المستقبل.

282

3. التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة تكون تعاونية وتتميز بالشفافية

284

التعاون فيما بين المنظمات

285 *الرسالة الرئيسية:* من المهم أن تكون التفاعلات بين الأفراد في مختلف المنظمات، بما في ذلك الأفراد في المواقع الغنية بالموارد والبيئات
286 الفقيرة بالموارد، وفيما بين القطاعات التجارية والأكاديمية وقطاعات الرعاية الصحية، عادلة وتحترم مصالح اهتمامات وقيم جميع المعنيين،
287 بما في ذلك المشاركون في التجربة والمجتمعات التي ينتمون إليها.

288 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* تقاسم العمل التعاوني ينطوي على تشارك الأفكار والخبرات وتحقيق الاستفادة القصوى من الموارد وزيادة الفعالية.

289

الشفافية والثقة

290 *الرسالة الرئيسية:* يجب تسجيل التجارب السريرية منذ البداية في قاعدة بيانات للتجارب متاحة للجمهور. إن نشر معلومات التجربة الأخرى
291 (بما في ذلك بروتوكول التجربة) أمر مستحسن بقوة. ويجب أن تكون تقارير التجربة متاحة للجمهور بمجرد الانتهاء من التجربة السريرية
292 العشوائية المنضبطة وأن تصف تصميم الدراسة وأساليبها ونتائجها بطريقة واضحة وشفافة. وقد يكون من المفيد أن تكون هذه التقارير متاحة

293 في صيغة تسمح للمهنيين والقراء العاديين على حد سواء بفهم النتائج وتفسيرها. ويتطلب إبلاغ المشاركين والجمهور بالنتائج اتباع نهج
294 مختلفة عن تلك المستخدمة لإبلاغ المجتمع الطبي والعلمي بالنتائج. ويجب تمكين مشاركة البيانات في وقت مناسب إذا كان ذلك أخلاقياً ومجدياً
295 وملائماً علمياً.

296 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* تساعد الشفافية ومشاركة المعرفة حول تدخلات الرعاية الصحية على توليد المزيد من المعرفة وبناء الثقة والمحافظة
297 عليها، وإعطاء الثقة للمشاركين في التجربة السريرية العشوائية المنضبطة ولغير المشاركين فيها. إن تبادل نتائج التجربة (بصرف النظر عن
298 ماهية هذه النتائج) يشكل أهمية بالغة لتوجيه البحوث في المستقبل والحد من الازدواجية غير الضرورية في الجهود (التي تهدر الموارد). كما
299 يمكن للتواصل الجيد أن يدعم بذل جهود أوسع لتعزيز التعاون المحتمل وزيادة المشاركة المستتيرة في التجارب السريرية العشوائية المنضبطة.

300

301 4. التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة مصممة لتكون مجدية لسياقها

302 الموقع والسياق

303 *الرسالة الرئيسية:* ينبغي أن يعترف تصميم وتنفيذ التجارب السريرية العشوائية المنضبطة بخصائص الموقع التي تجري فيها، بما في ذلك
304 الاحتياجات الصحية للمجتمعات وتفضيلاتها، وفهمها للتجارب السريرية، على النحو الذي يتم تحديده من خلال المشاركة المناسبة للمرضى
305 والجمهور.

306 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* من المرجح أن تقوم التجارب السريرية العشوائية المنضبطة ذات الصلة والمتاحة بتعيين عدد كافٍ من المشاركين في
307 التجربة. وتساعد المشاركة الجيدة للمرضى والعامّة والتثقيف في جميع المجتمعات ذات الصلة على تشكيل تعيين ناجح وتبني النتائج فيما بعد.

308 استخدام الموارد الموجودة

309 *الرسالة الرئيسية:* ينبغي تصميم التجارب السريرية العشوائية المنضبطة بحيث تكون قابلة للتنفيذ بالنظر إلى البنية التحتية المتاحة في المواقع
310 المعنية. ويشمل ذلك الاستخدام الأمثل للموارد والمرافق الموجودة من قبل، بما في ذلك الاستفادة من أي خبرة ومهارات ومعايير مهنية وآليات
311 مراقبة الجودة ترتبط بممارسة الرعاية الصحية الاعتيادية. وبينما يتعين على كل الأفراد المشاركين في أداء التجربة السريرية العشوائية
312 المنضبطة أن يكونوا مؤهلين من خلال التعليم أو التدريب أو الخبرة لأداء مهمتهم (مهامهم) الخاصة، يتعين أن ندرك أن هناك العديد من
313 جوانب إجراء التجارب السريرية التي تتماشى مع الرعاية الروتينية والتي لا ينبغي لها أن تتطلب تدريباً أو إجراءات أو فحوص إضافية.

314 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* لا ينبغي للتجارب السريرية العشوائية المنضبطة أن تهدر وقت الموظفين والمشاركين، أو تهدر استخدام المستلزمات
315 الطبية التدخلية أو غيرها من المستلزمات، أو الطاقة، أو الموارد البيئية. وحيثما توجد نقاط قوة وضمانات في النظم الروتينية، ينبغي عدم
316 ازدواجية هذه القوى والضمانات أو تغييرها دون تبرير دقيق. وكلما اقترب إجراء التجربة من الممارسة الروتينية (بالنسبة للمشاركين
317 والموظفين)، كلما كان من المرجح أن يتم تنفيذها بكفاءة وفعالية، وكلما قل احتمال وقوع الأخطاء، الأمر الذي يؤدي إلى تحسين الجودة.

318 5. التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة تدير الجودة بفعالية وكفاءة

319 التخطيط للنجاح والتركيز على المشكلات الهامة

320 *الرسالة الرئيسية:* إن الجودة الجيدة لا بد وأن تُبنى استباقياً فيما يتعلق بتصميم التجارب السريرية العشوائية المنضبطة وتقديمها، بدلاً من
321 الاعتماد على محاولة اكتشاف المشكلات بعد حدوثها بأثر رجعي (حين لا يمكن تصحيحها في كثير من الأحيان).

322 وينبغي وصف التجارب السريرية العشوائية المنضبطة في بروتوكول دقيق ومختصر وقابل للاستمرار من الناحية التشغيلية ومصمم بحيث
323 يكون قابلاً للتنفيذ بالنظر إلى البنية التحتية المتاحة في المواقع المعنية.

324 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* بدلاً من محاولة تفادي جميع المشكلات المحتملة، ينبغي أن يكون الهدف هو تحديد المشكلات الرئيسية التي سيكون لها
325 تأثير ذي مغزى على رفاهية المشاركين وسلامتهم أو على صنع القرار استناداً إلى نتائج التجربة. ويمكن حينئذٍ تركيز الجهود على تقليل هذه
326 المشكلات إلى أدنى حد وتخفيفها ومراقبتها. وينبغي أن ينظر هذا التقييم في سياق التجربة السريرية العشوائية المنضبطة وما هو إضافي أو
327 خاص بشأنها بالمقارنة مع الرعاية الروتينية. وبوجه عام، تندرج هذه الاعتبارات تحت أربعة عناوين:

- 328 • *العوامل المرتبطة بالتدخل* (مثل الآثار الضارة المعروفة والمحتملة؛ أو الأمراض المتزامنة أو ما يصاحب ذلك من أدوية قد تؤثر على
329 السلامة؛ أو المتطلبات الخاصة لإعطاء التدخل)

- 330 • العوامل المرتبطة بالتقييمات المطلوبة للإجابة على هدف الدراسة الذي لن يكون متوقعًا في العناية المعتادة (مثل التحقيقات الباضعة
 - 331 الإضافية)
 - 332 • الآثار المترتبة على الموارد (مثل الحاجة إلى التصوير المتخصص أو الفحوص المختبرية؛ والإجراءات غير المألوفة أو الجديدة التي
 - 333 تتطلب تدريبًا إضافيًا)
 - 334 • الآثار المترتبة على الأخلاقيات (مثل الوصول إلى السجلات الطبية ومشاركة المعلومات الصحية مع شركات الأدوية أو الباحثين أو
 - 335 المنظمين)
- ويمكن عندئذ استخدام عملية التقييم هذه لتوجيه تطوير نُهج لتخفيف الأخطاء مثل إجراءات التشغيل الموحدة، والتدريب، ومراقبة التجارب. وينبغي إعطاء الأولوية للعمليات التجريبية التي تضيف قيمة علمية أو أخلاقية إلى التجارب السريرية العشوائية المنضبطة، وينبغي تجنب تلك التي لا تضيف، أو التي يتجاوز فيها التعقيد الإضافي الفائدة..

المراقبة العقلانية

- الغرض من المراقبة هو تحديد المشكلات المهمة (الانحرافات المهمة عن البروتوكول أو المشكلات غير المتوقعة التي تهدد بتقليل جودة التجربة) وتوفير الفرصة لزيادة تحسين الجودة (على سبيل المثال من خلال إدخال تعديلات على البروتوكول والإجراءات، أو تدريب الموظفين وتوجيههم، أو توفير المعلومات للمشاركين). وينبغي أن تتناسب طبيعة وتواتر أي خطة لمراقبة التجربة مع أي مخاطر معروفة. وينبغي أن تكون المتطلبات التنظيمية أو المتطلبات المتعلقة بالتدقيق أو التفتيش متناسبة وحساسة للصفات والأهداف العلمية والأخلاقية للتجربة السريرية العشوائية المنضبطة، وينبغي أن تعترف بتكلفة البديلة وأن تتفادى تثبيط نشاط التجربة السريرية العشوائية المنضبطة من خلال وضع متطلبات ليست ذات صلة أو غير متناسبة.
- لماذا يُعد هذا أمرًا هامًا: تركز المراقبة العقلانية على المشكلات التي من شأنها أن تحدث فرقًا جوهريًا للمشاركين في التجربة، وموثوقية النتائج (على سبيل المثال، التعيين للتجربة، والالتزام بالتدخل المخصص، والتعمية، واكتمال المتابعة). وهي تقدم معلومات عن الإجراءات التصحيحية، وتدعم الموظفين، وتمكّن من إدخال تحسينات. ومن المهم عدم الخلط بين المزيد من التوثيق بتحسين الجودة. يؤدي الإفراط في المراقبة والتركيز على التفاصيل التي ليس لها تأثير مادي على جودة التجربة إلى إهدار الموارد والتشتت.

350

6. التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة لديها حوكمة ملائمة للتجربة

- الرسالة الرئيسية: ينبغي أن تخضع التجارب السريرية العشوائية المنضبطة للتدقيق الكافي لدعم إجراء دراسة تقدم معلومات غنية وأخلاقية وفعالة، ولتجنب المشاكل أو تصحيحها أو التخفيف من حدتها. وينبغي حماية نزاهة نتائج التجربة عن طريق التأكد من عدم تأثر القرارات المتعلقة بتصميم التجربة وتقديمها وتحليلها بالحصول المبكر على معلومات غير خاضعة للتعمية عن النتائج الناشئة.
- لماذا يُعد هذا أمرًا هامًا: تساعد الإدارة الفعالة التي تتميز بالكفاءة على الحفاظ على النزاهة العلمية والأخلاقية للتجربة وإسداء المشورة بشأن مسارات العمل المناسبة. وينبغي أن تستند إدارة التجربة وتنظيمها إلى مختلف مواطن القوة والقدرات لدى المعنيين. وينبغي هيكلتها بحيث يمكن اتباع نهج متنسق إلى حد معقول لتقديم التجربة والاستجابة الفعالة للمشكلات التي قد تنشأ، وخاصةً عندما تشارك فيها منظمات متعددة.
- وينبغي لُهج الإدارة أن تسعى إلى تحقيق التوازن بين الأنشطة التي تحسن التجربة وتحمي المشاركين وبين الأنشطة التي قد تعوق المشاركين والمجتمعات من الاستفادة من التدخل الفعال أو إطالة وقت استخدام التدخل غير الفعال أو الخطر. وينبغي تجنب أنشطة الإدارة المطولة أو المفرطة، التي تؤدي إلى ارتفاع التكاليف غير الضرورية، أو تعوق تصميمات التجارب ذات الحجم أو المدة الكافية، أو تثني الأطباء والمشاركين عن المشاركة.

- وينبغي أن تعكس عضوية هيئات إدارة التجربة الخبرة اللازمة لتفحص الأدوار والمسؤوليات والمخاطر الرئيسية. وينبغي تحديد ضرورة تمتع عضو أو مكون من هيكل الإدارة بالاستقلال عن رعاية التجربة وتنظيمها عن طريق تقييم خطر أن يتأثر الحكم والمشورة تأثرًا ماديًا بالعلاقة.

364

7. التجارب السريرية العشوائية المنضبطة الجيدة تستخدم نهجًا متناسبًا مع السلامة السريرية

- اتباع نهج متناسب

366

367 الرسالة الرئيسية: لا ينبغي أن تنظر التجارب السريرية العشوائية المنضبطة في سلامة المشاركين من الأفراد في التجربة فحسب، بل ينبغي أن
368 تنظر أيضًا في سلامة الأطراف الأخرى التي تتلقى التدخل الآن أو في المستقبل. وينبغي النظر في مشكلات السلامة المحتملة جنبًا إلى جنب
369 مع الفوائد المحتملة للتدخل وفي سياق الظروف السريرية.

370 لماذا يُعد هذا أمرًا هامًا: يوجد احتمال لتسبب جميع التدخلات الصحية، بما فيها تلك المستخدمة في الممارسة الروتينية، في آثار غير مرغوب
371 فيها. لا يرجع سبب كل حدث صحي غير مرغوب فيه يحدث في التجربة إلى أحد التدخلات؛ وقد يعاني جميع الأفراد المشاركين في التجربة
372 من أحداث صحية غير مرغوب فيها لا علاقة لها بالتجربة أو التدخلات التي تجري دراستها. فالعديد من التجارب تدرس عن عمد الأفراد
373 المصابين بالمرض - وكلما كانت الحالة الصحية للمشاركين سيئة، كلما زاد احتمال ارتباط أي حدث صحي غير مرغوب فيه بعوامل أخرى
374 غير التدخل.

375 وقد يكون لسلامة ومزايا التدخلات الصحية تأثيرًا أو تواترًا مختلفًا، وقد يكون لها دورات زمنية مختلفة، وقد تحدث في مجموعات معينة من
376 الأفراد. على سبيل المثال، لا بد من الأخذ في الاعتبار أي مخاطر حقيقية أو محتملة في وقت مبكر من التدخل (مثل العلاج الكيميائي
377 والجراحة) في سياق أي فوائد محتملة (مثل الأعراض والبقاء على قيد الحياة). كما ينبغي إدراك أن الفوائد بالنسبة للعديد من التدخلات قد لا
378 تكون واضحة على حسب كل مريض (لن ترى أبدًا السرطان أو السكتة الدماغية أو العدوى التي تمت الوقاية منها). لذا، فإن مراقبة وتقييم
379 السلامة السريرية (بالنسبة لكل مشارك على حدة وبشكل عام) لا بد وأن تكون مصممة بحيث تتناسب مع مجموعة الأشخاص المشاركين في
380 التجربة ومع ما هو معروف بالفعل عن تأثيرات التدخلات. قد يتم تعديل مثل هذه النهج مع ظهور معلومات جديدة (على سبيل المثال من
381 تجارب أخرى أو دراسات سريرية في مجموعة الأشخاص المعنيين).

382 قد توجه المعلومات المتعلقة بمخاطر التدخل المستخلصة من التجربة السريرية، سواء أثناء تنفيذها أو عند انتهائها، طريقة استخدامها وطريقة
383 مراقبة سلامتها. ومن خلال تصميم البروتوكول ليراعي الأحداث التي تحدث في مجموعة الأشخاص المشاركين في التجربة والتي يتوقع
384 حدوثها بناء على ما هو معروف بالفعل عن التدخلات ومجموعة الأشخاص المعنيين، يكون من الممكن تحديد الأحداث التي قد تتطلب الجمع،
385 والتقييم السريع للسلامة، والتواصل العاجل بالمنظمين وغيرهم، بل ويمكن أيضًا تحديد الجهات التي لا تفعل ذلك. يؤدي الإفراط في رفع
386 التقارير إلى صرف الانتباه عن الإشارات الحقيقية للأخطار المحتملة.

387 إدارة سلامة الأفراد المشاركين في التجربة السريرية العشوائية المنضبطة

388 الرسالة الرئيسية: تتطلب إدارة المشكلات الهامة المتعلقة بالسلامة بالنسبة للمشاركين في التجربة عمليات متناسبة لتحديد الأحداث ذات الصلة،
389 والتقييم والتدخل، وتقييم التطور والنتائج. وفي بعض الظروف قد يكون من المناسب استبعاد أنواع معينة من المشاركين من التجربة إذا كان
390 الخطر المرجح مفرطاً (مقارنة بالمكسب المحتمل) ولا يمكن تخفيفه من خلال استراتيجيات مراقبة سريرية معقولة.

391 لماذا يُعد هذا أمرًا هامًا: إن الإجراءات المستخدمة للكشف عن الأحداث الصحية غير المرغوب فيها والتحقق فيها والاستجابة لها لا بد وأن
392 تتشكل وفقًا لما هو معروف بالفعل عن تأثيرات التدخل من البحوث أو الاستخدامات السابقة، وكذلك عن الخلفية الوبائية والسمات السريرية
393 التي تميز مجموعة الأشخاص المنوي إشراكهم في التجربة (على سبيل المثال الديموغرافيات، والأمراض المتزامنة، والتدخلات المتزامنة).

394 تقييم إشارات السلامة الواردة من التجربة السريرية العشوائية المنضبطة

395 الرسالة الرئيسية: تقدم التجربة السريرية العشوائية المنضبطة اختبارًا عادلاً لمعرفة ما إذا كانت الإشارات التي تُرى فيما بين الأشخاص
396 المخصصين لتلقي تدخل صحي أكثر تواترًا بكثير منها في مجموعة المراقبة. إن تقارير الأحداث الفردية (بمفردها) لا تزخر بالمعلومات إلا إذا
397 كان الحدث نادرًا واحتمال ارتباطه سببياً بالتدخل كبيرًا.

398 لماذا يُعد هذا أمرًا هامًا: تنطبق مبادئ التصميم والتحليل الجيد للتجربة السريرية العشوائية المنضبطة (انظر المبدأ رقم 1) على تقييم السلامة
399 وكذلك على تقييم الفعالية. تكمن القوة الهائلة للتجارب السريرية العشوائية المنضبطة في وجود مجموعة شاهدة عشوائية لمقارنة حدوث جميع
400 الأحداث الصحية. ونتيجة لذلك، يمكن التمييز بين الأحداث التي تتأثر سببياً بالتخصيص للتدخل مقابل الأحداث التي تشكل جزءًا من الخلفية
401 الصحية للمشاركين. ولاكتشاف المخاطر المعتدلة المترتبة على التدخل في الأحداث المشتركة (والتي تمثل عادةً الجزء الأكبر من بيانات
402 أحداث التجربة)، فإن تقييم السلامة لا بد وأن يشمل على مقارنة الأحداث (بصرف النظر عن الاعتقاد بصحتها بالتدخل) بين أولئك الذين تم
403 تخصيصهم عشوائيًا للتدخل مقابل أولئك الذين تم تخصيصهم عشوائيًا لمجموعة الشاهدة. وقد يكون التأثير السلبي المعتدل على نتيجة مشتركة
404 أكثر أهمية من منظور الصحة العامة من الأثر الكبير على نتيجة نادرة.

405 ونادرًا ما تكون التقارير المنعزلة المتعلقة بالحدث المنفرد غنية بالمعلومات بسبب عدم وجود مقارنة بين حدوث الحدث في الأشخاص
406 المعالجين وغير المعالجين. والاستثناءات هي الأحداث النادرة في أنواع الأشخاص المشاركين في التجربة ولكن من المعروف أنه من المحتمل
407 ارتباطها ارتباطًا قويًا بتدخلات معينة (من بين الأمثلة على ذلك الحساسية المفرطة، وفشل نخاع العظام، ومتلازمة ستيفنز-جونسون المرتبطة
408 بالأدوية).

409 ومن المهم للغاية الموازنة بين طبيعة جمع بيانات السلامة والقيمة المحتملة. وينبغي تصميم نطاق اكتشاف وتسجيل الأحداث السريرية وفقاً
410 لسؤال التجربة ومستوى المعرفة الموجود حول خلفية الحالة الصحية والتدخل الجاري دراسته. وبالمثل وسائل ومستوى التفاصيل التي يتم بها
411 ذلك. إن مخاطر الإفراط في إقتال كاهل المشاركين في التجارب السريرية العشوائية المنضبطة بجمع التفاصيل المفرطة (مثلاً الوصف
412 السردى) للأحداث هي: صرف الانتباه عن الجوانب التي لها تأثيرات أكبر على الأفراد في التجربة وتقليل حجم ما يمكن تحقيقه (بحيث يكون
413 من المرجح افتقاد المقارنات العشوائية لمشكلات السلامة الهامة التي من شأنها أن تؤثر على استخدام التدخل في بعض الأفراد أو كلهم في
414 المستقبل).

415 ويسمح استخدام لجنة مستقلة لمراقبة البيانات بإجراء مقارنات عشوائية لمشكلات السلامة المحتملة أثناء التجربة السريرية العشوائية المنضبطة
416 الجارية والنظر فيها جنباً إلى جنب مع البيانات المستجدة حول الفعالية دون الكشف المبكر عن أي جهات أخرى مشاركة في تصميم التجربة أو
417 إجراءاتها أو إدارتها. وعلى هذا فقد يكون بوسع لجنة مراقبة البيانات الحكم على أهمية المعلومات المتعلقة بالسلامة دون الإضرار بنزاهة نتائج
418 التجربة (والتي تعمل على توفير الرعاية المستمرة لجميع المشاركين في التجربة والمرضى في المستقبل).

419 **تقييم إشارات السلامة الخارجية المحتملة والاستجابة لها**

420 *الرسالة الرئيسية:* قد تظهر معلومات عن احتمالية سلامة التدخلات وفعاليتها أثناء التجربة السريرية العشوائية المنضبطة. وتشمل الأمثلة على
421 مصادر المعلومات الجديدة تحديثات وثنائ عقار معين أو تدخل معين (مثل ملخص خصائص المنتج أو كتيب الباحث)، أو معلومات من
422 المنشورات العلمية والاجتماعات العلمية، أو اتصالات من أطراف خارجية. وينبغي إجراء تقييم لتحديد ما إذا كانت المعلومات الجديدة:

- 423 • تغيير التوازن الإجمالي بين المخاطر والفوائد في التجربة؛
- 424 • تغيير مستوى الرعاية؛
- 425 • تؤثر على جميع المشاركين في التجربة أو فقط على مجموعات فرعية معينة من المشاركين؛
- 426 • تثير أي مخاوف فيما يتعلق بالعلاجات أو الإجراءات الأخرى المستخدمة في التجربة أو من قِبل مجموعة الأشخاص المشاركين في
427 التجربة (مثل التفاعلات بين الأدوية)

428 وبناءً على نتائج هذا التقييم، قد تتراوح الإجراءات اللازمة بين عدم إدخال أي تغييرات على التجربة، أو تغيير بروتوكول التجربة أو إجراءات
429 التجربة الأخرى (مثل تحسين معايير الأهلية للتجربة أو إدخال مراقبة إضافية لسلامة الدم) أو وقف التدخل في حالات معينة من الأفراد، أو
430 إلى ضرورة تعليق التجربة السريرية العشوائية المنضبطة بصورة مؤقتة أو وقفها بصفة دائمة. ينبغي إبلاغ لجنة مراقبة البيانات بأي معلومات
431 جديدة هامة وأي إجراءات مقترحة لاحقة.

432 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* ينبغي أن يراعي تقييم سلامة التدخل جميع مصادر المعلومات المتاحة وأن يتخذ إجراءات مناسبة. وقد تكون
433 المعلومات الواردة من مصادر خارجية أقوى أو أضعف من الأدلة الواردة من التجربة السريرية العشوائية المنضبطة نفسها، وقد يلزم الحكم
434 عليها في سياق المعلومات المستجدة عن الفوائد. ولذلك، لا بد من تزويد لجنة مراقبة البيانات بالمعلومات الهامة الجديدة عن السلامة (إذا كانت
435 هناك معلومات) للنظر فيها في السياق الأشمل لبيانات التجربة السريرية العشوائية المنضبطة.

436 **نقل معلومات السلامة الجديدة**

437 *الرسالة الرئيسية:* ينبغي تحديد توقيت تقديم معلومات السلامة الجديدة وطبيعتها (سواء الناتجة من داخل التجربة أو من مصادر خارجية) وفقاً
438 لطبيعة مشكلات السلامة والإجراءات المطلوبة. وينبغي إبلاغ جميع الأطراف المعنية على وجه السرعة بالتقارير الفردية عن المشكلات
439 المميّزة أو المهددة للحياة التي لم تكن معروفة من قبل والتي يحتمل أن تكون ذات صلة بالتدخل. ويمكن دمج المعلومات الأخرى في تقارير
440 دورية (مثل تقرير سنوي) مع تقييمها من قِبل لجنة مراقبة البيانات أو يمكن إدراجها في تقرير الدراسة النهائي حيث يمكن وضعها في سياق
441 المعلومات عن أي فوائد من التدخل. وينبغي توزيع التقارير على الأطراف المعنية (مثل المشاركين، والعاملين على التجربة، والمنظمين)
442 بصيغة مناسبة وفي توقيت يتناسب مع العمل المرجح أن يكون مطلوباً.

443 *لماذا يُعد هذا أمراً هاماً:* إن الغرض من توفير معلومات مُحدثة عن السلامة للآخرين هو تفادي الضرر المحتمل للمشاركين في هذه أو غيرها
444 من التجارب السريرية العشوائية المنضبطة وفئة المرضى الأوسع نطاقاً أو العامة أو تقليل الضرر إلى أدنى حد ممكن. ومن ثم ينبغي أن تكون
445 التقارير مفيدة من ناحية تقديم المعلومات ويتم تقديمها في الوقت المناسب و أن تكون قابلة للتطبيق. إن التقارير الزائدة أو غير ذات الصلة أو
446 التي لا تقدم معلومات غنية (وخاصةً عن الحالات الفردية) تصرف الانتباه عن تلك التي تتطلب العمل. وكثيراً ما يكون من الأجدى إنتاج
447 وتعميم المزيد من التحديثات الدورية الشاملة ذات السياق لجعلها مفيدة إلى أقصى حد وإبقاء التركيز على مشكلات السلامة الهامة.