

Ethics of Using Controls and Placebo in Clinical Trials

HENRY WILDE, M.D.*,
CHUMSAK PRUKSAPONG, M.D.***,
SURASAK TANEEPANICHSKUL, M.D.**

SUKHIT PHAOSAVASDI, M.D.**,
YUEN TANNIRANDORN, M.D.**,

Thailand has a solid academic medical community and a good health care infrastructure. This makes it attractive for the pharmaceutical industry to use as a product testing ground. Considerable support for medical research has resulted from this and has generally benefited the academic community and industry. However, not all of the projects were well designed or ethical^(1,2). Fortunately, international standards for clinical trials have now been formulated and are known as the "WHO Good Clinical Practices Guidelines" (GCP)⁽³⁾. These, however, seem to be more concerned with raining in poor study design and lax scientific practices rather than poor ethics. We have had many past examples of studies having been conducted in this country that were of questionable ethics as well as poor design and could never be published in a respected international peer review journal. Such studies often served as a tool to promote the product and had no other merit other than that the local team was later invited to present the data at conferences, usually held at luxury resorts.

The original way to get new drugs approved by regulatory agencies was to collect testimonials and anecdotal case reports followed by a non randomized prospective study demonstrating the safety of the new drug. Hundreds of drugs were approved, particularly in Europe, on the basis of such studies and many remain on the "approved" lists even though efficacy had never been proven. This is no longer acceptable. We must know the natural history of a disease or symptom and compare it to new treatments before we can properly evaluate a therapeutic modality. This, however, is not always possible. Hence, good study design almost always requires properly selected controls. If a "gold standard" of care is not yet known, a placebo control group may have to be used. However, if the "gold standard" of care is already established, the study control must be the standard of care and not a placebo. How else would you determine without potential risk or disadvantages to the study subjects whether a new product really does what it is being promoted for?

Key word : Ethics, Placebo

* Queen Saovabha Memorial Institute, Thai Red Cross Society, Bangkok 10330.

** Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330.

*** Department of Surgery, Police Hospital, Bangkok 10330, Thailand.

We would like to cite one controversial study, which originated abroad and led to an editorial in the prestigious New England Journal of Medicine⁽²⁾. It had to do with selecting two groups of pregnant Thai HIV infected women. It was then already well known that most of the HIV transmission to the infant takes place at or near the time of delivery. The objective of the study was to determine whether a short course of AZT, around the time of delivery, would be as effective in reducing the transmission rate of HIV infection to the newborn as the proven long-term one⁽⁴⁾. The Thai study was designed abroad and gave the control group no AZT at all. This design was later condemned by many experts on ethical grounds (see letters in same issue of the New England Journal⁽²⁾). Most of us, as well as the editorialist and many commentators, felt that using the already "gold standard" proven method of AZT therapy as a control would have yielded an acceptable answer to the question of whether the abbreviated method was effective. This issue, dealing with a fatal disease (AIDS), could be compared to the many studies of new rabies vaccines in Thailand where final efficacy in humans was determined safely and scientifically by using an established and proven effective rabies vaccine with the new product or immunization schedule and not with a placebo or no treatment at all.

The use of placebo in studying therapeutic modalities, or even in the determination of the natural history of a non-fatal illness or symptom complex, remains an important and useful scientific tool when properly applied⁽⁶⁾. Using placebo is least controversial when the old treatment is known not to be fully effective. Here are some guidelines adapted from publications by the American Medical Association and an Asian Medical Journal dealing with controls and placebo use^(7,8):

1) Investigators should first consider whether a placebo is really required. Can existing proven therapy be used for the control group or do we already have acceptable data on the natural history of the disease which can be used as historical controls.

2) Evaluate the cost-risk-benefit ratio to the study subjects in the placebo group with great

care. If they can be expected to suffer significant pain, risk of permanent damage or financial loss, the use of placebo may not be ethical and alternatives should be searched for.

3) Consent must clearly be informed. It is not an easy task to obtain truly informed consent in Thai culture. Patients fortunately, but not always justifiably, still trust their doctors and nurses in Thailand without asking many questions. They will often agree without deliberation when a procedure or therapy is suggested. The objectives and logistics of the proposed study must therefore be explained clearly and without bias when informed consent is solicited. Informed consent must therefore concentrate first on the word "**informed**" and then "**consent**".

4) The period during which placebo is used must be as short as possible. Once it is clear that a drug or procedure is indeed effective, the study should be terminated.

5) Indigent or economically marginal study subjects should be compensated for their discomforts and efforts. However, not to such an extent that they will accept an unpleasant or even dangerous study just for the money.

6) The use of a control group given placebo will never validate a poorly designed, unscientific study or one performed solely for commercial reasons.

7) The WHO document "Good Clinical Practices Guidelines (GCP)"⁽³⁾ now requires the use of monitors for clinical studies. These must be qualified individuals who are not involved in the study, who are impartial and who will identify deviations from the approved study protocol, including those dealing with ethical issues.

8) The use of prisoners in clinical trials is prohibited under the Helsinki convention which has also been endorsed by Thailand. Offering them inducements such as better food, quarters or reduced sentences does not negate this absolute prohibition.

9) Particular attention must also be paid to the informed and freely given consent issue when soldiers are used for a clinical study. They are frequently not in a position to truly volunteer.

REFERENCES

1. Kiatboonsri P, Richter J. Unethical trials of dipyrrone in Thailand. *Lancet* 1988; 2: 8626-7.
2. Phanuphak P. Ethical issues in studies in Thailand of the vertical transmission of HIV. *New Engl J Med* 1998; 338: 834-5. (Discussion on pages 836-841).
3. WHO Division of Drug Management and Policies. WHO Guidelines for good clinical practices (GCP) for trials on pharmaceutical products. WHO, Geneva 1996.
4. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immuno-
nodeficiency virus type I with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
5. Straus JL, Cavanaugh SA. Placebo effects: Issues for clinical psychiatry and medicine. *Psychosomatics* 1996; 37: 315-26.
6. Spiro H. Doctors, patients and placebo. Yale University Press, New Haven 1986.
7. Council on Ethical and Judicial Affairs. Code of Medical Ethics, current opinions with annotations. American Medical Association, Chicago 1998.
8. Phanuphak P. Trials in developing countries. *Asian Pacific J Allergy Immunology* 1998; 16: 137-9.

จริยธรรมของการใช้ยาหลอกและกลุ่มควบคุมในการศึกษาวิจัยทางคลินิก

เยนรี ไวลด์, พ.บ.*, สุขิต แผ่นสวัสดิ์, พ.บ.**
 ชุมศักดิ์ พฤกษาพงศ์, พ.บ.***, เอื่อง ตันนิรันดร, พ.บ.**
 สุรศักดิ์ ฐานีพานิชสกุล, พ.บ.**

ประเทศไทยมีโครงสร้างพื้นฐานทางสาธารณสุขที่ดีและมีประชามติการแพทย์ที่มีวิชาการที่แข็งแกร่ง ด้วยเหตุนี้ บริษัทยาจึงนิยมที่จะนำมาทำการศึกษาในประเทศไทย แต่เมื่อย่างไรก็ตามการศึกษาทุกขั้นมีใช้ว่าจะถูกต้องตามจริยธรรม เมื่อไป ถ้าเขายieldถือเอารูปแบบการศึกษาทางคลินิกที่ถูกต้องตามแบบขององค์กรอนามัยโลก จะพบว่ามีการศึกษาเป็นจำนวนมากที่รูปแบบไม่ถูกต้องและขาดจริยธรรม และการศึกษาเหล่านี้ นักจะเป็นไปเพื่อโฆษณาหรือเวชภัณฑ์เท่านั้น และผู้ศึกษาที่ได้รับผลประโยชน์ เพียงแค่ได้รับการสนับสนุนให้ทำการงานในปัจจุบัน โดยเจ้าของเวชภัณฑ์เป็นผู้อุปค่าใช้จ่ายให้ การที่จะนำยาตัวใหม่มาใช้นั้นต้องมีการศึกษาเป็นขั้นตอน โดยเริ่มจากรายงานผู้ป่วยที่ใช้ การศึกษาถึงความปลอดภัยของการใช้ และนำมาศึกษาเบริยนเทียบกับกลุ่มควบคุม ในกรณีที่กลุ่มควบคุมถ้ามีมาตรฐานการรักษาที่ดีอยู่ก็ไม่ควรใช้ยาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม ได้มีการนำเสนอมาก่อนเกี่ยวกับกลุ่มควบคุมที่ใช้ยาหลอกในวารสารทางการแพทย์ที่น่าเชื่อถือ คือ New England Journal of Medicine โดยนำเสนอด้วยกับการใช้ยาอเมซ็อดที่ ระยะลั้นในสตอร์ไทยตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี เปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอก เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาในการลดอัตราการติดเชื้อเอชไอวีจากการติดเชื้อเอชไอวี การศึกษานี้ได้รับการวิพากษ์วิจารณ์ในด้านจริยธรรมอย่างมาก เนื่องจากการใช้อเมซ็อดที่ในสตอร์ตั้งครรภ์เป็นที่ทราบดีแล้วว่าเป็นมาตรฐานการรักษาในสตอร์ตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี การใช้ยาหลอกในสตอร์ตั้งครรภ์เพื่อเปรียบเทียบ จึงเป็นปัญหาที่ถูกเดิมพิงถึงความเหมาะสมและถูกต้องทางจริยธรรม

การที่จะใช้ยาหลอกเพื่อพิสูจน์ประสิทธิภาพทำการรักษา นั้น การจะใช้ให้ถูกต้องและเหมาะสมกับวิธีการศึกษาวิจัยทางวิทยาศาสตร์ ดังนี้แนวทางการใช้ยาหลอกในการศึกษาจึงประกอบด้วย

- ผู้ทำการศึกษาต้องแน่ใจว่าการใช้ยาหลอกนั้นจำเป็นสำหรับการศึกษา
- พิจารณาถึงความคุ้มของค่าใช้จ่าย ความเสี่ยง และผลประโยชน์ที่จะได้รับ
- ใบแสดงความยินยอมของผู้เข้าร่วมวิจัย ต้องละเอียดและชัดเจนเกี่ยวกับยาหลอก
- ระยะเวลาในการใช้ยาหลอกนั้น จะต้องสั้นที่สุดเท่าที่สามารถทำได้
- ต้องให้ค่าตอบแทนที่เหมาะสม แต่ไม่ใช่เป็นการจ้างเพื่อทำวิจัย
- การใช้กลุ่มควบคุมให้ใช้ยาหลอก ต้องไม่เป็นไปเพื่อโฆษณาทางการค้า
- เพื่อให้เป็นไปตามมาตรฐานของการวิจัยทางคลินิกขององค์กรอนามัยโลก การศึกษาวิจัยทางคลินิกต้องมีผู้กำกับดูแลซึ่งต้องไม่มีส่วนร่วมกับการศึกษานั้น
- ห้ามทำการวิจัยในนักโทษ
- การใช้ทหารในการศึกษา ต้องให้มีความอิสระในการตัดสินใจ เนื่องจากอาชีพทางมีปoyerครั้งที่ไม่อยู่ในฐานะที่จะตัดสินใจได้อย่างอิสระ

คำสำคัญ : จริยธรรม, การใช้ยาหลอก

* สถานเสาวภา, สถาบันชาดไทย, กรุงเทพฯ 10330

** ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา, คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, กรุงเทพฯ 10330

*** ฝ่ายศัลยกรรม, โรงพยาบาลตำรวจ, กรุงเทพฯ 10330