



Introduction to Clinical Research

GCP Lecture II

Dr. Laila Tutunji

Nov 2024

RRB = Relative Risk Bias

Definition: A type of bias or error that affects the relative risk (RR) estimate in research studies.

Explanation:

When a study measures relative risk (risk of an outcome in one group compared to another), any error in study design, measurement, or analysis that distorts this estimate is called Relative Risk Bias. It means the calculated risk ratio may not reflect the true association because of bias.

GCP Certification

→ talk about regulations (why you are conducting research?).

This is an introduction to our medial students on the **WHO** designed global principles and regulations governing research on human subjects

GCP Certification is part of the Graduation Research Project Requirements

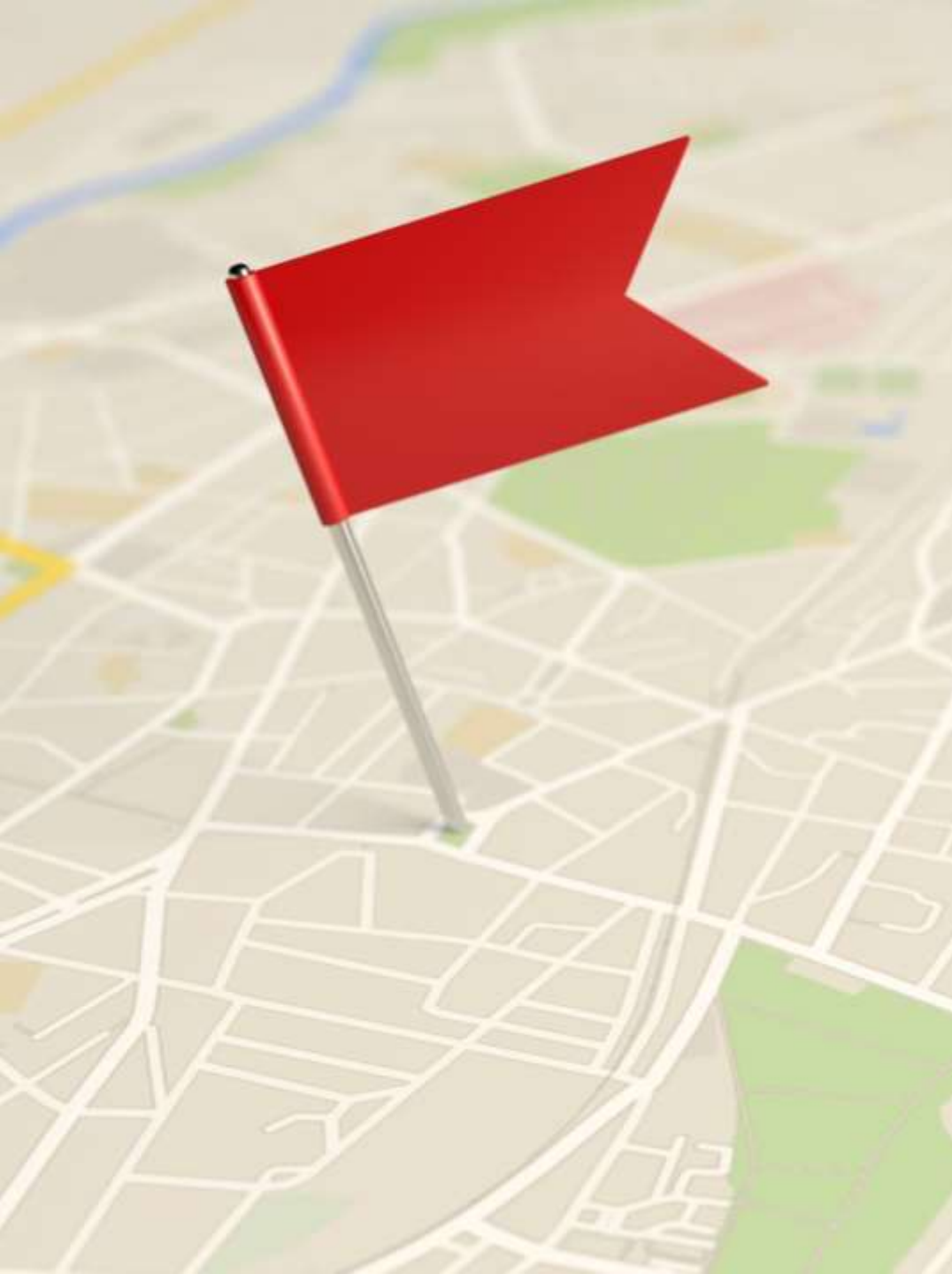
GCP Certification

Session 1:
Introduction/ Ethics/

Session 2:
Global Regulatory Framework

Session 3:
GCP Training/ IRBs.

Session 4:
GCP Training/ Research Protocol Basics.



Link to the Course

- Link to the course:
- <https://gcp.nidatraining.org/>
- Create an account to sign in:
- <https://gcp.nidatraining.org/register>
- Under organization kindly write:
The University of Jordan



GCP Course Information

Enter your Name

Enter your
Institution as the
University of
Jordan

Our IRB requires
80% of answers
correct

What Went Wrong in Medical Research

شرح: محاكم نورمبرغ (The Nuremberg Trials) ونشأة "مدونة نورمبرغ" (The Nuremberg Code)

📖 الخلفية التاريخية:

ظهرت انتقادات في ألمانيا ضد بعض الأطباء الألمان بسبب ممارسات طبية غير أخلاقية (خصوصاً تجارب على البشر): (العشرينات) 1920s

الحكومة الألمانية (جمهورية فايمار): أصدرت قوانين تنظم العلاج والتجارب الطبية، تركز على:

المنفعة (Beneficence): أن تكون التجارب لصالح الإنسان.

عدم الإيذاء (Non-maleficence): عدم التسبب بالضرر.

الموافقة المستنيرة (Informed Consent): الحصول على موافقة الشخص قبل أي تجربة.

هتلر ألغى هذه القوانين، وبدأ النظام النازي تنفيذ تجارب بشعة على البشر.

👨‍⚕️ الأطباء النازيون:

بحلول 1942، كان أكثر من 38,000 طبيب ألماني أعضاء في الحزب النازي.

ساهموا في:

قانون التعقيم القسري (Sterilization Law).

تجارب بشرية في معسكرات الاعتقال (مثل تجارب البرد، أدوية، جروح مقصودة، إلخ).

⚖️ محاكم نورمبرغ (1946-1947):

بعد الحرب العالمية الثانية، قرّرت أمريكا (بقيادة الرئيس ترومان) محاكمة قادة الحزب النازي ومن بينهم الأطباء.

بدأت المحاكم في 9 ديسمبر 1946 في مدينة نورمبرغ بألمانيا.

هدفت المحاكم إلى محاسبة المتورطين بجرائم الحرب، خصوصاً التجارب الطبية اللاإنسانية.

📜 مدونة نورمبرغ (1947 - The Nuremberg Code):

نتيجة لهذه المحاكم، وُضع أول مرجع عالمي لأخلاقيات البحث الطبي على البشر.

تحتوي على 10 مبادئ أساسية، أهمها:

الموافقة المستنيرة (Informed Consent): لا يمكن إجراء أي تجربة بدون موافقة المتطوع.

غياب الإكراه (No Coercion): لا يجب إجبار أي شخص على المشاركة.

أساس علمي للتجربة: يجب أن تكون التجارب مدروسة ومبنية على أبحاث سابقة.

تجنب الضرر: يجب أن تكون الفوائد أكبر من المخاطر.

حماية المشاركين: يجب تقليل المعاناة الجسدية والنفسية.

حق الانسحاب: يحق للمشارك الانسحاب في أي وقت.

🌐 الخلاصة بالعربي:

مدونة نورمبرغ هي أول قانون عالمي ينظم التجارب الطبية على البشر. جاءت بعد محاكمة الأطباء النازيين الذين قاموا بتجارب قاسية في الحرب العالمية الثانية.

المبادئ الأساسية هي: موافقة المشارك، غياب الإكراه، تصميم علمي دقيق، تجنب الضرر، واحترام حقوق المتطوعين.

Germany The Nuremberg Trials

النظافة العرقية: تحسين النسل
يعني الناس التي عندهم مشاكل / لنفث جيني ما يغالهم بالاتي لفر حيت ما يضل غير الناس القواني
فمثلا الاصابة الجديدة بجريحا عام الم في اي عندهم (تلف عقلي) - المتيقن صارونه

- Starting in the mid-1920s, German physicians, usually proponents of racial hygiene, were accused by the public and the medical society of unethical medical practices.

- In response to the criticism of unethical human experimentation, the Reich government issued "Guidelines for New Therapy and Human Experimentation" in Weimar, Germany.

مبادئ توجيهية.
بعد ٢٠ سنة عا جي
هتلر مثالهم.

اسم المانية الي طرحت. Guidelines

- The guidelines were based on beneficence and non-maleficence, but also stressed the legal doctrine of informed consent

don't harm
do your best

Germany The Nuremberg Trials

- The guidelines from Weimar were negated by Adolf Hitler.
لناهم.

- By 1942, the Nazi party included more than 38,000 German physicians, who helped carry out medical programs such as the Sterilization Law, as well as trials conducted in concentration camps.
عدد الأطباء.

- German physicians responsible for conducting unethical medical procedures on humans during the war were tried.
بأجرو

← قُدِّرَ USA بعد الحرب العالمية معاملة الأطباء النازيين.

Germany The Nuremberg Trials

- After World War II, a series of trials were held to hold members of the Nazi party responsible for a multitude of war crimes. The trials were approved by President ^{رئيس أمريكا.} Harry Truman in January 1946 and were led exclusively by the United States.

البداي بدأت فيها يعاولوا محاكمات trials.

- They began on December 9, 1946 in Nuremberg, Germany, in what became known as the Nuremberg trials.

خلالها بعد الحرب العالمية

- The 10 points constituted the "Nuremberg Code", which includes such principles as informed consent and absence of ^{إكراه} coercion; properly formulated scientific experimentation; and beneficence towards experiment participants. It is thought to have been mainly based on the Hippocratic Oath and the basic ethics governing Medicine.

Milestones in Clinical Trial Regulations

1947

The Nuremberg Code

1947 **Nuremberg Code**



الاسم التجاري: **Contergan**
السنة: تم طرحه في السوق عام 1957 في ألمانيا الغربية.
الاستخدامات:

مهدئ (Sedative) ومنوم (Hypnotic)
لعلاج القلق، الأرق، التهاب المعدة (Gastritis)، التوتير
لاحقا استخدم لتخفيف الغثيان الصباحي عند الحوامل
أصبح دواء متاحا بدون وصفة (Over-the-counter) في ألمانيا في أكتوبر 1957.

⚠️ المشكلة:
رغم أنه تمت تجربته على الحيوانات قبل تسويقه، لم تُكتشف آثاره الجانبية الخطيرة على الأجنة.
أول دواء يُختبئ تسببه بتشوهات خلقية عند البشر.
أدى إلى تشوه الأطراف (Phocomelia):
أطراف قصيرة جداً أو غير مكتملة (stumps).
إصابات أخرى: تشوه العينين، القلب، الجهاز الهضمي، الجهاز اليولي، العمى، الصمم.

🇩🇪 الأرقام:
عالمياً: حوالي 10,000 طفل ولدوا مصابين بالتشوهات، نصفهم فقط نجا (50%).
في ألمانيا وحدها: بين 5,000 – 7,000 طفل، نسبة النجاة حوالي 40%.
إجمالي عدد الأطفال المصابين يُقدَّر بحوالي 20,000 حالة عالمياً.

🔬 الأبحاث والاختبارات:
الباحثون حاولوا إعادة نفس التشوهات في الحيوانات باستخدام الدواء لكنهم لم ينجحوا.
مجلس الأبحاث الطبية قال إن التجارب الحيوانية لم تظهر دليلاً على أن الدواء يسبب طفرات وراثية.
هذه الحادثة بيّنت قصور التجارب الحيوانية وحدها، والحاجة إلى اختبارات أوسع وأكثر دقة قبل ترخيص الأدوية.

📋 النتائج والتأثير:
مأساة التاليدوميد أدت إلى:
تشديد قوانين الأدوية عالمياً.
فرض أنظمة مراقبة أقوى قبل تسويق أي دواء.
التركيز على اختبارات السلامة على النساء الحوامل.
رفع مستوى الشفافية والموافقة المستنيرة في التجارب.

Thalidomide Tragedy

أعقبرهم لأنه هاد أحسن دواء لعلاج الغثيان للحوامل
لكنهم ما علموا عليه الفو هامة الكافية!

- Thalidomide was one of the greatest cases in history of a drug disaster tragedy
- Thalidomide had been tested on animals extensively prior to its marketing
- The first drug recognized to cause birth defect in humans.
- Around 20,000 children were born with physical disability

Thalidomide Tragedy (cont...)

- Thalidomide was first marketed in 1957 in West Germany under the trade name **Contergan**.
- The German drug company Chemie Grünenthal developed and sold the drug. Primarily prescribed as a sedative or hypnotic, thalidomide also claimed to cure "anxiety, insomnia, gastritis, and tension". Afterwards, it was used against nausea and to alleviate morning sickness in pregnant women.
- Thalidomide became an over-the-counter drug in West Germany on October 1, 1957.
- Shortly after the drug was sold in West Germany, between 5,000 and 7,000 infants were born with phocomelia (malformation of the limbs). Only 40% of these children survived

Thalidomide Tragedy (cont...)

- Throughout the world, about 10,000 cases were reported of infants with phocomelia due to thalidomide; only 50% of the 10,000 survived. غياب الأطراف
- Those subjected to thalidomide while in the womb experienced limb deficiencies in a way that the long limbs either were not developed or presented themselves as stumps.
- Other effects included deformed eyes and hearts, deformed alimentary and urinary tracts, blindness and deafness

Thalidomide Tragedy (cont...)

السرقة أخطر ما لقا به، إننا آمننا وما يعجل صلي !!

- The Medical Research Council maintained that the vast bulk of evidence from laboratory and animal tests is against thalidomide having any genetic effects





- **Researchers tried to reproduce the same effect in dozens of species of lab animals without success.**


Thalidomide Tragedy (*cont...*)

- **The negative effects of thalidomide led to the development of more structured drug regulations and control over drug use and development.**

Milestones in Clinical Trial Regulations

1964 – Declaration of Helsinki

قراراتها لا تكون إلزامية
لا تملكها
phases

 **Declaration of Helsinki** (إعلان هلسنكي)

تعريف:

هو مجموعة مبادئ أخلاقية تخص البحث الطبي على البشر.

تم وضعه من قبل الجمعية الطبية العالمية (WMA) عام 1964 في مدينة هلسنكي، فنلندا.

يُعتبر الوثيقة الأساسية لأخلاقيات البحث الطبي على مستوى العالم.

تم تحديثه 7 مرات، وآخر تعديل كان في الجمعية العامة الـ 75 للجمعية الطبية العالمية، هلسنكي 2024.

أهداف إعلان هلسنكي:

حماية حقوق المشاركين في الأبحاث الطبية.

التأكيد على الموافقة المستنيرة (Informed Consent).

ضمان أن تكون المخاطر أقل ما يمكن مقارنة بالفوائد.

ضمان مراجعة الأبحاث من قبل لجان مختصة (Ethics Committees).

التركيز على أولوية سلامة المشاركين على البحث العلمي.

1947 Nuremberg Code

1964 Declaration of Helsinki



The Declaration of Helsinki

- Is a set of ethical principles regarding [human experimentation](#) developed for the medical community by the [World Medical Association](#) (WMA).^[1]
- It is widely regarded as the cornerstone document on human [research ethics](#).
- The Declaration was originally adopted in June 1964 in [Helsinki](#), [Finland](#), and has since undergone seven revisions (the most recent *by the 75th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, October 2024*

The Tuskegee Experiment

- An unethical [clinical study](#) conducted between 1932 and 1972 by the [U.S. Public Health Service](#).
- Investigators enrolled in the study a total of 600 impoverished, African-American [sharecroppers](#) from [Macon County, Alabama](#).
- Of these men, 399 had previously contracted syphilis before the study began, and 201 did not have the disease and were purposely infected.

دراسة توسكيجي الزهري (Tuskegee Syphilis Study)

المكان والزمان:

المكان: مقاطعة ماكون (Macon County)، ولاية ألاباما، الولايات المتحدة.

المدة: بدأت سنة 1932 واستمرت حتى 1972 (40 سنة كاملة).

المشاركون:

العدد: 600 رجل أمريكي من أصول إفريقية، معظمهم فقراء ومزارعون.

399 رجل كانوا مصابين بالزهري مسبقاً.

201 رجل لم يكن لديهم المرض (مجموعة مقارنة).

ما هو الزهري؟

مرض جنسي تسببه بكتيريا اسمها *Treponema pallidum*.

إذا لم يعالج:

يبدأ بقرحة غير مؤلمة.

بعدها طفح جلدي وأعراض بسيطة.

ثم يختفي لفترة (مرحلة كامنة).

في النهاية يهاجم الدماغ، القلب، والأعصاب → قد يؤدي إلى العمى، الشلل، الجنون، أو الوفاة.

العلاج الفعال: البنسلين (Penicillin)، أصبح العلاج الأساسي سنة 1947.

تفاصيل الدراسة:

الباحثون قالوا للرجال إنهم يُعالجون من "Bad Blood" (الدم الفاسد):

كان مصطلحاً شعبياً في تلك المنطقة يصف أي مرض عام: فقر الدم، التعب، أو الزهري.

استخدم لخداعهم حتى لا يعرفوا أنهم جزء من تجربة.

في الحقيقة، لم يحصل المشاركون على أي علاج حقيقي، بل أعطوهم Placebo (أدوية وهمية) مثل الأسبرين ومكملات معدنية.

حتى بعد اكتشاف البنسلين كعلاج أكيد سنة 1947، لم يعطوه لهم عمداً.

الباحثون أرادوا متابعة المرض حتى الوفاة لفهم تطوره الطبيعي.

طلبوا من الأطباء المحليين عدم علاج الرجال المشاركين.

النتائج الكارثية:

بجول عام 1972:

28 رجلاً ماتوا مباشرة بسبب الزهري.

100 رجل ماتوا من مضاعفات مرتبطة به.

40 زوجة أصيبت بالزهري.

19 طفل وُلد مصاباً بالزهري الخلقي (Congenital Syphilis).

انكشاف القضية:

في منتصف الستينات، موظف (Peter Buxton) كشف القصة وجذر رؤسائه → تجاهلوه.

سُرِبَ القصة للصحافة، ونشرتها Jean Heller في وكالة Associated Press في يوليو 1972.

أثارت القصة غضباً شعبياً كبيراً وتم إيقاف الدراسة فوراً.

العواقب القانونية والأخلاقية:

1973: الكونغرس الأمريكي عقد جلسات استماع حول القضية.

1974: الحكومة دفعت 10 ملايين دولار تعويضات للمشاركين وأسرهم.

تم وضع قوانين جديدة:

وضع 3 مبادئ أساسية: Belmont Report (1979)

احترام الأشخاص (Respect for Persons).

الإحسان (Beneficence).

العدالة (Justice).

إنشاء Office for Human Research Protection (OHRP): مكتب لحماية المشاركين في الأبحاث.

إلزام كل تجربة طبية تمر على لجنة مراجعة أخلاقية (IRB - Institutional Review Board).

الخلاصة بالعربي:

دراسة توسكيجي كانت تجربة غير أخلاقية تماماً، تركت مرضى الزهري بدون علاج لمدة 40 سنة، رغم توفر علاج فعال (البنسلين)، وخدع الباحثون المشاركين بقولهم إن عندهم "دم فاسد".

The Tuskegee Experiment

كافة هذه الامراض
يتركها الى مريض
الزهرية نفسه

هم كانوا يُستشارون عن صحتهم بمصالح الامم التي لم تكن لديها رغبة في علاجهم

- The participants were primarily sharecroppers, and many had never before visited a doctor.
- Doctors from the U.S. Public Health Service (PHS), which was running the study, informed the participants—399 men with latent syphilis and a control group of 201 others who were free of the disease—they were being treated for bad blood, a term commonly used in the area at the time to refer to a variety of ailments

The Tuskegee Experiment

- The men were monitored by health workers but only given placebos such as aspirin and mineral supplements, despite the fact that penicillin became the recommended treatment for syphilis in 1947, some 15 years into the study.
- PHS researchers convinced local physicians in Macon County not to treat the participants, and instead, research was done at the Tuskegee Institute. (Now called Tuskegee University, the school was founded in 1881 with Booker T. Washington as its first teacher.)
- In order to track the disease's full progression, researchers provided no effective care as the men died, went blind or insane or experienced other severe health problems due to their untreated syphilis.

The Tuskegee Experiment

- In the mid-1960s, a PHS venereal disease investigator in San Francisco named Peter Buxton found out about the Tuskegee study and expressed his concerns to his superiors that it was unethical.
- In response, PHS officials formed a committee to review the study but ultimately opted to continue it—with the goal of tracking the participants until all had died, autopsies were performed, and the project data could be analyzed.

The Tuskegee Experiment- The Whistleblower

النسار "الضبط عن المظالم"

- Buxton then leaked the story to a reporter friend, who passed it on to a fellow reporter, Jean Heller of the Associated Press.
- **Heller broke the story in July 1972**, prompting public outrage and forcing the study to finally shut down.
- By that time, 28 participants had perished from syphilis, 100 more had passed away from related complications, at least 40 spouses had been diagnosed with it and the disease had been passed to 19 children at birth.
- In 1973, Congress held hearings on the Tuskegee experiments, and the following year the study's surviving participants, along with the heirs of those who died, received a \$10 million out-of-court settlement. Additionally, new guidelines were issued to protect human subjects in U.S. government-funded research projects.

The Tuskegee Experiment

- The Tuskegee Syphilis Study, cited as "arguably the most infamous biomedical research study in U.S. history",^[8] led to the **1979 Belmont Report** and to the establishment of the **Office for Human Research Protection (OHRP)**.^[9]
- It also led to federal laws and regulations requiring **Institutional Review Boards for the protection of human subjects in studies involving them.**

The Belmont Report 1978/1979

RRB = Research Review Board

بالعربي: لجنة مراجعة البحث أو لجنة أخلاقيات البحث.

في بعض الدول يسمونها IRB = Institutional Review Board، وهي نفس الفكرة تقريباً.

♦ وظيفتها الأساسية:

حماية المشاركين في البحث البشري

التأكد أن المشاركين لن يتعرضوا لأي ضرر جسدي أو نفسي.

التأكد أن المشاركين يفهمون ويوافقون على المشاركة (Informed Consent).

التأكد من صحة البحث العلمي

البحث يكون منهجي، منطقي، وله قيمة علمية.

النتائج المتوقعة مهمة وليست مضحية للوقت أو الموارد.

أي بحث على البشر يجب أن يمر على RRB / IRB.

وظائفهم الأساسية:

حماية المشاركين من أي ضرر

التأكد أن البحث علمي وقيمه واضحة.

أنت كباحث، مهمتك إقناع اللجنة بهاتين النقطتين حتى تحصل على الموافقة.

The *Belmont Report* summarizes ethical principles and guidelines for research involving human subjects.

Three core principles are identified: respect for persons, beneficence, and justice.

Three primary areas of application are also stated: informed consent, assessment of risks and benefits, and selection of subjects.

The Tuskegee Experiment

On May 16, 1997, President Bill Clinton formally apologized on behalf of the United States to victims of the experiment.

During his apology, Clinton announced plans for the establishment of Tuskegee University's National Center for Bioethics in Research and Health Care.

The final study participant passed away in 2004.





Hippocrates, Principles of Medical Ethics

1. Non-Maleficence
2. Beneficence
3. Justice
4. Respect for Autonomy
5. Confidentiality

Milestones in Clinical Trial Regulations

1989 – US French and Japanese GCP Laws

1947 Nuremberg Code

1964 Declaration of Helsinki

طکت
۱۹۷۹

1989 US French and Japanese GCP Laws

قرروا
یجبتو او یجلا صریح والک



Milestones in Clinical Trial Regulations

1991 – European Union – GCP Guidelines

1947 Nuremberg Code

1964 Declaration of Helsinki

1989 US French and Japanese GCP Laws

1991 European Union – GCP Guidelines



Milestones in Clinical Trial Regulations

1994 – WHO – GCP Guidelines

1947 Nuremberg Code

1964 Declaration of Helsinki

1989 US French and Japanese GCP Laws

1991 European Union – GCP Guidelines (modified GCP).

1994 WHO - GCP Guidelines



Milestones in Clinical Trial Regulations

1997 – ICH – GCP Guidelines

1947 Nuremberg Code

1964 Declaration of Helsinki

1989 US French and Japanese GCP Laws

1991 European Union – GCP Guidelines

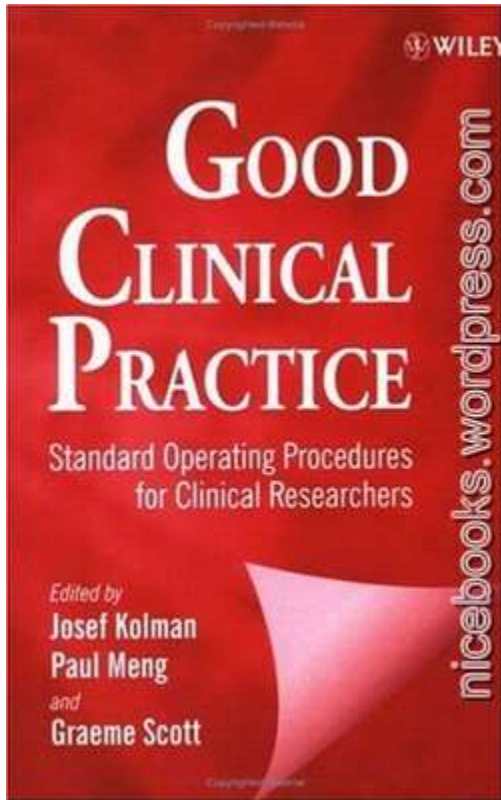
1994 WHO - GCP Guidelines

1997 International Conference on
(Harmonisation) ICH – GCP Guidelines

← كل العالم | جنود | و
adopt
GCP
Guidelines
وكل من يعلقوا



What is GCP



➤ Good Clinical Practice (GCP):

“Standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses and reporting of clinical trials that provides assurance that the data and reported results are credible and accurate, and that the rights, integrity and confidentiality of trial subjects are protected”

Ethics The Soul of Medicine



The First Principle

Non-Maleficence

“Primum, Non Nocere”

First, DO NO HARM

The Second Principle

Beneficence

The Third Principle

Justice

The Forth Principle

Respect for Autonomy

The Fifth Principle

Confidentiality

To see and See Again

- Shoulder of giants
- The spirit of inquiry, our responsibility ?
 - Al Rhazi
 - Ibn Sena
 - Ibn Al Haitham
- Where do We Stand?

To See and See Again

You Can Make A Difference