

แนวทางที่ 5:

การเลือกตัวเปรียบเทียบ*ในการวิจัยทางคลินิก

ตามกฎทั่วไป คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยจะต้องสร้างความมั่นใจว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มเปรียบเทียบเพื่อการวินิจฉัย รักษา หรือป้องกัน จะต้องได้รับการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว (established effective intervention)

ยาหลอกอาจใช้เป็นตัวเปรียบเทียบเมื่อไม่มีวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว สำหรับกรณีนี้ ทำการศึกษาวิจัย หรือในกรณีที่ใช้ยาหลอกเพิ่มเติมจากการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว

กรณีที่มีวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว อาจใช้ยาหลอกเป็นตัวเปรียบเทียบโดยไม่ให้การรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้วได้ เฉพาะในกรณีที่:

- (1) มีเหตุผลหนักแน่นทางวิชาการในการใช้ยาหลอก และ
- (2) การชะลอหรือยับยั้งการให้การรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว จะมีผลเพิ่มความเสี่ยงไม่มากไปกว่า ความเสี่ยงต่ำสุดต่อผู้เข้าร่วมวิจัย และความเสี่ยงเหล่านั้นมีการลดให้เหลือน้อยที่สุดแล้ว รวมทั้ง มีวิธีดำเนินการเพื่อบรรเทาความเสี่ยงที่ได้ผลด้วย

ความเสี่ยงและประโยชน์ต่าง ๆ ของวิธีการและวิธีดำเนินการที่ใช้ในการศึกษาวิจัย ควรได้รับการประเมินผลตามหลักเกณฑ์ที่ได้กำหนดไว้ในแนวทางที่ 4 - ประโยชน์และความเสี่ยงของแต่ละบุคคลจากการวิจัย

บทวิจารณ์แนวทางที่ 5

ข้อพิจารณาทั่วไปสำหรับการวิจัยทางคลินิกที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ. การดำเนินการวิจัยทางคลินิกที่มีกลุ่มเปรียบเทียบเป็นระเบียบวิธีวิจัยที่สำคัญ เพื่อใช้ในการทดสอบคุณค่าสัมพัทธ์ (relative merits) ของวิธีการที่ต้องการทดสอบ (investigational interventions). เพื่อให้ได้ผลที่ถูกต้องในการวิจัยแบบมีกลุ่มเปรียบเทียบ ผู้วิจัยจะต้องเปรียบเทียบผลของวิธีการที่ต้องการทดสอบกับผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกกำหนดให้อยู่ในกลุ่มทดลอง

* คำว่า ตัวเปรียบเทียบ แปลจากคำว่า Control ไม่แปลว่า “ควบคุม” เพราะจะทำให้เข้าใจผิดใน Oxford River Books English-Thai Dictionary พ.ศ. 2547 มีตัวอย่างคำว่า “Control Experiment” แปลว่า “การทดสอบที่มีมาตรฐานเปรียบเทียบ”

กลุ่มหนึ่ง (investigational arm) หรือหลายกลุ่ม (arms) กับผลของตัวเปรียบเทียบในผู้เข้าร่วมวิจัย ที่มาจากประชากรกลุ่มเดียวกัน. วิธีที่นิยมใช้ คือ การสุ่มเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยให้อยู่ในกลุ่มเปรียบเทียบ. การกำหนดให้ผู้เข้าร่วมวิจัยอยู่ในกลุ่มทดลองโดยวิธีสุ่มเลือก ทำให้สามารถเปรียบเทียบผลได้โดยคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีอิทธิพลต่อผลลัพธ์ของการศึกษา โดยช่วยขจัดอคติของผู้วิจัยจากการเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย และช่วยให้ความมั่นใจว่า ผลการวิจัยสามารถสะท้อนผลจากการให้วิธีการนั้นจริง และไม่เป็นผลจากปัจจัยภายนอก

การใช้ยาหลอกกับกลุ่มเปรียบเทียบในการวิจัยทางคลินิก อาจก่อให้เกิดความขัดแย้งระหว่างความต้องการผลทางวิชาการที่หนักแน่นกับพันธะที่จะต้องปกป้องสุขภาพและสวัสดิการของผู้เข้าร่วมวิจัย. โดยทั่วไป การศึกษาวิจัยจะต้องออกแบบเพื่อสร้างสารสนเทศทางวิชาการที่แม่นยำ โดยไม่มีการชะลอ (delay) หรือยับยั้ง (withhold) การให้การรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้วแก่ผู้เข้าร่วมวิจัย. ผู้วิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย อาจเบี่ยงเบนจากกฎข้อนี้ เมื่อการยับยั้งวิธีการรักษาดังกล่าว เป็นความจำเป็นทางระเบียบวิธีวิจัย และทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับความเสี่ยงเพิ่มขึ้นไม่เกินระดับเล็กน้อยจากระดับความเสี่ยงต่ำสุด

แม้การวิจัยทางคลินิกแบบมีกลุ่มเปรียบเทียบตามแบบแผน มักจะถือว่าเป็นมาตรฐานทองคำ (gold standard) ยังมีการออกแบบการวิจัยแบบอื่นที่สามารถให้ผลการวิจัยที่ถูกต้องได้ด้วย เช่น รูปแบบการวิจัยแบบปรับตัว-ตอบสนอง (response-adaptive trial design) การศึกษาแบบสังเกต (observational studies) หรือการเปรียบเทียบกับผลในอดีต (historical comparisons). ผู้วิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัยจะต้องพิจารณาอย่างรอบคอบว่า คำถามการวิจัยสามารถหาคำตอบได้โดยรูปแบบการวิจัยอื่นหรือไม่ และผลสรุปการซึ่งน้ำหนักระหว่างความเสี่ยงกับผลประโยชน์ของรูปแบบทางเลือกอื่นดีกว่าวิธีสุ่มเปรียบเทียบตามแบบแผนหรือไม่

วิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว. วิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้วสำหรับภาวะที่ทำการศึกษาวิจัยดำรงอยู่เป็นส่วนหนึ่งของมาตรฐานวิชาชีพแพทย์. มาตรฐานวิชาชีพครอบคลุมมากกว่าวิธีการที่ดีที่สุดที่พิสูจน์แล้วในการรักษา ตรวจวินิจฉัย หรือป้องกันภาวะดังกล่าว. นอกเหนือจากนั้น มาตรฐานวิชาชีพยังครอบคลุมถึงวิธีการต่าง ๆ ที่อาจไม่ใช่วิธีการที่ดีที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับทางเลือกอื่น ๆ ที่มีอยู่ แต่ในทางวิชาชีพถือว่า เป็นทางเลือกที่มีเหตุผล (เช่น ตามที่ปรากฏในแนวทางการรักษา)

แม้ว่าวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว ยังอาจต้องมีการทดสอบต่อไป โดยเฉพาะในกรณีที่ยังมีความเห็นต่างในหมู่วิชาชีพแพทย์และผู้รู้เรื่องอื่น ๆ. การวิจัยทางคลินิกอาจเป็นทางออกในกรณีดังกล่าว โดยเฉพาะถ้าประสิทธิผลของวิธีการหรือวิธีดำเนินการเหล่านั้นยังไม่ได้ผ่านการวิจัยทางคลินิกอย่างเข้มข้น. การวิจัยทางคลินิกยังอาจมีประโยชน์ในกรณีที่ผลสรุปเรื่องความเสี่ยงกับประโยชน์ยังไม่ชัดเจนว่าดีจริง ซึ่งกรณีดังกล่าวผู้ป่วยอาจหยุดการรักษาภาวะดังกล่าวอย่างมีเหตุผล (เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะในเด็กที่หูชั้นกลางอักเสบ หรือ

การผ่าตัดเข้าโดยวิธีส่องกล้อง). ในกรณีที่มีทางเลือกการรักษาหลายวิธีและยังคงไม่ทราบว่า วิธีการรักษาใดดีที่สุดสำหรับผู้ใด การวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิผลอาจช่วยให้ตัดสินใจได้ว่า วิธีการหรือวิธีดำเนินการใดได้ผลดีสำหรับกลุ่มจำเพาะใด. กรณีดังกล่าวอาจยอมให้มีการทดสอบวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้วกับยาหลอก หากเข้าเงื่อนไขตามแนวทางข้อนี้

บางคนยืนยันแข็งขันว่า ยอมรับไม่ได้ที่จะให้ผู้วิจัยชะลอหรือยับยั้งการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว. บางคนโต้แย้งว่า อาจยอมรับได้ ถ้าความเสี่ยงจากการยับยั้งวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้วนั้น เป็นที่ยอมรับได้ และการชะลอการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้วนั้นจำเป็นเพื่อให้มั่นใจได้ว่า การวิจัยสามารถแปลผลได้และถูกต้อง. ในกรณีดังกล่าว วิธีการรักษาที่รู้แล้วว่าด้อยกว่า หรือยาหลอก (ดูข้างล่าง) หรือไม่ให้การรักษา อาจนำมาใช้แทนวิธีการรักษาที่ยอมรับแล้ว. แนวทางข้อนี้ยึดทางสายกลางในประเด็นดังกล่าวนี้. ทางเลือกที่เป็นที่ยอมรับว่าดีกว่าวิธีอื่น คือ การทดสอบวิธีการรักษาใหม่ที่อาจได้ผลกับวิธีการที่ได้ผลยืนยันเป็นที่ยอมรับแล้ว. กรณีที่ผู้วิจัยเสนอขอเบี่ยงเบนไปจากทางเลือกนี้ ผู้วิจัยจะต้องแสดงให้เห็นถึงเหตุผลความจำเป็นทางระเบียบวิธีวิจัย และหลักฐานที่แสดงว่า ความเสี่ยงจากการยับยั้งหรือชะลอวิธีการรักษาที่ยอมรับแล้วมีผลต่อผู้เข้าร่วมวิจัยไม่มากกว่าความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจากระดับความเสี่ยงต่ำสุด

หลักการเรื่องการใช้ยาหลอกเหล่านี้ นำไปประยุกต์ใช้กับกลุ่มเปรียบเทียบที่ไม่ได้รับการรักษาใด ๆ หรือที่ได้รับการรักษาที่รู้แล้วว่า ด้อยกว่าการรักษาที่ยอมรับแล้ว. ผู้สนับสนุนการวิจัย ผู้วิจัย และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ควรประเมินผลความเสี่ยงต่าง ๆ ที่เกิดจากการไม่ได้รับการรักษา (หรือไม่มียาหลอก) หรือกรณีได้รับการรักษาที่ด้อยกว่า เปรียบเทียบกับความเสี่ยงและผลประโยชน์ที่แต่ละบุคคลอาจได้รับ กรณีได้รับการรักษาที่ยอมรับแล้ว และประยุกต์หลักเกณฑ์การใช้ยาหลอกในแนวทางข้อนี้. โดยรวม ในกรณีที่มีวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว อาจยับยั้งหรือทดแทนด้วยการรักษาที่ด้อยกว่าได้ เฉพาะในกรณีที่มีเหตุผลทางวิชาการอย่างมากยอมให้ทำเช่นนั้น ความเสี่ยงจากการยับยั้งการรักษาที่ยอมรับแล้ว หรือทดแทนด้วยวิธีการรักษาที่ด้อยกว่า จะต้องเพิ่มความเสี่ยงเพียงเล็กน้อยเหนือความเสี่ยงต่ำสุดแก่ผู้เข้าร่วมวิจัย และความเสี่ยงต่าง ๆ ต่อผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องทำให้ต่ำที่สุด

ยาหลอก. สารที่ไม่มีฤทธิ์หรือวิธีการรักษาหลอก ๆ (sham procedure) ที่ให้แก่ผู้เข้าร่วมวิจัยด้วยจุดมุ่งหมายเพื่อปิดโอกาสไม่ให้พวกเขา และมักรวมทั้งผู้วิจัยด้วย ทราบว่า ใครได้รับการรักษาจริงหรือไม่จริง. การใช้ยาหลอกเป็นเครื่องมือทางระเบียบวิธีวิจัยที่ใช้เพื่อเป้าหมายในการแยกผลทางคลินิกของยาหรือวิธีการรักษาที่ทำการทดสอบ. วิธีการดังกล่าวนี้ ทำให้ผู้วิจัยสามารถรักษาผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มทดลองและกลุ่มเปรียบเทียบในลักษณะที่เหมือนกันอย่างแท้จริง ต่างกันเฉพาะกลุ่มทดลองได้ยาจริงแต่กลุ่มเปรียบเทียบไม่ได้รับ. ความเสี่ยงจากการใช้ยาหลอกในตัวเองโดยทั่วไปแล้วต่ำมาก หรือไม่มีเลย (ตัวอย่างเช่น การกินสารที่ไม่มีฤทธิ์ใด ๆ)

ในบางแขนงวิชา เช่น ศัลยศาสตร์และวิสัญญีวิทยา การทดสอบประสิทธิภาพของวิธีการรักษาอาจต้องใช้วิธีการรักษาหลอก (sham interventions). ตัวอย่างเช่น ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มทดลองการวิจัยทางศัลยศาสตร์อาจรับการผ่าตัดข้อเข่าโดยวิธีส่องกล้อง ขณะที่ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มเปรียบเทียบอาจจะได้รับการผ่าตัดกริดที่ผิวหนังเล็กน้อยบริเวณข้อเข่า. ในกรณีอื่น ทั้งสองกลุ่มอาจได้รับการรักษาที่มีการลวงล้า เช่น การสอดสายสวนเข้าไปในหลอดเลือดแดง. สายสวนอาจสอดเข้าไปในหัวใจของผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มทดลอง แต่ในกลุ่มเปรียบเทียบจะหยุดเมื่อสอดเข้าไปใกล้ถึงหัวใจ. ความเสี่ยงต่าง ๆ ของวิธีดำเนินการหลอก ๆ อาจมาก (ตัวอย่างเช่น การลงมีดผ่าตัดภายใต้การดมยาสลบ) และต้องพิจารณาอย่างรอบคอบโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

การเปรียบเทียบโดยใช้ยาหลอก. การใช้ยาหลอกโดยปกติแล้วไม่มีปัญหาย้อนแย้ง ในกรณีที่ยังไม่มีวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว ถือเป็นกฎทั่วไป ในกรณีที่วิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว สำหรับภาวะที่ศึกษาวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องได้รับวิธีการรักษานั้นในโครงการวิจัย. กฎนี้ไม่ยกเว้นสำหรับการศึกษาเปรียบเทียบผลของวิธีการรักษาใหม่กับการเปรียบเทียบโดยใช้ยาหลอก ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนได้รับการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว และต่อมาถูกสุ่มเลือกเข้าไปในกลุ่มที่ได้รับวิธีการรักษาที่ทำการทดลองหรือกลุ่มยาหลอก. การออกแบบโดยการเพิ่มการรักษาเช่นนี้ (add-on designs) ใช้บ่อยในวิชามะเร็งวิทยา เมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดได้รับการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว และต่อมาถูกสุ่มเลือกเข้าไปรับยาหลอกหรือยาวิจัย

ในทางตรงข้าม ในกรณีที่มีความไม่แน่นอนสูงว่า วิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว จะมีความเหนือกว่ายาที่วิจัย ["เรียกกันโดยทั่วไปว่า สมดุลทางคลินิก" (clinical equipoise)] อนุญาตให้เปรียบเทียบผลยาวิจัยดังกล่าวได้โดยตรงกับวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว. ในกรณีเหล่านี้ การออกแบบการวิจัยปกป้องสวัสดิการของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยการสร้างความมั่นใจว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องไม่ถูกตัดการดูแลรักษาหรือการป้องกันที่เชื่อว่าได้ผลและจำเป็นต่อสุขภาพของพวกเขา

สุดท้าย การใช้ยาหลอกโดยปกติถือว่าไม่มีปัญหาย้อนแย้ง ในกรณีที่วิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้วยังไม่รู้ว่าเป็นปลอดภัย และได้ผลในบริบทเฉพาะในท้องถิ่นนั้น. ตัวอย่างเช่น เชื้อไวรัสมีกมีหลายสายพันธุ์แตกต่างกันตามท้องที่ต่าง ๆ. วัคซีนที่ได้รับการยอมรับแล้ว อาจพบว่าปลอดภัย และได้ผลกับสายพันธุ์เฉพาะ แต่อาจมีความไม่แน่นอนสูงในผลต่อสายพันธุ์ที่แตกต่างออกไปในท้องถิ่นอื่น. ในสถานการณ์เช่นนี้ อาจเป็นที่ยอมรับให้ใช้ยาหลอก เพราะไม่เป็นที่แน่นอนว่า วัคซีนดังกล่าวจะได้ผลในบริบทของท้องถิ่นนั้น

เหตุผลที่หนักแน่นทางวิชาการ. เหตุผลที่หนักแน่นทางวิชาการในการใช้การเปรียบเทียบโดยใช้ยาหลอก คือ กรณีที่ไม่สามารถแยกระหว่างวิธีการรักษาที่ได้ผลจากวิธีที่ไม่ได้ผลหากไม่ใช้การเปรียบเทียบโดยใช้ยาหลอก

[บางครั้งเรียกว่า “ความไวในการตรวจสอบ” (assay sensitivity)]. ตัวอย่างของ “เหตุผลที่หนักแน่นทางวิชาการ” ได้แก่ (1) กรณีที่การตอบสนองทางคลินิกของวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้วมีความแปรปรวนสูง (2) อาการต่าง ๆ ของภาวะโรคขึ้น ๆ ลง ๆ และมีอัตราการหายเองสูง หรือ (3) ภาวะที่กระทำการศึกษามีการตอบสนองสูงต่อยาหลอก. ในสถานการณ์เหล่านี้ ย่อมเป็นการยากที่จะตัดสิน ถ้าไม่ใช้การเปรียบเทียบโดยใช้ยาหลอกว่า วิธีการรักษาที่ทดลองนั้นจะได้ผลหรือไม่ เพราะภาวะนั้นอาจดีขึ้นเอง (หายเอง) หรือผลทางคลินิกที่สังเกตเห็นได้อาจเกิดจากผลของยาหลอก

ในบางกรณีมีวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว แต่ข้อมูลที่มีอาจได้จากสภาวะที่แตกต่างอย่างมากจากสิ่งที่ปฏิบัติทั่วไปในบริการสุขภาพของท้องถิ่น (ตัวอย่างเช่น วิธีการให้ยาที่แตกต่างกัน). ในสถานการณ์เช่นนี้ การวิจัยแบบสุ่มเปรียบเทียบย่อมเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการประเมินผลวิธีการรักษานั้น หากการวิจัยนั้นตอบสนองต่อความจำเป็นทางสุขภาพของท้องถิ่น ตามที่กำหนดในแนวทางที่ 2 - การวิจัยที่ดำเนินการในสถานที่ที่มีทรัพยากรน้อย และเข้าเงื่อนไขทั้งหมดตามที่กำหนดในแนวทางข้อนี้

กรณีที่ผู้วิจัยได้แสดงเหตุผลที่หนักแน่นทางวิชาการเพื่อใช้ยาหลอก หากสมาชิกในคณะกรรมการไม่มีความเชี่ยวชาญดังกล่าว คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยควรขอคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญ เพื่อพิจารณาว่า การใช้วิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้วในกลุ่มเปรียบเทียบ จะทำให้ผลการวิจัยนำมาใช้ประโยชน์ไม่ได้ (invalidate) หรือไม่

การลดความเสี่ยงต่อผู้เข้าร่วมวิจัยให้เหลือน้อยที่สุด. แม้ในกรณีที่ไม่มีเหตุผลสมควรให้ใช้ยาหลอกในกรณีใดกรณีหนึ่งตามแนวทางข้อนี้ โอกาสที่จะเกิดอันตรายจากการใช้ยาหลอกเป็นตัวเปรียบเทียบจะต้องลดลงให้เหลือน้อยที่สุด สอดคล้องกับหลักเกณฑ์ทั่วไปที่จะต้องลดความเสี่ยงต่อผู้เข้าร่วมวิจัยให้เหลือน้อยที่สุด (แนวทางที่ 4 - ประโยชน์และความเสี่ยงของแต่ละบุคคลจากการวิจัย). เงื่อนไขต่อไปนี้ให้ใช้กับการวิจัยที่ใช้ยาหลอกเปรียบเทียบ

ประการแรก ผู้วิจัยจะต้องลดระยะเวลาการใช้ยาหลอกให้เหลือน้อยที่สุดเท่าที่จะทำได้ โดยยังคงบรรลุเป้าหมายทางวิชาการของการวิจัย. ความเสี่ยงของกลุ่มที่ใช้ยาหลอก อาจลดลงมากขึ้นโดยการอนุญาตให้เปลี่ยนไปอยู่ในกลุ่มทดลอง [“หนีเข้ากลุ่มทดลอง” (escape treatment)]. โครงร่างการวิจัยควรกำหนดชัดเจนว่าเมื่อใดผู้เข้าร่วมวิจัยควรได้รับยาวิจัย

ประการที่สอง ตามที่ได้อธิบายในแนวทางที่ 4 - บทวิจารณ์ ในเรื่องผู้วิจัยจะต้องลดอันตรายให้เหลือน้อยที่สุดในการวิจัยที่ใช้ยาหลอกเปรียบเทียบ โดยมีการกำกับดูแลความปลอดภัยจากข้อมูลระหว่างการศึกษาวิจัย

ความเสี่ยงต่ำสุดของการรับยาหลอก. ความเสี่ยงของการรับยาหลอกนั้นว่าต่ำสุด เพราะความเสี่ยงต่อ

อันตรายร้ายแรงแทบไม่มีโอกาสจะเกิดขึ้นได้ และอันตรายที่อาจเกิดจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยก็น้อย ตามที่อภิปรายไว้แล้วในแนวทางที่ 4 - ประโยชน์และความเสี่ยงของแต่ละบุคคลจากการวิจัย ตัวอย่างเช่น กรณีที่ทดสอบวิธีการรักษากับภาวะเล็ก ๆ น้อย ๆ เช่น โรคหวัดในผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรง หรือภาวะผมร่วง และมีการใช้ยาหลอกในช่วงเวลาหนึ่ง ย่อมทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มเปรียบเทียบเสียประโยชน์เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ความเสี่ยงจากการใช้รูปแบบการวิจัยที่ใช้ยาหลอกเปรียบเทียบจึงต่ำสุด ความเสี่ยงจากการได้รับยาหลอก ร่วมกับวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว จะต้องเปรียบเทียบกับความเสี่ยงที่คนปกติที่มีสุขภาพดีได้รับในการใช้ชีวิตประจำวัน หรือระหว่างการได้รับการตรวจรักษาทั่วไปโดยเฉลี่ย

ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจากความเสี่ยงต่ำสุด. สอดคล้องกับแนวทางที่ 4 - ประโยชน์และความเสี่ยงของแต่ละบุคคลจากการวิจัย ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจากความเสี่ยงต่ำสุดใช้มาตรฐานเดียวกันในการวิจัยที่ใช้ยาหลอกเปรียบเทียบ

การใช้ยาหลอกเปรียบเทียบในสถานที่ที่มีทรัพยากรน้อย กรณีที่ไม่สามารถจัดให้มีวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว เนื่องจากเหตุผลทางเศรษฐกิจ หรือเพราะขาดระบบการจัดการ. ในบางกรณี มีวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้วสำหรับภาวะที่ทำการศึกษาวิจัย แต่ด้วยเหตุผลทางเศรษฐกิจหรือเพราะขาดระบบการจัดการ ทำให้อาจไม่สามารถให้การรักษาหรือจัดให้มีการรักษานั้นในประเทศที่ทำการศึกษาวิจัย. ในสถานการณ์เช่นนี้ โครงการวิจัยอาจเสาะหาแนวทางที่จะพัฒนาวิธีการรักษาที่สามารถจัดหาได้ตามสภาพทางคลังและโครงสร้างพื้นฐานของประเทศนั้น (ตัวอย่างเช่น ให้การรักษาระยะสั้นกว่า หรือซับซ้อนน้อยกว่าสำหรับการรักษาโรคนั้น). กรณีดังกล่าวนี้ อาจเกี่ยวข้องกับการทดสอบวิธีการรักษาที่คาดว่าจะหรือรู้แล้วว่า ได้ผลน้อยกว่าวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว แต่อย่างไรก็ดี อาจเป็นทางเลือกเดียวที่สามารถทำได้ หรือมีความคุ้มค่าที่จะกระทำในสภาพแวดล้อมนั้น. มีปัญหาย้อนแย้งอยู่มากในสถานการณ์เช่นนี้เกี่ยวกับการออกแบบการวิจัย ทั้งในแง่ว่า จะยอมรับทางจริยธรรมได้หรือไม่ และจำเป็นที่จะตอบคำถามการวิจัยนั้นหรือไม่. บางคนโต้แย้งว่า การศึกษาวิจัยดังกล่าว ควรใช้การออกแบบทดสอบความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority design) โดยเปรียบเทียบวิธีที่ศึกษา กับวิธีการที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว. บางคนโต้แย้งว่า การออกแบบการทดสอบความเหนือกว่า (superiority design) โดยเปรียบเทียบกับยาหลอกสามารถยอมรับได้

การใช้ยาหลอกเป็นตัวเปรียบเทียบในสถานการณ์เหล่านี้ เป็นปัญหาย้อนแย้งทางจริยธรรมด้วยหลายเหตุผล ได้แก่

1. ผู้วิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัยตั้งใจที่จะไม่ให้การรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้วแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มเปรียบเทียบ. อย่างไรก็ตาม เมื่อผู้วิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัยอยู่ในฐานะที่จะให้การรักษาที่จะป้องกันหรือรักษาโรคร้ายแรงได้ ย่อมเป็นการยากที่จะเข้าใจว่าเหตุใดพวกเขาจึงไม่มีพันธะให้ที่ต้องให้การรักษาเหล่านั้น.

พวกเขาควรออกแบบการวิจัยแบบทดสอบความสมมุติเพื่อทดสอบว่า วิธีการที่ต้องการทดลองนั้น ดีเท่าหรือเกือบเท่าวิธีการรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับแล้ว.

2. บางคนโต้แย้งว่า ไม่มีความจำเป็นต้องทำการวิจัยทางคลินิกในกลุ่มประชากรในสถานที่ที่มีทรัพยากรน้อย เพื่อพัฒนาวิธีการรักษาที่มีมาตรฐานต่ำกว่า ในราคาที่สามารถจ่ายได้เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการรักษาที่มีอยู่ในประเทศอื่น. พวกเขาโต้แย้งว่า แทนที่จะทำเช่นนั้น ควรต่อรองราคายาเพื่อให้สามารถใช้การรักษาที่ยอมรับแล้วและหาทุนช่วยเหลือเพิ่มขึ้นจากองค์การระหว่างประเทศ

เมื่อเกิดปัญหาย้อนแย้ง กรณีมีการวางแผนการวิจัยแบบใช้ยาหลอกเปรียบเทียบ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในประเทศเจ้าบ้านจะต้องดำเนินการ ดังนี้

1. แสวงหาความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ ถ้าไม่มีผู้เชี่ยวชาญอยู่ในคณะกรรมการ เพื่อพิจารณาว่า การใช้ยาหลอกจะนำไปสู่ผลที่ตอบสนองต่อความจำเป็นหรือลำดับความสำคัญของประเทศเจ้าบ้านหรือไม่ (ดูแนวทางที่ 2 - การวิจัยที่ดำเนินการในสถานที่ที่มีทรัพยากรน้อย) และ

2. สร้างความมั่นใจว่า ได้มีการเตรียมการเพื่อการดูแลในระยะเปลี่ยนผ่านแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยหลังการวิจัยเสร็จสิ้นหรือไม่ (ดูแนวทางที่ 6 - การดูแลความต้องการอันจำเป็นด้านสุขภาพของผู้เข้าร่วมวิจัย) รวมทั้งการเตรียมการหลังการวิจัยเพื่อดำเนินการให้บริการกรณีผลการวิจัยใด ๆ เป็นบวก โดยคำนึงถึงกฎระเบียบและกรอบนโยบายด้านการให้บริการสุขภาพในประเทศ

การวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิผลกับมาตรฐานการดูแล. ในหลายภาวะและโรค มีวิธีการที่ได้ผลหนึ่งวิธีหรือมากกว่าที่ได้รับการยอมรับแล้ว. แพทย์และโรงพยาบาลต่าง ๆ อาจใช้วิธีการรักษาต่างกันสำหรับภาวะเดียวกัน. อย่างไรก็ตาม ผลดีสัมพัทธ์ของการรักษาเหล่านี้อาจยังไม่เป็นที่ทราบกัน. การวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิผล (comparative effectiveness research) และการทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic reviews) ได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา. ในการวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิผล จะมีการศึกษาเปรียบเทียบผลของวิธีการรักษาที่ถือเป็นมาตรฐานการรักษาสองวิธีหรือมากกว่าโดยตรง. การวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิผลอาจช่วยตัดสินว่า มาตรฐานการรักษาใดมีผลดีมากกว่าหรือมีความเสี่ยงเป็นที่ยอมรับมากกว่า. คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยควรแยกแยะอย่างรอบคอบระหว่างการวิจัยทางการตลาดเพื่อมุ่งวางตำแหน่งสินค้าในท้องตลาด [บางครั้งเรียกว่า การวิจัยเพาะกล้า (seeding trials)] กับการวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิผลซึ่งมุ่งศึกษามุมมองทางวิชาการและการสาธารณสุขเป็นวัตถุประสงค์หลัก. คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยไม่ควรอนุมัติการวิจัยแบบแรก

แม้การวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิผลโดยทั่วไป จะไม่ชะลอหรือยับยั้งการให้การรักษาที่ได้ผลอันเป็นที่ยอมรับ

แล้วแก่ผู้เข้าร่วมวิจัย ความเสี่ยงที่สัมพันธ์กับกลุ่มต่าง ๆ อาจแตกต่างกันได้มาก ตัวอย่างเช่น ในกรณีเปรียบเทียบทางเลือกการผ่าตัดหรือการใช้ยา. ความเสี่ยงของวิธีดำเนินการในมาตรฐานการรักษาไม่จำเป็นต้องจัดว่าต่ำสุดเพียงเพราะการรักษานั้นได้เป็นมาตรฐานเวชปฏิบัติแล้ว. ความเสี่ยงต่อผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องลดให้เหลือต่ำสุด และต้องจัดสมดุลอย่างเหมาะสมสอดคล้องกับประโยชน์ที่แต่ละบุคคลคาดว่าจะได้รับ หรือคุณค่าทางสังคมของการวิจัย (ดูแนวทางที่ 4 - ประโยชน์และความเสี่ยงของแต่ละบุคคลจากการวิจัย)