

آغاز سخن به نام یزدان
تا نیک رسد سخن به پایان

وبینار کارآزمایی بالینی

مدرس : دکتر منصور رضایی

واحد توسعه تحقیقات بالینی
بیمارستان امام رضا
دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۲۳ تیر ۱۴۰۰

THE HIERARCHY OF EVIDENCE

1. Systematic reviews & meta-analysis
2. Randomised controlled trials
3. Cohort studies
4. Case-control studies
5. Cross sectional surveys
6. Descriptive study
7. Expert opinion



۱. مطالعات مداخله‌ای (Interventional)

- (۱) تجربی کلاسیک (کامل) (Experimental)
- (۲) نیمه تجربی (شبه تجربی) (Quasi Experimental)
- (۳) پیش تجربی (قبل و بعد) (Pre Experimental)

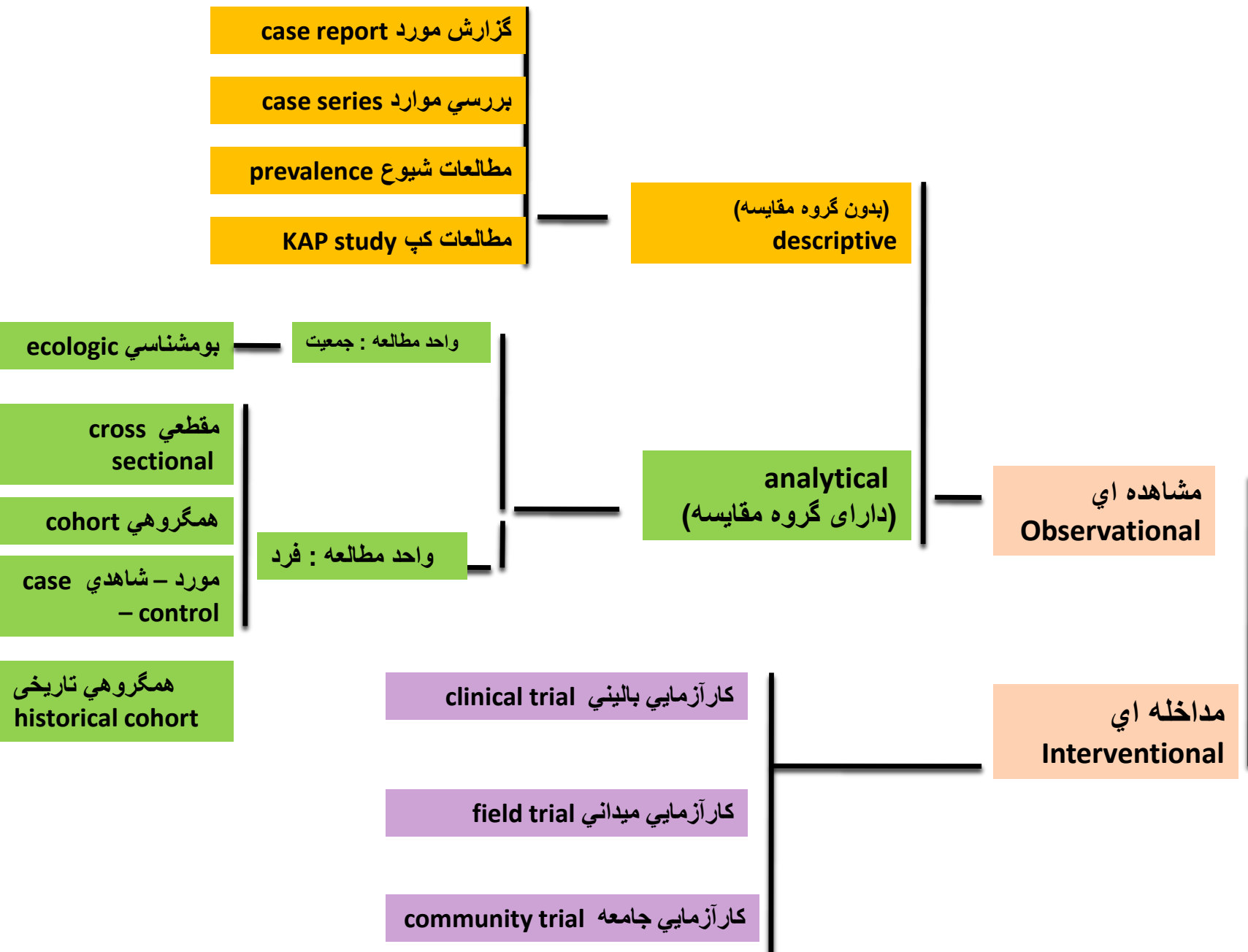
۲. مطالعات مشاهده‌ای (Observational)

- (۱) توصیفی (Descriptive)
- (۲) تحلیلی (Analytical)

۳. سایر مطالعات (Other type)

- (۱) مدل‌سازی (Models)
- (۲) نرم‌افزار (Software)

مطالعات اپیدمیولوژیک



- case report گزارش مورد
- case series بررسی موارد
- prevalence مطالعات شیوع
- KAP study مطالعات کپ

(بدون گروه مقایسه)
descriptive

- ecologic بومشناسی
- cross sectional مقطعي
- cohort همگروهي
- case - control مورد - شاهدي
- historical cohort همگروهي تاريخی

واحد مطالعه : جمعیت

واحد مطالعه : فرد

analytical
(دارای گروه مقایسه)

مشاهده اي
Observational

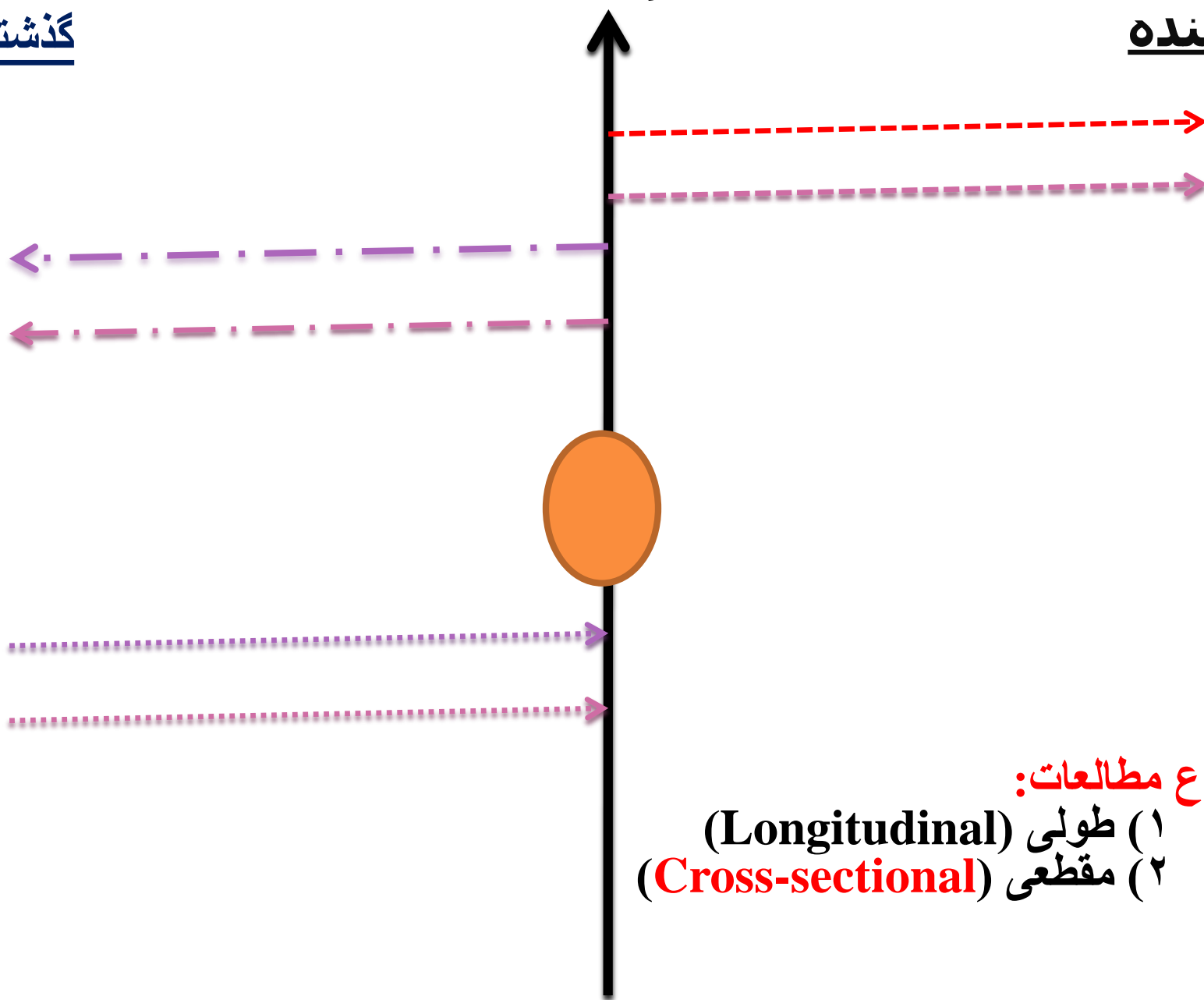
- clinical trial کارآزمایي باليني
- field trial کارآزمایي ميداني
- community trial کارآزمایي جامعه

مداخله اي
Interventional

گذشته

زمان حال

آینده



انواع مطالعات:

- (۱) طولی (Longitudinal)
- (۲) مقطعی (Cross-sectional)

شرایط مطالعه تجربی کامل:

- (۱) مداخله (Intervention)
- (۲) گروه کنترل (Control group)
- (۳) انتساب تصادفی (Random allocation)

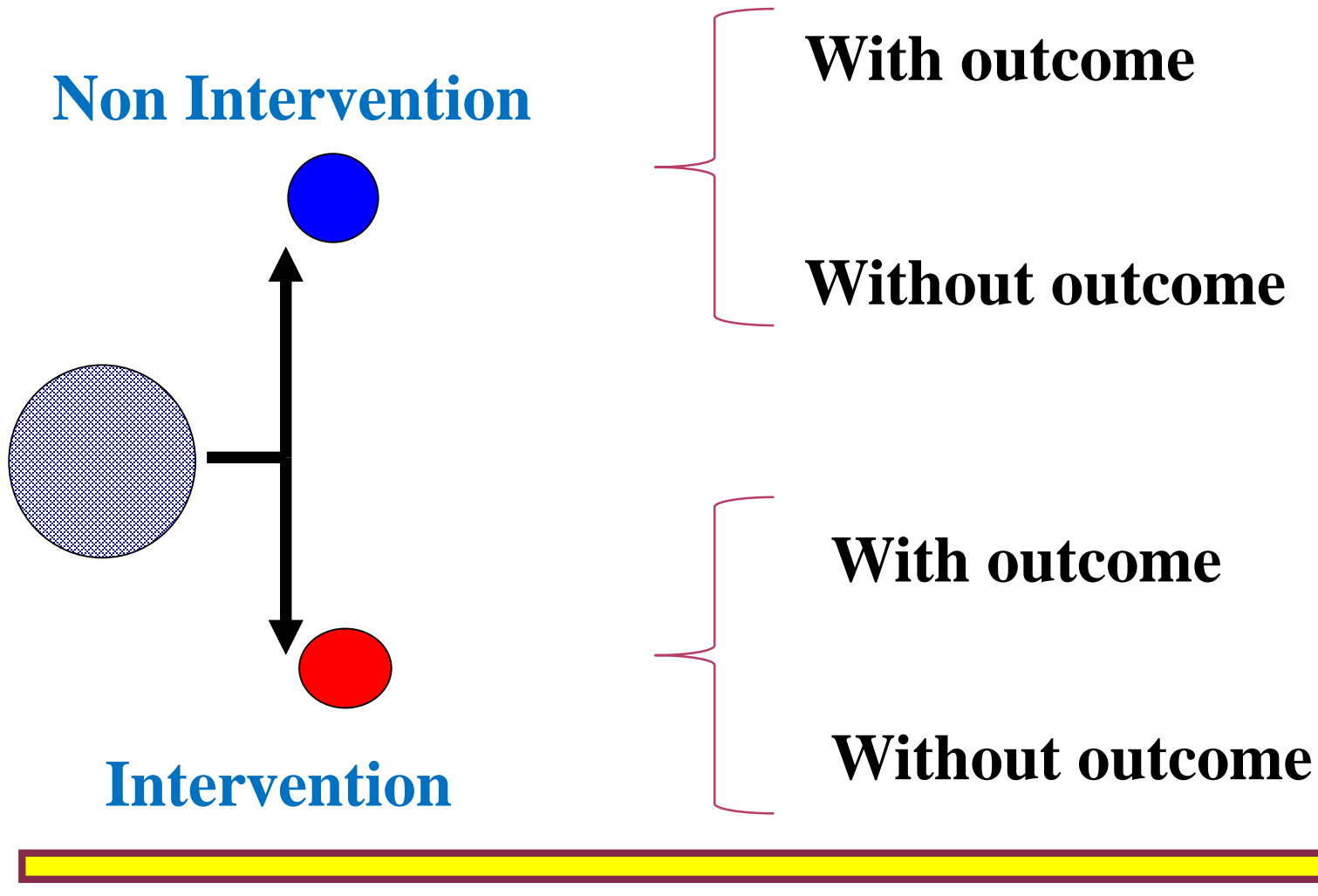
شرایط مطالعه نیمه تجربی:

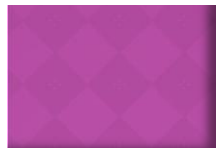
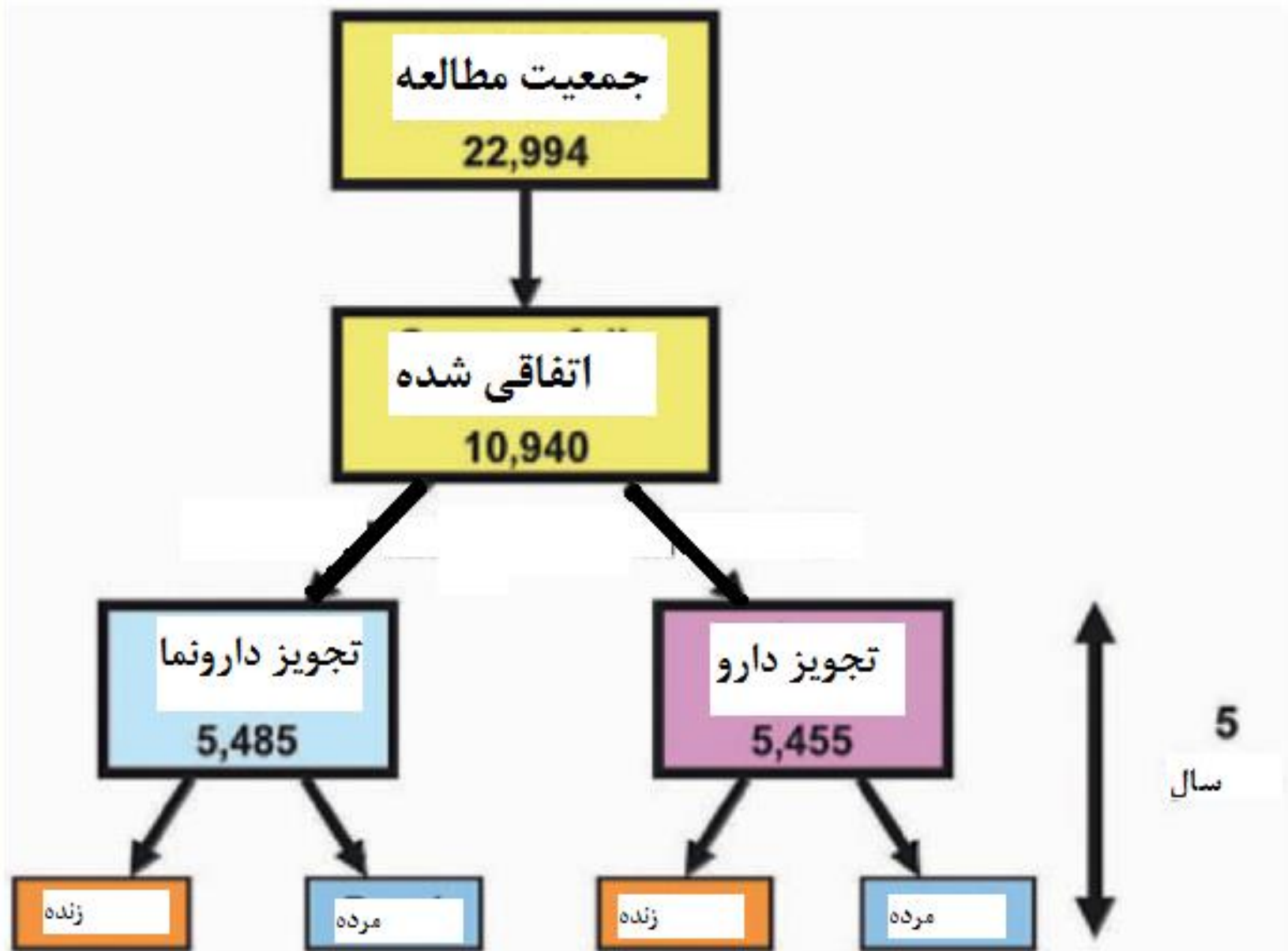
- (۱) مداخله (Intervention)
- (۲) گروه کنترل (Control group)

شرایط مطالعه پیش تجربی:

- (۱) مداخله (Intervention)

INTERVENTIONAL STUDIES





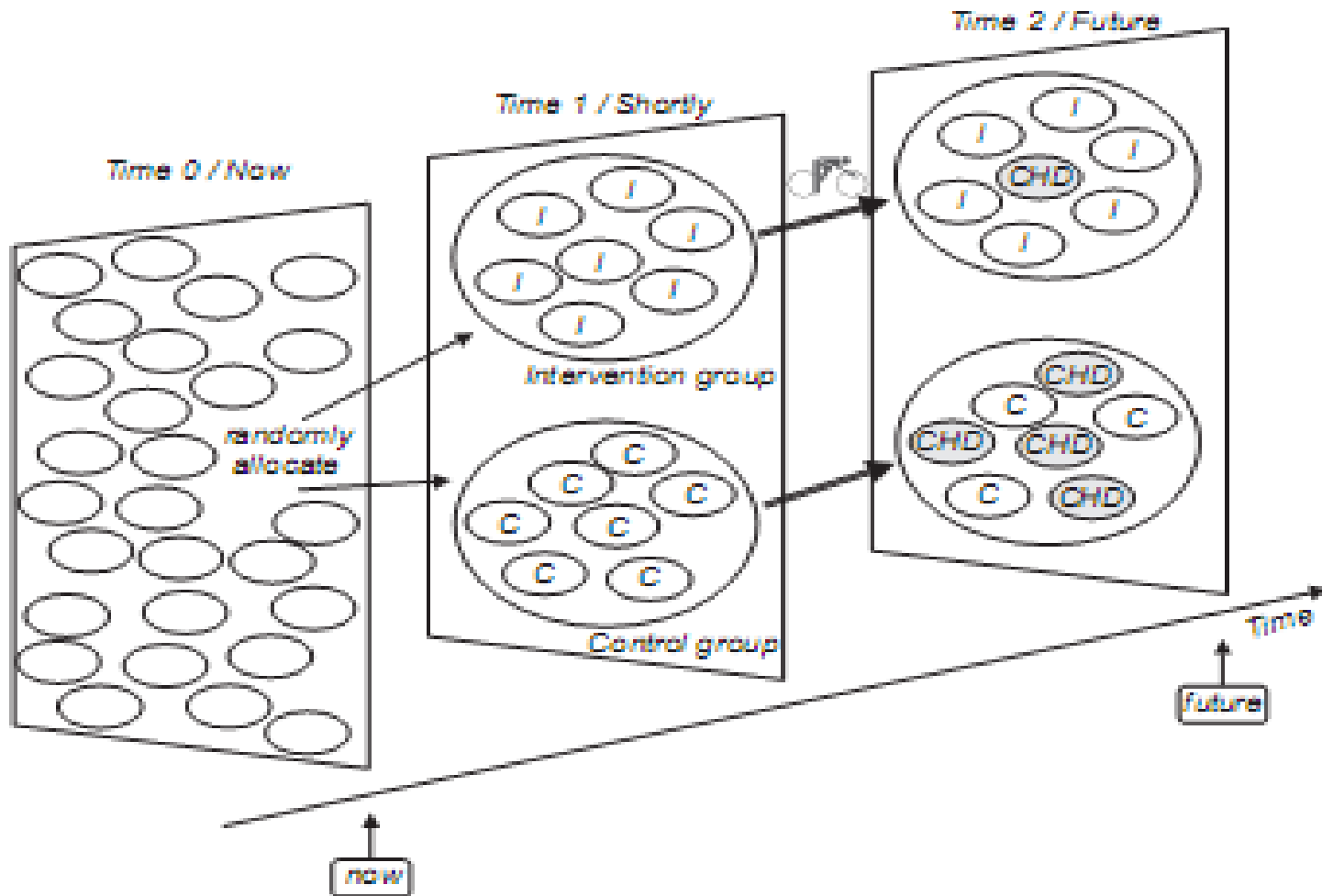
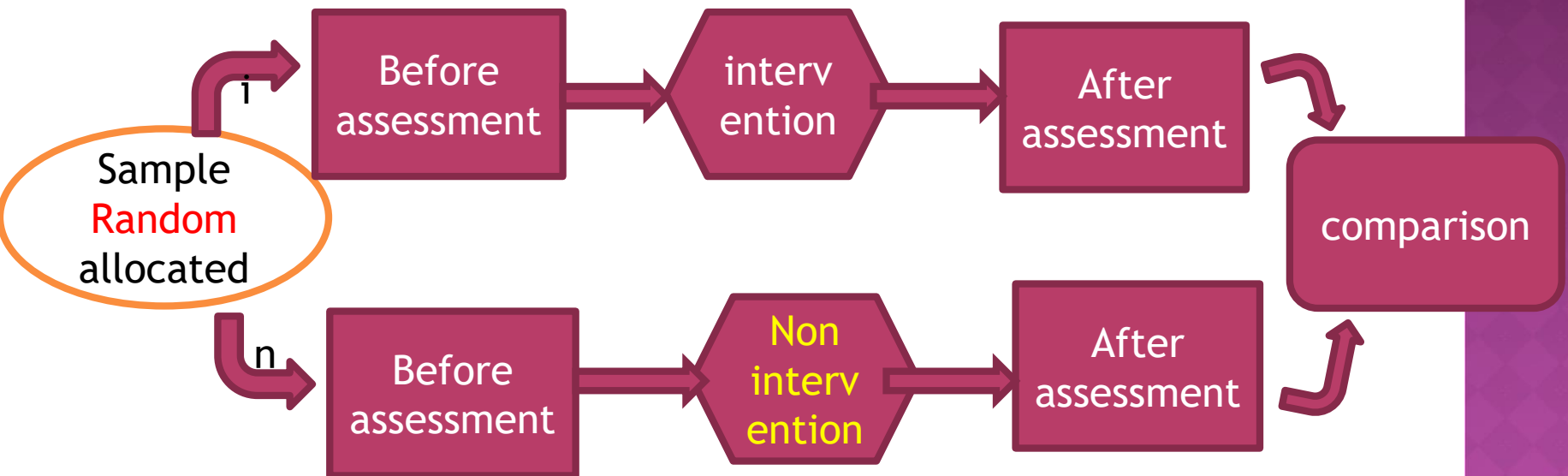
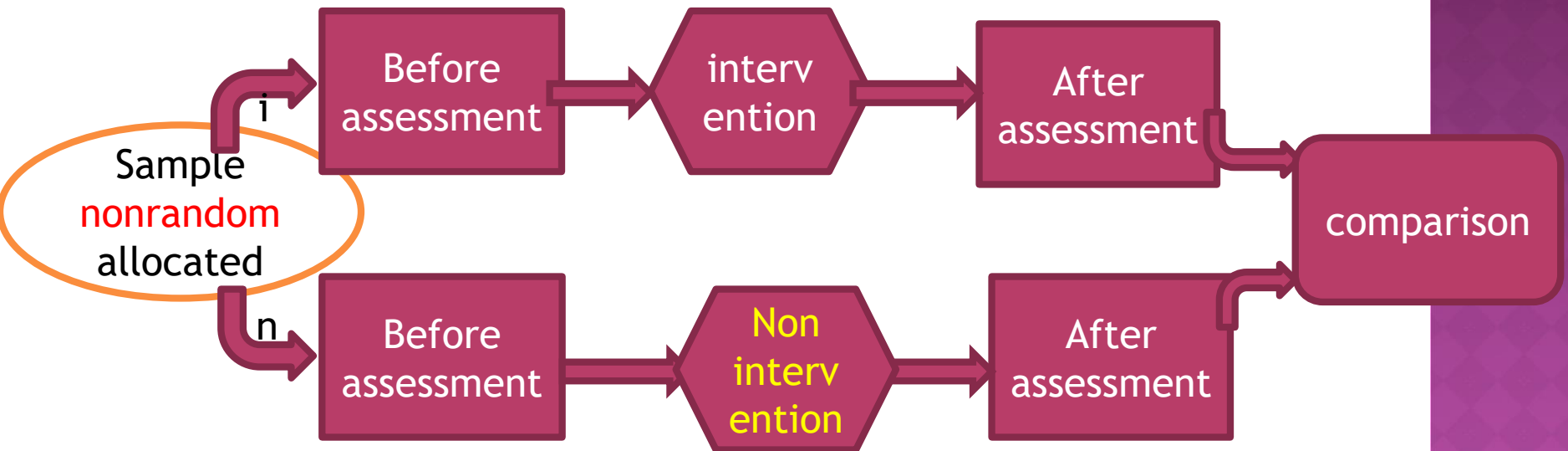


Fig. 9.11 Population concept of a trial.

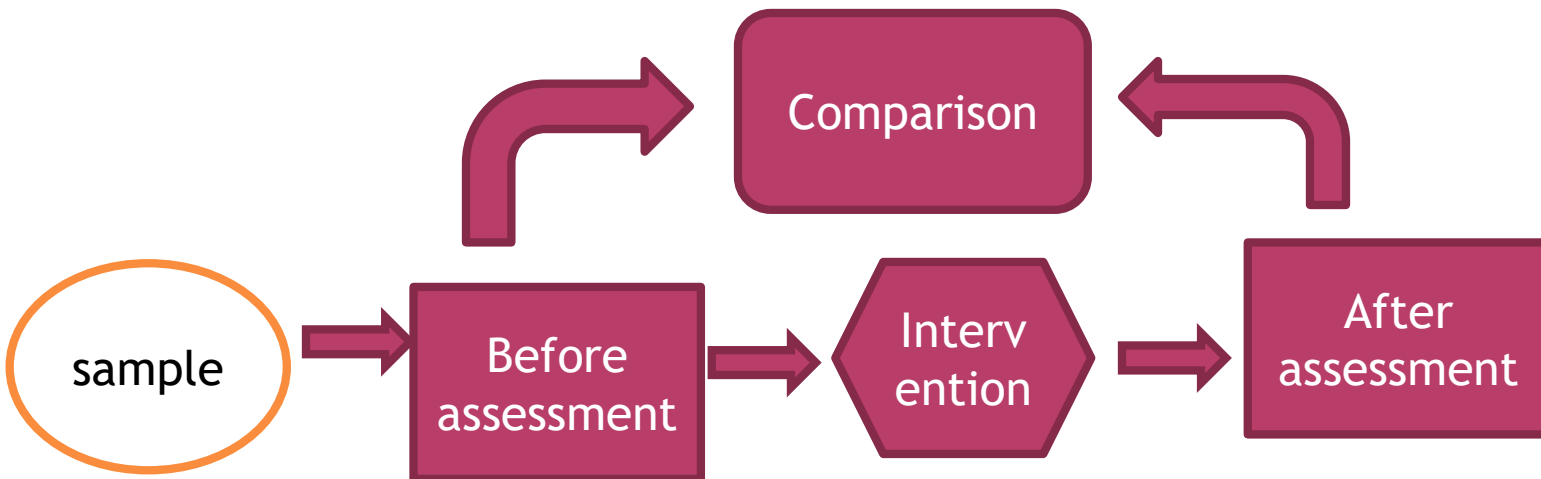
Parallel design (Classic experimental)



Parallel design (Quasi experimental)



Pre experimental Before-After study



تعریف کارآزمایی بالینی

کارآزمایی بالینی مطالعه‌ای است **آینده‌نگر** که برای مقایسه اثرات و ارزش یک **مداخله** (یا مداخله‌ها) در برابر شاهد در نمونه‌های **انسانی** انجام می‌شود.

THE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (RCT) IS CONSIDERED THE GOLD STANDARD FOR TESTING THE EFFICACY OF MEDICAL TREATMENTS

RCT

A properly planned and executed clinical trial is a **powerful experimental technique** for assessing the **effectiveness** of an **intervention**:

- 1- A **prospective** study comparing the effect and value of **intervention** against a **control** in **human** beings.
- 2- A clinical trial must employ **one or more intervention techniques** (diagnostic, preventive, or therapeutic drugs, biologics, devices, regimens, or procedures).
- 3- A trial, contains a **control** group against intervention group.
- 4- Only studies on **human** beings will be considered as clinical trials (animals (or plants) may be studied using similar techniques).

RCT

Significant items:

- 1- rationale and **phases** of clinical trials,
- 2- **ethical** issues,
- 3- **questions**,
- 4- populations and **samples**,
- 5- study **designs**,
- 6- **randomization**,
- 7- **blindness**,
- 8- **baseline** measures,
- 9- recruitment techniques and **participants**,
- 10- adverse **events**
- 11- participant **adherence**,
- 12- data and safety **monitoring**.

PHASES

Phase I

- ◉ Manufacturers usually test the effects of a **new drug** in **healthy volunteers** or patients **unresponsive** to usual therapies

Phase II

- ◉ Examine **dose–response curves** in **patients** and what **benefits** might be seen in a **small group** of patients with a particular disease

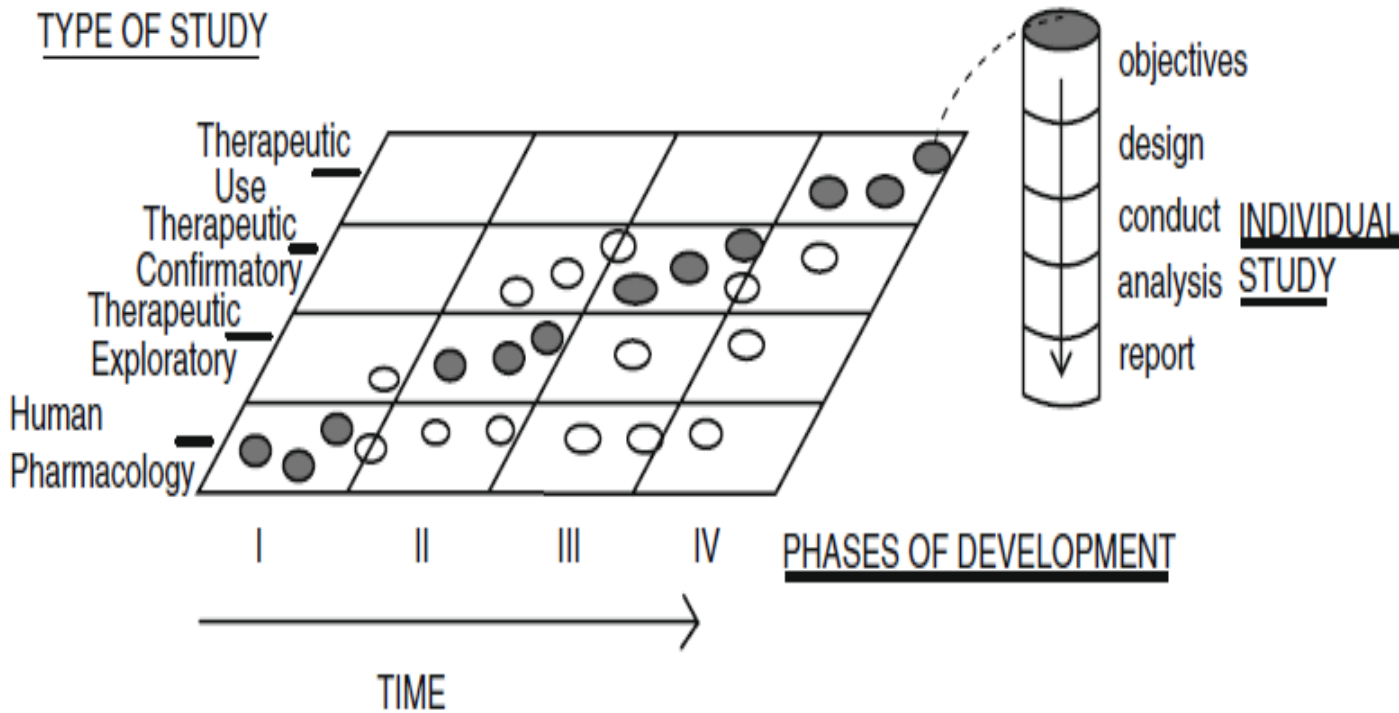
Phase III

- ◉ A **new drug** is tested in a **controlled fashion** in a **large patient** population against a **placebo** or **standard therapy**

Phase IV

- ◉ Is often called a **post-marketing** study as the drug has already been granted regulatory **approval/license**. These studies are crucial for gathering **additional safety** information from a larger group of patients in order to understand the **long-term safety** of the drug and appreciate drug **interactions**.

CLINICAL TRIAL PHASES:



Correlation between development phases and types of study

Classification:

Clinical trials can also be classified by whether the trial is:

1. **Exploratory**: the **first** to compare a **specific** treatment,
2. **Confirmatory**: is a **further trial** trying to **confirm** a previous observation

Protocol:

Studies have shown that protocol development is a **collaborative scientific writing process**, the aim of which is to **achieve consensus** within a group of **interdisciplinary clinical trial experts**

Questions addressed by a protocol:

- What is the **clinical question** being asked by the trial?
- **What analyses** should be performed in order to produce meaningful results?
- How will **the results be presented**?

Qualities of a good protocol:

- **Clear, comprehensive, easy** to navigate, and unambiguous
 - Designed in accordance with the current principles of **Good Clinical Practice (GCP)** and other regulatory requirements
 - Gives a sound **scientific background** of the trial
- **Clearly identifies the benefits and risks** of being recruited into the trial
 - **Plainly** describes **trial methodology** and **practicalities**
 - Ensures that **the rights, safety, and well-being of trial participants** are not unduly compromised
- Gives enough relevant **information** to make the trial and its results **reproducible**
- **Indicates** all features that assure the **quality** of every aspect of the trial

Topic **headings** of a typical protocol:

A. **Background** of the study

B. **Objectives**

1. Primary question and response variable
2. Secondary questions and response variables
3. Subgroup hypotheses
4. Adverse effects

C. **Design** of the study

1. Study population

- a. Inclusion criteria
- b. Exclusion criteria

2. Sample size assumptions and estimates

3. Enrollment of participants

- a. Informed consent
- b. Assessment of eligibility
- c. Baseline examination
- d. Intervention allocation (e.g., randomization method)

- 4. Intervention(s)**
 - a. Description and schedule**
 - b. Measures of compliance**
- 5. Follow-up visit description and schedule**
- 6. Ascertainment of response variables**
 - a. Training**
 - b. Data collection**
 - c. Quality control**
- 7. Safety Assessment**
 - a. Type and frequency**
 - b. Instruments**
 - c. Reporting**
- 8. Data analysis**
 - a. Interim monitoring**
 - b. Final analysis**
- 9. Termination policy**

D. Organization

1. Participating investigators

- a. Statistical unit or data coordinating center**
- b. Laboratories and other special units**
- c. Clinical center(s)**

2. Study administration

- a. Steering committees and subcommittees**
- b. Data monitoring committee**
- c. Funding organization**

Appendices

Definitions of eligibility criteria

Definitions of response variables

Informed Consent Form

- صفحه نخست
- کمیته ملی اخلاق
- کمیته‌های اخلاق تابعه
- رسیدگی به تخلفات پژوهشی
- آیین نامه و دستورالعمل
- منابع مرتبط
- اخبار
- لینک های مفید
- ارتباط با ما

- آرشیو خبر
- راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دارای آ
- راهنمای اخلاقی کارآزمایی‌های بالینی
- راهنمای اخلاقی پژوهش بر گامت و رویان
- راهنمای اخلاقی پژوهش‌های ژنتیک پزشکی
- راهنمای اخلاقی پژوهش با سلول‌های بنیادی
- راهنمای اخلاقی پژوهش بر روی عضو و بافت انسانی
- راهنمای اخلاقی پژوهش بر گروه‌های آسیب‌پذیر
- راهنمای اخلاقی پژوهش بر حیوانات آزمایشگاهی
- راهنمای اختصاصی پژوهش‌های علوم پزشکی مرتبط با AIDS
- راهنمای اخلاقی پژوهش در انتشار آثار پژوهشی

- دستورالعمل تشکیل کمیته‌های اخلاق در پژوهش
- بخشنامه ها
- راهنماهای اخلاقی عمومی و اختصاصی
- سایر راهنماها و دستورالعمل‌های کشوری
- فرم ها

اطلاعیه ها : برگزاری کارگاه آموزشی اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی ویژه پژوهشگران و اعضا

لینک جدید کمیته های اخلاق در پژوهش معتبر

1398/9/17

ethics.research.ac.ir

تعداد مراجعین امروز: 822 نفر | تعداد کل مراجعین: 6679595 نفر

راهنمای اخلاقی کارآزمایی‌های بالینی در جمهوری اسلامی ایران (۱۳۹۲)

فهرست مطالب:

مقدمه (۱ بند)

فصل اول: ارزیابی سود و زیان (۱۹ بند)

فصل دوم: رضایت آگاهانه (۱۲ بند)

فصل سوم: دارونما (۳ بند)

فصل چهارم: پرداخت غرامت (۵ بند)

Crossover design (2 parallel design)

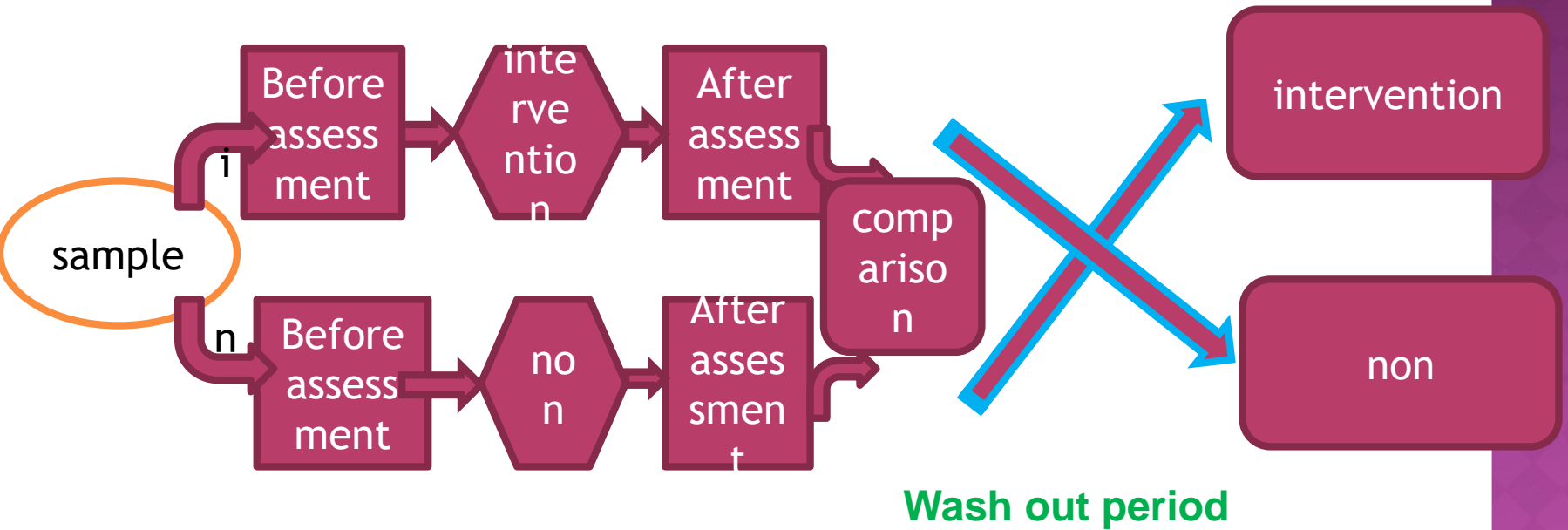
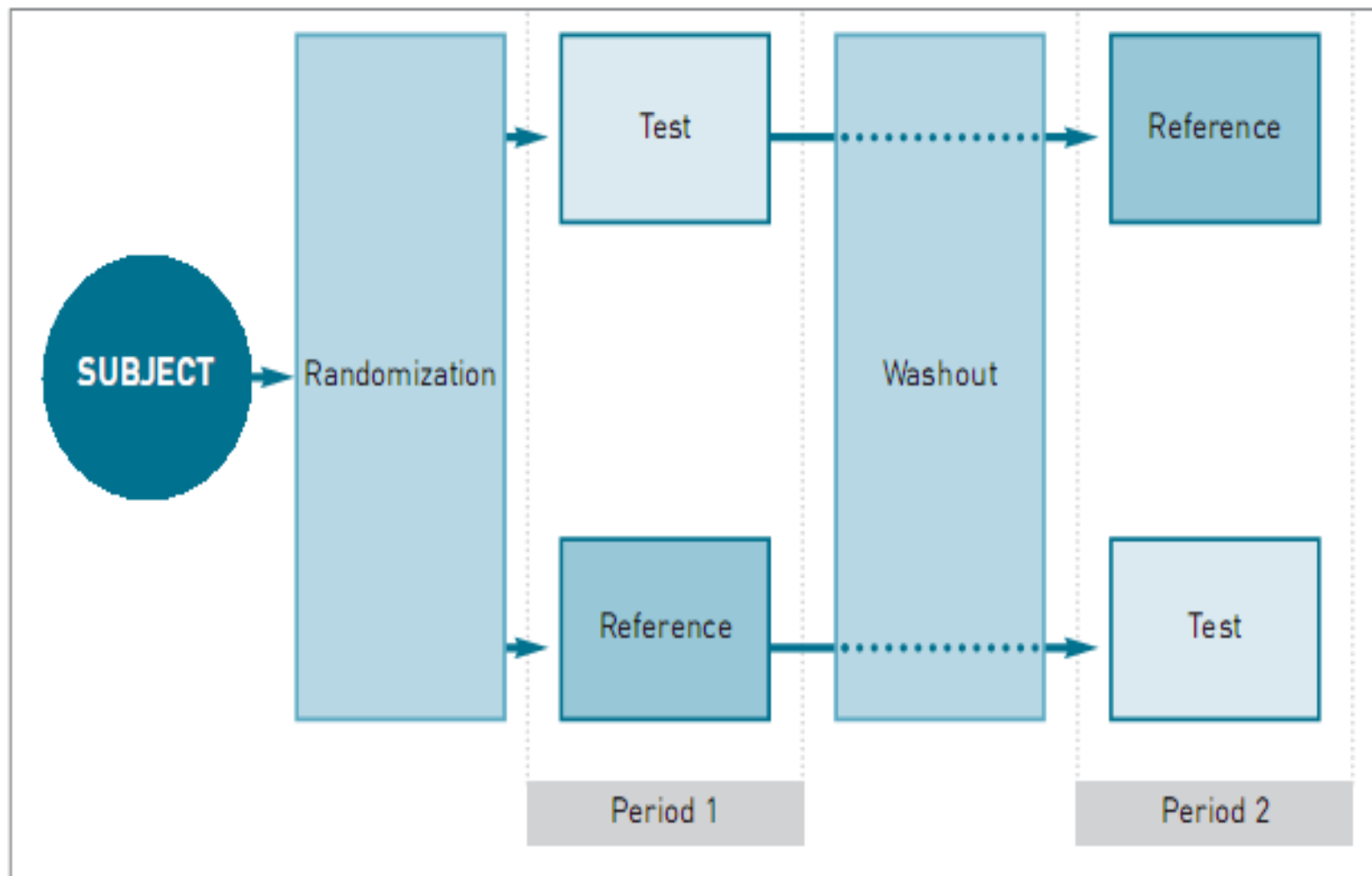


Figure 1. A standard two-sequence, two-period crossover design.



CROSSOVER TRIALS

Advantages of crossover trials:

- ⊙ Since each subject in a crossover trial acts as **his/her own control**, there is an assessment of both (all) treatments in each subject. This means that treatment differences can be based on within-subject comparisons *instead of* between-subject
- ⊙ As there is usually less variability within a subject than between different subjects, there is an increase in the precision of observations. Therefore, **fewer subjects are required** to detect a treatment difference.

CROSSOVER TRIALS

Main **limitations** of crossover trials:

- ⊙ The main limitation of crossover trials is that they **pose greater inconvenience to the subjects** because multiple treatments are given and the subjects will therefore be exposed to **various transitions** between treatment phases. This **longer period** of study involvement increases the chance of **subject withdrawal from** the study.
- ⊙ Censored observations due to subject withdrawal have a higher impact in a crossover design study, particularly if **unequal numbers** of subjects have completed different phases of the trial, meaning that even **partially complete data could produce biased results**.
- ⊙ For crossover studies, it is essential that subjects are in a **comparable condition at the start of each treatment period**.

CROSSOVER TRIALS

- ⊙ The most **significant problem** of crossover trials is the '**carryover**' effect. The carryover effect is defined as the **persistence** (whether physically or in terms of effect) of treatment applied in **one treatment** phase of the study to **subsequent treatment** phases
- ⊙ Where it occurs, the consequence of carryover is that the investigators will be measuring the **combined effects of two or more treatments**, which in turn (if undetected) will lead to a **biased** evaluation.

Where are crossover trials **useful**?

- ⊙ Crossover trials are most commonly used in **early drug development**, especially in **Phase I** studies (for investigating the maximum–tolerated dose),
- ⊙ Treatments with a **quickly reversible effect** are more suited for investigation under crossover design than those with a **more persistent** effect.

FACTORIAL TRIAL

Table 1. Treatment groups after randomization in a 2 x 2 factorial study comparing the effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes in 1,075 Tanzanian women infected with HIV-1 [1].

Multivitamins	Vitamin A		Overall
	Yes	No	
Yes	Vitamin A + multivitamins (n = 270)	Multivitamins (n = 269)	Treated with multivitamins (n = 539)
No	Vitamin A (n = 269)	Placebo (n = 267)	No multivitamins (n = 536)
Overall	Treated with vitamin A (n = 539)	No vitamin A (n = 536)	Total women (n = 1075)

- **N / 4 individuals are allocated to no treatment (control group).**
- **N / 4 individuals are allocated to intervention A only.**
- **N / 4 individuals are allocated to intervention B only.**
- **N / 4 individuals are allocated to the combination of A + B simultaneously.**

- **Women who received vitamin A only.**
- **Women who received multivitamins but no vitamin A.**
- **Women who received both multivitamins and vitamin A.**
- **Women who received neither.**

Table 2. Number of strokes or deaths / number of individuals in the Canadian Trial in Threatened Stroke (4).

Sulfipyrazone	Aspirin	
	Yes	No
Yes	20 / 146	38 / 156
No	26 / 144	30 / 139

The odds of stroke or death for individuals on aspirin was $(20 + 26) / [(144 + 146) - (20 + 26)] = 46 / 244$.

The odds of stroke or death for individuals not on aspirin was $(38 + 30) / [(139 + 156) - (38 + 30)] = 68 / 227$.

What are the **advantages** of a **factorial design**?

- ◎ **Cost**: The main advantage of a factorial design is its relative economy: it is possible to evaluate two or more interventions within the same trial at less than the cost of two separate trials, and possibly with only a marginal additional cost to a single trial of one intervention.
- ◎ **Exploring interaction effects**: A second advantage is that factorial designs are useful to crudely evaluate the **combination of interventions**
- ◎ **Sample size**

DISADVANTAGE:

- ◎ **Compliance:** Another notable disadvantage is that individuals randomized to only one or two interventions will find it easier to comply with treatment than individuals randomized to several different interventions.

خطاهای رایج در مطالعات

شانسی (Random error) :

علم آمار برای طراحی درست مطالعه و کاهش این خطا بکار می‌رود.

تورش انتخاب

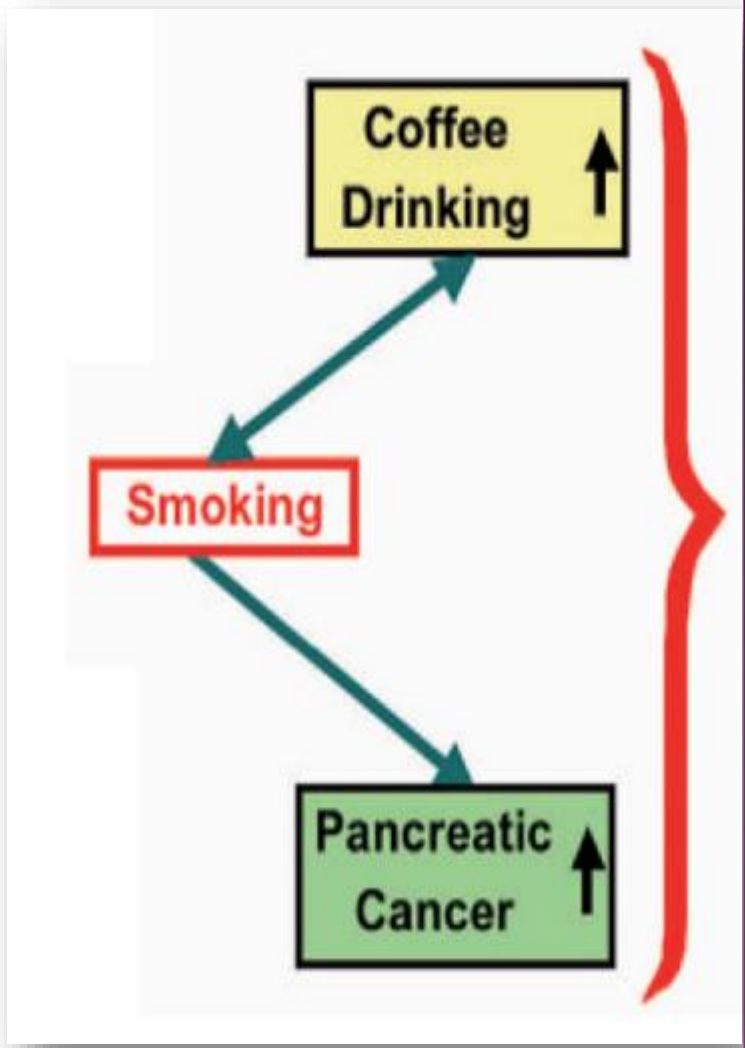
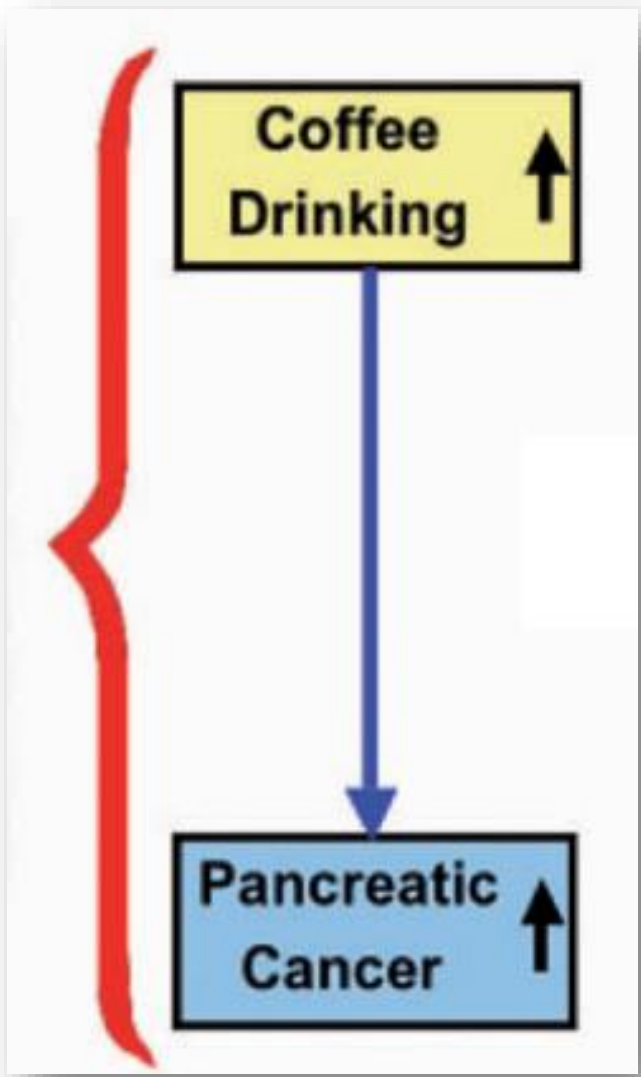
تورش (Systematic error)

تورش
اطلاعات

باید در طراحی مطالعه به آن توجه شود.

مخدوشی:

هم در طراحی و هم در مرحله آنالیز می‌توان آن را کنترل کرد.



۳ شرط برای این که عاملی مخدوشکننده باشد:

❖ با عامل مواجهه **رابطه** داشته باشد.

❖ خود **عامل** بیماری یا رخداد باشد.

❖ در **مسیر** علیت نباشد.

OBSERVER (ASCERTAINMENT) BIAS

- When knowledge of the treatment assignment (by participants already recruited into a trial, investigators, or persons who analyze and report trial results) leads to **systematic distortion** of the trial conclusions, this is referred to as observer or ascertainment bias

تصادفی سازی
Randomization

محدود سازی
Restriction

همسان سازی
Matching

لایه بندی
Stratification

مدل سازی آماری
Modeling

در مرحله طراحی مطالعه

در مرحله تحلیل آماری

روش های کنترل عامل مخدوشگر

BLINDING

- **Open/un-blind**
- **Single blind**
- **Double blind**
- **Triple blind/ total blind**

BLINDING

Blinding can be performed by making study **participants unaware** of which treatment they are receiving (*single blind*)

*or by making both study **participants** and the **investigator unaware** of the treatment assignment (*double blind*).*

*There is another level of study blinding called **triple blind** or **total blind**, which essentially means that **all those involved** in a study, including those **responsible** for data **analysis**, **reporting**, and study **monitoring**, have no knowledge of which treatment is being given to whom.*

Although most of these problems can be **minimized** by making trial **procedures** more stringent and **improving** trial participant and personnel compliance, the challenge of **distinguishable side-effect** profiles appear to be the most difficult to solve.

It has been suggested that use of a '**three-arm design**' (involving a **new** drug, a **reference** drug, and a **placebo**) can help to overcome this problem,

- Many drugs can still be **recognized** by **specific side-effects**, such as **flushing** of the face or a metallic **taste** in the mouth. **If several participants with a similar drug code experience the same side-effects then this could unblind the study.**
- Therefore, **unique codes** might be needed for each patient, but in **large** studies the use of unique codes might not be **practical**.

Assessing trial blindness

- The **degree** to which the **blinding** was maintained in a study can be estimated by **asking** the patients to **guess** which group they were assigned to.
- **If the mean result of the guesses is close to being 50% correct**, the study was well blinded.
- A similar enquiry could be made of the patients' study **investigators** also.

RANDOMIZATION

- **Simple** randomization
- **Block** randomization
- **Stratified** randomization

SIMPLE RANDOMIZATION

Simple randomization is one way of performing this balancing function, but other methods are needed when the number of patients is small.

Randomization must be protected by blinding so that it remains unpredictable.

SIMPLE RANDOMIZATION

- ⦿ This method is **easy** to implement and **unpredictable**.
- ⦿ However, as it is somewhat inconsiderate to previous allocations, **it can often produce small inequalities between treatment groups**, eg, 200 women were assigned to treatment A and **205** women to treatment B.
- ⦿ In a **large** trial this makes only a small difference, but in **smaller** trials at an early clinical stage that involve only a few dozen subjects, these inequalities could have a substantial impact.

Subject	Treatment
1	A
2	B
3	A
4	A
5	B
6	B
7	B
8	B
9	A
10	A
11	B
12	B

BLOCK RANDOMIZATION

A block randomization method can be used to periodically enforce a **balance** in the number of patients assigned to each treatment.

Step 1: Choose the **block size** and the **number of blocks** needed to cover the number of patients in the study.

Step 2: **List** all possible **permutations** of treatments in a block.

Step 3: **Generate** a randomization **code** for the **order** in which to select each block.

Table 2. Example of block randomization using a block size of 4.

Block	Permutation	Subject	Treatment
1	6	1	B
		2	B
		3	A
		4	A
2	4	5	B
		6	A
		7	A
		8	B
3	3	9	A
		10	B
		11	B
		12	A
4	1	13	A
		14	A
		15	B
		16	B
5	2	17	A
		18	B
		19	A
		20	B
6	5	21	B
		22	A
		23	B
		24	A

BLOCK RANDOMIZATION

The balance forced by blocking is especially important in **long-term** trials if:

- recruitment is **slow**
- the **type** of **patients** recruited in the trial **changes** during the enrollment period
 - the trial may be **stopped** early for safety or efficacy reasons
 - **routine practice changes** for patients in both groups during the trial

STRATIFIED RANDOMIZATION

- ⊙ Stratified randomization takes the **balance correction** suggested by blocking one step further. Not only are the numbers with treatments A and B balanced periodically, but a balance is also constantly maintained for a set of predetermined important factors that may impact on the prognosis of the patient, such as **age, gender, diabetes, severity** of illness, or **geography**.

Stratum	Atopy	FEV ₁ (%)	Age (years)	Randomization
1	Positive	40-60	<17	ABAB, BABA, AABB...
2	Positive	40-60	≥17	
3	Positive	61-80	<17	
4	Positive	61-80	≥17	
5	Positive	81-100	<17	
6	Positive	81-100	≥17	
7	Negative	40-60	<17	
8	Negative	40-60	≥17	
9	Negative	61-80	<17	
10	Negative	61-80	≥17	
11	Negative	81-100	<17	
12	Negative	81-100	≥17	

ثبت کارآزمایی بالینی

مهم‌ترین دلایل ضرورت ثبت کارآزمایی‌های بالینی

۱. دولت‌ها، مراکز دانشگاهی و مراکز پژوهشی به خاطر در دسترس بودن داده‌های قابل جستجوی کارآزمایی‌های بالینی، قادرند تا در زمینه **حمایت** از کارآزمایی‌های بالینی جدید **تصمیم** مقتضی اتخاذ کنند.
۲. این امر سبب **صرفه‌جویی** در بودجه‌های محدود پژوهشی (به‌ویژه در کشورهای رو به توسعه) شده و از انجام پژوهش‌های **تکراری** خودداری می‌گردد.
۳. ثبت کارآزمایی‌های بالینی از **سوگیری گزینشی** (Selection Bias) توسط پژوهشگران پیشگیری می‌کند.
۴. به سردبیران و داوران هم‌تا (Peer Reviewers) در **ارزشیابی** کارآزمایی‌های بالینی تکمیل‌شده موجود کمک می‌کند و آن‌ها می‌توانند از مطالعات مشابه **انتشار** یافته و کوشش‌های در حال انجام آگاه شوند.
۵. ثبت کارآزمایی‌های بالینی منبع مفیدی برای **جامعه** به شمار می‌رود و بیمارانی که مایل به شرکت در کارآزمایی‌های بالینی هستند به سادگی می‌توانند به آن‌ها **دسترسی** داشته باشند.

مراکز ثبت کارآزمایی در جهان

۱. ثبت کارآزمایی بالینی **استرالیا**،
۲. ثبت کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده بین‌المللی **کارت انگلستان**،
۳. ثبت کارآزمایی بالینی **سريلانكا**،
۴. ثبت کارآزمایی بالینی شبکه اطلاعات پزشکی بیمارستان‌های دانشگاهی **ژاپن**،
۵. ثبت کارآزمایی بالینی **هند**،
۶. ثبت کارآزمایی بالینی **چین**،
۷. ثبت کارآزمایی ملی **هلند**،
۸. کارآزمایی‌های بالینی **ایالات متحده امریکا**.

مرکز بین المللی ثبت کارآزمایی های بالینی ایران

آدرس:

<http://www.irct.ir>

مراحل ثبت کارآزمایی

- ۱- با مراجعه به سایت، یک **حساب کاربری** برای خود ایجاد کنید.
- ۲- درخواست عضویت شما بررسی و در صورت تأیید مراتب به صورت **پست الکترونیکی** به شما اطلاع داده خواهد شد.
- ۳- پس از تأیید عضویت، شما با **مراجعه** به سایت ثبت کارآزمایی بالینی ایران اطلاعات مربوط به کارآزمایی بالینی را وارد می کنید.
- ۴- اطلاعات کارآزمایی شما توسط کارکنان مرکز طی مکانیزمی **بررسی** و پس از تکمیل نهائی آن، **شماره اختصاصی** مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران به آن تعلق میگیرد. همزمان تمام اطلاعات در سایت در دسترس **عموم** قرار میگیرد.
- ۵- شما با یک حساب کاربری میتوانید **کارآزماییهای متعدد** ثبت کنید.

سه سوال اساسی که باید در تهیه یک گزارش پاسخ شود:

- ۱) آیا کارآزمایی خوب طراحی شده است؟
- ۲) چگونه یافته ها با نتایج مطالعات دیگر مقایسه می شوند؟
- ۳) یافته های بالینی چه مفهومی دارند؟

چک لیستی از مواردی که در گزارش یک کار آزمایی بالینی باید وجود داشته باشد بوسیله ی (**CONSORT**) فراهم شده است.

REPORT:

محققان موظفند یافته های مطالعه خود را به صورت **دقیق** و منتقدانه بررسی کنند و اطلاعات **کافی** و مناسب و یافته های **بحرانی** را ارائه دهند به طوری که خوانندگان بتوانند به درستی کارآزمایی را **ارزیابی** کنند.

والسلام

