

به نام خدا

Randomized Controlled(Clinical) Trial

Dr Reza Chaman

Professor of Epidemiology

Sabzevar University of Medical Sciences

انواع مطالعات

- توصیفی: اهداف بررسی و توصیف یک وضعیت بدون آنکه قصد بررسی یک رابطه (آزمون فرضیه) را داشته باشیم.
- تحلیلی: با هدف بررسی یک رابطه ، اختلاف یا ارتباط (آزمون فرضیه) صورت می پذیرد.

مطالعات توصیفی

- گزارش مورد (case report)
- گزارش موارد (case series)
- مطالعات مقطعی (cross sectional)

مطالعات تحلیلی (۱)

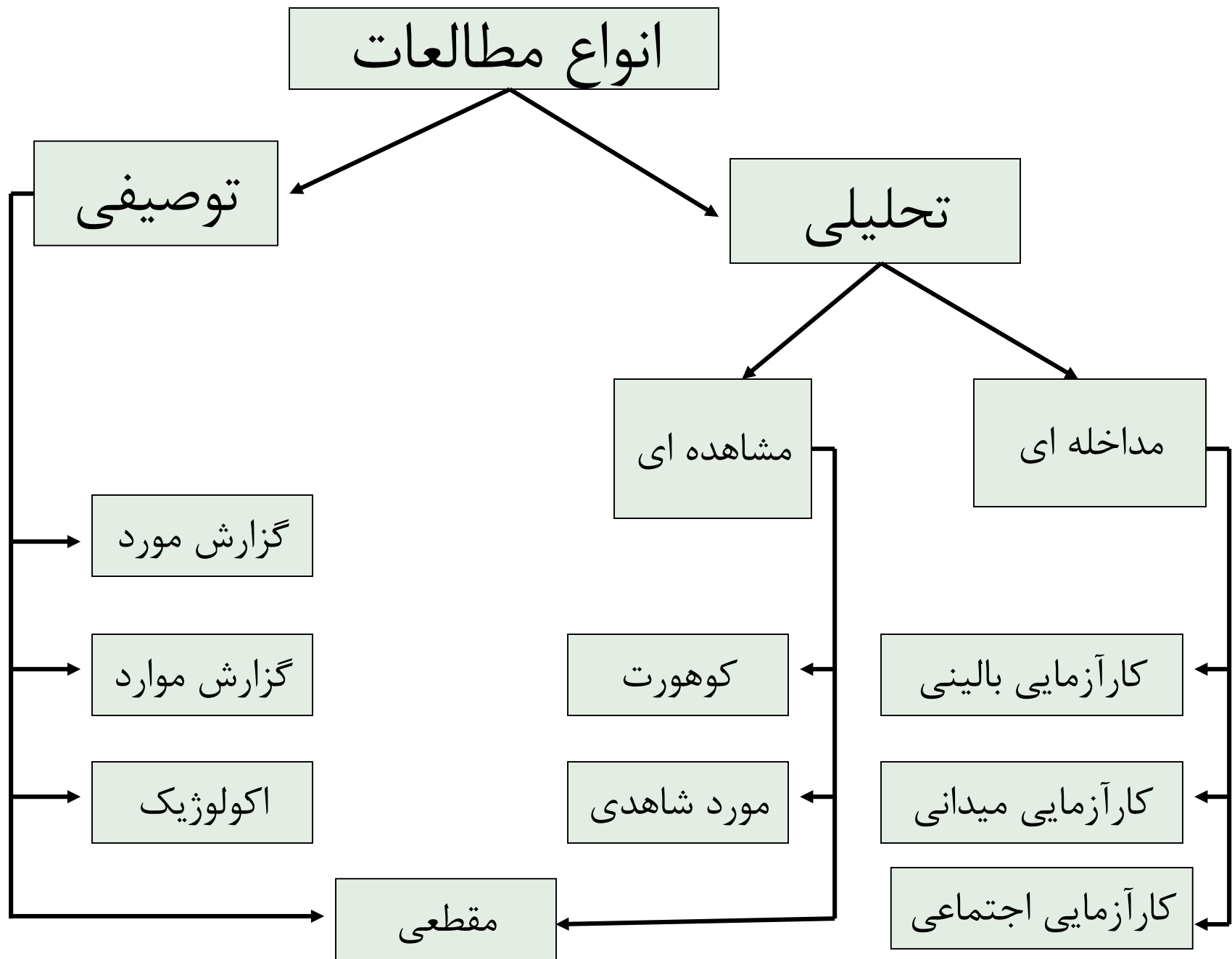
مشاهده ای:

- مقطعی (cross sectional)
- کوهورت (cohort)
- مورد – شاهدهی (case control)

مطالعات تحلیلی (۲)

مداخله ای:

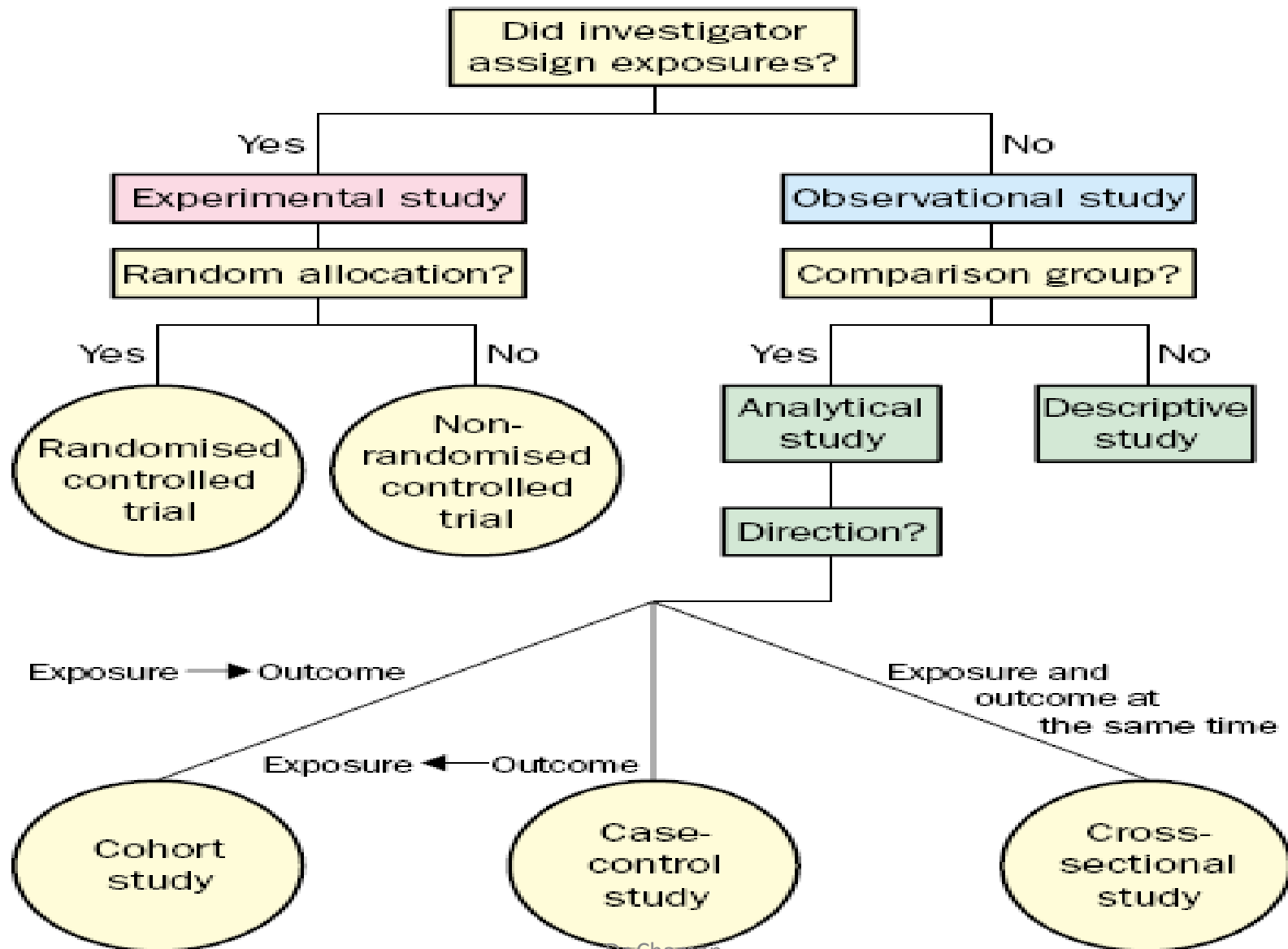
- کار آزمایی بالینی (clinical trial)
- کار آزمایی میدانی (field trial)
- کار آزمایی اجتماعی (community trial)
- مطالعات حیوانی
- مطالعات آزمایشگاهی



Epidemiological Studies

- **Observational study:** The investigators use the data observed in the population to make inference on the relationship between the variables
- **Experimental study:** The investigators intervene in the natural history by actively altering one of the variables and then making inference on the relationship between the variables based on the outcomes

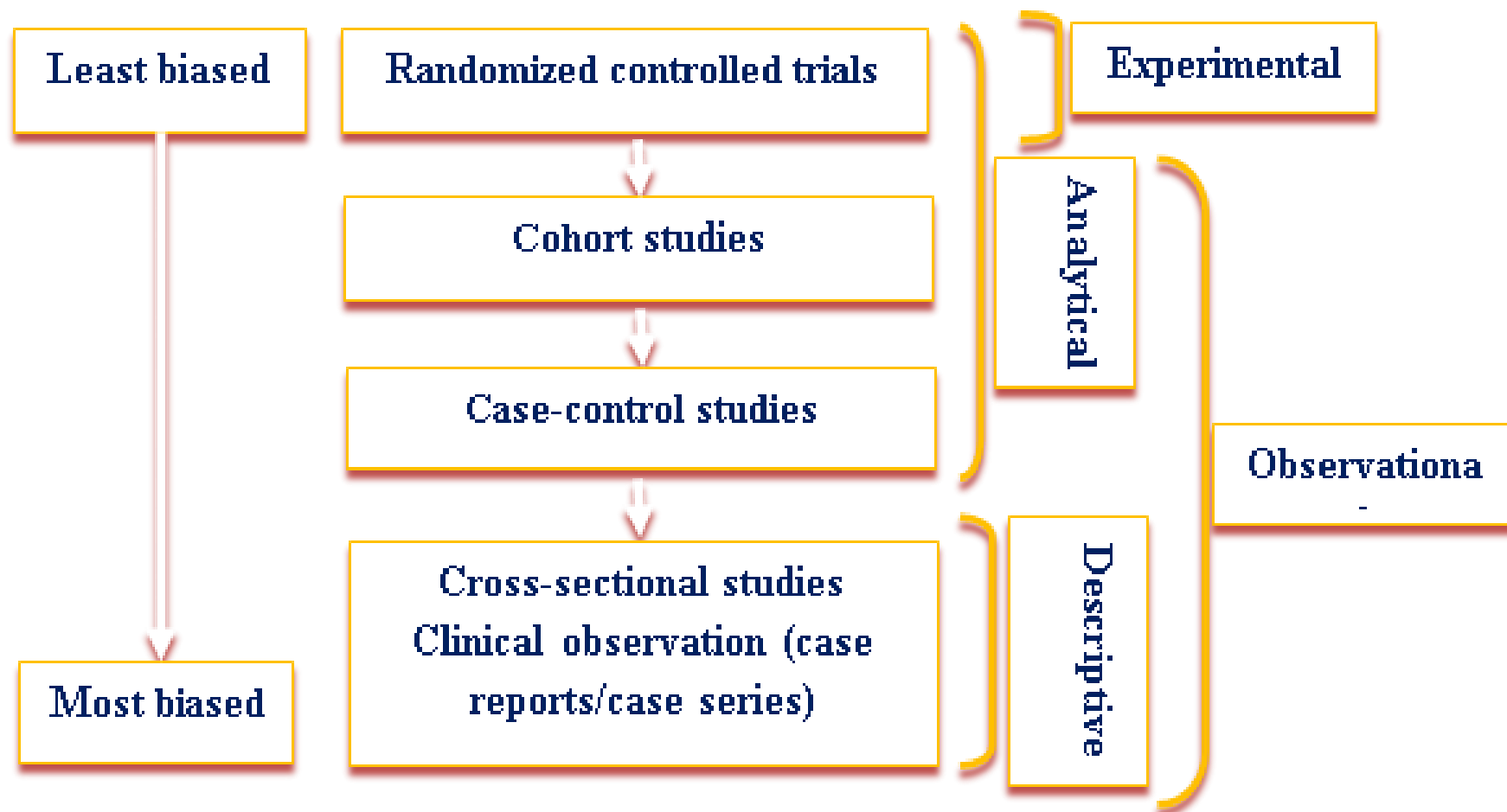
Epidemiologic Study Designs



جستجوی شواهد

- برای پاسخ به یک سؤال بالینی همه مطالعات ارزش یکسانی ندارند.
- رتبه‌بندی مطالعات از نظر احتمال سوگیری و امکان پاسخ‌دهی بهتر به انواع سؤالات، به ما کمک می‌کند برای پاسخ به سؤال خود بهترین شواهد ممکن را جستجو و پیدا کنیم.

جستجوی شواهد (داده)




جستجوی شواهد (ادامه)

■ نوع سؤال و نوع مطالعه

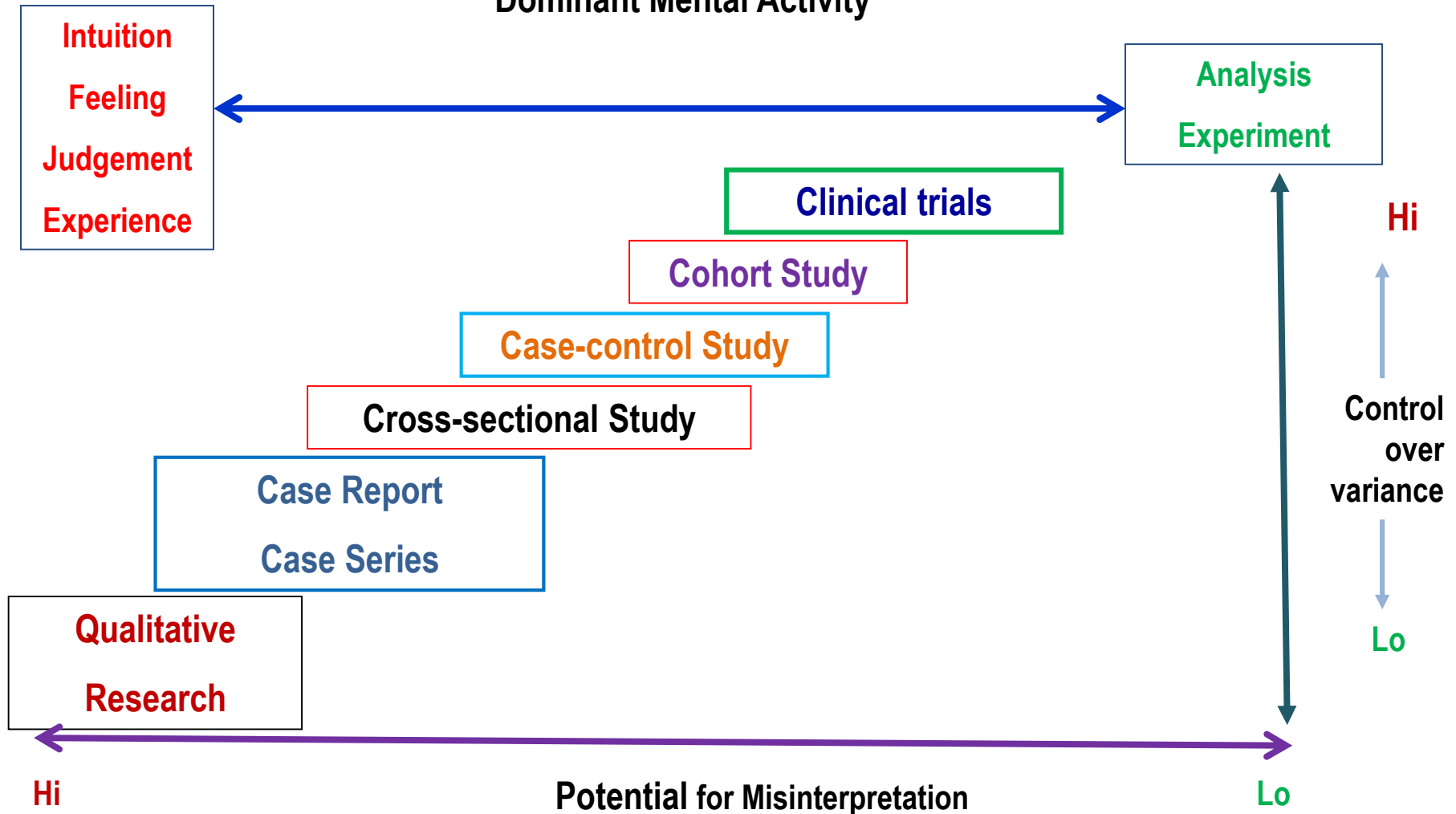
Question	Best study designs
INTERVENTION	Randomized controlled trial (RCT)
AETIOLOGY AND RISK FACTORS	Randomized controlled trial (RCT)
	Cohort study
	Case-control study
FREQUENCY AND RATE	Cohort study
	Cross-sectional study
DIAGNOSIS	Cross-sectional study with random or consecutive sample
PROGNOSIS AND PREDICTION	Cohort/survival study

جستجوی شواهد (د/د/مه)

Level		Intervention	Diagnosis	Prognosis	Etiology
Least Biased  Most biased	I	Systematic review of level II studies	Systematic review of level II studies	Systematic review of level II studies	Systematic review of level II studies
	II	Randomized controlled trial	Cross-sectional study among consecutive presenting patients	Prospective cohort study	Prospective cohort study
	III	<u>One of the following:</u> ■ Non-randomized experimental study ■ Analytical observational studies	<u>One of the following:</u> ◆ Cross-sectional study among non-consecutive patients ◆ Diagnostic case-control study	<u>One of the following:</u> ■ Untreated control patients in a randomized controlled trial ■ Retrospectively assembled cohort study	<u>One of the following:</u> ◆ Retrospective cohort study ◆ Case-control study
	IV	Case series	Case series	Case series. or a cohort study of patients at different stages of disease	A cross- sectional study

Intuition and Logic in Research

Dominant Mental Activity

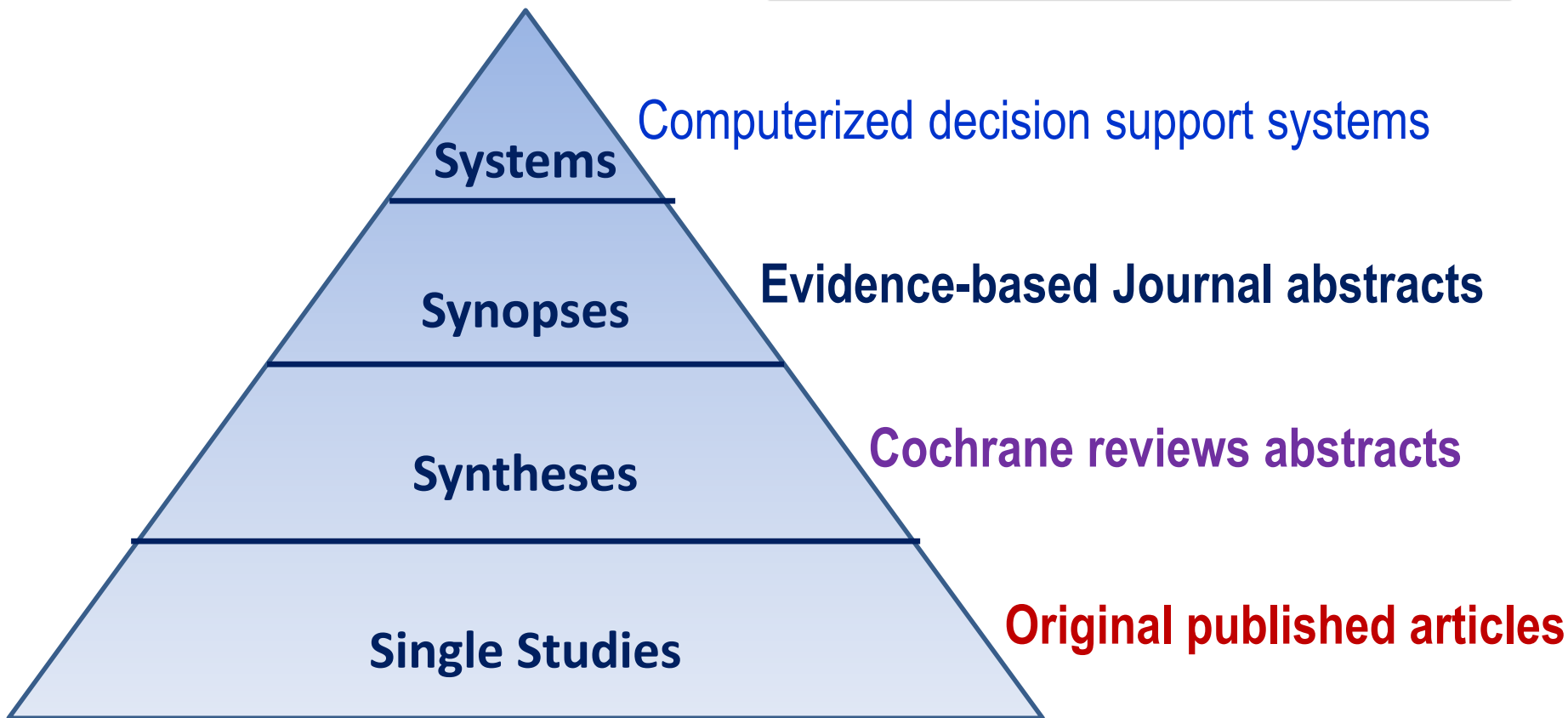


Finding the Evidence



جستجوی شواهد (داده)

■ سازمان‌دهی شواهد در پایگاه‌های داده‌ای



Interventions that Can Be Evaluated

- New drugs and new treatment of diseases
- New medical and health care technology
- New methods of primary prevention
- New programs for screening
- New ways of organizing and delivering health services
- New community health programs
- New behavioral intervention programs

Comparison Groups in an Experimental Study

- **Therapy vs. no therapy**
- **Therapy vs. placebo or sham**
- **Therapy A vs. Therapy B**

Historical and Simultaneous Control Groups

- **Historical controls**
 - **Simultaneous controls**
 - **Simultaneous non-randomized controls**
 - **Simultaneous randomized controls**

Randomized Clinical Trial

- A **trial** is an experiment
- A **clinical trial** is a controlled experiment having a clinical event as an outcome measure, done in a clinical setting, and involving persons having a specific disease or health condition.
- A **randomized clinical trial** is a clinical trial in which participants are randomly assigned to separate groups that compare different treatments.

- مهمترین کاربرد مطالعات مداخله ای:

- بررسی اثربخشی و کارایی مداخلات و خدمات بهداشتی و درمانی
(دارو، واکسن، روش های تشخیصی ...)

انواع مطالعات مداخله‌ای :

الف) کارآزمایی‌های تصادفی شاهددار (کارآزمایی بالینی) که بیماران، واحد مطالعه هستند (Randomized Controlled Trials) یا (RCT) (Clinical Trials)

ب) کارآزمایی‌های میدانی (Field Trials) که افراد سالم، واحد مطالعه هستند.

ج) کارآزمایی‌های در سطح جامعه (Community Trials) که جوامع، در آن واحد مطالعه‌اند.

Clinical Trials

- **Fundamental Point:**

A properly planned clinical trial is a powerful experimental technique for assessing effectiveness of a drug or intervention.

Definition: A clinical trial is a prospective study comparing the effect of intervention(s) against a control in humans.

مراحل کارآزمایی بالینی

- Stage one (preclinical studies)
- Stage two (clinical studies)
 - Phase I
 - Phase II
 - Phase III
 - Phase IV

Phase	Participants		Research questions
	Number	Characteristics	
I	20-80	Usually young, healthy, male volunteers	Tolerability Pharmacokinetics Pharmacodynamics
II	100-300	Patients rather than volunteers	Effectiveness Dosage, Safety
III	1,000-3,000	Approximate real-life patient population	Compare to placebo, current treatments Effects of compound on targets, side-effects
IV	Post marketing		New formulations Identify best patients Safety assessment

(Protocol) دستورالعمل اجرا

داشتن دستورالعملی مشتمل بر موارد زیر از تورش و خطا در مطالعه جلوگیری می‌نماید:

- ۱- عنوان و اهداف مطالعه
- ۲- معیارهای انتخاب گروههای مقایسه
- ۳- حجم نمونه
- ۴- نحوه تصادفی کردن
- ۵- مکان و زمان مطالعه
- ۶- روش های کار
- ۷- برنامه زمان بندی
- ۸- مسئولیت افراد مطالعه کننده
- ۹- رضایت نامه
- ۱۰- ملاحظات اخلاقی

Protocol

- A document that describes the objective(s), design, methodology, statistical considerations, and organization of a trial. The protocol usually also gives the background and rationale for the study, but these could be provided in other protocol referenced documents.

Protocol

- Backgrounds
- Objective
- Population and sampling
- Data collection
- Statistical analysis
- Legal and ethical considerations
- Quality
- Resources and requirements
- Early termination

Protocol

- Enroll appropriate subjects
- Try to meet recruitment goals
- Follow randomization and blinding procedures
- Treatment administration per protocol
- Measurement of study outcomes
- Maintain audit trail (paper/electronic)
- Complete/process/file all study reports
- Appropriate post-study follow-up for participants
- Participate in dissemination of results

انتخاب جمعیت مرجع و جمعیت مورد مطالعه

جمعیت مرجع یا جامعه هدف (Reference or Target population)

- جامعه ای که انتظار می رود مداخله مورد نظر در مطالعه برای آنها منافی در پی داشته باشد و نتایج مطالعه به آنها تعمیم داده می شود.

مثال: بیماران مبتلا به پرفشاری خون خفیف

انتخاب جمعیت مرجع و جمعیت مورد مطالعه

جمعیت مورد مطالعه

(Study or Experimental population)

جزئی از جمعیت مرجع است و نمونه های مطالعه از بین آن انتخاب می شوند.

الف) رضایت آگاهانه داشته باشند. ب) نمونه خوبی از جمعیت مرجع باشند .

ج) واجد شرایط ورود در طرح باشند.

مثال: بیماران مبتلا به پرفشاری خون خفیف مراجعه کننده به درمانگاه

داخلی بیمارستان واسعی سبزوار.

انتخاب جمعیت مرجع و جمعیت مورد مطالعه

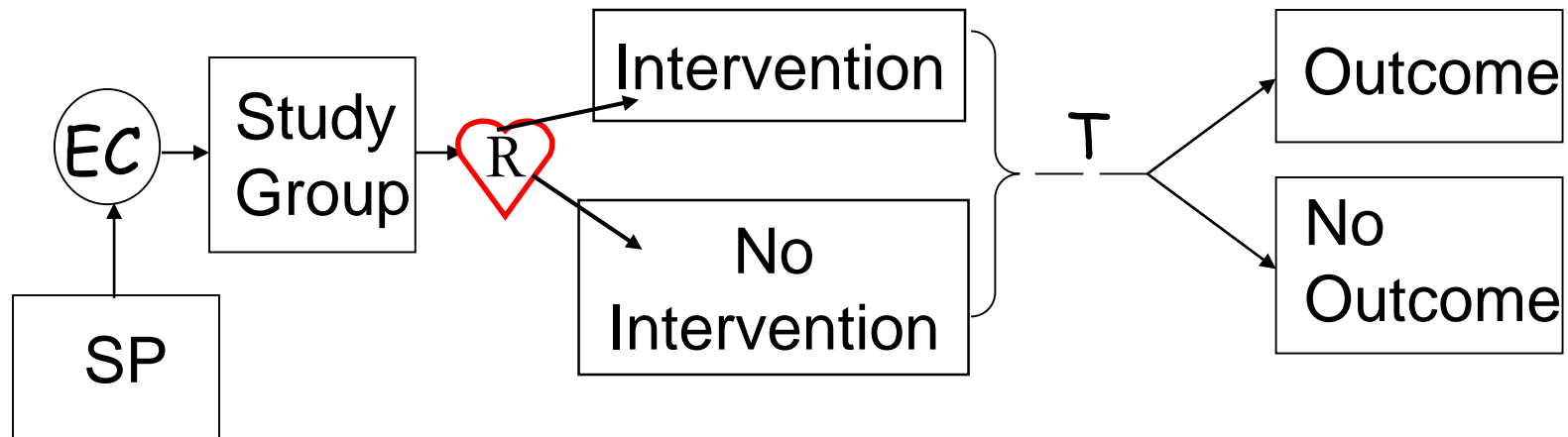
تعیین معیارهای انتخاب یا واجد شرایط بودن افراد (eligibility criteria)

- معیارهای ورود (inclusion criteria)
- معیارهای خروج (exclusion criteria)

انتخاب افراد مورد مطالعه (ادامه)

- معیارهای ورود (inclusion criteria):
 - مثال: بیماران مراجعه کننده به درمانگاه های داخلی بیمارستان واسعی که:
 - ۱- بیمار مبتلا به پرفشاری خون خفیف (براساس تعریف WHO) باشد.
 - ۲- سن فرد ۲۵ تا ۴۹ سال باشد.
- معیارهای خروج (exclusion criteria):
 - مثال: بیماران فوق در صورت داشتن هر یک از خصوصیات زیر از مطالعه خارج می شوند:
 - ۱- بیمار مبتلا به پرفشاری خون ثانویه باشد.
 - ۲- بیمار دیابتی باشد.
 - ۳- بیمار دچار بیماری ایسکمیک قلب باشد.

طرح کلی کارآزمایی بالینی



SP = Study Population
EC = Eligibility Criteria
R = Random allocation
T = Elapsed time

تخصیص تصادفی و مخدوش کنندگی

- مخدوش کنندگی: ارتباط غیر علیتی مشاهده شده بین مواجهه و پاسخ به علت وجود یک متغیر سوم (مخدوش کننده) است.
- در کارآزمایی بالینی، مواجهه همان مداخله است.
- تخصیص تصادفی (براساس اصول احتمالات) ارتباط بین مداخله و مخدوش کننده بالقوه را حذف می کند.

تورش‌های مطالعات مداخله‌ای:

1- تورش اطلاع افراد مورد مطالعه از نوع مداخله - **Subject Bias**.

2- تورش مداخله‌گر: تخصیص افراد را غیر تصادفی می‌سازد.

3- تورش مشاهده‌گر (**Observer Bias**): مشاهده‌گر از نوع درمان افراد اطلاع دارد و تحت تأثیر آن اظهار نظر می‌نماید.

• انواع کور کردن:

یک سوکور: (Single blind) افراد مورد مطالعه نمی‌دانند که در چه گروهی (مداخله-شاهد) قرار دارند.

دوسوکور: (Double blind) افراد مورد مطالعه و مشاهده گران نمی‌دانند چه کسی در چه گروهی قرار دارد.

سه سوکور: (Triple Blind) افراد مورد مطالعه، مشاهده‌گرها و پژوهشگر هیچ کدام اطلاعی از افراد واقع شده در گروه‌های مورد مطالعه ندارند.

- **Single blinded**: patient doesn't know which arm any patient is in.
- **Double blinded**: patient and person administering the intervention don't know.
- **Triple blinded**: patient, interventionist and data analyst don't know.

Good Clinical Practice (GCP)

- A standard for clinical studies which encompasses the design, conduct, monitoring, termination, audit, analyses, reporting and documentation of the studies and which **ensures that the studies are scientifically and ethically sound** and that the clinical properties of the treatment under investigation are properly documented.

Good Clinical Practice (GCP)

- Assures protection of human subjects
 - Rights
 - Safety and well-being
 - Confidentiality
- Assures consistent, high standards for designing, conducting, recording, and reporting trials
- Ethical and credible studies

رضایت نامه

- **Consent:** legally effective agreement of the subject or the subject's legally authorized representative based on information that is given to the subject or the representative in language that is understandable.
- **Assent:** child's affirmative agreement to participate in research.

رضایت نامه (ادامه)

Objectives of Informed Consent

- To Ensure:
 - Voluntariness
 - Comprehension
 - Information
- To Demonstrate That:
 - Person freely gave consent to participate
 - Consent given by a competent person
 - Person has been given all information
 - Person knows this is research – not treatment

رضایت نامه (ادامه)

- Components of Informed Consent
 - Must Include the Following Information:
 - Why research being done?
 - What researchers want to accomplish?
 - What will be done and for how long?
 - Risks & benefits of trial
 - Other treatments available
 - Can withdraw from trial whenever desire
 - Compensation for unexpected injuries

