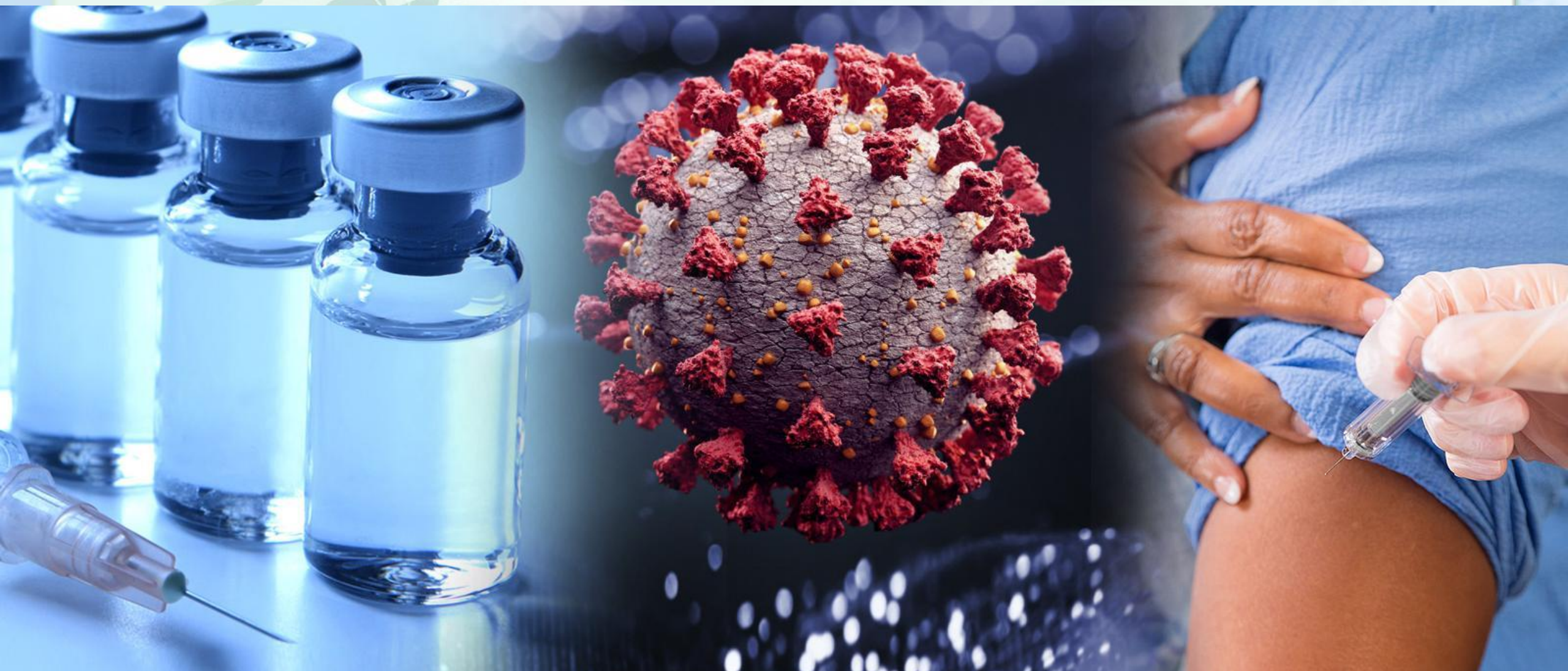


الحمد لله
الرحمن الرحيم

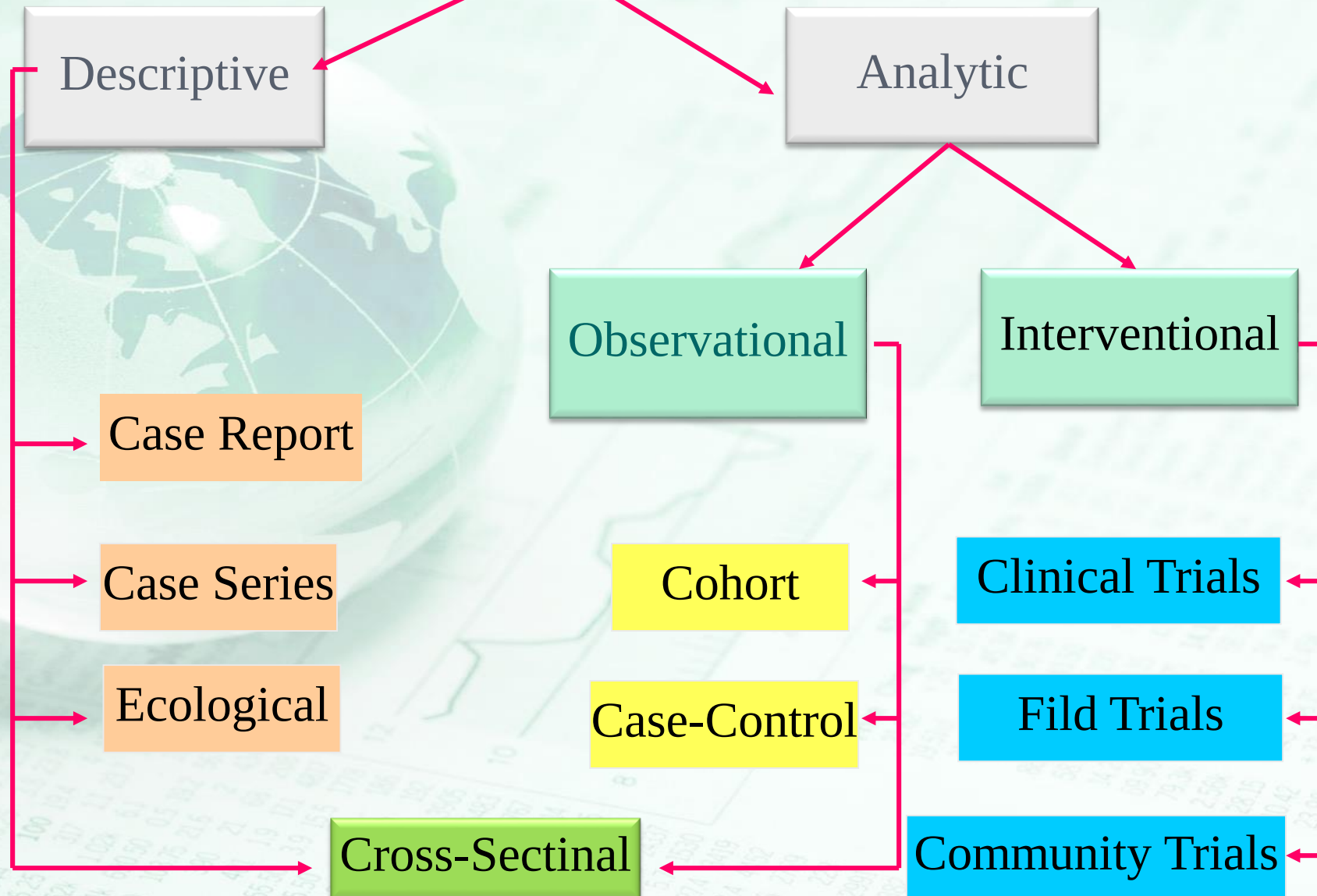


جلسہ دوم کا آغاز

Interventional or Experimental Studies



انواع مطالعات



مطالعات مداخله ای

❖ کارآزمایی بالینی مطالعه ای است آینده نگر که برای مقایسه اثرات یک مداخله در برابر شاهد در نمونه های انسانی انجام می شود و عموماً برای شناخت کارایی مداخلات **پیشگیری، درمانی و تشخیصی جدید یا اثرات فارماکودینامیک یا فارماکوکینتیک** یک فرآورده تحقیقاتی اجرا می شوند.

❖ محقق دست به تغییر در متغیر مستقل می زند و به دنبال مشاهده تغییر در متغیر وابسته می باشد.

❖ مهمترین خصوصیات یک مطالعه تجربی عبارت است از:

- ✓ انجام مداخله مانند تجویز دارو، آموزش یک روش، انجام یک روش جراحی یا تزریق واکسن
- ✓ داشتن گروه شاهد یا پلاسبو
- ✓ تخصیص تصادفی گروهها برای دریافت مداخلات (دارو یا گولدارو)
- ✓ کورسازی (یک سو کور، دو سو کور، سه سو کور)
- ✓ شرایط آن تحت مراقبت و دخالت مستقیم محقق است.

Why RCTs are done?

- ◆ Efficacy
- ◆ Effectiveness
- ◆ Efficiency
- ◆ As they **provide better evidence** of the effect or the outcome that cannot be obtained with any other observational method.
- ◆ The **variation is minimized and bias is controlled**, hence more valid and their results speak truth.

Clinical Trial Phases 0 - 4

- ◆ **Phase Zero trials(Preclinical):** Pre-human and laboratory testing (in vitro), several years
- ◆ **Phase I trials(Exploratory trial):** Toxicity, maximum tolerated dose (MTD), safety, tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics. 20-80 cases, Short-term, several weeks or months. Usually young, healthy, volunteers.
- ◆ **Phase II trials(Phases IIa, IIb):**
 - Phases IIa: efficacy, safety
 - Phases IIb: dose-Response, dose-finding or dose-escalation studies
 - 100-300 cases, Medium length. usually about a year.
- ◆ **Phase III trials(Confirmatory trials):** effectiveness, monitor side effects, FDA approval, 1000-3000 cases, Longest May last for two to three years.
- ◆ **Phase IV trials(Post Marketing):** efficiency, drug risks, benefits, studies are done after the drug or treatment has been marketed to gather information on the drug's effect in various populations and any side effects associated with long-term use. Long term post Phase III follow-up

رایجترین انواع طرحهای کار آزمایی های بالینی تصادفی شده

Single Blind Trial

Double Blind Trial

Triple Blind Trial

Zelen's Design

Venbergs Design

Times Series (Before and After)

➤ طراحی یک سوکور

➤ طراحی دو سوکور

➤ طراحی سه سوکور

➤ طراحی زلن

➤ طراحی با طرح ونبرگ

➤ طراحی قبل و بعد

➤ طراحی موازی (Parallel Design)

➤ طراحی متقاطع (Cross-over Design)

➤ طراحی فاکتوریل (Factorial Design)

➤ طراحی مگا (Mega Design)

➤ طراحی متوالی (Sequential Design)

➤ طراحی با اندازه ثابت (Fixed size Design)

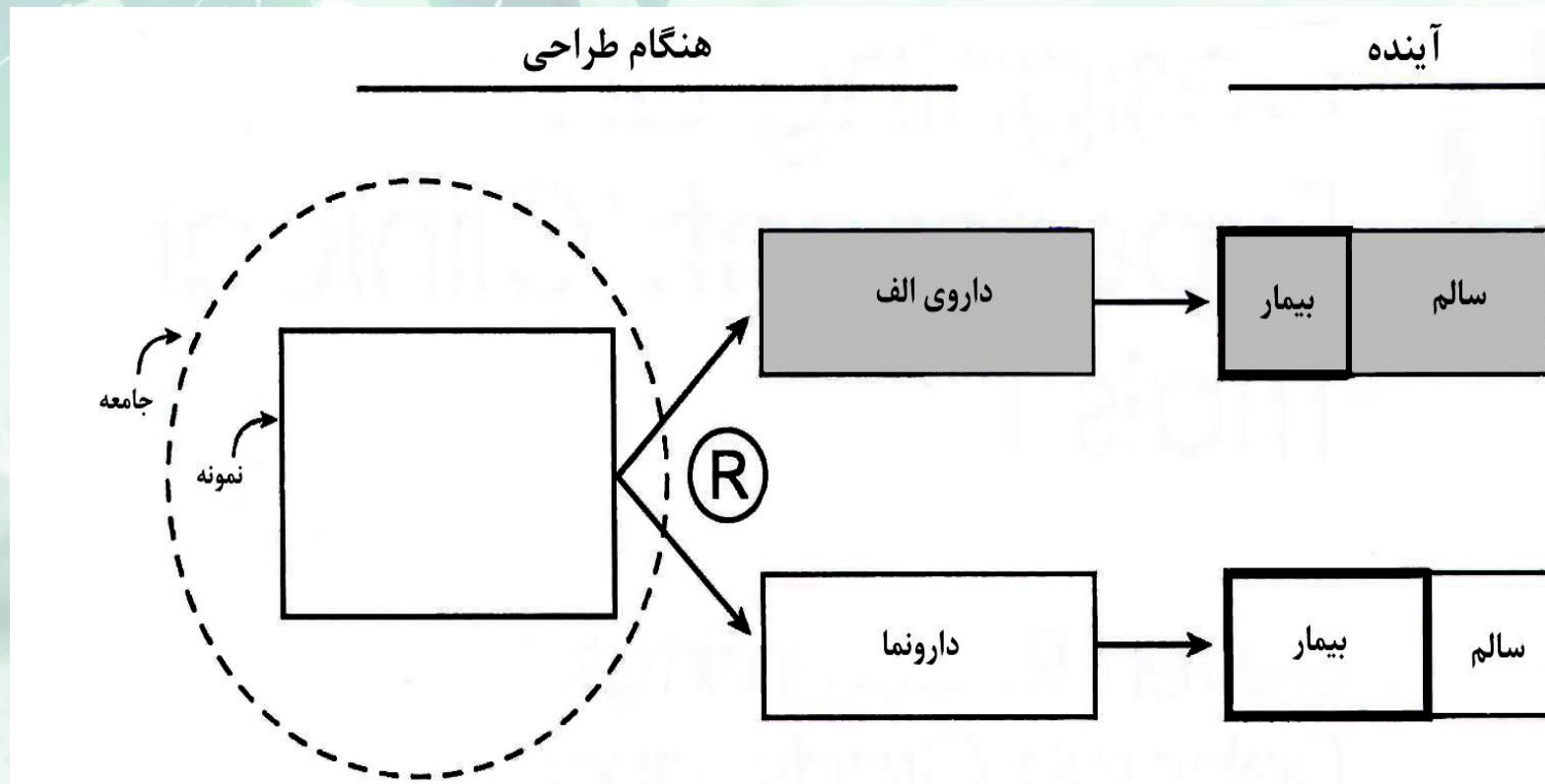
➤ کار آزمایی باز (Open Design)

The choice of design depends on the goal of the trial and other condition such as Time, Disease, Inteactons, Sample Size and etc..

Parallel Design

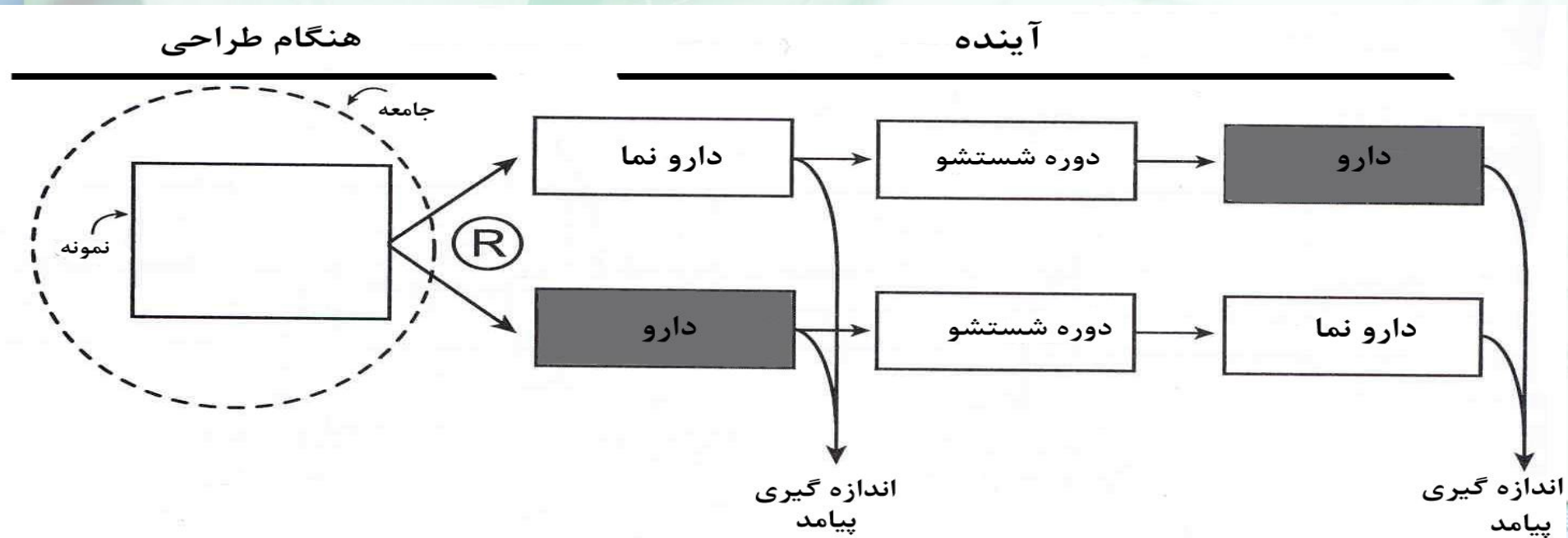
طرح موازی

□ اکثر کارآزمایی‌های بالینی تصادفی طراحی موازی دارند. در این مطالعات هر گروه از شرکت کنندگان در معرض یکی از مداخلات مطالعه قرار می‌گیرند.



طراحی متقاطع: Cross-over Design

- ♦ یک RCT زمانی طراحی متقاطع دارد که هر یک از شرکت کنندگان کلیه مداخلات مطالعه را در دوره‌های متوالی دریافت کنند.
- ♦ ابتدا اینکه کدام شرکت کننده، کدام یک از مداخلات را دریافت کند بطور تصادفی معین می‌شود.
- ♦ **ویژگی‌های طراحی متقاطع:**
- ♦ در طراحی متقاطع هر یک از شرکت کنندگان خود شاهد خود می‌باشند.
- ♦ -مداخلات باید در بیماریهای مزمن استفاده شود و برای بیماریهای حاد مناسب نیست.
- ♦ -اثرات یک مداخله باید شروع سریع و دوره کوتاه داشته باشد.
- ♦ -وضعیت بیماری باید ثابت و پایدار باشد.



Cross-over Design

◆ Advantage:

- Each patient their **own control** (Delete some of Confounders and Biases)
- Smaller sample size

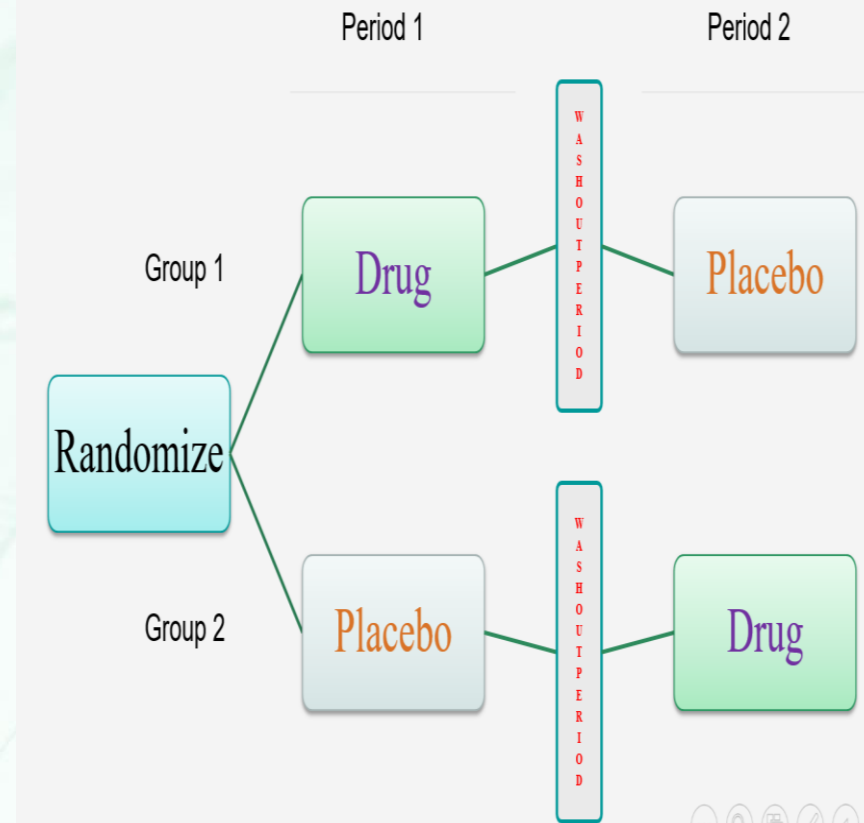
◆ Disadvantage:

- Not useful for acute disease
- Disease must be stable
- Assumes no period **carry over**

Carry-over effect

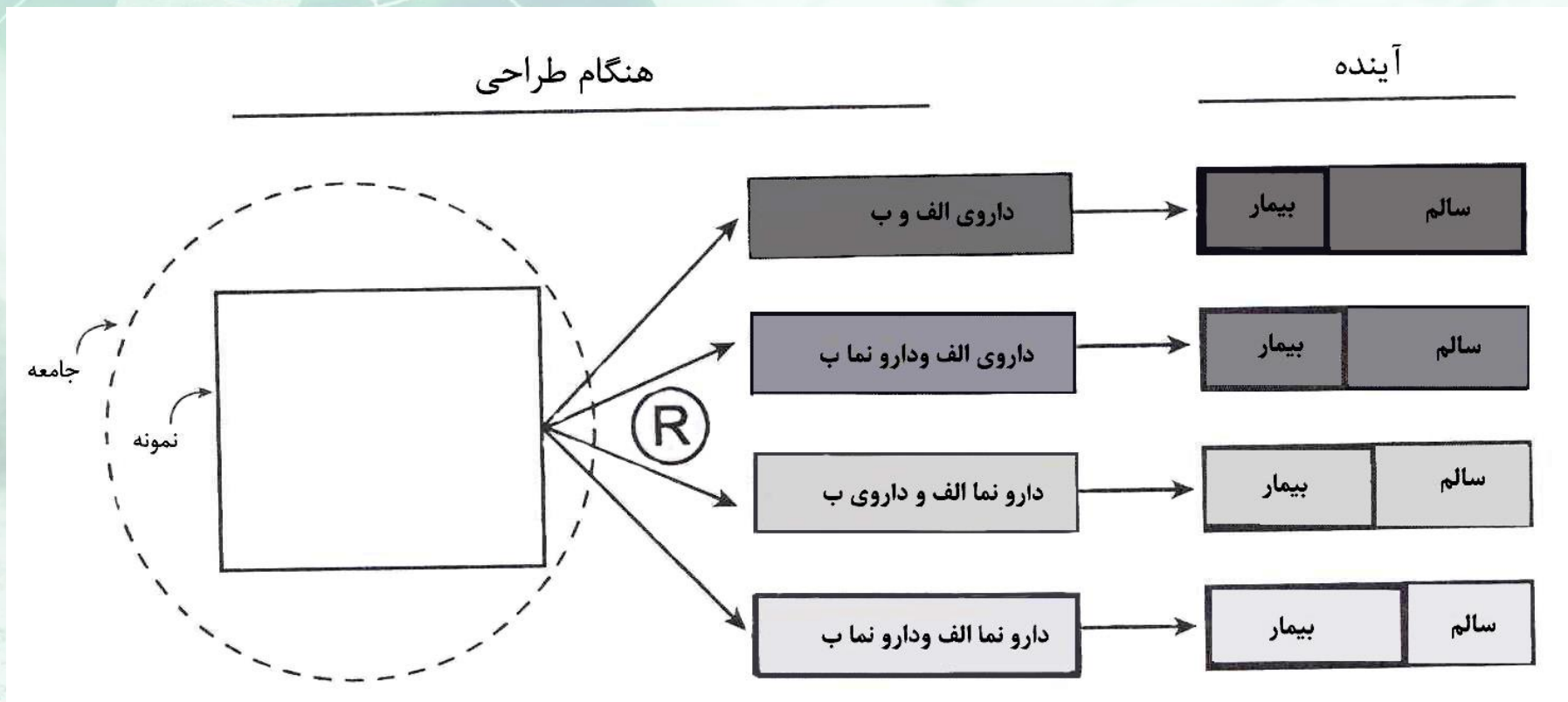
- ◆ When the effects of the drug given during the first period persists into the second period.
- ◆ Carryover effects only affect the treatment response in the **2nd time period**.
- ◆ Can be eliminated by using a **washout period** between treatments. This allows the patient to return to **baseline levels** before the 2nd treatment is started.

Standard 2 × 2 Crossover Design



طراحی فاکتوریل: Factorial Design

- ♦ یک RCT با طراحی فاکتوریل به ارزشیابی اثرات مجزا و همچنین ترکیبی از دو یا چند مداخله تجربی و در مقابل شاهد می‌پردازد.
- ♦ این طراحی امکان مقایسه اثرات جداگانه داروها و اینترکشن بین آنها را ارائه می‌دهد.



Fractional Design

<u>Treatment B</u>			
		+	-
<u>Treatment A</u>	+	Both (A) and (B)	(A) only
	-	(B) only	Neither (A) nor (B)

Factorial Design

◆ Advantages

- Reduces time
- Discover interactions

◆ Disadvantages

- Often inadequate power to test for interaction
- Compliance

کار آزمایی مگا: Mega Design

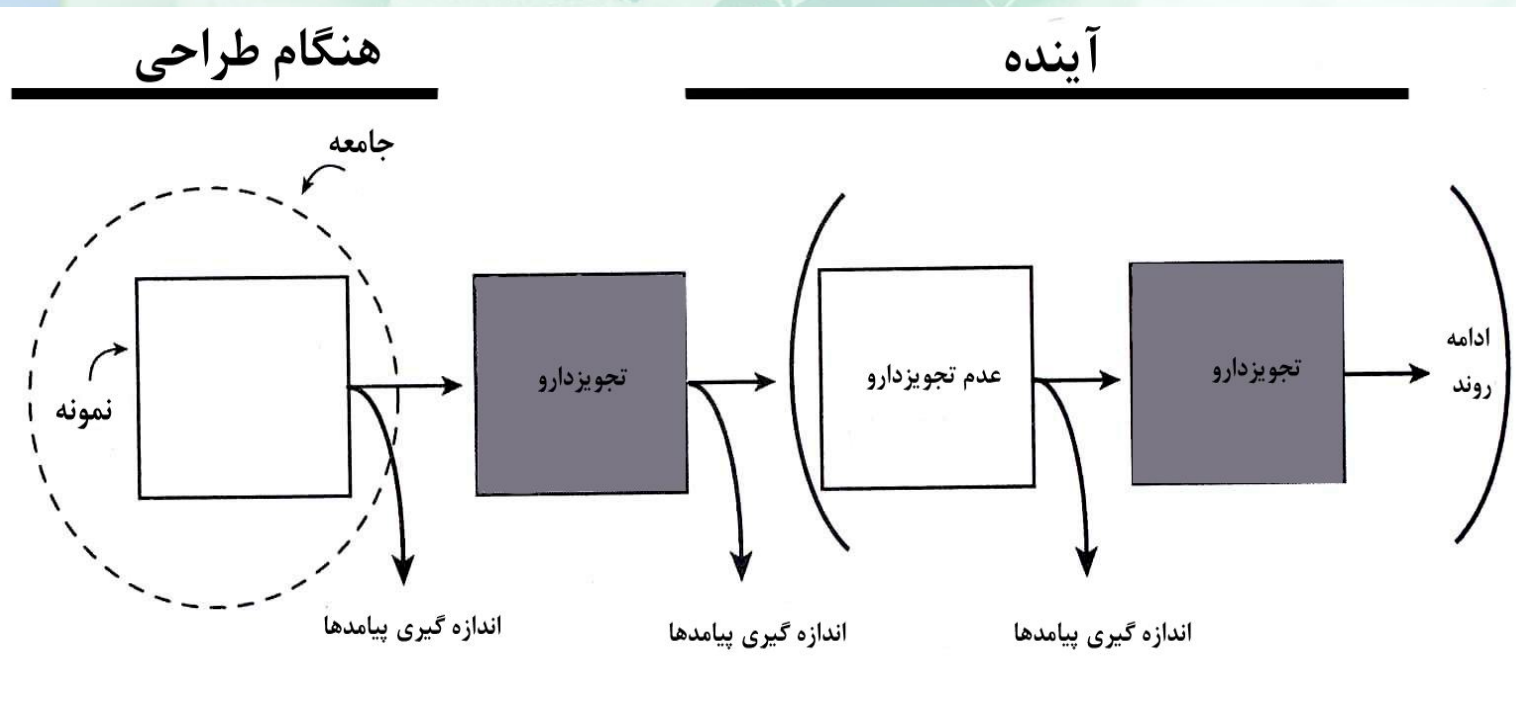
♦ در این کار آزمایی، مطالعه با شرکت هزاران بیمار و جمع آوری اطلاعات محدود شده انجام می شود. این نوع کار آزمایی نیاز به شرکت کنندگان زیاد (گاه صدها نفر) از چندین مرکز یا چند کشور مختلف دارد.

- ♦ These studies are meant to be HUGE but to collect only a limited amount of data (to make them affordable and practical)
- ♦ Are usually multi-center
- ♦ Can pick up small effects

A massive clinical trial assessing the value of therapeutic interventions by enrolling **100,000 or more subjects**.

کار آزمایی متوالی: Sequential Design

- ♦ مطالعه‌ای است در آن شرکت کنندگان از قبل توسط پژوهشگران مشخص نمی‌شوند و پژوهشگران به نمونه‌گیری شرکت‌کنندگان ادامه می‌دهند تا سودمندی یکی از مداخلات مشاهده شد یا متقاعد شوند که اختلاف مهمی در مداخلات وجود ندارد.
- ♦ در شرایط فوری که وقت بسیار مهم است و می‌خواهیم سریعتر نتیجه مشخص شود.



Continue to randomize subjects until H_0 is either rejected or "accepted"

کارآزمایی باز: Open Trial

- ♦ کارآزمایی تصادفی شده‌ای است که در آن کلیه افراد درگیر در کارآزمایی از مداخله‌ای که هر یک از شرکت‌کنندگان دریافت می‌کنند آگاهی دارند و مطلع هستند.
- ♦ اکثر کارآزمایی‌های مربوط به مداخلات جراحی از این نوع هستند.
- ♦ All participants and investigators know who is getting which intervention E.g. medical vs. **surgical treatments**

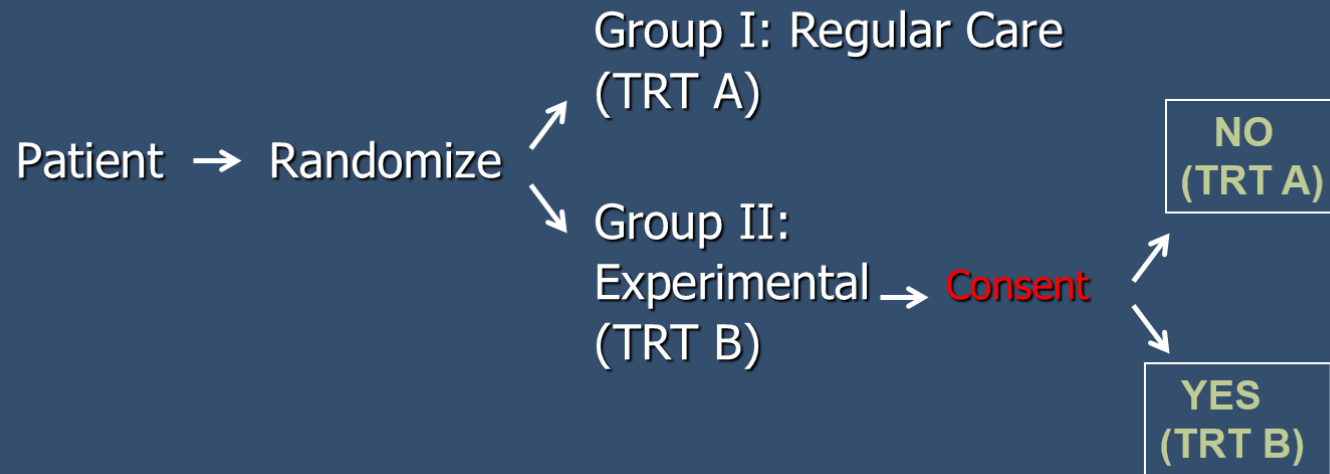
Times Series (Before and After)

- Patients are studied before the experimental drug is given. After the drug is given for a certain amount of time, the patients are evaluated again to determine the effects of the drug.
- Patients serve as their **own controls so smaller number of patients** are needed (as compared to parallel design)
- Certain factors (**Confounders and Biases**) which could influence the study are eliminated such as age, gender differences, etc.
- The disease/condition being treated **can change over time**, unrelated to the drug treatment.
- **Carry-over** effects could occur.

طراحی زلن Zelen's Design/ Randomized Consent Design

در این کارآزمایی رضایت آگاهانه بعد از تصادفی سازی اخذ می گردد. گروهی که جهت درمان استاندارد انتخاب می شوند، به آنها گفته نمی شود که در مطالعه (کارآزمایی) شرکت دارند. حال آنکه به گروه منتخب جهت مداخله گفته می شود که در مطالعه شرکت دارند. اگر شرکت در مطالعه را رد کردند مداخله استاندارد را دریافت می کنند (در این طرح همه بیماران واجد شرایط در مطالعه در کارآزمایی شرکت داده می شوند اما ممکن است نسبت بالایی از شرکت کنندگان درمان استاندارد و گروه کوچکی درمان مداخله را دریافت کنند).

Randomized Consent Design Zelen



Zelen Design

◆ Advantages

- Zelen's method has commonly been used in **screening programmes** where people are randomised **without consent** to be invited to be screened or not.

◆ Disadvantages

- Need Low Refusal Rate
- Refusal Rate → Dilution → Increase Sample Size
- Unblended
- Ethical?
- Many ethics committees and researchers are **opposed to Zelen's method** because of non-consent.

Simple Randomization

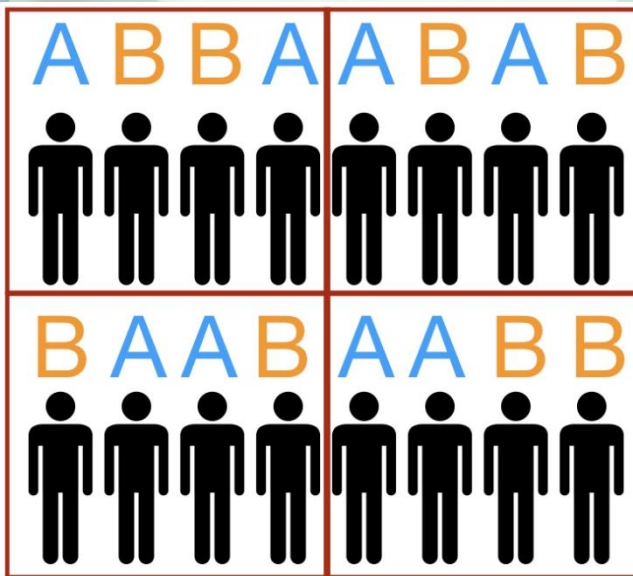
- ❖ Flip the coin
- ❖ Roll of a die (useful for 2, 3, 6 Groups)
- ❖ Random number table
- ❖ Cards or envelopes shuffling
- ❖ Syntax **RANDBETWEEN**
(bottom,top)...**Example=RANDBETWEEN(1,1200)**



Block Balanced Randomization

- ♦ در صورتی که محققان تمایل داشته باشند کلیه گروههای مطالعه دارای حجم نمونه مساوی باشند.
- ♦ مشخص نمودن حجم هر بلوک (مثال: بلوک چهارتایی)
- ♦ تهیه لیست بلوکها و اختصاص عدد به آنها
AABB(1), ABAB(2), ABBA(3), BBAA(4), BABA(5), BAAB(6)
- ♦ انتخاب اعداد تصادفی بین ۱ تا ۶ مثلا ۱ ۴ ۲ ۵ ...
مشخص نمودن لیست تخصیص درمان Treatment assignment

♦ A-A-B-B-B-B-A-A-A-B-A-B-B-A-B-A



Stratified Randomization



در برخی از موارد **علیرغم اعمال برنامه تصادفی سازی**، همچنان احتمال **ناهمگنی** در برخی از ویژگیهای اولیه در گروهها وجود دارد، لذا در چنین مواردی با استفاده از طبقه بندی بر روی متغیرهای مؤثر مانند جنس، شدت بیماری و غیره سعی در حذف ناهمگنی در گروهها، پیش از اعمال تخصیص تصادفی میکنند.

محدودیت مهم این روش کاربرد آن در مطالعاتی است که شرکت کنندگان مطالعه قبل از شروع تخصیص مشخص باشند اما این حالت در عمل به ندرت رخ میدهد، چرا که معمولاً شرکت کنندگان در طول زمان و به طور پیوسته در مطالعه حضور پیدا میکنند.

Ways of expressing the results of Randomized Trials

$$\text{Efficacy} = \frac{(\text{Rates in those who received Placebo}) - (\text{Rates in those who received treatment})}{(\text{Rates in those who received Placebo})}$$

$$\text{Efficacy} = 1 - \text{RR}$$

Number of patients who would need to be treated (NNT)

$$\text{NNT} = \frac{1}{(\text{Rate in Untreated group}) - (\text{Rate in treated group})}$$

e.g. The mortality rate in the untreated group is 17% and in the treated group is 12%
THUS $\text{NNT} = 1/17\% - 12\% = 1/0.05 = 20$

This means: we need to treat 20 patients to prevent one death.

Trial Results

N Engl J Med. 2003 Nov 6;349(19):1793-802.

	Recurrence	No Recurrence	
Letrozole	75	2500	2575
Placebo	132	2450	2582

$\text{Risk(Letrozole)} = 75/2575 = 2.9\%$

$\text{Risk(Placebo)} = 132/2582 = 5.1\%$

$\text{RR} = 2.9/5.1 = 0.57$

$\text{RRR (Relative Risk Reduction)} = 1 - 0.57 = 43\%$ is Efficacy

$\text{ARR (Absolute Risk Reduction)} = 5.1\% - 2.9\% = 2.2\%$

$\text{NNT} = 1/2.2\% = 45$

Number Needed To Harm (NNH)

	Nausea	No Nausea		Risk
Oseltamivir	27	467	494	$27/494 = 5.5\%$
Placebo	12	449	461	$12/461 = 2.6\%$

Risk Ratio (RR): $5.5\% / 2.6\% = 2.1$

Absolute Risk Increase (ARI): $5.5\% - 2.6\% = 2.9\%$

Number Needed to Harm (NNH): $1/ARI = 35$

NNH is really number needed to treat to cause one undesired effect.

نکات

- مطالعات تجربی بخاطر کنترل شرایط توسط محقق کمتر خطا دارند.
- افراد انتخاب شده در دو گروه از همه جهات به جز روش تحت بررسی با هم مشابهت داشته باشند.
- نمونه باید نماینده جامعه مورد مطالعه باشد.
- نمونه ها باید دقیق و صحیح پیگیری شوند.
- روش جمع آوری اطلاعات معتبر و استاندارد باشد و هر دو گروه به یکسان مراقبت و پیگیری شوند.
- مخدوش کننده ها در ابتدای مطالعه باید شناسایی و کنترل شوند.
- بهتر است هیچکدام از گروه ها از نوع مداخله یا تجربه آگاه نباشند. (Double Blind)
- مسائل اخلاقی بخصوص در تحقیقات روی انسان بسیار مهم است.
- محقق حق محروم کردن افراد از روش های درمانی استاندارد را ندارد.
- نیاز به کسب اجازه (اخلاقی) از بیماران برای انجام کارآزمایی میباشد.
- خطر پائین آمدن Response rate در طول تحقیق
- برای یکپارچه سازی گزارش کارآزماییهای بالینی از چک لیست CONSORT استفاده شود.
- CONsolidate Standards Of Reporting Trials.

نکات

- ♦ دسترسی به نمونه ها باید آسان و امکان پذیر باشد
- ♦ اگر مخدوش کننده ها شناسایی و کنترل نشوند تورش در تحقق ایجاد میشود.
- ♦ نیاز به کسب اجازه (اخلاقی) از بیماران برای انجام کارآزمایی میباشد.

Strategies for enhancing precision:

- ◆ Quality assurance (QA) AND Quality Control(QC)
- ◆ Controlling of Observer Bias, Subject Bias, Instrument Bias
- ◆ Confounding variables and control of them
- ◆ Randomization
- ◆ Blinding
- ◆ Follow-up (Duration or length, Maximizing follow-up, Minimizing the loose of follow-up)
- ◆ Procedure of analyzing the results

Strategies for enhancing precision:

- ◆ Standardizing the measurement methods

e.g. variation in blood pressure measurement due to variable rate of cuff deflation (faster than 2mm Hg/sec or slower)

- ◆ Training the observers/raters

e.g. variation in BP due to variable observer technique (applying and calculation of KAPPA)

- ◆ Automating the instruments

e.g. variation in BP due to variable observer technique

- ◆ Repetition the measurement

e.g. use mean of two or more BP measurements

Bias in RCTs

- ◆ Can occur at all phases: Planning, selection of participants, administration of interventions, measurement of outcomes, analysis of data, interpretation and reporting of results, publication of reports, and even in the reading of the report!
- ◆ **Selection bias:**
 - Allocation Bias or Chance Bias (By chance groups can be uneven in important variables due to chance, Despite of Randomization)
 - Attrition Bias and differential loss to follow up (systematic differences between groups in withdrawals from a study)
 - Volunteer Bias

Bias in RCTs

◆ Information bias:

- Assessment Bias (more is for subjective variables are less objective)
- Participant response bias (due to lack of blinding)
- Measurement Bias
- Interview Bias
- Surrogate Interviews Bias
- Technical Bias(allocation system breaks down often due a computer fault)
- Subversion Bias
- Dilution Bias (the intervention or control group get the opposite treatment)
- Delay Bias(can occur if there is a delay between randomisation and the intervention)
- Analytical Bias
- Reporting bias
- Publication bias
- Recall Bias

◆ Consent Bias(when consent to take part in the trial occurs AFTER randomisation)

Hawthorne Effect

- ♦ تأثیری **غالباً مثبت** که بدلیل آگاهی افراد مورد مطالعه از در نظر گرفته شدن و مورد پیگیری قرار گرفتن آنها حاصل می شود.
- ♦ نوعی واکنش است که به واسطه آن کسانی که مورد تحقیق قرار گرفته‌اند **عملکردشان بهبود یافته** یا جنبه‌هایی از رفتارشان را که مورد مطالعه قرار گرفته‌اند را با توجه به اینکه می‌دانند بر روی آن‌ها مطالعاتی در حال انجام است، اصلاح می‌کنند.

مزایای مطالعات تجربی

- ۱- قویترین روش آزمودن رابطه علیتی میان متغیرها می باشد
- ۲- دقیقترین روش نشان دادن اثر تغییرات متغیر مستقل در متغیر وابسته است
- ۳- بسیاری از عوامل تحت کنترل محقق است.
- ۴- تصادفی کردن قابلیت مقایسه گروهها را فراهم می کند و امکان حذف مخوشگرها را فراهم می کند.

Randomized clinical trials are the “**gold standard**” of the treatments evaluation.

معایب

❖ ۱- از نظر هزینه بسیار گران و و زمان بر هستند

❖ ۲- در بعضی موارد کاربرد این روش ها با اصول اخلاقی تعارض دارد.

❖ ۳- از دست دادن افراد و عدم همکاری آنها.

Disadvantages of RCTs:

- Low generalizability and experimental conditions are so tightly controlled that resemblance to real-world conditions is low.
- RCTs commonly over-estimate effectiveness
- RCTs may be better at *ranking* the efficacy of different treatments rather than realistically estimating their effectiveness.
- Costly and difficult to perform.
- Not ethical or practical in many situations
- Acceptability of Randomization Process
- Some physicians and patients will refuse

ارزیابی کار آزمایی های بالینی

- ❖ فرضیه صفر چه بوده است؟
- ❖ پیامد مورد نظر چه بوده است؟
- ❖ چه اختلاف مهمی در پیامد تصور شده است؟
- ❖ چه گروهی مورد آزمون قرار گرفته است؟
- ❖ جمعیت تحت مطالعه برای کار آزمایی بالینی چگونه انتخاب شده است؟
- ❖ معیارهای ورود به مطالعه و خروج از مطالعه چه بوده است؟
- ❖ ویژگیهای سلامتی و دموگرافیک گروه چه بوده است؟
- ❖ چند نفر وارد مطالعه شده اند؟ چند نفر در طول مطالعه از دست رفته اند؟
- ❖ گروههای درمان و شاهد چگونه انتخاب و توزیع شده اند؟
- ❖ آیا درمان معقول است و خطری برای بیماران ندارد؟
- ❖ آیا این یک مطالعه کور سازی شده است؟ یک سوکور؟ دو سوکور؟ یا سه سوکور؟
- ❖ یافته ها چه بوده اند؟ آیا روشهای آماری مناسبی انتخاب شده اند؟
- ❖ آیا طول پیگیری کافی بوده است؟
- ❖ آیا یافته ها همخوانی بیولوژیک با هم دارند و با متون قبلی سازگارند؟

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)



<http://www.who.int/ictrp/en/>

Iranian Registry for Clinical Trials



<http://www.irct.ir/>

Meta Analysis

Systematic Review

Clinical Trial

Cohort

Case-Control

Cross-Sectional

Ecological Studies

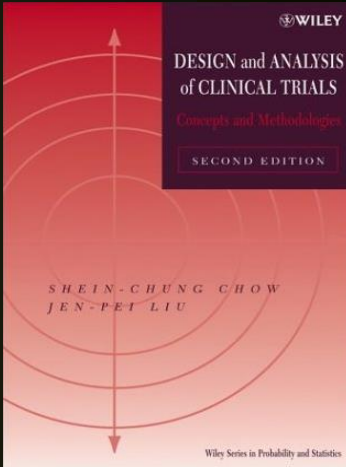
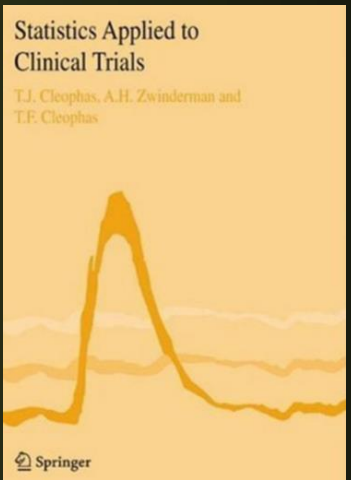
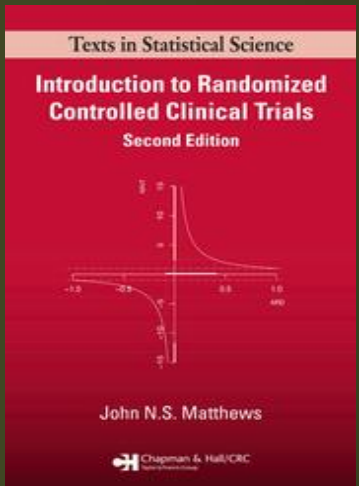
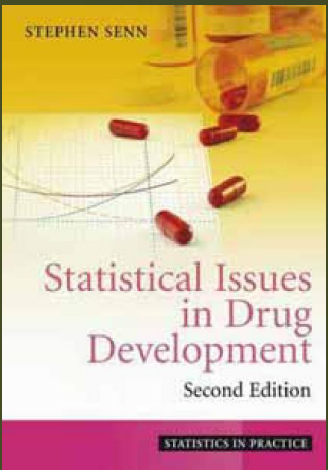
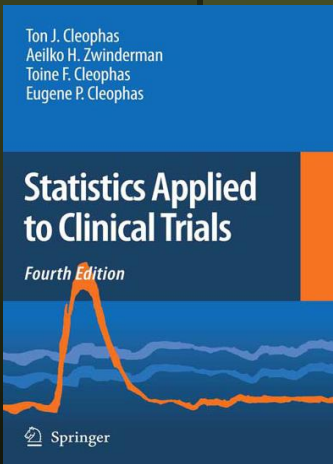
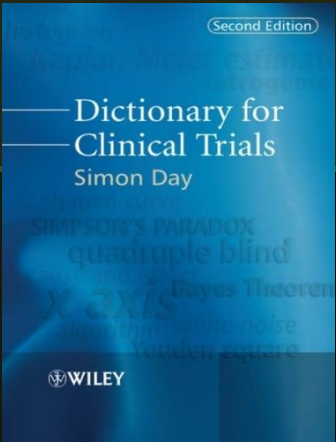
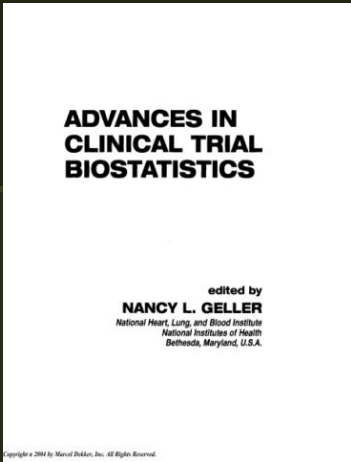
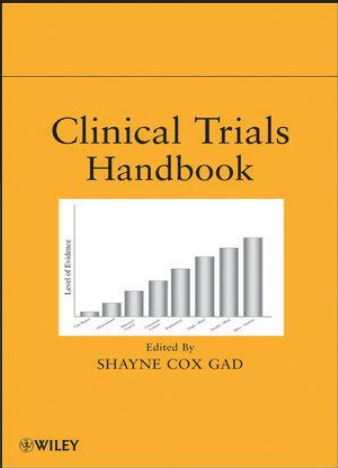
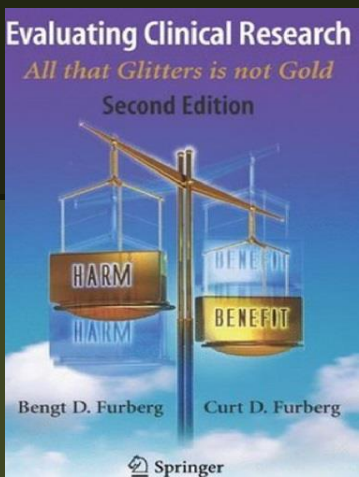
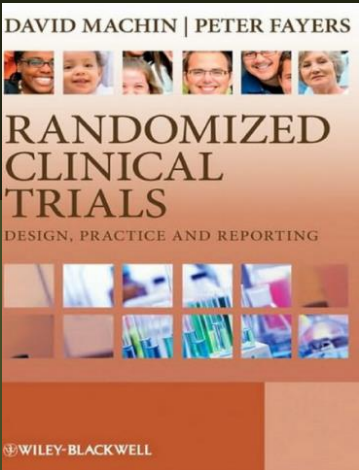
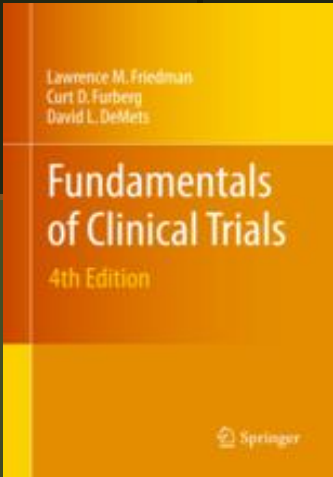
Case Series

Case Reports

Animal Studies

Level of Evidence

References



Thanks for your
attention



Any question

By Sajjad Rahimi



By Sajjad Rahimi
Ph.D in Epidemiology



sajadrahimip@gmail.com