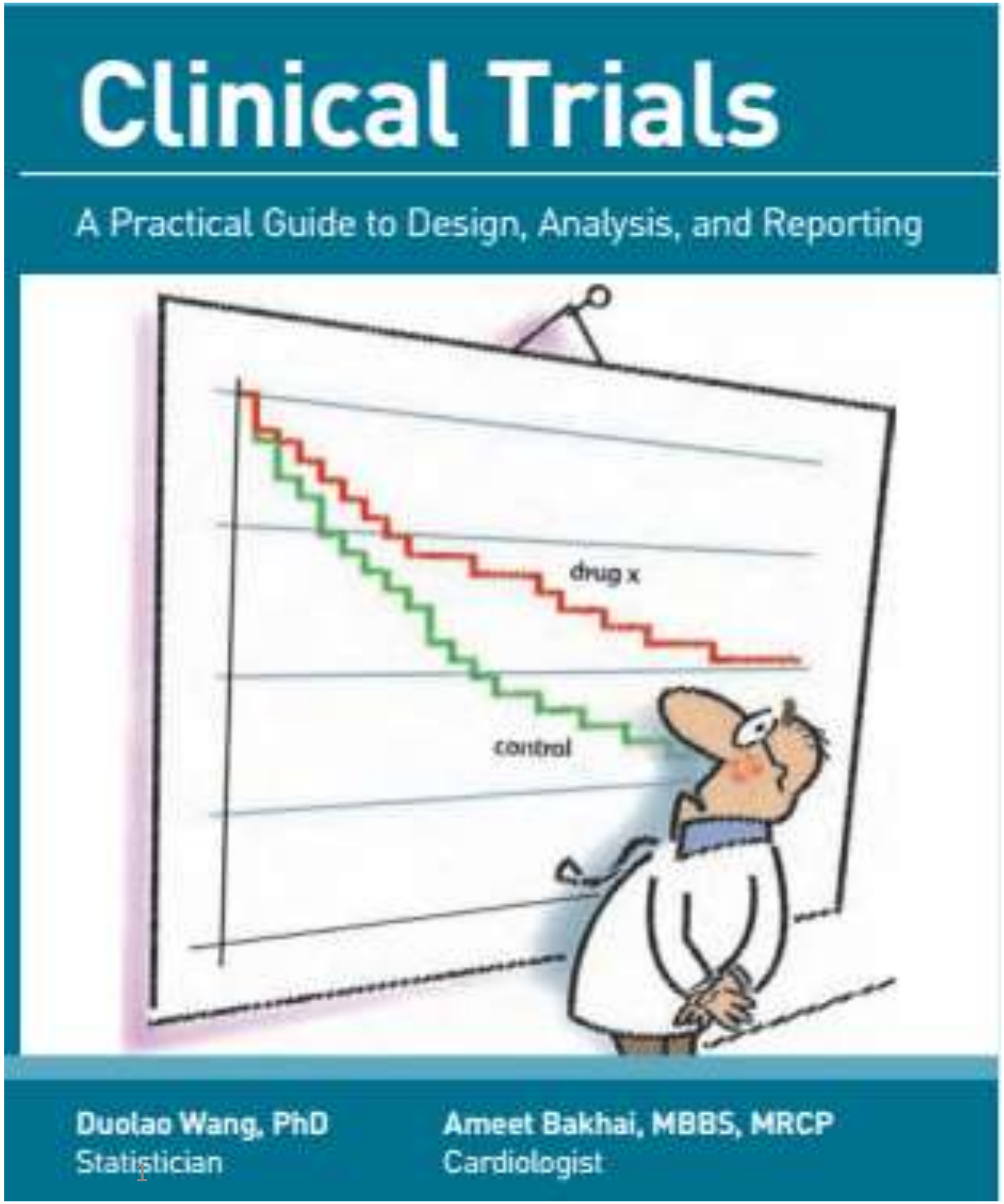


به نام خدا

سرشناسه: دولا وانگ، نویسنده

عنوان و نام پدیدآورنده: کارآزمایی‌های بالینی (راهنمای عملی طراحی، تحلیل و گزارش) / نویسنده

مشخصات نشر: انتشارت گپ رشت ۱۳۹۸

مشخصات ظاهری: ۵۴۸ ص

وضعیت فهرست‌نویسی: فیپا

یادداشت: عنوان اصلی

موضوع:

موضوع:

شناسه افزوده: احمدی، علی مترجم ۱۳۰۰

شناسه افزوده:کیانی، فاطمه زینب، مترجم ۱۳۰۰

شناسه افزوده: نصیری، مرضیه، مترجم ۱۳۰۰

شناسه افزوده: آمت باخی، نویسنده

رده بندی دیویی:

رده بندی کنگره:

شماره کتابشناسی ملی:

این کتاب در انجمن علمی اپیدمیولوژیست‌های ایران داوری و پس از اعمال نظرات داوران محترم، برای استفاده از عبارت "توصیه شده توسط انجمن علمی اپیدمیولوژیست‌های ایران" براساس نامه شماره ۹۸/ک/۲۲۹ مورخ ۹۸/۶/۲۶ موافقت بعمل گردید.

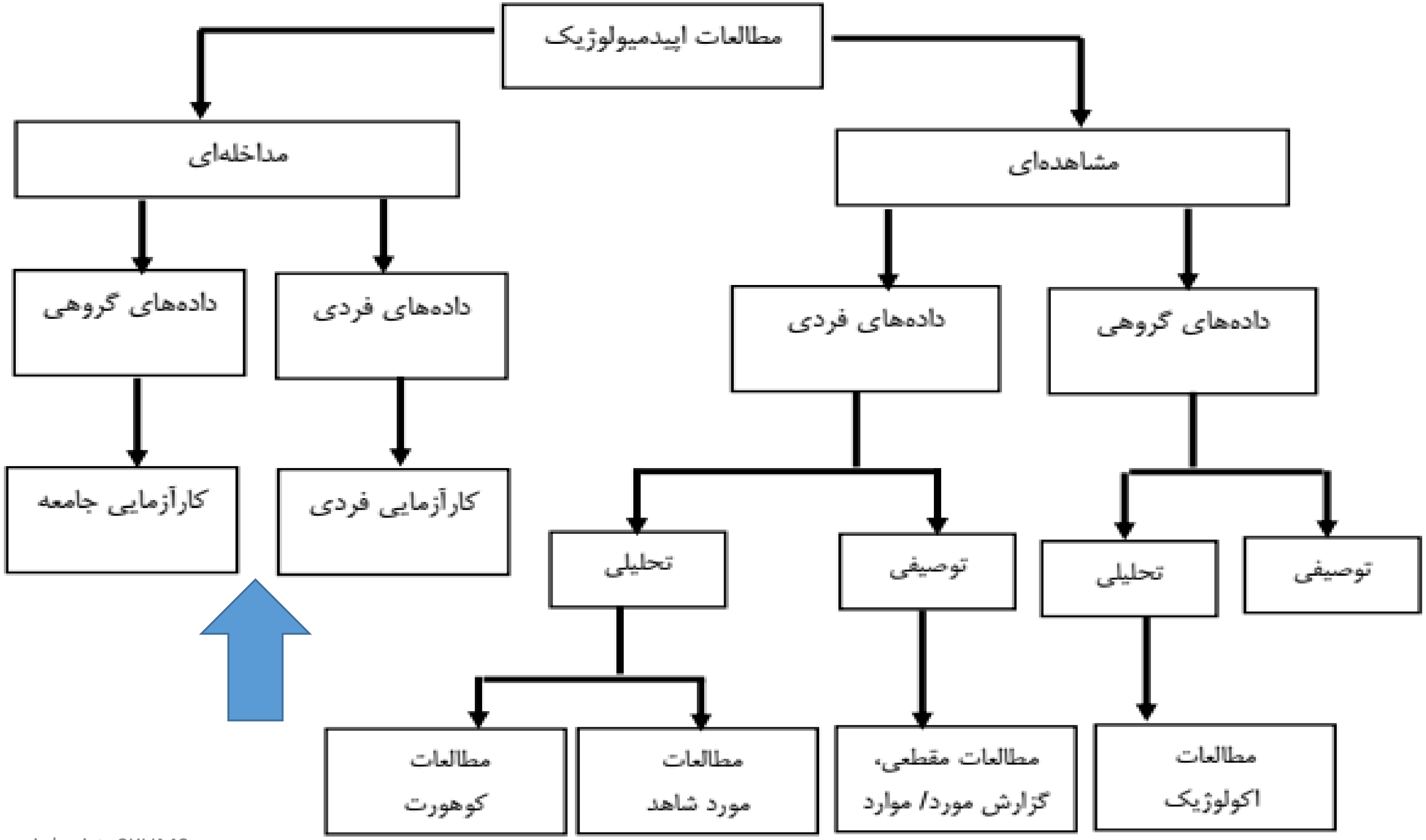
انتشارات گپ
GAPnashr
www.gapnashr.com
دارنده عنوان
شایسته تقدیر کتاب سال ۱۳۹۴
برنده جایزه کتاب سال ۱۳۹۰
برنده جایزه کتاب فصل زمستان ۱۳۸۸
لوح سپاس جشنواره کتاب و خانواده ۱۳۸۶
مرکز فروش اینترنتی
GAPNASHR.COM

A.Ahmadi, Epidemiologist, SKUMS

مرور کلی بر کارآزمایی های بالینی: رئوس مطالب

- انواع مطالعات اپیدمیولوژیک، مطالعات مداخله ای و کارازمایی بالینی، مراحل کشف دارو، واکسن
- تاریخچه، تعاریف، ویژگی ها و واژه های متداول در RCT
- منشور و پروتکل کارآزمایی بالینی، خصوصیات/ نمونه یک پروتکل و نحوه سازماندهی علمی– اجرایی
- تقسیم بندی و انواع کارازمایی بالینی، فازبندی ها، طراحی ها
- کارآزمایی موازی/ متوالی/ متقاطع/ برتری/ نابرتری/ هم ارزی/ فاکتوریال/ خوشه ای
- انواع پیامدها / انواع تورش و منابع خطا در RCTs
- ملاحظات در کارآزمایی ها، کمیته های کارازمایی/ ممیزی و نظارت
- طراحی های خاص در مطالعات سرطان
- حجم نمونه/ تصادفی سازی/ نحوه اجرا/ تجزیه و تحلیل/ گزارشدهی

تقسیم بندی انواع مطالعات

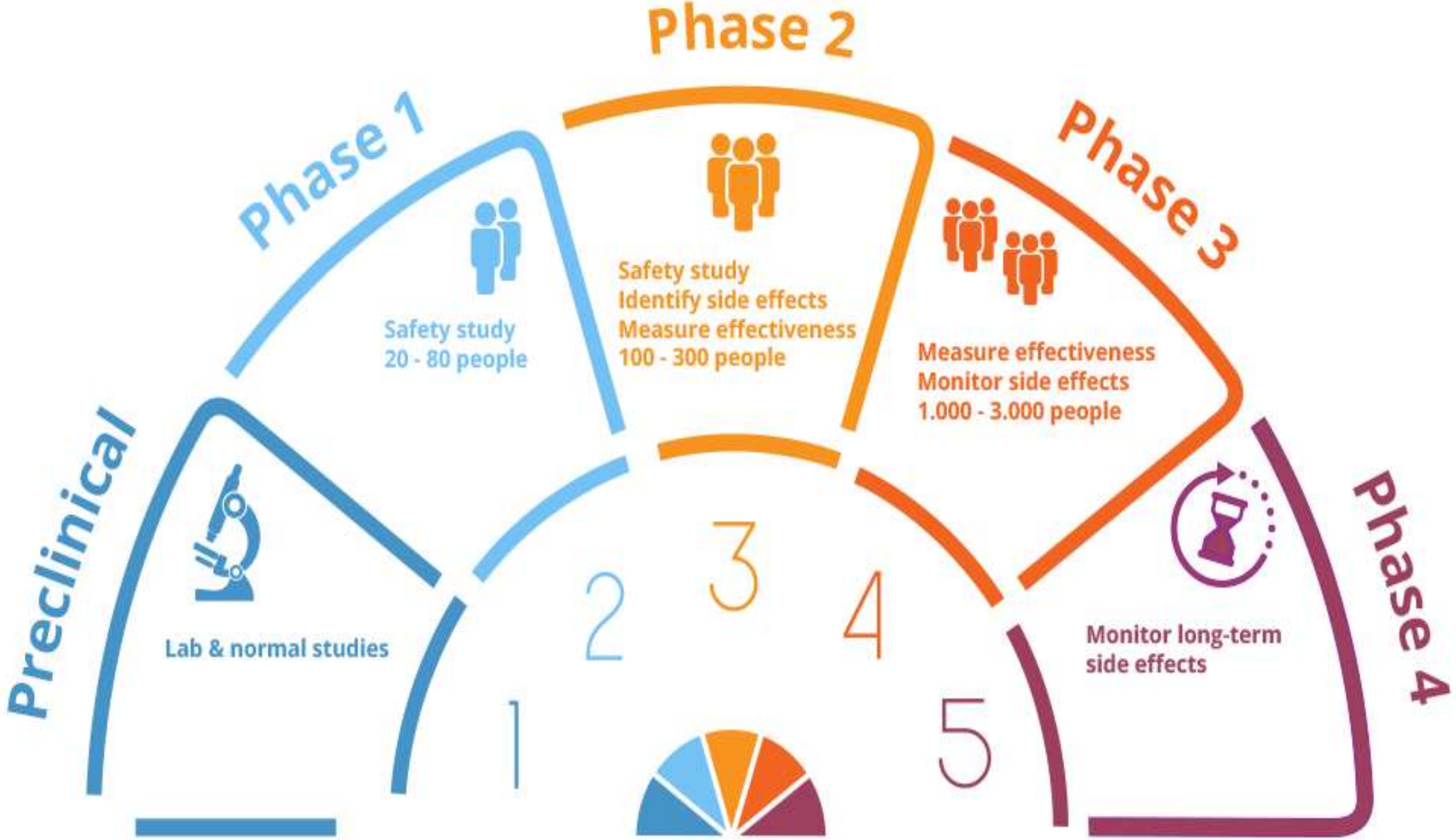


A.Ahmadi, Epidemiologist, SKUMS

طراحی یک پژوهش بالینی برای مطالعه اثر هورمون درمانی پس از یائسگی برای جلوگیری از CHD

طرح مطالعه	مشخصه اصلی	مثال‌ها
۱- مطالعات مشاهده‌ای:	عدم مداخله	
مطالعه هم‌گروهی / کهورت	پیگیری یک همگروه در طول زمان معین و اندازه گیری پیامد	محققین یک گروه از خانم‌های یائسه را برای چندسال از لحاظ بروز حمله قلبی، در دو گروه مصرف‌کننده، هورمون و آنها که هورمون مصرف نمی‌کنند به طور سالیانه مورد معاینه و بررسی قرار می‌دهند.
مطالعه مقطعی	بررسی یک نمونه در یک دوره زمانی کوتاه مدت	در یک مقطع زمانی خانم‌های یائسه از لحاظ شیوع سکته قلبی و مصرف یا عدم مصرف هورمون مورد بررسی و طبقه‌بندی قرار می‌گیرند.
مطالعه مورد- شاهدی	بررسی دو گروه بر مبنای وقوع یا عدم وقوع پیامد و اندازه گیری مواجه ها	محققین یک گروه از خانم‌های یائسه را که دچار حمله قلبی شده‌اند (موردها) با یک گروه سالم (بدون سکته قلبی) از خانم‌های یائسه (شاهدها) از لحاظ مصرف یا عدم مصرف هورمون مقایسه می‌کنند.
۲-مطالعات تجربی:	مداخله	
کارآزمایی تصادفی و کور شده	بررسی دو گروه که به تصادف هورمون یا دارونما مصرف می‌کنند و از نوع درمان اعمال شده بی‌اطلاع هستند.	محققین به طور تصادفی به افراد مورد مطالعه هورمون یا دارونما تجویز می‌کنند و پس از پیگیری هر دو گروه طی مدت چند سال میزان بروز حمله قلبی را بین دو گروه مقایسه می‌نمایند.

Interventional Research



THE DRUG DISCOVERY, DEVELOPMENT AND APPROVAL PROCESS

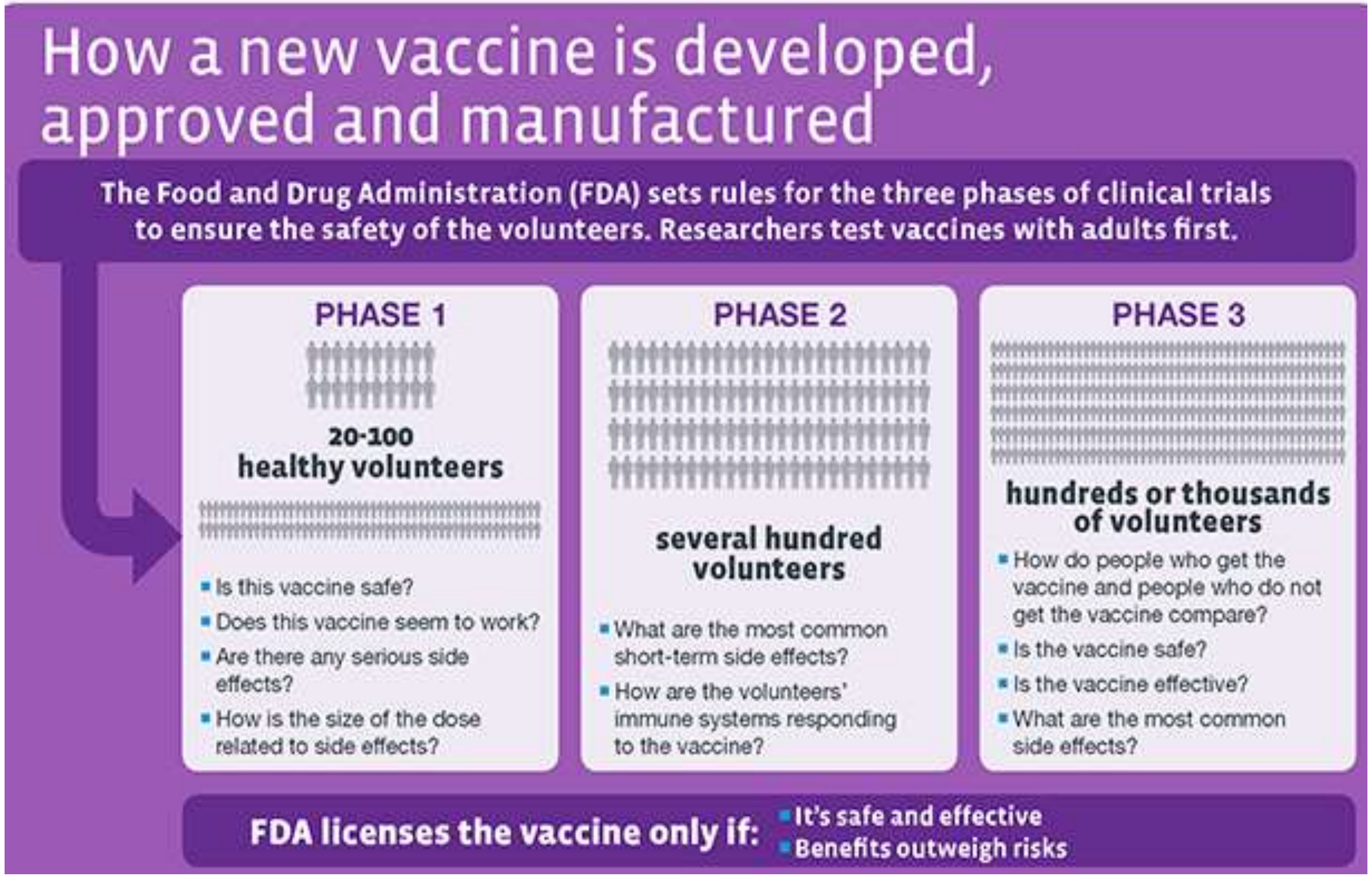
It takes 10-15 years on average for an experimental drug to travel from the lab to U.S. patients.
Only five in 5,000 compounds that enter preclinical testing make it to human testing. One of these five tested in people is approved.

Clinical Trials

	Discovery/ Preclinical Testing		Phase I	Phase II	Phase III		FDA	Phase IV
Years	**6.5**		**1.5**	**2**	**3.5**		**1.5**	
Test Population	Laboratory and animal studies	**File IND at FDA**	20 to 100 healthy volunteers	100 to 500 patient volunteers	1,000 to 5,000 patient volunteers	**File NDA at FDA**	Review process/ approval	Additional post-marketing testing required by FDA
Purpose	Assess safety, biological activity and formulations		Determine safety and dosage	Evaluate effectiveness, look for side effects	Confirm effectiveness, monitor adverse reactions from long-term use			
Success Rate	5,000 compounds evaluated		5 enter trials				1 approved	

Vaccine Testing and the Approval Process

- Exploratory stage
- Pre-clinical stage
- Clinical development
- Regulatory review and approval
- Manufacturing
- Quality control



کارآزمایی بالینی تصادفی چیست؟

کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی شده[۱] پژوهش‌های علمی و مداخله‌ای هستند که ایمنی[۲] و کارایی[۳] داروهای جدید و یا روش‌های درمانی را در افراد انسانی بررسی، آزمایش و ارزیابی می‌کنند. نتایجی که این مطالعات تولید می‌کنند، به‌عنوان معتبرترین داده در حوزه پزشکی مبتنی بر شواهد[۴] محسوب می‌شوند. در پزشکی مبتنی بر شواهد، مطالعات اپیدمیولوژیک در قالب هرم شواهد و به صورت زیر ارائه می‌شوند.

سطح	شواهد
Ia	شواهد حاصل از مرور منظم و متاآنالیز کارآزمایی‌های بالینی تصادفی سازی شده و کنترل شده
Ib	شواهد حاصل از موضوعات ارزیابی منتقدانه و فیلتر شده[۵] یا حداقل یک کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی
IIa	شواهد حاصل از حداقل یک مطالعه کنترل شده غیرتصادفی
IIb	شواهد حاصل از حداقل یکی از سایر انواع مطالعات شبه-تجربی
III	شواهد حاصل از مطالعات مشاهده‌ای مثل کوهورت، مطالعات مقایسه‌ای، مطالعات همبستگی و مطالعات مورد شاهدی
IV	شواهد حاصل از گزارش‌ها یا نظریات کمیته‌های خبرگان و یا تجربه بالینی افراد صلاحیت‌دار

1- Randomized clinical trials
2- Safety
3- Efficacy
4- Evidence- based medicine (EBM)
5- Critically-appraised topics

کارآزمایی بالینی تصادفی چیست؟

- یک کارآزمایی بالینی، اثر یک داروی جدید (یا ابزار یا روشDevice or Procedure) را بر روی افراد داوطلب انسانی ارزیابی می‌کند. کارآزمایی‌ها می‌توانند برای ارزیابی ایمنی یا اثربخشی یک داروی جدید در افراد داوطلب سالم انسانی استفاده شوند یا سودمندی (Treatment benefits) یک درمان را بر روی بیماران مبتلا به بیماری خاصی ارزیابی کنند.
- کارآزمایی‌های بالینی می‌توانند یک داروی جدید را با داروی موجود یا با داروی ساختگی بدون خاصیت (دارونماPlacebo) مقایسه کنند. یا این که می‌توانند هیچ گروهی برای مقایسه نداشته و به عنوان کارآزمایی‌های بدون شاهد باشند.
- **اثر درمان Treatment effect:** اثری که به درمان در یک کارآزمایی بالینی مربوط می‌شود، اغلب به عنوان تفاوت در یک اندازه خلاصه از متغیر پیامد **بین گروه‌های درمانی** اندازه‌گیری می‌شود. معمولا به عنوان تفاوت در میانگین برای یک پیامد پیوسته، تفاوت خطر، نسبت خطر، یا نسبت شانس برای یک پیامد دوحالته، و نسبت خطر (نسبت مخاطره) برای پیامد زمان تا رخداد حادثه بیان می‌شود.

تاریخچه کارآزمایی بالینی

- دو روش "آزمایش و مقایسه" توسط ابن سینا دانشمند و طبیب ایرانی (سال ۹۸۰ تا ۱۰۳۷) برای شناخت اثربخشی داروها معرفی شد. زکریای رازی
- بر اساس متون غربی، قبل از سال ۱۷۵۰ میلادی هیچ‌گونه مطلبی پیرامون کارآزمایی نیامده است. تاریخچه کارآزمایی‌های برنامه ریزی نشده در غرب به سال ۱۵۱۰ تا ۱۵۹۰ بر می‌گردد. جیمزلند در سال ۱۷۴۷ کارآزمایی برنامه ریزی شده‌ای را برای بیماری اسکوربوت انجام داد.
- در سال ۱۹۰۶ در زمینه غذا و داروی خالص، کارآزمایی برنامه ریزی شده توسط دکتر هاروی انجام شد.
- اولین تصادفی سازی در مطالعه تجربی توسط فیشر در سال ۱۹۲۳ استفاده شد.
- در سال ۱۹۳۱ اولین تصادفی سازی بیماران برای درمان در کارآزمایی بالینی توسط دکتر امبرسون انجام گرفت.

1747 James Lind تجربه لیند

۱۲ دریانورد بیمار از کشتی Salisbury با ویژگی های نسبتا مشابه و واجد آسکوربوت برای مطالعه انتخاب شدند.
به دو تای آنها روزانه یک پیمانه آب سیب و دو تاي ديگر روزانه ۲۵ پیمانه محلول زاج، دو تای دیگر روزانه دو قاشق سرکه ، دو نفر آب دریا، و دو تای دیگر میوه جوز و دو تای دیگر از لیمو استفاده کردند.
نتایج خارق العاده بود و کسانی که از لیمو استفاده کرده بودند در پایان روز ششم از بیماری رهایی یافتند و بقیه گروهها همچنان علایم بیماری را با خود داشتند.

اسکوربوت (به فرانسوی: Scorbut) یا **اسکِروی** یک بیماری است که در اثر کمبود ویتامین ث، که در سنتز و ساخت کلاژن نقش دارد، به وجود می‌آید. نام شیمیایی این ویتامین، اسید اسکوربیک، از ریشهٔ لاتین واژه اسکوربوت، اسکوربوتوس (Scorbutus) گرفته شده‌است. در گذشته، در زبان فارسی، به این بیماری **اسقربوط** نیز گفته می‌شد، که از زبان عربی گرفته شده‌است.

اسکوربوت موجب ظاهر شدن لکه‌هایی بر روی پوست، اسفنجی شدن لثه ها و خونریزی غشاهای مخاطی می‌شود. لکه‌ها بر روی ران‌ها و پاها بیش‌تر ظاهر می‌شوند. افراد مبتلا به اسکوربوت رنگ‌پریده و افسرده هستند، و ممکن است دچار فلجی یک یا چند عضو شوند.

تاریخچه کارآزمایی بالینی

- قبل از سال ۱۹۵۰ عمده کارآزمایی‌های بالینی بدون گروه کنترل بوده و در سال ۱۹۴۸ اولین کارآزمایی بالینی کنترل دار اثر استرپتومایسین در درمان سل را ارزیابی کرد.
- کارآزمایی‌های فیلد بعد از سال ۱۹۵۰ و با ارزیابی واکسن پولیومیلیت در جامعه شروع شد.
- در سال ۱۹۸۸ راهنمای استاندارد کارآزمایی‌های بالینی توسط سازمان غذا و داروی آمریکا منتشر شد.
- در سال ۱۹۹۰ راهنمای کارآزمایی بالینی مطلوب یا خوب در جوامع اروپایی منتشر شد.
- در سال ۱۹۹۳ تا ۲۰۰۴ قوانین نظارتی و راهنماهای بین المللی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی در انسان و اصول بهینه انجام مطالعات بالینی توسط شورای بین المللی سازمان‌های علوم پزشکی و سازمان جهانی بهداشت منتشر شد.

تاریخچه کارآزمایی بالینی

- در ایران گزارش مطالعه پایلوت تجربی در زمینه مکمل روی در سال ۱۹۶۹ منتشر شد.
- کارآزمایی ارزیابی واکسن‌ها در تهران و روستاهای ایران در سال ۱۹۷۶ انجام شد.
- در سال ۱۹۹۸ مطالعه کارآزمایی بالینی در درمان لیشمانیوز توسط دکتر شریفی و همکاران در بم استان کرمان در مجله لانست منتشر شد.
- در ایران از سال ۱۳۸۲ اصول بهینه انجام کارآزمایی‌های بالینی بر اساس پیشنهاد سازمان جهانی بهداشت توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مورد پذیرش و به دانشگاه‌های علوم پزشکی ابلاغ گردید. بعد از آن روند انجام کارآزمایی های بالینی در ایران از سال ۲۰۰۰ میلادی سرعت گرفته و در سال های اخیر رشد روزافزونی داشت.

شرایط و ویژگیهای مطالعات تجربی و مداخله ای

❖ محقق با تغییر یک متغیر اثرات آن را در افراد مشاهده و بررسی میکند.

❖ برای تعیین اثرات یک روش درمان جدید، روش پیشگیری جدید یا داروی جدید، **مقایسه** دو نوع مواجهه یافتگی، دو روش درمانی، دوزهای مختلف دارویی و امثالهم کاربرد دارد.

❖ مطالعات تجربی بخاطر کنترل شرایط توسط محقق کمتر خطا دارند.

❖ همیشه نیاز به تعداد زیاد نمونه نمی باشد.

❖ نمونه ها باید کاملاً تصادفی انتخاب شوند. بدون تورش انتخاب

❖ افراد انتخاب شده در دو گروه از همه جهات به جز روش تحت بررسی با هم مشابهت داشته باشند (در صورت نیاز می توان آنها را جور کرد)، تصادفی سازی انجام گردد نیازی به جورسازی نیست.

❖ نمونه باید نماینده جامعه مورد مطالعه باشد.

❖ دسترسی به نمونه ها باید آسان و امکان پذیر باشد.

شرایط و ویژگیهای مطالعات تجربی و مداخله ای

- ❖نمونه ها باید دقیق، سریع و صحیح پیگیری شوند.
- ❖افراد مورد مطالعه بخوبی همکاری نمایند.
- ❖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.(Blind)
- ❖پیامدهای تجربه ممکن است بصورت بهبودی کامل، بهبودی نسبی،عدم تغییر در شرایط بیماری، وخیم تر شدن بیماری، ناتوانی، مرگ، تغییر در اندازه های بالینی یا تحت بالینی، و یا افزایش احتمال پیشگیری یا کنترل بیماری باشد.
- ❖مطالعات تجربی برای آزمون فرضیه یا تعیین روابط علّی مطالعاتی مناسب هستند.
- ❖اگر امکان تقسیم تصادفی جمعیت ردو گروه درمان و کنترل نباشد می توان گروه کنترل را غیرتصادفی تعیین کرد و یا وضعیت قبل از تجربه و بعد از تجربه همان جمعیت را مقایسه نمود.

انواع مطالعات کارازمایی

- کارآزمایی بالینی شاهددار اتفاقی شده (واحد مطالعه بیماران)

Randomized Controlled Trial (R.C.T)

- کارآزمایی در عرصه یا بررسی محلی یا فیلد (واحد مطالعه افراد سالم)
- Field Trial
- بزرگترین کارآزمایی در عرصه برای آزمایش اثر واکسن سالک جهت پیشگیری از فلج اطفال بر روی یک میلیون کودک انجام شده است.

- کارآزمایی در جامعه یا اجتماعی (واحد مطالعات اجتماعات)
- Community Trial

کارآزمایی های انجام شده روی نمک یددار و یا اضافه کردن فلوراید به آب آشامیدنی در چند جامعه و مقایسه پیامدهای آنها

Thinking about Clinical Trials

Topic	Over-Arching Question	Key Components	Where Addressed
What?	What research questions are being addressed in the trial, and how important are they?	• Historical Context • Clinical Importance	Aims
Why?	Why should the trial be conducted — i.e., does the scientific rationale adequately support the research question?	• Pre-trial Data • Biologic Processes	Background
Who?	Who will support the trial and how likely are they to embrace it?	• Physician's Perspective • Clinical Sites • Patient Accrual • Patient Retention	Appendix
How?	How well designed is the trial to answer the research questions it addresses?	• Patients • Intervention • Comparison or Control • Outcome	Method

نوشتن منشور یا پروتکل کارآزمایی

- بعد از مشخص شدن سوال بالینی مطالعه و رویکرد **PICOTS**
- اولین قدم در شروع کارآزمایی بالینی برای پاسخ دادن به سوال، تدوین منشور (دستورالعمل) مطالعه و یا توسعه یک **پروتکل** برای کارآزمایی است.
- یک پروتکل به خوبی طراحی شده نشان دهنده یکپارچگی علمی و روش‌شناسی یک کارآزمایی است. نوشتن پروتکل در بیش از ۳۰ سال گذشته، در کارآزمایی‌های بالینی که بر داوطلبان انسانی انجام می‌شود همواره مورد توجه بوده و بیانگر توجه به استانداردهای بالای ایمنی و اخلاقی و همچنین روش‌های پیچیده آماری می‌باشد.

منشور یا پروتکل کارآزمایی

- پروتکل کارآزمایی یک سند رسمی است که مشخص می‌کند یک کارآزمایی بالینی چگونه انجام می‌شود. یک پروتکل هدف (ها)، طراحی، روش‌شناسی، ملاحظات آماری و ساختار اجرایی یک کارآزمایی را شرح می‌دهد. پروتکل کارآزمایی را می‌توان به عنوان دستورالعمل طرح سازمانی، اداری و علمی در نظر داشت که ممکن است اساس رابطه قراردادی بین محقق و حامی کارآزمایی باشد.
- پروتکل‌های شفاف و خوب طراحی شده برای اجرای کارآزمایی بالینی ایمن (safe) و مقرون به صرفه (هزینه–اثربخش Cost-effectivness) مهم هستند.
- اجزای کلیدی و مهم پروتکل در کارآزمایی‌های گوناگون بسیار مشابه می‌باشند. با این حال، ممکن است برای شرایط خاصی از یک کارآزمایی تطبیق، ضروری باشد. در تحقیقات علمی و کارآزمایی‌های بالینی اولین قدم تنظیم یک فرضیه است و سپس طراحی یک مطالعه مناسب برای آزمون این فرضیه می‌باشد. در کارآزمایی‌هایی بالینی، معمولا فرضیه مربوط به یک نوع مداخله درمانی است که انتظار می‌رود اثر آن برابر یا بیشتر از مداخله دیگر باشد. بعد از نوشتن فرضیه، اهداف، طراحی، روش‌شناسی، روش های آماری و تحلیل نتایج مطالعه تنظیم می‌شوند. پروتکل کارآزمایی باید موضوعات مرتبط با اجرا، تنظیم، سازماندهی، نظارت، مسئولیت‌های اداری، سیاست‌های انتشار و جدول زمان‌بندی مطالعه را به طور واضح در بخش‌های مناسب نشان دهد.

منشور یا پروتکل کارآزمایی

- دستورالعمل‌ها و الزامات قانونی از قبیل، کنفرانس بین المللی در مورد دستورالعمل‌های هماهنگ‌سازی کارآزمایی‌های بالینی خوب(ICH–GCP)، بیانیه‌ی هلسینکی، دستورالعمل اتحادیه اروپا در مورد کارآزمایی‌های بالینی (EUCTD)، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)، الزامات قانونی مربوط به عمل بالینی و کارآزمایی های بالینی خوب و همچنین از دستورالعمل های وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی و سازمان غذا و دارو باید به خوبی پیروی شود. بررسی منظم توسط داوران و همتایان و سازمان‌دهندگان کارآزمایی (مسئولین انجام کارآزمایی) در طول فرآیند توسعه و نگارش پروتکل ضروری است.

- regulatory requirements IRCT
- International Conference on Harmonization guidelines for Good Clinical Practice
- Declaration of Helsinki - Regular review by the peers trial organizers
- EU Clinical Trials Directive
- the US Food and Drug Administration
- Regulations Relating to Good Clinical Practice and Clinical tory Trials

منشور یا پروتکل کارآزمایی

نوشتن پروتکل کارآزمایی یک کار مشترک است که به وسیله محقق اصلی در کنار دیگر محققان همکار شامل اپیدمیولوژیست، متخصص آمار پزشکی و متخصصین بالینی که به اهمیت موضوع مطالعه آشنا و مرتبط هستند و نمایندگان شرکت دارویی پشتیبان انجام می‌شود. یک گروه از متخصصان با تجربه و شناخته شده (مشهور) برای بررسی و بازبینی اسناد انتخاب می‌شوند.

- سوال بالینی که توسط کارآزمایی مطرح می‌شود چیست؟
- چگونه باید مطابق با استانداردهای اخلاقی و الزامات قانونی سوال مطرح شده پاسخ داده شود؟
- چه تحلیلی باید انجام شود تا نتایج قابل توجهی تولید شود؟
- نتایج چگونه ارائه می‌شود؟

خصوصیات پروتکل خوب

- واضح، جامع، آسان بودن اجرای آن و بدون ابهام باشد.
- بر طبق اصول فعلی کارآزمایی بالینی خوب و دیگر الزامات قانونی و اخلاقی طراحی شده باشد.
- یک زمینه علمی صحیح و مناسب برای کارآزمایی ارائه دهد.
- مزایا و معایب به کارگیری افراد در کارآزمایی را به طور واضح مشخص کند.
- متدولوژی، روش شناسی و عملی بودن کارآزمایی را به طور واضح شرح دهد.
- اطمینان را حاصل کند که کارآزمایی برای شرکت کنندگان ایمن می‌باشد و همچنین اطمینان دهدکه حقوق، ایمنی و رفاه شرکت کنندگان در کارآزمایی را به طور غیرقانونی و بی جهت به خطر نیاندازد.
- اطلاعات کافی و مرتبط برای انجام کارآزمایی و قابل بازیابی و تکرارپذیری نتایج ارائه دهد.
- همه خصوصیاتی که از هر نظر کیفیت کارآزمایی را تضمین می‌کند، را نشان دهد.

اجزای پروتکل خوب

• نوع دارو	• دوز رژیم دارویی	• تصادفی‌سازی و نحوه آن
• روش‌های کورسازی	• شروع و مدت مصرف دارو	• تامین و عرضه دارو
• برچسب زدن و بسته‌بندی کردن	• ذخیره‌سازی داروهای کارآزمایی	• پاسخ‌دهی به دارو
• ایمنی دارو	• ایمنی شغلی	• تجویز بیش از حد دارو
• داروهای همراه تجویز شده	• معیارهای قطع مصرف دارو	• دستورالعمل‌های مراجعه

اجزا	جزییات
صفحه اطلاعات	عنوان کارآزمایی، شماره ثبت شده در سامانه کارآزمایی ملی ایران[1](IRCT) ، نسخه، لیست ضمائم، تعریف اختصارات و اصطلاحات
خلاصه مطالعه	در یک یا دو صفحه به شکل جدول
فلوچارت کارآزمایی	توصیف روند کارآزمایی
مقدمه	زمینه و اصول کارآزمایی و ضروت انجام آن
اهداف مطالعه	هدف کلی (تعیین موثر بودن، بی خطر بودن، مطالعه فارماکوکنتیک، اثربخشی) اهداف اولیه و ثانویه (دوز– پاسخ، بهتر بودن دارو به پلاسبو یا درمان کنترل استاندارد)
طرح تحقیقاتی	طرح کلی مطالعه طراحی کارآزمایی، جمعیت مطالعه (معیارهای ورود و خروج)، تصادفی‌سازی، کورسازی، معیارهای کناره‌گیری قبل از پایان مطالعه، ثبت شرکت‌کنندگان مطالعه، بیمارگیری، داروی مطالعه (توصیف و برچسب‌گذاری، ذخیره‌سازی، مدیریت، استراتژی‌های دوز، پاسخ‌گویی و مسئولیت، دوز بیش از حد ، ایمنی شغلی)، رفع کورسازی
	اجرای مطالعه برنامه مطالعه، فلوچارت مطالعه، رضایت آگاهانه کتبی، شماره‌گذاری شرکت‌کنندگان، معیارهای غربالگری، فاز درمان، کناره‌گیری یا خروج زودرس از مطالعه، داروی همراه، نمونه‌گیری خون و ادرار، پردازش نمونه‌ها
	ارزیابی ایمنی و کارایی ارزیابی‌های ایمنی، ارزیابی اثربخشی، پایش‌ها و نظارت‌های غیر رسمی و برنامه ریزی نشده
	ثبت اطلاعات ایمن بودن کارآزمایی، وقایع نامطلوب (واژه‌نامه واکنش‌های نامطلوب دارو، عوارض جانبی جدی، گزارش تجویز دوز بیش از حد[2] حاملگی، از بین رفتن کورسازی مطالعه توسط محقق)
	مشخص کردن شرکت کننده‌هایی که تا پایان مطالعه بودند و کسانی که مطالعه را ترک کردند کناره‌گیری و خروج شرکت‌کنندگان از مطالعه و نحوه بررسی و کنترل آن‌ها
موضوعات و مسائل آماری	پیامدهای اولیه و ثانویه، محاسبه حجم نمونه، جمعیت و نوع تحلیل[3] کارایی جمعیت، ایمنی جمعیت، مدیریت داده‌های گمشده و ترک مطالعه، تجزیه و تحلیل‌های کارایی (اولیه،ثانویه، ثالثیه)، تجزیه و تحلیل ایمن بودن، تجزیه و تحلیل‌های فارماکوکنتیک و فارماکودینامیک، تجزیه و تحلیل‌های تعدیل شده و تطبیق‌سازی، تجزیه و تحلیل‌های زیر گروه‌ها، روش‌های آماری برای تجزیه و تحلیل های گوناگون
اصول اخلاقی	اطلاعات شرکت‌کنندگان و رضایت آگاهانه ، مجوز از کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی، توافق نامه انتشار نتایج
الزامات قانونی، موضوعات اجرایی و پایش	الزامات قانونی، اصلاح پروتکل، برنامه آموزشی، محققان، ساختار اجرایی، گروه محققان، اظهارات محقق، گروه پایش کارآزمایی (پایش ایمنی، کنترل کیفی، بازرسی‌های ممیزی)، چک‌لیست یا پرسشنامه، بایگانی کردن پرونده‌ها، گزارش نهایی، انتشار نتایج مطالعه، توافق مالی، خاتمه دادن مطالعه، سیاست بیمه، شرکت دارویی
منابع	فهرست منابع مطالعه برای توجیه منطقی مطالعه
لیست ضمائم	فرم رضایت نامه آگاهانه، بیانیه هلسینکی، ارزش‌های برجسته آزمایشگاهی یا علایم حیاتی، اظهارات محقق و غیره، اظهارنامه تقابل منافع[4]

A.Ahmadi, Epidemiologist, SKUMS

CONSORT
Consolidated Standards of Reporting Trials

The CONSORT group has provided a number of resources in order to aid those in the process of using the CONSORT Statement to help facilitate your work.

The EQUATOR Network is an overarching reporting guideline initiative aimed at Enhancing the Quality and Transparency Of heath Research. Resources for authors, editors, and guideline developers (among others) are available on the website. The EQUATOR Network Library archives over the 250+ reporting guidelines that have been published for various types of research/study designs.
The SPIRIT (**Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials**) initiative provides high-quality standards for trial protocols, helping to streamline their development and reporting.

اندازه‌های پیامد یا پیامد نهایی
Outcome measures, Endpoint/outcome

- هدف یک کارآزمایی بالینی، **ارزیابی تأثیر درمان** بر اساس اندازه‌های پیامد با حداقل تورش ممکن است.
- **پیامد اولیه** برای نشان دادن هدف اولیه (اصلی) یک مطالعه استفاده می‌شود، در حالی که پیامدهای ثانویه مربوط به اهداف ثانویه است.
- تعریف دقیق و واضح از هر اندازه پیامد بایستی بیان شود (به عنوان مثال، مرگ یا مرگ و میر بیماری قلبی در یک کارآزمایی داروی بیماران قلبی عروقی).
- پیامد ثانویه یا متغیرهایی که در کنار پیامد اصلی مطرح هستند باید سنجش شوند. اندازه گیری آن‌ها در نتیجه گیری اثربخشی و عوارض مداخله کمک کننده است.

نظارت و پایش کارآزمایی

- پایش کردن کارآزمایی یک بررسی سیستماتیک و مستقل از فعالیت‌های مربوط به کارآزمایی، مدارک و مستندات و اطلاعات ایمنی مداخله است تا اطمینان حاصل شود که کارآزمایی بر طبق پروتکل، فرایندهای اجرایی استاندارد و الزامات قانونی انجام می‌شود.
- در صورت امکان باید برنامه‌های پایش کارآزمایی به صورت مفصل شرح داده شود. در کارآزمایی بالینی، نظارت و پایش داده‌ها برای مسائل مربوط به ایمنی به هماهنگ‌سازی کارآزمایی‌های بالینی و همچنین برای تایید منبع داده‌ها به منظور مطابقت با دستورالعمل خوب انجام می‌شود. این کار به اطمینان‌بخشی و هم‌خوانی کارآزمایی با دستورالعمل هماهنگ‌سازی کارآزمایی‌های بالینی خوب کمک می‌کند. این کار معمولا توسط هیئت مستقل نظارت بر داده‌ها و ایمنی انجام می‌شود. یک پروتکل، باید روش‌هایی برای کامل کردن فرم ثبت افراد در کارآزمایی و بررسی منبع داده‌ها، بازرسی‌های ممیزی، همچنین روش‌های نگهداری و بایگانی کردن داده‌های جمع‌آوری شده را ارایه دهد. فریب دادن بیمار برای عضوگیری یک از دلایل نظارت و پایش کارآزمایی است. یکی دیگر از دلایل ایجاب نظارت بر کارآزمایی، وجود بیمارانی است که واقعیت را بیان نمی کنند و به عبارتی ممکن است محقق را فریب دهند.

کمیته‌های کارآزمایی

- **سازمان‌دهی مطالعه** به پیچیدگی و اندازه کارآزمایی بستگی دارد. کمیته‌های زیر معمولا برای بسیاری از کارآزمایی‌های فاز III و کارازمایی های واکسن تنظیم شده و لزوما در پروتکل ها شرح داده می‌شوند.
- **کمیته اجرایي:** وظایف: طراحی و اجرای مناسب کارآزمایی ، استانداردهای اخلاقی و حرفه‌ای کارآزمایی، تضمین این که نتایج کارآزمایی‌های بالینی و تلاش‌های علمی از نظر اقتصادی مقرون به صرفه است (هزینه – اثربخشی)، در نظر گرفتن و اجرای پیشنهادات هیئت نظارت بر ایمنی و داده‌ها. کمیته‌های اجرایی مسئول و پاسخگو برای موارد بالا هستند.
- **کمیته رهبری:** وظایف: راهنمایی کردن اجرای کلی کارآزمایی ، تضمین و اطمینان از این که پروتکل کارآزمایی با بالاترین استانداردهای علمی مطابقت دارد، حمایت از حقوق و رفاه شرکت کنندگان کارآزمایی، در بعضی از کارآزمایی‌ها، تنها یک کمیته رهبری وجود دارد که مسئولیت‌های هر دو کمیته رهبری و اجرایی را بر عهده دارد.
- **کمیته نظارت بر داده ها و ایمنی:** این کمیته داده‌های موقت و میانی کارآزمایی را به صورت منظم بررسی می‌کند و می‌تواند توصیه کند که کارآزمایی بالینی بنا بر یکی از دلایل زیر زودتر متوقف شود. کارآزمایی تعداد زیادی از عوارض جانبی جدی را در یکی از گروه‌های درمان نشان می‌دهد.، کارآزمایی اثر و منفعتی بیشتر از آنچه که در ابتدای کارآزمایی پیش‌بینی شده بود، نشان دهد.، مشخص شود که اختلاف آماری معنی‌دار در پایان کارآزمایی غیر محتمل است ، مشکلات محاسبه‌ای و کیفیت داده‌ها به حدی زیاد است که اصلاح آنها امکان پذیر نیست.
- **کمیته بررسی وقایع بالینی:** کمیته مستقل بررسی وقایع بالینی، یا کمیته متغیر پاسخ، که مهم‌ترین وقایع بالینی (معمولا پیامد اولیه) که در طول کارآزمایی اتفاق می‌افتد را بررسی می‌کند و کدها و داوری‌های آنها را برای آنالیزهای بعدی طبقه‌بندی می‌کند.
- کمیته **ارزیابی نهایی یک دارو** حضور حداقل مدیر پروژه، متخصصین پزشکی، آمارشناس، اپیدمیولوژیست، فارماکولوژیست، فارماکوکینیتیست، متخصص شیمی و میکروبیولوژی الزامی است.

آیا انواع مختلفی از کارآزمایی بالینی وجود دارد؟

- بسته به این که چه کسی کارآزمایی را انجام می‌دهد، کارآزمایی‌های بالینی متفاوت هستند.
- شرکت‌های دارویی معمولا کارآزمایی‌های بالینی را برای تولید داروی جدید یا استفاده از داروی موجود برای درمان بیماری‌های دیگر که نیاز به مجوز جدید دارند را ممکن است انجام دهند.
- سازندگان ابزارهای مورد استفاده در پزشکی نیز کارآزمایی را جهت تاثیر ایمنی و کارآیی ابزار جدید یا ارتقای کیفیت آن انجام می‌دهند.
- ممکن است محققان بالینی که به شرکت‌های دارویی وابسته نیستند، کارآزمایی بالینی را برای اهداف دیگری انجام دهند. آن‌ها ممکن است از داروهای تایید شده یا قدیمی برای درمان بیماری‌های جدید استفاده کنند.
- بهترین روش تجویز دارو و قطع کردن آن را در بیماران بررسی کنند.
- بهترین دوره درمان برای به حداکثر رساندن نتایج درمان را ارزیابی کنند.
- فواید پیشگیری از بیماریها با واکسیناسیون و یا برنامه‌های غربالگری را ارزیابی نمایند.

تقسیم بندی کارآزمایی ها الف: فازبندی(Phases)

- در صنایع داروسازی دسته بندی خاصی از کارآزمایی بالینی بر اساس چهار مرحله (فازI-IV) بالینی برای توسعه یک داروی خاص استفاده می‌شود.
- قبل از فاز یک، مطالعات تجربی و پیش بالینی در محیط‌های آزمایشگاهی و بر روی حیوانات برای تعیین دوز و مطالعات فارماکولوژیک انجام می‌شود.
- در **فاز ۱** معمولا تولیدکنندگان، اثرات داروی جدید را بر روی افراد داوطلب سالم انسانی یا بیمارانی که به درمان های معمول پاسخ نمی‌دهند آزمون می‌کنند. در این فاز (Pharmacokinetic) چگونگی عمل دارو در بدن انسان مدیریت و بررسی می‌شود. در این فاز فرایندهای فارماکوکنتیک (جذب، توزیع و متابولیسم دارو یا به عبارتی سرنوشت دارو در بدن انسان) و فرایندهای فارماکودینامیک (مکانیسم اثر دارو در بدن انسان) ارزیابی می‌شوند. در فاز Pharmacodynamic به خصوص ایمنی فوری دارو در کوتاه مدت و در دوزهای بالا بررسی می‌شود.

- در فاز ۲ کارآزمایی‌های بالینی، منحنی‌های دوز- پاسخ را در بیماران بررسی می‌کنند و این که چه فوایدی ممکن است در گروه کوچکی از بیماران مبتلا به بیماری خاص دیده شود نیز ارزیابی می‌شود.
- در فاز۳ داروی جدید به روش کنترل شده در جمعیت بزرگی از بیماران در برابر داروی پلاسبو (ساختگی) یا گول دارو با درمان استاندارد آزمون و مقایسه می‌شود. این فاز یک مرحله کلیدی کارآزمایی است که در آن دارو قبل از ورود به بازار شهرت و اعتبار خود را با توجه به ایمنی و کارآیی بالینی به دست می‌آورد یا از دست می‌دهد. یک مطالعه مثبت در فاز ۳ اغلب به عنوان یک مطالعه مهم برای یک دارو شناخته می‌شود و از طریق آن می‌تواند مجوز برای تجویز یک بیماری خاص را کسب کند.
- فاز ۴ مطالعه که کارآزمایی‌های پس از وارد شدن دارو به بازار نامیده می‌شوند. Post marketing

- در فاز یک کارآزمایی‌های بالینی اثرات فارماکولوژیک سمی دارو (حاد و وابسته به دوز) با حجم نمونه حدود ۲۰ تا ۵۰ نفر (در برخی متون تا ۸۰ نفر) در افراد داوطلب بررسی می‌شود. ایمنی دارو و حداکثر دوز قابل تحمل یک دارو در انسان‌ها در این فاز تعیین می‌شود. ممکن است چند ماه طول کشیده و حدود ۷۰٪ از داروها از این فاز با موفقیت عبور می‌کنند.
- در فاز دو عوارض جانبی، ایمنی، اثرات توکسیک فارماکولوژیک دارو و تا حدودی اثربخشی دارو و تعیین دوز بهینه ارزیابی می‌شود. حجم نمونه حدود۲۰ (در برخی متون ۱۰۰ نفر) تا ۳۰۰ نفر است. این فاز چند ماه تا ۲ سال به طول می‌انجامد و حدود ۳۳ ٪ داروها از این فاز به فاز بعدی عبور می‌کنند.
- در **فاز سه** عمدتا کارایی دارو، پایش عوارض جانبی و به میزان کمتر اثرات توکسیک آن با حجم نمونه ۳۰۰ نفر (در برخی متون۱۰۰۰نفر) تا ۳۰۰۰ نفر بررسی می‌شود. معمولا ۱ تا ۴ سال طول می‌کشند و حدود ۲۵ تا ۳۰ ٪ داروها از این فاز به فاز بعدی می‌روند.

- در فاز چهارم معمولا چندین هزار نفر وارد مطالعه می‌شوند و بعد از ورود دارو به بازار است. در واقع اثربخشی، ایمنی و اثرات توکسیک در جمعیت های بزرگ‌تر را بررسی می‌کنند و با انجام مراقبت طولانی مدت، ایمنی و کارایی دارو ارزیابی و پایش می‌شود. این فاز معمولا،گروه کنترل ندارد. بنابراین اگر بررسی های آزمایشگاهی و حیوانی نتایج مثبتی به همراه داشته باشد، ادامه کار با مجوز سازمان غذا و دارو روی انسان انجام می شود.

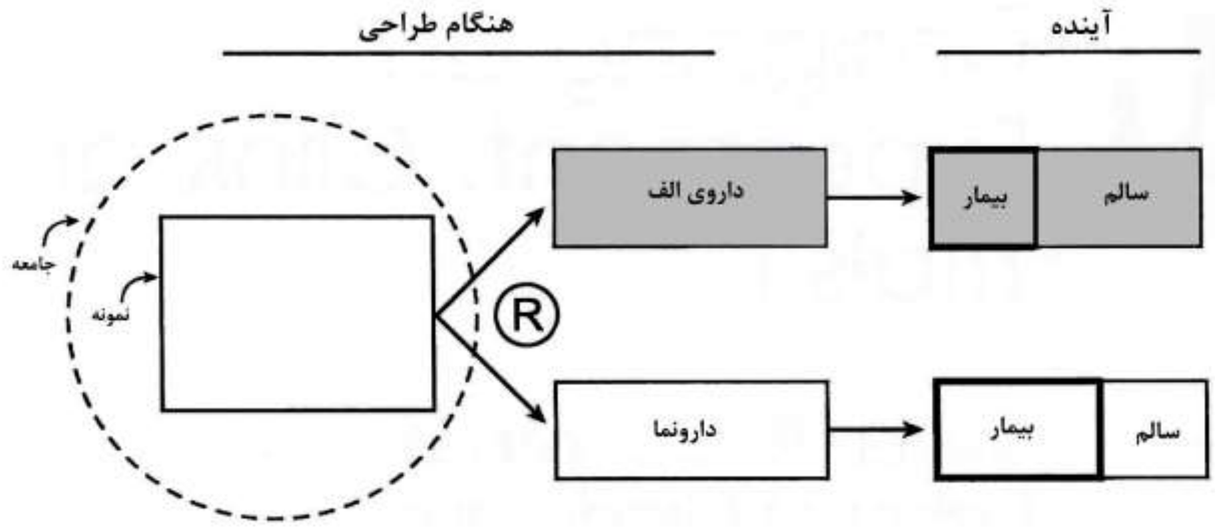
- **Phases**

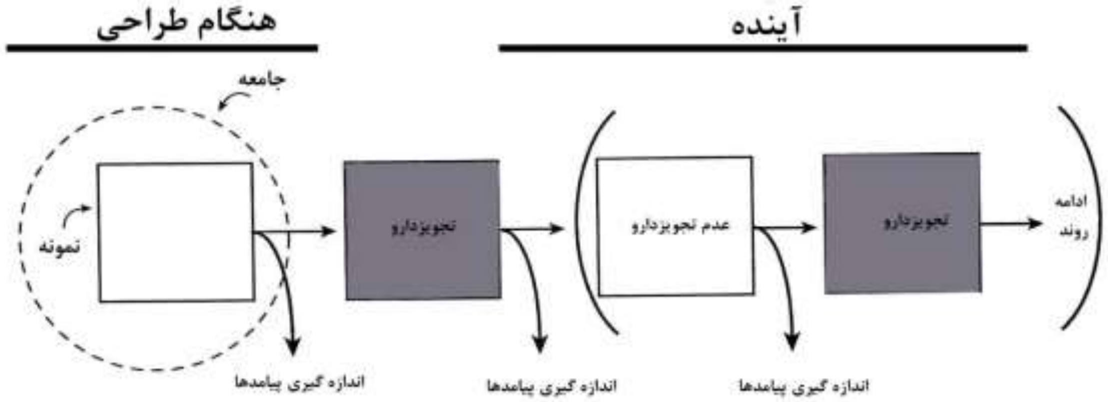
- **Pharmacokinetic**
- **Pharmacodynamic**
- **Premarketing**
- **Postmarketing**

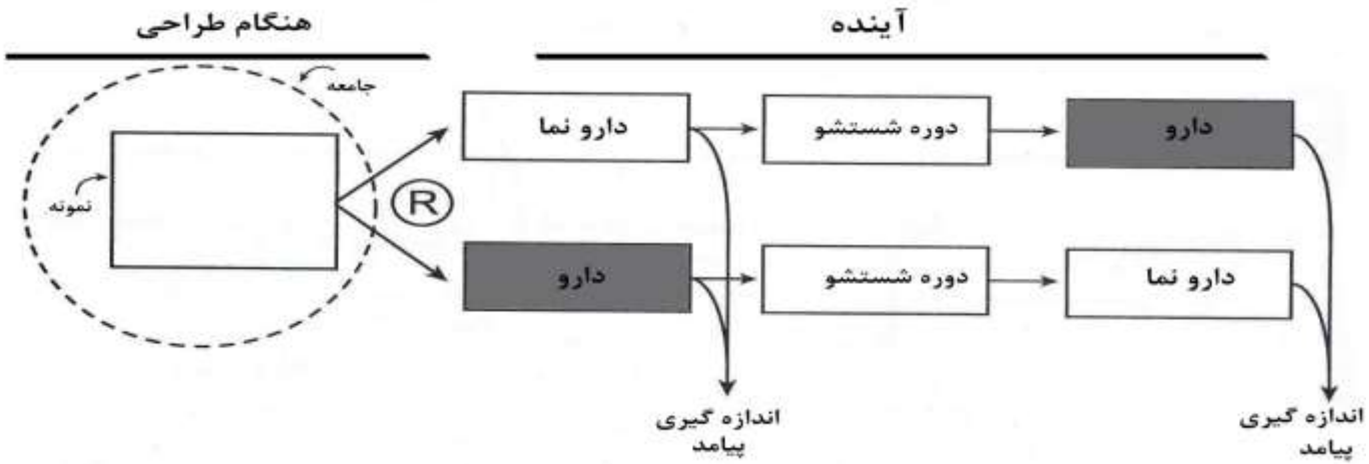
تقسیم بندی کارآزمایی ها ب: طراحی(Design)

- کارآزمایی‌های بالینی می‌توانند بر اساس طراحی دسته‌بندی شوند. این دسته‌بندی بیشتر **نحوه تصادفی‌سازی** بیماران را به گروه‌های درمانی توصیف می‌کند.
- معمول‌ترین نوع کارآزمایی، طراحی موازی (Parallel-group trial) است. بیماران به طور تصادفی‌سازی به گروه‌های درمان جدید یا درمان استاندارد تخصیص می‌یابند، سپس برای تعیین اثر هر کدام از درمان‌ها، گروه‌های موازی پیگیری و مقایسه می‌شوند. طراحی متوالی نوع دیگر است.
- سایر طراحی‌های کارآزمایی‌های بالینی شامل کارآزمایی‌های متقاطع (Crossover trials)، کارآزمایی فاکتوریال (Factorial trials) و کارآزمایی‌هایی خوشه‌ای تصادفی (Cluster randomized trials) است.
- در کارآزمایی‌های متقاطع، بیماران به درمان‌های متوالی و مختلف تصادفی‌سازی می‌شوند، اما در نهایت همه بیماران تمام درمان‌ها را به ترتیب‌های مختلف دریافت می‌کنند، یعنی هر بیمار به عنوان کنترل خود مقایسه می شود.

ب: طراحی(Design)







- در کارآزمایی‌های فاکتوریال محققان قصد بررسی دو یا بیشتر از دو دارو با اثر مجزا را دارند و بیماران را به بیش از یک گروه مقایسه و درمان تخصیص می‌دهند. بیماران با بیش از یک دارو مقایسه می‌شوند. همه تصادفی‌سازی‌ها در یک کارآزمایی همزمان انجام می‌شود، به عنوان مثال در حالی که اثر داروی A در برابر پلاسبو آزمون می‌شود، برای بررسی اثر دارویی B با پلاسبو بیماران نیز دوباره تصادفی‌سازی می‌شوند و در مجموع ۴ حالت ممکن برای مقایسه اثر درمان به وجود می‌آید. در این مطالعه تداخلات دارویی و اثر متقابل را می‌توان به‌دست آورد.
- در کارآزمایی‌های خوشه‌ای، گروه‌های بزرگی از بیماران (بیماران یک پزشک یا بیمارستان) به جای افراد بیمار تصادفی‌سازی می‌شوند.
- نوعی دیگر از طراحی کارآزمایی بالینی به نام طرح زلن (Zelen’s Design) معروف است. در این کارآزمایی افراد واجد شرایط قبل از اعلام رضایت شرکت در مطالعه، برای دریافت درمان استاندارد یا مداخله تجربی، بطور تصادفی تخصیص داده می‌شوند. گروهی که جهت درمان استاندارد انتخاب می‌شوند، به آنها گفته نمی‌شود که در کارآزمایی شرکت دارند. اما به گروه منتخب جهت مداخله گفته می‌شود که در مطالعه شرکت دارند. اگر شرکت در مطالعه را رد کردند مداخله استاندارد را دریافت می‌کنند. در این طرح همه بیماران واجد شرایط مطالعه در کارآزمایی شرکت داده می‌شوند اما ممکن است نسبت بالایی از شرکت کنندگان درمان استاندارد و گروه کوچکی مداخله درمانی را دریافت کنند.

- در طراحی ونبرگ (Venberg's Design) نیز افراد واجد شرایط به طور تصادفی به دو گروه تمایل و گروه کارآزمایی بالینی تخصیص داده می‌شوند. به افراد گروه تمایل فرصت انتخاب مداخله‌ای که دریافت می‌کنند داده می‌شود. حال آنکه افراد گروه کارآزمایی بالینی بطور تصادفی جهت دریافت هر یک از مداخلات مطالعه بدون در نظر گرفتن علائق آنها تخصیص داده می‌شوند. در پایان مطالعه پیامدهای مربوط به هر یک از مداخلات در هر یک از گروه‌ها مقایسه شده و جهت تخمین تاثیر تمایل شرکت کنندگان در پیامدها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

- **تقسیم بندی کارازمایی پ: بر اساس مراکز**

کارآزمایی‌های بالینی هم چنین می‌توانند بر اساس تعداد مراکز درگیر در مطالعه، به صورت تک مرکزی یا چند مرکزی دسته‌بندی شوند. در حالی که مطالعات کارآزمایی تک مرکزی به طور عمده برای فازهای اول و دوم مطالعات مورد استفاده قرار می‌گیرند. مطالعات چندمرکزی می‌تواند در هر مرحله از پیشرفت کارآزمایی بالینی انجام شود.

- مطالعات چندمرکزی به دو دلیل عمده انجام می‌شوند:
- برای ارزیابی موثر بودن یک دارو یا روش جدید از لحاظ جمع‌آوری بیماران کافی در یک دوره کوتاه‌تری از زمان.
- برای ارائه مبنای بهتری از تعمیم‌پذیری بعدی یافته‌های کارآزمایی، یعنی ارزیابی اثرات درمان در بسیاری از مراکز.

ت: طبقه بندی‌های دیگر کارآزمایی‌های بالینی

- کارآزمایی‌ها همچنین می‌توانند با عناوین طراحی‌های برتری (superiority)، مطالعات هم‌ترازی یا هم‌ارزی (equivalence) و مطالعات نابرتری (noninferiority) یا بدترنبودن و غیرهم‌ارزی به لحاظ این که مطالعه برای اثبات چه چیزی طراحی شده است، توصیف و دسته‌بندی شوند.
- مطالعه‌های کارآزمایی از نوع برتری با هدف نشان دادن این که داروی جدید موثرتر از درمان مورد مقایسه (دارونما یا بهترین درمان فعلی) است استفاده می‌شوند. بیشتر کارآزمایی‌های بالینی در این دسته قرار دارند.
- از سوی دیگر، یک مطالعه از نوع هم‌ارزی برای اثبات و یا گزارش این که دو دارو دارای مزایای یکسانی هستند طراحی می‌شوند. یک مطالعه کارآزمایی نابرتری یا غیرهم‌ارزی نیز نشان می‌دهد که اثر درمان جدید نمی‌تواند به طور قابل توجهی ضعیف‌تر از درمان فعلی باشد.

- کارآزمایی‌های بالینی هم‌چنین می‌توانند بر اساس این که آیا کارآزمایی اولین بار برای مقایسه یک درمان خاص استفاده می‌شود (اکتشافی یا Exploratory) یا این که کارآزمایی در تلاش برای تایید مشاهدات قبلی است (Confirmatory یا تاییدی) دسته‌بندی شوند. یک مطالعه اکتشافی می‌تواند به دنبال شناسایی مسائل کلیدی باشد تا اینکه تأثیرات موجود در مورد اثرات درمان را تأیید یا به چالش بکشد.
- به عنوان مثال ممکن است برای تاثیر یک داروی جدید به یک زیر مجموعه از بیماران خاص که بیماری‌های دیگری غیر از بیماری اصلی دارند توجه شود مانند بیماران دیابتی مبتلا به بیماری قلبی. در موارد خاص، یک مطالعه می‌تواند هر دو جنبه تایید کننده و اکتشافی را داشته باشند. به عنوان مثال، در یک کارآزمایی تاییدی که اثر یک درمان خاص را ارزیابی می‌کند، داده‌ها هم‌چنین می‌تواند برای حمایت و بررسی فرضیه‌های بیشتر یعنی اثرات زیرگروهی که باید توسط تحقیقات بعدی تایید شود مورد استفاده قرار گیرد.

What are its types?

ث: طبقه بندی کارآزمایی‌های بالینی بر اساس نوع/ تایپ

- Treatment trials
- Prevention trials
- Diagnostic trials
- Screening trials
- Quality of life trials

Treatment trials

- New treatments
- New combination of drugs
- New approaches to Surgery
- New radiation therapy

- Prevention trials: They try to find better ways to prevent disease in people and to prevent disease occurrence using
  - Medicines
  - Vaccines
  - Vitamins
  - Minerals
  - Lifestyle changes

کارآزمایی های بدون شاهد یا کنترل
Uncontrolled clinical trials

- در حالت ایده‌آل، کارآزمایی‌های بالینی باید به شیوه‌ای انجام شود که اثر درمان را بر پیامد مطالعه جدا کند و نتایج را بدون تورش ارائه دهد. یک رویکرد رایج برای دستیابی به این هدف تصادفی‌سازی است، که به موجب آن بیماران به صورت تصادفی به گروه‌های درمان یا بازوهای مطالعه تخصیص داده می‌شوند.
- در هر حال، زمانی که هدف کارآزمایی بالینی ارزیابی اثر درمان در مقابل گروه شاهد نباشد، رویکرد تصادفی‌سازی همیشه ضروری و ممکن نیست. در کارآزمایی بالینی چنین شرایطی ما کارآزمایی‌های بدون شاهد انجام می‌دهیم. کارآزمایی‌های بدون شاهد زیر مجموعه‌ای از انواع مطالعات هستند و به دلیل این که از گروه مقایسه استفاده نمی‌کنند به عنوان کارآزمایی‌های بالینی غیرتصادفی معرفی می‌شوند. بنابراین، کارآزمایی‌های بدون شاهد برای ارزیابی اثر درمان در گروهی از بیماران که همه با یک روش درمانی مشابه تحت مداخله هستند بکار می‌روند.

کارآزمایی های بدون شاهد یا کنترل
Uncontrolled clinical trials

- **منطق و اساس انجام کارآزمایی‌های بالینی بدون گروه شاهد**
- در یک کارآزمایی، گروه مقایسه ممکن است در یکی از چهار حالت بازوی درمان فعال و استاندارد، دوز متفاوت دارو یا رژیم دارویی خاص، بدون گرفتن رژیم درمانی و یا پلاسبو انتخاب گردد. اینکه آیا یک گروه شاهد در یک کارآزمایی بالینی مورد نیاز است یا نه، به اهداف محقق بستگی دارد.
- دو حالت وجود دارد که کارآزمایی‌های بدون شاهد به طور خاص سودمند هستند. زمانی که هدف مطالعه یکی از موارد زیر باشد:
- تعیین خواص فارماکوکنتیک یک داروی جدید (به عنوان مثال، از طریق فاز ۱ و یا فاز ۲ کارآزمایی بالینی)
- تولید فرضیه های جدید برای تحقیقات بیشتر (به عنوان مثال، از طریق مطالعه مورد یا مرور موارد case study/case series study)

Phase I trials فاز ۱ کارآزمایی‌های بدون شاهد

- در مراحل اولیه تحقیقات بالینی به‌دلیل اینکه ایمنی و خواص فارماکوکنتیک داروی جدید هنوز تایید نشده است، ممکن است داشتن گروه شاهد مطلوب نباشد. بعد از جمع‌آوری داده‌های کافی از مطالعات پیش‌بالینی اولیه از طریق مطالعات آزمایشگاهی با مدل‌های حیوانی، یک محقق ممکن است مایل به انجام مرحله اول تحقیقات بالینی باشد. این نوع مطالعات به عنوان فاز ۱ کارآزمایی بالینی شناخته شده است. اهداف اولیه فاز اول کارآزمایی ممکن است به :
- تعیین اینکه آیا بدن انسان می‌تواند داروی مورد تحقیق (بررسی) را تحمل کند و چگونه تحمل می‌کند.
- پیدا کردن حداکثر دوز قابل تحمل برای انسان
- و اهداف ثانویه ممکن است به :
- مطالعه فارماکولوژی بالینی داروها بر روی بیماران داوطلب انسانی که معمولا به درمان متعارف پاسخ نداده‌اند.
- مطالعه سمیت دارو بر روی داوطلبین انسانی منتهی گردد.

یک مثال از فاز ۱ کارآزمایی توسط بومگار (Bomgaars) و همکاران

- این مطالعه برای تعیین حداکثر دوز قابل تحمل دوز محدودکننده سمیت و فاز فارماکوکنتیک دارویی سیتارابین لیپوزومال اینتراکئال (intrathecal liposomal cytarabine) بر روی کودکان مبتلا به مننگوئال پیشرفته بدخیم انجام گرفت.
- محققان ۱۸ بیمار که داروی سیتارابین چه از طریق دستگاه متصل به بطن مغزی نخاعی یا از طریق سوراخ کردن ناحیه کمری دریافت کرده‌اند را مورد بررسی قرار دادند. در شروع، دوز دارو ۲۵ میلی‌گرم بود اما متعاقبا به ۳۵ میلی‌گرم و سپس به ۵۰ میلی‌گرم افزایش یافت.
- نویسندگان دریافتند که در دو بیمار از ۸ بیمار به دلیل سر درد ناشی از آراکنوئیدیت (التهاب پرده عنکبوتی) دوز ۵۰ میلی‌گرم محدود شد، علیرغم این که بیماران همزمان درمان دگزامتادون هم دریافت می‌کردند. آن‌ها همچنین دریافتند که هشت نفر از چهارده بیمار قابل ارزیابی برای پاسخ‌گویی شواهدی از منفعت را نشان دادند. بر اساس این نتایج، نویسندگان حداکثر دوز قابل تحمل و مطلوب توصیه شده داروی لیپوزوم سیتارابین ۳۵ میلی‌گرم را در صورتی که همراه با دگزامتازون دوبار در روز داده شود گزارش نمودند.

Phase II trials فاز دو کارآزمایی های بالینی بدون شاهد

- اهداف اولیه فاز دو در کارآزمایی ممکن است به:
- ارزیابی اولیه اثرات درمانی دارو
- ارزیابی اولیه اثرات جانبی دارو (عوارض جانبی) منتهی گردد.
- فاز دو کارآزمایی‌ها معمولا در مراکز تحقیقاتی مختلف انجام می‌شوند و حتی ممکن است شامل یک گروه شاهد و احتمالا تصادفی باشند. اگر بیماران درمان شده پاسخ کافی به درمان نشان دهند، دارو در فاز ۳، یک کارآزمایی بالینی (به صورت تصادفی) در مقیاس بزرگ مورد ارزیابی بیشتری قرار خواهد گرفت.

مثال: مطالعه فاز ۲ بدون شاهد بر روی داروی بکساروتن

- اسمیت (Smit) و همکاران مطالعه فاز ۲ بدون شاهد را بر روی داروی بکساروتن (bexarotene) یک رتینوئید مصنوعی جدید برای درمان پسوریازیس انجام دادند.
- ۵۰ بیمار مبتلا به پسوریازیس با نوعی پلاکت متوسط تا شدید، تحت درمان با داروی بکساروتن قرار گرفتند و با افزایش متوالی دوز (۳–۵ /۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز) برای مدت ۲۴–۱۲ هفته تجویز انجام شد.
- میزان پاسخ کلی (۵۰ ٪ در بهبودی نسبت به پایه) ذکر شده بود. برای ناحیه پسوریازیس و شاخص شدت (۲۲٪ بیماران)، افزایش پلاسما (۵۲٪ بیماران) و ارزیابی کلی بیماری توسط پزشکان (۳۶٪ بیماران) مشخص شد. هیچ عوارض جانبی جدی در ارتباط با داروی بکساروتن پیدا نکردند و یا عوارض جانبی خفیف شامل هیپرگلیسریدی و کاهش سطح تیروکسین بود. بر اساس این نتایج، نویسندگان پیشنهاد کردند که داروی بکساروتن ایمن بوده و انجام تحقیقات بیشتری را از طریق کارآزمایی های بالینی فاز۳ را تضمین کردند.

مزایای کارآزمایی‌های بدون شاهد

- کارآزمایی‌های بالینی بدون شاهد اغلب برای ارائه توجیه (مجوز) برای خطرات بالقوه سلامت و هزینه‌های اقتصادی مرتبط با کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌شده که در مقیاس بزرگ انجام می‌گیرند ارایه می‌شوند. در کارآزمایی‌های بدون شاهد هم نقاط قوت و هم نقاط ضعف وجود دارد، با وجود این که اطلاعات کمتری نسبت به کارآزمایی‌های بالینی شاهددار ارائه می‌دهند، کارآزمایی‌های بالینی بدون شاهد سریع‌تر، راحت‌تر و ارزان‌تر انجام می‌شوند.
- علاوه بر این، در صورت عدم وجود اطلاعات کامل در مورد ویژگی‌های فارماکوکنتیک و ایمنی داروی آزمایش نشده، کارآزمایی‌های بالینی بدون شاهد تعداد افرادی که در معرض مضرات بالقوه یک داروی جدید قرار می‌گیرند را محدود می‌کند. کارآزمایی‌های بدون شاهد را می‌توان برای تولید فرضیه‌هایی استفاده نمود که در آینده توسط کارآزمایی‌های بالینی شاهددار در مقیاس وسیع پاسخ داده خواهند شد، آن ها همچنین می‌توانند شامل یک بیمار باشند، در این صورت کارآزمایی به عنوان یک مطالعه موردی اشاره می‌شود.

محدودیت‌های کارآزمایی‌های بدون شاهد

- یک محدودیت عمده کارآزمایی‌های بدون شاهد، عدم وجود انتخاب تصادفی گروه مقایسه است که باعث می‌شود این کارآزمایی‌ها برای ارزیابی کامل اثربخشی یک داروی جدید مناسب نباشد.
- به عنوان مثال، کارآزمایی‌های بالینی بدون گروه شاهد برای ارزیابی این که آیا یک داروی پایین آورنده کلسترول خون، خطر ابتلا به رویدادهای عروق کرونری را کاهش می‌دهد، به دلیل این که نیازمند یک گروه مقایسه درمان نشده (یک گروه شاهد پلاسبو) هستند، مناسب نمی‌باشند. استفاده از یک گروه شاهد این اطمینان را به وجود می‌آورد که کاهش کلسترول در اثر خود دارو می‌باشد، نه به دلایل دیگری مانند تغییر در رژیم غذایی و الگوهای ورزشی.
- محدودیت دیگر این مطالعات در مقایسه با کارآزمایی‌های شاهدار این است که کارآزمایی‌های بدون گروه شاهد احتمالا بیشتر تمایل دارند که منجر به نتایجی به نفع درمان شوند. این نوع خاص از تورش مطالعه به عنوان تورش محقق شناخته شده است.

جمع بندی درباره کارآزمایی‌های بدون شاهد

نتیجه‌گیری

کارآزمایی‌های بالینی بدون گروه شاهد نقش خاصی در تحقیقات بالینی مانند ارزیابی فارماکولوژی درمان‌های جدید و ارائه توجیه برای انجام یک کارآزمایی بالینی در مقیاس بزرگ دارند. به طور خاص، مطالعات بدون شاهد ممکن است بیش از کارآزمایی‌های بالینی شاهدار در شرایط خاصی که نه از نظر عملی و نه از نظر اخلاقی قابل توجیه است، ترجیح داده شوند. در جدول زیر مزایا و معایب این کارآزمایی‌ها ارایه شد. با این وجود، در کارآزمایی‌های بدون گروه شاهد به دلیل این که فرایند تصادفی‌سازی انجام نمی‌شود و گروه شاهدی برای مقایسه وجود ندارد، ممکن است به صورت کاذب نتایج بهتری را نشان دهند و باید در هنگام تفسیر نتایج کارآزمایی های بالینی مورد توجه قرار بگیرد.

مزیت‌ها	محدودیت‌ها
برای تولید فرضیه ها استفاده می شود. می تواند برای ارائه توجیه یا مجوز انجام کارآزمایی در سطح وسیع باشد.	به دلیل این که هیچ گروهی به صورت تصادفی برای مقایسه انتخاب نشده است، حساس به تورش محقق می باشند.
می توانند خواص فارماکوکینتیک یک داروی جدید را ارزیابی کند.	حساس به تفسیر بیش از حد نتایج درمان.
ممکن است به دلیل ملاحظات اخلاقی تنها مطالعه در دسترس باشند. به عنوان مثال، روش جراحی	اطلاعات کمتری نسبت به هر مطالعه دیگری که یک گروه کنترل غیر تصادفی همزمان دارند ارایه می کنند.

تصادفی سازی، ثبت نام و عضو گیری Randomization

- **تصادفی‌سازی**
- تصادفی‌سازی فرایندی است که بیماران را به طور تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تخصیص می‌دهد. پروتکل کارآزمایی باید شامل توالی و روش‌های تصادفی‌سازی، از جمله مسائل مهمی که باید در فرایند تصادفی‌سازی مورد توجه قرار گیرد از قبیل میزان تخصیص تصادفی، توالی، نوع تصادفی‌سازی و مکانیسم تصادفی‌سازی باشد.
- **فرایند ثبت‌نام و عضوگیری بیماران** Enrolment process
- در این قسمت باید چگونگی شناسایی بیماران، بیمارگیری، غربالگری و رضایت آنان به شرکت در مطالعه توضیح داده شود. در این بخش بایستی در مورد روش‌های راضی کردن بیماران برای ادامه مطالعه و اخذ فرم رضایت نامه آگاهانه امضا شده قبل از ثبت نام و بکارگیری بیماران تاکید شود. همچنین روش‌های غربالگری، شامل بررسی اینکه آیا بیماران معیارهای واجد شرایط برای مطالعه را دارند، باید در این قسمت تعیین شوند.

در کارآزمایی بالینی متغیر پیامد چیست؟

- در کارآزمایی بالینی متغیر پیامد به عنوان اندازه‌ای که به پژوهشگر اجازه می‌دهد فرض صفر را در کارآزمایی بالینی قبول یا رد کند، تعریف شده است. در یک کارآزمایی بالینی، فرضیه صفر بیان می‌کند که هیچ تفاوت آماری معنی‌داری بین دو روش یا استراتژی درمانی وجود ندارد. در کارآزمایی بالینی فرض صفر این است که درمان جدید موثر نیست یا درمان جدید با پلاسبو یکسان است.
- یک پیامد می‌تواند شامل یک اندازه از پیامد مانند مرگ ناشی از بیماری باشد یا ترکیبی از اندازه‌های پیامد (مولفه های پیامد) مانند مرگ و بستری شدن در بیمارستان ناشی از بیماری باشد.
- پیامدهای کارآزمایی بالینی می‌تواند به پیامدهای اولیه یا ثانویه طبقه‌بندی شود. پیامدهای اولیه، اندازه گیری پیامدهایی هست که به پرسش اولیه مطرح شده در یک کارآزمایی پاسخ می‌دهند، به عنوان مثال اینکه آیا درمان جدید در جلوگیری از مرگ مرتبط با بیماری‌ها بهتر از درمان استاندارد است. در این مورد پیامد اولیه بر اساس وقوع مرگ و میر ناشی از بیماری در طول مدت کارآزمایی خواهد بود. حجم نمونه یک کارآزمایی به وسیله توان مورد نیاز برای تشخیص تفاوت در پیامد اولیه تعیین می‌شود. پیامدهای ثانویه سوالات مربوط و مرتبط دیگری را در همین مطالعه می‌پرسند.

انواع اصلی پیامدها در کارآزمایی بالینی چیست؟

یک پیامد ممکن است ساده، منفرد، مرکب و چندگانه و بصورت جانشین تعریف و سنجش گردد.

- ممکنه پیامد بالینی دو حالت را نشان دهد. آیا یک رویداد مانند مرگ به هر علت رخ داده است؟
- مرگ از یک علت خاص بیماری (به عنوان مثال، سکته مغزی کشنده در یک کارآزمایی در مقایسه با درمان‌های فشار خون) ، وقوع علائم یا علائم بیماری/ ابتلای به بیماری، بستری در بیمارستان
- تسکین علائم، کیفیت زندگی در حالی که بیماری در فرد فعال است، آگاهی، نگرش و رفتار بیماران، خطر درک شده،
- استفاده از منابع مراقبت‌های بهداشتی (به عنوان مثال، تعداد پذیرش بیمارستانی، مراقبت ویژه)
- مدت زمان مداخله تا بروز تغییرات مد نظر و بقای بیماران، پارامترهای همودینامیک (نبض، علائم حیاتی، فشارخون و...)، پارامترهای آنتروپومتریک (وزن، قد، دور کمر و...)، و میزان بهبودی بیماران انتخاب شود.
- اندازه‌گیری‌های فارماکولوژیک: مانند غلظت دارو در بدن که از روی منحنی دوز– پاسخ اندازه‌گیری می‌شود.
- اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی : مانند میانگین غلظت عامل آنتی بیوتیک مورد نیاز برای مهار رشد کشت باکتری. این سنجه‌ها از روی محیط کشت و مصرف آنتی بیوتیک سنجش می‌شود. این سنجه‌ها کمی هستند و خیلی دقیق می‌توان آن را اندازه‌گیری نمود.
- شاخص‌هایی که به صورت رادیولوژی اندازه‌گیری می‌شوند مانند تراکم استخوان، رادیوگرافی ریه. برای مثال دیدن سایه‌هایی در فیلم‌های رادیولوژی در یک بیمار مبتلا به بیماری ریه مرتبط با سیگار کشیدن که این مربوط به ظرفیت تنفس بیمار است.
- تغییر در سطوح نشانگرهای بیماری، مانند تغییر فشار خون به عنوان یک پیش‌بینی کننده وقوع سکته مغزی یا بیماری کلیوی در آینده است.
- شاخص ماکروسکوپی بافتها مانند اندوسکوپی یک ناحیه فرسایشی در معده که توسط متخصص گوارش به عنوان پیش‌آگهی خونریزی معده در نظر گرفته شده است
- مارکرهایی که در خون اندازه گیری می‌شود مثل کلسترول، قندخون ناشتا و آنزیم های کبدی و ....

به عنوان مثال، در مطالعه سرطان کولون، متغیرهای پیامد می‌توانند هریک از مقوله های زیر باشد:

- بالینی (به عنوان مثال یبوست)
- پاتولوژیک (به عنوان مثال، ارزیابی بافت شناسی از بیوپسی کولون)
- بصری (به عنوان مثال، ارزیابی اندوسکوپی اندازه تومور)
- بیوشیمیایی (به عنوان مثال، ارزیابی آزمایشگاهی نشانگرهای تومور یا علائم آسیب کبدی به علت تومورهای ثانویه)
- اگر اندازه کارآزمایی به حد کافی مناسب باشد، پس از آن اقدام درمان می‌تواند بر هر یک و هر نوع از پیامد ارزیابی شود.

ملاحظات عمومی

- هنگام طراحی یک کارآزمایی بالینی، انتخاب نمونه‌ای از بیماران با بیماری خاص یا شرایط تحت بررسی از جمله نکات با اهمیت است. در هنگام طراحی کارآزمایی باید به منبع انتخاب بیمارانی که محققان قصد بیمارگیری و جذب آن‌ها را دارند، وضعیت بیماری تحت مطالعه و هر گونه مسائل اخلاقی در ارتباط با شرکت‌کنندگان توجه شود.
- مجموعه‌ای از معیارهای واجد شرایط که به خوبی تعریف شده باشند در طراحی مطالعه ضروری است. انتخاب بیماران باید این اطمینان را حاصل کند که یافته‌های مطالعه دارای "اعتبار بیرونی" هستند یا به عبارت دیگر، برای درمان بیماران با بیماری یا وضعیت مشابه در آینده قابل‌تعمیم هستند. (**external validity**)
- **منبع بیماران و تعریف بیماری**
- اولین موضوعی که در هنگام طراحی مطالعات کارآزمایی بالینی باید در نظر گرفته شود، تعیین منبع انتخاب بیماران است. حجم نمونه و پیامدهای بالینی که اندازه گیری می‌شوند باید بر اساس ملاحظات عملی تعدیل شوند. در بعضی از مطالعات به ویژه مطالعاتی که جزییات بیشتری را بررسی می‌کنند، ممکن است انجام مطالعه فقط بر روی تعداد کمی از بیماران عملی باشد. مطالعات دارویی فاز I و II معمولا بر روی تعداد کمی از بیماران و اغلب در مراکز تخصصی انجام می‌گیرد.

Eligibility criteria معیارهای واجد شرایط مطالعه

- به منظور کاهش تورش و تغییرپذیری در یک کارآزمایی بالینی و افزایش توان مطالعه، ضروری است که مطالعه معیارهای واجد شرایط توسعه یافته و مناسبی داشته باشد. با این حال، این معیارها نباید بیش از حد سختگیرانه باشد، زیرا این امر منجر به کاهش جمعیت بیماران می‌شود و در نتیجه انتخاب بیماران با مشکل مواجهه خواهد شد؛ و در حالی که جمعیت بیمار همگن‌تر شود، تعمیم‌پذیری یافته‌ها در شرایط غیر کارآزمایی کاهش می‌یابد. بنابراین انتخاب معیارهای سختگیرانه منجر به انتخاب جمعیت همگن و شبیه به هم می‌شود که قدرت تعمیم‌پذیری یافته‌ها را در شرایط غیر مطالعه کاهش می‌دهد. یک جنبه کلیدی از معیارهای واجد شرایط تعریف بیماران با بیماری یا وضعیت تحت بررسی است. وضعیت بیماری باید با استفاده از معیارهای استاندارد تایید شود. اگرچه تعریف بعضی از بیماری‌ها مشکل است، این نباید به ارزیابی بالینی بیماران به صورت ذهنی منتهی شود، زیرا مرتبط کردن یافته‌های مطالعه به سایر بیماران مبتلا به این بیماری را دشوار می‌کند و در واقع تعمیم‌پذیری یافته‌های مطالعه را به سایر بیماران با این شرایط را دشوار می‌کند. در این موارد ممکن است استفاده از بیش از یک تعریف برای معیارهای بیماری منطقی باشد.

منابع خطا و کنترل آن‌ها در کارآزمایی های بالینی

- تورش "عقیده، نظر یا احساسی است که یک فرد درباره بحث یا موضوع یا در یک گروه با ذهنیت قبلی یا پیش‌داوری" با آن برخورد مي‌کند. در تحقیقات بالینی، "تورش به عنوان تحریف سیستماتیک تاثیر مداخله برآورده شده از واقعیت" به هر دلیل و از جمله به دلیل طراحی نامناسب مطالعه، اجرای نادرست، تجزیه و تحلیل نادرست یا ناکافی کارآزمایی یا انتشار نتایج آن، معرفی شده است.
- خطای منظم در برآورد مقدار یک اثر، تورش یا سوگرایی خوانده می‌شود. این خطا معمولا باعث بی‌اعتباری نتایج مطالعه و ایجاد رابطه جعلی در کارآزمایی می‌شود. به عبارت دیگر، در یک کارآزمایی تورش‌دار، نتایج مشاهده شده بازتاب فاکتورهای دیگری علاوه بر روش درمانی مورد آزمون به تنهایی است. فهرستی از تورش‌های بالقوه در تحقیقات طولانی است. متقابلا سهم بزرگی از تلاش‌ها و مهارت‌ها در تحقیقات بالینی به اجتناب از تورش می‌انجامد. به طور کلی پذیرفته شده است که حذف کامل احتمال وقوع تورش در مطالعات کاری غیر ممکن است. با این حال، تاکید و تایید شده است که تورش را می‌توان با برنامه‌ریزی دقیق و طراحی محتاطانه مطالعه، کاهش داد.
- خطای منظم در برآورد یک اثر (مانند نسبت شانس، میزان کاهش خطر، میزان کارایی) وقتی رخ می‌دهد که احتمال مقدار مشاهده شده به یک سمت بیشتر باشد، یعنی یا بیشتر از مقدار واقعی باشد و یا کمتر از آن.

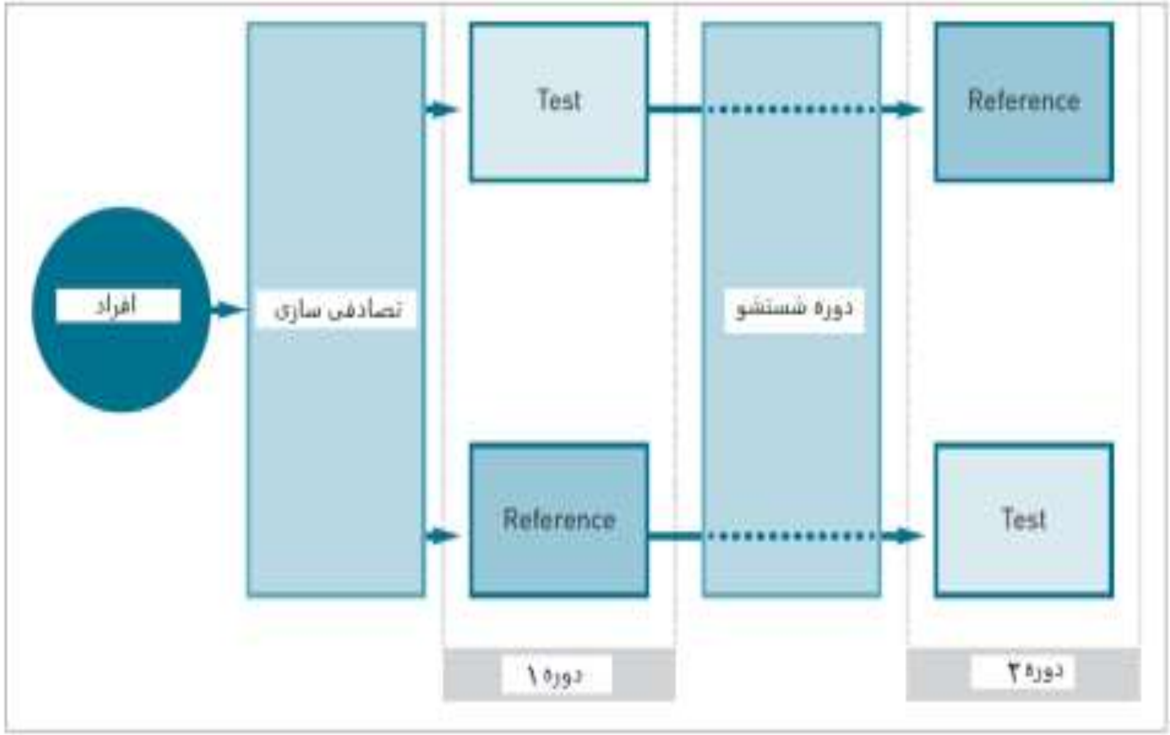
انواع تورش و راه های کنترل

انواع تورش	راه های کنترل تورش
تورش انتخاب	تخصیص تصادفی درمان‌ها تخصیص پنهانی درمان ها
تورش مدیریت مطالعه	استانداردسازی روش‌های مطالعه استانداردسازی تجهیزات و کیت‌های تشخیصی آموزش پرسنل و صدور گواهی
تورش اثبات یا مشاهده کننده (محقق)	کورسازی پوشانیدن
تورش خارج شدن از مطالعه بعد از فرایند تصادفی‌سازی	تحلیل به قصد درمان آنالیز بدترین حالت
تورش انتشار	ثبت اجباری کارآزمایی‌های بالینی انتشار نتایج کارآزمایی‌های با نتایج منفی

کارآزمایی‌های متقاطع

- در یک مطالعه متقاطع هر شخص بیشتر از یک درمان دریافت می‌کند. به طور خلاصه یک کارآزمایی بالینی متقاطع دو یا چند درمان را در افراد مقایسه می‌کند. این بدان معنی است که هر فرد کنترل (شاهد) خودش می‌باشد. فرض اساسی مطالعات متقاطع این است که فرد بیماری مزمن با وضعیت پایدار داشته باشد، تا بین دریافت درمان مرحله اول و دوم تفاوتی در بیمار ایجاد نشود.
- کارآزمایی‌های متقاطع طوری طراحی می‌شوند که هر کدام از بیماران ثبت‌نام شده در مطالعه، هر دو درمان فعال و کنترل را برای یک مدت مشخص و با یک دوره شستشو (Washout period) یا پاک‌سازی اثر دارو و زمانی که هیچ درمانی اعمال نمی‌شود، دریافت می‌کنند. در چنین کارآزمایی‌هایی، بیماران به عنوان کنترل‌های خود عمل می‌کنند، بنابراین به بیماران کمتری برای ارزیابی اثرات درمان‌های مختلف در مقایسه با کارآزمایی‌های با طراحی موازی مورد نیاز است.

کارآزمایی‌های متقاطع



جدول ۱) خلاصه ای از ویژگی‌های کلیدی مطالعات متقاطع از دو مثال

طراحی	مطالعه ۱	مطالعه ۲
	متقاطع ۲ × ۲	متقاطع ۲ × ۲
هدف	ارزیابی هم‌ارزی زیستی	ارزیابی اثربخشی
پیامد	پارامترهای فاموکوکینتیک مختلف شامل AUC_{0-t} ، $AUC_{0-\infty}$ ، T_{max} ، $T_{۱/۲}$ و λ	غلظت پلاسمای پروتئین فعال شده C
درمان A	۵۰۰ میلی گرم قرص های سفوزیم	۱۵۰ میلی گرم لوونورژسترل و ۳۰ میلی‌گرم اتینیل استرادیول
درمان B	۵۰۰ میلی گرم قرص های زینات	۱۵۰ میلی گرم دیزوژسترل و ۳۰ میلی‌گرم اتینیل استرادیول
توالی ۱	AB	AB
توالی ۲	BA	BA
دوره ۱	۱ روز	۲ سیکل قاعدگی متوالی
دوره ۲	۱ روز	۲ سیکل قاعدگی متوالی
دوره شستشو	۱ هفته	۲ سیکل قاعدگی متوالی
حجم نمونه	۲۴ نفر	۳۳ نفر
نتیجه‌گیری	هم‌ارزی زیستی بین A و B	اثربخشی کمتر B نسبت به A

مزایای کارآزمایی متقاطع بیش از مطالعات موازی

- از آنجا که هر فرد در یک کارآزمایی متقاطع به عنوان کنترل خود عمل می‌کند، یک ارزیابی از هر دو درمان در هر فرد وجود دارد. این بدین معنی است که تفاوت های درمان می‌تواند بر اساس مقایسه درون فردی به جای مقایسات بین فردی باشد. از آنجائیکه تغییرات درون فردی کمتری نسبت به تغییرات بین فردی وجود دارد، دقت مشاهدات افزایش می‌یابد. بنابراین، برای تشخیص یک تفاوت درمان، افراد کمتری مورد نیاز است.
- هر فرد در کارآزمایی متقاطع به عنوان کنترل و شاهد خود قرار می‌گیرد. در واقع تغییرپذیری افراد در نوع درون فردی نسبت به بین فردی کمتر است و باعث افزایش قدرت مشاهدات می‌گردد. بنابراین تعداد افراد کمتری جهت تشخیص تفاوت‌های درمانی مورد نیاز است. اگر $N_{parallel}$(موازی) تعداد کل افراد مورد نیاز برای یک کارآزمایی موازی دو طرفه برای تشخیص اثر درمان (δ) با سطح معنی‌داری ۵ ٪ و توان ۸۰ ٪ باشد، تعداد N متقاطع مورد نیاز برای یک آزمایش ۲ × ۲ متقاطع برای تشخیص اثر مشابه (δ) تقریبا برابر است با:

$$N_{\text{متقاطع}} = (۱\text{-r})\, N_{\text{موازی}}/۲$$

r یک ضریب همبستگی بین اندازه‌گیری‌های مکرر پیامد اولیه در یک کارآزمایی متقاطع است. معادله فوق نشان می‌دهد که با افزایش همبستگی به سمت ۱، تعداد افراد کمتری برای یک کارآزمایی متقاطع مورد نیاز است.

محدودیت‌های مطالعات متقاطع

- محدودیت اصلی کارآزمایی‌های متقاطع این است که آنها در معرض ناراحتی و نارضایتی‌های بیشتری نسبت به افراد مطالعه قرار می‌گیرند، به دلیل این که به افراد درمان‌های متعددی داده می‌شود و همچنین افراد در معرض تغییرات مختلف بین مراحل درمان قرار می‌گیرند. طولانی‌تر بودن دوره مطالعه شانس کناره‌گیری کردن افراد از مطالعه را افزایش می‌دهد. مشاهدات سانسور شده به علت کناره‌گیری افراد تاثیر بیشتری در یک مطالعه طراحی متقاطع دارند، به ویژه اگر تعداد نابرابری از افراد مرحله‌های مختلف کارآزمایی را تکمیل کرده باشند، به این معنی که حتی داده‌های تقریبا کامل ممکن است نتایج تورش‌دار را تولید کنند.
- برای مطالعات متقاطع، ضروری است که افراد در ابتدای هر دوره درمان در یک شرایط قابل مقایسه قرار گیرند؛ در غیر این صورت اعتبار مقایسه‌های درمان به خطر می‌افتد. بنابراین طراحی متقاطع برای بیماری‌های مزمن که دارای مجموعه‌ای از علائم پایدار (مانند آرتریت روماتوئید) هستند، مناسب‌تر می‌باشند؛ در حالی که برای شرایط حاد (مانند حملات قلبی) کمتر مناسب است. به طور مشابه، طراحی متقاطع برای پیامدهای اولیه که دائمی هستند یا برای رویدادهای پایانی (مانند حاملگی یا مرگ) مناسب نیستند.
- مهم‌ترین مشکل مطالعات متقاطع "انتقال اثر" یا carryover effect می‌باشد. اثر انتقال به عنوان پایداری اثر دارو (به لحاظ فیزیکی و یا از لحاظ اثر) تعریف می‌شود و اثر درمان مورد استفاده در یک فاز مطالعه به مرحله بعدی درمان منتقل می‌گردد. در مطالعات هم‌ارزی زیستی این مشکل افزایش خواهد یافت.

طراحی کارآزمایی بالینی فاکتوریال

- در یک کارآزمایی بالینی، گاهی ماهیت طرح مطالعه ممکن است به گونه‌ای باشد که نیازمند ارزیابی بیش از یک درمان در یک مطالعه باشد. راه حل‌های ممکن عبارتند از انجام کارآزمایی موازی چند بازویی یا چند کارآزمایی جداگانه برای ارزیابی اثر هر درمان به صورت جداگانه است. اما یک رویکرد با صرفه‌تر این است که یک طراحی فاکتوریال انجام گیرد. در طرح فاکتوریال می‌توانیم چند درمان را به طور همزمان در یک کارآزمایی بررسی نماییم. اگر چه مطالعات فاکتوریال بسیار سودمند است، اما تعدادی از مسائل وجود دارد که باید در طراحی و تجزیه و تحلیل مطالعه، آنها را مورد توجه قرار دهیم.

۲ × ۲ متعادل، این بدان معنی است که از مجموع N افراد، به صورت تصادفی به دوگروه، $\frac{N}{۲}$ افراد برای دریافت مداخله A و $\frac{N}{۲}$ افراد برای عدم دریافت مداخله A تخصیص داده می‌شوند. به همین ترتیب $\frac{N}{۲}$ افراد برای دریافت مداخله B و $\frac{N}{۲}$ افراد برای عدم دریافت مداخله B تخصیص داده می‌شود. به طور کلی:

- در واقع $\frac{N}{۴}$ افراد هیچ رژیم درمانی دریافت نمی‌کنند(گروه کنترل).
- $\frac{N}{۴}$ افراد هر دو رژیم دارویی: $\frac{N}{۴}$ افراد به طور همزمان به ترکیبی از $A + B$ اتخصیص داده می‌شوند.
- $\frac{N}{۴}$ افراد رژیم دارویی A: $\frac{N}{۴}$ افراد فقط به رژیم دارویی A تخصیص داده می‌شوند.
- و $\frac{N}{۴}$ افراد رژیم دارویی B: $\frac{N}{۴}$ افراد فقط به رژیم دارویی B تخصیص داده می‌شوند.

	رژیم دارویی B +	رژیم دارویی B −
رژیم دارویی A +	رژیم دارویی A و B	فقط رژیم دارویی A
رژیم دارویی A −	فقط رژیم دارویی B	هیچکدام رژیم A و B

مثال: مطالعه کارازمایی بالینی فاکتوریال

- یک کارآزمایی فاکتوریال ۲ × ۲ که برای بررسی اثرات مولتی ویتامین‌ها به استثنای ویتامین A (فاکتور ۱) و همچنین ویتامین A (فاکتور ۲) بر پیامد تولد زنان آلوده به ویروس ایدز، که هر زنی یک بار به هر درمان تخصیص داده شد، طراحی شده بود. بنابراین، به طور کلی هر مادر دو بار تصادفی شد، در نتیجه چهار گروه درمان به صورت زیر در مطالعه وجود دارد:

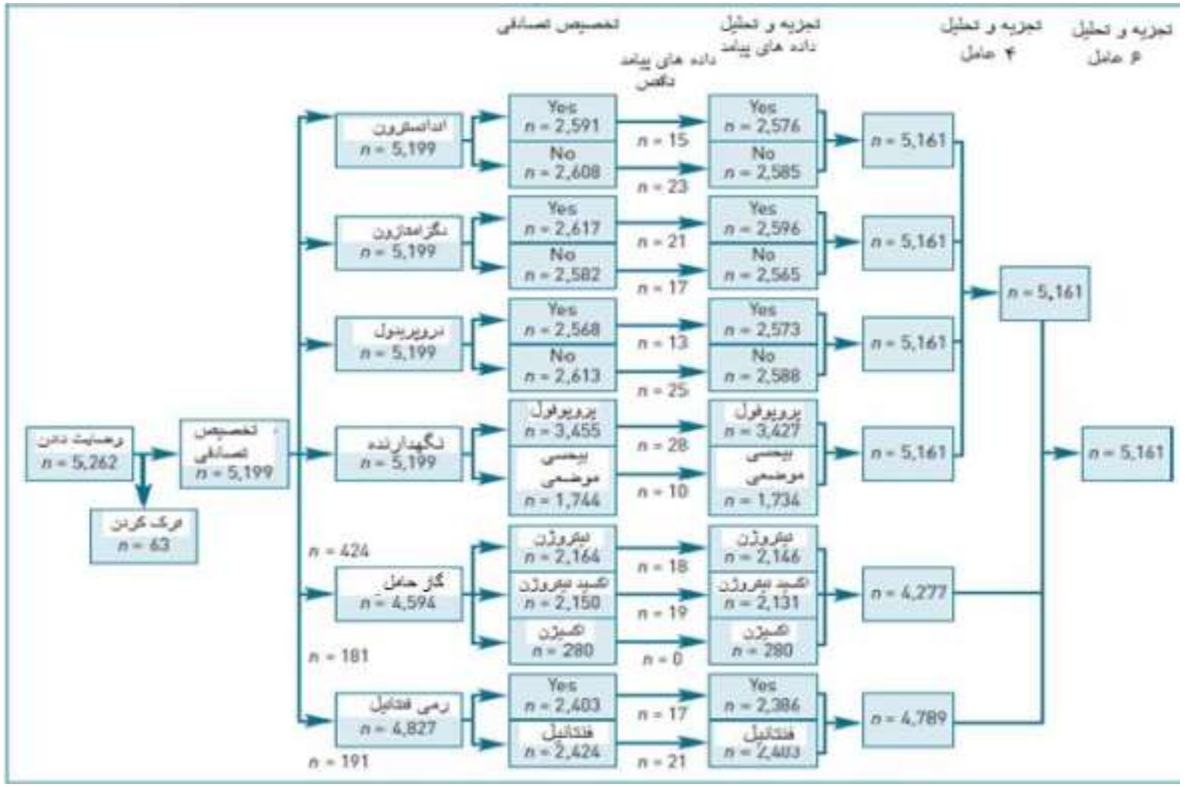
مولتی ویتامین ها	ویتامین A		مجموع
	بله	خیر	
بله	ویتامین A + مولتی ویتامین‌ها (n=۲۷۰)	مولتی ویتامین‌ها (n=۲۶۹)	درمان شده با مولتی ویتامین‌ها (n=۵۳۹)
خیر	ویتامین A (n=۲۶۹)	دارونما (n=۲۶۷)	بدون مولتی ویتامین‌ها (n=۵۳۶)
مجموع	درمان شده با ویتامین A (n=۵۳۹)	بدون ویتامین A (n=۵۳۶)	مجموع زنان (n=۱۰۷۵)

- زنانی که تنها ویتامین A دریافت کردند.
- زنانی که مولتی ویتامین‌ها به استثنای ویتامین A دریافت کردند.
- زنانی که هم مولتی ویتامین‌ها و هم ویتامین A دریافت کردند.
- زنانی که هیچ‌کدام از ویتامین ها را دریافت نکردند.
- با استفاده از یک کارآزمایی فاکتوریال، می‌توان دو مقایسه را همزمان با هزینه یک آزمایش انجام داد. در این مثال، ممکن است پیامد تولد را برای مادرانی که ویتامین A را دریافت کرده‌اند با کسانی که ویتامین A را دریافت نکرده‌اند با مقایسه حاشیه‌های ستون، مقایسه کنید. به طور مشابه، با مقایسه کل ردیف‌ها، می‌توان تأثیر استفاده از مولتی ویتامین‌ها را در دوران بارداری ارزیابی کرد. همچنین این ممکن است به عنوان یک مطالعه چهارطرفه با بررسی هر سلول جدول احتمالی به صورت جداگانه، تجزیه و تحلیل شود؛ با این حال، تعداد افراد موجود در هر مقایسه کاهش می‌یابد و توان مطالعه کاهش می‌یابد. تمام مطالعات فاکتوریل ۲ × ۲ را می‌توان به صورت مشابه در جدول دو در دو قرار داد.

جدول ۳) مثال طراحی فاکتوریال

<table>
<tr><th>طراحی فاکتوریل</th><th>مثال</th><th colspan="6">نتایج گروه های مداخله</th></tr>
<tr><td rowspan="5">۲ × k ، به عنوان مثال ۳ × ۲×</td><td rowspan="5">مقایسه رژیم‌های سه دارویی متوالی به عنوان درمان اولیه برای عفونت HIV-1</td><td colspan="2"></td><td colspan="4">درمان ۱</td></tr>
<tr><td colspan="2">درمان ۲</td><td colspan="2">DDI + D4T</td><td colspan="2">ZDV + 3TC</td></tr>
<tr><td colspan="2">NFV</td><td colspan="2">NFV + DDI + D4T</td><td colspan="2">NFV + ZDV + 3TC</td></tr>
<tr><td colspan="2">EFV</td><td colspan="2">EFV + DDI + D4T</td><td colspan="2">EFV + ZDV + 3TC</td></tr>
<tr><td colspan="2">NFV + EFV</td><td colspan="2">EFV + NFV + DDI + D4T</td><td colspan="2">EFV + NFV + ZDV + 3TC</td></tr>
<tr><td rowspan="5">۲ × ۲ × ۲</td><td rowspan="5">ISIS-4: یک کارآزمایی فاکتوریل تصادفی که OC، OM و IMS را در ۵۸،۰۵۰ فرد مظنون به انفارکتوس قلبی بررسی می‌کند</td><td colspan="3">OC = بله:</td><td colspan="3">OC = خیر:</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">OM</td><td></td><td colspan="2">OM</td></tr>
<tr><td>IMS</td><td>بله</td><td>خیر</td><td>IMS</td><td>بله</td><td>خیر</td></tr>
<tr><td>بله</td><td>OC + OM + IMS</td><td>OC + IMS</td><td>بله</td><td>OM + IMS</td><td>IMS</td></tr>
<tr><td>خیر</td><td>OC + OM</td><td>OC</td><td>خیر</td><td>OM</td><td>دارونما</td></tr>
<tr><td>۲ × ۲ × ۲ × ۲× ۲ × ۲</td><td>یک کارآزمایی فاکتوریل شش مداخله‌ای در پیشگیری از تهوع و استفراغ پس از عمل</td><td colspan="6">شکل زیر را ببینید</td></tr>
</table>

۳TC= لامیوودین؛ D۴T= استاوودین؛ DDI= دیدانوزین، EFV= افاویرنز؛ IMS= سولفات منیزیم داخل وریدی؛ NFV= نلفیناویر؛ OC= کاپتوپریل خوراکی؛
OM= مونونیترات خوراکی؛ ZDV= زیدوودین



طراحی‌های متداول کارآزمایی‌های بالینی بر حسب هدف مطالعه

برتری	نشان دادن بهتر بودن اثربخشی درمان جدید نسبت به دارونما /درمان استاندارد با معنی‌داری آماری و بالینی
هم‌ترازی / هم‌ارزی	کاهش مطلق رویدادهایی که از طریق یک درمان به دست می‌آید، شبیه به درمان دیگر با تفاوت در یک محدوده از پیش تعریف شده است. اثربخشی مداخله دو رژیم دارویی در درمان یکسان است.
نابرتری / بدتر نبودن	نشان دادن کمتر بودن میانگین اثربخشی درمان جدید از درمان استاندارد در یک محدوده از پیش تعیین شده و اما تفاوت معنی‌دار بالینی کمتری ندارد. اثربخشی داروی جدید نسبت به داروی موجود پایین‌تر نیست.
هم‌ارزی بالینی	هم‌ارزی یا هم‌ترازی، برابری درمان جدید با دارونما /درمان استاندارد بر اساس پیامدهای بالینی مانند کاهش مرگ و میر یا سکته مغزی
هم‌ارزی زیستی	هم‌ارزی یا برابری درمان جدید با دارونما /درمان استاندارد بر اساس پارامترهای فارماکوکینتیک مانند غلظت خون یا میزان اشباع گیرنده‌های دارو

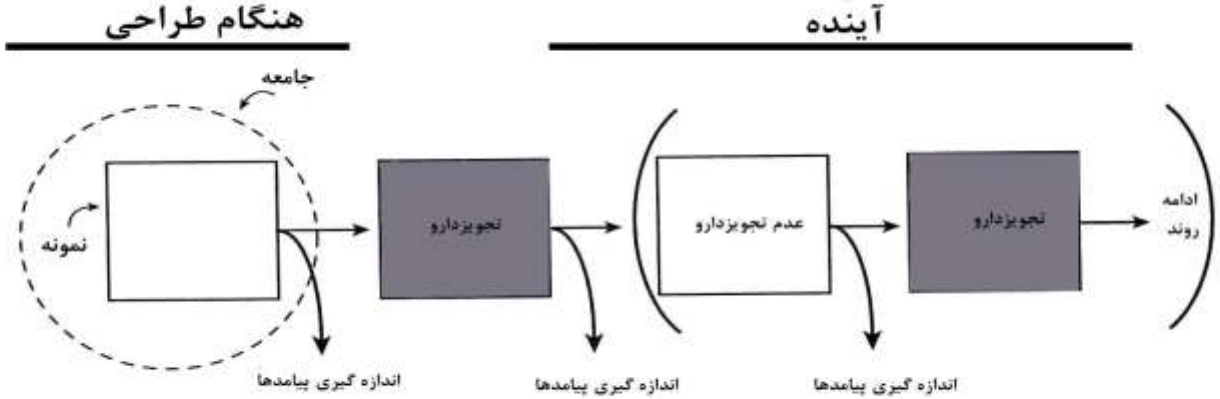
Superiority
Equivalence
Noninferiority
Clinical equivalence
Bioequivalence

کارآزمایی متوالی

Sequential Design

Assumptions

Acute Response
Paired Subjects
Continuous Testing



کارآزمایی‌های هم‌ارزی یا هم‌ترازی

- کارآزمایی‌های بالینی معمولا برای تشخیص برتری یک درمان نسبت به درمان‌های دیگر انجام می‌شوند. با این حال ترکیبات دارو یا در مکانسیم آزاد شدن، در فرمولاسیون یا فرایند تولید تحت تغییراتی قرار می‌گیرند، برخی از آن‌ها از نظر شیمیایی تغییر می‌کنند که با ترکیبات دارویی مرتبط است.

- انجام یک کارآزمایی برای ارزیابی تغییرات در مقایسه با ترکیب اصلی یا داروی استاندارد می‌تواند ضروری باشد. درکارآزمایی هم‌ارزی، هدف نشان دادن تساوی دو مداخله است. **مثال:** در درمان بیماری مالاریا حدس می‌زنیم که درمان با داروی لاپداپ (Lapdap) به تنهایی به همان اندازه موثر است که اگر به صورت ترکیبی با داروی زود اثر آرتسانات (Artesunate) ترکیب شده باشد. این ترکیب درمانی می‌تواند از پیدایش مقاومت دارویی نسبت به لاپداپ جلوگیری کند. فرضیه ما در چنین مطالعاتی این است که دو مداخله دارویی (لاپداپ در مقایسه با لاپداپ+آرتسانات) به یک اندازه موثر هستند.

تفسیر نتایج کارآزمایی‌های هم‌ارزی

- تعریف یک پیامد نهایی می‌تواند بسته به نوع دارو یا بیماری در سوال پژوهش متفاوت باشد. در یک کارآزمایی هم‌ارزی در یک بیماری که تاثیر عمده بر روی بیمار دارد، کاهش خطر مطلق در حدود ۱ ٪ نسبت به بیمارانی که از درمان مرجع یا استاندارد استفاده کردند، ممکن است در اثبات هم‌ارز بودن قابل قبول باشد. بنابراین، اگر درمان با داروی مرجع یا استاندارد ۱۰ ٪ کاهش خطر مطلق را ارایه نماید، درمان جدید بایستی کاهش خطر مطلق وقایع را بین ۹ ٪ و ۱۱ ٪ داشته باشد تا با درمان استاندارد هم‌ارز در نظر گرفته شود. با این حال برای یک بیماری با تاثیر نسبتا کوچک بر روی بیمار مانند سرماخوردگی معمولی، یک نتیجه‌ای در حدود ۵ ٪ از درمان مرجع می‌تواند هم‌ارز یا معادل در نظر گرفته شود.

دلایل انجام کارآزمایی‌های هم‌ارزی

- گاهی اوقات روش‌های بهبود ارائه و تولید دارو و همچنین تولید انواع جدیدی از داروهای موجود، توسعه داده می‌شوند. یک کارآزمایی هم‌ارزی می‌تواند برای بررسی این که "آیا این تغییر در فرمولاسیون (به عنوان مثال، انتشار کم در برابر انتشار سریع که بیشتر به آن اشاره می‌شود) کارایی و اثربخشی ترکیبات دارو را تغییر نمی‌دهد" استفاده می‌شود. همچنین زمانی که نیاز به نشان دادن اثربخشی یک دارو در گروه‌های مختلف بیماران باشد کارآزمایی هم‌ارزی مورد استفاده قرار می‌گیرد. همان طور که در مطالعه فشارخون سیستولیک اروپا (SYS-Eur) رخ داد. در آن مطالعه اثر داروی نیترن دیپین nitrendipine (آنتاگونیست کلسیم که فشارخون را کاهش می‌دهد) در بیماران دیابتی و غیر دیابتی مقایسه شد.
- کاربرد دیگر از کارآزمایی‌های هم‌ارزی، ارزیابی این که آیا داروهای ژنریک (عمومی) و اصلی کارسازی و اثربخشی یکسانی دارند نیز می‌باشد. این مهم است که بیماران هر دو فرمولاسیون با اثربخشی یکسان را تجربه کنند و اطمینان حاصل کنند که آن‌ها بدون تغییر در پروفایل‌های اثرات جانبی با یکدیگر قابل تعویض هستند، با توجه به این که داروهای ژنریک توسط شرکت‌هایی تولید می‌شوند که ممکن است در فرآیندهای تولید آن‌ها پیچیدگی مانند شرکت مادر وجود نداشته باشد.

هم ارزی‌های بالینی

- کارآزمایی‌های هم‌ارزی مبتنی بر پیامدهای بالینی در بیماران مانند مرگ، سکته مغزی، حمله قلبی یا بستری شدن در بیمارستان کارآزمایی‌های هم‌ارزی بالینی نامیده شدند. با این حال، بعضی از پیامدها مانند مرگ به دلیل زمان درگیری همیشه عملی نیستند و پیامدهایی مانند بهبود افسردگی به دلیل سنجش ذهنی و رخداد دوباره آن دشوار است.

هم‌ارزی زیستی Bioequivalence

- یک روش جایگزین استفاده از یک رویکرد فارماکوکنتیک است که پارمترهای فارماکوکنتیک که از پلاسما یا ترکیب غلظت خون به دست آمده‌اند را مقایسه می‌کند. در این جا پیامدها بیشتر عینی و قابل اندازه‌گیری است. کارآزمایی‌های مبتنی بر پارامترهای فارماکوکنتیک، کارآزمایی‌های هم‌ارزی زیستی نامیده شدند. مزایای عمده یک رویکرد فارماکوکنتیک، تعریف واضح پیامد (پارامترهای فارماکوکنتیک) و تغییرپذیری این پیامدها است. فرض اول این رویکرد در مطالعات هم‌ارزی زیستی این است که در ترکیبات دارویی که تعداد مولکول‌های یکسانی تعداد گیرنده‌های یکسانی را اشباع می‌کنند، اثرات بالینی مشابهی خواهند داشت.

π_N و π_S به ترتیب میزان پیامد (به عنوان مثال، مرگ و میر و انفارکتوس قلب) با درمان‌های جدید و استاندارد، و مقدار کوچک‌تر به معنای اثربخشی بهتر است.		پیش فرض ها
مقایسه	کارآزمایی هم‌ارزی یا هم‌ترازی(Equivalence)	کارآزمایی نابرتری یا بدتر نبودن (Noninferiority)
آزمون آماری	آزمون هم‌ارزی دو طرفه	آزمون هم‌ارزی یک طرفه
فرضیه صفر	$H_0: \pi_N - \pi_S \leq -D$ یا $\pi_N - \pi_S \geq -D$ D مقدار تفاوت پیش‌بینی شده بین میزان پیامد با درمان جدید و استاندارد است. فرضیه صفر (H_0) نشان می‌دهد که درمان‌های جدید و استاندارد میزان پیامدهای مختلف دارند.	$H_0: \pi_N - \pi_S \geq M$ M حداکثر حد مجاز تفاوت تعریف شده در میزان پیامد بین درمان‌های جدید و استاندارد است. فرضیه صفر (H_0) حاکی از این است که اثربخشی درمان جدید نسبت به درمان استاندارد بدتر است.
فرضیه جایگزین	$H_0: -D < \pi_N - \pi_S < D$ میزان پیامد درمان جدید از نظر آماری مشابه میزان پیامد درمان استاندارد در یک محدوده از پیش تعیین شده (D– تا D) است.	$H_0: \pi_N - \pi_S < M$ اثربخشی درمان جدید از درمان قبلی بر اساس یک حد آستانه‌ای از پیش تعیین شده برای تفاوت اثر بخشی دو درمان، بدتر نیست. اثربخشی درمان جدید بدتر از درمان استاندارد نیست.
مثال	در یک کارآزمایی هم‌ارزی، درمان استاندارد دارای میزان رویداد ۱۰ ٪ (π_S) است. متخصصین پزشکی در این زمینه توافق دارند که کاهش مطلق وقایع در حدود ۱ ٪ (D) از درمان استاندارد ممکن است برای تعیین درمان جدید به عنوان داشتن اثربخشی هم‌ارزی و هم‌ترازی قابل قبول باشد. بنابراین(-D,D)= (۱٪،۱–٪) را داریم. نتیجه نشان می‌دهد که ۹۵٪ CI برای π_N - π_S = (۵/۰ ٪ ، ۰٪/۵ –) است. از آنجاییکه این فاصله در داخل (D، D –) قرار می‌گیرد، هم‌ارزی بین درمان جدید و یک درمان استاندارد می‌تواند ثابت شود. اگر ۹۵ ٪ CI برای π_N - π_S = (۲ ٪، ۲– ٪) باشد، هم‌ارزی بین درمان جدید و یک درمان استاندارد وجود ندارد.	کارآزمایی را در نظر بگیرید که در آن پیش‌بینی می‌کنیم اثربخشی درمان جدید ۲۰ ٪ (M) کمتر از درمان استاندارد است، سپس ما درمان جدید را از نظر بالینی از درمان استاندارد بدتر در نظر می‌گیریم. نتایج مطالعه نشان می‌دهد که اثربخشی درمان جدید ۱۰ ٪ کمتر از درمان استاندارد است (۱۰ ٪= π_N - π_S)، با ۹۵ ٪ CI یک طرفه برای π_N - π_S اثربخشی برابر با ۱۵٪–۵ ٪ است. از آنجاییکه حد بالا ۹۵ ٪ CI (۱۵ ٪) کمتر از M (۲۰ ٪) است، بنابراین درمان جدید بدتر از درمان استاندارد نیست. اگر حد از پیش تعیین شده ۱۲ ٪ (M)باشد، بنابراین درمان جدید بدتر از درمان استاندارد است، زیرا ۱۵ ٪ بالاتر از آستانه ۱۲ ٪ از پیش تعیین شده است.

Bioequivalence کارآزمایی‌های هم‌ارزی زیستی

- مطالعات هم‌ارزی زیستی زیادی برای مقایسه آماده‌سازی داروهای عمومی با یک فرمول موجود در بازار با یک محصول دارویی جدید انجام شده است. در یک مطالعه هم‌ارزی زیستی، نمونه‌های خون قبل از تجویز دارو و مدت زمانی پس از تجویز دارو جمع‌آوری می‌شوند. سپس برای به دست آوردن پارامترهای فارماکوکینتیک (فرایند جذب، توزیع و متابولیسم دارو یا به عبارتی سرنوشت دارو در بدن انسان) و ارزیابی هم‌ارزی زیستی داروهای مورد مطالعه، غلظت‌های دارویی در طی زمان اندازه‌گیری می‌شود. مطالعات هم‌ارزی زیستی به مقایسه اثرات داروهای ژنریک با داروهای جدید و با فرمولاسیون جاری و مرجع می‌پردازند. این مطالعات برای اثبات هم‌ارزی زیستی و هم‌ترازی داروی ژنریک یا ژنریک اختصاصي با داروی مرجع اجرا می‌شوند. در یک کارآزمایی هم‌ارزی زیستی مطالعه هم‌ترازی اثرات درمانی یک دارو مبتنی بر فاکتورهای فارماکوکنتیک مورد بررسی و ارزیابی قرار می‌گیرند. در این مطالعات بررسی فاکتورهای فارماکوکنتیک (فرایند جذب، توزیع و متابولیسم دارو یا بعبارتی سرنوشت دارو در بدن انسان) نسبت به پیامدهای باليني و نهایی دیگر ارجح می‌باشند. در این مطالعات چندین مطالعه تجربی در محیط مصنوعی و آزمایشگاه و محیط طبیعی و بافت زنده انجام می‌گیرد. برای ارزیابی هم‌ترازی زیستی انجام مطالعات زیر به ترتیب پیشنهاد می‌گردند:
- مطالعات آزمایشگاهی In vitro و In vivo و مطالعات مقایسه‌ای بالینی
- مطالعات فارماکودینامیک (مکانیسم اثر دارو در بدن انسان) Pharmacodynamic
- مطالعات فارماکوکنتیک (جذب، توزیع و متابولیسم دارو یا بعبارتی سرنوشت دارو در بدن انسان) Pharmacokinetic
- بنابراین در این مطالعات چگونگی عمل دارو در بدن انسان مدیریت، بررسی و ارزیابی می‌شود.

مواقعی که نیاز به تکرار مطالعات هم‌ارزی زیستی می‌باشد:

- اخذ و یا تمدید پروانه محصول جدید
- تغییر در منبع ماده موثره پس از اخذ پروانه محصولات
- تغییر در فرمول ساخت پس از اخذ پروانه محصولات شامل تغییر در مقدار مواد جانبی، حذف یا اضافه کردن یک یا چند ماده جانبی به گونه‌ای که تغییر ایجاد شده فراتر از محدوده تعریف شده برای اشکال دارای آزادسازی فوری و آزادسازی اصلاح شده
- تغییر اساسی در روش ساخت محصول پس از اخذ پروانه آن، مانند تغییر در نوع فرآیند مورد استفاده در ساخت محصول مثل تغییر از گرانولاسیون مرطوب به پرس مستقیم پودر خشک.
- در حالی که بعضی از این روش‌ها تنها در شرایط خاص مناسب هستند (به عنوان مثال، آزمون‌های حلال آزمایشگاهی که می‌تواند برای ارزیابی هم‌ارزی درمانی داروهای بسیار محلول که به سرعت قابل حل شدن هستند یا برای داروهای خوراکی فعال استفاده شود)، سایر روش‌ها (مطالعات بالینی مقایسه‌ای و فارماکودینامیک) کمتر قابل اعتماد هستند و معمولا تنها زمانی توصیه می‌شوند که رویکرد فارماکوکنتیک امکان‌پذیر نباشد. اغلب، مقایسه‌های مبتنی بر پیامدهای فارماکودینامیک و به ویژه ارزیابی پیامدهای نهایی بالینی، بسیار دشوار است.

تفسیر نتایج کارآزمایی‌های نابرتری

• وقتی دو درمان مقایسه می‌شود، کارآزمایی فقط یک برآورد (برآورد نقطه‌ای) از تفاوت واقعی بین آن‌ها را ارائه می‌دهد. یک محدوده می‌تواند بر اساس برآورد نقطه‌ای تعیین شود تا اثر واقعی را در برگیرد. به این محدوده فاصله اطمینان گفته می‌شود. به عنوان مثال یک کارآزمایی را در نظر بگیرید که نشان می‌دهد درمان جدید۱۰٪ تاثیر کمتری نسبت به درمان مرجع با فاصله اطمینان ۹۵٪ (۱۵–۵) دارد. تعریف از پیش تعیین شده‌ای از نابرتری برای این کارآزمایی ممکن است بیان شود که حد بالای فاصله اطمینان ۹۵ ٪ بایستی کمتر از ۲۰٪ (<۲۰٪) باشد. در این جا، اثربخشی درمان جدید نمی‌تواند کمتر از اثربخشی درمان فعلی نامیده شود. زیرا حد بالای آن ۱۵٪ است. اگر در تعریف از پیش تعیین شده از نقطه برش ۱۲٪ استفاده شود، درمان جدید در آزمون نابرتری شکست خواهد خورد و در این سناریو درمان فعلی به مراتب بهتر از درمان جدید تلقی می‌شود.

کارآزمایی‌های نابرتری یا بدترنبودن

- هدف کارآزمایی‌های نابرتری اثبات این است که کارایی درمان جدید بدتر از درمان قبلی بر اساس یک حد آستانه‌ای از پیش تعیین شده برای تفاوت اثر بخشی دو درمان نیست. این حد آستانه‌ای را با علامت δ نشان می‌دهند که در هر مطالعه میزان آن متفاوت می‌باشد و همچنین مقدار آن باید در ابتدای مطالعه مشخص شود.
- δ، حداکثر میزان حد آستانه‌ی مورد قبول برای تفاوت اثربخشی درمان جدید و درمان استاندارد است که می‌تواند از نظر کلینیکی قابل قبول باشد. قابل ذکر است که فقدان تفاوت آماری معنی‌دار در یک کارآزمایی برتری که هدف آن اثبات بهتر بودن درمان جدید است، بدترنبودن درمان جدید را اثبات نمی‌کند.
- از ابتدا، کارآزمایی باید به طور قطعی برای نشان دادن این که اثر درمان جدید بدتر از مقدار از پیش تعیین شده نیست، طراحی شود. کارآزمایی‌های نابرتری یک نوع ویژه از کارآزمایی‌های بالینی است که به نوعی کارآزمایی هم ارزی می‌باشند. هدف کارآزمایی‌های هم‌ارزی اثبات این است که آیا اثربخشی دو درمان با هم برابر است؟

مثال کارآزمایی‌های نابرتری

■ **مثال:** یک کارآزمایی تصادفی چندمرکزی، دوسوکور با گروه‌های موازی[1] برای ارزیابی ایمنی[2] و اثربخشی[3] داروی اگمنتین خوراکی[4] ۲۰۰۰/۱۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز (آموکسی سیلین[5] / کلووولانات[6] افزایش یافته توسط فارماکوکینتیک) در مقابل اگمنتین خوراکی ۸۷۵/۱۲۵ میلی گرم دو بار در روز (آموکسی سیلین / کلوولانات) به مدت ۷ روز برای درمان افراد بزرگسال مبتلا به عفونت باکتریایی پنومونی[7] انجام شد. هدف از این مطالعه نشان دادن حداقل اثربخشی بالینی داروی خوراکی اگمنتین ۲۰۰۰/۱۲۵ میلی‌گرم در درمان عفونت باکتریایی پنومونی در بزرگسالان به لحاظ پاسخ بالینی (موفقیت/شکست) در مقایسه با داروی اگمنتین خوراکی ۸۷۵/۱۲۵ میلی‌گرم با یک دوره مراقبت ۴ هفته پس از درمان و ارزیابی پیامد اولیه بود. بنابراین به طور خلاصه هدف این مطالعه این بود که از نظر کلینیکی داروی جدید در گروه هدف حداقل اثری شبیه داروی قبلی دارد. جزئیات بیشتر این مطالعه در جدول ۱ خلاصه شده است. کارآزمایی نابرتری برای جنبه‌های درمانی دیگر هم استفاده می‌شود. به‌عنوان مثال، یک کارآزمایی آسم با داروی برونکودیلاتور ممکن است برای نشان دادن اثربخشی بدترنبودن روش درمانی جدید در مقایسه با داروی برونکودیلاتور متعارف انجام می‌شود. یک پیامد اولیه ممکن است بهبودی در حداکثر جریان هوایی، با δ ‎−۱۲ لیتر در دقیقه باشد.

1- randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study
2- safety
3- efficacy
4- Augmentin oral
5- amoxicillin
6- clavulanate
7- acquired pneumonia

خلاصه ویژگی های اصلی مثال کارآزمایی ارزیابی دوزهای مختلف اگمنتین خوراکی

طراحی	یک مطالعه کارآزمایی چندمرکزی، تصادفی، دوسوکور، موازی
هدف	داروی اگمنتین خوراکی ۱۲۵/۲۰۰۰ میلی‌گرم در دو نوبت روزانه به مدت ۷ روز در درمان افراد مبتلا به عفونت باکتریایی پنومونی حداقل اثری شبیه داروی اگمنتین خوراکی ۱۲۵/۸۷۵ میلی‌گرم دوبار در روز به‌مدت ۷ روز را دارد.
متغیر پیامد اولیه	پاسخ بالینی (شکست یا موفقیت) در بهبودی بیماران حداقل ۴هفته بعد از درمان
درمان	درمان جدید: داروی خوراکی اگمنتین ۱۲۵/۲۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز درمان استاندارد: داروی اگمنتین خوراکی ۱۲۵/۸۷۵ میلی‌گرم دو بار در روز
حد آستانه بدتر نبودن	۱۰- ٪= δ ، حداکثر میزان قابل قبول برای تفاوت اثربخشی درمان جدید و درمان استاندارد
فرضیه صفر*	$H_0: \pi_N - \pi_S \leq \delta$درمان جدید بدتر از درمان قبلی نیست. π_N = میزان موفقیت درمان جدید و π_S = میزان موفقیت درمان استاندارد فرضیه صفر (H_0) حاکی از این است که اثربخشی درمان جدید کمتر از درمان استاندارد نیست.
فرضیه مقابل*	$H_a: \pi_N - \pi_S > \delta$ درمان جدید بدتر از درمان استاندارد است.
حجم نمونه	۵۹۲ بیمار مبتلا به عفونت باکتریایی پنومونی فراهم شد. ۴۴۴ بیمار شرایط مطالعه را داشتند. در هر گروه ۲۲۲ بیمار و توان مطالعه ۹۰ ٪ می‌باشد
روش تجزیه و تحلیل	فاصله اطمینان ۹۵ ٪ برای اختلاف نسبت موفقیت درمان بین دو گروه با تقریب توزیع نرمال به توزیع دو جمله ای استفاده شد
نتایج	اختلاف نسبت موفقیت برآورد شده درمان بین دو گروه درمانی با فاصله اطمینان ۹۵ ٪ : با روش تجزیه و تحلیل بر اساس پروتکل (Pre-protocol) : ۷/۲ ٪ (۳/۸ ٪ – ۳ ٪-) باا روش تجزیه و تحلیل به قصد درمان: ۷ ٪ (۱۳ ٪ – ۹/۰ ٪)
نتیجه گیری	استفاده از داروی خوراکی اگمنتین ۱۲۵/۲۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۷ روز در درمان بیماران مبتلا به عفونت باکتریایی پنومونی حداقل اثری شبیه درمان استاندارد دارد.

چه زمانی از کارآزمایی های نابرتری استفاده می‌شود؟

- فاکتورهای مهمی برای انتخاب طراحی نابرتری و بدترنبودن یک دارو نسبت به داروی دیگر وجود دارند. در ابتدا، کارآزمایی‌های نابرتری در شرایطی که درمان‌های موثر وجود دارد استفاده می‌شود؛ یعنی باید درمان‌های موثری برای بیماری مورد مطالعه وجود داشته باشد تا بتوان آنها را به عنوان درمان استاندارد در نظر گرفت؛ در غیر این صورت انجام یک کارآزمایی تصادفی شده دوسوکور که گروه کنترل آن پلاسبو می‌باشد، غیر اخلاقی است.
- درمان جدید ممکن است برای اثبات این که كارايي و اثربخشی آن با درمان استاندارد مطابقت دارد و در عین حال نیز دارای مزایای ثانویه است، مورد آزمایش قرار گیرد. به عنوان مثال، از لحاظ ايمني، هزينه – اثربخشی و راحتی بیمار. علاوه بر این، درمان جدید باید توانایی جایگزینی برای درمان استاندارد را داشته باشد و بتوان از آن به عنوان داروی خط دوم استفاده کرد. به خصوص در مواقعی که داروی استاندارد برای بیمار قابل تحمل نیست و یا در درمان بیماری با شکست مواجه شود.
- کارآزمایی‌های نابرتری با تعریف کارآزمایی‌های استاندارد طلایی (کارآزمایی‌های تصادفی شده، دوسوکور، کنترل شده با پلاسبو) مطابقت ندارند. با این حال، گاهی اوقات برای نشان دادن اعتبار داخلی این کارآزمایی‌ها و برای اینکه اعتبار داخلی این کارآزمایی‌ها حفظ شود، از گروه سوم یعنی گروه پلاسبو نیز استفاده و به آنها اضافه می‌شود. معمولا انتقادی که به این کارآزمایی‌ها وجود دارد، این است که برای کارآزمایی‌های نابرتری هیچ‌گونه روش آنالیز به‌خصوص و محافظه‌کارانه‌ای وجود ندارد. به عبارت دیگر، نتایج ممکن است به‌راحتی توسط عدم اجرای دقیق محقق و میزان پایبندی بیماران تحت تاثیر قرار گیرد و رقیق شود.

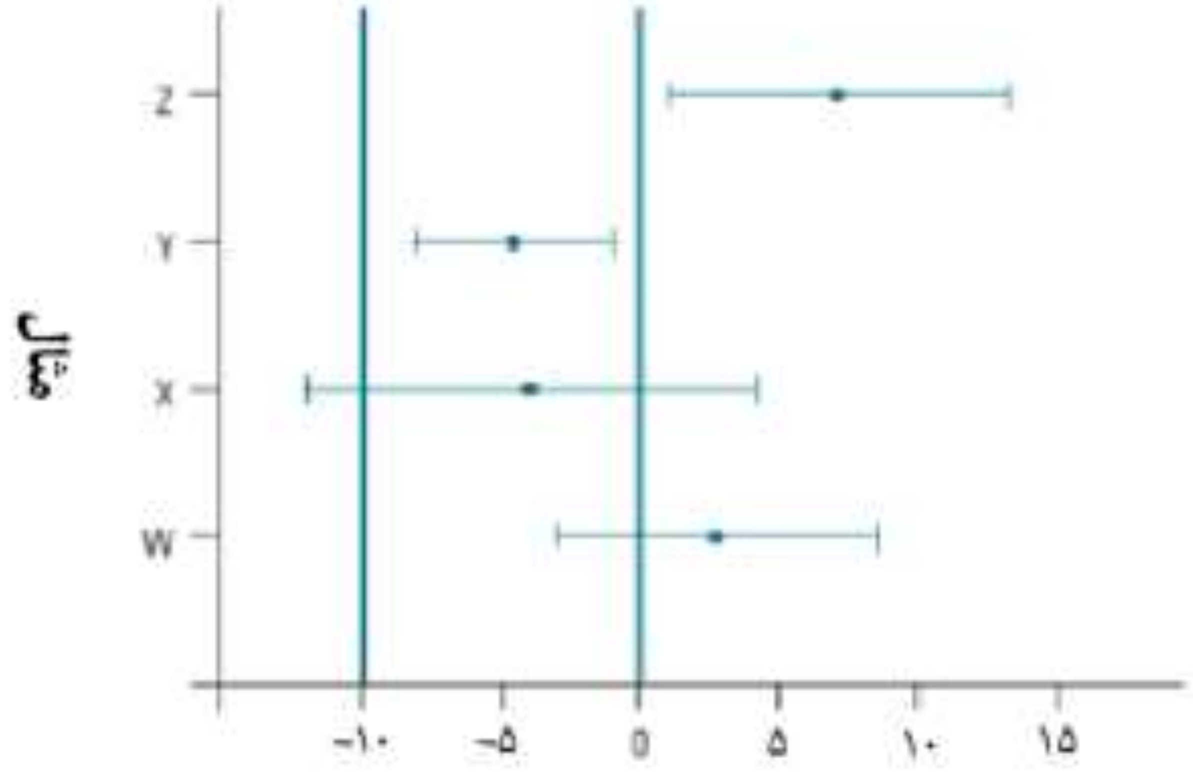
حد آستانه مطالعات نابرتری چگونه انتخاب می شود؟

- انتخاب عدد δ به عنوان حد آستانه (حداکثر میزان قابل قبول برای تفاوت اثربخشی درمان جدید و درمان استاندارد) یکی از مهمترین جنبه‌های طراحی مطالعه بدترنبودن یک مداخله درمانی است. مقدار این عدد با قضاوت بالینی و توسط متخصصین بالینی و با مراجعه به رفرنس‌های قبلی و در صورت لزوم با استفاده از راهنمایی‌ها و مقررات استفاده از داروها انتخاب می‌شود. مقدار حد آستانه‌ی آن باید طوری انتخاب شود که اندازه بزرگی آن برای تفاوت درمان‌ها از لحاظ بالینی معنی‌دار نباشد و مقدار بزرگ‌تر از این آستانه غیر قابل قبول باشد. مقدار δ احتمالا کوچک‌تر از تفاوت مشاهده شده در یک کارآزمایی نابرتری تحت کنترل دارونما می‌باشد، زیرا اهمیت بالینی این مقدار غیر قابل انکار است.
- یک روش جایگزین برای رسیدن به δ این است که این مطالعه را به عنوان تلاشی برای نشان دادن اینکه ترکیب جدید برتر از یک کنترل تاریخی (داروی قدیمی) است، در نظر گرفته شود. بنابراین نیمی از تفاوت محاسبه شده در کارآزمایی نابرتری برای میزان δ ممکن است مناسب باشد، فاکتورهای دیگری که ممکن است بر انتخاب δ تأثیر داشته باشند عبارتند از میزان خطر شکست درمان جدید، میزان خطری که با شکست درمان جدید بیمار را تهدید می‌کند، مسمومیت احتمالی داروی جدید، میزان سهولت استفاده از درمان جدید در مقایسه با درمان قبلی، میزان سهولت در یافتن تعداد نمونه مناسب و کافی است.

روش‌های تجزیه و تحلیل کارآزمایی‌های نابرتری و برتری با روش‌های تجزیه و تحلیل استاندارد متفاوت است. برای اثبات برتری یا بهتر بودن اغلب از p- value(احتمال مشاهده یک تفاوت معنی‌دار تحت فرضیه صفر عدم تفاوت بین درمان‌ها) و فاصله‌ی اطمینان برای نشان دادن دامنه مقادیر قابل قبول برای تفاوت دو درمان استفاده می‌شود.

هر چه مقدار p-value کوچک‌تر باشد (یا همان معنی‌دارتر)، با اطمینان بیشتری می‌توانیم بهتر بودن را نتیجه‌گیری کنیم، هر چند که برعکس آن را نمی‌توان اثبات کرد، یعنی اگر مقدارp-value بزرگ بود، لزوما به این معنا نیست که تفاوت دو درمان از نظر بالینی نیز معنی دار نیست. **در مطالعات نابرتری، فاصله اطمینان** به این منظور محاسبه می‌شوند تا دامنه مقادیری که تفاوت درمان‌ها را می‌تواند در بر بگیرد را تخمین بزنند. این فاصله اطمینان برای ارائه مبانی نتیجه گیری‌های مطالعه به کار می‌روند. اگر فاصله اطمینان هیچ مقداری از تفاوت درمان را شامل نشود (اگر فاصله اطمینان در بردارنده اعدادی کوچکتر از **δ** - باشد، فرض H1 رد میشود. و بدتر نبودن بودن درمان (بدتر نبودن درمان جدید نسبت به درمان استاندارد) اثبات می شود.

مقایسه و تفسیر در کارآزمایی های برتری و نابرتری



مطالعات W و Y noninferiority را نشان می‌دهند؛ مطالعه X عدم noninferiority را نشان می‌دهد؛ مطالعه Z superiority را نشان می‌دهد.

Cluster randomized trialکارآزمایی تصادفی خوشه‌ای

- در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده معمولی، واحد تصادفی‌سازی شدن افراد معمولا به صورت فردی در نظر گرفته می‌شوند. در مطالعات کارآزمایی بالینی ساده اشخاص به صورت فردی به عنوان واحد تصادفی در نظر گرفته می‌شوند. با این حال، در مداخلاتی که با تغییرات سازمانی مواجه می‌شوند، استفاده از روش تصادفی‌سازی در سطح فردی همیشه میسر نیست و باید از روش دیگری به نام تصادفی‌سازی خوشه‌ای استفاده کرد. در مطالعات کارآزمایی که در آن گروه‌هایی از افراد به صورت تصادفی انتخاب می‌شوند، کارآزمایی تصادفی خوشه‌ای نامیده می‌شود. زمانی که تصادفی‌سازی فردی نامناسب باشد تصادفی‌سازی خوشه‌ای می‌تواند جهت کاهش ناهماهنگی درون گروه‌های درمانی استفاده شوند.
- در سال‌های اخیر، کارآزمایی تصادفی‌سازی شده خوشه‌ای در تحقیقات بالینی به یک ابزار مهم تبدیل شده‌اند. این مطالعات به ویژه در تحقیقاتی که مداخلات پیچیده و متنوع دارند، بیشتر کاربرد دارد. کارآزمایی‌های تصادفی خوشه‌ای معمولا در ارزیابی مراقبت‌های سلامتی، مداخلات غربالگری و آموزشی که در آنها بیماران در گروه های بزرگ‌تر مثل بیمارستان و جامعه قرار می گیرند استفاده می‌شوند و به طور فزاینده و عمده‌ای در برنامه‌های مراقبت‌های اولیه، ارتقا سلامت و بهداشت عمومی استفاده می‌شوند.

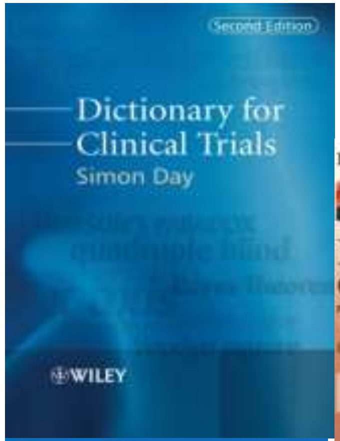
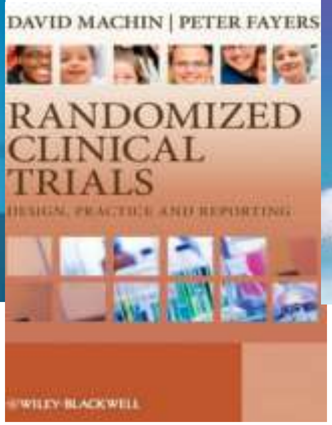
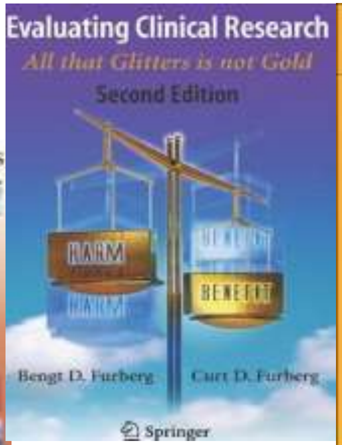
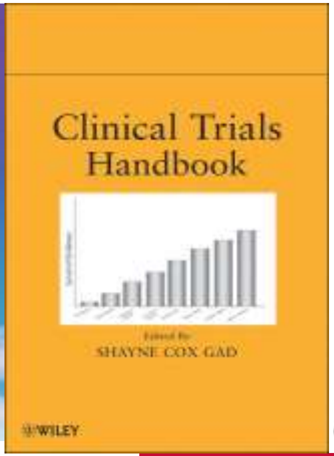
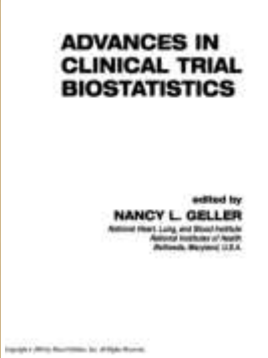
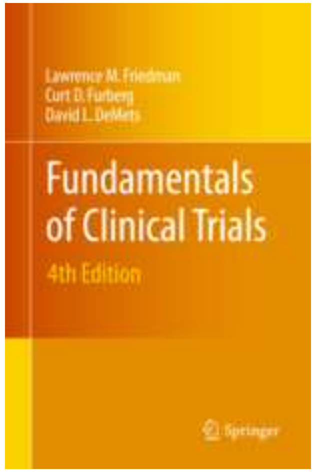
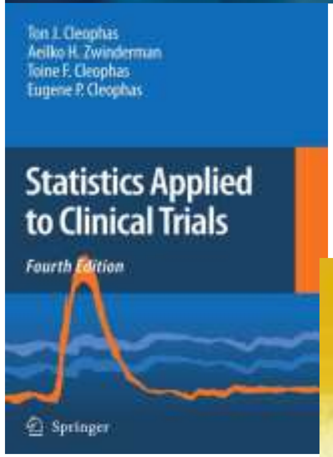
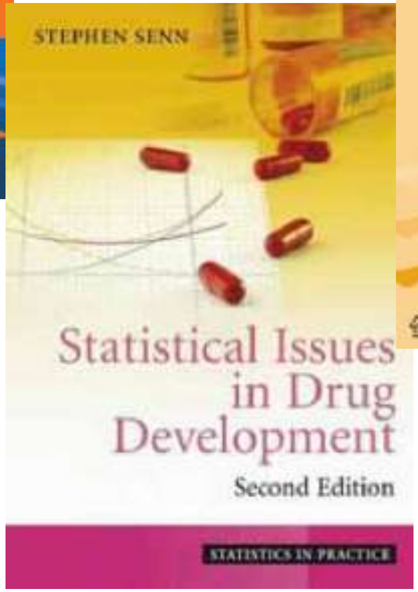
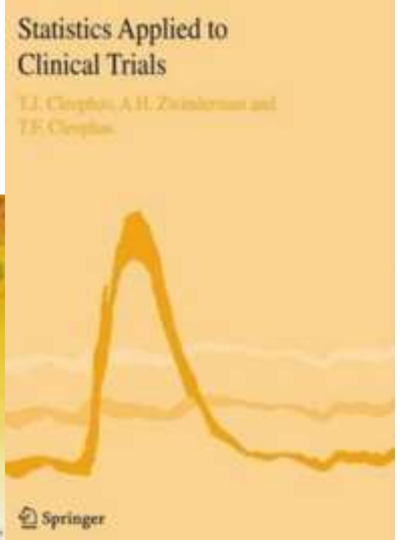
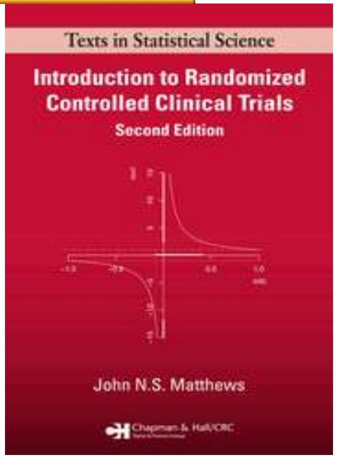
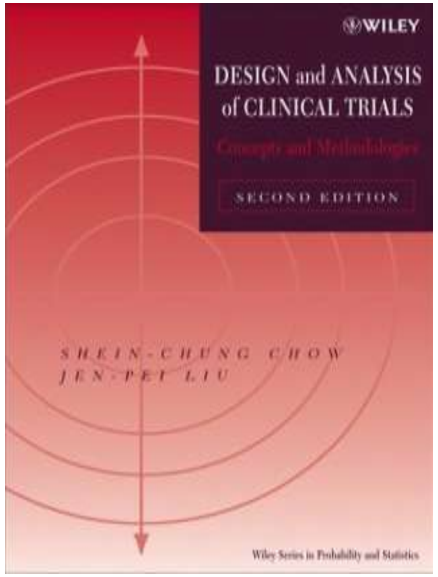
طراحی‌های خاص در تحقیقات سرطان

- در فاز یک کارآزمایی های بالینی، افراد سالم و داوطلب وارد مطالعه می‌شوند، اما در مطالعات مربوط به سرطان‌ها افراد بیمار و مبتلا به سرطان که در انتهای مرحله سرطان هستند وارد مطالعه می‌شوند. در این تحقیقات، هدف پیدا کردن دارویی است با دوز مناسب که ایمن و اثربخش باشد. دوز درمانی در پژوهش‌های مرتبط با سرطان معمولا با یک دهم تا یک سوم دوز کشنده حیوان (موش) شروع می‌شود.
- **طراحی A**
- در این طراحی، درمان بیماران مبتلا به سرطان با گروه سه نفره از بیماران و با دوز استاندارد و از قبل معلوم شده (تعیین شده) یک دارو شروع و سپس در گروه‌های بعدی با توجه به سمیت دارو، دوزها تشدید (افزایش) و یا کاهش می‌یابند. اگر توکسیسیتی یا سمیت ((Dose Limiting Toxicity (DLT) در بیماران مشاهده نشد، در گروه بعدی بیماران (سه نفر) دوز درمانی افزایش می‌یابد.
- چنانچه هر گونه مسمومیت یا عارضه و سمیتی مشاهده گردد دوز دارو افزایش نمی‌یابد و درمان با سه نفر دیگر، با همان دوز قبلی ادامه می‌یابد. اگر یکی از شش نفر سمیت دارو را نشان دهد دوز دارو افزایش نمی‌یابد و طرح متوقف می‌شود.
- به عبارت دیگر توقف طرح بر اساس نتیجه سمیت در شش نفر آخری است. بیشترین دوز هنگامی است که حداقل یک ششم از بیماران، مبتلا به مسمومیت شوند. تعیین حداکثر دوز مجاز با احتیاط انجام می‌شود.

طراحی‌های خاص در تحقیقات سرطان

- طراحی B
- برای رفع مشکلات طراحی نوع A و صرفه‌جویی در وقت و حجم نمونه، این طراحی با مشاهده و درمان یک نفر بیمار سرطانی شروع می‌شود. اگر مسمومیت در بیمار مشاهده نگردید، دوز داروی درمانی در نفر بعدی افزایش نمی‌یابد. سپس اگر در این نفر مسمومیت مشاهده نشد دوز دارو در نفر بعدی افزایش می‌یابد و اگر مسمومیت مشاهد شد دوز دارو کاهش می‌یابد. اگر در بیمار بعدی مسمومیت مشاهده شود طرح متوقف می‌شود. این طراحی یکی بیشتر و یکی کمتر یا پائین‌تر (1Up , 1Down) نامیده می‌شود.
- طراحی C
- با مشاهده و درمان یک نفر بیمار با دوز خاصی طراحی درمان شروع می‌شود. اگر سمیت در دو نفر مشاهده نگردید دوز افزایش می‌یابد . اگر سمیت مشاهده شد دوز کاهش می‌یابد. غالبا طراحی نوع B و C ادغام و با نام B شناخته می‌شود. اگر مسمومیت در دو بیمار مشاهده نگردید، دوز داروی درمانی در نفر بعدی افزایش می‌یابد. اگر مسمومیت مشاهده شد دوز دارو کاهش می‌یابد. اگر دو بیمار پشت سر هم مسمومیت مشاهده نگردید نفر سوم با دوز بالاتر درمان می‌شود. اگر مسمومیت در دو بیمار مشاهده شود دوز را کاهش و اگر بیمار سوم نیز مسمومیت نشان دهد طرح متوقف می‌شود.

طراحی‌های خاص در تحقیقات سرطان

- **طراحی D**
- با یک گروه سه نفره از بیماران طراحی درمان با دوز نزدیک به حداکثر دوز مجاز شروع می‌شود. اگر مسمومیت و سمیت در بیشتر از یک نفر نبود، دوز در گروه بعدی بیماران افزایش می‌یابد. اگر یک نفر مسمومیت را نشان داد دوز درمانی در گروه بعدی بیماران کمتر می‌شود. اگر دو یا سه نفر مسمومیت را نشان دهد دوز درمانی در گروه بعدی بیماران کاهش می‌یابد.
- **طراحی E**
- طراحی با درمان دو نفر بیمار شروع می‌شود. اگر مسمومیت مشاهده نشد دوز داروی مورد استفاده افزایش می‌یابد. اگر یک مورد مسمومیت مشاهده شود دوز تغییر نمی‌کند. اگر در هر دو نفر مسمومیت مشاهده شود دوز کاهش می‌یابد. طراحی‌های دو مرحله‌ای نیز برای درمان سرطان‌ها وجود دارد. دوره درمان با این طراحی‌ها کاهش می‌یابد. حجم نمونه مورد استفاده نیز کمتر است.

Some references