

# TYPE OF CLINICAL TRIALS

*Dr. Abbas Aghaei*  
*PhD in Epidemiology*  
*Department Of Epidemiology*  
*Kurdistan University of Medical*  
*Sciences*



# انواع مطالعات

## توصیفی

گزارش مورد

گزارش موارد

اکولوژیک

و 000

مقطعی

## تحلیلی

مشاهده ای

مطالعه تجربی  
آزمایشگاهی

مطالعه تجربی بر  
روی حیوانات

آینده‌نگر  
گذشته نگر  
ترکیبی

کوهورت

مورد شاهدهی

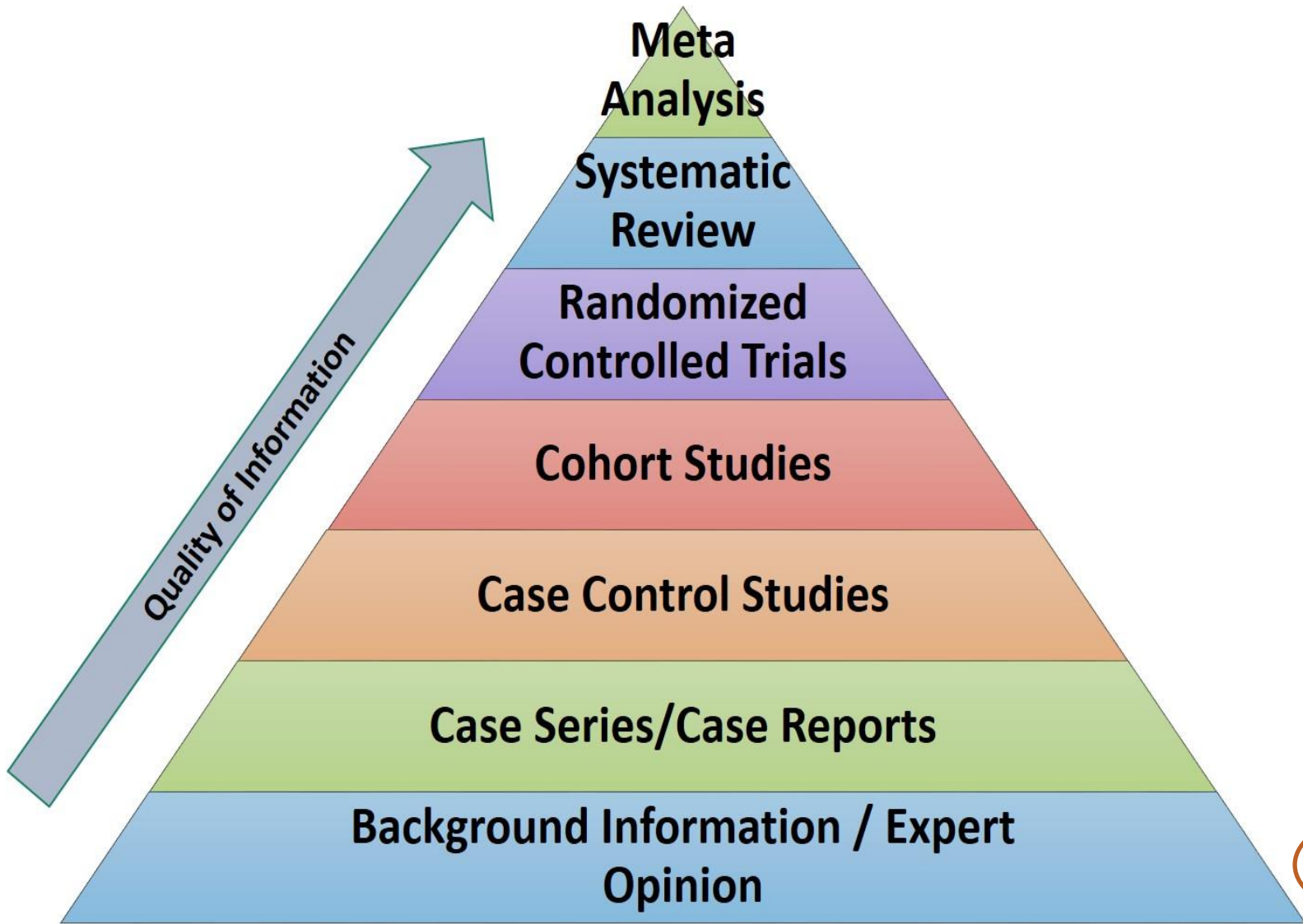
مداخله ای

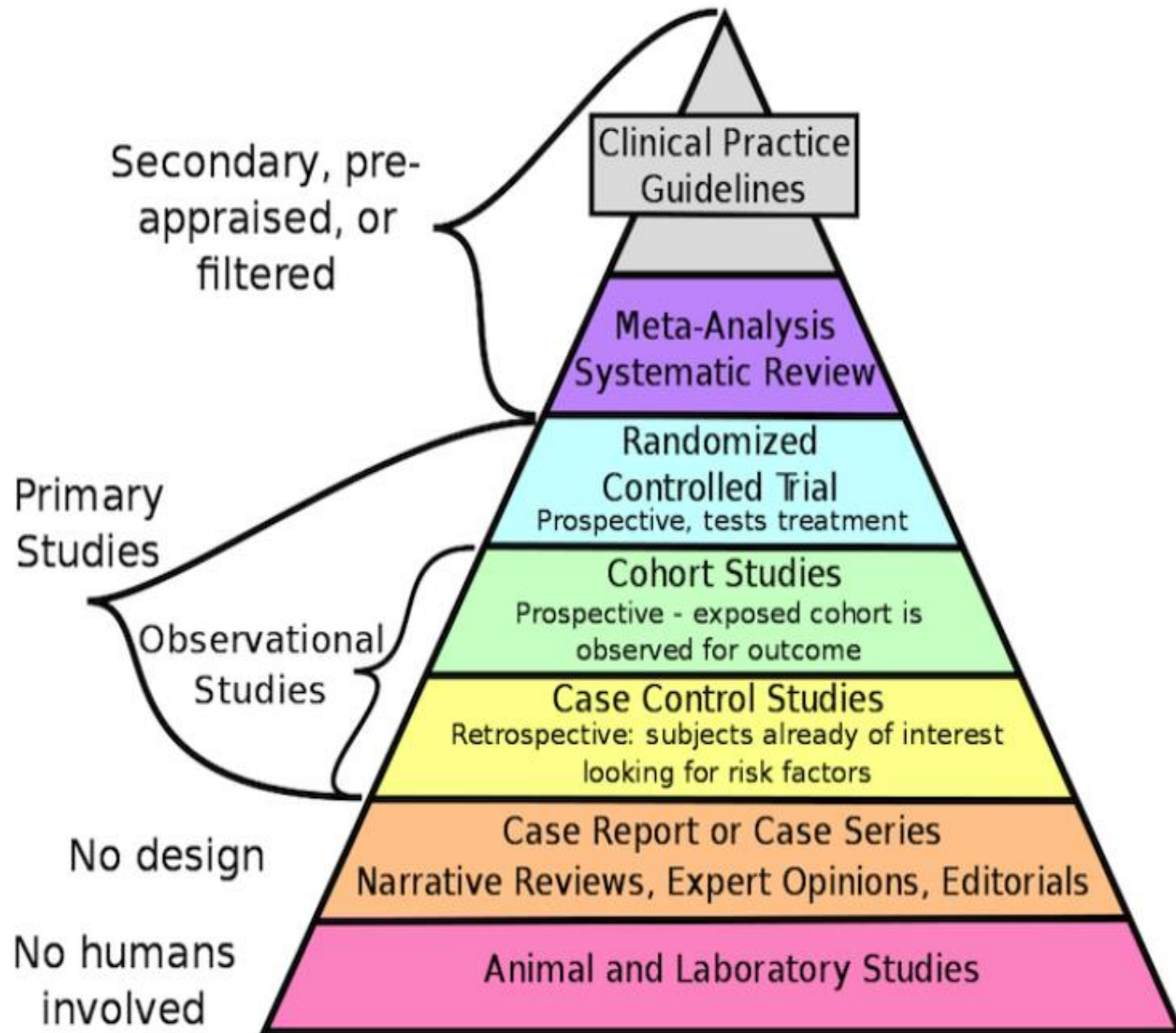
کارآزمایی بالینی

کارآزمایی میدانی

کارآزمایی اجتماعی

کارآزمایی بالینی نیمه تجربی





انواع مطالعات مداخله ای عبارتند از :

- کارآزمایی بالینی (Clinical Trials)
- کارآزمایی میدانی (در عرصه) (Field Trials)
- کارآزمایی جامعه (Community Trial)
- کارآزمایی آزمایشگاهی (Lab Trials)

# کار آزمایی میدانی (در عرصه) FIELD TRIAL

- ✓ برخلاف کار آزمایی های بالینی این نوع مطالعه نه بر روی افراد بیمار بلکه بر روی افراد سالم که فرض می شود در معرض خطر بیماری هستند انجام می شود. نمونه برداری در فیلد انجام می شود و معمولاً بین مردم عادی (مانند کارگران کارخانه و...) (
- ✓ مطالعه چون روی افراد غیربیمار انجام می شود هدف این کار آزمایی پیشگیری از رخداد بیماری در بین آنان است.
- ✓ در این نوع کار آزمایی برخلاف کار آزمایی بالینی تعداد افراد زیادی شرکت داده می شوند.
- ✓ در این کار آزمایی نیز افراد بطور تصادفی به دو گروه تقسیم می شوند و کار آزمایی روی آنان انجام می شود.
- ✓ در این نوع کار آزمایی کمتر نیاز به کنترل شرایط وجود دارد.

# کار آزمایی جامعه COMMUNITY TRIAL

- ✓ تجربه ای است که در آن واحد دریافت کننده روش درمانی یا پیشگیری جدید تمامی یا گروه بزرگی از جامعه باشد. بنابراین واحد تحقیق در این مطالعه جوامع هستند و نه افراد.
- ✓ مطالعاتی مناسب برای بیماری هایی که در نژادهای خاص یا جوامع شیوع زیادی دارند هستند.
- ✓ برای اثر مداخله گروه ها در جوامع مطالعاتی مفید هستند.
- ✓ در این نوع کار آزمایی انتخاب تصادفی گروه ها عملی نیست.
- ✓ ایزوله کردن جامعه جهت کار آزمایی مشکل و یا غیرممکن است.
- ✓ ممکن است همه گروه های جامعه در مطالعه شرکت نکنند.
- ✓ امکان کنترل تجربه جدید در همه جمعیت محدود است.
- ✓ کار آزمایی های انجام شده روی نمک یددار و یا اضافه کردن فلوراید به آب آشامیدنی در یک جامعه و مقایسه پیامدهای آنها در جوامع شاهد مثال هایی از این نوع کار آزمایی هستند

# کار آزمائی آزمایشگاهی (LAB TRIALS)

مطالعات تجربی هستند که در شرایط آزمایشگاه و بیشتر برای تحقیقات بنیادی انجام می شوند

در این مورد تقریباً همه شرایط تحت کنترل محقق بوده و نتایج معتبر است ولی قابل تعمیم نیست و عمدتاً بروی مواد - ارگانیسرها یا حیوانات آزمایشگاهی انجام می شود .



# CLINICAL TRIALS



# PHASES OF CLINICAL TRIALS

- Phase Zero trials- Pre-human animal and laboratory testing
- Phase I trials
- Phase II trials
- Phase III trials
- Phase IV trials
  - Meta-analysis—phase 4
  - Retrospective cohort studies—phase 4
  - Case-control studies—phase 4



# PHASE 0 - PRECLINICAL

- Pre-clinical (in vitro OR in vivo) studies
- Looking for dose-response

Phase 0 trials serves as a good tool for clinical researchers in testing the safety and efficacy of drugs **at micro level** before the onset of phase I trial.

# LIMITATIONS OF PRE-HUMAN ANIMAL AND LABORATORY TESTING

- High dose effects may not correlate with effects on humans
- Species differences may result in missing effects that later appear in human testing or after widespread clinical use

# PHASE I TRIALS (FIRST IN HUMAN PHASE)

- First time testing on human
- In a small group of 20-80 cases
- Patients usually failed other alternatives
- Sometimes called dose-finding or dose-escalation studies
- Seeking maximum tolerated dose (MTD)

# LIMITATIONS OF PHASE I

- Small numbers mean many adverse events may be missed
- When includes patients not representative of those on whom the drug will be used, may not help predict adverse events

# PHASE I

- primary scientific objective: employ an efficient, reliable, but yet practical dose-finding design to search the maximum dose with an acceptable and manageable safety profile for use in subsequent phase II trials

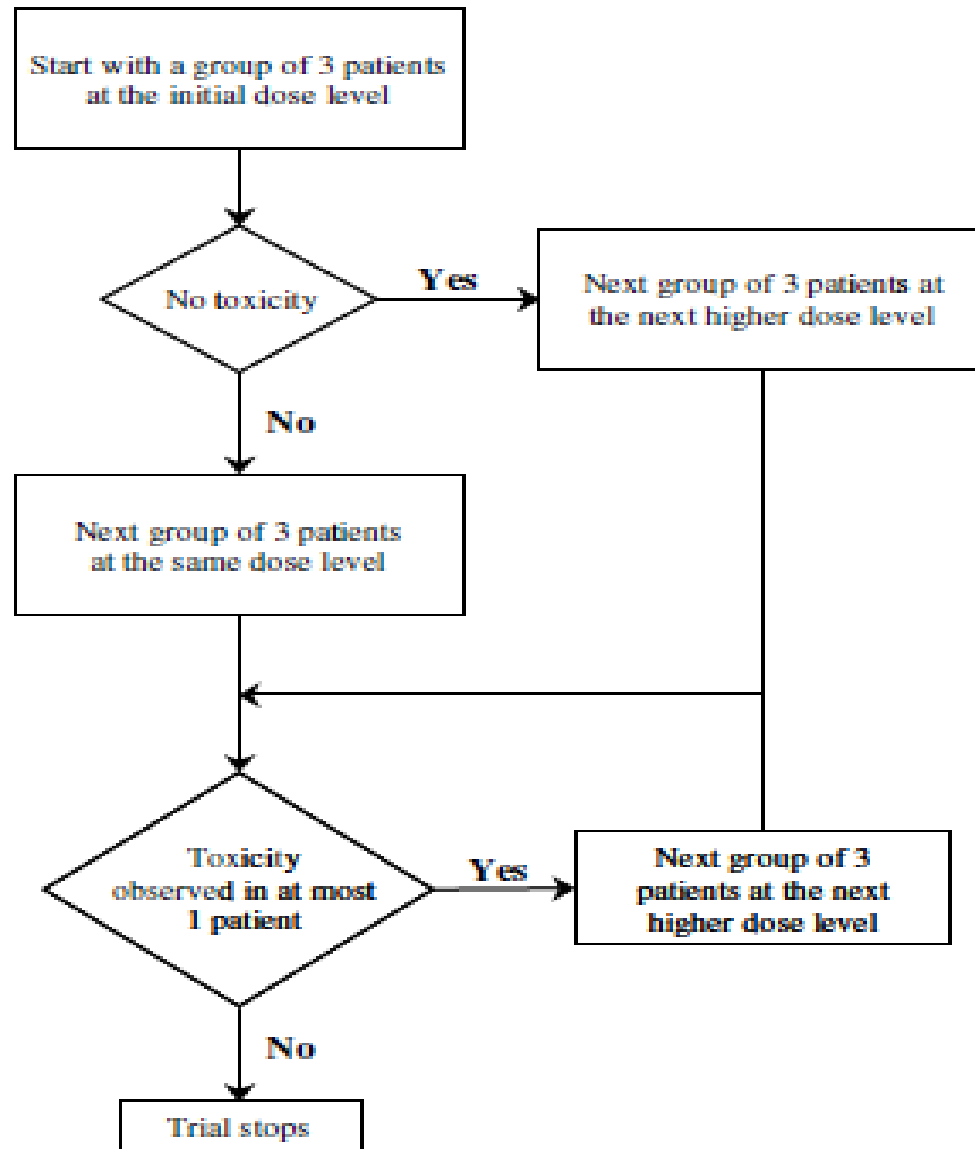


- maximum tolerable dose (MTD)
- dose-limiting toxicity (DLT)

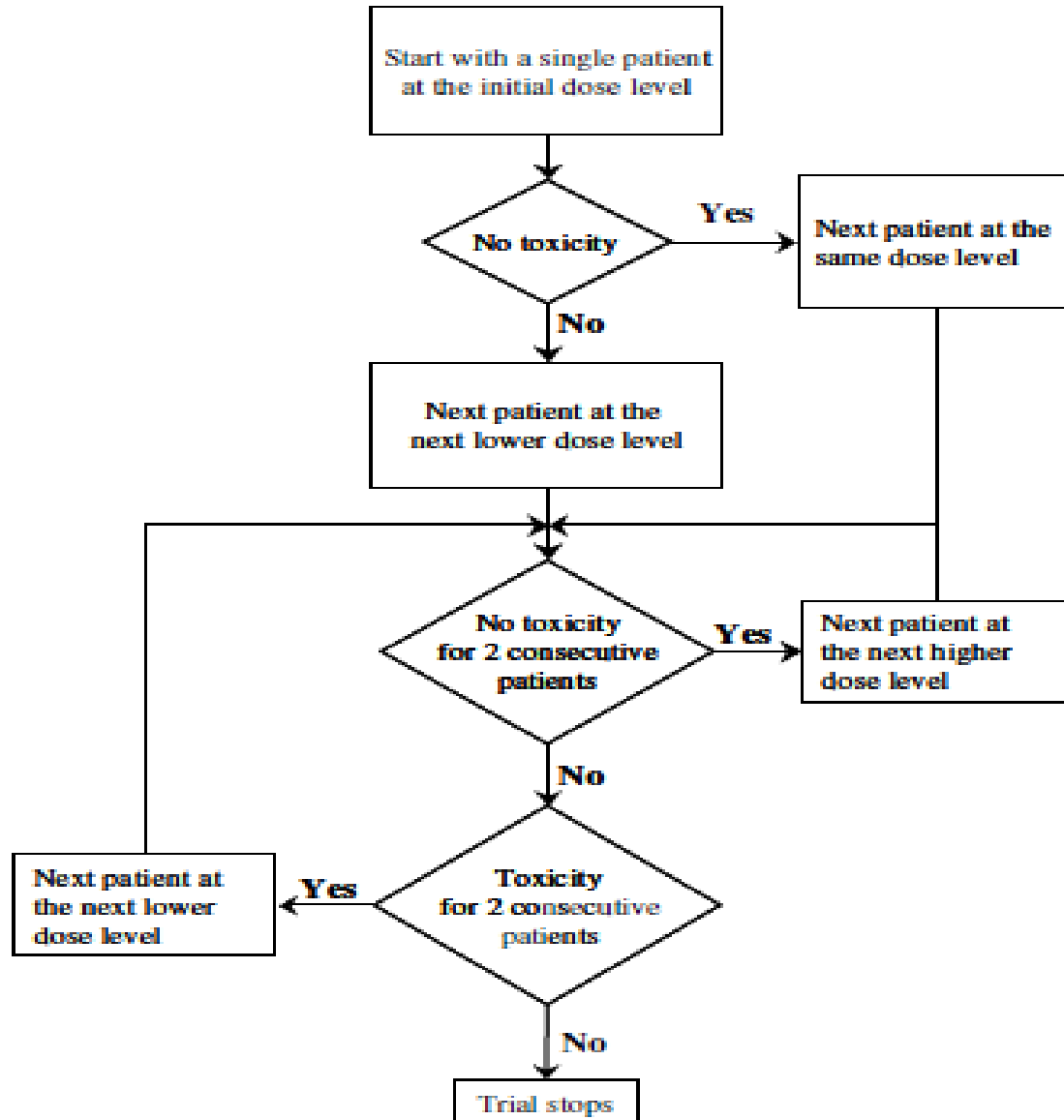
the MTD is the highest possible but still tolerable dose with respect to some prespecified dose - limiting toxicity

- Designs for phase I cancer trials generally can be classified into three categories:
- design A,
- design B,
- design D,
- design BD.

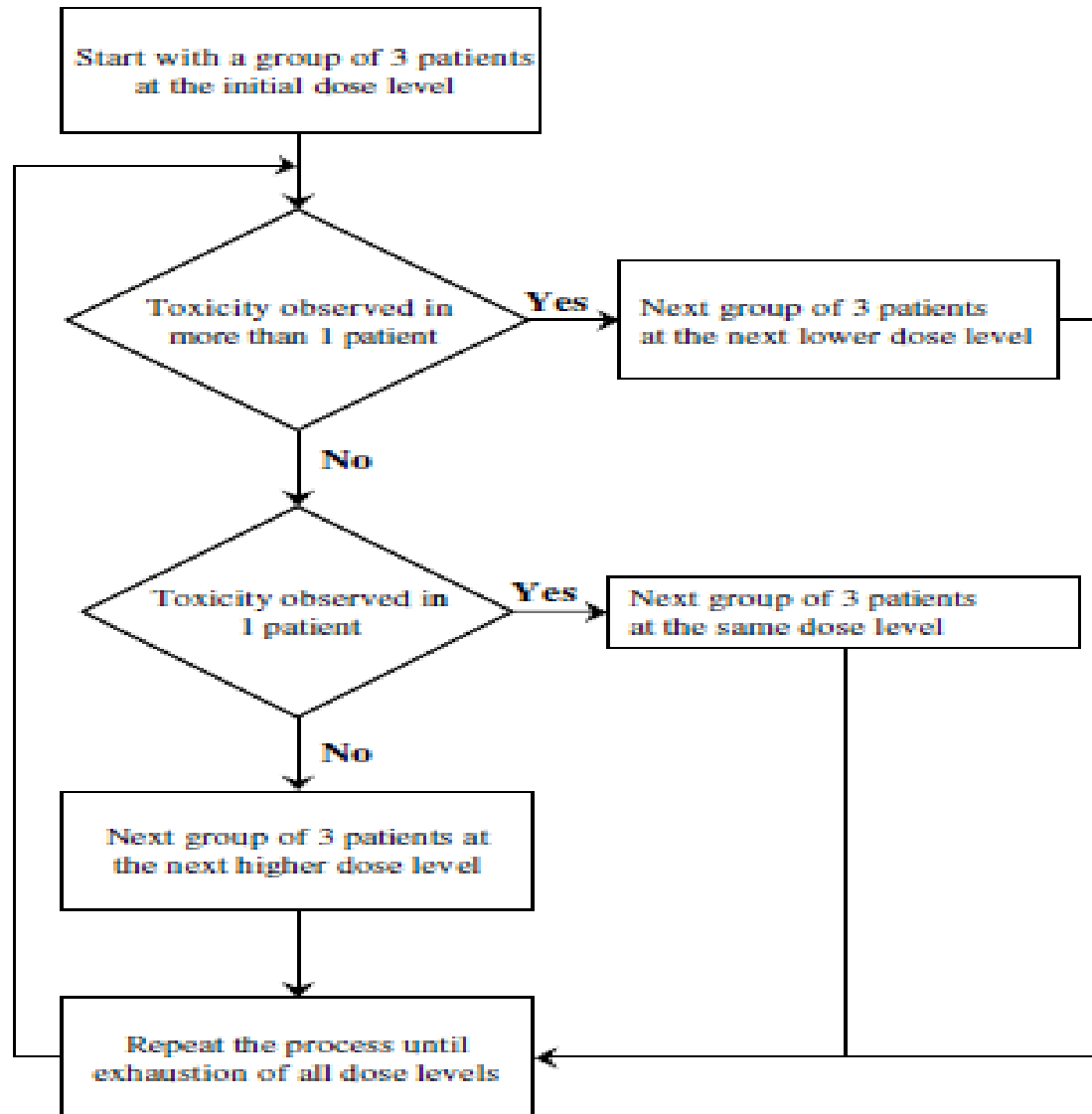
# design A



# design B



# design D



## DESIGN BD

- For design BD, we start design B until the trial stops according to the stopping rule described in design B.
- At Stage 2, we then continue the trial with design D. If a DLT is observed in the last patient at the first stage, then the initial dose for the second stage for design D is the next lower dose level with respect to the dose of the last patient at the first stage.

# PHASE II TRIALS

Carried out in patients, usually to find the best dose of drug and to investigate safety.

- Tested in larger group of people. About 100 people
- Estimate of drug activity
- Decide if drug warrants further testing (Phase III)
- Estimate of serious toxicities

Purpose is:

- To further evaluate
  - Safety
  - Effectiveness

## PHASE II

- desirable to terminate the study as early as possible when the treatment is not effective
- single-Arm Trials
- multiple-arm Trials



# SINGLE-ARM TRIALS

- ***Optimal Two-Stage Designs***
- the optimal two-stage design gives (3/13, 12/43) for achieving an 80% power at the 5% level of significance.
- In other words, at the first stage, 13 subjects are tested. If no more than 3 subjects respond, then terminate the trial. Otherwise, accrual continues to a total of 43 subjects. We would conclude that the test drug is effective if there are more than 12 (out of 43 subjects) responses.
- ***Flexible Two-Stage Designs***

# MULTIPLE-ARM TRIALS

- based on other factors when the difference in the observed responses rates between subgroups

## RANDOMIZED PHASE II DESIGNS

# PHASE III TRIALS

Generally major trials aimed at conclusively demonstrating efficacy. They are sometimes called confirmatory trials and, in the context of pharmaceuticals, typically are the studies on which registration of a new product will be based.

- large group people are tested
- Various designs
  - No control
  - Historical control
  - Concurrent
  - Randomized

Purpose:

- To confirm its effectiveness
- Monitor side effects
- Compare to commonly used treatments
- To gather information regarding safe use

# SUMMARY OF PHASES I-III

	<b># Subs.</b>	<b>Length</b>	<b>Purpose</b>	<b>% Drugs Successfully Tested</b>
<b>Phase I</b>	20 – 100	Several months	Mainly Safety	70%
<b>Phase II</b>	Up to several 100	Several months- 2 yrs.	Short term safety; mainly effectiveness	33%
<b>Phase III</b>	100s – several 1000	1-4 yrs.	Safety, dosage & effectiveness	25-30%

# COMMONLY USED PHASE III DESIGNS

- Parallel
- Cluster
- Randomized Consent
- Cross Over
- Factorial
- Equivalence/Non-inferiority
- Sequential

کارآزمایی های بالینی از نظر گروه شاهد به انواع زیر تقسیم می شود :

1 - کارآزمایی بالینی با شاهد های مستقل یا موازی  
( Parallel Controls )

2 - کارآزمایی بالینی با شاهد های متوالی  
( Sequential Controls )

3 - کارآزمایی بالینی با شاهد های خارجی  
( External Controls )

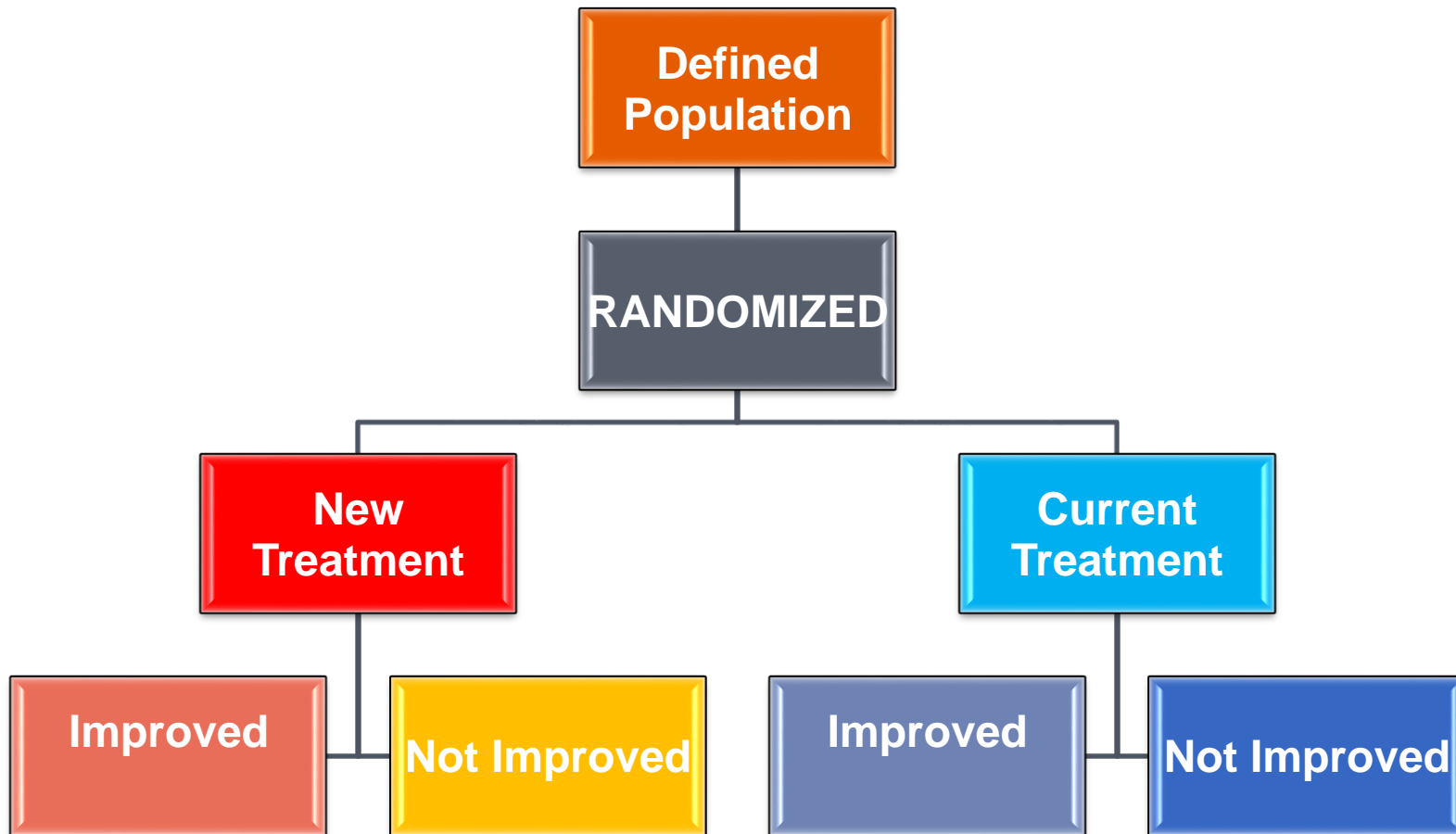
4 - کارآزمایی بالینی بدون شاهد  
( Uncontrolled Trials )

# کارآزمایی بالینی با شاهد‌های مستقل یا موازی

## PARALLEL CONTROLS

- برای بررسی دقیق و امکان مقایسه نتایج و انتساب اثر مشاهده شده به روش مورد آزمایش
- داشتن دو گروه یا بیشتر از افراد با شرایط یکسان الزامی است
- اکثر کارآزمایی‌های بالینی تصادفی طراحی موازی دارند. در این مطالعات هر گروه از شرکت‌کنندگان در معرض یکی از مداخلات مطالعه قرار می‌گیرند
- گروه آزمایشی، رژیم مورد مطالعه و گروه شاهد، دارونما (Placebo) یا رژیم استاندارد قبلی را دریافت و نتایج حاصله مقایسه می‌گردند.
- اگر برای اطمینان از یکسان بودن درمان دو گروه، همزمانی و یکسان بودن دوره درمانی در هر دو گروه رعایت شود به آن **Concurrent Controls trials** گویند.

# PARALLEL GROUP DESIGNS





# کار آزمائی بالینی با شاهد های متوالی

## SEQUENTIAL CONTROLS

1- کار آزمائی با طرح خود شاهد ( Self -Controlled )  
( قبل و بعد )

2- کار آزمائی بالینی با طرح متقاطع ( Cross-Over )

## کار آزمائی با طرح خود شاهد ( SELF -CONTROLLED )

در این روش نتیجه مداخله ای برای هر بیمار با وضعیت همان بیمار قبل از مداخله مقایسه می گردد.

این روش به علت قدرت زیاد آزمون آماری مربوطه ( Paired test ) و قابل کنترل بودن عوامل مخدوش کننده با تعداد نمونه کم نیز قابل اجراست .

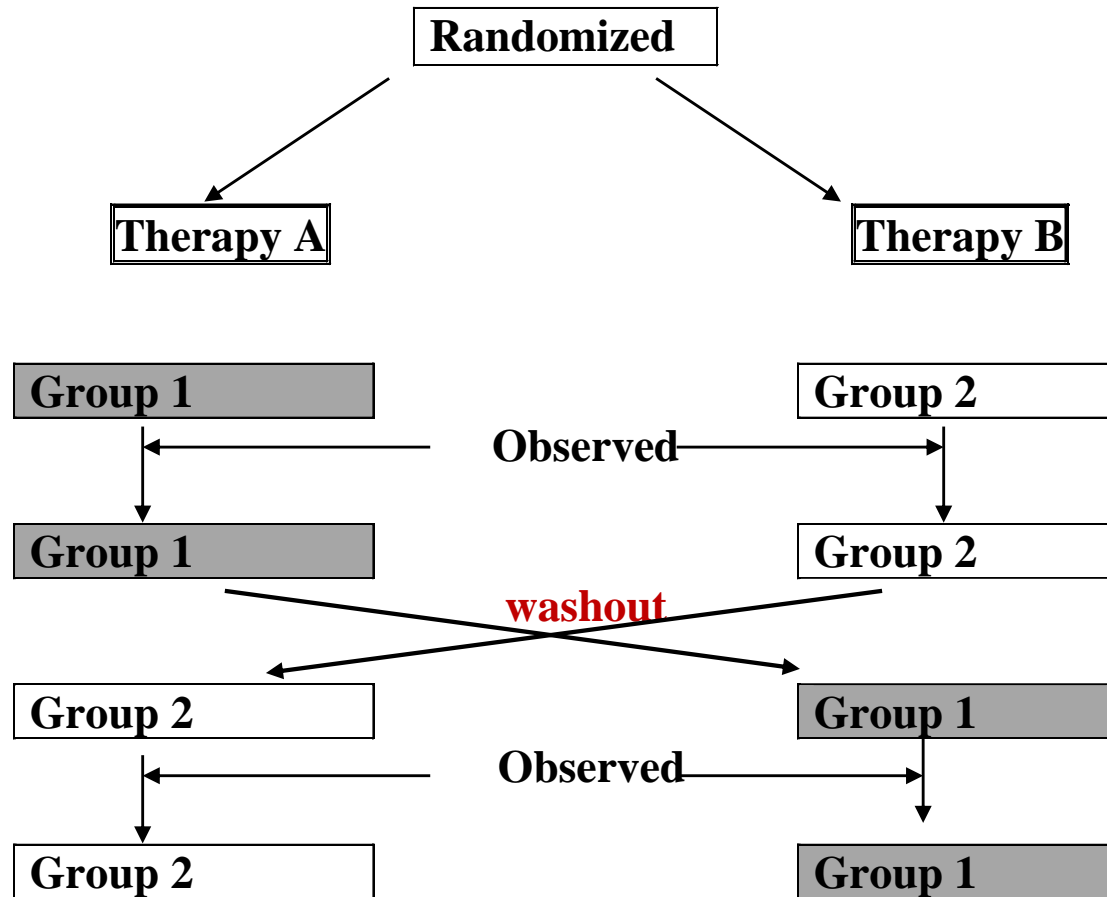


# کار آزمائی بالینی با طرح متقاطع (CROSS-OVER)

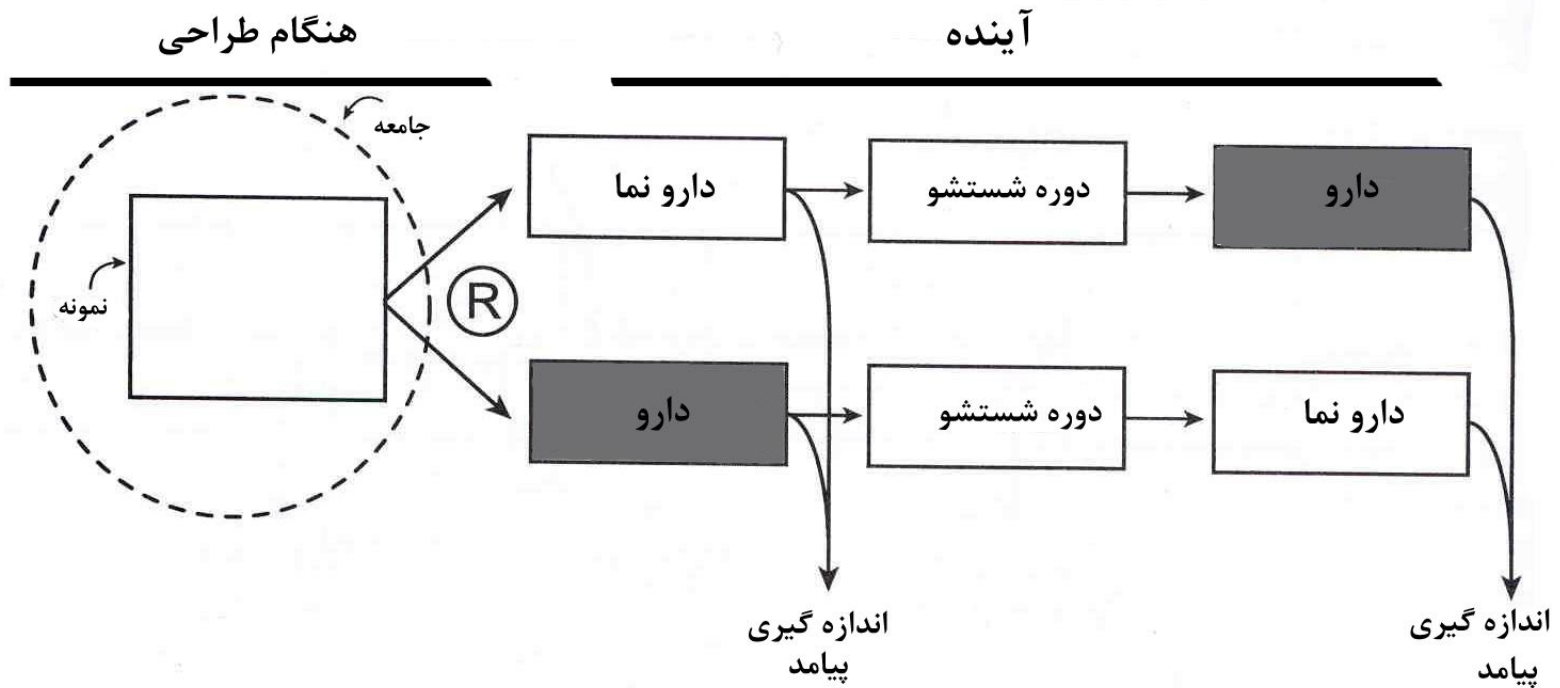
○ این طرح ترکیبی از شاهد های همزمان و خودی است و از دو گروه استفاده می شود :

○ یک گروه از درمان آزمایشی و گروه دیگر بعنوان شاهد از درمان قبلی استفاده می کنند . درمان هر دو گروه بعد از یک دوره معین قطع شده و بعد از دوره پاکسازی ( Washout Period ) درمان های دو گروه در دوره بعدی تعویض می شود و در نهایت نتایج دو به دو قابل مقایسه هستند ( قبل و بعد و در هر دو گروه ).

# CROSS-OVER TRIAL



# CROSS-OVER TRIAL



## شرایط طراحی کار آزمایی متقاطع :

- -مداخلات باید در بیماریهای مزمن و غیرقابل درمان (سریع) استفاده شود.
- اگر یکی از افراد مطالعه از درمان A به درمان B تعویض شده و در هر یک از این دو درمان تحت نظر بوده است ، مشاهدات مربوط به درمان B تنها در صورتی معتبر خواهد بود که هیچ اثری از درمان A در بیمار باقی نماند

✓ دوره پاک شدن **washout period** باید آنقدر طولانی باشد که هیچ یک از اثرات درمانی قبلی در بیمار باقی نماند

- ترتیب تجویز درمانهای ممکن است واکنش های روانی شناختی در بیماری ایجاد کنند باید مطمئن شویم که هر گونه تفاوت مشاهده شده واقعا ناشی از داروهایی است که برای درمان به کار رفته اند، و مربوط به تأثیر ترتیب درمان ها نیست

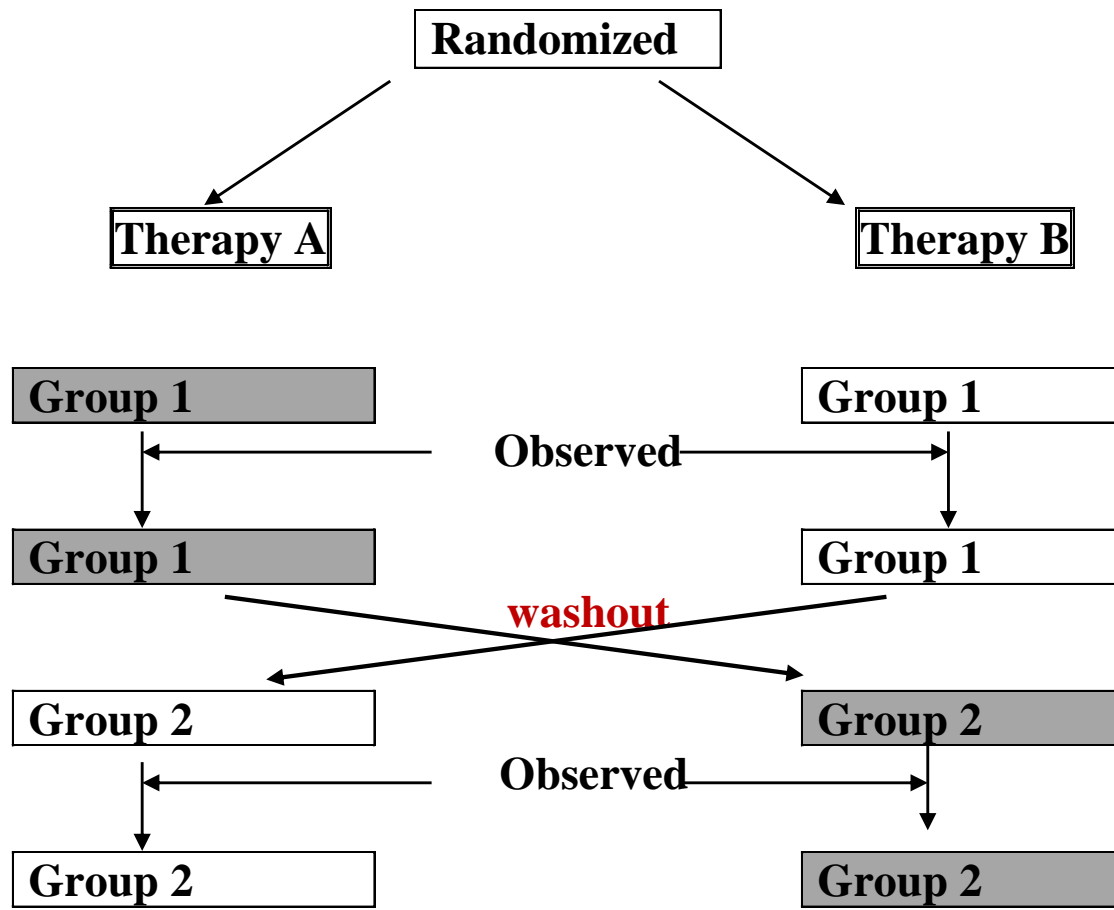
○ -اگر درمان جدید یک روش جراحی باشد و سبب علاج بیماری شود، واضح است که نمی توان از طرح تقاطع برنامه ریزی شده استفاده کرد

طراحی متقاطع دو نوع است:

○ - برنامه ریزی شده **planned crossover**

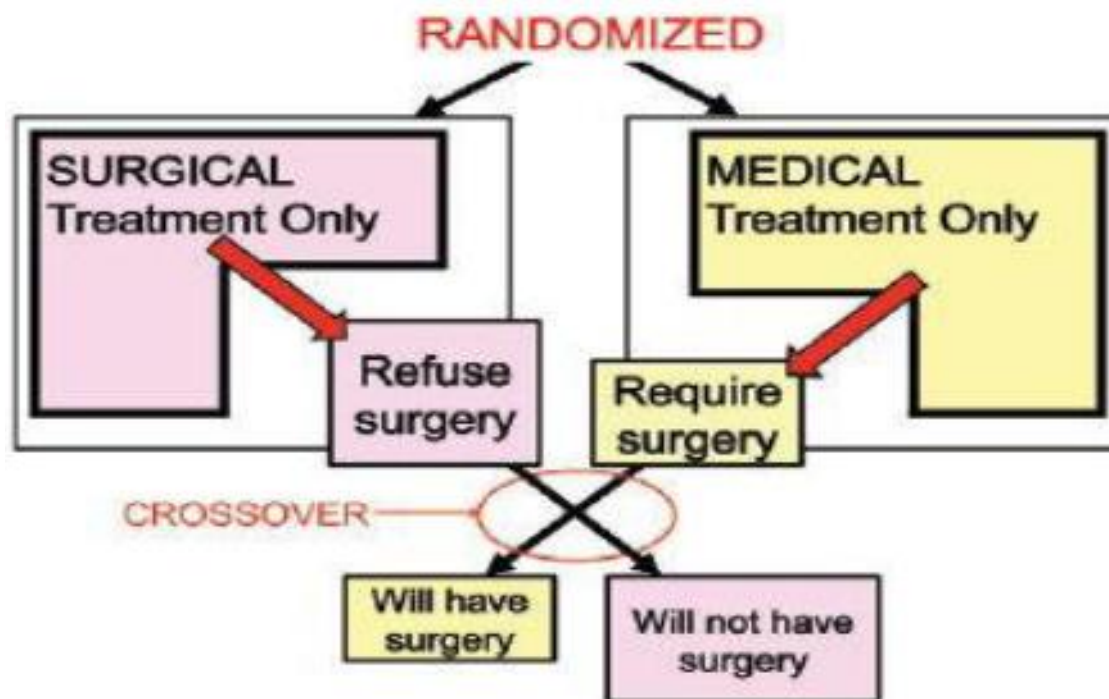
○ - بدون برنامه ریزی **Unplanned crossover**

# PLANNED CROSS-OVER TRIAL





# UNPLANNED CROSS-OVER TRIAL



امتناع تعدادی از بیماران از دریافت درمان طراحی شده برای آنها

- تقاطع های بدون برنامه ریزی در تحلیل داده ها مشکل جدی ایجاد میکنند
- اگر تحلیل را بر اساس تخصیص اولیه انجام دهیم که تحلیل قصد درمان intention to treat analysis نامیده می شود. تعدادی از بیمارانی را که فقط درمان طبی دریافت کردند در گروه جراحی قرار خواهیم داد و در گروه درمان طبی نیز تعدادی از بیماران جراحی شده را خواهیم داشت.
- بیماران را بسته به درمان که از ابتدا و بر اساس تصادفی سازی دریافت کرده بودند و صرفنظر از درمان که واقعاً انجام شده است با یکدیگر مقایسه می کنیم
- اگر تحلیل خود را بر اساس درمانی که بیماران عملاً دریافت کرده اند، انجام دهیم، اصل تصادفی سازی را نادیده گرفته ایم

○ هیچ راه حل کامل برای این موضوع وجود ندارد

- روش رایج در شرایط کنونی این است که تحلیل اولیه را بر اساس قصد درمان انجام می دهیم یعنی بر اساس تخصیص تصادفی شده اولیه

# کارآزمایی بالینی با شاهدهای خارجی

## EXTERNAL CONTROLS

در این روش شاهدها خارج از حیطه مطالعه هستند و نتیجه یا با نتیجه تحقیق پژوهشگر دیگر یا با شواهد تاریخی (Historical Controls) یا با یک عدد و Index مشخص مثل Norm مقایسه می شود .

# طرح عاملی

## FACTORIAL DESIGN

○ فرض کنیم می خواهیم دو دارو را آزمایش کنیم که پیامدهای پیش بینی شده آنها متفاوتند و روش اثر آن مستقل از یکدیگر است و احتمال **برهم کنش** آنها وجود دارد

یک RCT با طراحی فاکتوریل به ارزشیابی مجزا و همچنین ترکیبی از دو یا چند مداخله تجربی و در مقابل شاهد می پردازد. این طراحی امکان مقایسه مداخلات تجربی با شاهد، با یکدیگر و تداخل احتمالی آنها را ارائه می دهد.

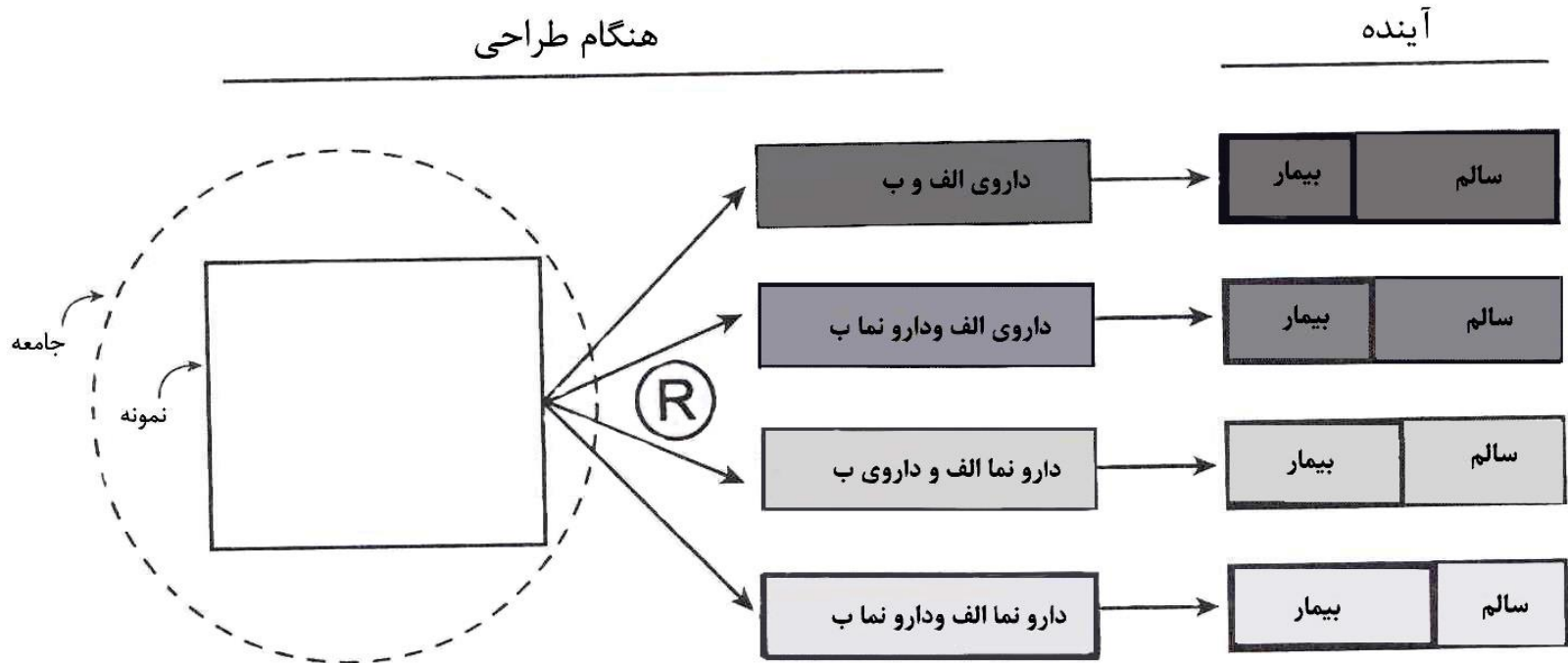
طرح عاملی

# FACTORIAL DESIGN

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

# طرح عاملی

## FACTORIAL DESIGN



- اگر اثرات این دارو در عمل به طور کامل مستقل از همدیگر باشند، میتوانیم اثرات درمان A را با مقایسه نتایج خانه های  $a+c$  با نتایج خانه های  $b+d$  ارزیابی کنیم
- بطریق مشابه نتایج درمان B را می توان با مقایسه اثرات درمان در خانه های  $a+b$  با نتایج خانه های  $c+d$  ارزیابی نمود
- اگر تصمیم بگیریم که به مطالعه با درمان A پایان دهیم طرح عاملی این امکان را فراهم می کند که به مطالعه برای تعیین اثرات درمان B ادامه دهیم

# کار آزمائی بالینی بدون شاهد ( UNCONTROLLED TRIALS )

Int Cardiovasc Res J.2019;13(1):29-33.icrj.85178



International  
**Cardiovascular**  
Research Journal

[www.icrj.com](http://www.icrj.com)



## The Effect of Rectal Acetaminophen on the Closure of Ductus Arteriosus in Premature Neonates: A Case Series Study

Mazyar Vakiliamini<sup>1</sup>, Hooman Daryoushi<sup>1</sup>, Atefe Rangchi<sup>1</sup>, Abbas Aghaei<sup>2,3,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Clinical Research Development Center, Imam Khomains and Mohammad Kermanshahi Hospitals, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, IR Iran

<sup>2</sup>Department of Epidemiology, Social Determinants of Health Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, IR Iran

<sup>3</sup>Department of Epidemiology, Clinical Research Development Center, Imam Khomains and Mohammad Kermanshahi Hospitals, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, IR Iran



# برخی دیگر از انواع کار آزمایی‌های شاهد دار تصادفی

➤ کار آزمایی مگا

**Mega Design**

➤ کار آزمایی با اندازه ثابت

**Fixed size Design**

➤ کار آزمایی باز **Open Trial**

➤ **Withdrawal Study**

➤ **Run-In Design**

➤ کار آزمایی یک سوکور

**Single Blind Trial**

➤ کار آزمایی دوسوکور

**Double Blind Trial**

➤ کار آزمایی سه سوکور

**Triple Blind Trial**

➤ کار آزمایی چهار سوکور

**Quartet Blind Trial**

➤ کار آزمایی با طراحی زلن

**Zelen's Design**

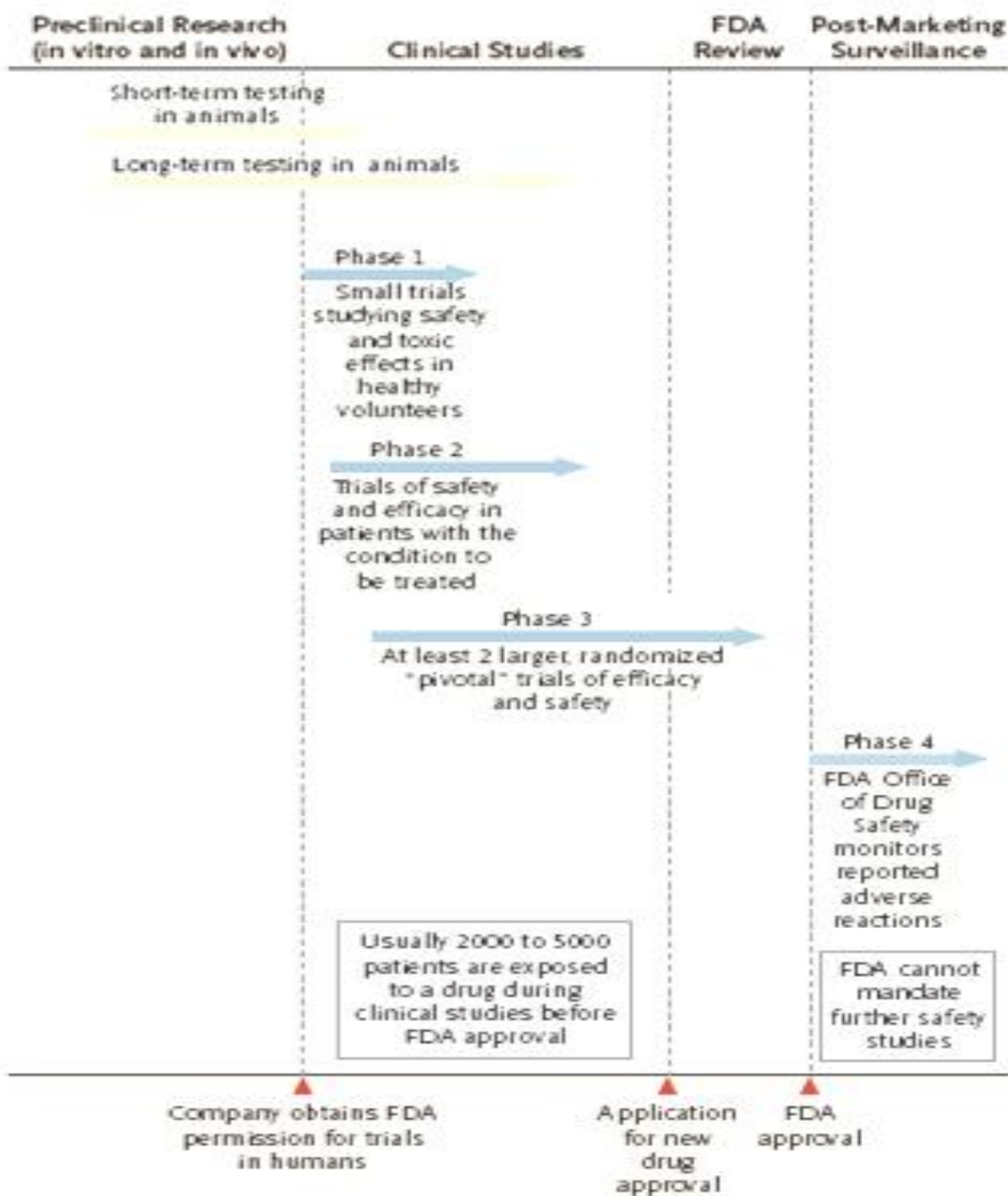
➤ کار آزمایی با طرح ونبرگ

**Venbergs Design**

# PHASE IV TRIALS

Studies carried out after registration of a product. They are often for marketing purposes as well as to gain broader experience with using the new product.

- Post marketing studies
- Long term post Phase III follow-up
- To know about
  - Drug risks
  - Benefits
  - Optimal use



**Any question?**

Dr.  
Aghaei

# خسته نباشید