

## הניסוי הקליני הראשון




למקרה. **אי** ואמר דניאל, אל-המלצר--אשר מנה, שר הסרוסים, על-דניאל חגניה, מישאל ועזרה. **אי** נס-נא את-עבדיך, ימים עשרה; ויתנו-לנו מן-הזרעים, ונאכלה-- ומים ונשתה. **אי** ויראו לפניה, מראינו, ומראה הילדים, האכלים את פת-בג המלך; וקאשר תראה, עשה עם-עבדיך. **אי** וישמע להם, לדבר הזה; וינסם, ימים עשרה. **אי** ומקצת, ימים עשרה, נראה מראיהם טוב, ובראי בשר: מן-כל הילדים-- האכלים, את פת-בג המלך. **אי**, ויהי המלצר, נשא את-פת-בגם, ויין, משתיהם;

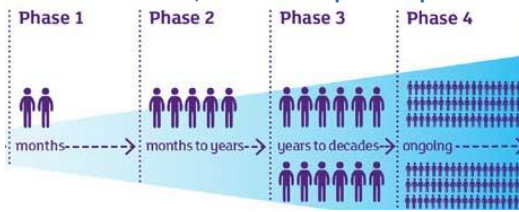
www.sci-princess.info 2 נסיכת המדעים

## נסיכת המדעים

אלוהים משחק ביקום בקוביות



### תכנון ניסויים קליניים – יוסי לוי, ינואר 2021



Phase 1 months → Phase 2 months to years → Phase 3 years to decades → Phase 4 ongoing →

www.sci-princess.info 2 נסיכת המדעים

## מהי התערבות רפואית?



www.sci-princess.info 4 נסיכת המדעים

## המאפיינים של ניסוי קליני

- ניסוי פרוספקטיבי בבני אדם
- התערבות רפואית
- הניסוי מבוקר
- מטרה מוגדרת מראש
- הסכמה מודעת להשתתפות בניסוי



"Medicine needs research, and research needs people like you, Mrs Watts, to make sure they've got it right."

www.sci-princess.info 3 נסיכת המדעים

## שאלות מחקר אפשריות בניסוי קליני

- בטיחות – ההתערבות הרפואית/טיפול לא גורמת נזק
- יעילות ההתערבות/טיפול
- הטיפול עדיף על חוסר טיפול
- הטיפול עדיף על פני טיפול אחר
- הטיפול יעיל כמו טיפול אחר
- הטיפול לא פחות יעיל מטיפול אחר
- מציאת המינון האופטימלי
- הבנה של מגגון הפעולה של הטיפול

www.sci-princess.info 6 נסיכת המדעים

## מה המשמעות של תכנון הניסוי?

- הגדרה מראש של
- שאלת המחקר
- אוכלוסיית המחקר
- מבנה הניסוי (design)
- אופן ההערכה הרפואית
- שיטות הניתוח הסטטיסטי
- פרוצדורות נוספות



www.sci-princess.info 5 נסיכת המדעים

**קבוצת הביקורת**

- קבוצת נבדקים אשר אינה מקבלת טיפול
- קבוצת נבדקים המקבלת טיפול אחר/שונה
- כל נבדק מהווה את הביקורת של עצמו
- קבוצת נבדקים אשר לא נכללה בניסוי – "נתונים היסטוריים"



www.sci-princess.info 8 נסיכת המדעים

**אוכלוסיית המחקר – מי יכלל בניסוי**

- תנאי קבלה
- הגדרה ספציפית ומדויקת של המצב הרפואי
- תנאי החרגה
- גיל?
- נשים בהריון – כן/לא?
- מקבלים/קיבלו טיפול אחר?
- מחלות רקע?



**אוכלוסיית המחקר חייבת להיות מדגם מייצג של האוכלוסייה לה מיועד הטיפול!**

www.sci-princess.info 7 נסיכת המדעים

**אופן ההערכה הרפואית**

- "מצב הנבדק השתפר" – לא מספיק טוב!
- יש צורך בהגדרה מדויקת, למשל:
  - התגלו או לא התגלו תסמינים מסויימים
  - תוצאת בדיקה

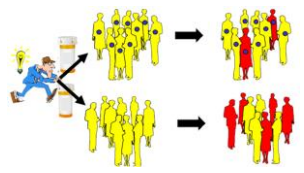
האופן בו מתבצעת ההערכה נקבע מראש. לרופא המטפל אין שיקול דעת בקביעה של המצב הרפואי.



www.sci-princess.info 10 נסיכת המדעים

**מבנה הניסוי**

- קבוצות הנבדקים
- זרועות מקבילות
- זרוע אחת – "לפני/אחר"
- הקצאת טיפול לנבדקים: רנדומלית/לא רנדומלית
- משך זמן הניסוי
- ניסוי משולב (אדפטיבי)



www.sci-princess.info 9 נסיכת המדעים

**מדד ההערכה הרפואית**

- המדד הוא כימות של ההערכה הרפואית
- מומלץ לבחור את המדד שכולל את מירב האינפורמציה. לדוגמה:
  - האם לנבדק היה או לא היה התקף במהלך הניסוי?
  - מה משך הזמן שעבר עד להתקף הראשון של הנבדק?
  - כמה התקפים היו לנבדק במהלך הניסוי?

**בחירת המדד ובחירת השיטה הסטטיסטית לניתוח התוצאות הן שני הצדדים של אותו המטבע**

www.sci-princess.info 12 נסיכת המדעים

**אופן ההערכה הרפואית - סמיית**

- סמיית כפולה (double blind): המצב האידיאלי
- סמיית חלקית - חלק מהגורמים המשתתפים בניסוי 'יודע מה' ההתערבות הרפואית. לדוגמה:
  - פרוצדורה ניתוחית
  - טיפול בהזרקה מול טיפול בבליעה
- ללא סמיית. לדוגמה
  - טיפולים כימותרפיים
  - ניסויי בטיחות
  - ניסוי PK/PD



www.sci-princess.info 11 נסיכת המדעים

 **השלכות של גודל בלתי מתאים**

- גודל מדגם קטן מדי:
  - סיכוי גבוה לתוצאה שלילית שגויה
  - תוצאות משמעותיות מבחינה קלינית עלולות לא להיות מובהקות סטטיסטית
  - לא אתי
- גודל מדגם גדול מדי:
  - תוצאות מובהקות סטטיסטית עלולות לא להיות משמעותיות מבחינה קלינית
  - בזבוז משאבים
  - לא אתי


www.sci-princess.info 14 נסיכת המדעים


 **גודל המדגם – מספר המשתתפים בניסוי**



- גורמים פורמליים המשפיעים על גודל המדגם
  - רמת המובהקות: הסיכוי לתוצאה חיובית שגויה
  - העוצמה: הסיכוי לא לקבל תוצאה שלילית שגויה
  - השונות באוכלוסייה
  - גודל האפקט הצפוי
- גורמים נוספים
  - בחירת מדד ההערכה הרפואית
  - היחס בין גודל קבוצת הניסוי וקבוצת הביקורת
  - בחירת השיטה הסטטיסטית לניתוח הנתונים
  - מספר המשתתפים שלא יסיימו את השתתפותם בניסוי

www.sci-princess.info 13 נסיכת המדעים

 **תודה רבה!**



To call in the statistician after the experiment is done may be no more than asking him to perform a post-mortem examination: he may be able to say what the experiment died of.

Sir Ronald Fisher

www.sci-princess.info 16 נסיכת המדעים

 **היבטים סטטיסטיים שונים**

- תיאור מדויק ומפורט של השיטות הסטטיסטיות בפרוטוקול הניסוי
- בדיקת ההנחות הסטטיסטיות ובחירת ניתוח סטטיסטי חלופי
- טיפול בנתונים חסרים
- השערות מרובות
- ניתוחי ביניים
- Intention To Treat

www.sci-princess.info 15 נסיכת המדעים