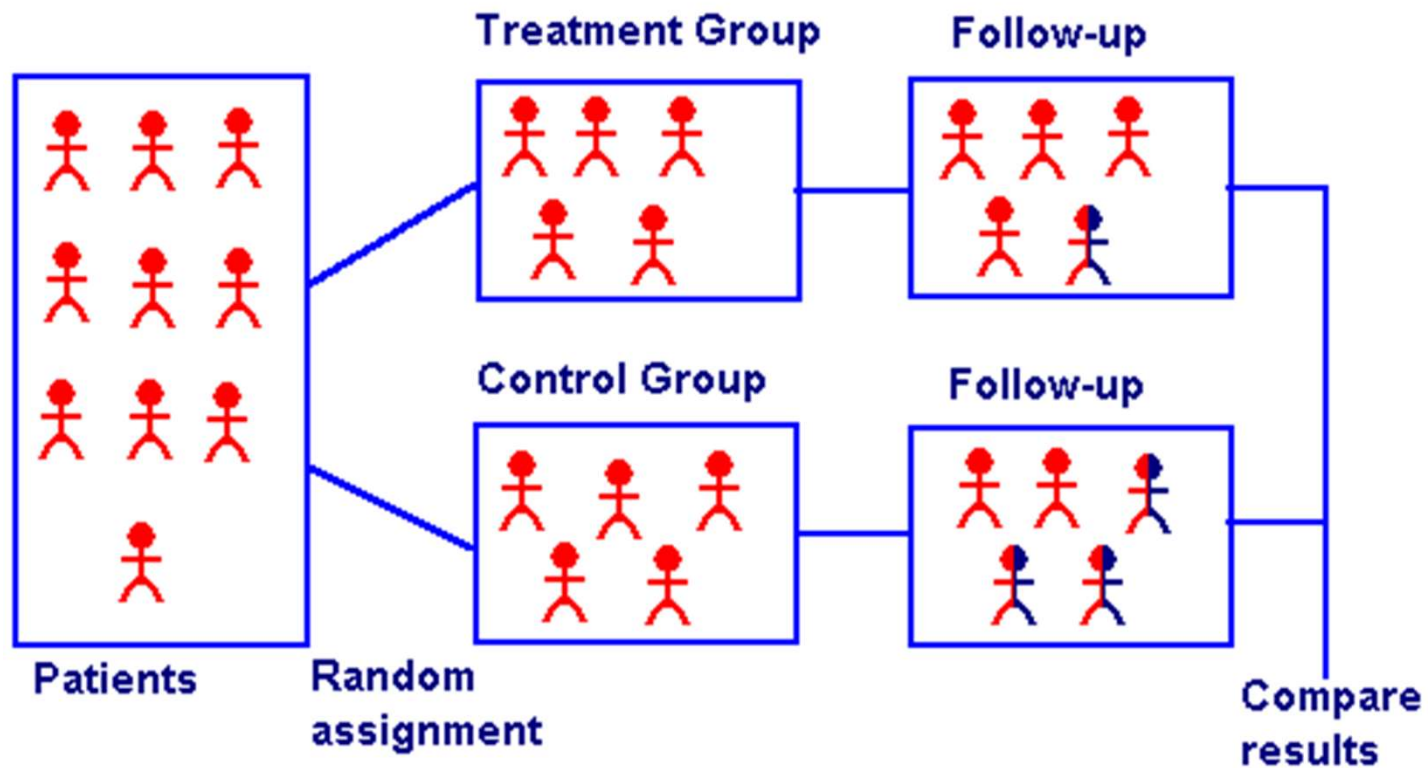


# Μεθοδολογία της Έρευνας

Παντελής Μπάγκος

Καθηγητής

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, 2020



# Clinical Trials

## Κλινικές δοκιμές

# 1 - Ορισμός

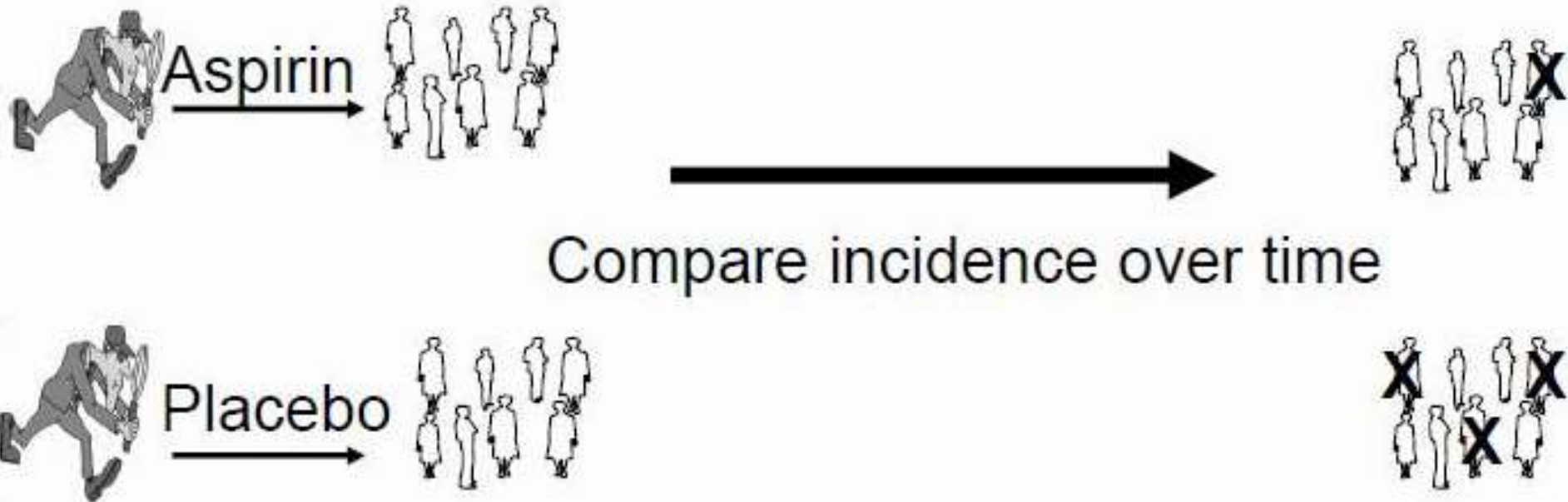
- Μια κλινική δοκιμή ορίζεται ως μια προοπτική μελέτη που συγκρίνει την αξία (αποτελεσματικότητα και ασφάλεια) μιας παρέμβασης έναντι ενός ελέγχου σε ανθρώπους.
- Περιλαμβάνει τη χρήση σχεδιασμένων πειραμάτων για τη διερεύνηση του ρόλου κάποιου παράγοντα στην πρόκληση, πρόληψη ή θεραπεία μιας νόσου.
- Επειδή οι κλινικές δοκιμές μοιάζουν πολύ με ελεγχόμενες εργαστηριακές έρευνες, θεωρείται ότι παράγουν τα πιο επιστημονικά αυστηρά δεδομένα από όλα τα σχέδια μελετών.

# 1 - Ορισμός

- Ο ερευνητής κατανέμει τα άτομα σε δύο ή περισσότερες ομάδες που είτε λαμβάνουν είτε δεν λαμβάνουν προληπτική ή θεραπευτική αγωγή.
- Ο ενεργός χειρισμός της παρέμβασης (από τον ερευνητή) είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα που διακρίνει τις πειραματικές μελέτες από τις μελέτες παρατήρησης (π.χ. μελέτες κοόρτης).

# 1 - Ορισμός

Did the investigators assign subjects to a treatment or intervention and follow them to compare outcomes?  
**(Clinical Trial)**

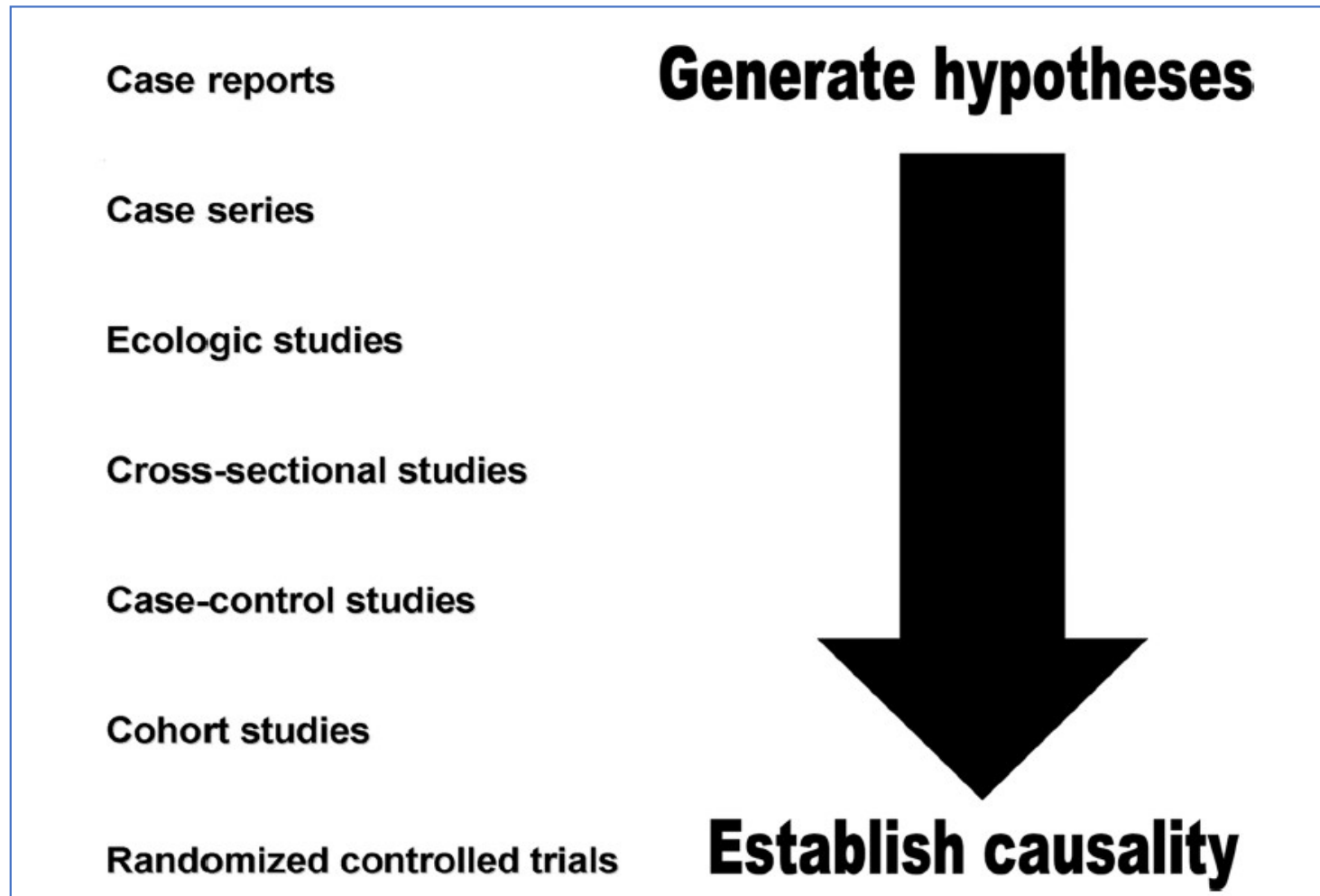


# 1 - Ορισμός

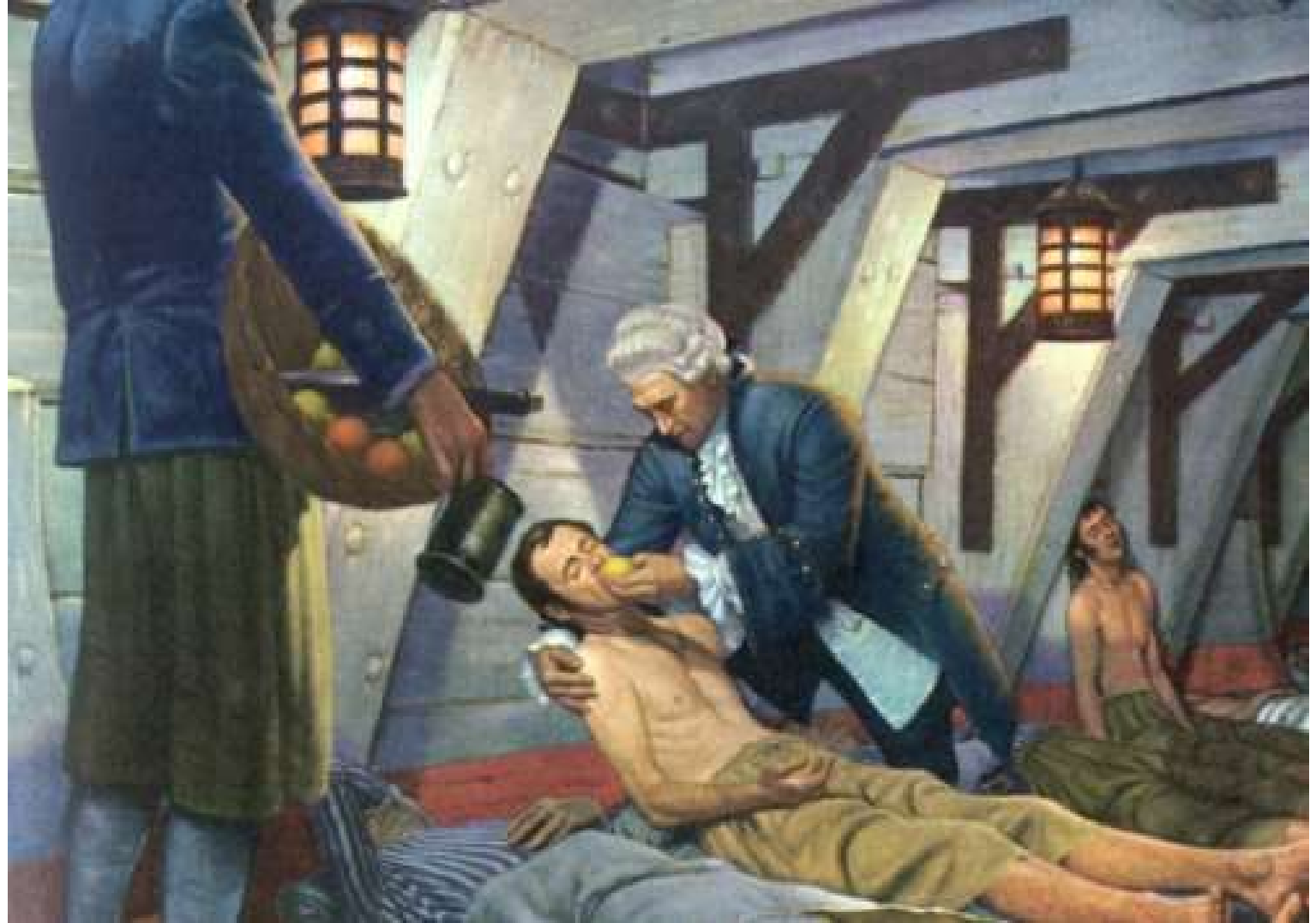
...Τι διαφέρει λοιπόν από τις ελεγχόμενες εργαστηριακές έρευνες;

- **Δεοντολογία** - Το πείραμα που περιλαμβάνει ανθρώπινα υποκείμενα εγείρει νέα ζητήματα δεοντολογίας, βιοηθικής...
- **Μεροληψία** - Το πείραμα σε νοήμονα υποκείμενα απαιτεί νέα μέτρα ελέγχου

## 2 - Ιεραρχία των αποδεικτικών στοιχείων



### 3 - Ιστορία



Η πρώτη κλινική δοκιμή πραγματοποιήθηκε το **1747** σε πλοίο του βρετανικού Βασιλικού Ναυτικού. Για να δοκιμαστεί ποιος ήταν ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης του σκορβούτου, ο γιατρός του πλοίου (**J. Lind**) έδωσε διαφορετικές θεραπείες, οι οποίες συνιστούσαν εκείνη την εποχή, σε ζεύγη ναυτικών. Μία από αυτές τις θεραπείες ήταν τα πορτοκάλια και τα λεμόνια. Οι δύο ναύτες στους οποίους δόθηκαν πορτοκάλια και λεμόνια ανάρρωσαν.

## 4 – Διατύπωση Υποθέσεων (Ποιο είναι το ερώτημα?)

### Πρωταρχικό ερώτημα

**Λάθος** ερώτηση:

“Είναι η θεραπεία A καλύτερη από τη B?”

**Σωστή** ερώτηση:

“Στον πληθυσμό X, είναι το **φάρμακο A** σε ημερήσια δόση Y πιο αποτελεσματικό στη μείωση του K, σε χρονικό διάστημα T, από το **φάρμακο B** σε ημερήσια δόση Z;”



### Δευτερεύον ερώτημα

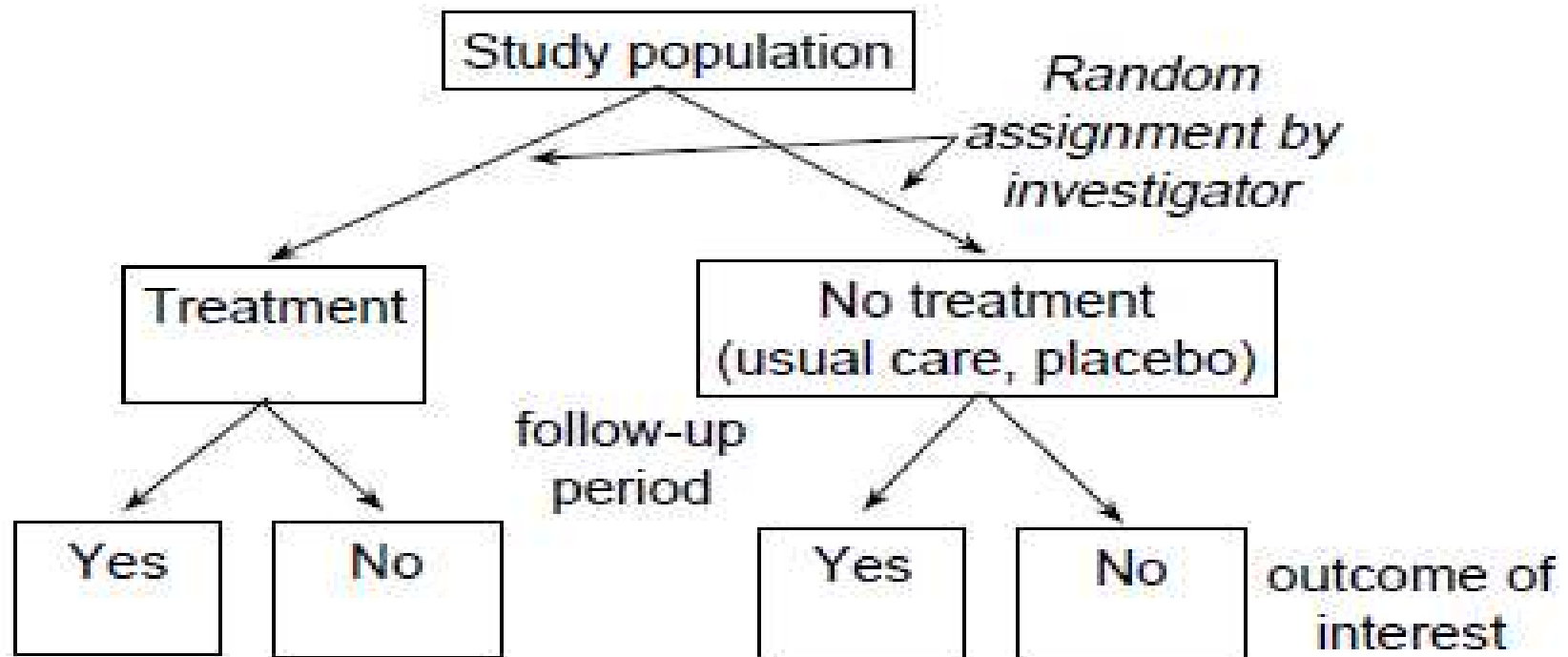
Μερικές φορές, είναι δυνατόν να μελετηθούν συναφή ερωτήματα στις κλινικές δοκιμές, είτε στο σύνολο της ομάδας είτε στις υποομάδες της.

## 5 – Σχεδιασμός της μελέτης

- Ο ερευνητής κατανέμει τα άτομα σε δύο ή περισσότερες ομάδες που είτε λαμβάνουν είτε δεν λαμβάνουν τον προληπτικό ή θεραπευτικό παράγοντα.
- Η ομάδα στην οποία χορηγείται ο υπό μελέτη παράγοντας ονομάζεται γενικά **ομάδα θεραπείας** και η ομάδα στην οποία δεν χορηγείται ο υπό μελέτη παράγοντας ονομάζεται **ομάδα σύγκρισης**.
- Ανάλογα με τον σκοπό της δοκιμής, η ομάδα σύγκρισης μπορεί να μην λάβει καθόλου θεραπεία, μια ανενεργή θεραπεία όπως το **εικονικό φάρμακο (placebo)** ή μια άλλη ενεργή θεραπεία (π.χ. τυπική θεραπεία).

## 5 – Βασικός σχεδιασμός της μελέτης

### Basic clinical trial design



Estimate of effect is rate (risk) in exposed vs. unexposed

## 6 – Άλλοι σχεδιασμοί της μελέτης

Υπάρχουν δύο τύποι πειραματικών σχεδιασμών κλινικών δοκιμών:

### → **Σχεδιασμός σταθερού δείγματος**

Ο αριθμός των ασθενών που κατανέμονται στις δύο (ή περισσότερες) θεραπείες καθορίζεται πριν από την έναρξη της μελέτης.

### → **Διαδοχικός σχεδιασμός**

Η απόφαση για το αν θα συνεχιστεί η λήψη νέων ασθενών καθορίζεται από τα αποτελέσματα που έχουν συσσωρευτεί μέχρι εκείνη τη στιγμή.

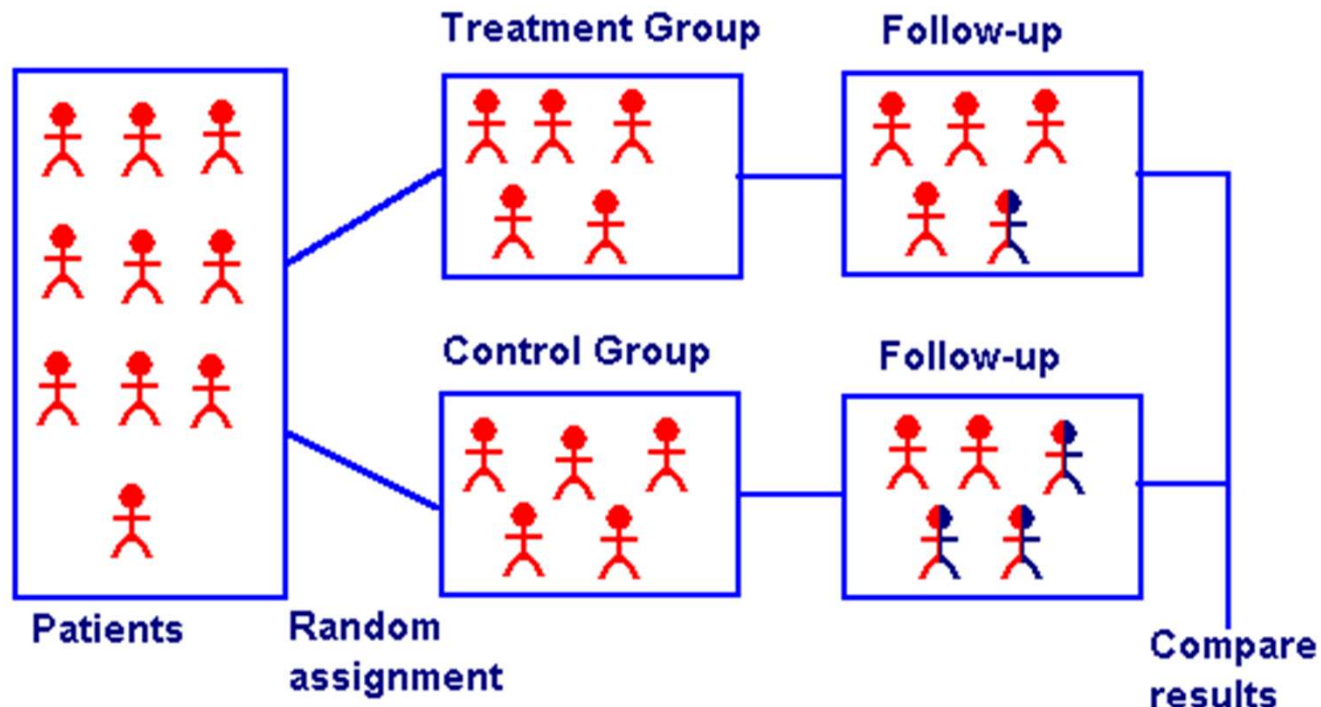
## 6 - Άλλοι σχεδιασμοί της μελέτης

### **Απλός τυχαιοποιημένος σχεδιασμός**

- Σε αυτή την πιο απλή περίπτωση, οι ασθενείς τυχαιοποιούνται στις δύο (ή περισσότερες) θεραπείες χωρίς να λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά τους.
- Το κύριο πλεονέκτημα αυτού του σχεδιασμού είναι η απλότητα και η χρησιμότητά του, όταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι άγνωστοι ή τα δυνητικά υποκείμενα είναι ομοιογενή όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των ασθενών.

## 6 - Άλλοι σχεδιασμοί της μελέτης

### Απλός τυχαιοποιημένος σχεδιασμός



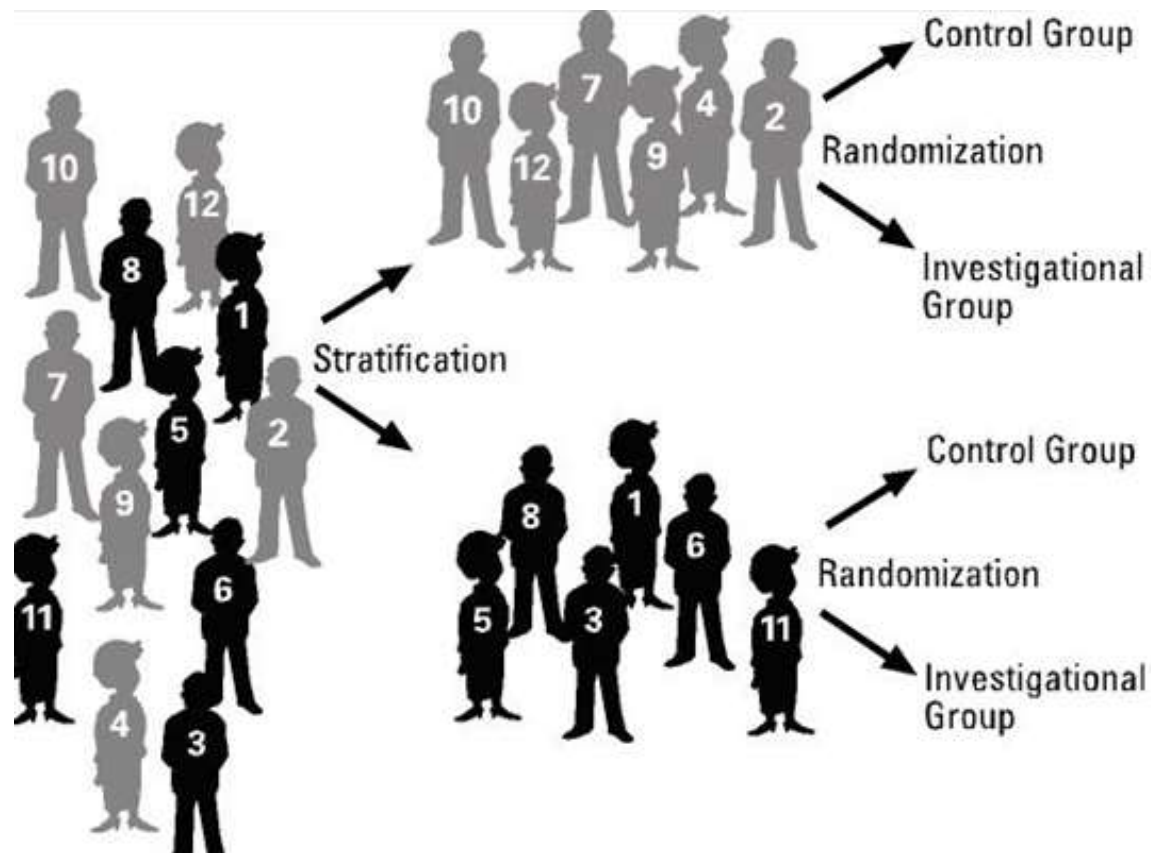
## 6 - Άλλοι σχεδιασμοί της μελέτης

### **Στρωματοποιημένος τυχαιοποιημένος σχεδιασμός**

- Εάν οι προγνωστικοί παράγοντες είναι γνωστοί και οι ασθενείς μπορούν να ομαδοποιηθούν σε προγνωστικές κατηγορίες, η συγκρισιμότητα μεταξύ των ομάδων θεραπείας μπορεί να επιτευχθεί καλύτερα με τη διαστρωμάτωση...
- Σε κάθε ομάδα, οι ασθενείς κατανέμονται τυχαία στις θεραπείες...

## 6 - Άλλοι σχεδιασμοί της μελέτης

### Στρωματοποιημένος τυχαιοποιημένος σχεδιασμός



## 6 - Άλλοι σχεδιασμοί της μελέτης

### Σχεδιασμός Διασταύρωσης (Crossover Design)

Ορισμένες δοκιμές μπορεί να επικαλεστούν ένα σχέδιο διασταύρωσης στο οποίο οι ασθενείς χρησιμεύουν ως οι δικοί τους μάρτυρες.

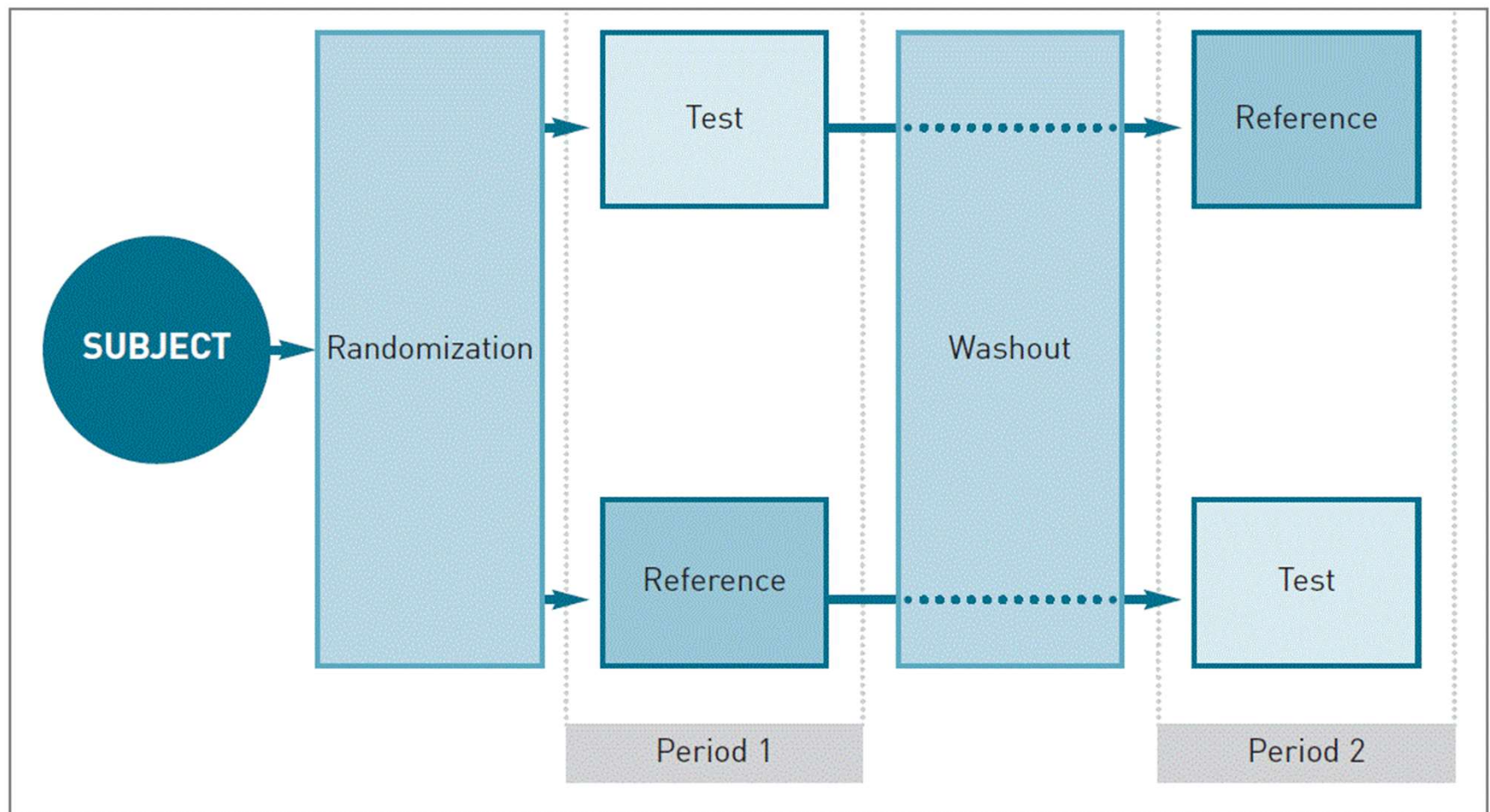
Για παράδειγμα, τα άτομα μπορεί να υποβάλλονται σε μια πειραματική θεραπεία για έξι εβδομάδες και στη συνέχεια να "περνούν" στη θεραπεία ελέγχου για άλλες έξι εβδομάδες (ή το αντίστροφο).

Τα σχέδια crossover είναι ελκυστικά επειδή οι ασθενείς χρησιμεύουν ως δικοί τους μάρτυρες.

Ο σχεδιασμός crossover απαιτεί συνήθως πολύ μικρότερο μέγεθος δείγματος από ό,τι ένας "παράλληλος" σχεδιασμός.

## 6 - Άλλοι σχεδιασμοί της μελέτης

### Σχεδιασμός Διαστάυρωσης (Crossover Design)



## 6 - Άλλοι σχεδιασμοί της μελέτης

### Σχεδιασμός Διασταύρωσης (Crossover Design)

Οι σχεδιασμοί διασταύρωσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για χρόνιες ασθένειες.

Για παράδειγμα, θεωρήστε μια οξεία πάθηση όπως το κοινό κρυολόγημα. Η πάθηση μπορεί να υποχωρήσει από μόνη της μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα, οπότε δεν υπάρχει τίποτα που μπορεί να κάνει η δεύτερη θεραπεία.

Ένα μειονέκτημα του σχεδιασμού crossover είναι η πιθανότητα εμφάνισης φαινομένων "μεταφοράς" (δηλαδή η θεραπεία που χορηγήθηκε κατά την πρώτη περίοδο μπορεί να συνεχίσει να επηρεάζει στη δεύτερη περίοδο).

## 6 - Άλλοι σχεδιασμοί της μελέτης

### Παραγοντικός σχεδιασμός (Factorial Design)

Κίνητρο: να τεθούν δύο ή περισσότερες ερωτήσεις στην ίδια δοκιμή, με αποτελεσματικό τρόπο.

#### 2x2 - ο απλούστερος παραγοντικός σχεδιασμός

Μελετώνται δύο θεραπείες για τη σχέση τους με την απόκριση και η καθεμία δίνεται σε δύο επίπεδα,

π.χ., υψηλή δόση και χαμηλή δόση ή φάρμακο Α και φάρμακο Β.

#### 2x2x2 κ.λπ.

Εάν ο αριθμός των θεραπειών και ο αριθμός των επιπέδων είναι μεγάλος, θα απαιτηθούν πολλοί ασθενείς και τα αποτελέσματα μπορεί να είναι δύσκολο να ερμηνευθούν.

## 6 - Άλλοι σχεδιασμοί της μελέτης

### Παραγοντικός σχεδιασμός (Factorial Design) (παράδειγμα)

**COMMIT: Study design: 2x2 factorial**

	Clopidogrel	Clopidogrel placebo	
Metoprolol	10,000 pts	10,000 pts	Subtotal 1: 20,000 pts Metoprolol
Metoprolol placebo	10,000 pts	10,000 pts	Subtotal 2: 20,000 pts No metoprolol
	Subtotal A: 20,000 pts Clopidogrel	Subtotal B: 20,000 pts No clopidogrel	

*COMMIT* *CCS-2*

## 7 – Ερευνητικό πρωτόκολλο

Κάθε επιστημονικό πείραμα απαιτεί ένα καλά προετοιμασμένο σχέδιο.

Το πρωτόκολλο είναι το λεπτομερές γραπτό σχέδιο ενός κλινικού πειράματος.

**Αλλά, ποια είναι τα στοιχεία ενός πρωτοκόλλου μιας κλινικής δοκιμής ?**



## 7 - Ερευνητικό πρωτόκολλο

### **(i) Σελίδα τίτλου και πίνακα περιεχομένων**

Στη σελίδα τίτλου πρέπει να προσδιορίζεται σαφώς το πρωτόκολλο, καθώς και ο πρόεδρος της μελέτης και οι συνεργευνητές με την υποειδικότητά τους.

Ο πίνακας περιεχομένων πρέπει να είναι σαφής και λεπτομερής, ώστε οι ερευνητές να μπορούν να ανατρέχουν γρήγορα σε μια συγκεκριμένη υποενότητα.

## 7 - Ερευνητικό πρωτόκολλο

### (ii) Σκοποί ή στόχοι της μελέτης

Είναι σημαντικό να περιγράφονται οι στόχοι της μελέτης αρκετά συγκεκριμένα στο πρωτόκολλο.

Μια μελέτη πρέπει να σχεδιάζεται κατά τρόπο ώστε να θέτει ένα ερώτημα που μπορεί να απαντηθεί με ποσοτικούς όρους.

Να τίθενται ερωτήσεις που έχουν περιορισμένο αριθμό απαντήσεων.

Ένα πρωτόκολλο δεν πρέπει να θέτει πάρα πολλές ερωτήσεις.

## 7 - Ερευνητικό πρωτόκολλο

### **(iii) Εισαγωγή, επιστημονικό υπόβαθρο, βιβλιογραφική ανασκόπηση και σημασία της μελέτης**

Σύντομη ανασκόπηση της ιστορίας του προβλήματος και ένα σκεπτικό για την εκπόνηση της μελέτης.

Εάν διεξάγονται ή έχουν διεξαχθεί άλλες παρόμοιες μελέτες, τα αποτελέσματα θα πρέπει να συνοψίζονται μαζί με τα ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα.

## 7 - Ερευνητικό πρωτόκολλο

### **(iv) Πληθυσμός ασθενών και κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού**

Το πρωτόκολλο πρέπει να ορίζει σαφώς το είδος των ασθενών που θα συμμετάσχουν στη μελέτη. Αυτό, φυσικά, σχετίζεται με τους στόχους της μελέτης. Για παράδειγμα, εάν η μελέτη πρόκειται να συγκρίνει δύο θεραπείες για το μελάνωμα σταδίου III και IV, τα στάδια αυτά πρέπει να ορίζονται επακριβώς και μόνο οι ασθενείς που πληρούν τους ορισμούς είναι επιλέξιμοι για τη μελέτη.

Άλλα ερωτήματα που πρέπει να απαντά το πρωτόκολλο είναι τα εξής:

Εάν η διαφορική διάγνωση της νόσου είναι δύσκολη, απαιτείται επιβεβαιωμένη διάγνωση της νόσου και τι συνιστά αποδεκτή επιβεβαίωση;

Εάν διαπιστωθεί αργότερα εσφαλμένη διάγνωση, τι πρέπει να γίνει; Και ούτω καθεξής...

## 7 - Ερευνητικό πρωτόκολλο

### **(v) Πειραματικός σχεδιασμός της μελέτης,**

το πρωτόκολλο πρέπει να προσδιορίζει το σχεδιασμό της μελέτης.

Διαδοχικό ή σταθερό δείγμα;

Απλό τυχαιοποιημένο ή στρωματοποιημένο τυχαιοποιημένο ή διασταυρούμενο ή παραγοντικό σχεδιασμό;

Ανοικτή ή τυφλή;

Και ούτω καθεξής...

## 7 - Ερευνητικό πρωτόκολλο

### **(vi) Προγράμματα διαχείρισης θεραπείας**

Αυτό περιλαμβάνει όχι μόνο τις συνολικές δόσεις, αλλά και τη μέθοδο και το πρόγραμμα χορήγησης.

### **(vii) Κλινικές και εργαστηριακές διαδικασίες, καθώς και δεδομένα που πρέπει να συλλεχθούν.**

## 7 - Ερευνητικό πρωτόκολλο

### (viii) Κριτήρια για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της Θεραπείας

Ανταπόκριση, μη ανταπόκριση και τοξικότητα.

Πρέπει να προσδιορίζονται όλα τα τελικά σημεία.

Ο ορισμός της ανταπόκρισης πρέπει να αναφέρεται με σαφήνεια.

Για παράδειγμα, η πλήρης ανταπόκριση ορίζεται συνήθως ως εξαφάνιση όλων των αντικειμενικών σημείων και συμπτωμάτων.

Άλλα πιθανά μέτρα ανταπόκρισης είναι ο χρόνος μέχρι την υποτροπή, η διάρκεια της επιβίωσης, ο χρόνος ανάπτυξης μεταστάσεων κ.λπ.

Ένα πρωτόκολλο πρέπει επίσης να προβλέπει διαδικασίες σε περίπτωση σοβαρών παρενεργειών και τοξικότητας.

Θα πρέπει να δίνονται κανόνες για την προσαρμογή της δοσολογίας ή τη διακοπή της θεραπείας.

## 7 - Ερευνητικό πρωτόκολλο

(ix) Παρακολούθηση της δοκιμής και συχνότητα ενδιάμεσης ανάλυσης

(x) Διαδικασίες σε περίπτωση πρώιμων σημαντικών αποτελεσμάτων

Στατιστικές εκτιμήσεις, μέγεθος δείγματος,  
στρατηγική ενδιάμεσης και τελικής ανάλυσης

(xii) Συναίνεση μετά από ενημέρωση

(xiii) Έντυπα συλλογής δεδομένων

(xiv) Παραπομπές



## 8 – Μέγεθος του δείγματος

Ο υπό μελέτη πληθυσμός πρέπει να περιλαμβάνει επαρκή αριθμό ατόμων, προκειμένου να διαπιστωθεί εάν υπάρχει πραγματική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας και σύγκρισης.

Ο ερευνητής καθορίζει πόσα άτομα πρέπει να συμπεριλάβει, χρησιμοποιώντας τύπους που λαμβάνουν υπόψη την αναμενόμενη διαφορά μεταξύ των ομάδων, το ποσοστό υποβάθμισης του αποτελέσματος και την πιθανότητα πραγματοποίησης ορισμένων στατιστικών σφαλμάτων.

Γενικά, οι μικρότερες αναμενόμενες διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας και σύγκρισης απαιτούν μεγαλύτερα μεγέθη δείγματος.

## 8 - Μέγεθος του δείγματος

### **Παράμετροι εκτίμησης του μεγέθους του δείγματος...**

-- Πόσο μεγάλος είναι ο κίνδυνος να εμφανιστούν εσφαλμένα οι δύο θεραπείες ως στατιστικά σημαντικά διαφορετικές;

**(Αυτό είναι το επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha$ )**

-- Πόσο μεγάλος είναι ο κίνδυνος να εμφανιστούν εσφαλμένα οι δύο θεραπείες ως μη στατιστικά σημαντικά διαφορετικές;

**(Αυτός ο κίνδυνος αναφέρεται ως σφάλμα  $\beta$  και το  $1-\beta$  ορίζεται ως η ισχύς μιας δοκιμής)**

-- Ποια είναι η μικρότερη διαφορά μεταξύ των θεραπειών που είναι σημαντικό να ανιχνευθεί;

-- Ποιο είναι το μέγεθος της διακύμανσης;

# Υπολογισμός δείγματος

- Ορίζουμε το  $\alpha$  και το  $\beta$  (συνήθως  $\alpha=0.05$  και  $\beta=0.8$  ή  $0.9$ )
- Ορίζουμε την τιμή του effect size που θέλουμε να υπολογίσουμε (πχ μια ελάχιστη διαφορά στη μέση τιμή, ή ένα Odds Ratio)
- Λύνουμε αντίστροφα την αντίστοιχη σχέση

# Παραδείγματα

- Υπολογισμός μέσης τιμής σε μία ομάδα

$$N = (Z_{\alpha/2})^2 s^2 / d^2$$

- Υπολογισμός διαφοράς μέσων τιμών σε δύο ομάδες

$$N = \frac{(r+1)(Z_{\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{rd^2}$$

- Σύγκριση δύο ποσοστών

$$N = \frac{\left( Z_{\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1)p_2(1-p_2)} \right)^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

- Συντελεστής συσχέτισης

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\frac{1}{4} \left[ \log_e \left( \frac{1+r}{1-r} \right) \right]^2} + 3$$

- Odds Ratio

$$N = \frac{(1+r)^2 (Z_{\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{r(\ln OR)^2 [p(1-p)]}$$

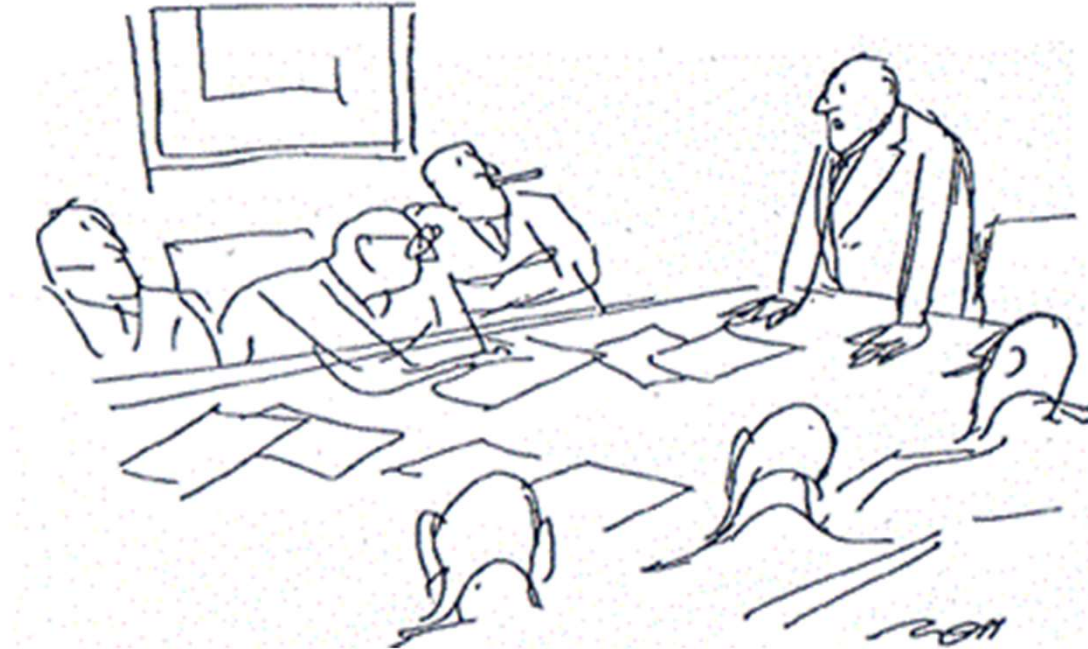
## 9 - Χρηματοδότηση



Περίπου το 70% της έρευνας και της ανάπτυξης σε επιστημονικούς και τεχνικούς τομείς πραγματοποιείται από τη **βιομηχανία** και το 20% και 10%, αντίστοιχα, από τα **πανεπιστήμια** και την **κυβέρνηση**.

Στον τομέα των κλινικών δοκιμών για φαρμακολογικές θεραπείες, η χρηματοδότηση από τη βιομηχανία είναι ακόμη υψηλότερη...

## 10 - Έγκριση από την επιτροπή δεοντολογίας



Οι κλινικές δοκιμές εποπτεύονται στενά από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές.

Όλες οι μελέτες που περιλαμβάνουν ιατρική ή θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς πρέπει να εγκρίνονται από την **εποπτεύουσα επιτροπή δεοντολογίας** πριν δοθεί άδεια διεξαγωγής της δοκιμής.

## 11 – Άλλοι δεοντολογικοί προβληματισμοί...

- Είναι αντιδεοντολογικό να μην αντιμετωπίζεται ένας ασθενής με τον τρόπο που ο γιατρός θεωρεί ότι είναι ο καλύτερος.
- Έτσι, εάν ο ιατρός είναι πεπεισμένος ότι μία από τις θεραπείες είναι καλύτερη για τον ασθενή, ο ασθενής δεν πρέπει να συμμετέχει στη μελέτη, και εάν σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης υπάρχει σαφής ένδειξη ότι μία από τις θεραπείες είναι καλύτερη, η τυχαιοποίηση των ασθενών πρέπει να διακοπεί.
- Για να αποφευχθεί ο τερματισμός των δοκιμών λόγω μεροληψίας του ιατρού πριν επιτευχθεί οποιαδήποτε στατιστική σημαντικότητα, τα αποτελέσματα της δοκιμής θα πρέπει να κρατούνται από τους συμμετέχοντες ιατρούς, μέχρι να ληφθεί απόφαση για τη διακοπή ή μη της δοκιμής από συμβουλευτική επιτροπή.

## 12 - Κριτήρια επιλεξιμότητας

Κατά τη φάση **πρόσληψης** μιας πειραματικής μελέτης, ο πληθυσμός της μελέτης (πειραματικός πληθυσμός) εγγράφεται βάση **κριτηρίων επιλεξιμότητας** που αντικατοπτρίζουν τον σκοπό της δοκιμής, καθώς και επιστημονικών, ασφαλιστικών και πρακτικών εκτιμήσεων.

Για παράδειγμα, υγιή άτομα ή άτομα υψηλού κινδύνου εγγράφονται σε δοκιμές πρόληψης, ενώ άτομα με συγκεκριμένες ασθένειες εγγράφονται σε θεραπευτικές δοκιμές.

Επιπλέον **κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού** χρησιμοποιούνται για τον περιορισμό του πληθυσμού της μελέτης με βάση παράγοντες όπως το φύλο και η ηλικία.

## 13 - Υπογεγραμμένη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση

- Όλα τα επιλέξιμα και πρόθυμα άτομα πρέπει να δώσουν τη συγκατάθεσή τους να συμμετάσχουν σε πειραματική μελέτη. Η διαδικασία απόκτησης της συγκατάθεσής τους είναι γνωστή ως συγκατάθεση μετά από ενημέρωση.
- Ο ερευνητής περιγράφει τη φύση και τους στόχους της μελέτης, τα καθήκοντα που απαιτούνται από τους συμμετέχοντες, καθώς και τα οφέλη και τους κινδύνους της συμμετοχής. Η διαδικασία περιλαμβάνει επίσης τη λήψη της προφορικής ή γραπτής συγκατάθεσης του συμμετέχοντα.

# 14 – Τυχαιοποίηση (Randomization)

Ορισμός:

*“μια πράξη ανάθεσης ή διάταξης που είναι αποτέλεσμα μιας τυχαίας διαδικασίας”*

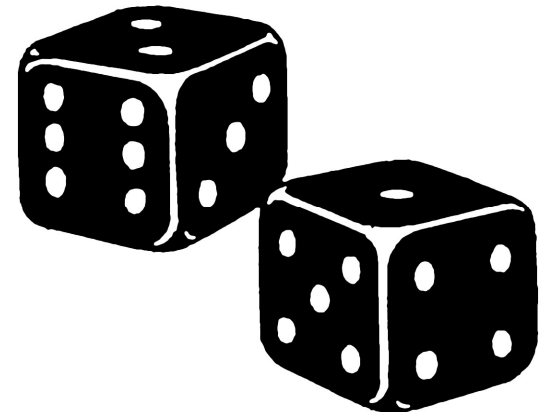
- Η τυχαιοποίηση είναι η προτιμώμενη μέθοδος μέσω της οποίας τα άτομα κατανέμονται να λάβουν μία από τις δύο ή περισσότερες θεραπείες που συγκρίνονται
- Είναι λιγότερο επιρρεπής σε μεροληψία από άλλες μεθόδους και παράγει ομάδες με πολύ παρόμοια χαρακτηριστικά, εάν το μέγεθος επαρκές.



# 14 - Τυχαιοποίηση

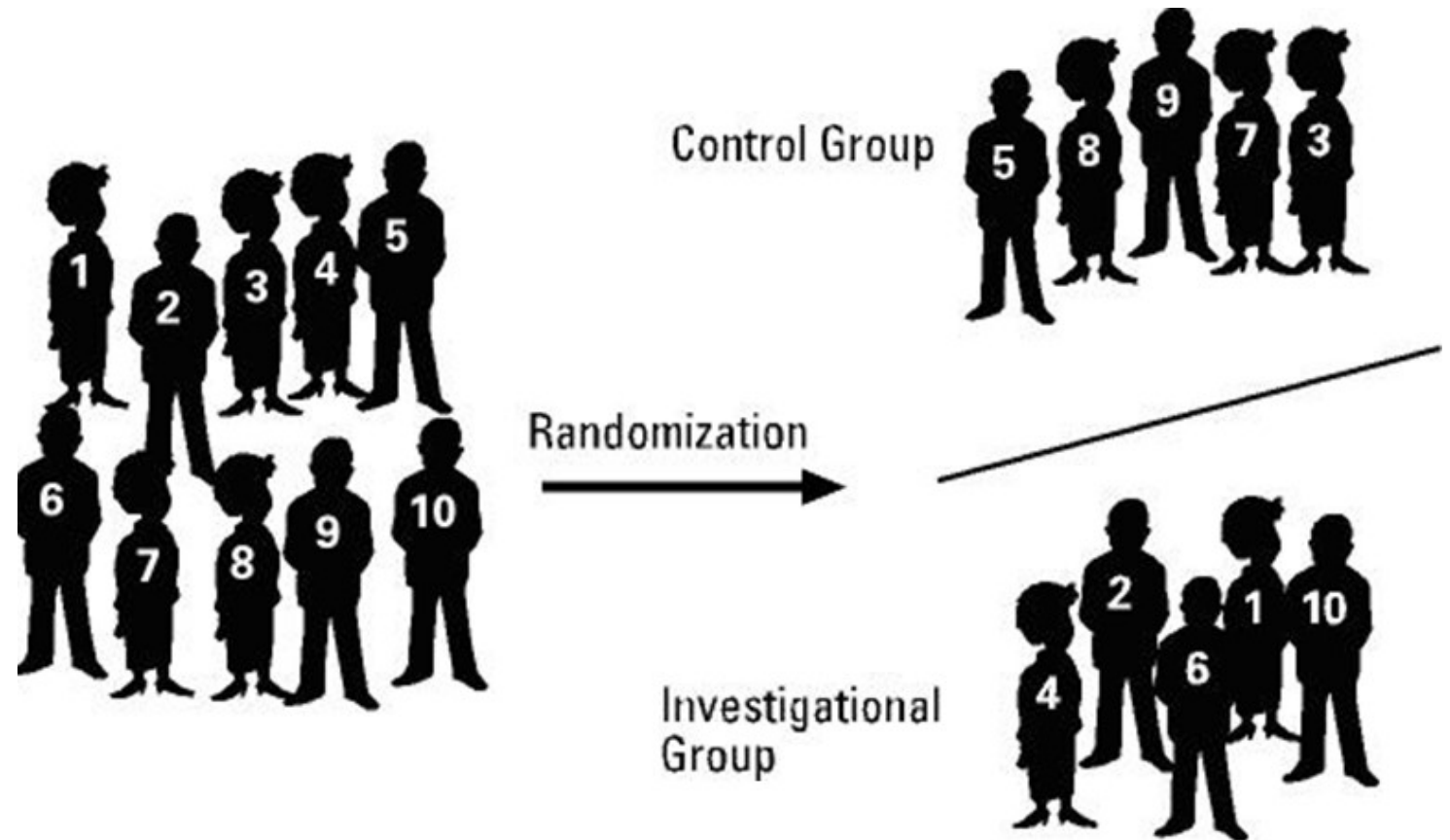
*Οφέλη:*

- Τείνει να παράγει ομάδες μελέτης συγκρίσιμες σε σχέση με γνωστούς και άγνωστους παράγοντες κινδύνου.
- Απομακρύνει τη μεροληψία του ερευνητή κατά την κατανομή των συμμετεχόντων και εγγυάται ότι οι στατιστικοί έλεγχοι θα έχουν έγκυρα επίπεδα σημαντικότητας.



# 14 – Μέθοδοι τυχαιοποίησης

## Μέθοδος 1: “Πέταγμα κέρματος”



# 14 - Μέθοδοι τυχαιοποίησης

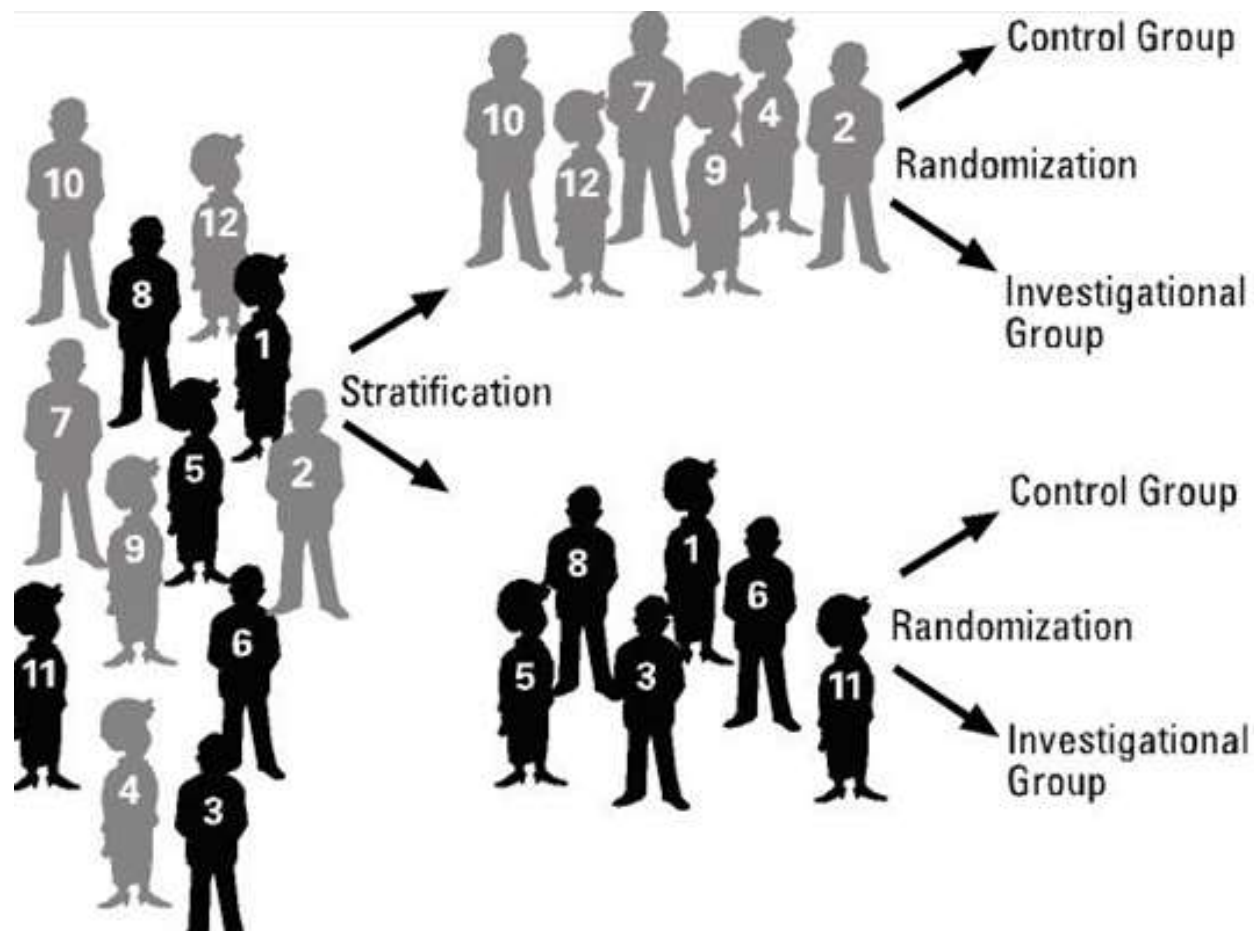
## Μέθοδος 2: “Χρήση πίνακα τυχαίων αριθμών”

A TABLE OF RANDOM NUMBERS

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	10480	15011	01536	02011	81647	91646	69179	14194	62590	36207	20969	99570	91291
	22368	46573	25595	85393	30995	89198	27982	53402	93965	34095	52666	19174	39615
	24130	48360	22527	97265	76393	64809	15179	24830	49340	32081	30680	19655	63348
	42167	93093	06243	61680	07856	16376	39440	53537	71341	57004	00849	74917	97758
5	37570	39975	81837	16656	06121	91782	60468	81305	49684	60672	14110	06927	01263
	77921	06907	11008	42751	27756	53498	18602	70659	90655	15053	21916	81825	44394
	99562	72905	56420	69994	98872	31016	71194	18738	44013	48840	63213	21069	10634
	96301	91977	05463	07972	18876	20922	94595	56869	69014	60045	18425	84903	42508
	89579	14342	63661	10281	17453	18103	57740	84378	25331	12566	58678	44947	05585
10	85475	36857	53342	53988	53060	59533	38867	62300	08158	17983	16439	11458	18593
	28918	69578	88231	33276	70997	79936	56865	05859	90106	31595	01547	85590	91610
	63553	40961	48235	03427	49626	69445	18663	72695	52180	20847	12234	90511	33703
	09429	93969	52636	92737	88974	33488	36320	17617	30015	08272	84115	27156	30613
	10365	61129	87529	85689	48237	52267	67689	93394	01511	26358	85104	20285	29975
15	07119	97336	71048	08178	77233	13916	47564	81056	97735	85977	29372	74461	28551

# 14 - Μέθοδοι τυχαιοποίησης

## Μέθοδος 3: “Στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση”



## 15 – Χορήγηση θεραπευτικών αγωγών

-- Οι θεραπείες χορηγούνται σύμφωνα με το πρωτόκολλο

Π.χ. σε μια θεραπευτική δοκιμή μπορεί να ζητηθεί από τους συμμετέχοντες να λάβουν είτε ένα ενεργό φάρμακο είτε ένα ανενεργό φάρμακο, γνωστό ως εικονικό φάρμακο.

-- Ο σκοπός του εικονικού φαρμάκου είναι να ταιριάζει, όσο το δυνατόν περισσότερο, την εμπειρία της ομάδας σύγκρισης με εκείνη της θεραπευτικής ομάδας, έτσι ώστε όλες οι σημαντικές πτυχές των πειραματικών συνθηκών να είναι ίδιες για όλες τις ομάδες.

## 16 - Τυφλοποίηση / συγκάλυψη (έλεγχος μεροληψίας)

Blinding => Διατήρηση της ταυτότητας των αναθέσεων  
θεραπείας καλυμμένη για:

Υποκείμενο => **Single-blind**

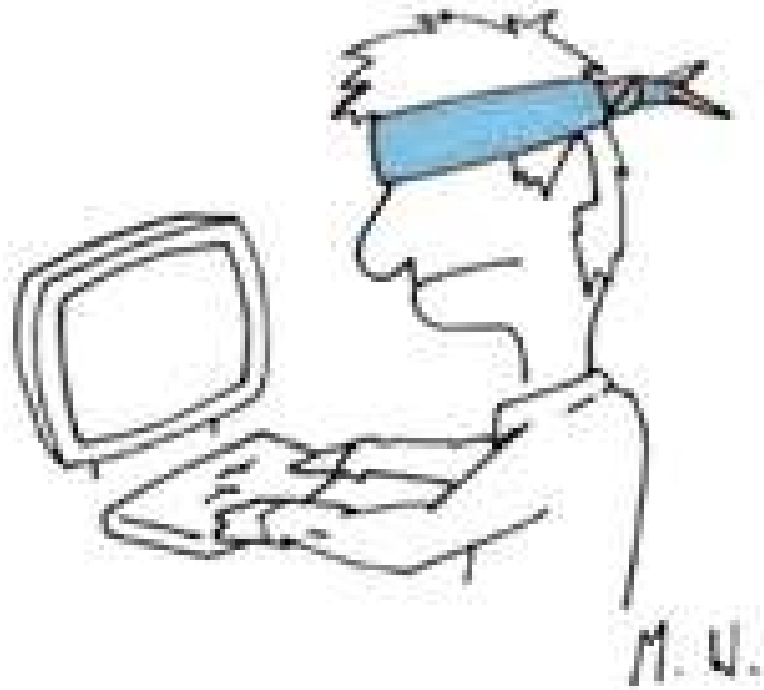
Υποκείμενο + Ερευνητή => **Double-blind**

Σκοπός της τυφλοποίησης => Μείωση της μεροληψίας

## 16 - Τυφλοποίηση / συγκάλυψη (έλεγχος μεροληψίας)

Η **τριπλά τυφλή** μελέτη αποτελεί επέκταση του διπλού τυφλού σχεδιασμού. Η επιτροπή που παρακολουθεί τις μεταβλητές απόκρισης δεν ενημερώνεται για την ταυτότητα των ομάδων.

Της δίνονται απλώς δεδομένα για τις ομάδες A και B.



## 16 - Τυφλοποίηση / συγκάλυψη (έλεγχος μεροληψίας)

- Μια κλινική δοκιμή, ιδανικά, θα πρέπει να έχει διπλά τυφλό (ή τριπλά τυφλό) σχεδιασμό για να αποφεύγονται πιθανά προβλήματα μεροληψίας κατά τη συλλογή και αξιολόγηση των δεδομένων.
- Σε μελέτες όπου ένας τέτοιος σχεδιασμός είναι αδύνατος, προτιμάται η μονότυφλη προσέγγιση και άλλα μέτρα για τη μείωση της πιθανής μεροληψίας.

# 17 - Παρακολούθηση

- Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μιας πειραματικής μελέτης, οι ομάδες θεραπείας και σύγκρισης παρακολουθούνται ως προς τα υπό μελέτη αποτελέσματα.
- Η διάρκεια της παρακολούθησης εξαρτάται από το συγκεκριμένο υπό μελέτη αποτέλεσμα. Μπορεί να κυμαίνεται **από μερικούς μήνες έως μερικές δεκαετίες**.
- Η παρακολούθηση επηρεάζεται αρνητικά όταν οι συμμετέχοντες αποσύρονται από τη μελέτη ("**εγκατάλειψη**") ή δεν μπορούν να εντοπιστούν ή να επικοινωνήσουν με τον ερευνητή ("**απώλεια στην παρακολούθηση**").
- Οι λόγοι για τις εγκαταλείψεις και τις απώλειες περιλαμβάνουν τη μετεγκατάσταση, τη μείωση του ενδιαφέροντος και τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη θεραπεία.

## 18 - Καθορισμός των αποτελεσμάτων

- Εάν ο στόχος της μελέτης είναι η πρόληψη της εμφάνισης της νόσου, τα αποτελέσματα μπορεί να περιλαμβάνουν τις πρόδρομες μορφές της νόσου ή την πρώτη εμφάνιση της νόσου (επίπτωση).
- Εάν η μελέτη διερευνά μια νέα θεραπεία σε άτομα που έχουν ήδη νοσήσει, τα αποτελέσματα μπορεί να περιλαμβάνουν την επανεμφάνιση της νόσου, τη βελτίωση των συμπτωμάτων, τη διάρκεια της επιβίωσης ή τις παρενέργειες.
- Η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων γίνεται από μασκοφόρους (τυφλούς) ερευνητές, οι οποίοι συλλέγουν πληροφορίες από αντικειμενικές πηγές, όπως ιατρικά αρχεία, και εργαστηριακές εξετάσεις.

# Διαφορετικές μηδενικές υποθέσεις

- Superiority trial

$$H_0: \mu_1 = \mu_0 \text{ vs. } H_1: \mu_1 \neq \mu_0$$

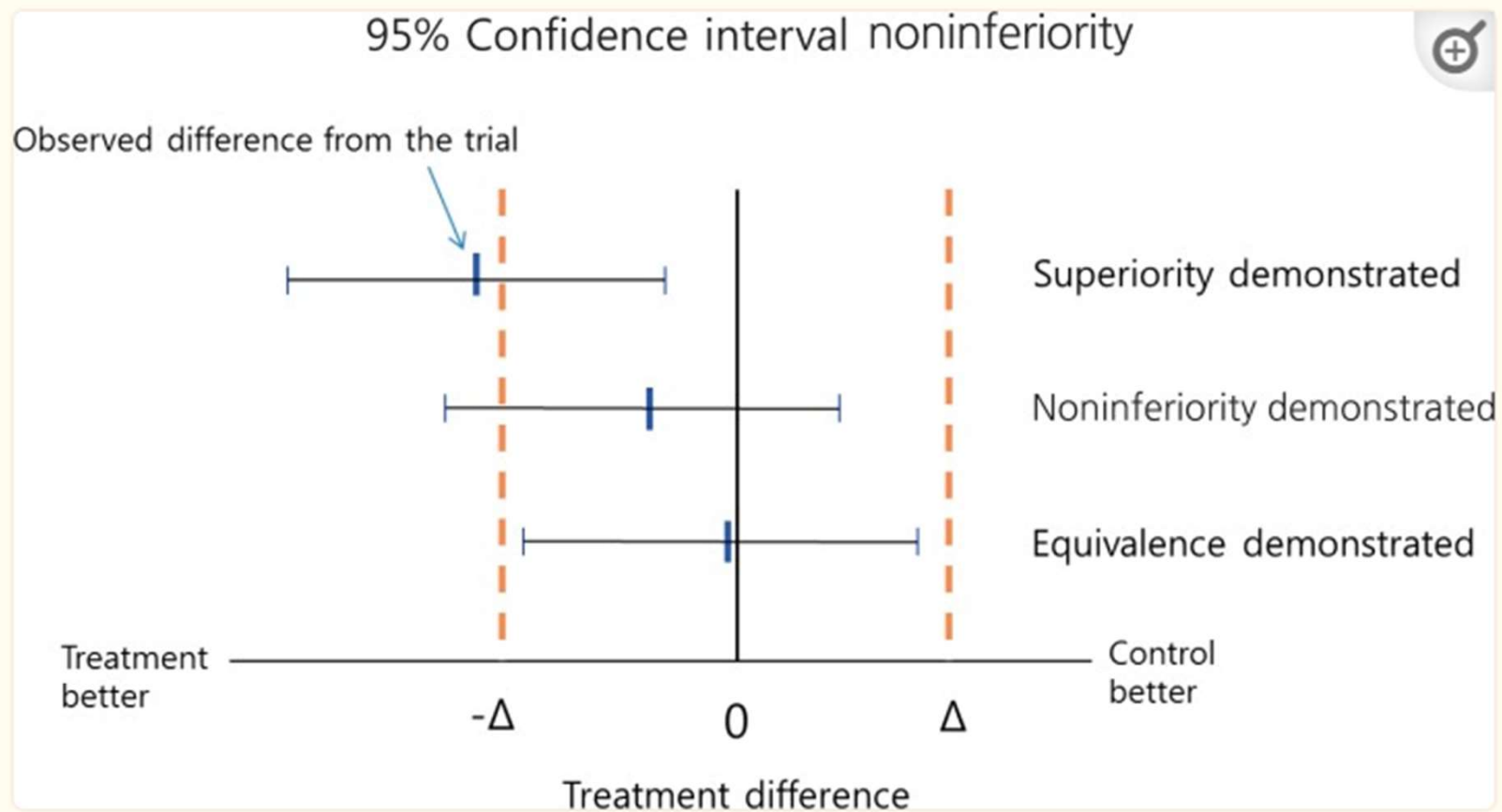
- Non-inferiority trial

$$H_0: \mu_1 - \mu_0 \leq -\delta \text{ vs. } H_1: \mu_1 - \mu_0 > -\delta,$$

- Equivalence trial

$$H_0: |\mu_1 - \mu_0| \geq \delta \text{ vs. } H_1: |\mu_1 - \mu_0| < \delta,$$

$$H_0: \mu_1 - \mu_0 \leq -\delta \text{ and } \mu_0 - \mu_1 \leq -\delta \text{ vs. } H_1: \mu_1 - \mu_0 > -\delta \text{ and } \mu_0 - \mu_1 > -\delta$$



[Fig. 1](#)

Testing superiority, equivalence/noninferiority.  $\Delta$ : margin for equivalence/noninferiority.

# 19 - Συμμόρφωση

## **Μη συμμόρφωση:**

*“η αποτυχία τήρησης των απαιτήσεων του πρωτοκόλλου...”*

## **Λόγοι μη συμμόρφωσης:**

τοξικές αντιδράσεις στη θεραπεία, μείωση του ενδιαφέροντος και επιθυμία αναζήτησης άλλων θεραπειών...

## **Συμπεριπτώσεις:**

Η μη συμμόρφωση οδηγεί σε μικρότερη διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας και σύγκρισης από ό,τι πραγματικά υπάρχει, με αποτέλεσμα να αμβλύνεται ο πραγματικός αντίκτυπος μιας θεραπείας...

# 19 - Συμμόρφωση

## *Πώς να αποτρέψετε τη μη συμμόρφωση:*

Πολλά χαρακτηριστικά σχεδιασμού χρησιμοποιούνται για να ενισχύσουν τη συμμόρφωση των συμμετεχόντων με τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου:

- σχεδιασμός ενός πειραματικού σχήματος που είναι απλό και εύκολο να ακολουθηθεί
- εγγραφή συμμετεχόντων με κίνητρα και γνώσεις
- παρουσίαση μιας ρεαλιστικής εικόνας των απαιτούμενων εργασιών κατά τη διαδικασία συναίνεσης
- συχνή επαφή με τους συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια της μελέτης
- περίοδος εξοικείωσης πριν από την εγγραφή και την τυχαιοποίηση

## 19 - Συμμόρφωση

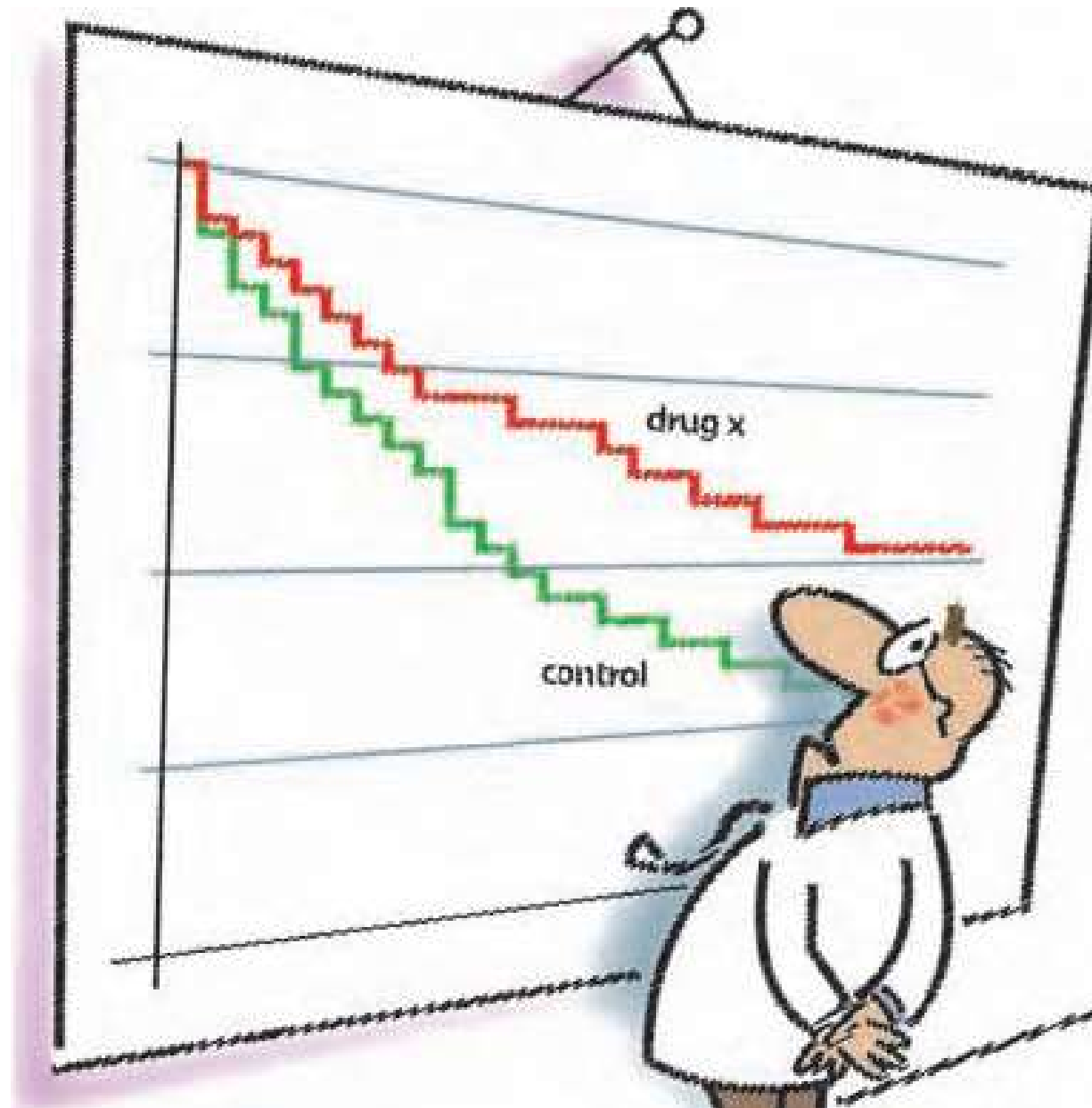
### *Τι είναι περίοδος εξοικείωσης?*

Σκοπός της είναι να διαπιστωθεί ποιοι δυνητικοί συμμετέχοντες είναι σε θέση να συμμορφωθούν με το σχήμα της μελέτης.

Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, οι συμμετέχοντες τοποθετούνται στη δοκιμαστική ή τη συγκριτική θεραπεία για να αξιολογηθεί η ανοχή και η αποδοχή τους και να ληφθούν πληροφορίες σχετικά με τη συμμόρφωση.

Μετά την περίοδο δοκιμασίας, μόνο τα συμμορφούμενα άτομα εγγράφονται στη δοκιμή.

## 20 - Ανάλυση



## 20 - Ανάλυση

### ***Ανάλυση με πρόθεση για θεραπεία (ITT) Intention-To-Treat***

Η ανάλυση ITT είναι κατάλληλη για τις περισσότερες RCT.

Η ανάλυση ITT απαιτεί να αναλύονται όλα τα δεδομένα σύμφωνα με την τυχαιοποιημένη ανάθεση ομάδας, ανεξάρτητα από το αν ορισμένοι συμμετέχοντες παραβίασαν το πρωτόκολλο, δεν ήταν συμμορφούμενοι ή έλαβαν ακόμη και τη λανθασμένη θεραπεία.

Ενώ μπορεί να φαίνεται λογικό να αποκλείονται τα μη συμμορφούμενα άτομα, ο περιορισμός της ανάλυσης στα συμμορφούμενα άτομα μπορεί να οδηγήσει σε μεροληπτικά αποτελέσματα.

## 20 - Ανάλυση

### ***Ανάλυση με πρόθεση για θεραπεία (ITT) Intention-To-Treat***

Εάν η μη συμμόρφωση σχετίζεται με οποιονδήποτε τρόπο με το αποτέλεσμα, ο περιορισμός της ανάλυσης θα μπορούσε να παραποιήσει τις διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Εάν τα υποκείμενα δεν συμμορφώνονται λόγω μη βελτίωσης, παρενεργειών ή οποιουδήποτε άλλου παράγοντα που σχετίζεται με το αποτέλεσμα, το αποτέλεσμα μπορεί να παραποιηθεί.

## 20 - Ανάλυση

### *“Per protocol” analysis*

Η ανάλυση “per protocol” βασίζεται στη συμμόρφωση με την παρέμβαση και όχι στην τυχαιοποιημένη ανάθεση.



<b>Parameter (<math>\theta</math>)</b>	<b>Estimate (<math>\hat{\theta}</math>)</b>	<b>Standard Error (<math>se_{\hat{\theta}}</math>)</b>
<b>RD</b>	$\frac{c_{i1}}{n_{i1}} - \frac{c_{i0}}{n_{i0}}$	$\sqrt{\frac{c_{i1}(n_{i1} - c_{i1})}{n_{i1}^3} + \frac{c_{i0}(n_{i0} - c_{i0})}{n_{i0}^3}}$
<b>logRR</b>	$\log\left(\frac{c_{i1}}{n_{i1}}\right) - \log\left(\frac{c_{i0}}{n_{i0}}\right)$	$\sqrt{\frac{1}{c_{i1}} + \frac{1}{c_{i0}} - \frac{1}{n_{i1}} - \frac{1}{n_{i0}}}$
<b>logOR</b>	$\log\left(\frac{c_{i1}}{n_{i1} - c_{i1}}\right) - \log\left(\frac{c_{i0}}{n_{i0} - c_{i0}}\right)$	$\sqrt{\frac{1}{c_{i1}} + \frac{1}{c_{i0}} + \frac{1}{n_{i1} - c_{i1}} + \frac{1}{n_{i0} - c_{i0}}}$
<b>IRD</b>	$\frac{c_{i1}}{T_{i1}} - \frac{c_{i0}}{T_{i0}}$	$\sqrt{\frac{c_{i1}}{T_{i1}^2} + \frac{c_{i0}}{T_{i0}^2}}$
<b>logIRR</b>	$\log\left(\frac{c_{i1}}{T_{i1}}\right) - \log\left(\frac{c_{i0}}{T_{i0}}\right)$	$\sqrt{\frac{1}{c_{i1}} + \frac{1}{c_{i0}}}$

# Στατιστικός έλεγχος

- Wald Test:  $z = \theta / SE(\theta) \sim N(0,1)$

- 95% confidence intervals:

$$\theta \pm 1.96SE(\theta)$$

- Προσοχή στα μέτρα που είναι σε μορφή πηλίκου (OR, RR, IRR). Σε αυτές τις περιπτώσεις η παράμετρος ( $\theta$ ) είναι ο νεπέριος λογάριθμος τους, άρα για να βγάλουμε διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο πρέπει να αντιστρέψουμε

		Event	
		Yes	No
Exposure	Yes	a	b
	No	c	d

Odds Ratio =  $\frac{\text{odds of the event in exposed group}}{\text{odds of the event in non-exposed group}}$

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$

$$\text{Upper 95\% CI} = e^{\left[ \ln(\text{OR}) + 1.96 \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)} \right]}$$

$$\text{Lower 95\% CI} = e^{\left[ \ln(\text{OR}) - 1.96 \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)} \right]}$$



	Antibody level	
	High	Low
Diarrhea	7	12
No diarrhea	9	2

. csi 7 12 9 2, exact

	Exposed	Unexposed	Total	
Cases	7	12	19	
Noncases	9	2	11	
Total	16	14	30	
Risk	.4375	.8571429	.6333333	
	Point estimate		[95% Conf. Interval]	
Risk difference	-.4196429		-.7240828	-.1152029
Risk ratio	.5104167		.2814332	.9257086
Prev. frac. ex.	.4895833		.0742914	.7185668
Prev. frac. pop	.2611111			

1-sided Fisher's exact P = 0.0212

2-sided Fisher's exact P = 0.0259

	Chlordiazopoxide use	
	Yes	No
Case mothers	4	386
Control mothers	4	1250

. cci 4 386 4 1250, level(90)

	Exposed	Unexposed	Total	Proportion Exposed
Cases	4	386	390	0.0103
Controls	4	1250	1254	0.0032
Total	8	1636	1644	0.0049
	Point estimate		[90% Conf. Interval]	
Odds ratio	3.238342		.7698467	13.59664 (exact)
Attr. frac. ex.	.6912		-.2989599	.9264524 (exact)
Attr. frac. pop	.0070892			

chi2(1) = 3.07 Pr>chi2 = 0.0799

csi 5 90 14995 14910

	Exposed	Unexposed	Total	
Cases	5	90	95	
Noncases	14995	14910	29905	
Total	15000	15000	30000	
Risk	.0003333	.006	.0031667	
	Point estimate		[95% Conf. Interval]	
Risk difference	-.0056667		-.0069366	-.0043967
Risk ratio	.0555556		.0225814	.1366797
Prev. frac. ex.	.9444444		.8633203	.9774186
Prev. frac. pop	.4722222			

chi2(1) = 76.29 Pr>chi2 = 0.0000

csi 9 86 14991 14914

	Exposed	Unexposed	Total	
Cases	9	86	95	
Noncases	14991	14914	29905	
Total	15000	15000	30000	
Risk	.0006	.0057333	.0031667	
	Point estimate		[95% Conf. Interval]	
Risk difference	-.0051333		-.0064035	-.0038631
Risk ratio	.1046512		.052686	.2078706
Prev. frac. ex.	.8953488		.7921294	.947314
Prev. frac. pop	.4476744			

chi2(1) = 62.61 Pr>chi2 = 0.0000

## 21 – Ενδιάμεση ανάλυση

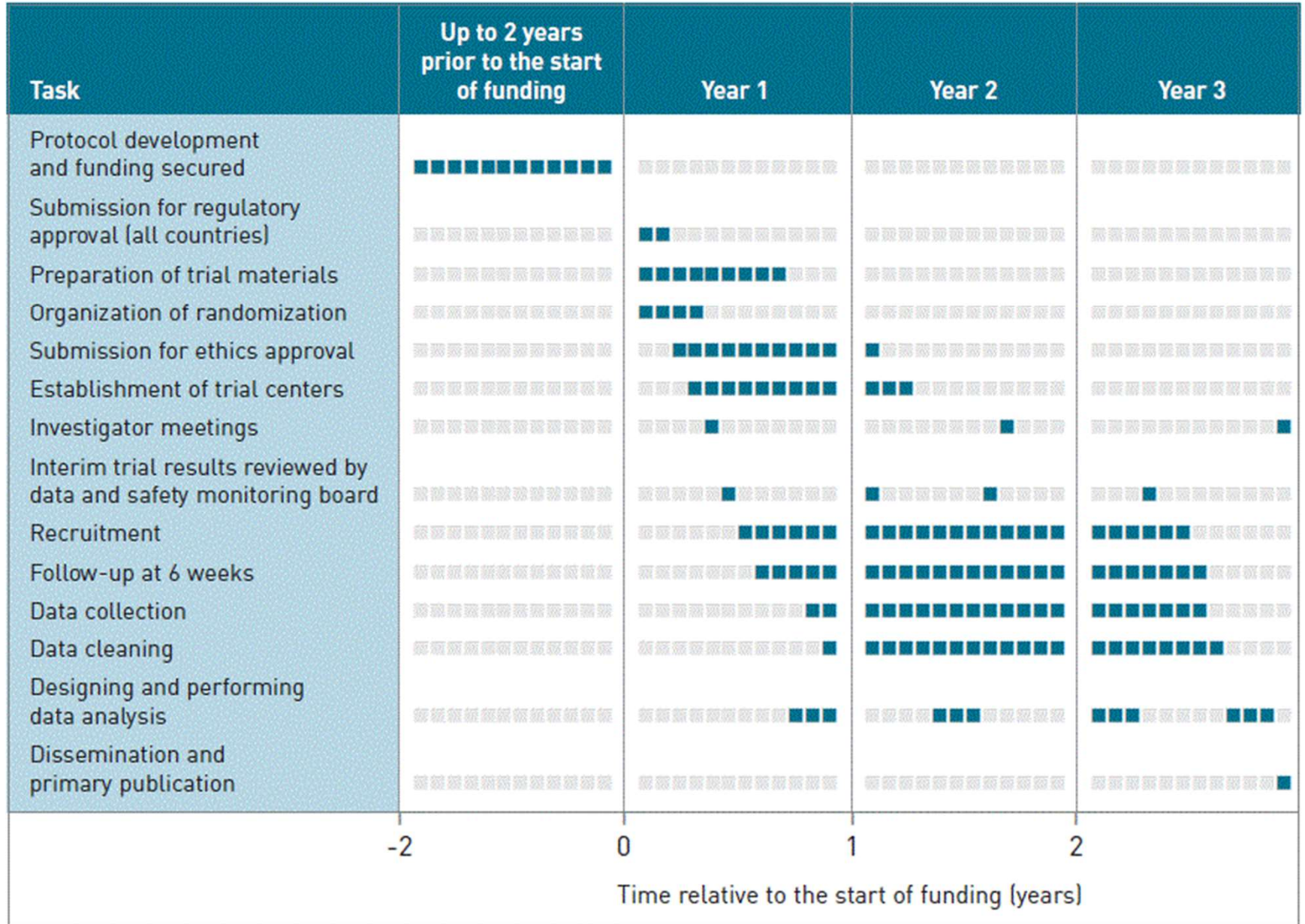
### *Τι είναι αυτό?*

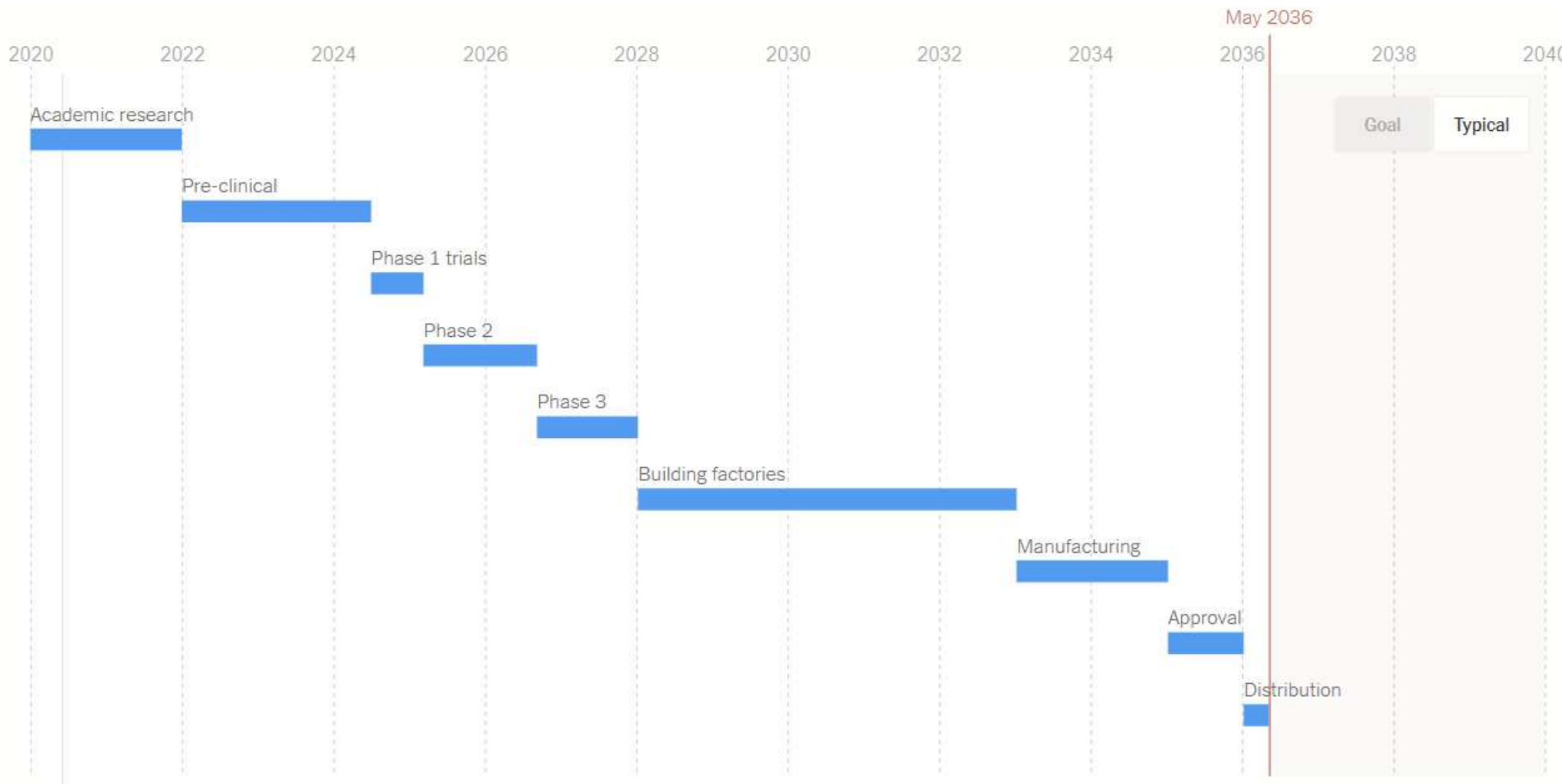
Ανάλυση που συγκρίνει τις ομάδες παρέμβασης σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από την επίσημη ολοκλήρωση της δοκιμής.

Συχνά χρησιμοποιείται με "κανόνες διακοπής", έτσι ώστε μια δοκιμή να μπορεί να διακοπεί εάν οι συμμετέχοντες τίθενται σε κίνδυνο χωρίς λόγο.

Ο χρόνος και η συχνότητα των ενδιάμεσων αναλύσεων πρέπει να καθορίζονται στο πρωτόκολλο.

## 22 - Χρονοδιάγραμμα για μια πολυκεντρική δοκιμή

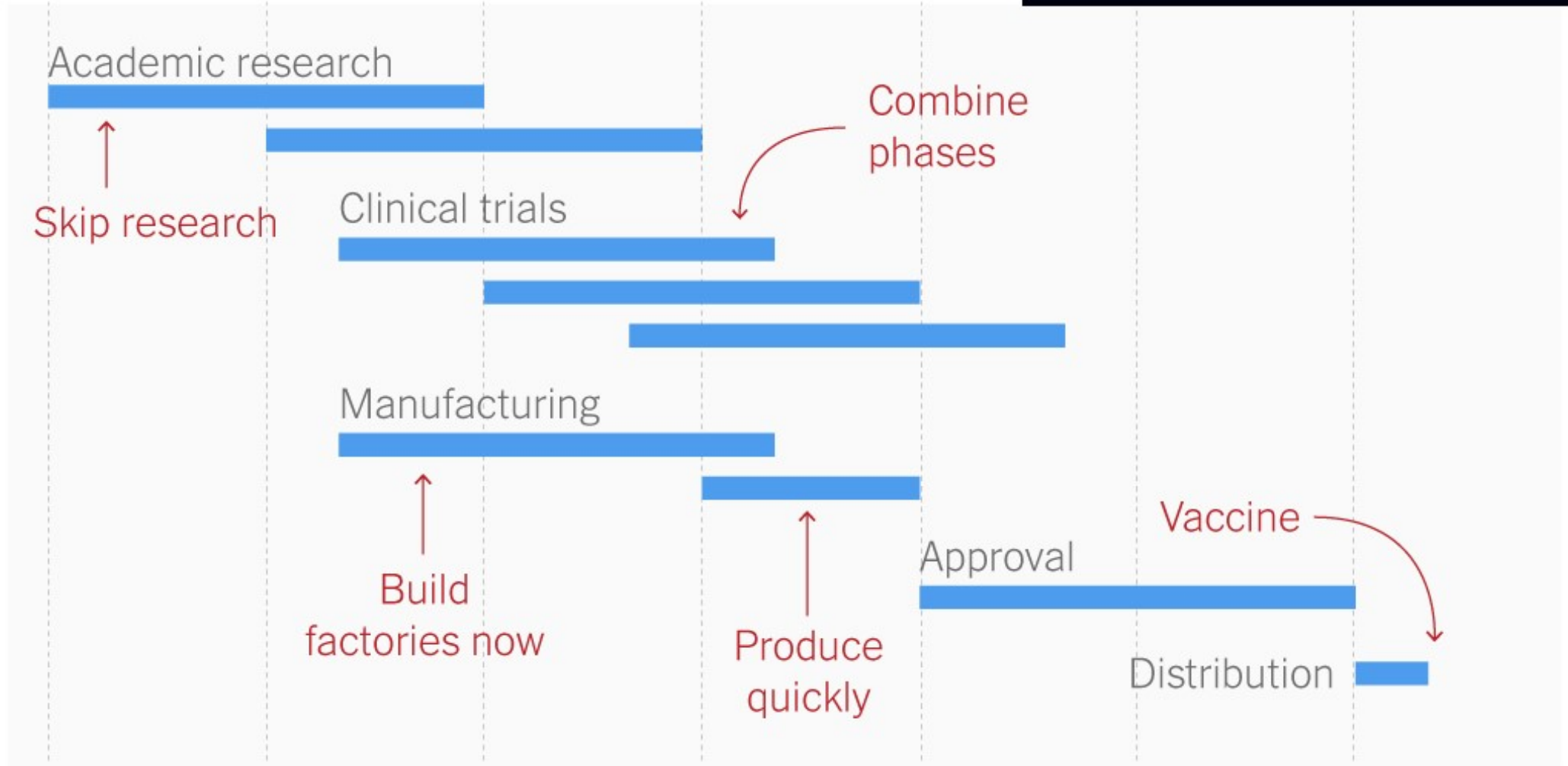




2020

2021

 | **Published 2020**



## 23 – Τύποι κλινικών δοκιμών



## 23 - Τύποι κλινικών δοκιμών

### **i. Δοκιμές πρόληψης**

Αναζητούν καλύτερους τρόπους για την πρόληψη ασθενειών σε άτομα που δεν είχαν ποτέ την ασθένεια ή για την πρόληψη της επανεμφάνισης μιας ασθένειας. Οι προσεγγίσεις αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν φάρμακα, βιταμίνες, εμβόλια, μέταλλα ή αλλαγές στον τρόπο ζωής.

### **ii. Δοκιμές διαλογής**

Δοκιμάζουν τον καλύτερο τρόπο ανίχνευσης ορισμένων ασθενειών, ή καταστάσεων υγείας.

## 23 - Τύποι κλινικών δοκιμών

### iii. Διαγνωστικές δοκιμές

Διεξάγονται για την εξεύρεση καλύτερων δοκιμών ή διαδικασιών για τη διάγνωση μιας συγκεκριμένης ασθένειας ή πάθησης.

### iv. Θεραπευτικές δοκιμές

Δοκιμάζουν πειραματικές θεραπείες, νέους συνδυασμούς φαρμάκων ή νέες προσεγγίσεις στη χειρουργική επέμβαση ή την ακτινοθεραπεία.

### v. Δοκιμές ποιότητας ζωής (δοκιμές υποστηρικτικής φροντίδας)

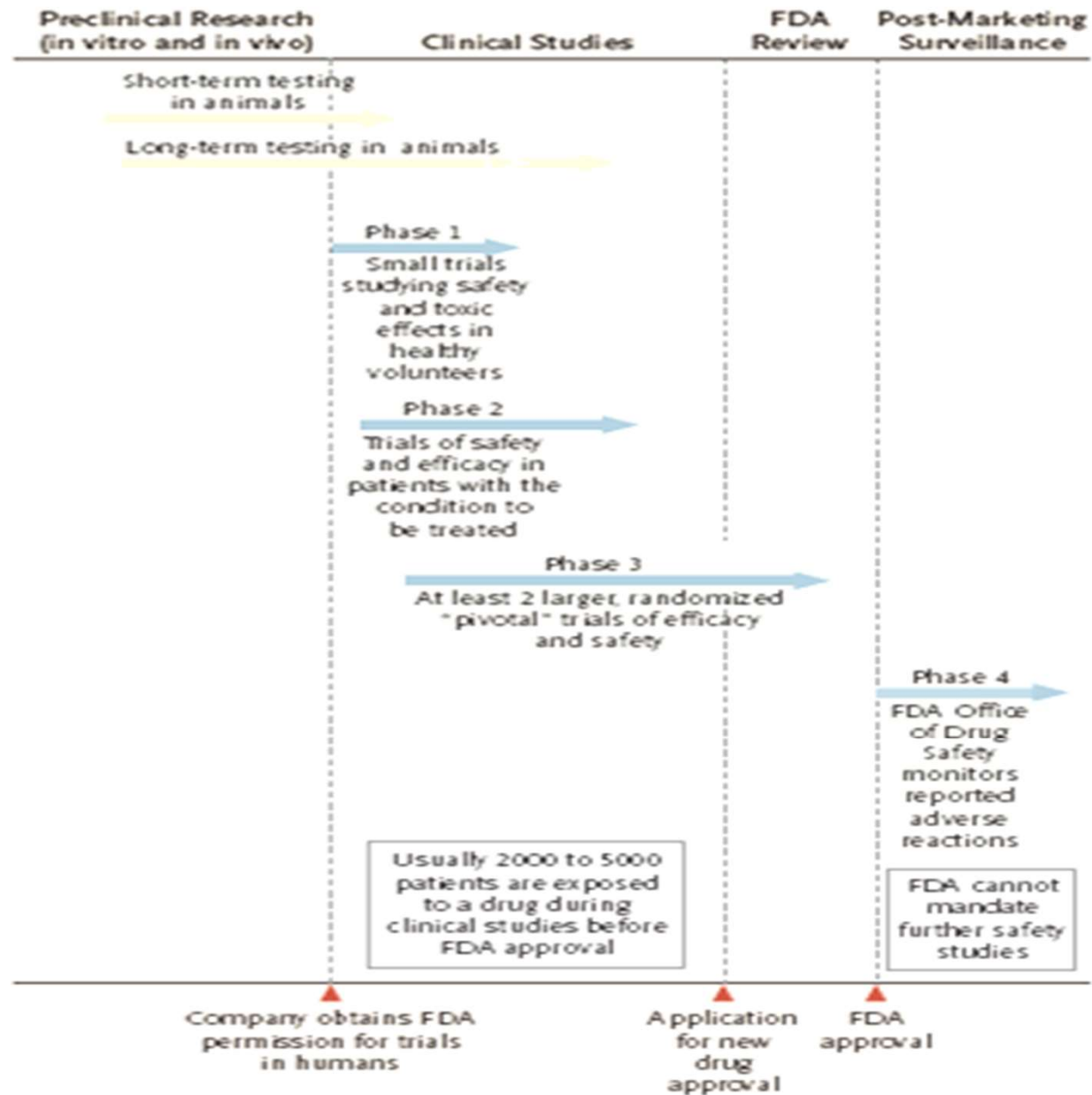
Διερευνούν τρόπους βελτίωσης της άνεσης και της ποιότητας ζωής των ατόμων με χρόνια ασθένεια.

## 23 - Τύποι κλινικών δοκιμών

### vi. **Δοκιμές συμπονετικής χρήσης (ή διευρυμένης πρόσβασης)**

Παρέχουν μερικώς δοκιμασμένες, μη εγκεκριμένες θεραπευτικές αγωγές σε μικρό αριθμό ασθενών, οι οποίοι δεν έχουν άλλες ρεαλιστικές επιλογές. Συνήθως, πρόκειται για μια ασθένεια για την οποία δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία ή για έναν ασθενή που έχει ήδη επιχειρήσει και αποτύχει σε όλες τις άλλες συνήθεις θεραπείες και του οποίου η υγεία είναι τόσο κακή, που δεν πληροί τις προϋποθέσεις για συμμετοχή σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Συνήθως, η κατά περίπτωση έγκριση πρέπει να χορηγείται τόσο από τις αρχές όσο και από τη φαρμακευτική εταιρεία.

# 24 – Φάσεις των κλινικών δοκιμών



## 24 – Φάσεις των κλινικών δοκιμών

### Φάση I: **Κλινική Φαρμακολογία και Τοξικότητα**

**Στόχος:** Καθορισμός ασφαλούς δόσης φαρμάκου για περαιτέρω μελέτες της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας του φαρμάκου

**Σχεδιασμός:** για τον καθορισμό μέγιστης ανεκτής δόσης (MTD) για ένα νέο φάρμακο

**Υποκείμενα:** 1-10 φυσιολογικοί εθελοντές ή ασθενείς με νόσο

## 24 - Φάσεις των κλινικών δοκιμών

**Φάση II: Αρχική κλινική διερεύνηση για το αποτέλεσμα της  
θεραπείας**

**Στόχος:** Να ληφθούν προκαταρκτικές πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου

**Σχεδιασμός:** Συνήθως από ένα άτομο(χωρίς ομάδα ελέγχου)

**Υποκείμενα:** συνήθως 10-100 ασθενείς με νόσο

## 24 - Φάσεις των κλινικών δοκιμών

### **Φάση III: Πλήρης αξιολόγηση της θεραπείας (κλινική δοκιμή)**

**Στόχος:** Σύγκριση της αποτελεσματικότητας της νέας θεραπείας με την καθιερωμένη αγωγή.

**Σχεδιασμός:** Ελεγχόμενα τυχαιοποιημένος

**Υποκείμενα:** Συνήθως 100-1000 ασθενείς με νόσο

## 24 - Φάσεις των κλινικών δοκιμών

### Φάση IV: **Μετά την κυκλοφορία στην αγορά**



Μετά την έγκριση κυκλοφορίας ενός φαρμάκου, παραμένουν σημαντικές έρευνες που πρέπει να διεξαχθούν όσον αφορά την παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες και πρόσθετες μεγάλης κλίμακας, μακροχρόνιες μελέτες νοσηρότητας και θνησιμότητας.

**Στόχος:** Να ληφθούν περισσότερες πληροφορίες (μακροχρόνιες παρενέργειες)

**Σχεδιασμός:** χωρίς ομάδα ελέγχου

**Υποκείμενα:** Ασθενείς με νόσο που χρησιμοποιούν τη θεραπεία

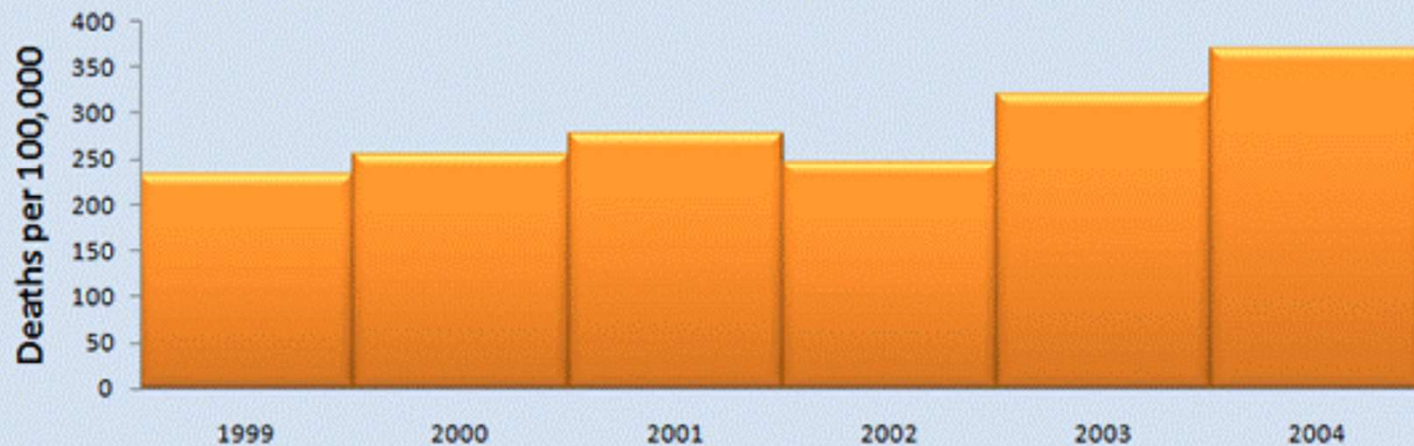
## 25 - Μελέτες μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Γιατί να διεξάγονται μελέτες μετά τη διάθεση στην αγορά?



### Dangerous Drugs

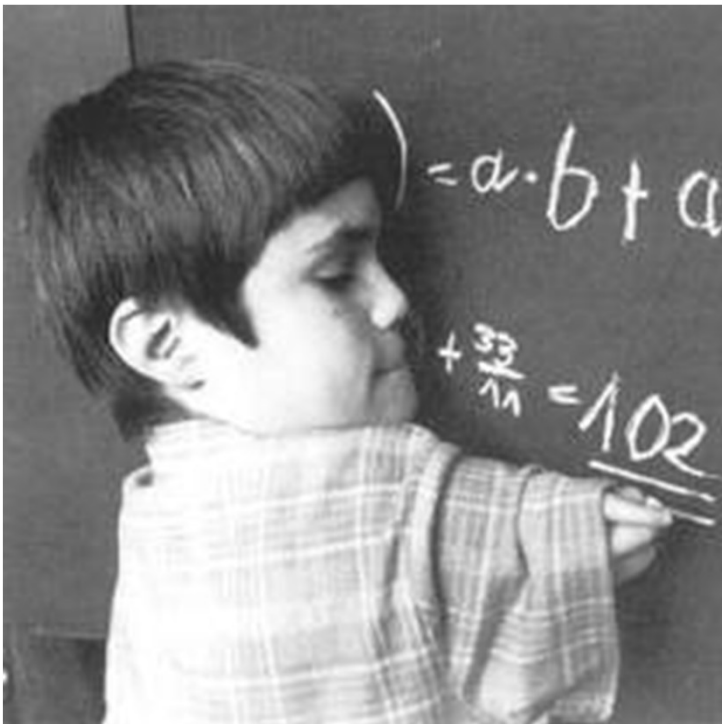
Annual Deaths by Drug Reaction or Interaction  
United States



Source: Center for Disease Control and Prevention (CDC), 2007

## 25 - Μελέτες μετά την κυκλοφορία στην αγορά

**Γιατί να διεξάγονται μελέτες μετά τη διάθεση στην αγορά?**



*Η περίπτωση της  
θαλιδομίδης...*

## 26 – Φαρμακο-επιδημιολογία / Ασφάλεια φαρμάκων

**Table 1-2.** Examples of U.S. drug withdrawals due to safety concerns.<sup>a</sup>

Brand drug name	Generic drug name	Year withdrawn	Safety concerns
Suprol	Suprofen	1987	Flank pain syndrome
Enkaid	Encainide HCl	1991	Ventricular arrhythmias
Omniflox	Temafloxacin HCl	1992	Hypoglycemia
Manoplax	Flosequinan	1993	Increased mortality
Seldane	Terfenadine	1998	Cardiac arrhythmias
Duract	Bromfenac Na	1998	Liver toxicity
Posicor	Mibefradil dihydrochloride	1998	Drug interaction
Hismanal	Astemizole	1999	Fatal arrhythmias
Raxar	Grepafloxacin HCl	1999	Torsade de pointes arrhythmias
Rezulin	Troglitazone	2000	Hepatotoxicity
Propulsid	Cisapride	2000	Cardiac arrhythmias
Baycol	Cerivastatin	2001	Rhabdomyolysis
Raplon	Rapacuronium	2001	Fatal bronchospasm
Vioxx	Rofecoxib	2004	Myocardial infarction
Bextra	Valdecoxib	2005	Myocardial infarction