



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ
HELLENIC INSTITUTE FOR THE STUDY OF SEPSIS

**ΔΙΔΑΓΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ
ΔΟΚΙΜΩΝ**

***Kotsaki Antigoni, MD, PhD
4th Department of Internal Medicine
ATTIKON University Hospital
Member, Hellenic Institute for the Study of Sepsis***

Τι είναι μια κλινική μελέτη;

- Clinical trials are studies intended to discover or verify the effects of one or more investigational medicines.
- Με τον όρο κλινικές δοκιμές εννοούνται οι συστηματικές μελέτες σε ανθρώπους για την ανακάλυψη ή την επιβεβαίωση των ενεργειών ή των ανεπιθύμητων αντιδράσεων από φάρμακα (φαρμακοδυναμική) καθώς και μελέτες της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απομάκρυνσής τους (φαρμακοκινητική)

Ιστορική Αναδρομή

- 1952: Συνθήκη του Ελσίνκι
- 1984: Πρώτη Ελληνική Νομοθεσία
- 2001: Κοινοτική Οδηγία 2001/20
- 2003: ΥΑ 89292/03 (Δεκ. 2003)
- 2004: Σύσταση Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας (Ιούλ. 2004) - έναρξη λειτουργίας τον Οκτώβριο του 2005

Κλινικές μελέτες

- Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν το κύριο εργαλείο με το οποίο η βασική έρευνα μεταφράζεται σε καινοτόμες θεραπείες.
- Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών έχουν πρωταρχικό ρόλο στην έγκριση νέων φαρμάκων ή/και την περαιτέρω ανάπτυξη φαρμάκων που είναι ήδη σε κυκλοφορία.
- Η φαρμακευτική βιομηχανία επανεπενδύει τους πόρους της στην ανακάλυψη και ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών.

Κατηγορίες κλινικών δοκιμών

- Οι κλινικές δοκιμές διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες:
 - τις μη παρεμβατικές, που είναι μετεγκριτικές (Μελέτες ασφάλειας), παρατήρησης ή συγκριτικές
 - **τις παρεμβατικές**
- Οι παρεμβατικές, ελεγχόμενες και τυχαιοποιημένες είναι και οι μόνες κατάλληλες για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας.

Σχεδιασμός κλινικών μελέτων

- Ο σχεδιασμός, διεξαγωγή και αξιολόγηση των κλινικών μελετών καθορίζεται από ένα σύνολο διεθνώς αναγνωρισμένων ποιοτικών, ηθικών, μεθοδολογικών και επιστημονικών προδιαγραφών (ICH/GCP).
- The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) is unique in bringing together the regulatory authorities and pharmaceutical industry to discuss scientific and technical aspects of drug registration (<https://www.ich.org/home.html>).
- Οι ευθύνες των ιατρών/ερευνητών καθορίζονται από τον κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας και τη φαρμακευτική νομοθεσία

Good Clinical Practice

- Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects.
 - Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.
 - The objective of this ICH GCP Guideline is to provide a unified standard for the European Union (EU), Japan and the United States to facilitate the mutual acceptance of clinical data by the regulatory authorities in these jurisdictions

❖ EudraBook V1 - May 2015 / EudraLex V30 - January 2015

Overview

The body of European Union legislation in the pharmaceutical sector is compiled in Volume 1 and Volume 5 of the publication "The rules governing medicinal products in the European Union":

- Volume 1 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for human use
- Volume 5 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for veterinary use

The basic legislation is supported by a series of guidelines that are also published in the following volumes of "The rules governing medicinal products in the European Union":

- Volume 2 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use
- Volume 3 - Scientific guidelines for medicinal products for human use
- Volume 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use
- Volume 6 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for veterinary use
- Volume 7 - Scientific guidelines for medicinal products for veterinary use
- Volume 8 - Maximum residue limits
- Volume 9 - Guidelines for pharmacovigilance for medicinal products for human and veterinary use
- Volume 10 - Guidelines for clinical trial

Medicinal products for paediatric use, orphans, herbal medicinal products and advanced therapies are governed by specific rules.

- [Δελτία τύπου](#)
- [Ανακοινώσεις](#)
- [Φαρμακοεπαγρύπνηση](#)
- [Ανακλήσεις](#)
- [Διαδικασίες/Δικαιολογητικά](#)
- [Νόμοι/Εγκύκλιοι](#)
- [Κλινικές μελέτες](#)

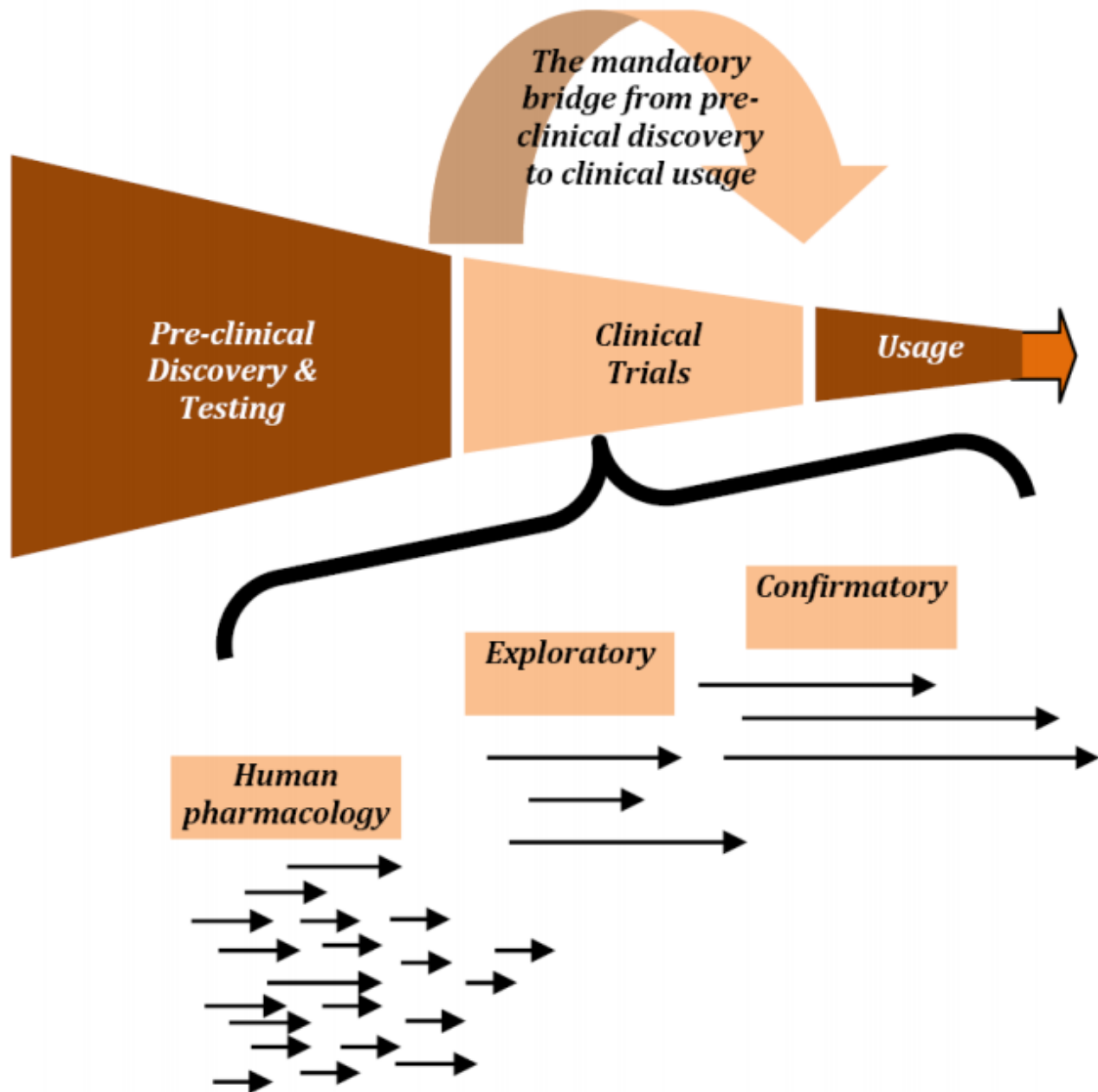
- [Παρεμβατικές μελέτες](#)
- [Μη παρεμβατικές μελέτες](#)
- **Νέος Ευρωπαϊκός Κανονισμός**
- [Νέα Υπουργική Απόφαση](#)
- [Εθνικό Μητρώο CRO/Freelancer](#)
- [Κατάλογος Κλινικών Δοκιμών 1ου εννεαμήνου 2020](#)
- [Κατάλογος Κλινικών Δοκιμών 2019](#)
- [Κατάλογος Κλινικών Δοκιμών 2018](#)
- [Κατάλογος](#)

Νέος Ευρωπαϊκός Κανονισμός για Κλινικές Δοκιμές

Δημοσίευση στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης του νέου Ευρωπαϊκού Κανονισμού για τις Κλινικές Δοκιμές

Σας ενημερώνουμε ότι χθες 27.5.2014 δημοσιεύθηκε στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης το κείμενο του νέου Ευρωπαϊκού Κανονισμού 536/2014 για τις Κλινικές Δοκιμές. Ο νέος Ευρωπαϊκός Κανονισμός για τις Κλινικές Δοκιμές στην Ελληνική γλώσσα βρίσκεται διαθέσιμος [εδώ](#).

Επίσης μπορείτε να κατεβάσετε την επιμελημένη από τον ΕΟΦ έκδοση του Κανονισμού [εδώ](#).



Modern drug development: Each arrow represents one clinical trial for one and the same test drug – here a diabetes drug is an example.

Φάσεις κλινικών μελετών

- **I. ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ**

- (πειραματόζωα)

- **II. ΚΛΙΝΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ**

- **ΦΑΣΗ I** (ασφάλεια-φαρμακολογικά χαρακτηριστικά)

- **ΦΑΣΗ II** (ασφάλεια - δραστικότητα)

- **ΦΑΣΗ III** (ασφάλεια-δραστικότητα σε πολυκεντρικές μελέτες)

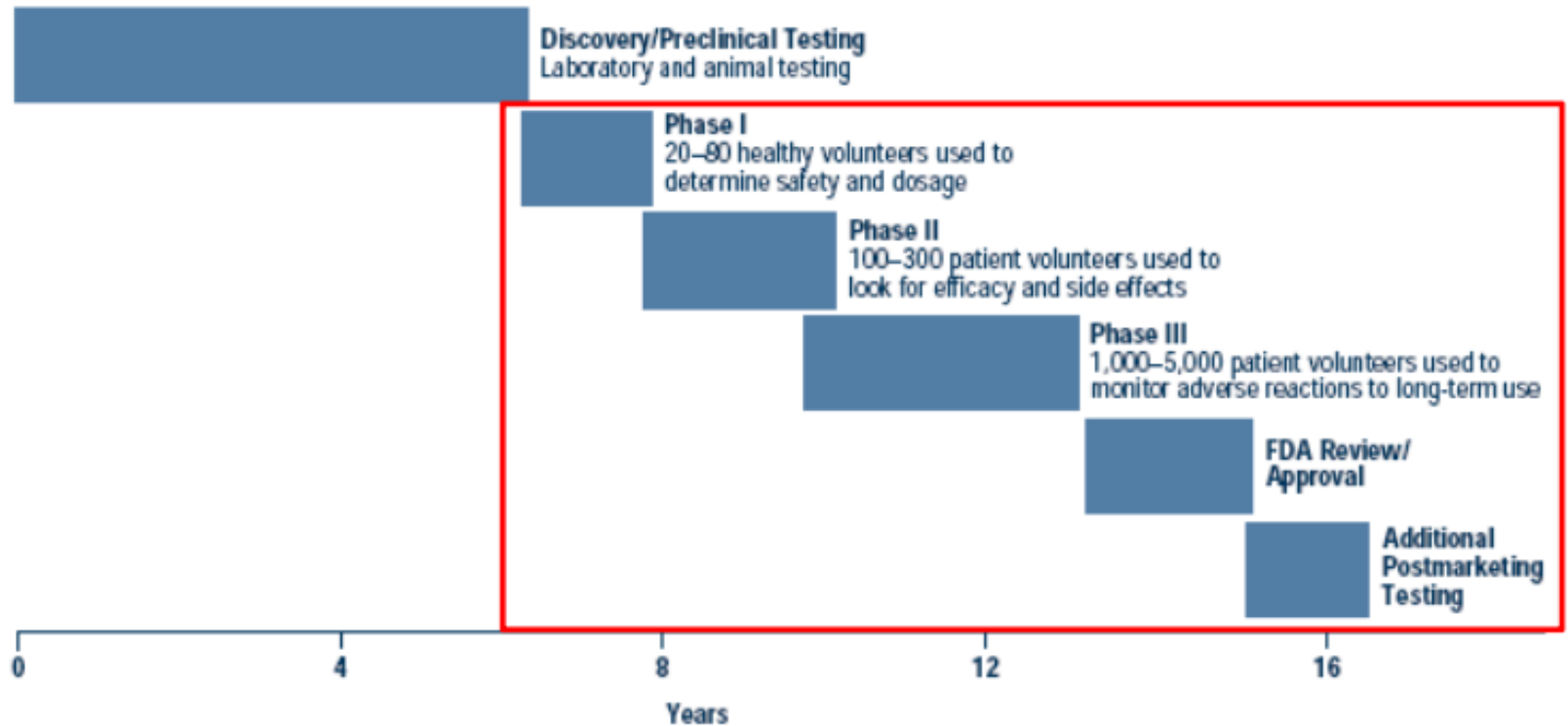
- Αίτηση έγκρισης από ΕΟΦ

- Έγκριση κυκλοφορίας από ΕΟΦ

- **ΦΑΣΗ IV** (ασφάλεια, αποτελεσματικότητα-συνεχώς μετά την κυκλοφορία - Φαρμακοεπαγρύπνιση)

Figure 1.1

Drug Development Time and Success Rates



Source: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, based on data from Center for the Study of Drug Development, Tufts University, 1995.

- Φάση I: Δοκιμασία πιλότου (pilot study). Μελέτη χαρακτηριστικών ιδιοτήτων του φαρμάκου σε υγιείς εθελοντές.
- Φάση II α: Κλινική δοκιμή πιλότος για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας (και της ασφάλειας) σε επιλεγμένο αριθμό ασθενών.
- Φάση II β: Συγκριτική ελεγχόμενη κλινική μελέτη θεραπευτικών ιδιοτήτων του φαρμάκου με εικονικό (placebo) ή άλλο φάρμακο σε ασθενείς.

- **Φάση III α:** Κλινικές μελέτες σε μεγάλο αριθμό ασθενών, πριν από την υποβολή στοιχείων για έγκριση κυκλοφορίας του φαρμάκου.
- **Φάση III β:** Ευρείες κλινικές μελέτες μετά την υποβολή αιτήσεως για άδεια κυκλοφορίας του νέου φαρμάκου και πριν από την χορήγηση εγκρίσεως.
- **Φάση IV:** Ελεγχόμενη διάθεση φαρμάκου-καταγραφή μακροχρονίων ανεπιθύμητων ενεργειών - Φαρμακοεπαγρύ

ClinicalTrials.gov is a registry of federally and privately supported clinical trials conducted in the United States and around the world. ClinicalTrials.gov gives you information about a trial's purpose, who may participate, locations, and phone numbers for more details. This information should be used in conjunction with advice from health care professionals. [Read more...](#)

▶ [Search for Clinical Trials](#)

Find trials for a specific medical condition or other criteria in the ClinicalTrials.gov registry. ClinicalTrials.gov currently has **80,513 trials** with locations in **170 countries**.

▶ [Investigator Instructions](#)

Get instructions for clinical trial investigators/sponsors about how to register trials in ClinicalTrials.gov. Learn about mandatory registration and results reporting requirements and US Public Law 110-85 (FDAAA).

▶ [Background Information](#)

Learn about clinical trials and how to use ClinicalTrials.gov, or access other consumer health information from the US National Institutes of Health.

Resources:

[Understanding Clinical Trials](#)

[What's New](#)

[Glossary](#)

Study Topics:

[List studies by Condition](#)

[List studies by Drug Intervention](#)

[List studies by Sponsor](#)

[List studies by Location](#)



This site complies to the HONcode standard for trustworthy health information: [verify here](#).

Διαδικασία διεξαγωγής κλινικών μελετών

- **Κλινικές δοκιμές φαρμάκων μπορούν να διεξαχθούν μόνο, όταν:**
 - **α.** Οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την κλινική δοκιμή είναι ιατρικώς αποδεκτές, στο πλαίσιο της προβλεπόμενης ωφέλειας του φαρμάκου για τον άνθρωπο.
 - **β.** Τα πρόσωπα στα οποία πρόκειται να διεξαχθεί η κλινική δοκιμή έχουν δώσει προηγουμένως και μετά από πλήρη ενημέρωση από το γιατρό για τους ενδεχόμενους κινδύνους της δοκιμής, **τη συγκατάθεσή τους (informed consent)**.
 - **γ.** Τα πρόσωπα στα οποία πρόκειται να διεξαχθεί η κλινική δοκιμή δεν είναι ειδικές ομάδες πληθυσμού, όπως έγκλειστοι σωφρονιστικών ιδρυμάτων κ.λπ

- **Η συναίνεση ισχύει μόνο, εφόσον το πρόσωπο που τη χορηγεί:**

- **α.** Είναι ικανό προς δικαιοπραξία και σε θέση να αντιληφθεί την ουσία, τη σημασία, και τους ενδεχόμενους κινδύνους της κλινικής δοκιμής και αναλόγως να καθορίζει τη βούλησή του.
- **β.** Έχει χορηγήσει τη συναίνεση προσωπικώς και εγγράφως.
- **γ.** Η συναίνεση μπορεί οποτεδήποτε να ανακληθεί.

Η ασφάλιση

- Συνάπτεται από ασφαλιστικό φορέα υπέρ του προσώπου που θίγεται από την κλινική δοκιμή.

Χορήγηση άδειας

- Η κλινική δοκιμή μπορεί να διεξαχθεί μόνο μετά από τη χορήγηση σχετικής άδειας από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) και ΕΦ'ΟΣΟΝ έχει γνωμοδοτήσει θετικά η ΕΕΔ

1η φάση: Δοκιμασία πιλότου (Pilot study) (I)

- Κατά την αρχική αυτή φάση (phase I) ερευνώνται σε μικρό αριθμό υγιών εθελοντών:
 - Η **φαρμακοκινητική** και η **βιοδιαθεσιμότητα** (απορρόφηση, μεταβολισμός, αποβολή) του φαρμάκου.
 - Η επίδραση της μορφολογίας-συσκευασίας του φαρμάκου στις παραπάνω ιδιότητες καθώς και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις από τη σύγχρονη χορήγηση άλλου φαρμάκου

Μελέτες και υγιείς εθελοντές

- **Should healthy volunteers in clinical trials be paid according to risk? No**

John Saunders BMJ 2009;339:b4145,

- **Should healthy volunteers in clinical trials be paid according to risk? Yes**

Eleri Jones, Kathleen Liddell BMJ 2009;339:b4142,

- **Eleri Jones** and **Kathleen Liddell** argue that objections to paying according to risk are paternalistic, but **John Saunders** thinks that it would lead to people being exposed to unacceptable danger

2η φάση: Συγκριτική, ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε ασθενείς (I)

- Κατά τη φάση αυτή (phase II) ερευνώνται σε **μικρό σχετικά ποσοστό ασθενών** (σπανίως πάνω από 100-200 ασθενείς) οι θεραπευτικές ιδιότητες του φαρμάκου που έδειξαν οι μελέτες σε **πειραματόζωα και της φάσης 1**. Απαιτείται ειδική άδεια από τον επίσημο κρατικό φορέα (ΕΟΦ, FDA κ.λ.π.).
 - Αρχικά η μελέτη είναι ανοικτή (**open trial**), υπό την έννοια ότι τόσο ο ερευνητής, όσο και ο ασθενής είναι ενήμεροι για το είδος του χορηγούμενου φαρμάκου και τις αναμενόμενες δράσεις του (**Φάση II α**)
- Στόχοι: Proof of concept (Therapeutic efficacy/safety), dose response/frequency of dose administration

Φάση III

Pivotal Trials
– **Confirm Efficacy**
– **Evaluate Safety**

- **Population PK Or Special Studies**
 - **Effects of Organ Dysfunction**
 - **Drug Interactions**
- **Compare With Standard Therapy**
- **Evaluate Biomarker Vs. Clinical Endpoint**

- Η φάση αυτή διακρίνεται σε φάση IIIα πριν την υποβολή αίτησης έγκρισης κυκλοφορίας και IIIβ (μελέτες που διενεργούνται μετά την υποβολή του φακέλου έγκρισης κυκλοφορίας του φαρμάκου).
 - Η φάση IIIα αποσκοπεί στο να δοκιμαστεί το φάρμακο κλινικά **σε μεγάλο αριθμό ασθενών** για να επιβεβαιωθεί η δραστηριότητα και η ασφάλεια του φαρμάκου, όπως έχουν δείξει οι μελέτες της φάσης 1 και 2.
 - Ακολουθούνται και εδώ οι ίδιες αρχές σχεδιασμού και διεξαγωγής της μελέτης, η οποία πολλές φορές είναι **πολυκεντρική** (multicenter) ή και **πολυεθνική** υπό την επίβλεψη του κύριου ερευνητικού (principal investigator).

- Εάν τα αποτελέσματα από την μετέπειτα ανάλυση κριθούν ικανοποιητικά τότε η ενδιαφερόμενη φαρμακευτική εταιρία προχωρεί στην αίτηση έγκρισης κυκλοφορίας του ιδιοσκευάσματος από τον αρμόδιο οργανισμό (ΕΟΦ) και
 - Ακολουθεί η **φάση IIIβ** η ολοκλήρωση της οποίας θα δώσει και την αδεία κυκλοφορίας του φαρμάκου.

Μελέτες Φάσης IV

- **New Indications**
 - **Active Comparator Trials**
 - **New Patient Groups**
 - **Pediatrics**
 - **Pregnant Women (In Future?)**
 - **Pharmacovigilance**

Φαρμακοεπαγρύπηση

- Ελεγχόμενη διάθεση φαρμάκων
 - Καταγραφή μακροχρόνιων ανεπιθύμητων ενεργειών
 - Αναζήτηση πιθανόν νέων ενδείξεων

Είδη Κλινικών μελετών (I)

- **Ανοικτή μελέτη (open trial)**

- Στις μελέτες του τύπου αυτού, τόσο ο ασθενής όσο και ο

ερευνητής γνωρίζουν την ταυτότητα του χορηγούμενου φαρμάκου (υπό έρευνα ή εικονικού / αναφοράς).

- **Απλή-τυφλή μελέτη (single-blind study)**

- Ο ερευνητής γνωρίζει ποιο φάρμακο χορηγείται ενώ ο ασθενής δεν το γνωρίζει.

- Η τεχνική αυτή ενέχει τον κίνδυνο **ακούσιας προκαταλήψεως (bias)** του ερευνητού σε ότι αφορά τα

συμπτώματα και τα αποτελέσματα που αναμένονται.

Είδη Κλινικών μελετών (II)

- **Διπλή-τυφλή (double-blind) τεχνική**

- Με την τεχνική αυτή, τόσο ο ερευνητής όσο και ο ασθενής δεν γνωρίζουν το φάρμακο το οποίο χορηγείται.

- Η **βιοδιαθεσιμότητα** (bio-availability) του υπό εξέταση φαρμάκου

δεν θα πρέπει να διαφέρει από το συγκρινόμενο (παράγωγο του οποίου συνήθως είναι το υπό εξέταση) διότι τότε υπεισέρχεται το λάθος της διαφορετικής βιοδιαθεσιμότητας.

- **Τυχαιοποίηση δοκιμασίας (randomisation)**

- Η τυχαία κατανομή της αγωγής επιτυγχάνεται:

- με την τεχνική όπου ο καθορισμός των ατόμων τα οποία θα λάβουν

το κάθε συγκρινόμενο φάρμακο γίνεται με τυχαίο τρόπο (randomised),

- **ιδανικό**, με την τεχνική όπου το ίδιο το άτομο αποτελεί τον μάρτυρα (control) του εαυτού του.

- **Ταίριασμα ασθενών (matching)**

- Για την αξιολογή σύγκριση των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας είναι

απαραίτητα, όπως οι διάφορες μελετούμενες ομάδες να έχουν παρόμοιες παραμέτρους.

- Κυρίως ενδιαφέρουν η **ηλικία και το φύλο (age-sex matching)**.

Προβλήματα μπορεί να ανακύψουν ορισμένες φορές όταν η συγκεκριμένη πάθηση εμφανίζεται κυρίως σε ένα φύλο ή σε ιδιαίτερη ομάδα ηλικίας.

- **Η βαρύτητα της κατάστασης** (severity) θα πρέπει να είναι παρόμοια στις υπό μελέτη ομάδες ασθενών. Αυτό επιτυγχάνεται με

αντικειμενικές παραμέτρους (**scoring**).

- Άλλος παράγοντας ο οποίος λαμβάνεται υπ' όψη, είναι το σωματικό

βάρος η δε δόση θα πρέπει να ανάγεται στο συγκεκριμένο βάρος του ασθενούς

- **Διασταυρούμενη μελέτη (cross-over study)**

Ο ασθενής λαμβάνει το υπό δοκιμή φάρμακο στη μία φάση της μελέτης, ενώ στην άλλη φάση λαμβάνει το εικονικό ή το φάρμακο αναφοράς. Μεταξύ των δύο φάσεων (σκελών) της μελέτης πρέπει να παρεμβάλλεται ικανό χρονικό διάστημα για να επέρχεται επάνοδος στην **προθεραπευτική κατάσταση ισορροπίας (washout phase)**.

- **Μελέτες των παραλλήλων ομάδων (parallel-group study)**

Στις μελέτες του τύπου αυτού οι διάφορες ομάδες λαμβάνουν

- διαφορετικό φάρμακο (υπό δοκιμή ή εικονικό / αναφοράς) συγχρόνως και για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα

- μετά το οποίο μπορεί να γίνει διασταύρωση (cross-over), δηλ. ανταλλαγή φαρμάκων μεταξύ των ομάδων για άλλο χρονικό διάστημα

- Όταν ολοκληρωθεί το πειραματικό μέρος της μελέτης είναι απαραίτητη η στατιστική επεξεργασία των μετρήσεων.
 - Στην περίπτωση που δεν γίνει κατάλληλη ανάλυση είναι δυνατόν να **εξαχθούν λανθασμένα συμπεράσματα.**

- **Πρόδρομες μελέτες
(prospective studies).**
- **Αναδρομικές μελέτες
(retrospective studies).**
- **Μετα-ανάλυση**

Πρόδρομες μελέτες

- Οι μελέτες αυτές είναι **οι πιο ισχυρές στατιστικά** για εξαγωγή συμπερασμάτων.
 - Οι υπό μελέτη παράμετροι καθορίζονται πριν από την έναρξη της μελέτης, καθορίζεται ο αριθμός των ασθενών καθώς και οι παράμετροι που μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα (ηλικία, φύλο, βάρος, βαρύτητα και είδος πάθησης).
 - Καθορίζονται επίσης τα **κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού** από τη μελέτη (inclusion /exclusion criteria).

Αναδρομικές μελέτες

- Στις μελέτες του τύπου αυτού γίνεται συλλογή δεδομένων εκ των υστέρων, μετά την ολοκλήρωσή της, προκειμένου να βγουν συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ή και τις νέες ενδείξεις. **Αφορούν συνήθως μελέτες φάσης 4.**
- Συνήθως περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών για μεγάλο χρονικό διάστημα.
- **Αν και στατιστικά λιγότερο ισχυρές κοστίζουν λιγότερο**

- Τα τελευταία χρόνια μεγάλη προσοχή δίνεται σε μελέτες του τύπου της μετα-αναλύσεως (metaanalysis studies), όπου **συλλέγονται όλες οι δημοσιευμένες κοινές μελέτες** και γίνεται αξιολόγηση με ειδική στατιστική ανάλυση κυρίως της ασφάλειας του φαρμάκου.
- Κυρίως γίνεται αναφορά στον σχετικό κίνδυνο (odds ratio) ανεπιθύμητης ενέργειας ή την αναμενόμενη ωφέλεια και αφορούν κυρίως μελέτες φάσης 4

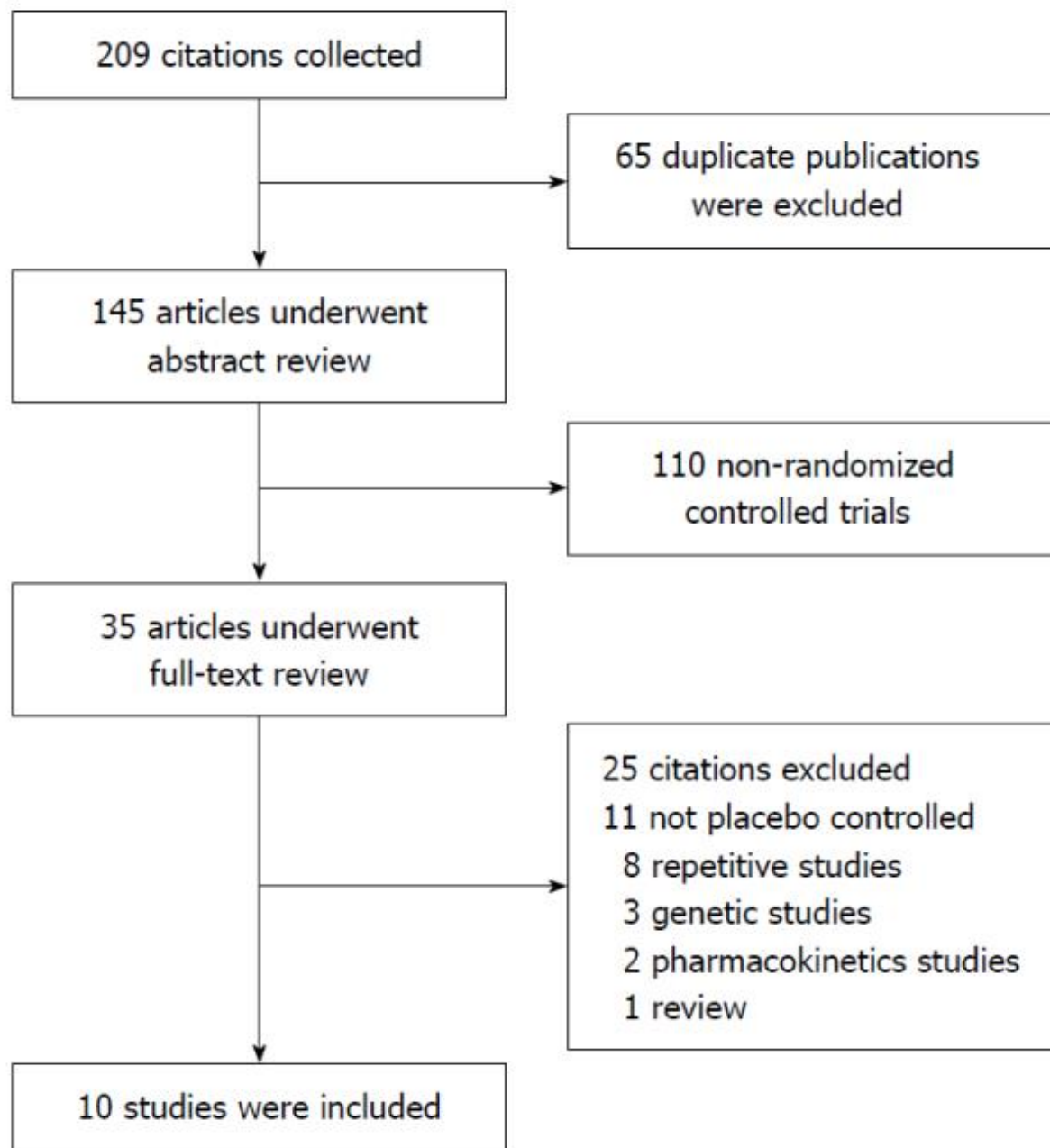


Figure 1 Flow diagram of the study selection.

Pharmacovigilance

- ‘The science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of **adverse drug effects** or any other drug related problem.’
- **WHO 2002**

Adverse Drug Effects

- **Adverse Event (AE)** – any untoward medical occurrence that may present during treatment with a pharmaceutical product but which does not necessarily have a casual relationship with this treatment
- **Adverse Drug Reaction (ADR)** – a response to a drug which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man.
- **Serious Adverse Event (SAE)** – AE that is either life-threatening, fatal, cause of prolong hospital admission, cause persistent disability or concern misuse or dependence

Σχεδιάζοντας μια κλινική μελέτη/πρωτόκολλο

- Research question (efficacy;effectiveness)
- Hypothesis
- Core Design
- Study participants
- Recruitment
- Allocation
- Masking
- Treatment groups

CLINICAL/NARRATIVE REVIEW

A Primer on Effectiveness and Efficacy Trials

Amit G. Singal, MD, MS^{1,2}, Peter D.R. Higgins, MD, PhD³ and Akbar K. Waljee, MD, MS^{3,4}

Although efficacy and effectiveness studies are both important when evaluating interventions, they serve distinct purposes and have different study designs. Unfortunately, the distinction between these two types of trials is often poorly understood. In this primer, we highlight several differences between these two types of trials including study design, patient populations, intervention design, data analysis, and result reporting.

Clinical and Translational Gastroenterology (2014) 5, e45; doi:10.1038/ctg.2013.13; published online 2 January 2014

Subject Category: Clinical Review

INTRODUCTION

Intervention studies can be placed on a continuum, with a progression from efficacy trials to effectiveness trials. Efficacy can be defined as the performance of an intervention under ideal and controlled circumstances, whereas effectiveness refers to its performance under 'real-world' conditions.¹ However, the distinction between the two types of trial is a continuum rather than a dichotomy, as it is likely impossible to perform a pure efficacy study or pure effectiveness study.²

There are several steps that must occur for an efficacious intervention to be effective in clinical practice; therefore, an efficacy trial can often overestimate an intervention's effect when implemented in clinical practice. An efficacious intervention must be readily available, providers must identify the target population and recommend the intervention, and patients must accept and adhere to the intervention.³ For example, several studies highlight how underutilization of colorectal cancer and hepatocellular carcinoma screening contribute to poor effectiveness in clinical practice.^{4–8} In fact, poor access, recommendation, acceptance, and adherence rates can lead to highly efficacious interventions being less effective in practice than less-efficacious interventions. For example, ultrasound has a sensitivity of 63% for detecting hepatocellular carcinoma at an early stage in prospective efficacy studies and is regarded as being more efficacious than alpha fetoprotein. However, in a recent effectiveness study, ultrasound only had a sensitivity of 32%, comparable to that of alpha fetoprotein (sensitivity 46%).^{9,10} This gap was related to the low utilization rates of ultrasound and its operator-dependent nature. Similarly, hepatitis C and hepatocellular carcinoma therapy can also be highly efficacious in reducing morbidity and mortality but are limited by low rates of access, recommendation, and acceptance.^{11–14}

Although efficacy research maximizes the likelihood of observing an intervention effect if one exists, effectiveness research accounts for external patient-, provider-, and

system-level factors that may moderate an intervention's effect. Therefore, effectiveness research can be more relevant for health-care decisions by both providers in practice and policy-makers.¹⁵ The distinction between these two types of trials is important but often poorly understood. In fact, an analysis of product evaluations for Health Technology Assessments found that efficacy data is often assumed to be effectiveness data.¹⁶ The aim of this primer is to highlight differences between these two types of trials (Table 1) and how these differences affect study design.

STUDY DESIGN

Efficacy studies investigate the benefits and harms of an intervention under highly controlled conditions. Although this has multiple methodologic advantages and creates high internal validity, it requires substantial deviations from clinical practice, including restrictions on the patient sample, control of the provider skill set and limitations on provider actions, and elimination of multimodal treatments.² A placebo-controlled randomized controlled trial (RCT) design is ideal for efficacy evaluation because it minimizes bias through multiple mechanisms, such as standardization of the intervention and double blinding. RCTs generally eliminate issues of access (intervention is provided free), provider recommendation, and patient acceptance and adherence.

Effectiveness studies (also known as pragmatic studies) examine interventions under circumstances that more closely approach real-world practice, with more heterogeneous patient populations, less-standardized treatment protocols, and delivery in routine clinical settings. Effectiveness studies may also use a RCT design; however, the intervention is more often compared with usual care, rather than placebo. Minimal restrictions are placed on the provider actions in modifying dose, the dosing regimen, or co-therapy, allowing tailored therapy for each subject. Although effectiveness studies

TOTAL SCREENED FOR ELIGIBILITY: 1105

MRSA isolation: 213

Screening failures:87
Haemodialysis:5
Diabetic foot:8
Osteomyelitis:6
Prior MRSA antimicrobials:10
Mixed infection:4
Death:2
Outpatient:17
No fever/WBC:2
Did not consent:17
Other:16

1 November 2014-31 Dec 2017
16 sites in Greece
2 sites in Italy

Randomized: 126

**Did not receive study drug:3
(withdrew consent)**

Received study drug:123

Minocycline plus rifampicin:81

Linezolid:42

Withdrawn:27

Withdrawn:11

Completed:54

**AEs:3
Consent withdrawn:1
Death:6
No TOC visit:11
Lost to follow up:4
Other:2**

Completed:31

**AEs:1
Consent withdrawn:0
Death:6
No TOC visit:3
Lost to follow up:1**

Definitions

❖ **Superiority trial**

Objective: To determine a clinically relevant difference between two interventions

❖ **Equivalence trial**

Objective: To determine whether a (new) intervention is neither worse nor better than another (established) intervention

❖ **Non-inferiority trial**

Objective: To determine whether a (new) intervention is not inferior to another (established) intervention

95% Confidence Intervals for 5 Different Experiments

Superiority Trial Outcomes

A is superior to B

CI is below 0,
reject null

Inconclusive

CI intersects 0,
fail to reject null

Inconclusive

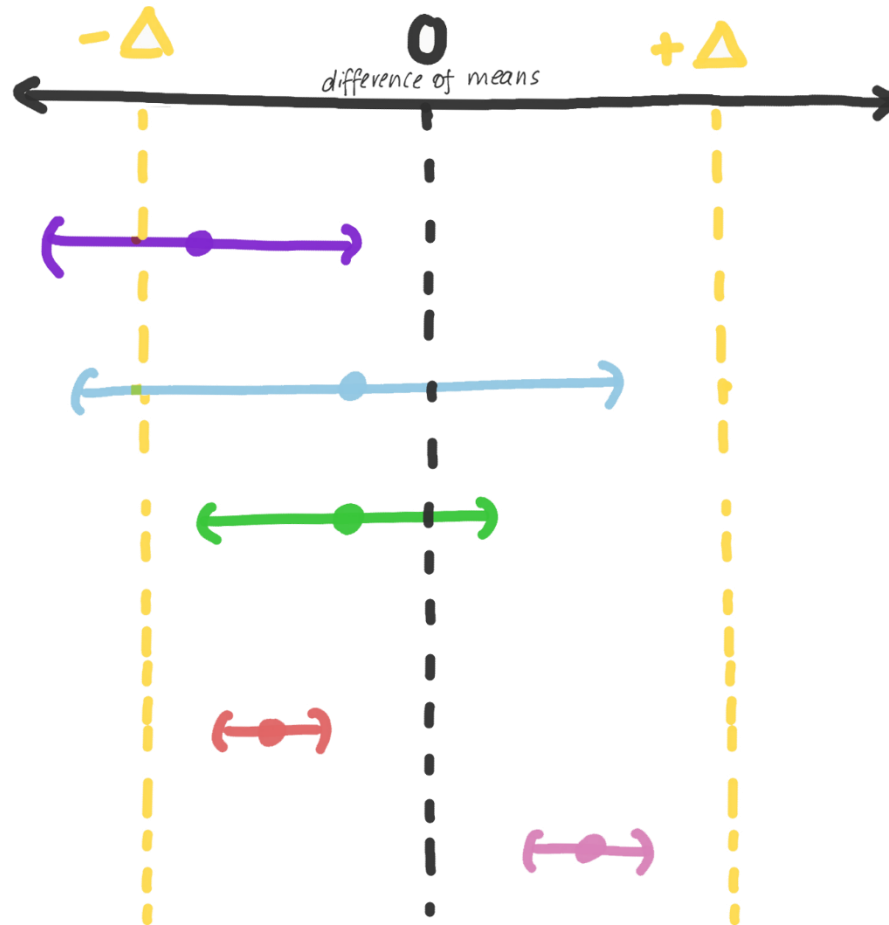
CI intersects 0,
fail to reject null

A is superior to B

CI below 0,
reject null

B is superior to A

CI above 0,
reject null



Non-Inferiority Trial Outcomes

Inconclusive

CI exceeds $-\Delta$,
fail to reject null

Inconclusive

CI exceeds $-\Delta$,
fail to reject null

B is not inferior to A

CI above $-\Delta$,
reject null

B is not inferior to A

CI above $-\Delta$,
reject null

B is not inferior to A

CI above $-\Delta$,
reject null

Επιστημονικό υπόβαθρο

Το όφελος είναι
μεγαλύτερο για
ασθενείς με
PSI>2^{3,4}

Η προσθήκη
μακρολίδης στην
αγωγή αυξάνει
σημαντικά την
επιβίωση^{1,2}

Το όφελος
προέρχεται από
την
αντιφλεγμονώδη
δράση.⁵

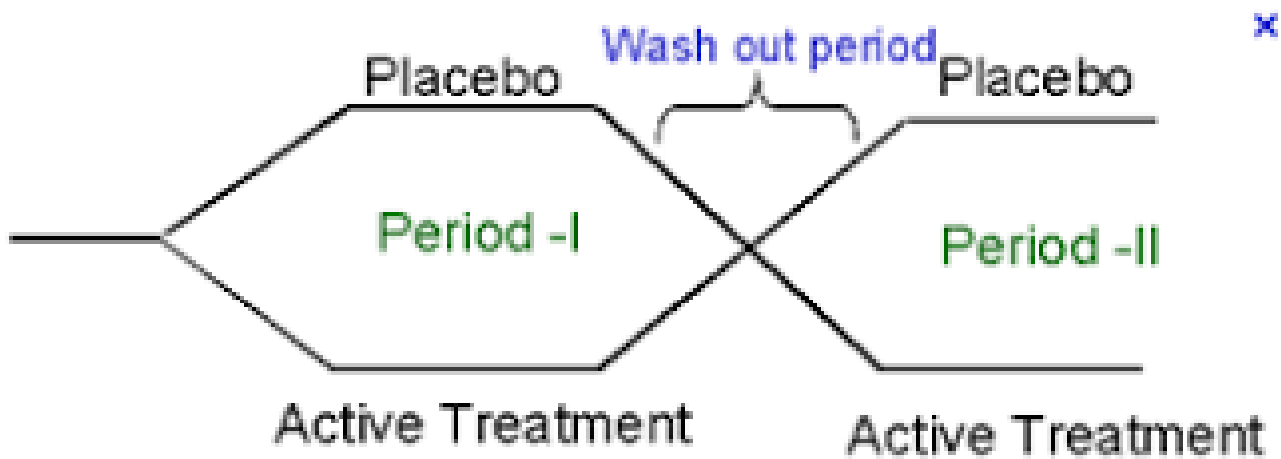
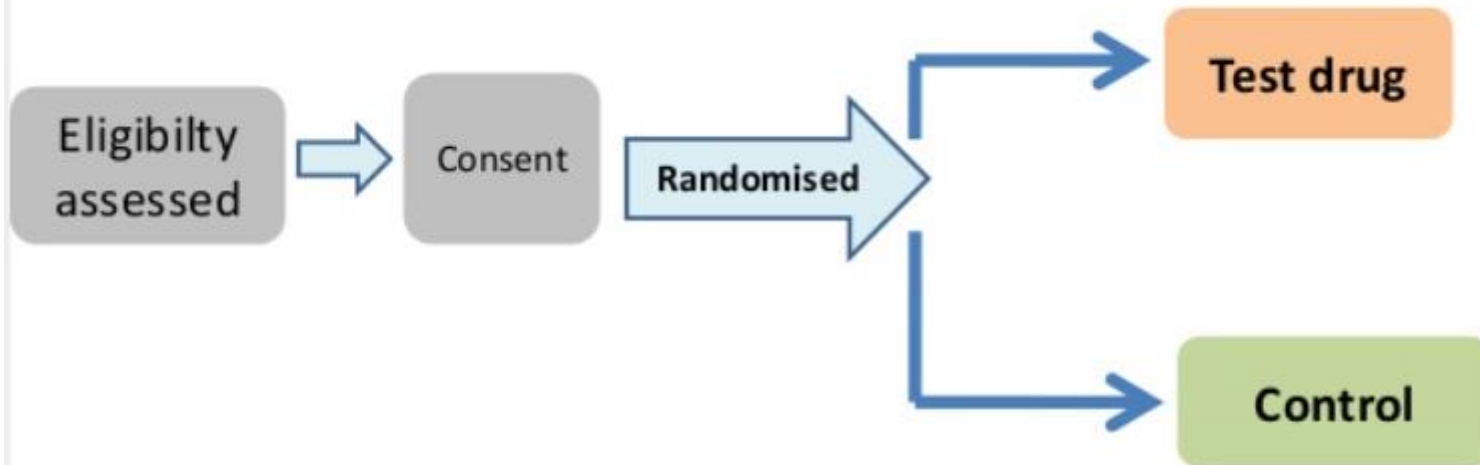
1. Horita N, et al. *Respirology* 2016; 21: 1193

2. Nie W, et al. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 144

3. Metlay JP et al., *Am J Resp Crit Care Med* 2019; 200: e45

4. Martin-Loeches I et al., *Intensive Care Med* 2010; 36: 612-620

5. Giamarellos-Bourboulis EJ, *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 12



Crossover design

- Adaptive Design

- allows adaptations or modifications to trial design after its initiation without undermining validity and integrity of trial



Adoption of the double dummy trial design to reduce observer bias in testing treatments

Ana Marušić¹ • Stella Fatović Ferenčić²

¹Department of Research in Biomedicine and Health, University of Split School of Medicine, Split, Croatia; ²Department for History and Philosophy Sciences, Division for the History of Medicine, Croatian Academy of Sciences and Arts, Zagreb, Croatia

Correspondence to: Ana Marušić. Email: ana.marusic@mefst.hr

DECLARATIONS

Competing interests

None declared

Funding

None declared

Ethical approval

Not applicable

Contributorship

AM and SFF jointly performed the research and wrote the manuscript.

Although the use of placebo controls and blind assessment to decrease observer bias in clinical trials was introduced at the end of the 19th century, it was not until the second half of the 20th century, coincident with the rapid proliferation of pharmaceutical drug trials, that placebo controls became more widely used.¹ In comparisons of drugs that are administered by different routes, however, the preparation of the placebo interventions (dummy treatments) becomes more complicated: to control for both delivery methods, the trial needs to have adequate control groups for both treatments – an approach referred to as the ‘double dummy’ trial design.

Bibliographic recognition of the double dummy trial design in

Ciba-Geigy in 1973 (Ciba-Geigy, <http://www.novartis.com/about-novartis/company-history/index.shtml>) as a non-steroid, non-pyrazole compound with few side-effects and significant anti-inflammatory and analgesic activities in animal models⁵ and clinical studies.⁶

Professor Dürriegl and his team at the Institute for Rehabilitation of Rheumatic Patients of the School of Medicine in Zagreb, Croatia (then Yugoslavia), were among the first to test the efficacy and tolerability of diclofenac sodium against other NSAIDs (indomethacin in their study). The challenge presented for the design of this trial was that the two drugs looked different: diclofenac sodium was provided as enteric-coated tablets, whereas indomethacin was available as capsules. To address this problem, the researchers randomized the patients into three groups receiving

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	4
ΣΥΝΟΨΗ.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	9
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	10
Πληθυσμός της μελέτης.....	10
Έλεγχος επιλεξιμότητας.....	11
Ανοικτή θεραπεία παρέμβασης.....	13
Επισκέψεις ασθενών και παρεμβάσεις.....	14
Εργαστηριακές Διαδικασίες.....	17
ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ.....	18
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	19
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	19
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ.....	19
ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ.....	22
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ.....	23
ΤΗΡΗΣΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ.....	23
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	24
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I Συμμετέχοντα κέντρα.....	26
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II Η βαθμολογία SOFA.....	28



Contents lists available at ScienceDirect

Contemporary Clinical Trials Communications

journal homepage: www.elsevier.com/locate/conctc



Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review

David B. Fogel

Trials.ai, 4520 Executive Dr., Suite 200, San Diego, CA, 92121, United States



ARTICLE INFO

Keywords:

Clinical trials
Enrollment
Patient burden
Pharmaceutical trials
Retention
Recruitment

ABSTRACT

Clinical trials are time consuming, expensive, and often burdensome on patients. Clinical trials can fail for many reasons. This survey reviews many of these reasons and offers insights on opportunities for improving the likelihood of creating and executing successful clinical trials. Literature from the past 30 years was reviewed for relevant data. Common patterns in reported successful trials are identified, including factors regarding the study site, study coordinator/investigator, and the effects on participating patients. Specific instances where artificial intelligence can help improve clinical trials are identified.

Table 1

A list of factors associated with problems or challenges when preparing for or executing a clinical trial, along with the opportunities for artificial intelligence to help alleviate these issues. Abbreviation: NLP = natural language processing.

Factor	Opportunity	Role for Artificial Intelligence
Poor study design	More complete literature review	NLP of available literature, finding similar trials, trials addressing similar issues, or trials addressing different issues utilizing similar techniques, summarized for the study designer
	Appropriate endpoints	NLP of available literature, showing endpoints/measures used in other similar studies
	Inappropriate eligibility criteria	NLP assessment of similar published trials to determine suitability of eligibility criteria and any potentially important omissions.
	Appropriate statistical analysis	NLP of available literature, summarizing statistical methods and associating these methods with successful or failed outcomes.
	Determination of appropriate sample size	Nonlinear modeling, such as with neural networks, to predict patient drop-out rates and better estimate sample size to avoid becoming underpowered. Agent-based modeling to simulate trial before execution. Use of NLP to mine previously published trials to determine sample sizes used in successful trials
	Reducing likelihood of amendments Inconsistencies in protocol	NLP and knowledge-based processing to present designer with pertinent information to consider. NLP (including table-based format) to check time and events schedule against text, as well as summary of changes for any amendments.
Ineffective site selection	Effective measurement of trade-offs for each site	Nonlinear modeling, such as with neural networks, to assess trade-offs site history, staff experience, investigator enthusiasm, available population, expected patient burden, and financial impact. Potential use of fuzzy logic to provide linguistic measurement descriptions.
Poor recruitment	Improved use of funds	Optimizing communication/advertising to maximize cost effectiveness. Targeting communication to meet patient profile, including sentiment analysis.
	Ensuring appropriate eligibility criteria	NLP on prior publications to identify suitable criteria, and also criteria associated with other trial failures.
	Facilitating locating eligible patients	Database coordination, prompting investigators and patients when appropriate trials are available for specific patients.
	Enrolling patients who are likely to complete the trial	NLP and machine learning to profile patients based on prior data on who is more likely to complete a trial, reducing drop-outs.
Patient burden/safety	Minimize travel and wait times	Adaptive patient scheduling, also potentially turn-by-turn driving instructions, using evolutionary algorithms. Incorporate patient profiles to tailor site assignment/schedules to patient constraints where possible. Adapt site visit schedule if possible.
	Minimize out-of-pocket expenses	Systematic review of all patient costs to identify opportunities to minimize impacts.
	Minimize possibility of contraindicated medicines/procedures	Automatic review of prior and concomitant medications for contraindications, protocol violations.
	Increase likelihood of feeling respected	Sentiment analysis and other NLP tools applied to all documents provided to patients. Prompts to interacting staff for personalizing interactions. Tailored messaging to participants to increase likelihood of retention.
Poor trial execution	Automating reporting of events	Automated prompting of events for patients and staff, reporting requirements, notes missed events, prompts for required reporting, including protocol deviations and adverse events.
	Preparing data and reporting for write-up	Automatic brand/generic conversion, skeletal form generation for narratives, table creation based on specified cut-offs.
	Lack of general awareness	Situation awareness provided to investigator/study coordinator monitoring study progress, patient progress, indicating interventions if needed.
Overall	Factor analysis to improve trade-offs based on budget and other constraints	Multicriteria decision making based on Pareto analysis or single aggregated evaluation function (Valuated State Space) to quantify and illuminate trade-offs.



Lessons from Recent Phase III Trial Failures: Don't Design Phase III Trials Based on Retrospective Subgroup Analyses from Phase II Trials

Philip J. Rosenfeld, MD, PhD - Miami, Florida

William J. Feuer, MS - Miami, Florida

Over the past 2 years, we've witnessed the failure of 3 phase III clinical trials designed to test new treatments for age-related macular degeneration (AMD).¹⁻³ Although we've seen our fair share of phase II clinical trial failures over the years, these recent phase III trial failures came as a bit of a surprise to retinal specialists who have enjoyed a remarkable string of phase III clinical trial successes over the past 12 years. Although phase III trial failures are unavoidable for a myriad of reasons in the high-risk drug approval process, we believe certain phase III clinical trial designs should be avoided to optimize the likelihood of success. Upon closer inspection of these 3 failed phase III trials, we found that they did not adhere to 2 basic rules of drug development that should provide the best chance of a phase III trial success. The best chance of success is to design a phase III clinical trial based on an unambiguously successful phase II clinical trial design.

However, when the phase II trial results are equivocal or negative, there is a temptation to perform retrospective subgroup analyses of the phase II trial and then design the phase III trial based on a positive retrospective subgroup.⁴ This should be avoided. As Pocock and Stone⁴ write, "we find it hard to think of an example in which an apparent benefit in a subgroup in a trial with a negative outcome has led to a confirmation in a subsequent trial."

In chronological order, the 3 AMD drugs that met their

demographics in the phase II study, we found an unexplained imbalance in the baseline lesion sizes within the 3 randomized treatment groups, as shown in Table 1 of their report.⁶ The investigators failed to adjust for this imbalance, and they failed to report the baseline visual acuities for these 3 groups. Based on these findings and their use of retrospective subgroup analyses to design their phase III trials as described below, we suspected that their phase III studies would fail, and they did ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01944839) Identifiers: NCT01944839, NCT01940900, NCT01940887).

In the phase II study of E10030, a total of 449 subjects were randomized 1:1:1 between 3 monthly treatment arms that included 0.3 mg E10030 plus ranibizumab (Lucentis, Genentech/Roche, South San Francisco, CA), 1.5 mg E10030 plus ranibizumab, and ranibizumab alone. The

primary outcome was the change in visual acuity at 24 weeks. After 24 weeks, the visual acuity outcomes strongly supported a treatment benefit from the combined use of 1.5 mg E10030 and ranibizumab compared with

ranibizumab alone, but these study results should have been called into question by the appearance of the significant lesion size imbalance at baseline, which became evident to all after the paper was published (Table 1).⁶ Although some trialists recommend against significance tests for comparison of baseline differences between randomized

The best chance of success is to design a phase III clinical trial based on an unambiguously successful phase II clinical trial design.

Research is formalized curiosity.

It is poking and prying
with a purpose.

— Zora Neale Hurston



AZ QUOTES

Thanks
to the Heroes
from the past
who underwent
clinical trials
for better treatment
today

#Gratitude #Thank You #LymphomaClub