



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

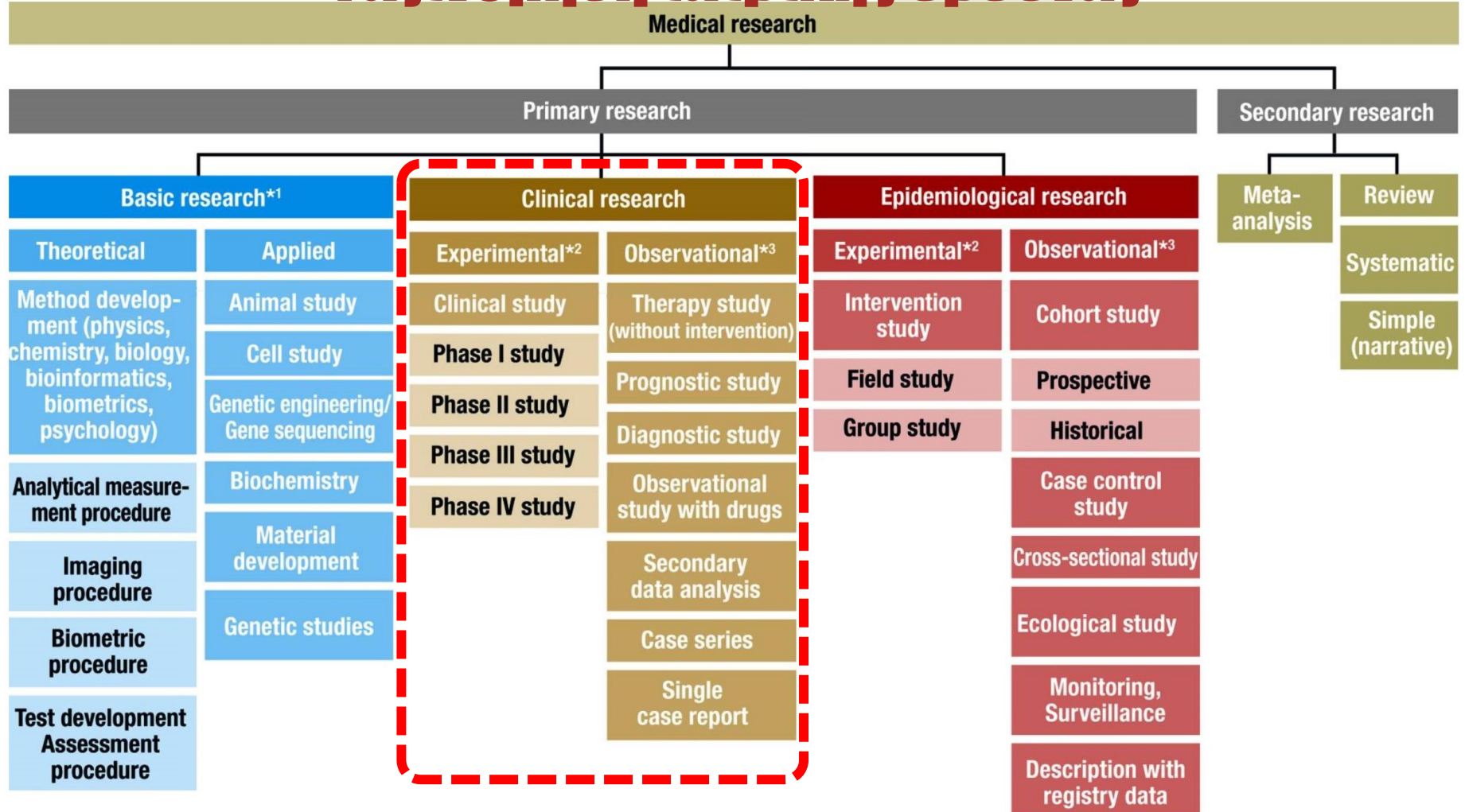


Διευθυντής: Καθηγήτρια Ε.Ι. Γκόγκα

ΕΙΔΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ
ΠΜΣ «Λοιμωξιολογία»

Μ. Σαμάρκος
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Λοιμώξεων
26 Οκτωβρίου 2021

Ταξινόμηση Ιατρικής Έρευνας



Σχεδιασμοί κλινικής έρευνας



Πειραματική μελέτη vs Μελέτη παρατήρησης

Υπάρχει μια παρέμβαση (π.χ. θεραπεία ή διαγνωστική εξέταση) που εφαρμόζεται σε ορισμένους ασθενείς;



Ελεγχόμενη vs μη ελεγχόμενη πειραματική μελέτη

Υπάρχουν τουλάχιστον δύο ομάδες μία ομάδα παρέμβασης (πειραματική) και μία ομάδα ελέγχου (σύγκρισης);



Περιγραφική vs Αναλυτική (Inferential) μελέτη παρατήρησης

Υπάρχουν τουλάχιστον δύο ομάδες ασθενών σε μια μελέτη παρατήρησης;



Συγχρονική (Cross-sectional) vs Διαχρονική (Longitudinal) μελέτη

Η συλλογή των δεδομένων γίνεται σε μια δεδομένη χρονική στιγμή ή σε ένα χρονικό διάστημα;



Προοπτική vs Αναδρομική μελέτη

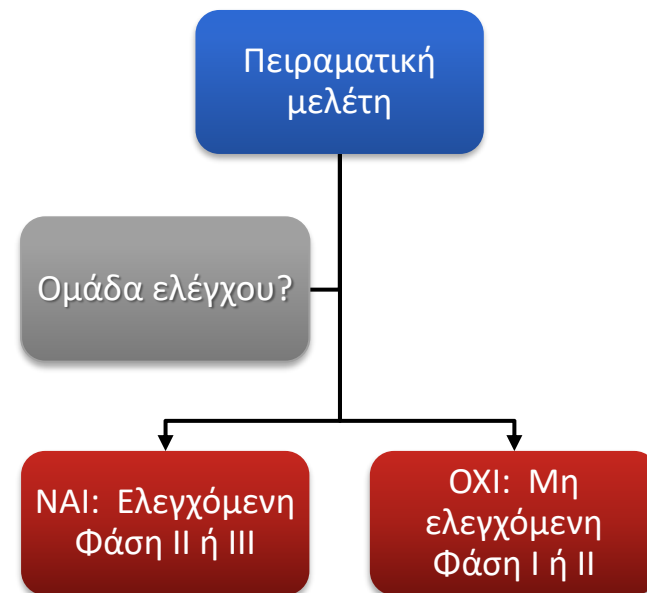
Τα δεδομένα δημιουργήθηκαν πριν ή μετά την έναρξη της μελέτης;

Πειραματικές vs Μελέτες Παρατήρησης



- Πειραματικές μελέτες: Παρέμβαση
 - Ομάδα παρέμβασης (πειραματική): μια ομάδα υποκειμένων στην οποία εφαρμόζεται η πειραματική παρέμβαση – θεραπεία, διαγνωστική δοκιμασία κλπ
 - Ομάδα ελέγχου (ή σύγκρισης): μια ομάδα υποκειμένων στην οποία εφαρμόζεται μια συγκριτική παρέμβαση
 - Εικονικό φάρμακο (ή –στις ανοικτές μελέτες – καμιά παρέμβαση)
 - Καθιερωμένη θεραπεία
 - Διαγνωστική εξέταση αναφοράς σε διαγνωστικές μελέτες παρέμβασης
- Μελέτες παρατήρησης: Δεν υπάρχει παρέμβαση
 - Μία ή περισσότερες ομάδες ασθενών μελετώνται ανάλογα με τη θεραπεία που έχουν λάβει, την παρουσία ενός πιθανού προγνωστικού παράγοντα, μια επιδημιολογική έκθεση κλπ.

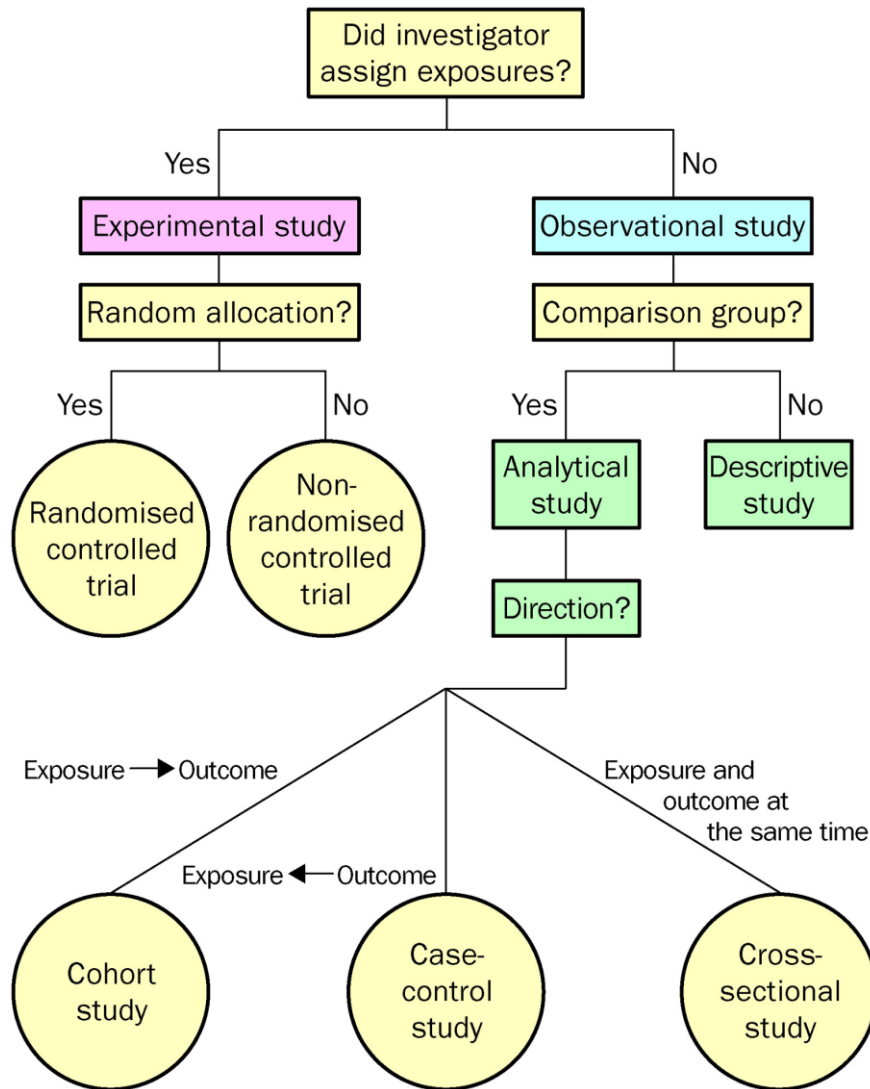
Ελεγχόμενες vs Μη ελεγχόμενες μελέτες



Quiz: Τι είδους μελέτη είναι αυτή;

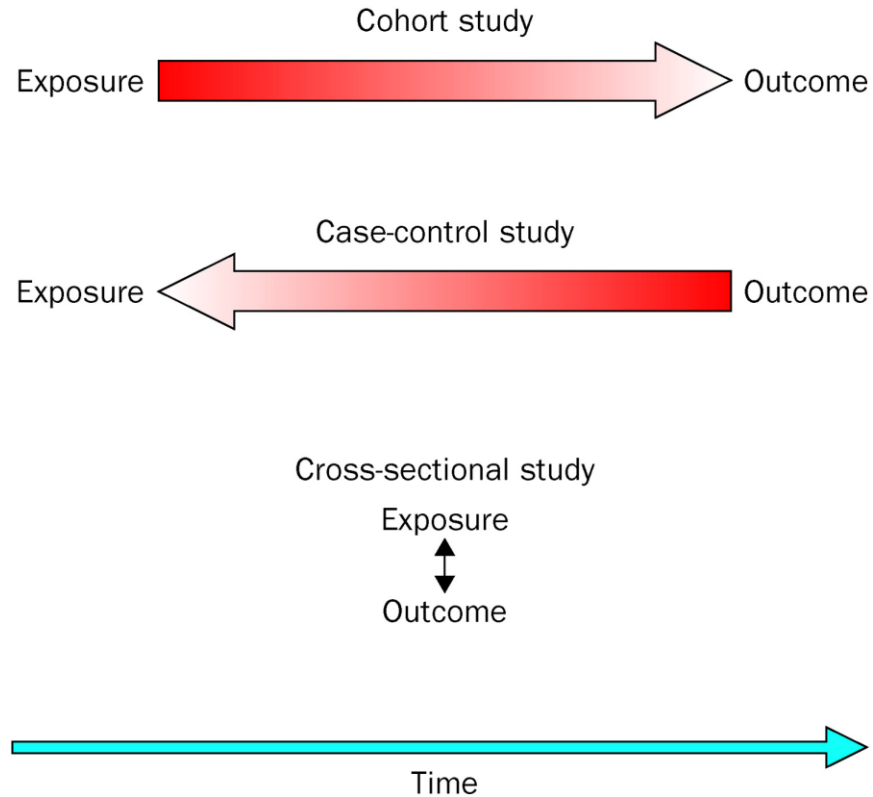


- This [redacted] study included adults (≥ 18 years) with severe COVID-19 pneumonia who were admitted to tertiary care centres in Bologna and Reggio Emilia, Italy, between Feb 21 and March 24, 2020, and a tertiary care centre in Modena, Italy, between Feb 21 and April 30, 2020. All patients were treated with the standard of care (ie, supplemental oxygen, hydroxychloroquine, azithromycin, antiretrovirals, and low molecular weight [redacted] and a **non-randomly selected** subset of patients also received tocilizumab. Tocilizumab was given either intravenously at 8 mg/kg bodyweight (up to a maximum of 800 mg) in two infusions, 12 h apart, or subcutaneously at 162 mg administered in two simultaneous doses, one in each thigh (ie, 324 mg in total), when the intravenous formulation was unavailable.
- The primary endpoint was a composite of invasive mechanical ventilation or death. Treatment groups were compared using Kaplan-Meier curves and Cox regression analysis after adjusting for sex, age, recruiting centre, duration of symptoms, and baseline Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score.

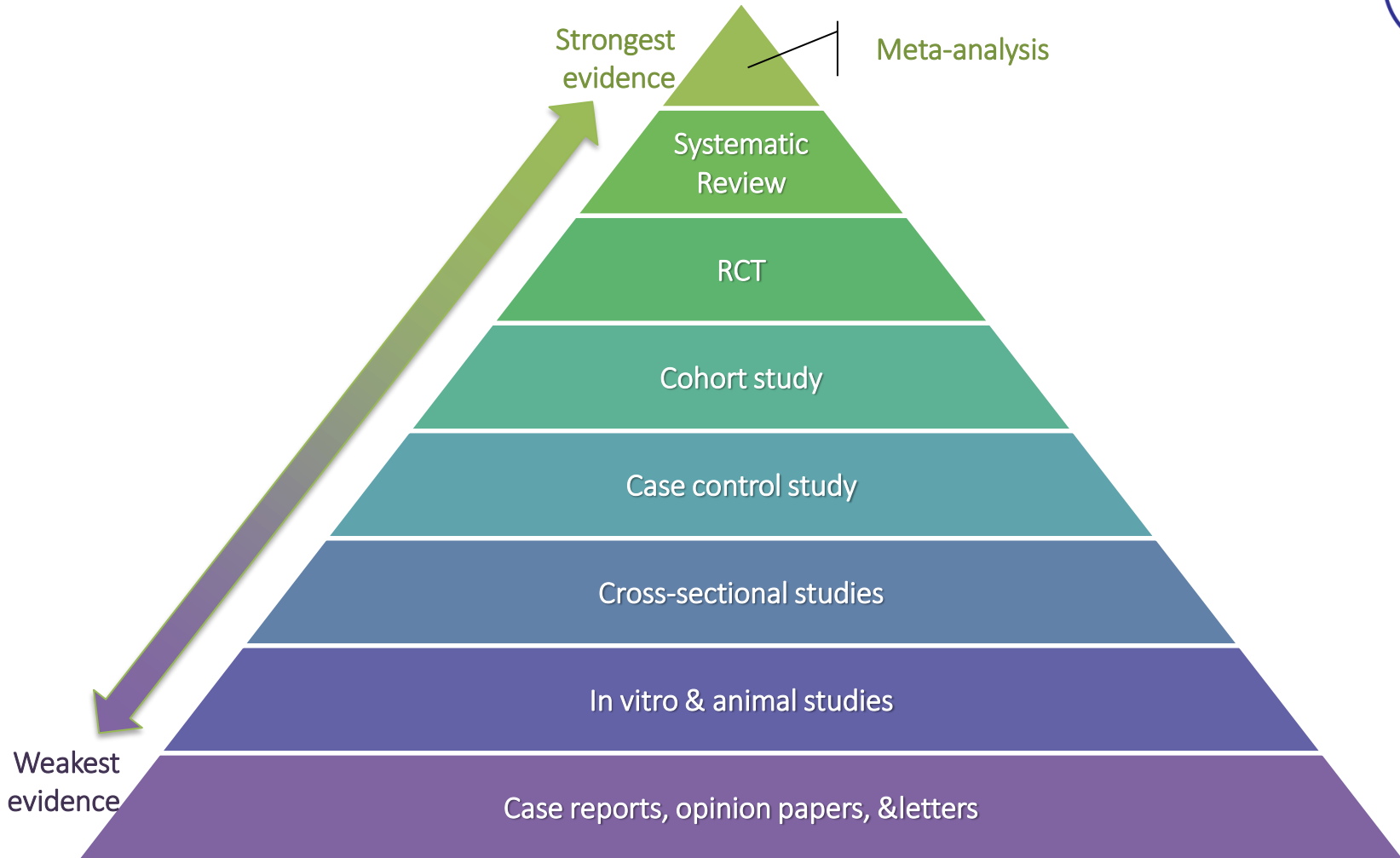


Αλγόριθμος ταξινόμησης τύπων κλινικής έρευνας

Μελέτες παρατήρησης



Hierarchy of evidence





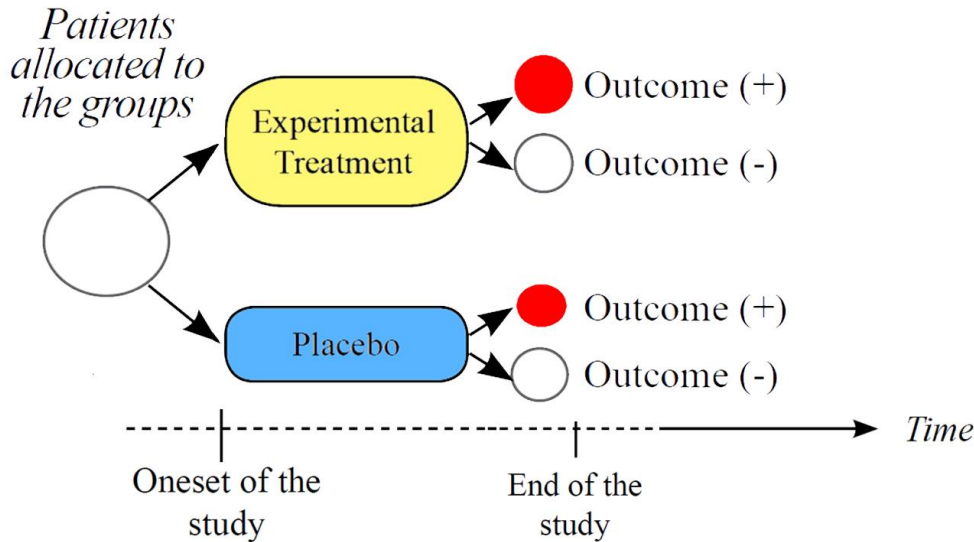
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Types of randomised controlled trials



- RCTs according to how the participants are exposed to the interventions
 - Parallel trials
 - Cross-over trials
 - Factorial design trials
- RCTs by unit of analysis
 - Individual
 - Cluster - Group (Institution, community, geographic, and location)
- RCTs according to the number of participants
 - Fixed to variable sample size
 - N-of-1 trials to mega-trials
- RCTs that explore different aspects of the interventions they evaluate
 - Efficacy and effectiveness trials
 - Equivalence trials
 - Phase I, II, III, and IV trials
- RCTs according to whether the investigators and participants know which intervention is being assessed
 - Open trials
 - Blinded (masked) trials
- RCTs according to whether non-randomized individuals and participants' preferences are taken into account
 - Zelen's design
 - Comprehensive cohort design
 - Wennberg's design

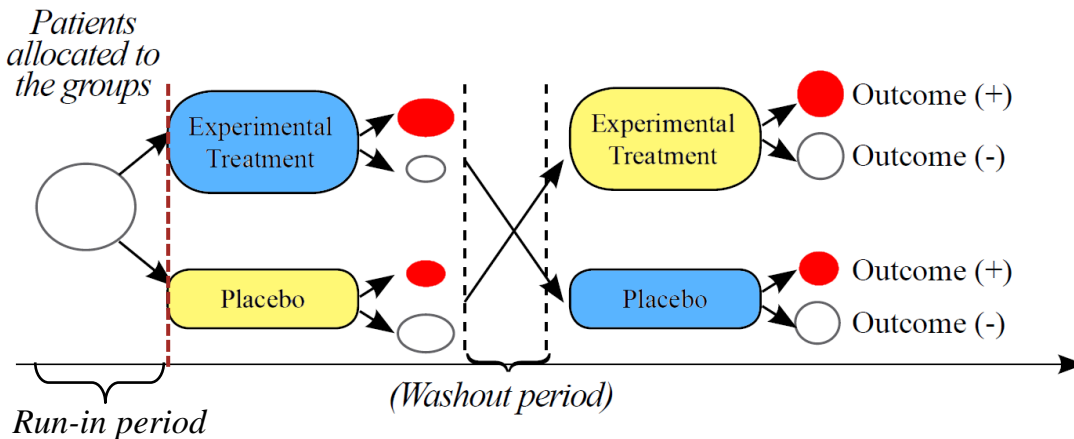
Μελέτες με ομάδα ελέγχου – παράλληλος σχεδιασμός



ΠΑΡΑΛΛΗΛΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

- Μία ή περισσότερες ομάδες θεραπείας και μία ομάδα ελέγχου
- Οι ομάδες θεραπείας και ελέγχου είναι ταυτόχρονες
- Κάθε άτομο κατανέμεται τυχαία (randomly) σε μία ομάδα (θεραπείας ή ελέγχου)
- Η τυχαιοποίηση αφαιρεί το συστηματικό σφάλμα επιλογής και προάγει τη συγκρισιμότητα των ομάδων της μελέτης
- Στατιστική ανάλυση αφορά τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων

Μελέτες με ομάδα ελέγχου – διασταυρούμενος (cross-over) σχεδιασμός



Run-in period: Χρονικό διάστημα ΧΩΡΙΣ φάρμακα ΠΡΙΝ την έναρξη της παρέμβασης

ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

- Ο κάθε ασθενής θα λάβει διαδοχικά και τις δύο θεραπείες
 - Ο κάθε ασθενής είναι και ομάδα ελέγχου για τον εαυτό του
 - Μειώνεται η επίδραση των διαφόρων διακυμάνσεων επειδή οι διακυμάνσεις είναι μικρότερες στον ίδιο ασθενή παρά μεταξύ διαφορετικών ασθενών
- Η τυχαιοποίηση αφορά την αλληλουχία χορήγησης των θεραπειών
 - $A \rightarrow B$ ή $B \rightarrow A$
- Η τυχαιοποίηση προάγει την ισορροπία μεταξύ των ομάδων αναφορικά με το χρόνο έκθεσης στη θεραπεία
- Χρειάζονται λιγότεροι ασθενείς

Διασταυρούμενος σχεδιασμός



ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για θεραπείες που έχουν μόνιμα αποτελέσματα ή επιφέρουν ίαση
- Πιθανή μεταφορά (carry-over) της επίδρασης της πρώτης περιόδου στη δεύτερη περίοδο
 - Απαραίτητη η επαρκής περίοδος έκπλυσης (wash-out)
 - Θεραπευτική δράση της παρέμβασης στη διάρκεια της περιόδου έκπλυσης
- Το φαινόμενο της μεταφοράς μπορεί να μην είναι ίδιο από A-B με B-A (treatment-period interaction): σημαντικό πρόβλημα
- Οι συμμετέχοντες που χάνονται (dropouts) έχουν μεγαλύτερη σημασία
- Δύσκολη ανάλυση των αποτελεσμάτων

ΕΦΑΡΜΟΓΗ - ΧΡΗΣΗ

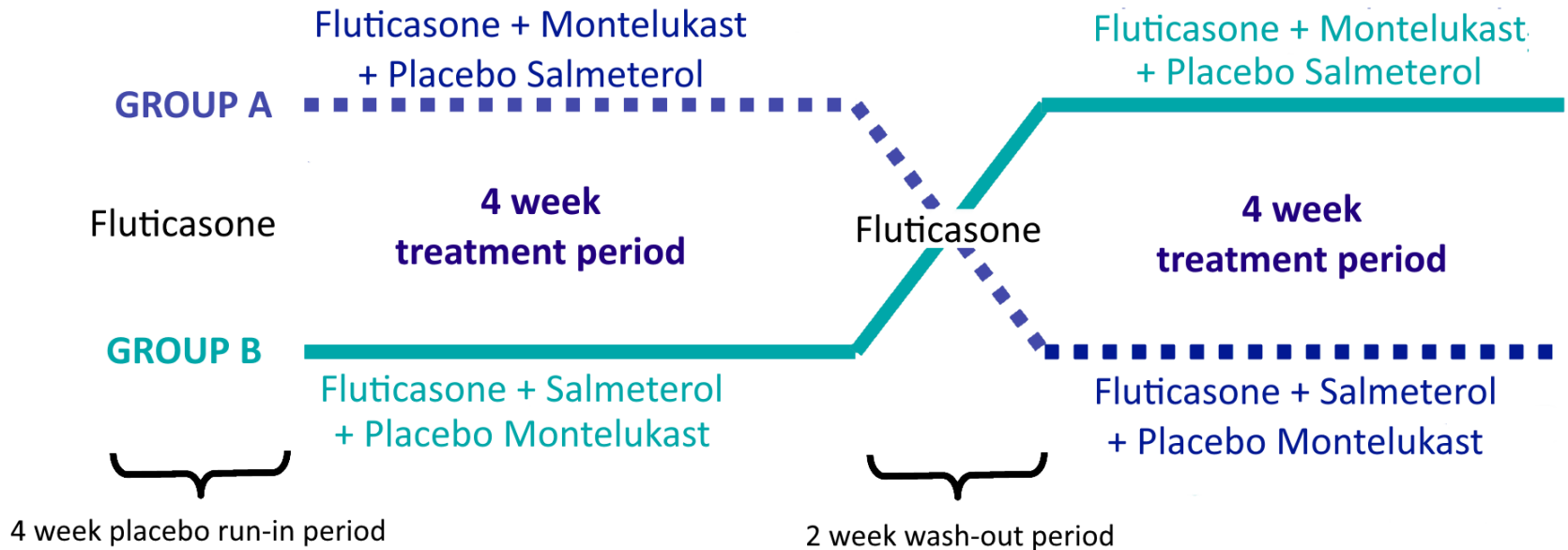
- Χρόνια νοσήματα χωρίς δυνατή ίαση: άσθμα, υπέρταση, ρευματοειδής αρθρίτιδα.
- Υποκείμενο νόσημα σταθεροποιημένο
- Παρεμβάσεις με άμεσο και βραχυπρόθεσμο θεραπευτικό αποτέλεσμα
 - Ανακούφιση σημείων ή συμπτωμάτων του νοσήματος
- Μελέτες μεταβολισμού, βιοδιαθεσιμότητας ή ανοχής φαρμάκων

Effect of montelukast or salmeterol added to inhaled fluticasone on exercise-induced bronchoconstriction in children

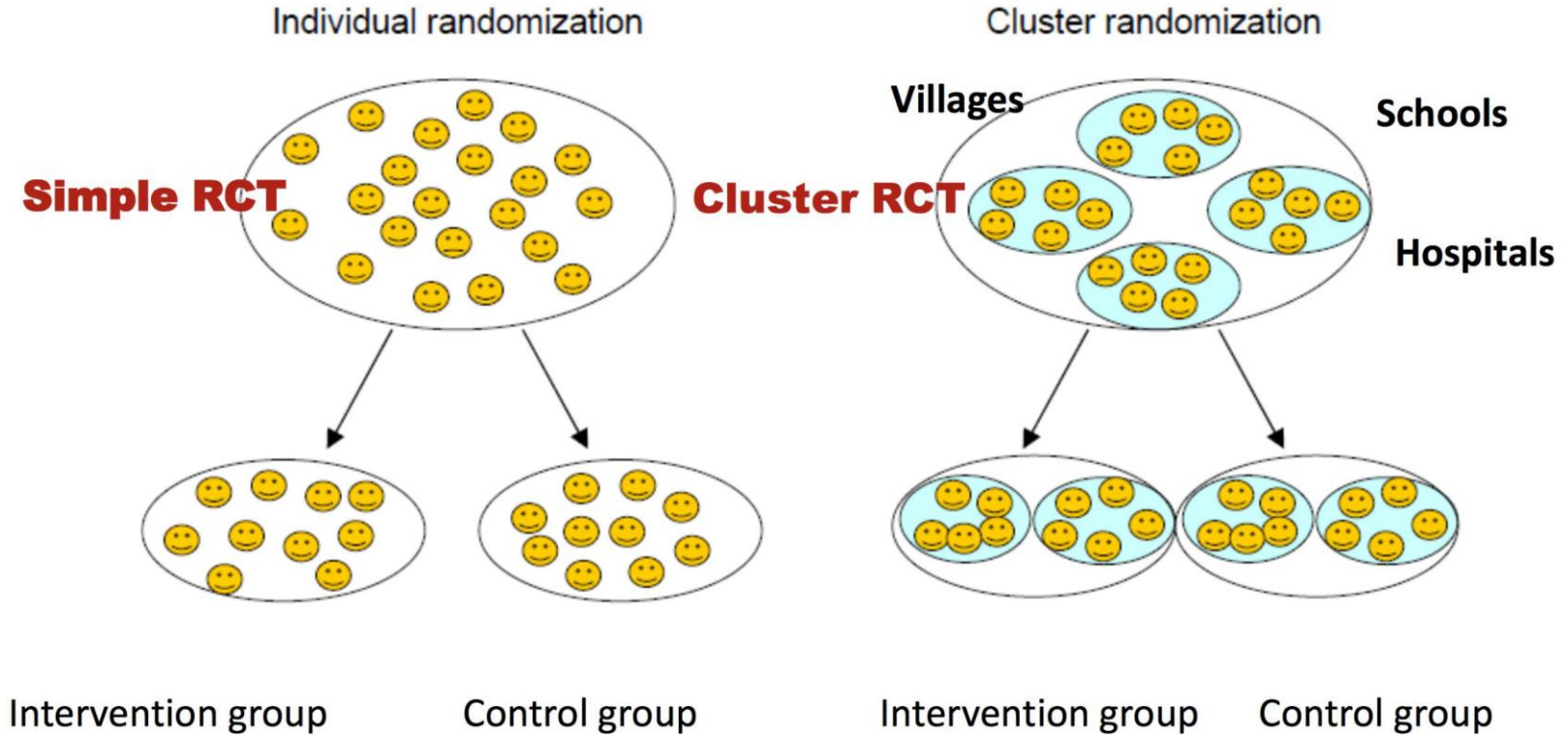


- Objectives: To evaluate the effect of montelukast, 5 mg, or inhaled salmeterol, 50 microg, added to inhaled fluticasone in reducing the maximum percentage decrease in forced expiratory volume in 1 second (FEV1) after a standardized exercise challenge and response to rescue bronchodilation with albuterol in children aged 6 to 14 years with persistent asthma and exercise-induced bronchoconstriction (EIB).
- Methods: Randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, 2-period, 4-week, crossover study conducted between December 22, 2005 and November 14, 2008 at 30 centers in Europe, Asia, Mexico, and South America. Patients with asthma receiving inhaled corticosteroids demonstrated an FEV1 of 70% or higher of the predicted value and EIB (defined as a decrease in FEV1 \geq 15% compared with preexercise baseline FEV1 on 2 occasions before randomization). Standardized exercise challenges were performed at baseline (prerandomization) and at the end of each active treatment period.

Effect of montelukast or salmeterol added to inhaled fluticasone on exercise-induced bronchoconstriction in children



Μελέτες με ομάδα ελέγχου – Σχεδιασμός κατά ομάδες (cluster)



Κατά ομάδες σχεδιασμός (Cluster randomisation)



ΚΑΤΑ ΟΜΑΔΕΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

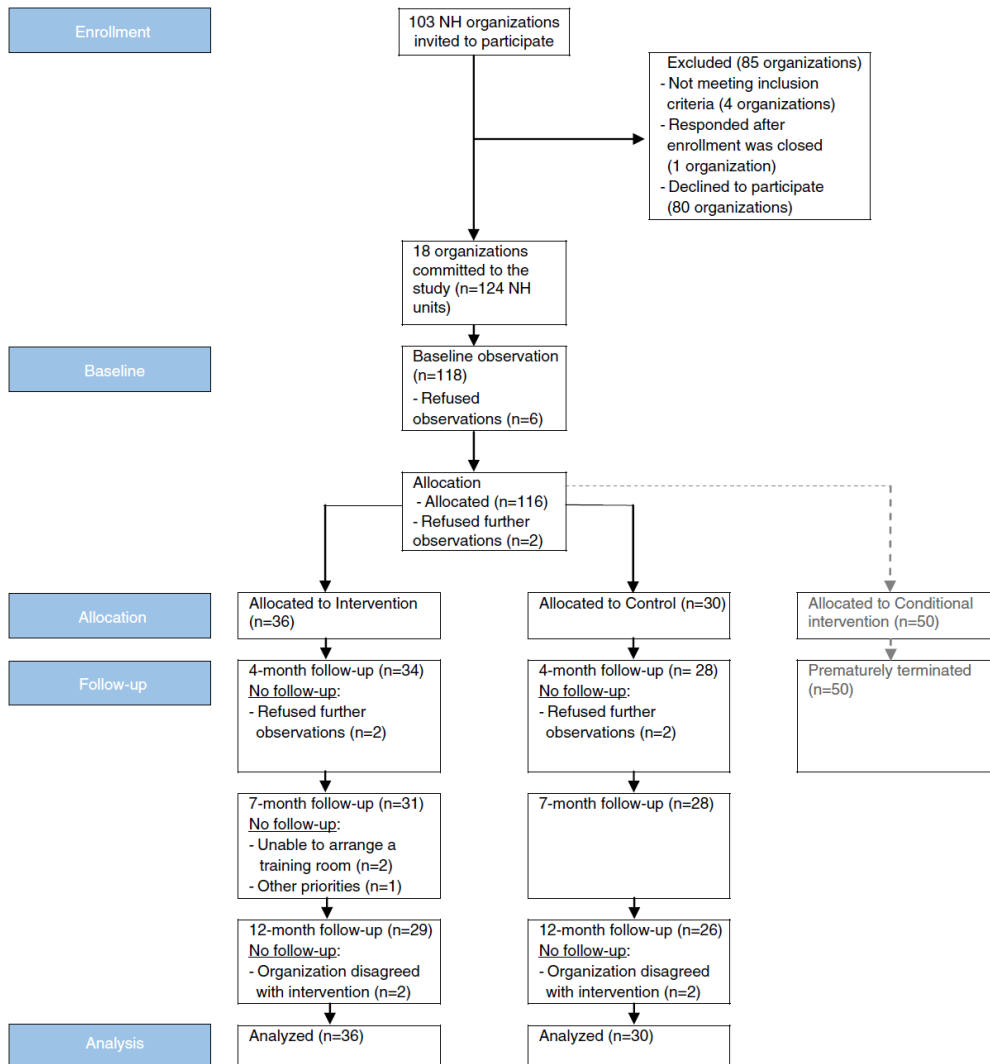
- Γνωστός και σαν “cluster randomization”
- Η μονάδα τυχαιοποίησης είναι μια ομάδα ατόμων (κοινότητα, σχολείο, νοσοκομείο, τμήμα νοσοκομείου κλπ)
- Εφαρμόζεται όταν η τυχαιοποίηση ανά συμμετέχοντα είναι αδύνατη ή μη αποδεκτή
 - Δυσκολία παρακολούθησης (tracking)
 - Επιμόλυνση (contamination)
 - Πρακτικές δυσκολίες
- Αν υπάρχει συσχέτιση στις ανταποκρίσεις/εκβάσεις εντός της ομάδας, μειώνεται η αποτελεσματικότητα του σχεδιασμού αυτού.

- Μπορεί να αξιολογήσει καλύτερα αν ένα νέο πρότυπο φροντίδας, μια σύσταση κατευθυντηρίων οδηγιών ή οποιαδήποτε άλλη αλλαγή που αφορά ένα ιατρείο, τμήμα, νοσοκομείο ή και σύστημα υγείας επιδρά στην έκβαση των ασθενών.
 - Αξιολόγηση εκπαιδευτικών παρεμβάσεων για ιατρικό - νοσηλευτικό προσωπικό
 - Αξιολόγηση πρωτοκόλλων ελέγχου λοιμώξεων
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν υπάρχουν πρακτικά προβλήματα εφαρμογής: είναι δύσκολο για την ίδια ενέργεια (πχ φροντίδα ΚΦΚ) να υπάρχουν δύο διαφορετικές διαδικασίες (πειραματική vs συνήθης) σε ένα νοσοκομείο
- Στις περιπτώσεις αυτές η τυχαιοποίηση σε ατομικό επίπεδο μπορεί να οδηγήσει σε «επιμόλυνση»: η παρέμβαση υιοθετείται από τους επαγγελματίες υγείας που έχουν τυχαιοποιηθεί να ΜΗΝ τη χρησιμοποιούν



Increased hand hygiene compliance in nursing homes after a multimodal intervention: A cluster randomized controlled trial

- Objective: To assess the effect of a multimodal intervention on hand hygiene compliance (HHC) in nursing homes.
- Nursing homes were randomized into a control group (no intervention, n = 30) or an intervention group (multimodal intervention, n = 36)
- Intervention: Audits regarding hand hygiene (HH) materials and personal hygiene rules, 3 live lessons, an e-learning program, posters, and a photo contest. We used a new method to teach the nurses the WHO-defined 5 moments of HH
- The primary outcome measure was hand hygiene compliance of nurses



Σύγκριση διαφορετικών σχεδιασμών



ΠΑΡΑΛΛΗΛΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

- Μία ή περισσότερες ομάδες θεραπείας και μία ομάδα ελέγχου
- Οι ομάδες θεραπείας και ελέγχου είναι ταυτόχρονες
- Κάθε άτομο κατανέμεται τυχαία (randomly) σε μία ομάδα (θεραπείας ή ελέγχου)
- Η τυχαιοποίηση αφαιρεί το συστηματικό σφάλμα επιλογής και προάγει τη συγκρισιμότητα των ομάδων της μελέτης
- Στατιστική ανάλυση αφορά τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων

ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

- Η τυχαιοποίηση αφορά την αλληλουχία χορήγησης των θεραπειών
 - $A \rightarrow B$ ή $B \rightarrow A$
 - Η τυχαιοποίηση προάγει την ισορροπία μεταξύ των ομάδων αναφορικά με το χρόνο έκθεσης στη θεραπεία
- Ο κάθε ασθενής θα λάβει και τις δύο θεραπείες
 - Ο κάθε ασθενής είναι και ομάδα ελέγχου για τον εαυτό του
 - Μειώνεται η επίδραση των διαφόρων διακυμάνσεων επειδή οι διακυμάνσεις είναι μικρότερες στον ίδιο ασθενή παρά μεταξύ διαφορετικών ασθενών
- Χρειάζονται λιγότεροι ασθενείς

ΚΑΤΑ ΟΜΑΔΕΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

- Γνωστός και σαν “cluster randomization”
- Η μονάδα τυχαιοποίησης είναι μια ομάδα ατόμων (κοινότητα, σχολείο, νοσοκομείο, τμήμα νοσοκομείου κλπ)
- Εφαρμόζεται όταν η τυχαιοποίηση ανά συμμετέχοντα είναι αδύνατη ή μη αποδεκτή
 - Παρακολούθηση (tracking)
 - Επιμόλυνση
- Αν υπάρχει συσχέτιση στις ανταποκρίσεις/εκβάσεις εντός της ομάδας, μειώνεται η αποτελεσματικότητα του σχεδιασμού αυτού.

Παραγοντικός Σχεδιασμός (Factorial design)



- Μελέτες με δύο ή περισσότερες πειραματικές παρεμβάσεις οι οποίες αξιολογούνται όχι μόνο μόνες τους αλλά και σε συνδυασμό, με ή χωρίς ομάδα ελέγχου
 - Οικονομικότερος τρόπος αξιολόγησης δύο θεραπευτικών παρεμβάσεων ταυτόχρονα
 - Μέθοδος αξιολόγησης της αλληλεπίδρασης δύο θεραπευτικών παρεμβάσεων
- Η αξιολόγηση δύο θεραπειών ταυτόχρονα μπορεί να γίνει εφόσον δεν υπάρχει αλληλεπίδρασή μεταξύ τους
 - Οι θεραπείες έχουν ανεξάρτητους τρόπους δράσης
 - Για κάθε θεραπεία αξιολογείται διαφορετική έκβαση.

Factorial design



		TREATMENT B		
		YES	NO	
TREATMENT A	YES	Both A & B	Only A	A, with or without B
	NO	Only B	Neither A nor B	No A, with or without B
		B, with or without A	No B, with or without A	

- Estimation of main effects, if no interaction expected
 - Use numbers in the margins
 - A vs. no A, regardless of assignment to B
 - B vs. no B, regardless of assignment to A
 - Determine response
- Assessment for interaction
 - Is response in A and no A different among those receiving B or no B?
 - May have limited power to detect interaction

International Study of Infarct Survival–3



- Factorial design: 3 x 2
 - Aspirin + heparin vs. aspirin alone (antithrombotic)
 - Streptokinase vs. tPA vs. APSAC (fibrinolytic)
- Large, simple trial: 41,299 patients, 914 hospitals, 20 countries

SK + Aspirin plus heparin (6,893 patients)	tPA + Aspirin plus heparin (6,870 patients)	APSAC + Aspirin plus heparin (6,893 patients)	Subtotal 1: 20,656 patients allocated aspirin plus heparin
SK + Aspirin alone (6,887 patients)	tPA + Aspirin alone (6,876 patients)	APSAC + Aspirin alone (6,880 patients)	Subtotal 2: 20,643 patients allocated aspirin alone
Subtotal A: 13,780 patients allocated SK	Subtotal B: 13,746 patients allocated tPA	Subtotal C: 13,773 patients allocated APSAC	Total: 41,299 patients

Μεγάλες μελέτες (Large trials- Mega-trials)



- Πολύ μεγάλος αριθμός ασθενών (πολλά κέντρα μελέτης)
 - Ανοικτά κριτήρια ένταξης
 - Ελάχιστες απαιτήσεις συλλογής δεδομένων
- Φιλοσοφία
 - Αν το προβλεπόμενο όφελος της θεραπευτικής παρέμβασης είναι μικρό, απαιτούνται μεγάλα μεγέθη δείγματος (sample size)
 - Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις της θεραπευτικής παρέμβασης, έτσι μεταβλητές σχετικές με τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης και μεταβλητές ενδιάμεσης απόκρισης δεν είναι απαραίτητα
 - Ένας βαθμός μικρότερης ακρίβειας είναι ανεκτός: τομεγαλύτερο σφάλμα και η αυξημένη μεταβλητότητα αντισταθμίζονται από τους μεγάλους αριθμούς
- Παρέμβαση εύκολη να εφαρμοστεί-χορηγηθεί
 - Βραχυπρόθεσμη συμμόρφωση
 - Δεν απαιτείται προσαρμογή θεραπείας (πχ δοσολογική)
 - Δεν γίνεται συνεχόμενη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες
- Έκβαση (καταληκτικό σημείο) που μπορεί να τεκμηριωθεί εύκολα
- Βραχυπρόθεσμη παρακολούθηση
- Δεν απαιτούνται περίπλοκες μετρήσεις στην έναρξη της μελέτης
- Απλά αλλά πειστικά δεδομένα

Efficacy trials



- Η αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης στα άτομα τα οποία την λαμβάνουν
- Μελέτη αποτελεσματικότητας: εξετάζει αν μια παρέμβαση έχει αποτέλεσμα σε ιδανικές συνθήκες (Exploratory trial)
- Οι μελέτες αποτελεσματικότητας είναι σχεδιασμένες ώστε να αξιολογήσουν το «καθαρό» αποτέλεσμα της παρέμβασης
- Οι ερευνητές θέτουν αυστηρά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού έτσι ώστε ο πληθυσμός της μελέτης να είναι ιδιαίτερα ομογενής και η ομάδα ελέγχου λαμβάνει εικονικό φάρμακο
 - Πχ μελέτη αντιυπερτασικού φαρμάκου με περιορισμό ηλικίας 40-65 και αποκλεισμό των διαβητικών ασθενών και όσων λαμβάνουν ορισμένες άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών
- Οι ερευνητές ελέγχουν στενά τη συμμόρφωση (compliance – adherence) των συμμετεχόντων

Effectiveness trials



- Η αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης στα άτομα στα οποία προσφέρεται (αποδοτικότητα)
- Μελέτη αποδοτικότητας: αξιολογεί μια παρέμβαση με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αλλά σε ετερογενείς ομάδες υπό καθημερινές (όχι ιδανικές) συνθήκες (*Pragmatic trials*).
- Οι μελέτες αποδοτικότητας είναι σχεδιασμένες ώστε αξιολογήσουν όχι μόνο αν η παρέμβαση επιτυγχάνει συγκεκριμένες εκβάσεις, αλλά να περιγράψει και τις συνέπειες της παρέμβασης (θετικές ή αρνητικές) για τα άτομα στα οποία έχει προσφερθεί, σε συνθήκες που μιμούνται την κλινική πράξη.
 - Πχ μελέτη αντιϋπερτασικού φαρμάκου σε ενήλικες, ανεξάρτητα από τα υποκείμενα νοσήματα και αν λαμβάνουν άλλα αντιϋπερτασικά.
- Τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού είναι σχετικά χαλαρά και η ομάδα ελέγχου λαμβάνει δραστικό φάρμακο.

Differences between efficacy and effectiveness studies



	Efficacy trial	Effectiveness trial
Question	Does the intervention work under ideal circumstance?	Does the intervention work in real-world practice?
Setting	Resource-intensive 'ideal setting'	Real-world everyday clinical setting
Study population	Highly selected, homogenous population Several exclusion criteria	Heterogeneous population Few to no exclusion criteria
Providers	Highly experienced and trained	Representative usual providers
Intervention	Strictly enforced and standardized No concurrent interventions	Applied with flexibility Concurrent interventions and cross-over permitted



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ **(Clinical trials – studies)**

Τι είναι μια κλινική μελέτη;



- Οι κλινικές μελέτες (clinical trials – studies) είναι:
 - Πειραματικές μελέτες σε ανθρώπους
 - Σχεδιάζονται για να απαντήσουν σε συγκεκριμένα ερωτήματα σχετικά με διάφορες παρεμβάσεις (θεραπευτικές, διαγνωστικές κλπ)
 - Μπορεί να αφορούν νέες παρεμβάσεις ή υπάρχουσες παρεμβάσεις που χρειάζονται περαιτέρω μελέτη και σύγκριση.
- Τις περισσότερες φορές είναι ελεγχόμενες μελέτες
 - Οι μελέτες φάσεως I και II μπορεί να είναι μη ελεγχόμενες
- Συνήθως είναι τυχαιοποιημένες και τυφλές.
- Μπορεί να έχουν οποιοδήποτε σχεδιασμό πειραματικής μελέτης: παράλληλες ομάδες, διασταυρούμενος σχεδιασμός, παραγοντικός σχεδιασμός.

Ορισμοί I



European Union Clinical Trials Directive 2001/20/EC

- Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of one or more investigational medicinal product(s), and/or to identify any adverse reactions to one or more investigational medicinal product(s) and/or to study absorption, distribution, metabolism and excretion of one or more investigational medicinal product(s) with the object of ascertaining its (their) safety and/or efficacy.

World Health Organization (WHO)

- Any proposal relating to human subjects including healthy volunteers that cannot be considered as an element of accepted clinical management or public health practice and that involves either (i) physical or psychological intervention or observation, or (ii) collection, storage and dissemination of information relating to individuals.

Ορισμοί II



International Conference on Harmonisation (ICH) E6 Good Clinical Practice

- Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological, and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s), and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of an investigational product(s) with the object of ascertaining its safety and/or efficacy. The terms clinical trial and clinical study are synonymous.

U.S. Department of Health and Human Services- NIH

- Clinical trials are part of clinical research and at the heart of all medical advances. Clinical trials look at new ways to prevent, detect, or treat disease. Treatments might be new drugs or new combinations of drugs, new surgical procedures or devices, or new ways to use existing treatments. The goal of clinical trials is to determine if a new test or treatment works and is safe. Clinical trials can also look at other aspects of care, such as improving the quality of life for people with chronic illnesses.



The Four Phases of Clinical Trials

■ FOR LEARNING ■ FOR LISTENING ■ FOR LIFE

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
Primary Data Focus	<p>Evaluation of pharmacology and toxicity of an investigation drug in humans</p> <p>Pharmacokinetics: Absorption, distribution, metabolism and excretion of the drug in the human body</p> <p>Pharmacodynamics: Effect of the drug on the human body</p> <p>Safety & Tolerability: Safe dose range of the drug for future trials</p>	<p>Evaluation of the safety and efficacy of an investigational drug</p> <p>Focus on:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Further assessment of the safety of the drug • Assessment of the effectiveness of the drug • Determination of dose and dosage regimen of the drug to be used in later studies • Evaluation of different target populations and therapeutic regimens of the drug • Investigation of drug-drug interactions 	<p>Confirmation of therapeutic efficacy</p> <p>Focus on:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmation of therapeutic benefit • Monitoring of side effects • Dose-response relationship • Wider target population • Use at other stages of the disease • Interaction with other drugs or food • Development of instructions for use or product label 	<p>Post-approval trials that further investigate the therapeutic use of an investigational drug</p> <p>Focus on:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optimization of the drug • Monitoring of long-term adverse events • Contraindicative drugs or diseases • Drug effectiveness and drug safety in populations not studied in earlier phases of research • Further investigation of drug-drug interactions, dose-response and safety profile, epidemiology, morbidity or mortality
Subjects	Healthy volunteers (sometimes seriously ill patients with no other options or when drug is toxic to healthy volunteers, such as cytotoxic chemotherapy agents)	Subjects with the condition under study	Subjects with the condition under study	Patients with the condition under study
Sample Size	6-20 subjects, typically including healthy subjects	50-200 subjects having a target disease	200-1,000 subjects	Hundreds of subjects, and subjects may be users of the drug or individuals belonging to new populations that need further investigation, such as children, the elderly, other diseases, etc.
Design	Dose escalation, typically open-label, single center	Blinded, randomized, controlled, strict inclusion / exclusion criteria	Blinded, randomized, controlled, general population	Usually blinded, randomized, controlled
Duration	Short, ranging from 9-18 months	One to three years	Two to five years	One to three years or longer, if required by the regulatory authority

Μελέτες φάσεως I



- Evaluation of pharmacology and toxicity of an investigation drug in humans
- Focus on:
 - Pharmacokinetics: Absorption, distribution, metabolism and excretion of the drug in the human body
 - Pharmacodynamics: Effect of the drug on the human body
 - Safety & Tolerability: Safe dose range of the drug for future trials
- Subjects: Healthy volunteers (sometimes seriously ill patients with no other options or when drug is toxic to healthy volunteers, such as cytotoxic chemotherapy agents)
- Size: 6-20 subjects, typically including healthy subjects
- Design: Dose escalation, typically open-label, single center
- Duration: Short, ranging from 9-18 months

Μελέτες φάσεως II



- Evaluation of the safety and efficacy of an investigational drug
- Focus on:
 - Further assessment of the safety of the drug
 - Assessment of the effectiveness of the drug
 - Determination of dose and dosage regimen of the drug to be used in later studies
 - Evaluation of different target populations and therapeutic regimens of the drug
 - Investigation of drug-drug interactions
- Subjects with the condition under study
- Size: 50-200 subjects having a target disease
- Design: Blinded, randomized, controlled, strict inclusion / exclusion criteria
- Duration: 1-3 years

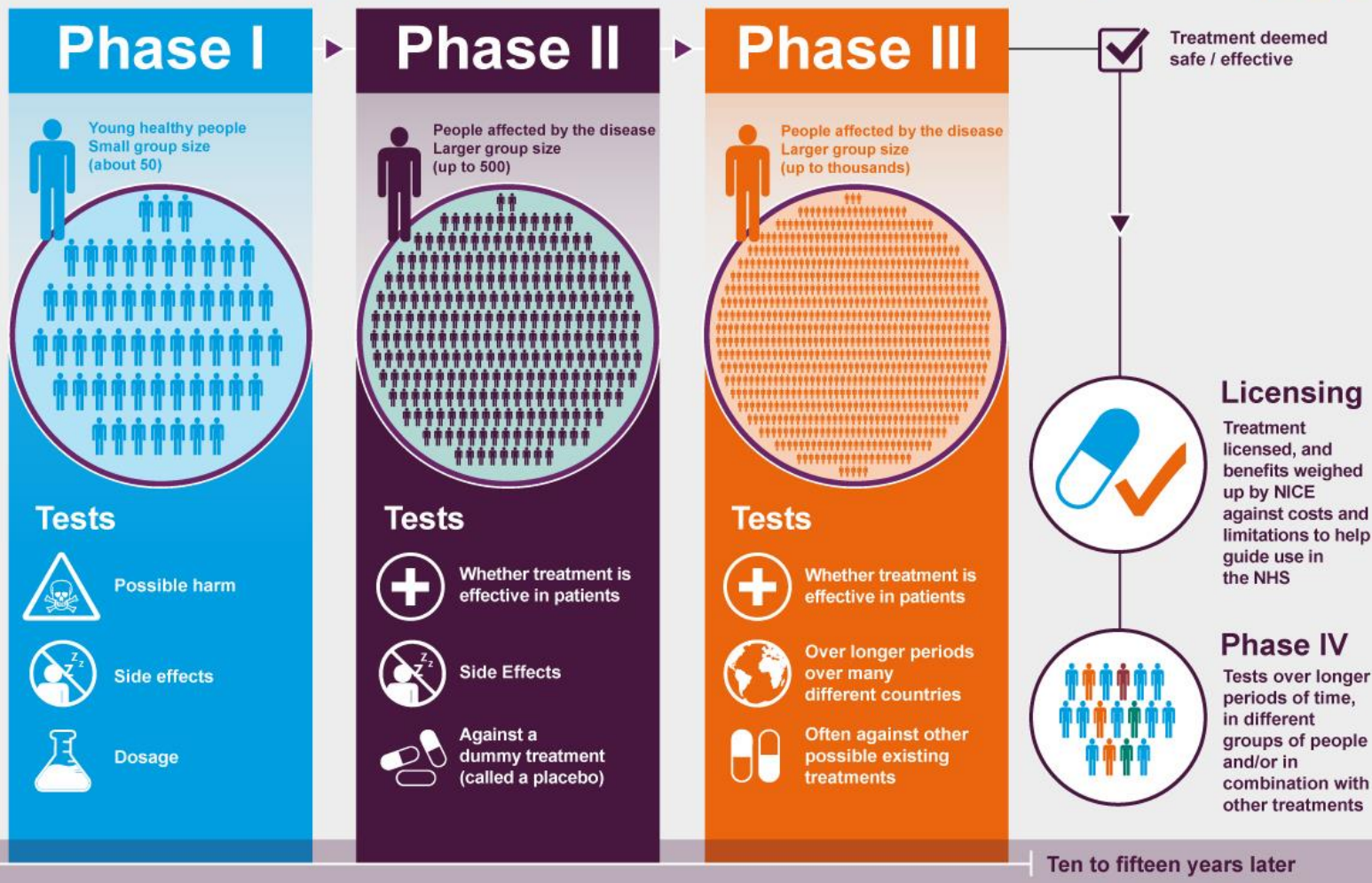
Μελέτες φάσεως III



- Blinded, randomized, controlled, strict inclusion / exclusion criteria
- Focus on:
 - Confirmation of therapeutic benefit
 - Monitoring of side effects
 - Dose-response relationship
 - Wider target population
 - Use at other stages of the disease
 - Interaction with other drugs or food
 - Development of instructions for use or product label
- Subjects with the condition under study
- Size: 200-1000 subjects having a target disease
- Design: Blinded, randomized, controlled, general population
- Duration: 2-5 years

Clinical Trials

There are three main phases of clinical trials

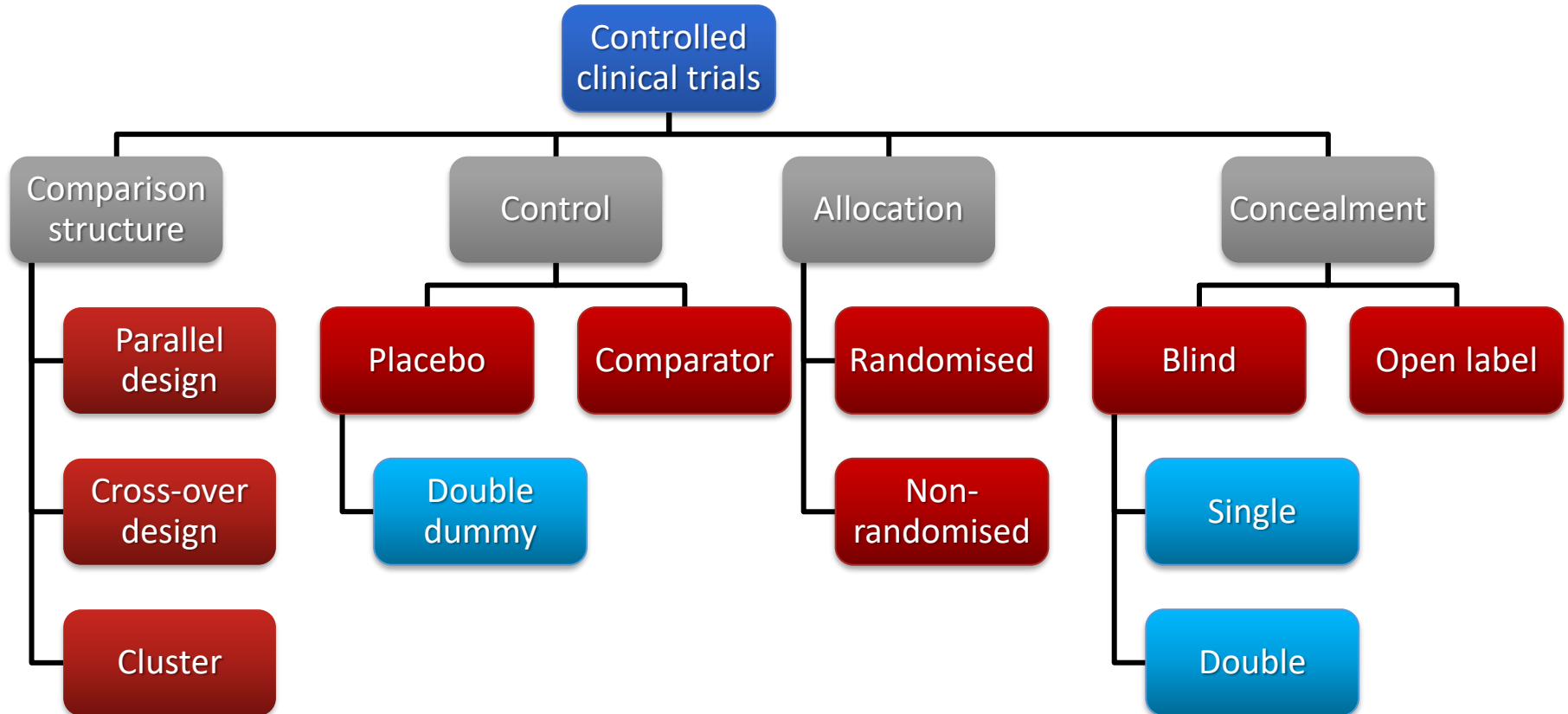


Μελέτες φάσεως IV



- Post-approval trials that further investigate the therapeutic use of an investigational drug
- Focus on:
 - Optimization of the drug
 - Monitoring of long-term adverse events
 - Contraindicative drugs or diseases
 - Drug effectiveness and drug safety in populations not studied in earlier phases of research
 - Further investigation of drug-drug interactions, dose-response and safety profile, epidemiology, morbidity or mortality
- Subjects with the condition under study
- Size: X100, and subjects may be users of the drug or individuals belonging to new populations that need further investigation, such as children, the elderly, other diseases, etc.
- Design: Usually blinded, randomized, controlled
- Duration: 1-3 years

Ορολογία ελεγχόμενων μελετών



Κατανομή συμμετεχόντων



- Η κατανομή στις ομάδες (θεραπείας vs ελέγχου) μπορεί να γίνεται τυχαία ή όχι
- Τυχαιοποίηση: οι συμμετέχοντες κατανέμονται στις ομάδες εντελώς τυχαία
 - Η απόφαση κατανομής δεν επηρεάζεται ούτε καθορίζεται από τους ερευνητές ή τους συμμετέχοντες
 - Απαραίτητη για να εξασφαλιστεί η απουσία σφάλματος επιλογής (selection bias)
- Μέθοδοι
 - Δημιουργία random allocation sequence: προκαθορισμένη αλληλουχία κατανομής στις δύο ομάδες η οποία γίνεται γνωστή αφού ενταχθεί ο ασθενής στη μελέτη
 - Random number tables, λογισμικό παραγωγής τυχαίων αριθμών
 - Άλλοι (όχι ιδανικοί) τρόποι τυχαιοποίησης: με ημερομηνία γέννησης (μονά –ζυγά έτη), με τον αριθμό μητρώου του νοσοκομείου, με την ημερομηνία ένταξης στη μελέτη – ΔΕΝ πρόκειται για πραγματική τυχαιοποίηση (non-random, quasi-random).

Κατανομή συμμετεχόντων



- **Restricted (block) randomization:** τεχνική ώστε ο αριθμός των συμμετεχόντων να είναι όσο γίνεται παρόμοιος μεταξύ των ομάδων σε όλη τη διάρκεια της μελέτης
- **Stratified randomization:** χρησιμοποιείται ώστε ορισμένα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (πχ ηλικία, βάρος κλπ) να είναι όσο γίνεται περισσότερο όμοια μεταξύ των ομάδων της μελέτης
 - Οι ερευνητές πρέπει να προκαθορίσουν αυτά τα χαρακτηριστικά («στρώματα») τα οποία είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τις εκβάσεις της μελέτης
- Στις τυφλές μελέτες η αλληλουχία γίνεται γνωστή μόνο στο «μη τυφλό» μέλος της ερευνητικής ομάδας

Σε τι οφελεί η τυχαιοποίηση;

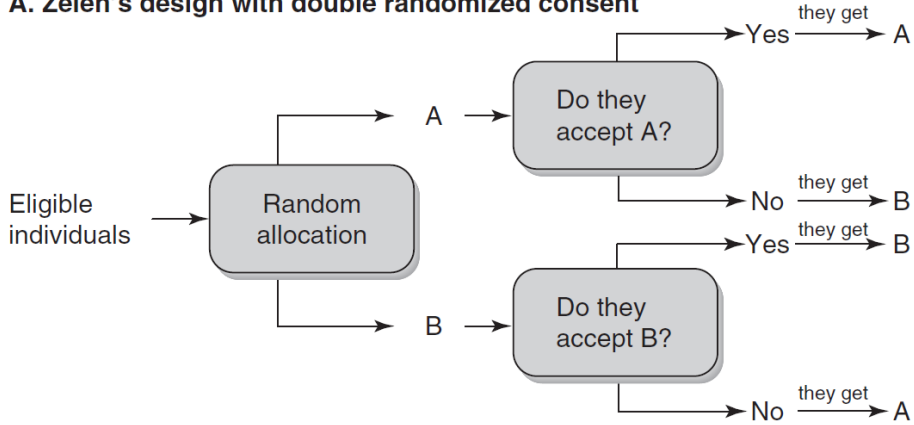


- Με την τυχαιοποίηση τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων είναι πιθανότερο να είναι όμοια μεταξύ των ομάδων κατά την έναρξη της μελέτης (baseline)
- Αν οι ομάδες της μελέτης είναι ισορροπημένες στην έναρξη της μελέτης, οι ερευνητές έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να απομονώσουν και να ποσοτικοποιήσουν την επίδραση των παρεμβάσεων που μελετούν
- Η τυχαιοποίηση ελαχιστοποιεί την επίδραση άλλων παραγόντων (εκτός της παρέμβασης) που μπορεί να επηρεάζουν τις εκβάσεις (συγχυτικοί παράγοντες)
 - Η τυχαιοποίηση ελαχιστοποιεί την επίδραση τόσο γνωστών όσο και άγνωστων συγχυτικών παραγόντων.

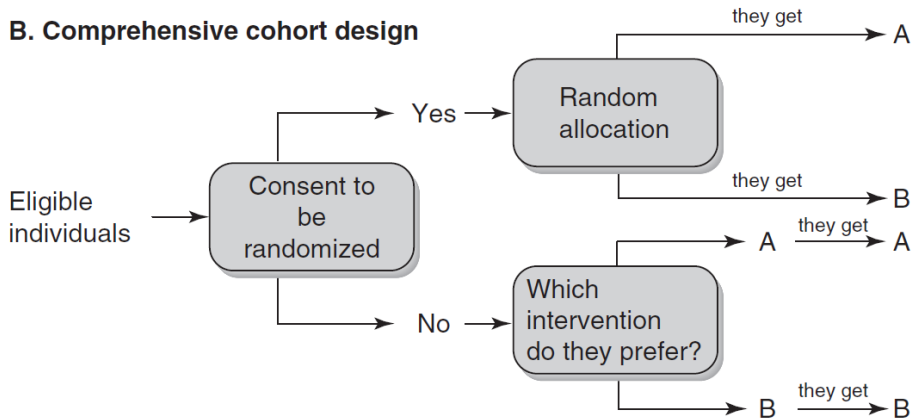
Preference trials



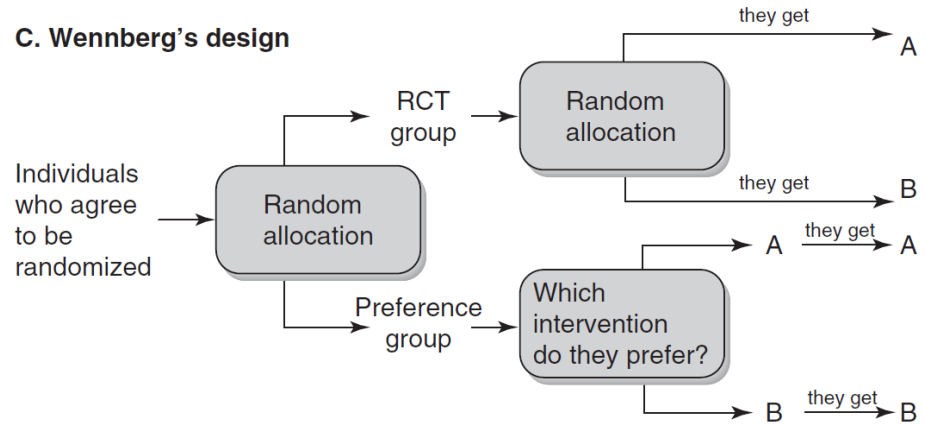
A. Zelen's design with double randomized consent



B. Comprehensive cohort design



C. Wennberg's design



Τυφλοποίηση (Blinding - masking)



- Μεθοδολογική στρατηγική που έχει σαν στόχο τη μείωση του συστηματικού σφάλματος (bias)
 - Σφάλμα επιβεβαίωσης ή παρατήρησης (*ascertainment or observation bias*): η αξιολόγηση της έκβασης επηρεάζεται από τη γνώση του ποια παρέμβαση έχει γίνει.
- Η τυφλοποίηση αφορά οποιαδήποτε προσπάθεια γίνεται ώστε ένα ή περισσότερα από τα μέρη που συμμετέχουν στη μελέτη (ασθενής, ερευνητής) να μην γνωρίζει την παρέμβαση που έχει γίνει σε ένα συγκεκριμένο ασθενή.
- Τυφλή μελέτη
 - Απλή τυφλή: ο ασθενής ή ο ερευνητής δεν γνωρίζει σε ποιά ομάδα έχει κατανεμηθεί (πειραματική ή ελέγχου)
 - Διπλή τυφλή: ο ασθενής και η ερευνητική ομάδα δεν γνωρίζουν σε ποια ομάδα έχει κατανεμηθεί ο ασθενής. **Υπό συνθήκες, μπορεί να υπάρχει ένα μη τυφλοποιημένο μέλος της ερευνητικής ομάδας (unblinded).**
 - Ανοικτή μελέτη: ο ασθενής και η ερευνητική ομάδα γνωρίζουν σε ποια ομάδα έχει κατανεμηθεί ο ασθενής.

Ομάδα ελέγχου



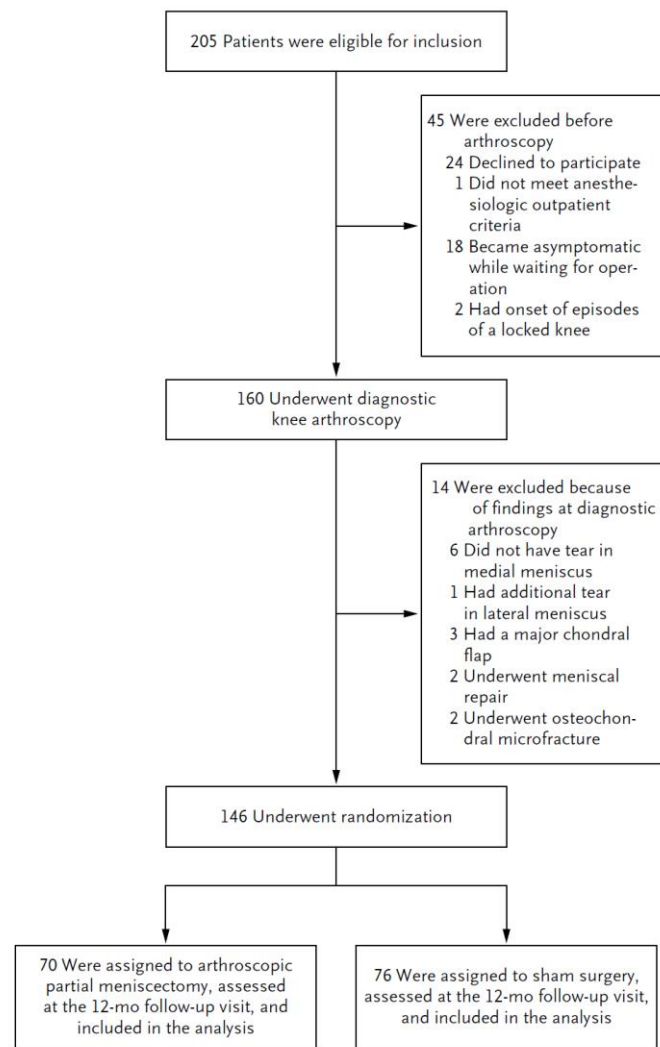
- Η αποτελεσματική τυφλοποίηση προϋποθέτει οι δύο παρεμβάσεις (πειραματική vs ελέγχου) να μην είναι δυνατόν να διακριθούν.
- Εικονική παρέμβαση (placebo): πρέπει να είναι στην ίδια μορφή με την πειραματική παρέμβαση, ώστε να εξασφαλίζεται η απόκρυψη (τυφλότητα).
 - Εικονικό φάρμακο: ακριβώς ίδιο σε εμφάνιση με το πειραματικό
 - Όταν η παρέμβαση δεν είναι φαρμακευτική μπορεί να γίνει αντίστοιχη εικονική πχ «εικονικό χειρουργείο» (Sham surgery)
 - *Sham surgery is a surgical procedure which mimics the actual intervention of interest in every way but leaves out the therapeutically necessary steps to ensure participants in the control group experience “the same incidental effects of the operation or procedure as do those participants on whom a true operation is performed”*
- Δραστικό φάρμακο (active comparator): δεν είναι πάντα δυνατόν να είναι όμοιο σε εμφάνιση με το πειραματικό φάρμακο, π.χ. χορηγείται από διαφορετική οδό (από του στόματος vs ενδοφλέβια)

ORIGINAL ARTICLE

Arthroscopic Partial Meniscectomy versus Sham Surgery for a Degenerative Meniscal Tear

Raine Sihvonen, M.D., Mika Paavola, M.D., Ph.D., Antti Malmivaara, M.D., Ph.D.,
Ari Itälä, M.D., Ph.D., Antti Joukainen, M.D., Ph.D., Heikki Nurmi, M.D.,
Juha Kalske, M.D., and Teppo L.N. Järvinen, M.D., Ph.D.,
for the Finnish Degenerative Meniscal Lesion Study (FIDELITY) Group

For the sham surgery, a standard arthroscopic partial meniscectomy was simulated. To mimic the sensations and sounds of a true arthroscopic partial meniscectomy, the surgeon asked for all instruments, manipulated the knee as if an arthroscopic partial meniscectomy was being performed, pushed a mechanized shaver (without the blade) firmly against the patella (outside the knee), and used suction. The patient was also kept in the operating room for the amount of time required to perform an actual arthroscopic partial meniscectomy.



Double dummy?



- We plan a study to compare the efficacy of oral rivaroxaban to subcutaneous enoxaparin as thromboprophylaxis in acutely ill medical patients.
- The study should be randomized and double blind.
- *Πως μπορούμε να επιτύχουμε τυφλοποίηση, όταν η πειραματική θεραπεία χορηγείται από του στόματος, ενώ η θεραπεία στην ομάδα ελέγχου*

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients

Alexander T. Cohen, M.D., Theodore E. Spiro, M.D., Harry R. Büller, M.D., Lloyd Haskell, M.D., Dayi Hu, M.D., Russell Hull, M.B., B.S., Alexandre Mebazaa, M.D., Geno Merli, M.D., Sebastian Schellong, M.D., Alex C. Spyropoulos, M.D., and Victor Tapson, M.D., for the MAGELLAN Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND
The clinically appropriate duration of thromboprophylaxis in hospitalized patients with acute medical illnesses is unknown. In this multicenter, randomized, double-blind trial, we evaluated the efficacy and safety of oral rivaroxaban administered for an extended period, as compared with subcutaneous enoxaparin administered for a standard period, followed by placebo.

METHODS
We randomly assigned patients 40 years of age or older who were hospitalized for an acute medical illness to receive subcutaneous enoxaparin, 40 mg once daily, for 10±4 days and oral placebo for 35±4 days or to receive subcutaneous placebo for 10±4 days and oral rivaroxaban, 10 mg once daily, for 35±4 days. The primary efficacy outcomes were the composite of asymptomatic proximal or symptomatic venous thromboembolism up to day 10 (noninferiority test) and up to day 35 (superiority test). The principal safety outcome was the composite of major or clinically relevant nonmajor bleeding.

RESULTS
A total of 8101 patients underwent randomization. A primary efficacy outcome event occurred in 78 of 2938 patients (2.7%) receiving rivaroxaban and 82 of 2993 patients (2.7%) receiving enoxaparin at day 10 (relative risk with rivaroxaban, 0.97; 95% confidence interval [CI], 0.71 to 1.31; P=0.003 for noninferiority) and in 131 of 2967 patients (4.4%) who received rivaroxaban and 175 of 3057 patients (5.7%) who received enoxaparin followed by placebo at day 35 (relative risk, 0.77; 95% CI, 0.62 to 0.96; P=0.02). A principal safety outcome event occurred in 111 of 3997 patients (2.8%) in the rivaroxaban group and 49 of 4001 patients (1.2%) in the enoxaparin group at day 10 (P<0.001) and in 164 patients (4.1%) and 67 patients (1.7%) in the respective groups at day 35 (P<0.001).

CONCLUSIONS
In acutely ill medical patients, rivaroxaban was noninferior to enoxaparin for standard-duration thromboprophylaxis. Extended-duration rivaroxaban reduced the risk of venous thromboembolism. Rivaroxaban was associated with an increased risk of bleeding. (Funded by Bayer HealthCare Pharmaceuticals and Janssen Research and Development; MAGELLAN ClinicalTrials.gov number, NCT00571649.)

From King's College Hospital, London (A.T.C.); Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Montville (T.E.S.), and Janssen Research and Development, Raritan (L.H.) — both in New Jersey; Academic Medical Center, Amsterdam (H.R.B.); People's Hospital of Peking University, Beijing (D.H.); Foothills Hospital, Calgary, AB, Canada (R.H.); University Paris Diderot, pôle de recherche et d'enseignement supérieur Sorbonne Paris Cité and Hôpital Lariboisière, Paris (A.M.); Thomas Jefferson Medical Center, Philadelphia (G.M.); Dresden-Friedrichstadt Hospital, Dresden, Germany (S.S.); Hofstra North Shore-LIJ School of Medicine, Manhasset, NY (A.C.S.); and Duke University Medical Center, Durham, NC (V.T.). Address reprint requests to Dr. Cohen at Vascular Medicine, Department of Vascular Surgery, King's College Hospital, London SE5 9RS, United Kingdom, or at alexander.cohen@kcl.ac.uk.

*The investigators participating in the Multicenter, Randomized, Parallel Group Efficacy and Safety Study for the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Acutely Ill Medical Patients Comparing Rivaroxaban with Enoxaparin (MAGELLAN) and the study committees are listed in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

N Engl J Med 2013;368:513-23.
DOI: 10.1056/NEJMoa1110996
Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.

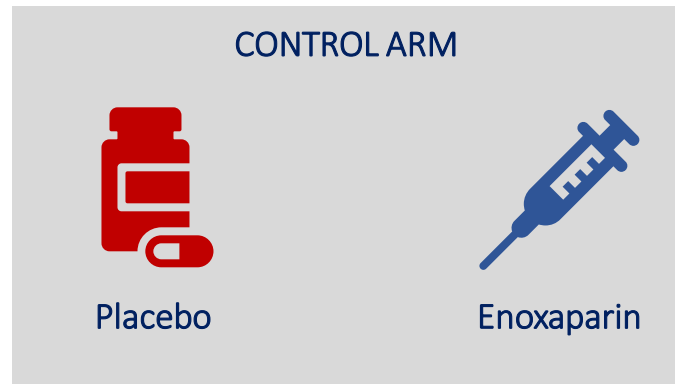
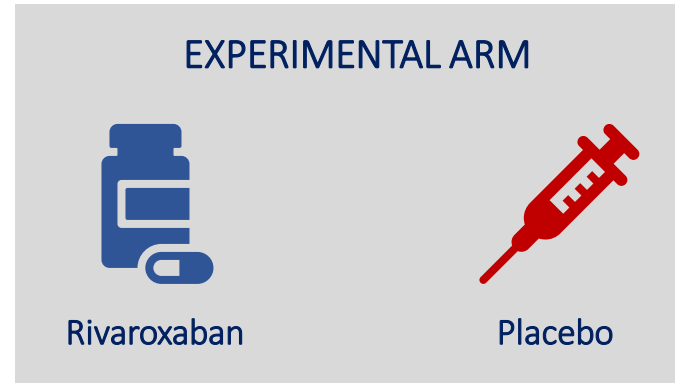
N ENGL J MED 368:6 NEJM.ORG FEBRUARY 7, 2013 513

The New England Journal of Medicine
Downloaded from nejm.org at UNIVERSITY OF STELLENBOSCH on February 22, 2013. For personal use only. No other uses without permission.
Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Double-dummy



- We randomly assigned patients 40 years of age or older who were hospitalized for an acute medical illness to receive subcutaneous enoxaparin, 40 mg once daily, for 10±4 days and oral placebo for 35±4 days or to receive subcutaneous placebo for 10±4 days and oral rivaroxaban, 10 mg once daily, for 35±4 days.



Η ερευνητική υπόθεση



- Η ερευνητική υπόθεση μιας μελέτης επηρεάζει το σχεδιασμό της πχ το μέγεθος του δείγματος και τη στατιστική ανάλυση
 - Μελέτες υπεροχής: ανάλυση πρόθεσης θεραπείας (intention to treat)
- Οι πιθανές ερευνητικές υποθέσεις:
 - Υπεροχή
 - Ισοδυναμία
 - Μη κατωτερότητα
- Η επιλογή ερευνητικής υπόθεσης εξαρτάται από:
 - Την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στην ομάδα ελέγχου
 - Αν η ομάδα ελέγχου είναι εικονικό φάρμακο, πρέπει να επιλεγεί σχεδιασμός υπεροχής.
- Ερευνητική υπόθεση vs Μηδενική υπόθεση:
 - Η απόρριψη μιας υπόθεσης είναι στατιστικά βεβαιότερη από την επιβεβαίωσή της,
 - Σαν μηδενική υπόθεση (αυτή που θα απορρίψουμε) λαμβάνουμε το αντίθετο της ερευνητικής υπόθεσης.

Μέγεθος δείγματος και ισχύς της μελέτης



- Σφάλμα τύπου I (α): θεωρούμε τη μηδενική υπόθεση ψευδή, ενώ είναι αληθής
 - Βρίσκουμε διαφορά μεταξύ των ομάδων ενώ στην πραγματικότητα ΔΕΝ υπάρχει.
 - Το σφάλμα τύπου I εκφράζεται από την τιμή του p : πχ $p < 0,05 \rightarrow \alpha < 5\%$
- Σφάλμα τύπου II (β): θεωρούμε τη μηδενική υπόθεση αληθή ενώ είναι ψευδής.
 - Δεν βρίσκουμε διαφορά μεταξύ των ομάδων, ενώ στην πραγματικότητα υπάρχει.
 - Η πιθανότητα σφάλματος τύπου II εξαρτάται από το μέγεθος του δείγματος και την αναμενόμενη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης
- Ισχύς της μελέτης είναι η πιθανότητα η μελέτη να ανιχνεύσει μια υπαρκτή διαφορά συγκεκριμένου μεγέθους
 - Ισχύς της μελέτης = $1 - \beta$

plementary Appendix). Under the assumption of a 10% event rate and a 5% loss to follow-up, we determined that inclusion of 400 patients would be required to provide a power of 90% to confirm noninferiority, with a one-sided confidence interval of 97.5%. Continuous variables are presented

Have the assumptions of the authors been confirmed?

If not, power calculations might not be valid!

Μελέτες υπεροχής



- Στόχος: ναδειχθεί ότι η έκβαση στην πειραματική ομάδα (παρέμβασης) είναι καλύτερη από την έκβαση στην ομάδα ελέγχου.
 - Σφάλμα τύπου I – πρέπει $p < 0,05$
 - Σφάλμα τύπου II – ισχύς μελέτης (π.χ. $> 80\%$)

Μελέτες Ισοδυναμίας



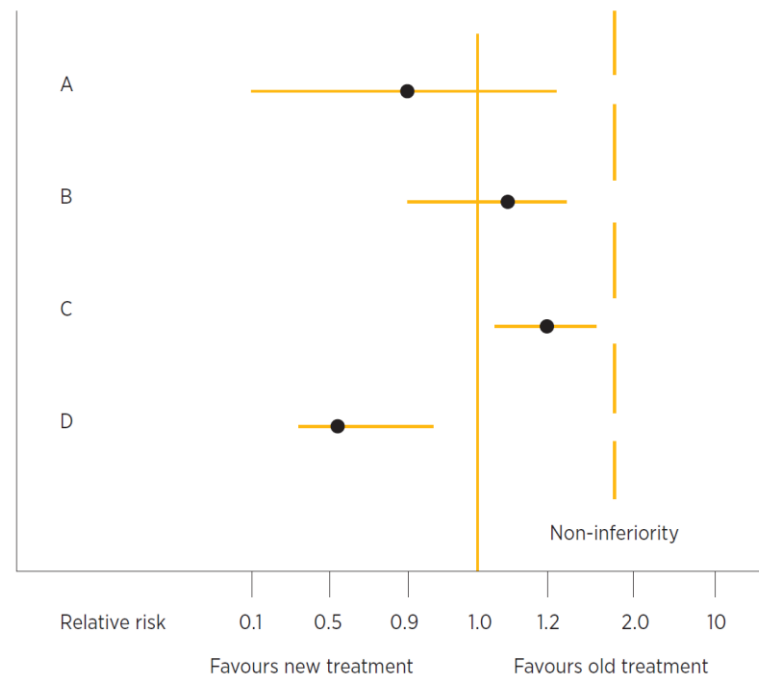
- Στόχος: ναδειχθεί ότι η έκβαση στην πειραματική ομάδα (παρέμβασης) είναι αρκετά κοντά με την έκβαση στην ομάδα ελέγχου.
 - Πόση διαφορά επιτρέπεται μεταξύ των δύο παρεμβάσεων, ώστε να θεωρούνται ισοδύναμες;
 - Η «ανιχνεύσιμη» διαφορά πρέπει να είναι μικρή.
 - Η πιθανότητα ανίχνευσης της διαφοράς πρέπει να είναι μεγάλη
 - Απαιτείται μεγάλο μέγεθος δείγματος
- Έλεγχος υπόθεσης: αντεστραμμένη σε σύγκριση με τις μελέτες υπεροχής (“Flipped”)
 - H_0 (μηδενική υπόθεση) – υπάρχει διαφορά μεταξύ των θεραπειών
 - H_A – δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των θεραπειών

Μελέτες μη κατωτερότητας



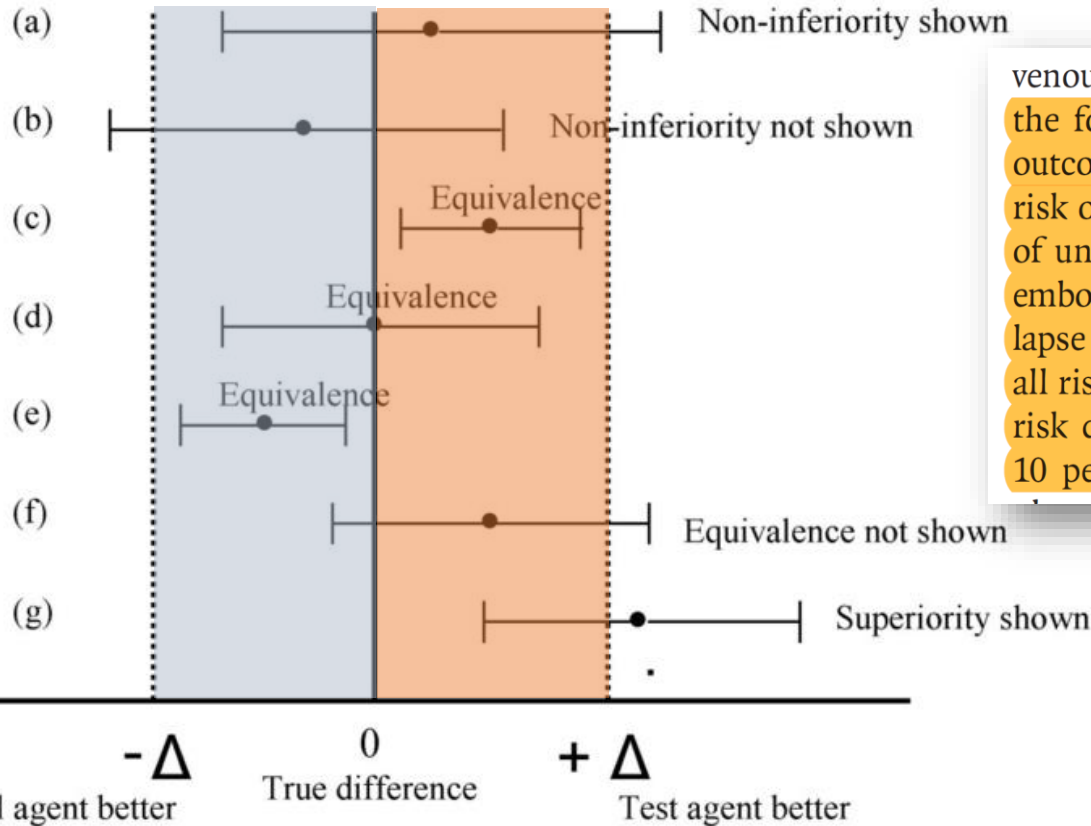
- Στόχος: να δειχθεί αν η θεραπεία A (συνήθως μια νέα θεραπεία) είναι τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματική με τη θεραπεία B (συνήθως η καθιερωμένη θεραπεία).
- H_0 – η θεραπεία A είναι χειρότερη από τη θεραπεία B (one-sided)
 - Η θεραπεία B ΔΕΝ μπορεί να είναι εικονικό φάρμακο.
- Πρέπει να δειχθεί ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας A, ακόμα και αν υπολείπεται, είναι αρκετά κοντά στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας B
- Η «ανιχνεύσιμη διαφορά» είναι μικρή, αλλά επειδή η υπόθεση αφορά μία πλευρά (one-sided) δεν απαιτείται μεγάλο μέγεθος δείγματος.
- Τα όρια κατωτερότητας (δηλαδή η μέγιστη αποδεκτή διαφορά μεταξύ της θεραπείας B και της θεραπείας A) καθορίζονται:
 - Με κλινικά κριτήρια (ποια διαφορά θεωρείται κλινικά ασήμαντη;)
 - Με στατιστικά κριτήρια (δεδομένα από μελέτες της θεραπείας B σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο)

Fig. 2 Spectrum of outcomes included in non-inferiority trials



All of A B C D are 'non-inferior' to old drug
A + B are not statistically superior or inferior
C is statistically inferior
D is statistically superior

Non-inferiority trials



venous treatment. We estimated event rates for the four components of the primary composite outcome from the literature¹⁷; we estimated the risk of all-cause mortality to be 2 to 5%, the risk of unplanned surgery to be 1 to 3%, the risk of embolic events to be 1 to 2%, and the risk of relapse of bacteremia to be 1 to 3%. Thus, the overall risk of the primary outcome was 5 to 13%. A risk difference (i.e., a noninferiority margin) of 10 percentage points was chosen (see the Sup-

**Non-inferiority trials:
Active control – NOT placebo**

Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial



*Michael Rud Lassen, Gary E Raskob, Alexander Gallus, Graham Pineo, Dalei Chen, Philip Hornick, and the ADVANCE-2 investigators**

- Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement
 - Apixaban vs Enoxaparin
- Treatment continued for 10–14 days after surgery and follow-up visits at 30 and 60 days after last treatment
- Main outcome—composite of asymptomatic and symptomatic deep vein thrombosis, non-fatal pulmonary embolism, and all-cause death during treatment
- Designed to detect non-inferiority, defined as upper 95% confidence limit of Relative Risk (apixaban vs. enoxaparin) of 1.25 and Absolute Risk Difference (ARR) of 5.6%

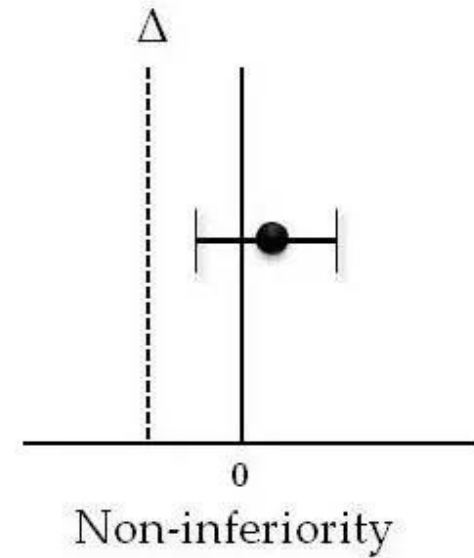
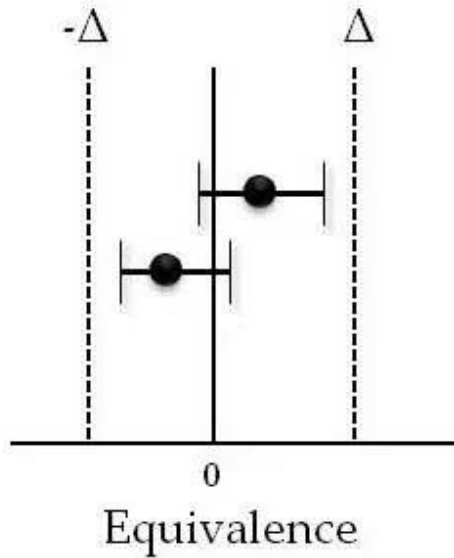
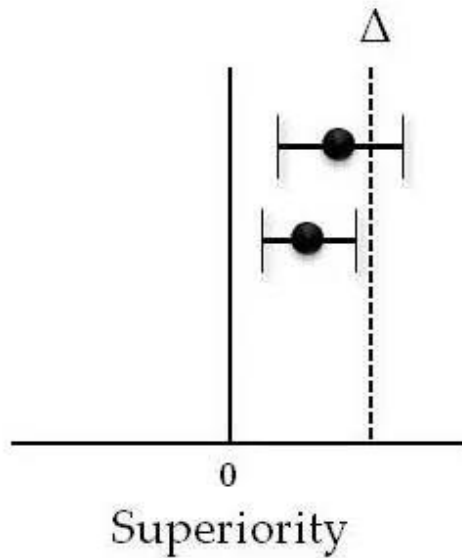
Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial



Michael Rud Lassen, Gary E Raskob, Al

		Relative risk	p value	Absolute risk difference (%)
Apixaban				
n/N				
During intended treatment				
All venous thromboembolism and all-cause death*	147/976	0.62 (0.51 to 0.74)	<0.0001	-9.27% (-12.74 to -5.79)
Major venous thromboembolism†	13/1195	(0.26 to 0.97)		
Symptomatic venous thromboembolism or venous thromboembolism-related death‡	7/1528	0.50 (0.26 to 0.97)	0.0186	-1.04% (-2.03 to -0.05)
		1.00 (0.35 to 2.85)	..	0.00% (-0.48 to 0.48)

The role of Δ in superiority, equivalence and non-inferiority trials.



Δ : margin of equivalence



Study Group Design



Two independent study groups



One study group vs. population

Two study groups will each receive different treatments.

Primary Endpoint



Dichotomous (yes/no)



Continuous (means)

The primary endpoint is **binomial** - only two possible outcomes.
Eg, mortality (dead/not dead), pregnant (pregnant/not)

Statistical Parameters

Anticipated Incidence

Group 1 85 %

Group 2 10 %

% Decrease

Enrollment ratio 1

Type I/II Error Rate

Alpha 0.05

Power 80%

Reset

Calculate

Sample size calculations

1. Set the desired study power (e.g. 85%)
2. Estimate the expected event rate in the control group.
3. Set the minimum event rate difference between the two groups.

Dichotomous Endpoint, Two Independent Sample Study

Sample Size	
Group 1	337
Group 2	337
Total	674

Study Parameters	
Incidence, group 1	85%
Incidence, group 2	76.5% 10% dec
Alpha	0.05
Beta	0.2
Power	0.8



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ