



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ



Διευθυντής: Καθηγήτρια Ε.Ι. Γκόγκα

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»

Διευθυντής: Καθηγητής Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης
Αναπλ. Διευθυντής: Καθηγητής Σ. Τσιόδρας

Μέλη Συντονιστικής Επιτροπής:
Καθηγητής Γ. Δημόπουλος
Αναπλ. Καθηγητής Μ. Σαμάρκος
Αναπλ. Καθηγήτρια Ε. Σαμπατάκου
Επικ. Καθηγήτρια Γ. Πουλάκου

ΑΘΗΝΑ 2022

ΕΙΔΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

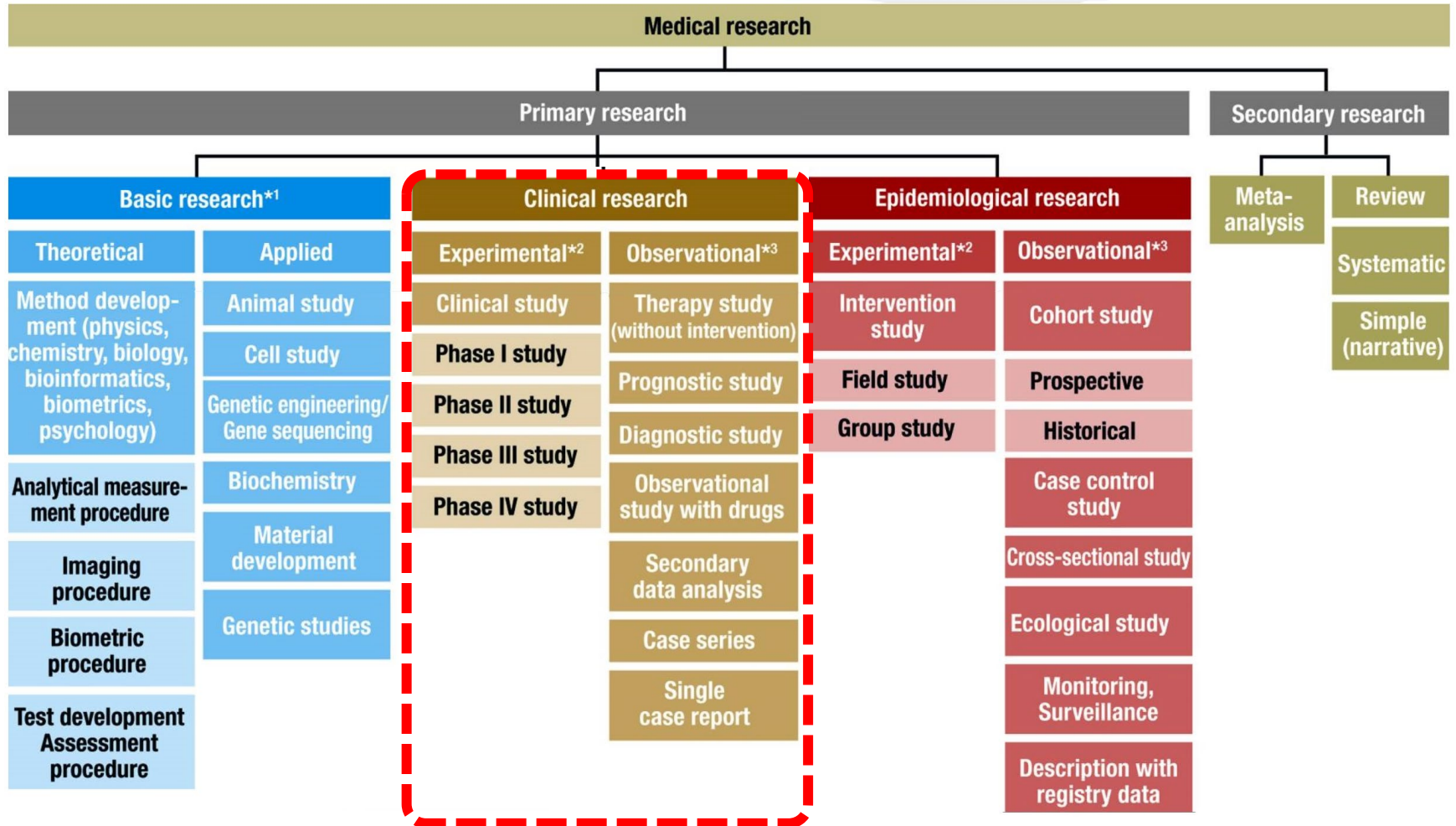
ΠΜΣ «Λοιμωξιολογία»
Μ. Σαμάρκος
Καθηγητής Παθολογίας - Λοιμώξεων
31 Οκτωβρίου 2022

Μαθησιακά αποτελέσματα: στο τέλος του μαθήματος θα πρέπει να μπορείτε:



- Να διακρίνετε μια πειραματική από μια μελέτη παρατήρησης
- Να περιγράψετε τις διαφορές μεταξύ ελεγχόμενων και μη ελεγχόμενων μελετών
- Να διακρίνετε μελέτες με διασταυρούμενο από μελέτες με παραγοντικό σχεδιασμό
- Να εξηγήσετε τη σημασία της τυχαιοποίησης και της διαστρωματωμένης τυχαιοποίησης
- Να εξηγήσετε τη σημασία της τυφλοποίησης
- Να εξηγήσετε τη λογική των μελετών μη κατωτερότητας
- Να υπολογίσετε το ελάχιστο μέγεθος δείγματος για μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη

Ταξινόμηση ιατρικής έρευνας




Quizz: Τι είδους μελέτη είναι αυτή;



- This 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 heparin), and a non-randomly selected subset of patients also received tocilizumab.
- 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.

Τι είδους μελέτη ήταν η προηγούμενη;

- 1 Προοπτική μελέτη παρατήρησης
-  2 Αναδρομική μελέτη παρατήρησης
- 3 Ελεγχόμενη κλινική μελέτη
- 4 Μη ελεγχόμενη κλινική μελέτη
- 5 Μη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη

Τι είδους μελέτη είναι αυτή;



- This **retrospective, observational cohort** 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 heparin), and a **non-randomly selected** subset of patients also received tocilizumab.
- 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.

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

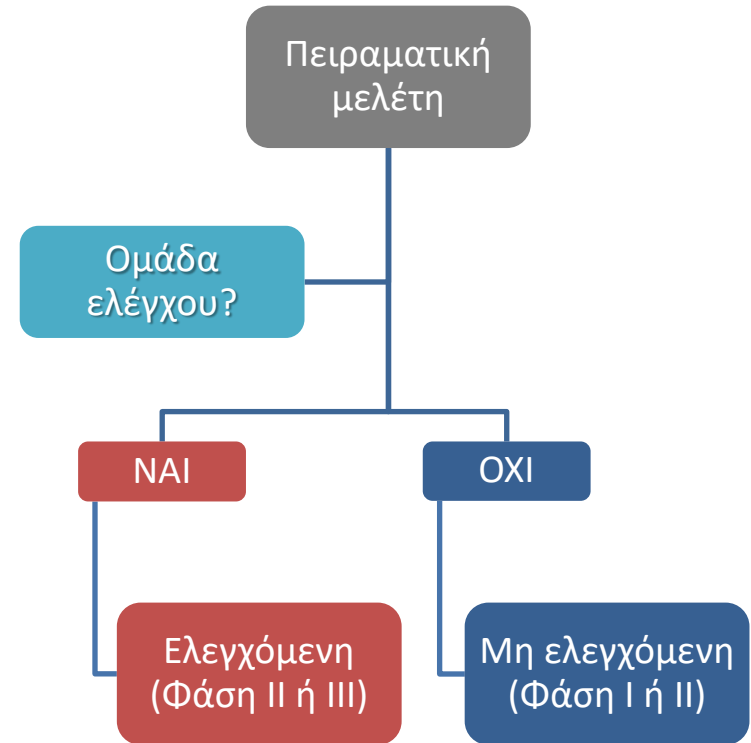
Τα δεδομένα δημιουργήθηκαν πριν ή μετά την έναρξη της μελέτης;

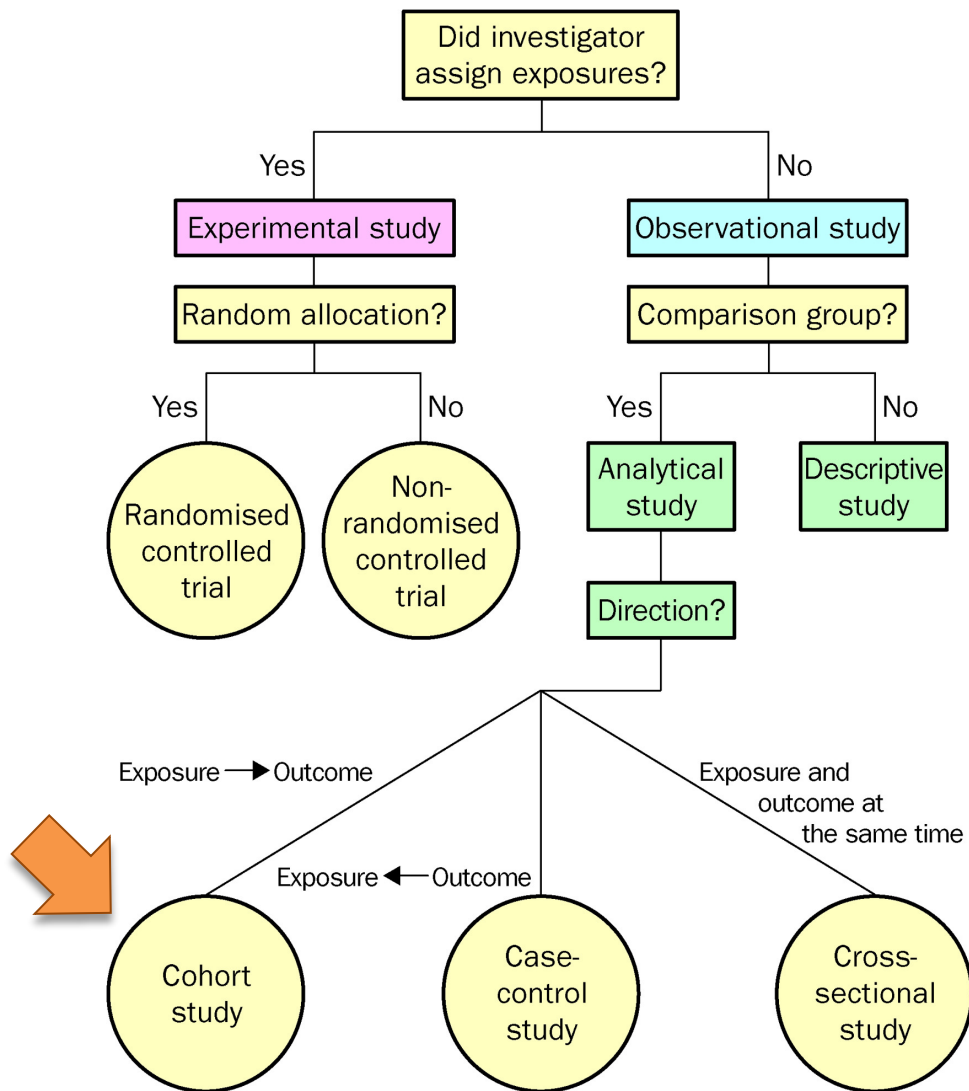
Πειραματικές vs Μελέτες Παρατήρησης



- 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





Αλγόριθμος ταξινόμησης τύπων κλινικής έρευνας



ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ

DESIGN A



Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Diabetes Mellitus Type 2 Association

- **OBJECTIVE:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is recognized as a common cause of chronic liver disease worldwide. Its association with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is known to increase the risk of degenerative complications of diabetes and the likelihood of developing severe hepatic injuries. The objective of this study was to assess the prevalence of NAFLD and to describe the characteristics of its association with T2DM.
- **METHODS:** We included patients with T2DM with no history of alcohol consumption, viral hepatitis, hepatotoxic medications, or other chronic liver diseases. On recruitment the patients underwent an investigation of NAFLD including abdominal ultrasound, non-invasive biomarkers of liver fibrosis, elastography and ultrasound-guided liver biopsy and patients with findings suggestive of NAFLD were also excluded. We followed-up patients for 10 years, during which they underwent annually the same baseline evaluation for NAFLD.

Ποιος ήταν ο σχεδιασμός της μελέτης;



- 1 Αναλυτική μελέτη παρατήρησης κοορτής
- 2 Αναλυτική μελέτη παρατήρησης ασθενών μαρτύρων
- 3 Αναλυτική συγχρονική μελέτη παρατήρησης
- 4 Περιγραφική μελέτη


DESIGN B



Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Diabetes Mellitus Type 2 Association

- **OBJECTIVE:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is recognized as a common cause of chronic liver disease worldwide. Its association with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is known to increase the risk of degenerative complications of diabetes and the likelihood of developing severe hepatic injuries. The objective of this study was to assess the prevalence of NAFLD and to describe the characteristics of its association with T2DM.
- **METHODS:** We included patients with NAFLD and a control group of patients with no NAFLD* at a ratio 1:1. We examined both groups for risk factors for NAFLD (dyslipidemia, metabolic syndrome, obesity, polycystic ovary syndrome, sleep apnoea, hypothyroidism) and type 2 diabetes.

Ποιος ήταν ο σχεδιασμός της μελέτης;

- 1 Αναλυτική μελέτη παρατήρησης κοορτής
-  2 Αναλυτική μελέτη παρατήρησης ασθενών μαρτύρων
- 3 Αναλυτική συγχρονική μελέτη παρατήρησης
- 4 Περιγραφική μελέτη


DESIGN C



Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Diabetes Mellitus Type 2 Association

- **OBJECTIVE:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is recognized as a common cause of chronic liver disease worldwide. Its association with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is known to increase the risk of degenerative complications of diabetes and the likelihood of developing severe hepatic injuries. The objective of this study was to assess the prevalence of NAFLD and to describe the characteristics of its association with T2DM.
- **METHODS:** We included patients with T2DM with no history of alcohol consumption, viral hepatitis, hepatotoxic medications, or other chronic liver diseases. On recruitment the patients underwent an investigation of NAFLD including abdominal ultrasound, non-invasive biomarkers of liver fibrosis, elastography and ultrasound-guided liver biopsy.

Ποιος ήταν ο σχεδιασμός της μελέτης;

1. Αναλυτική μελέτη παρατήρησης κοορτής
2. Αναλυτική μελέτη παρατήρησης ασθενών μαρτύρων
-  3. Αναλυτική συγχρονική μελέτη παρατήρησης
4. Περιγραφική μελέτη



Μελέτες παρατήρησης



DESIGN A

T2DM

Exposure

Cohort study



Outcome

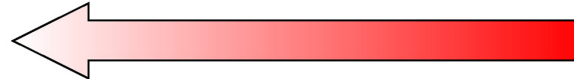
NAFLD

DESIGN B

T2DM

Exposure

Case-control study



Outcome

NAFLD

DESIGN C

Cross-sectional study

Exposure



Outcome

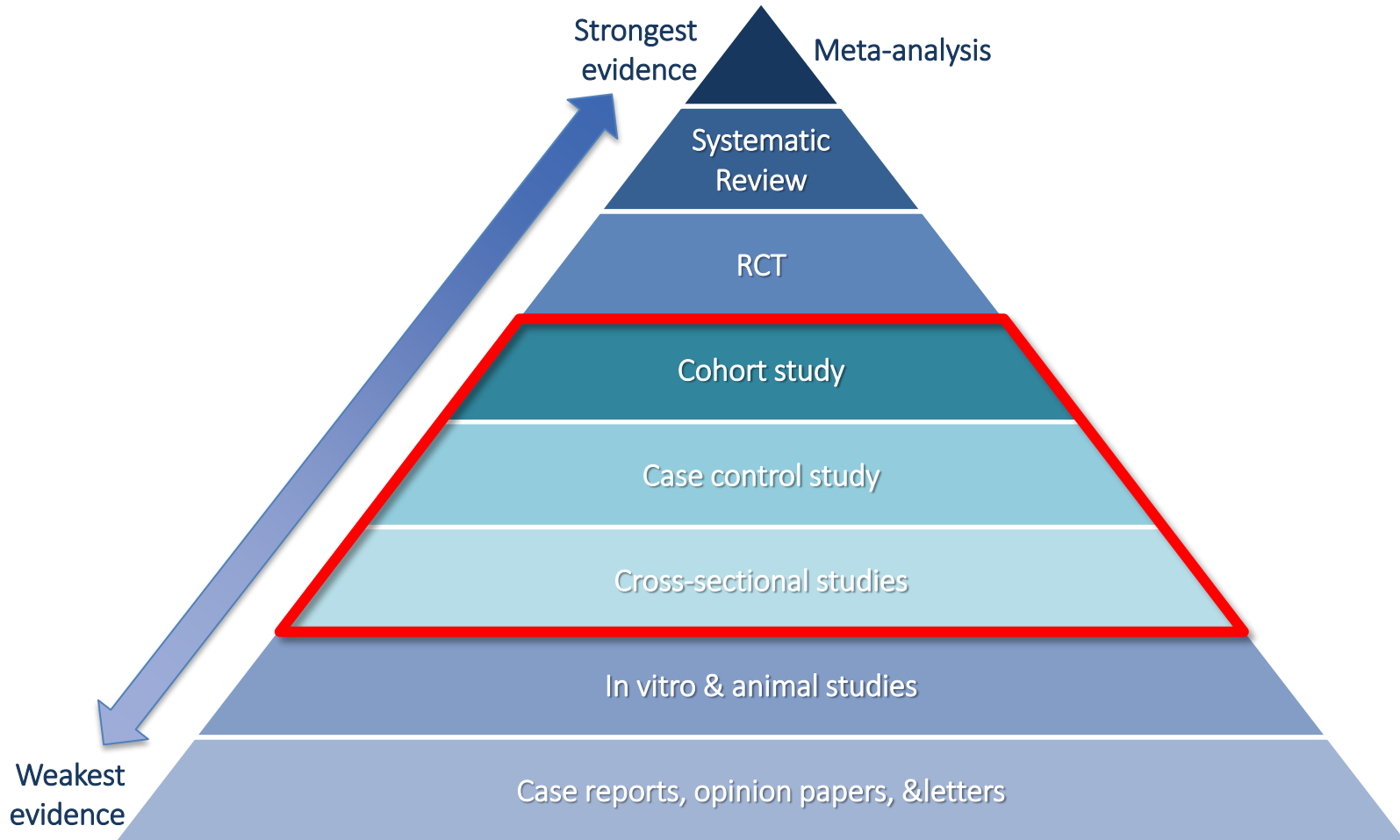
T2DM

NAFLD



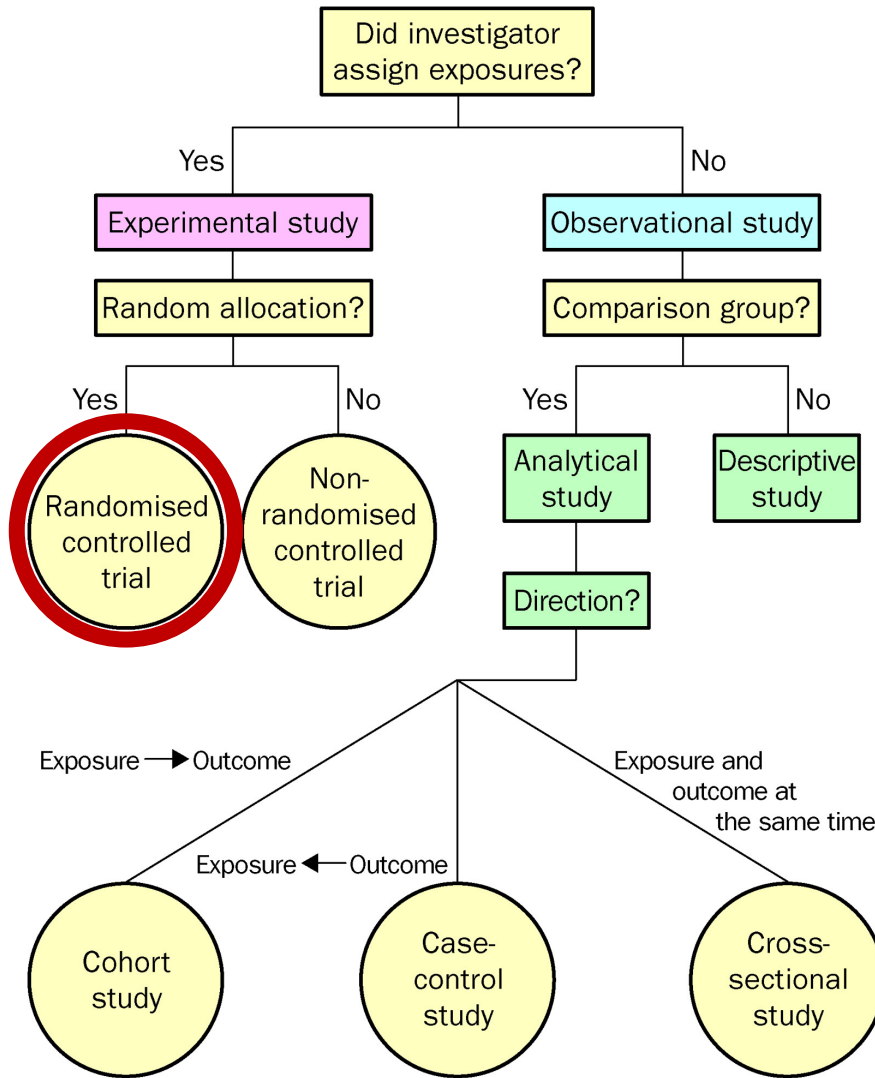
Time

Hierarchy of evidence





ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ



Αλγόριθμος ταξινόμησης τύπων κλινικής έρευνας

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

Types of randomised controlled trials



RCTs that explore different aspects of the interventions they evaluate

- Efficacy and effectiveness trials
- Equivalence trials
- Phase I, II, III, and IV trials

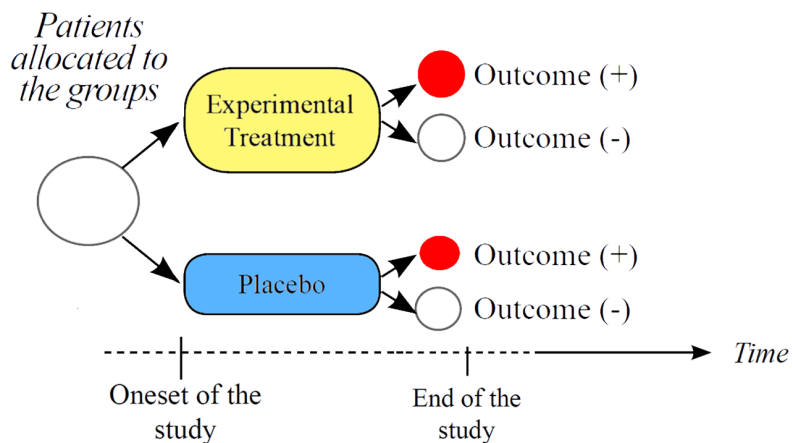
RCTs according to whether the investigators and participants know which intervention is being assessed

- 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

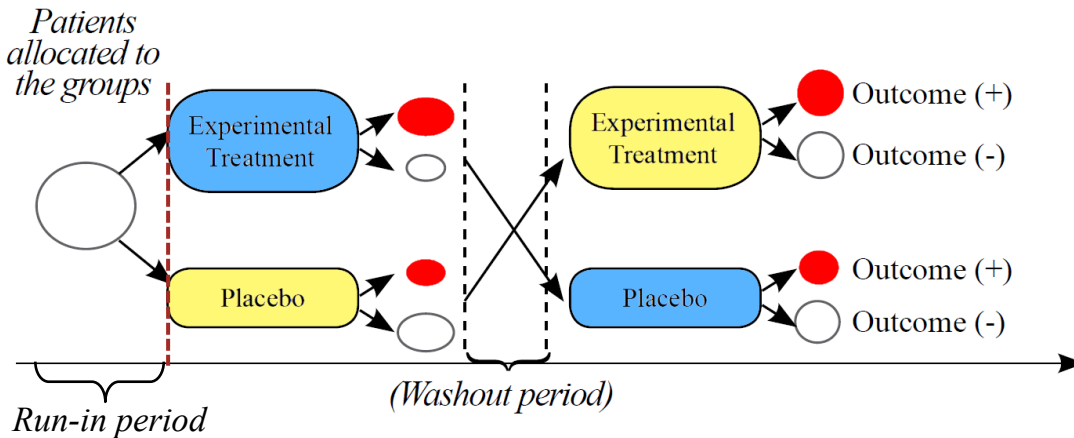
Μελέτες με ομάδα ελέγχου – παράλληλος σχεδιασμός



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

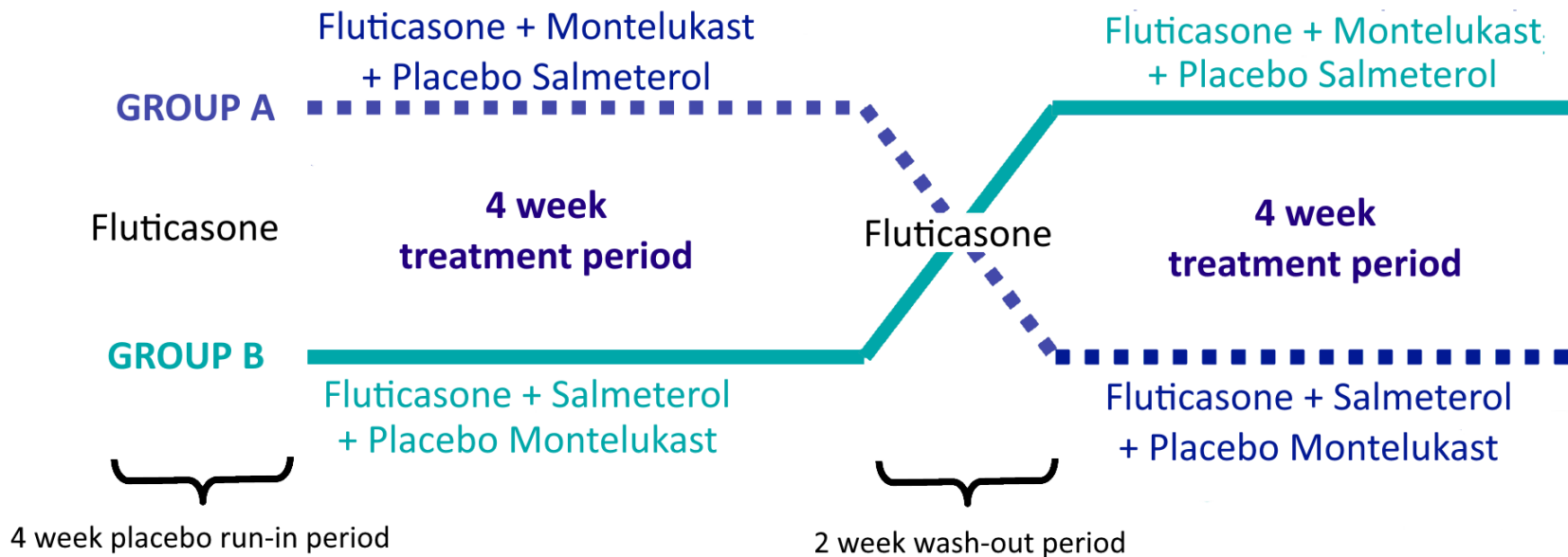
- Ο κάθε ασθενής θα λάβει διαδοχικά και τις δύο θεραπείες
- Ο κάθε ασθενής είναι και ομάδα ελέγχου για τον εαυτό του
- Μειώνεται η επίδραση των διαφόρων διακυμάνσεων επειδή οι διακυμάνσεις είναι μικρότερες στον ίδιο ασθενή παρά μεταξύ διαφορετικών ασθενών
- Η τυχαιοποίηση αφορά την αλληλουχία χορήγησης 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

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 > or = 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



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

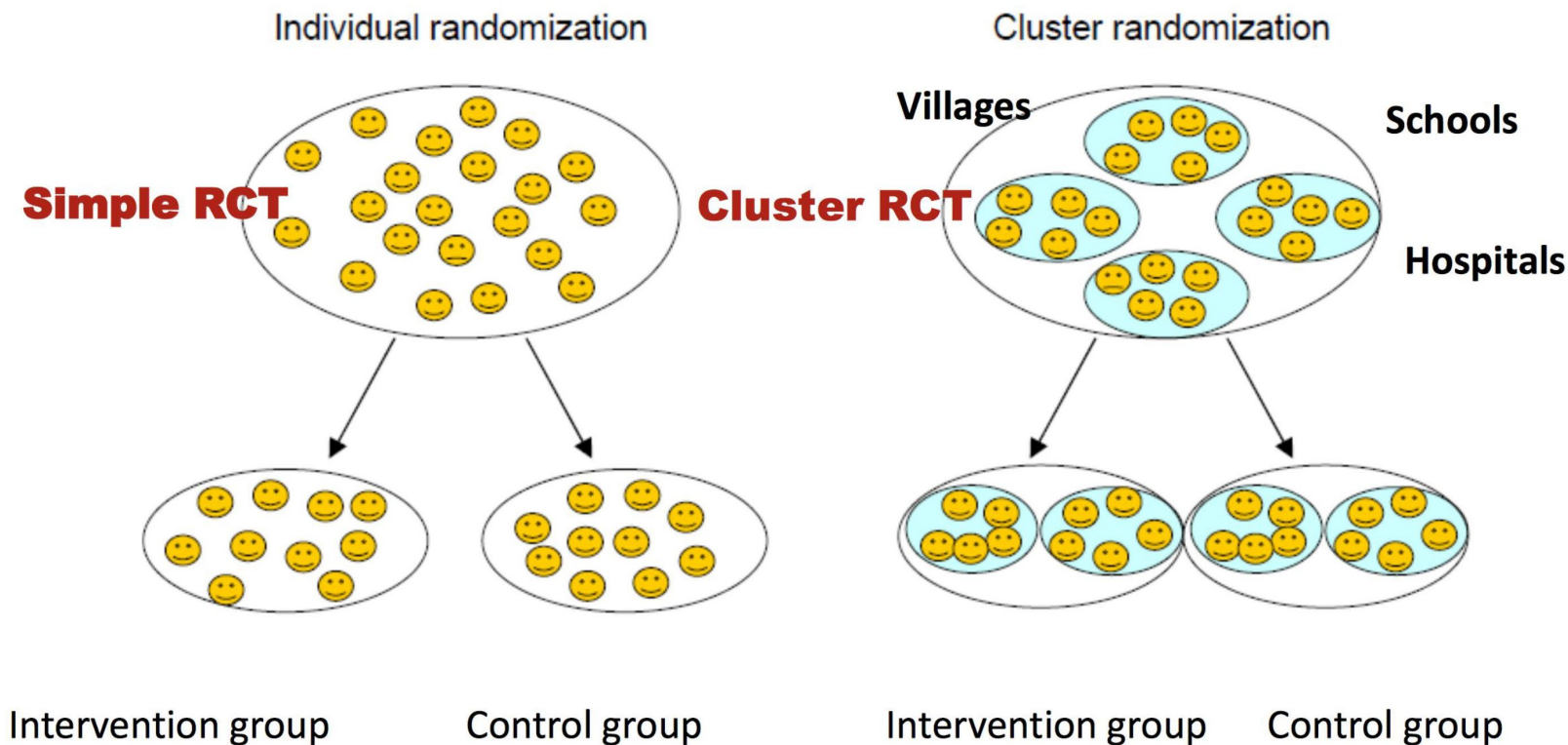
ΕΦΑΡΜΟΓΗ - ΧΡΗΣΗ

- 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

Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό για την τυχαιοποίηση κατά ομάδες;

1. Οι ασθενείς τυχαιοποιούνται στην ομάδα θεραπείας ή στην ομάδα ελέγχου κατά σειρά ένταξης ανά ομάδες πχ 5 ασθενών (οι 5 πρώτοι στην πειραματική ομάδα – οι επόμενοι 5 στην ομάδα ελέγχου κοκ).
2. Οι ασθενείς τυχαιοποιούνται στην ομάδα θεραπείας ή στην ομάδα ελέγχου ανάλογα με αν έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά πχ σε κλινική μελέτη αντιβιοτικού, οι υπερτασικοί ασθενείς εντάσσονται στην πειραματική ομάδα ενώ οι μη υπερτασικοί στην ομάδα ελέγχου.
-  3. Οι ασθενείς δεν τυχαιοποιούνται σε ατομική βάση αλλά με βάση το πλαίσιο φροντίδας στο οποίο είναι ενταγμένοι πχ κλινικές, νοσοκομεία, οικογενειακός ιατρός κλπ. Πχ η Α΄ Παθολογική Κλινική ενός νοσοκομείου εντάσσεται στην πειραματική ομάδα ενώ η Β΄ Παθολογική Κλινική στην ομάδα ελέγχου.
4. Η διαδικασία τυχαιοποίησης γίνεται αφού πρώτα οι ασθενείς χωριστούν σε ομάδες με βάση ένα χαρακτηριστικό που μπορεί να επηρεάζει την έκβαση της μελέτης (πχ οι ασθενείς χωρίζονται σε δύο ομάδες και με βάση το φύλο τους και στη συνέχεια ακολουθεί τυχαιοποίηση εντός κάθε ομάδας)

Μελέτες με ομάδα ελέγχου – Σχεδιασμός κατά ομάδες (cluster)



Κατά ομάδες σχεδιασμός (Cluster randomisation)



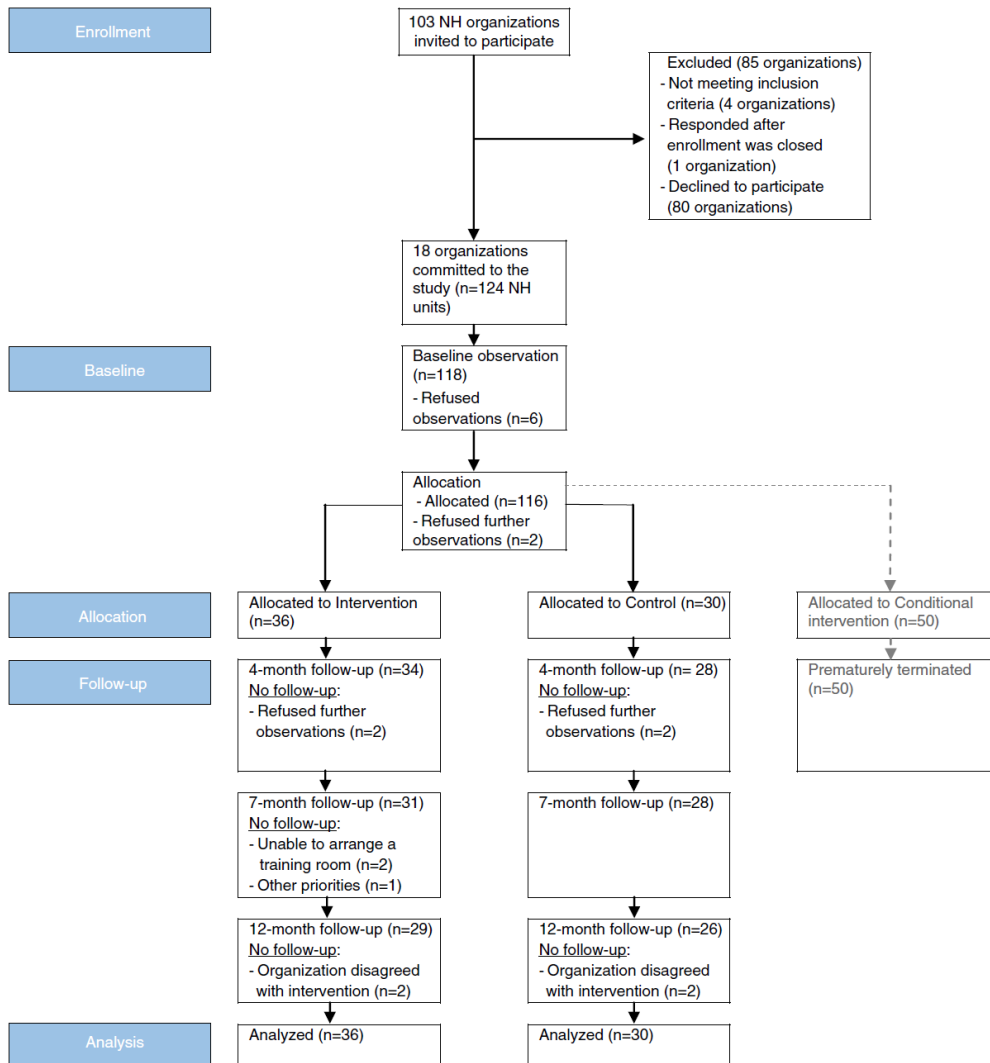
ΚΑΤΑ ΟΜΑΔΕΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

- 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



THE LANCET

Vol 339

Saturday 28 March 1992

No 8796

ORIGINAL ARTICLES

ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction

ISIS-3

(THIRD INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL)

COLLABORATIVE GROUP

41 299 patients entering 914 hospitals up to 24 h (median 4 h) after the onset of suspected acute myocardial infarction were randomised between streptokinase (SK: 1.5 MU infused over about 1 h), tissue plasminogen activator (tPA, alteplase: 0.60

addition to aspirin, but some of any early benefit may be lost after heparin ceases, with no significant mortality advantage in days 0–35 (both trials: 3100 [10.0%] vs 3172 [10.2%]) or during follow-up to 6 months.

Τι συμβαίνει στην παρακάτω κλινική μελέτη;



- Κλινική μελέτη συγκρίνει τρία δοσολογικά σχήματα (5 mg, 10 mg & 20 mg ημερησίως) του φαρμάκου Α με το φάρμακο Β το οποίο είναι η καθιερωμένη θεραπεία για το νόσημα Χ.
- Σε προγραμματισμένη ενδιάμεση (interim) ανάλυση φαίνεται ότι η δόση 5 mg του φαρμάκου Α υστερεί σε αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τις άλλες δύο δόσεις (10 mg & 20 mg).
- Η μελέτη συνεχίζεται με τις ομάδες των 10 mg & 20 mg του φαρμάκου Α και το φάρμακο Β. Οι ασθενείς που ελάμβαναν 5 mg τυχαιοποιούνται στις ομάδες των 10 mg & 20 mg.

Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό;

1. Συνέβη παραβίαση πρωτοκόλλου (protocol violation)



2. Έγινε διακοπή του σκέλους της μελέτης για λόγους δεοντολογίας



3. Έγινε διακοπή του σκέλους της μελέτης για λόγους «ματαιότητας» (futility)



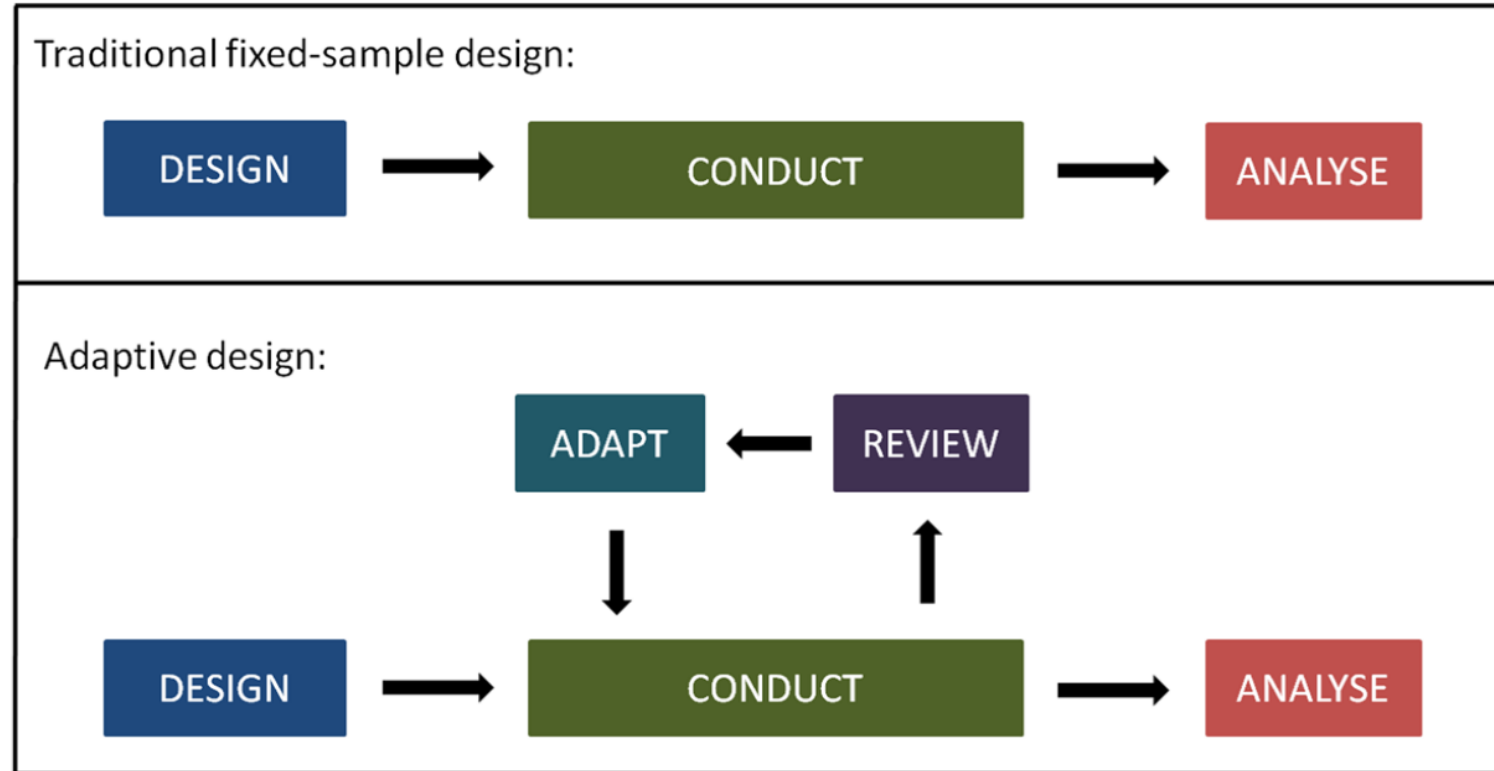
4. Έγινε πρόωρος τερματισμός του σκέλους της μελέτης (premature termination)



5. Πρόκειται για προσαρμοζόμενη μελέτη (adaptive trial)



Traditional vs adaptive clinical trial design

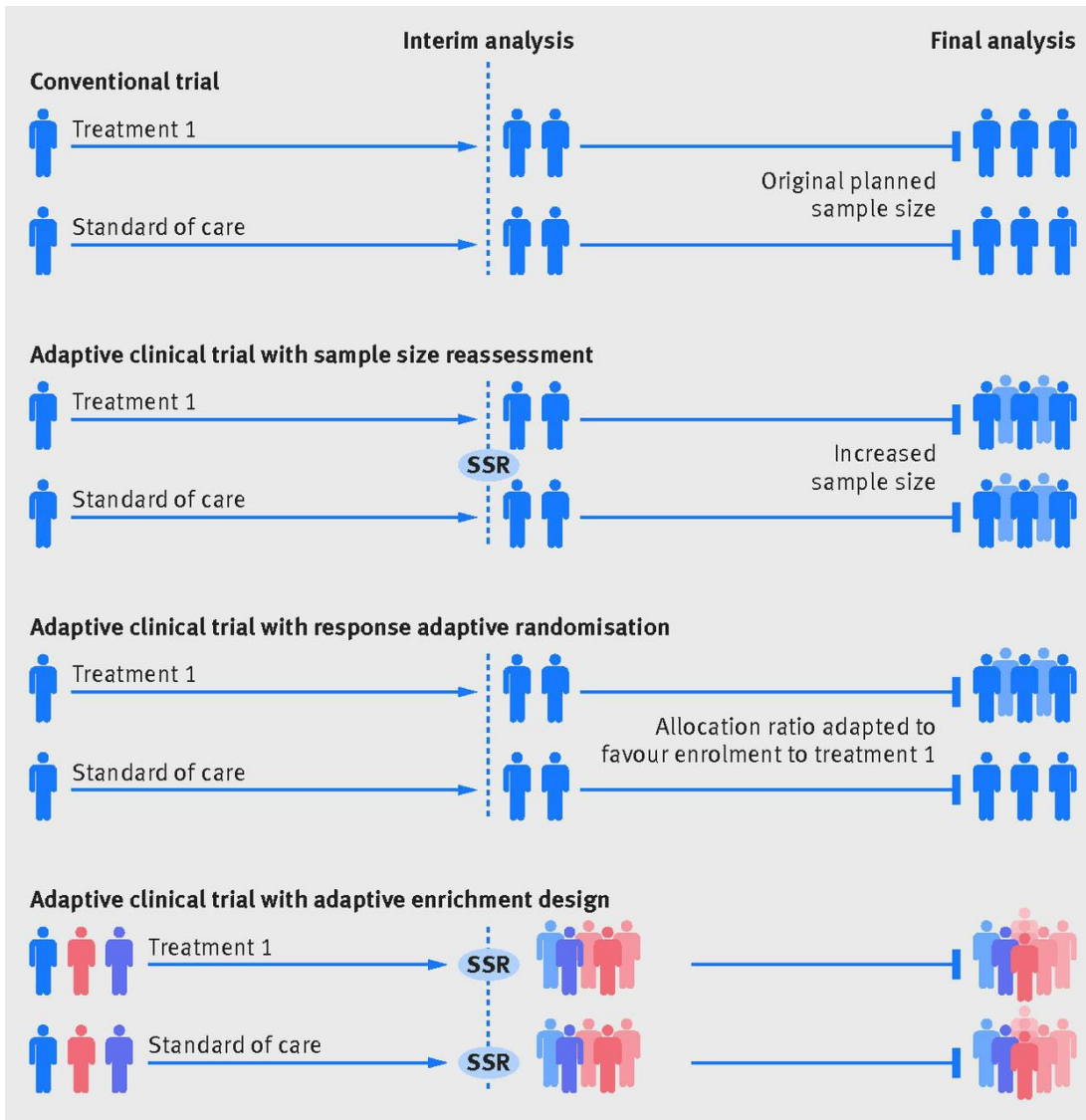


«Προσαρμοζόμενες» κλινικές μελέτες

Adaptive clinical trials



- Οι προσαρμοζόμενες μελέτες επιτρέπουν τη τροποποίηση του σχεδιασμού με βάση τα ενδιάμεσα αποτελέσματα.
- Μπορεί να μειώνουν το κόστος και το χρόνο ή να αυξάνουν την πιθανότητα επιτυχίας της μελέτης
- Συνήθεις προσαρμοστικοί σχεδιασμοί επιτρέπουν:
 - Επανεκτίμηση του μεγέθους του δείγματος ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής στατιστική ισχύς,
 - Προσαρμογή της κατανομής των ασθενών ώστε να εξασφαλιστεί ότι η ανώτερη θεραπεία θα χορηγηθεί σε περισσότερους ασθενείς,
 - Διακοπή μη αποτελεσματικών θεραπειών
 - Προσθήκη νέων θεραπειών ώστε να εξοικονομηθεί χρόνος και πόροι
 - «Εμπλουτισμός» του πληθυσμού ώστε η μελέτη να εστιαστεί περισσότερο
- Ο σχεδιασμός των προσαρμοστικών μελετών προϋποθέτει πραγματοποίηση προσομοιώσεων όλων των πιθανών τροποποιήσεων και των συνεπειών τους
- Απαιτούν προηγμένη στατιστική μεθοδολογία για την ανάλυσή τους



Benefits of adaptive trial designs

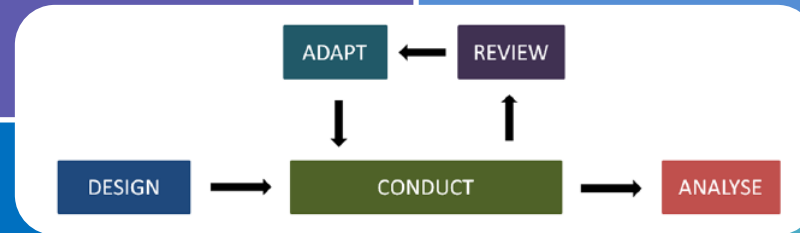


Flexible

- Use accumulated data to modify the trial's course
- Without undermining integrity or validity

Ethical

- More patients are treated with higher doses or better performing treatments



Efficient

- Shorter trial duration
- Fewer patients
- More precise estimates

Reflects real world medical practice

- Learn and react as events happen

STAMPEDE - Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy



STAMPEDE recruitment periods per research arm																
2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Arm A – Standard of Care (SOC)																
Arm B – SOC + zoledronic acid																
Arm C – SOC + docetaxel																
Arm D – SOC + celecoxib																
Arm E – SOC + zoledronic acid + docetaxel																
Arm F – SOC + zoledronic acid + celecoxib																
							Arm G – SOC + arbiraterone									
								Arm H - SOC + radiotherapy								
										Arm J – SOC + emzalutamide						
													Arm K – SOC + metformin			
														Arm L – SOC + oestradiol patches		
															Future comparison	
2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021

Standard of care	In development	Closed to recruitment
------------------	----------------	-----------------------

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: το μεγαλύτερο 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



WHO COVID-19 Solidarity Therapeutics Trial

14,200

hospitalized patients randomized

52

countries

600

hospitals

2000

researchers

How the Solidarity Trial works

WHO helps evaluate drugs by randomizing their effects on important outcomes. The WHO Solidarity PLUS trial involves collaboration among hundreds of hospitals in dozens of countries. It began by evaluating four repurposed drugs, and now guided by an independent expert group, is evaluating three new drugs in addition to the local Standard of Care.

Simplicity of procedures

Within each country, the national coordinator invites selected hospitals and helps them get ethical and regulatory approval and study drugs, then patient recruitment can begin. To facilitate collaboration even in overloaded hospitals, patient enrolment and randomization (via a cloud-based GCP-compliant platform) and all other trial procedures are greatly simplified, and no paperwork is required. Once consent has been obtained, electronic entry of anonymized details of a few key characteristics of each patient takes only a few minutes. At the end of patient entry, a random treatment allocation is generated.

Eligibility

Adults (age ≥ 18 years), hospitalized with laboratory-confirmed COVID, not expecting transfer within 72 hours, and, in the view of their doctors, with no contra-indication to any potentially relevant study drug.

Trial entry and randomization

Once electronic data collection has been completed the patient automatically enters the trial and a random allocation of their trial treatment is generated (by an algorithm that ensures eventual balance in the characteristics just recorded between each study drug and its controls) and displayed. The patients will be randomly allocated either to local Standard of Care alone or to local Standard of Care plus one of the study drugs.

Primary and secondary analyses

Primary analyses: In-hospital mortality in all patients. Major secondary analyses: In-hospital mortality subdivided by initial respiratory support. The main safety analyses will be of reported SAEs possibly related to the treatment and SUSARs.

Adaptive design

A global Data and Safety Monitoring Committee will keep the accumulating safety results and major outcome results under regular review. The WHO may recommend adding further treatment arms while the trial is in progress, if evidence emerges that there are suitable candidate therapeutics. Conversely, the WHO may decide to discontinue some treatment arms, especially if the Global Data and Safety Monitoring Committee reports, based on interim analyses, that one or other of the trial treatments definitely does or does not affect mortality.

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)

Ποιο από τα παρακάτω ισχύει για τις κλινικές μελέτες;



1. Είναι πάντα πειραματικές μελέτες
2. Είναι πάντα ελεγχόμενες μελέτες
3. Όλες είναι τυχαιοποιημένες
4. Ακολουθούν παράλληλο σχεδιασμό σε όλες τις περιπτώσεις
5. Αφορούν νέες παρεμβάσεις (πχ φάρμακα)

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

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 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.

Ορισμοί II



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.

U.S. National Institutes of Health - NIH

- A research study in which one or more human subjects are prospectively assigned to one or more interventions (which may include placebo or other control) to evaluate the effects of those interventions on health-related biomedical or behavioral outcomes.

Does Your Human Subjects Research Study Meet the NIH Definition of a Clinical Trial?

Answer the following four questions to determine if your study is a clinical trial:

1. Does the study involve human participants?
2. Are the participants prospectively assigned to an intervention?
3. Is the study designed to evaluate the effect of the intervention on the participants?
4. Is the effect being evaluated a health-related biomedical or behavioral outcome?



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 centre
- 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 efficacy 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

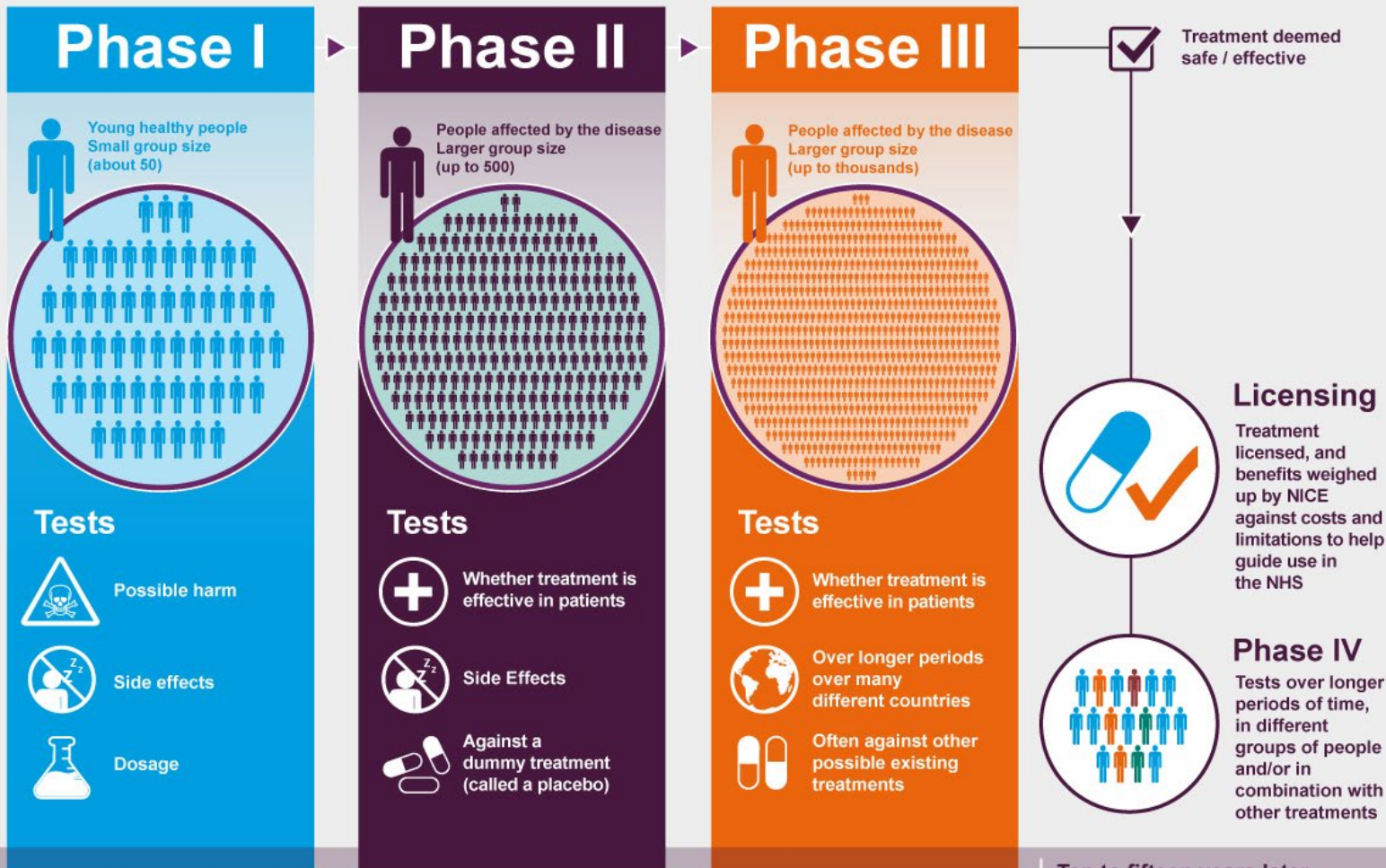
Μελέτες φάσεως III



- 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

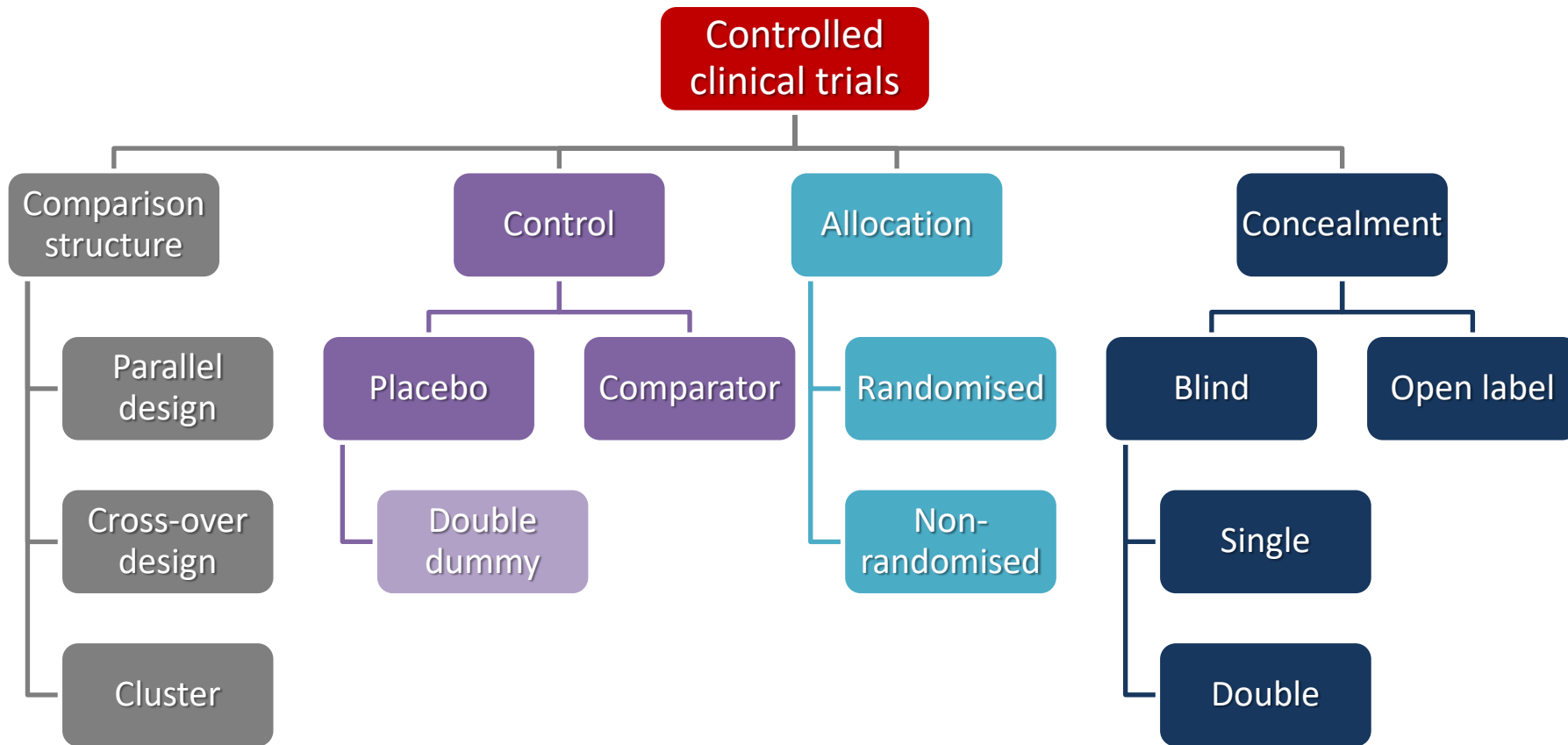


Μελέτες φάσεως IV



- 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).

Ποιο από τα παρακάτω ισχύει για την τυχαιοποίηση;

1. Η τυχαιοποίηση προστατεύει από τις προδιαθέσεις των ερευνητών (bias) κατά την αξιολόγηση των εκβάσεων της μελέτης
2. Η τυχαιοποίηση προστατεύει από το συστηματικό σφάλμα που οφείλεται σε γνωστούς συγχυτικούς παράγοντες.
-  3. Η τυχαιοποίηση προστατεύει από το συστηματικό σφάλμα που οφείλεται σε γνωστούς αλλά και άγνωστους συγχυτικούς παράγοντες.
4. Η τυφλοποίηση εξασφαλίζει ότι οι ομάδες της μελέτης έχουν παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά.

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.

Κατανομή συμμετεχόντων

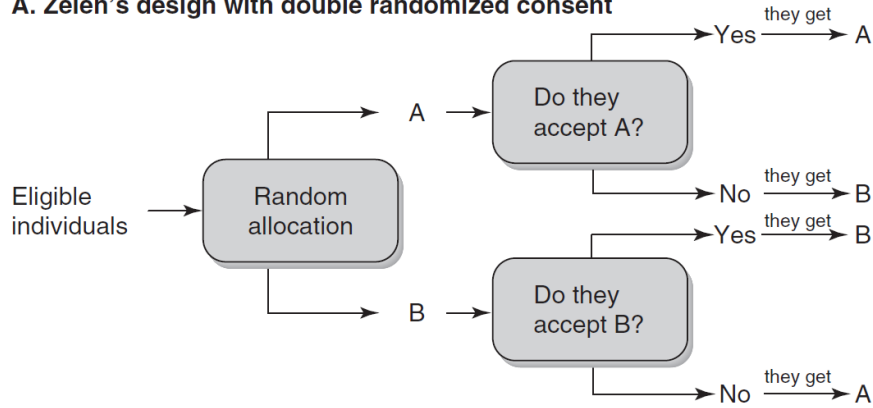


- **Restricted (block) randomization:** τεχνική ώστε ο αριθμός των συμμετεχόντων να είναι όσο γίνεται παρόμοιος μεταξύ των ομάδων σε όλη τη διάρκεια της μελέτης
- **Stratified randomization:** χρησιμοποιείται ώστε ορισμένα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (πχ ηλικία, βάρος κλπ) να είναι όσο γίνεται περισσότερο 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

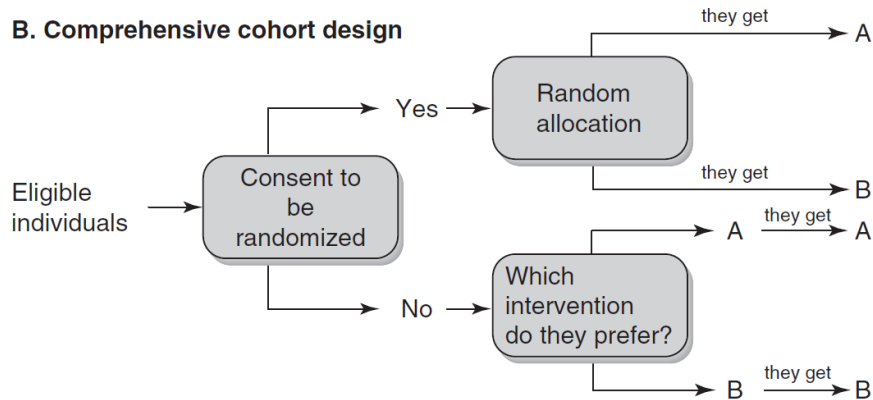
Preference trials



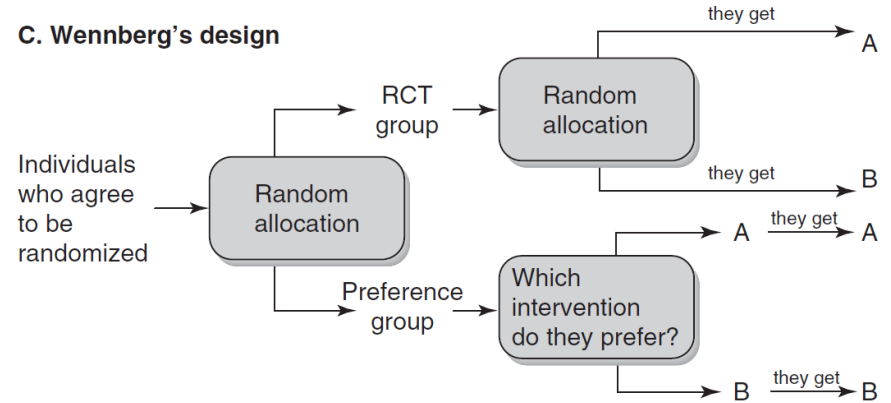
A. Zelen's design with double randomized consent



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



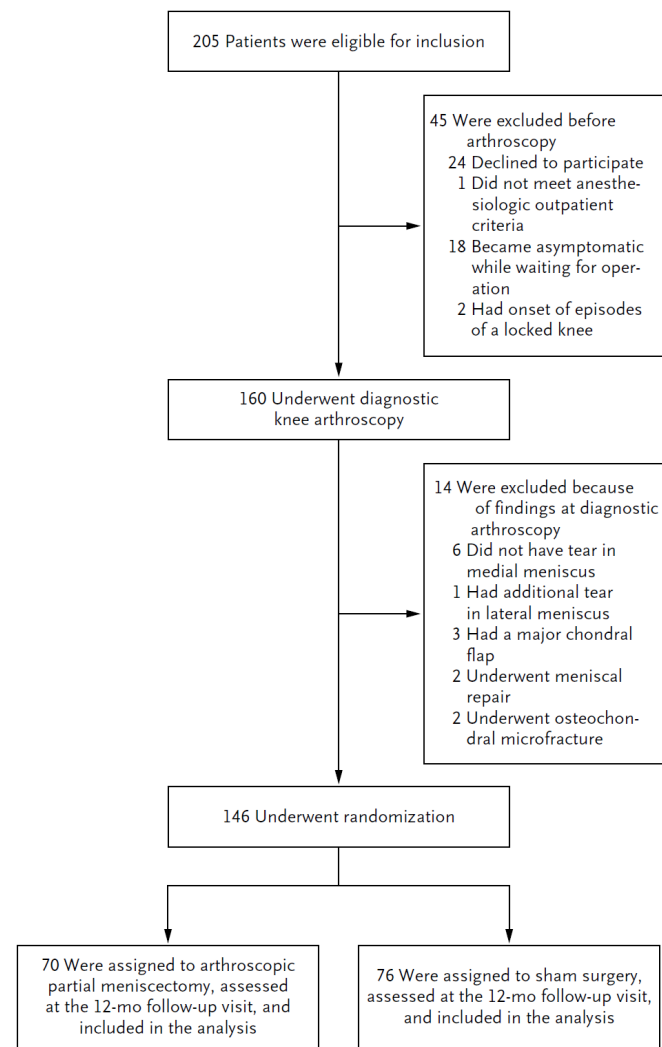
- Η αποτελεσματική τυφλοποίηση προϋποθέτει οι δύο παρεμβάσεις (πειραματική vs ελέγχου) να μην είναι δυνατόν να διακριθούν.
- Εικονική παρέμβαση (placebo): πρέπει να είναι στην ίδια μορφή με την πειραματική παρέμβαση, ώστε να εξασφαλίζεται η απόκρυψη (τυφλότητα).
 - Εικονικό φάρμακο: ακριβώς ίδιο σε εμφάνιση 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?

- Μια μελέτη προβλέπεται να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της από του στόματος ριβαροξαμπάνης με την υποδόρια ενοξαπαρίνη σε οξέως πάσχοντες παθολογικούς ασθενείς.
- Η μελέτη πρέπει να είναι τυχαιοποιημένη και διπλή τυφλή
- *Πως μπορούμε να επιτύχουμε τυφλοποίηση, όταν η πειραματική θεραπεία χορηγείται από του στόματος, ενώ η θεραπεία στην ομάδα ελέγχου χορηγείται υποδόρια;*



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-Long Island Jewish 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

The New England Journal of Medicine

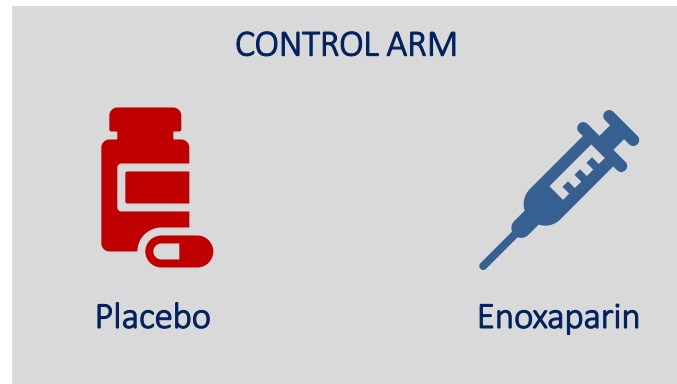
Downloaded from nejm.org at UNIVERSITY OF STELLENBOSCH on February 22, 2013. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

513

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.



Τύποι σφάλματος, μέγεθος δείγματος και ισχύς της μελέτης



- Σφάλμα τύπου I (α):
 - Βρίσκουμε ότι υπάρχει 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):
 - 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!**



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. 80%)
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

Μελέτες υπεροχής



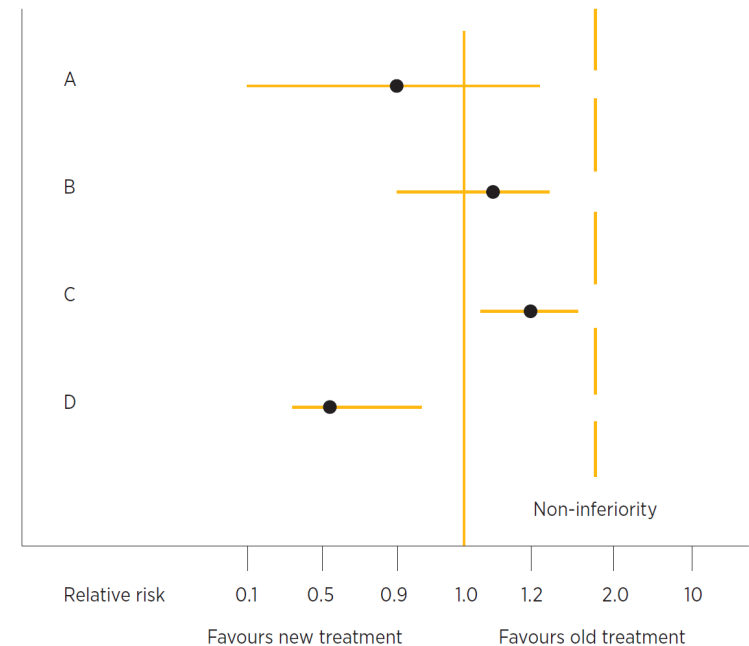
- Στόχος: ναδειχθεί ότι η έκβαση στην πειραματική ομάδα (παρέμβασης) είναι καλύτερη από την έκβαση στην ομάδα ελέγχου.
 - Σφάλμα τύπου I – πρέπει $p < 0,05$
 - Σφάλμα τύπου II – ισχύς μελέτης (π.χ. $> 80\%$)

Μελέτες 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).
- H₀ – 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

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



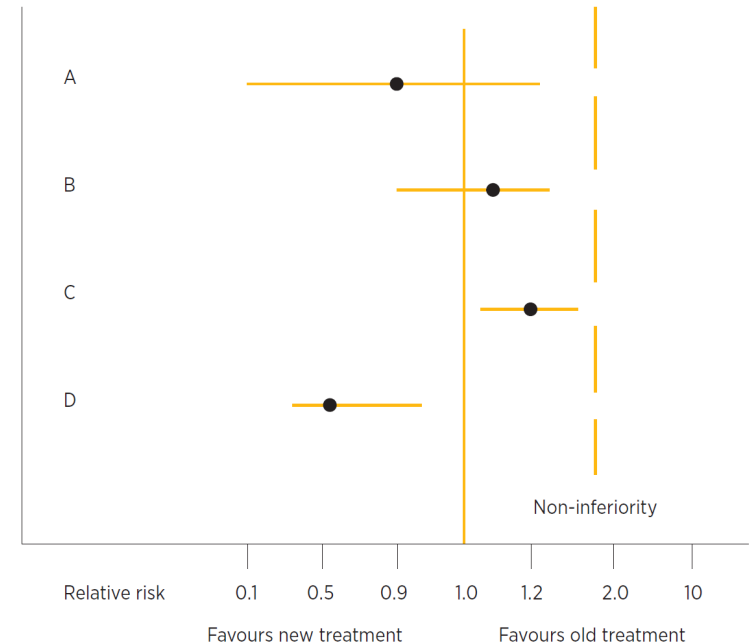
All of A B C D are 'non-inferior' to old drug
A + B are not statistically superior or inferior
C is statistically inferior
D is statistically superior

Μελέτες μη κατωτερότητας



- Επειδή η υπόθεση αφορά μία πλευρά (one-sided) δεν απαιτείται μεγάλο μέγεθος δείγματος.
- Όριο κατωτερότητας: Relative risk ή and Absolute Risk Difference κάτω από ένα προκαθορισμένο όριο
- Τα όρια κατωτερότητας (δηλαδή η μέγιστη αποδεκτή διαφορά μεταξύ της θεραπείας B και της θεραπείας A, πχ) καθορίζονται:
 - Με κλινικά κριτήρια (ποια διαφορά θεωρείται κλινικά ασήμαντη;)
 - Με στατιστικά κριτήρια (δεδομένα από μελέτες της θεραπείας B σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο)

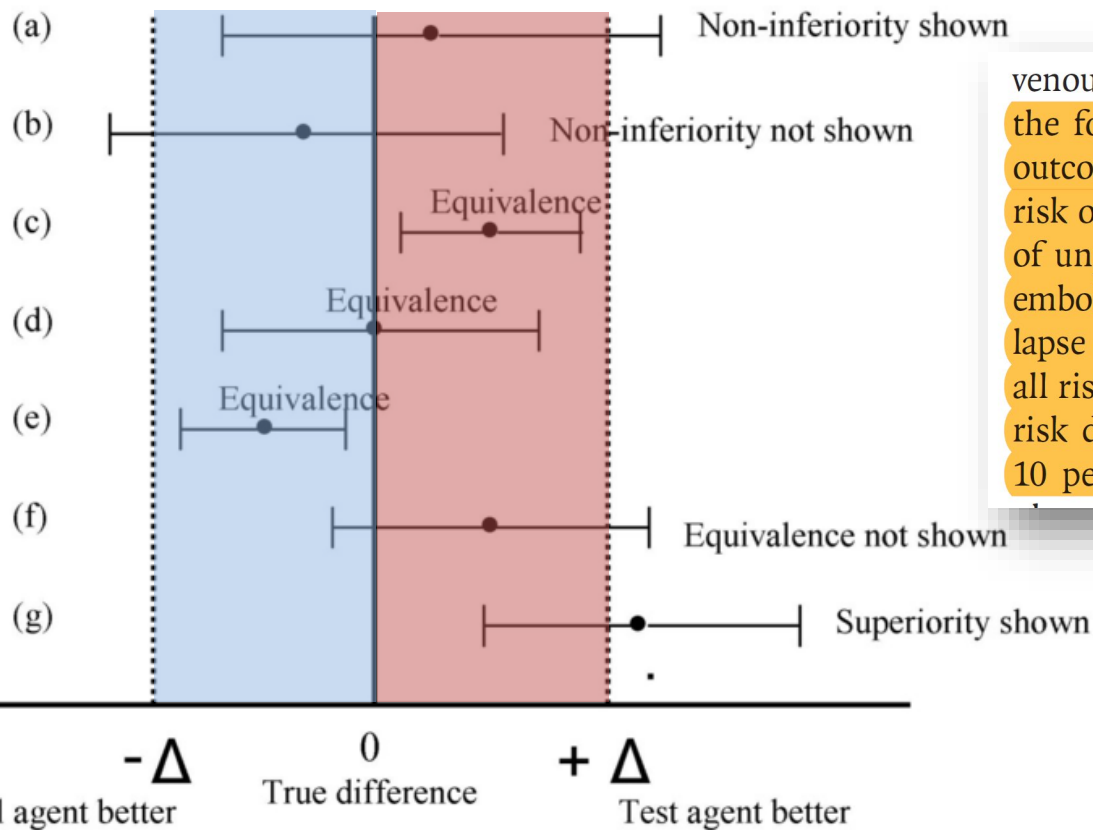
Fig. 2 Spectrum of outcomes included in non-inferiority trials



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

Michael Rud Lassen,



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

te risk
nce (%)

to -5.79)
to -0.05)
to 0.48)

Βιβλιογραφία



- Study design in medical research. Dtsch Arztebl Int. 2009 Mar;106(11):184-9. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0184> .
- Types of study in medical research. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(15): 262–8 <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0262>
- An overview of clinical research: the lay of the land. Lancet 2002; 359: 57–61 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)07283-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)07283-5)
- Λεξικό όρων Υγιεινής και Επιδημιολογίας. ΚΑΛΛΙΠΟΣ Ανοικτές Ακαδημαϊκές Εκδόσεις ISBN 978-960-603-104-5 <https://repository.kallipos.gr/handle/11419/2667>
- Fundamentals of clinical trials. 5th Ed, 2015 Springer, <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-18539-2>
- [Oxford Handbook of Clinical and Healthcare Research](#)(2016) OUP



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ