

Είδη Κλινικών Μελετών

Μέρος Α΄

Ιωάννης Κατσαρόλης
13 Απριλίου 2024

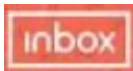
Δήλωση διαφάνειας

Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος

Director, Medical Affairs

Gilead Sciences Hellas, Cyprus and European Distributor Markets

Ioannis.Katsarolis@gilead.com



ikatsarolis@gmail.com



<https://www.linkedin.com/in/ioannis-katsarolis-2603951a/>

Μέρος Α΄

- Βασικές έννοιες και αρχές στην κλινική έρευνα
- Μη παρεμβατικές μελέτες
- Παρεμβατικές μελέτες (Κλινικές δοκιμές)
- Φάσεις κλινικών μελετών

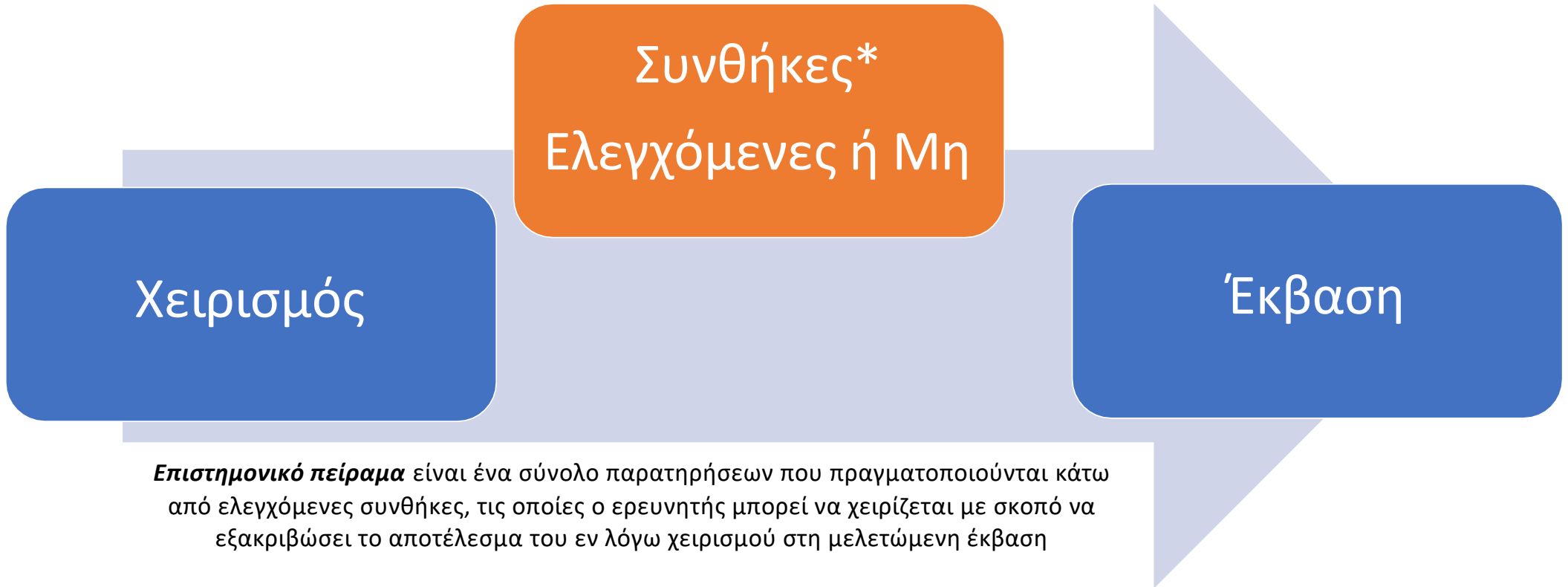
«Η επιστημονική μέθοδος είναι μία σειρά καλά καθορισμένων διαδικασιών που χρησιμοποιεί ο επιστήμονας στην προσπάθειά του να ανακαλύψει τα μυστικά της φύσης, δηλαδή να βρει τους νόμους και να κατασκευάσει θεωρίες για την εξήγηση των φαινομένων»

Επιστημονική μέθοδος



*Βιολογική μεταβλητότητα

Ελεγχόμενη παρατήρηση μέσω πειράματος



Επιστημονικό πείραμα είναι ένα σύνολο παρατηρήσεων που πραγματοποιούνται κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες, τις οποίες ο ερευνητής μπορεί να χειρίζεται με σκοπό να εξακριβώσει το αποτέλεσμα του εν λόγω χειρισμού στη μελετώμενη έκβαση

Principles of Medical Ethics



Μία καλά δομημένη ερευνητική υπόθεση

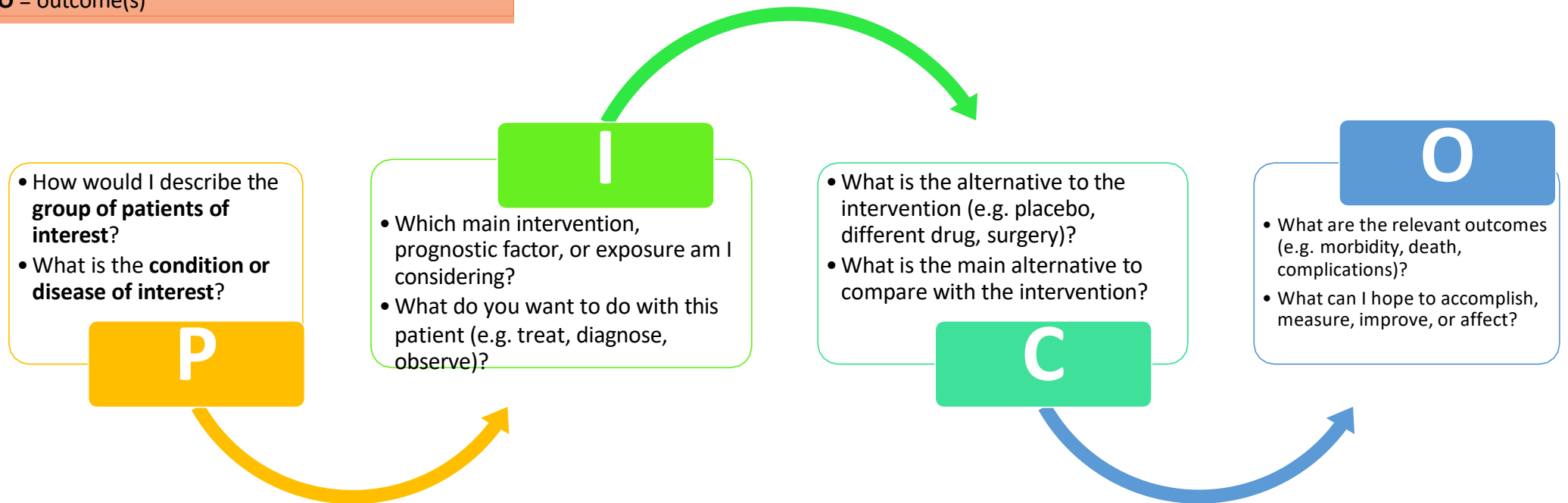
The PICO process

P = patient problem or population

I/E = intervention or exposure or prognostic factor

C = comparison

O = outcome(s)



Στην επιδημιολογική έρευνα τίθενται επιστημονικές ερωτήσεις

1. Επιπολασμός/Επίπτωση της νόσου

2. Χαρακτηριστικά της νόσου

- Ποιος, πότε, πού

→ ερευνητική υπόθεση για πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες

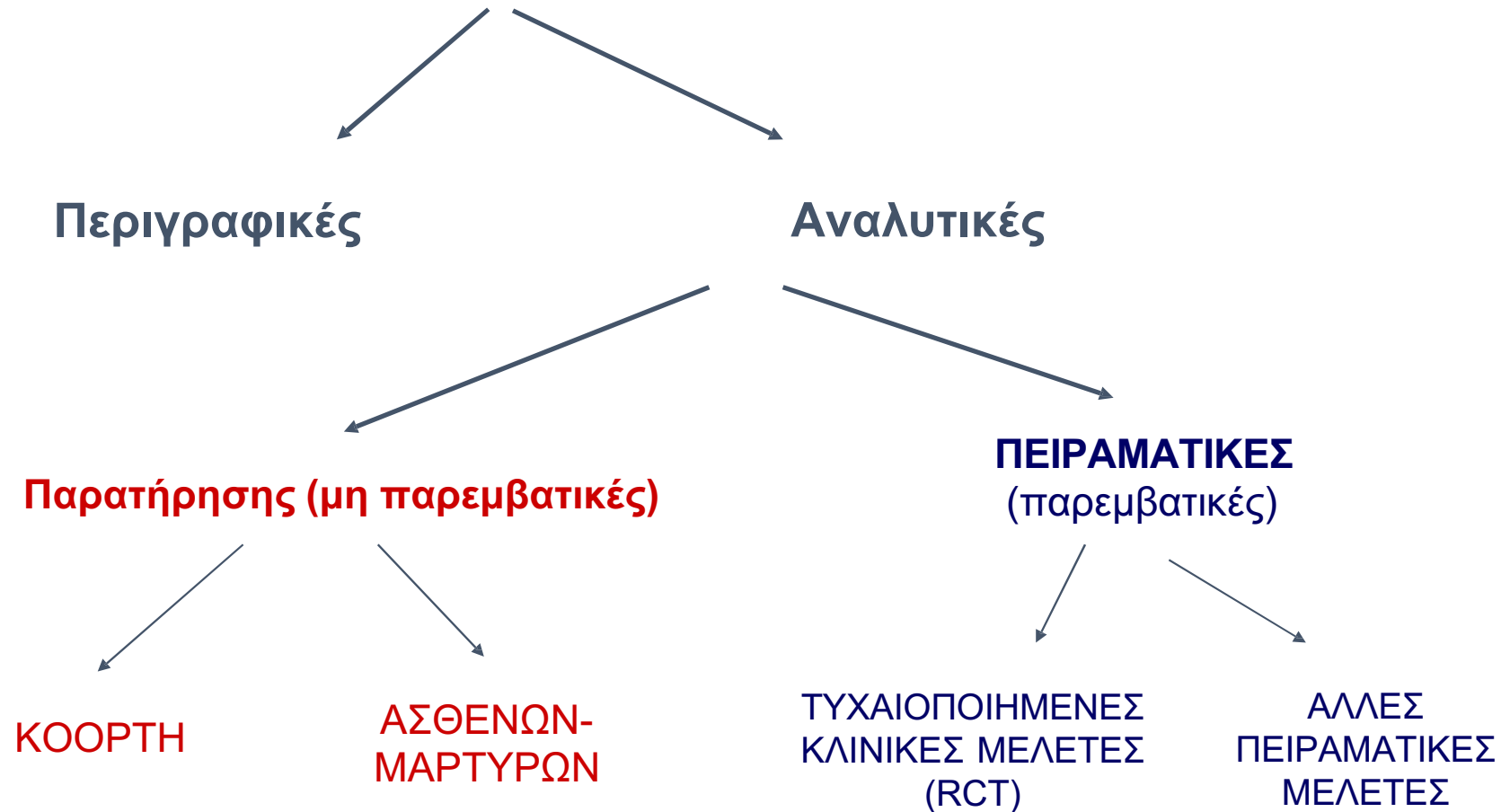
**ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

3. Αναγνώριση παραγόντων που σχετίζονται με μία νόσο

- Εκτίμηση συσχέτισης μεταξύ διαφόρων παραγόντων έκθεσης και την ανάπτυξη/πρόοδο μιας νόσου

**ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Επιδημιολογικές μελέτες



Κλινικές Μελέτες (Δοκιμές)-Παρεμβατικές

- Κλινική (Μελέτη) Δοκιμή είναι κάθε έρευνα που διεξάγεται στον **άνθρωπο** και αποβλέπει:
 - στην ανακάλυψη ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών και/ ή άλλων φαρμακοδυναμικών δράσεων ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και/ ή
 - στον εντοπισμό τυχών ανεπιθύμητων ενεργειών ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων και/ή
 - στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων.
- **Κάθε τέτοια μελέτη έχει στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας και /ή της αποτελεσματικότητας των υπό δοκιμή φαρμάκων**

Μη παρεμβατικές μελέτες

- Πρέπει να πληρούν τις παρακάτω προϋποθέσεις:
 - το φάρμακο (ή τα φάρμακα) **συνταγογραφείται ως συνήθως**, δηλαδή σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στην *άδεια κυκλοφορίας*.
 - η **ένταξη** σε συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από πρωτόκολλο μελέτης, αλλά **καθορίζεται από την τρέχουσα ιατρική πρακτική**.
 - η **απόφαση για τη χορήγηση** του φαρμακευτικού προϊόντος διαχωρίζεται σαφώς από την απόφαση για τη συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη.
 - στους ασθενείς δεν εφαρμόζονται **επιπρόσθετες διαδικασίες** διάγνωσης ή παρακολούθησης.
 - για την ανάλυση των συλλεγομένων δεδομένων εφαρμόζονται **επιδημιολογικές μέθοδοι**.

Μία μελέτη (παρεμβατική ή μη παρεμβατική) μπορεί να εξετάζει και άλλες διαδικασίες, πρακτικές ή τεχνολογίες πέραν του φαρμάκου

- Διαγνωστική εξέταση (π.χ. τεστ ανίχνευσης αντισωμάτων)
- Διαγνωστικός αλγόριθμος (π.χ. σειρά χρήσης των διαγνωστικών τεστ)
- Αναγνώριση κινδύνου για εξέλιξη της νόσου (π.χ. υπολογιστής κινδύνου)
- Θεραπευτικός αλγόριθμος (π.χ. προτεινόμενος αλγόριθμος αντιμετώπισης πνευμονίας)
- Κάποιο μέτρο προστασίας ατομικής υγείας (π.χ. φίλτρο για δωμάτιο απομόνωσης ουδετεροπενικού ασθενούς, μάσκα για πρόληψη αερογενούς μετάδοσης)
- Κάποιο μέτρο προστασίας δημόσιας υγείας (π.χ. μάσκα για πρόληψη αερογενούς μετάδοσης, φίλτρο για δωμάτιο απομόνωσης ασθενούς με μεταδοτικό νόσημα)
- Συνδυασμοί των ανωτέρω

Η λίστα είναι ενδεικτική

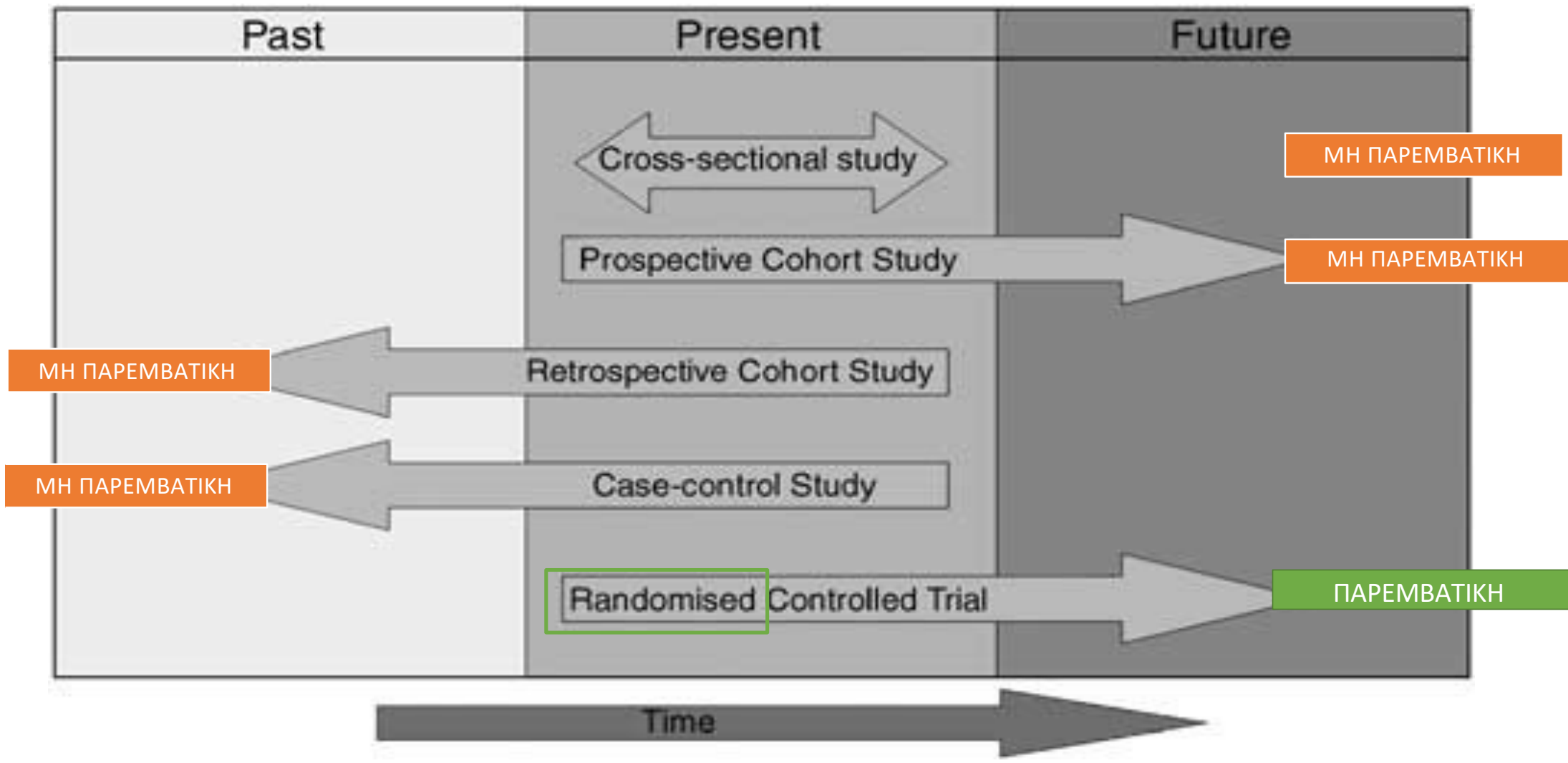
	ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ
ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ (ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ)	<p>Τα δεδομένα μπορεί να είναι ήδη διαθέσιμα ή να συλλέγονται στο πλαίσιο της συνήθους κλινικής πρακτικής ή καταγραφής</p> <p>Μπορεί να χρησιμοποιηθούν τόσο για τη μελέτη του οφέλους όσο και των κινδύνων</p>	<p>Δύσκολο να αποδειχθεί αιτιώδης συνάφεια μεταξύ έκθεσης και αποτελέσματος</p>
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ (ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ)	<p>Σχεδιάζονται με σκοπό να απαντήσουν μία συγκεκριμένη ερώτηση</p>	<p>Τα ποσοστά απόσυρσης από τη μελέτη μπορεί να είναι υψηλά εάν η παρέμβαση είναι δυσάρεστη.</p> <p>Μπορεί να περιορίζεται σε παρεμβάσεις που θεωρούνται ωφέλιμες εξ αρχής</p>

Ο σκοπός της μελέτης καθορίζει το σχεδιασμό της μελέτης



Study
objective

Study
Design



ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ
ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	Ειδικοί παράγοντες κινδύνου μπορούν να συμπεριληφθούν στην παρακολούθηση	Χρονοβόρος Απώλεια ατόμων κατά την παρακολούθηση
ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	Μικρότερου κόστους και σχετικά ευκολότερη στην εκτέλεση	Έλλειψη δεδομένων (ή έλλειψη πλήρους φακέλου και ιστορικού) Αδυναμία ανάκλησης πληροφοριών (recall bias)

**Cross-Sectional
(ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗ)**

**ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ ΣΤΟ ΤΩΡΑ Ή ΣΕ ΚΑΠΟΙΑ
ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΗ ΧΡΟΝΙΚΗ ΣΤΙΓΜΗ
(ΠΕΡΙΟΔΟ)**

**Cohort
(ΚΟΟΡΤΗΣ –
ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ)**

**ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΚΑΠΟΙΟ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΣΤΟ
ΠΑΡΟΝ**

**ΜΕΤΡΗΣΗ
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥ ή
ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΕΚΒΑΣΗΣ
ΣΤΟ ΜΕΛΛΟΝ**

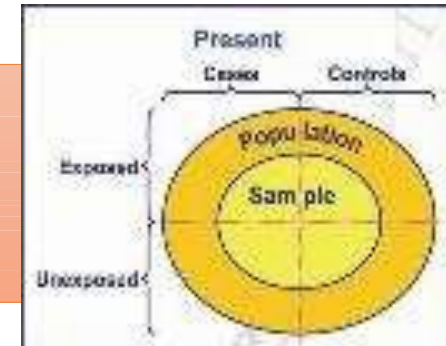
**Case-Control
(ΑΣΘΕΝΩΝ-
ΜΑΡΤΥΡΩΝ -
ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ)**

**ΜΕΤΡΗΣΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥ
ή ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΕΚΒΑΣΗΣ
ΣΤΟ ΜΕΛΛΟΝ**

**ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ
ΚΑΠΟΙΟΥ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΣΤΟ
ΠΑΡΕΛΘΟΝ**

Cross Sectional (Prevalence) Study

Συγχρονικές μελέτες ή μελέτες επιπολασμού



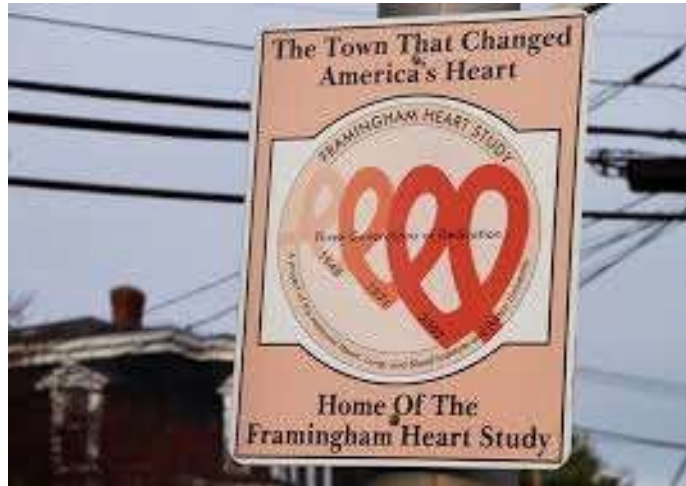
Πλεονεκτήματα

- Γρήγορη και φθηνή (σχετικό)
- Γίνονται όλα στο τώρα από ένα δείγμα του πληθυσμού που μας ενδιαφέρει
- Μπορεί να γίνει διάκριση πχ πασχόντων-υγιών (case-control), ατόμων που εκτέθηκαν ή δεν εκτέθηκαν σε κάποιο παράγοντα (exposed-unexposed) και να αξιολογηθεί η συσχέτιση μεταξύ κάποιου παράγοντα έκθεσης και της έκβασης
- Μπορεί να αποτελέσει «πιλότο» για μία προοπτική μελέτη

Μειονεκτήματα

- Δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ της επίδραση του χρόνου έκθεσης σε ένα παράγοντα και της επίπτωσης μιας νόσου – όλα εκτιμώνται σε ένα χρονικό σημείο
- Δεν είναι καλή επιλογή για σπάνιες ασθένειες, για ασθένειες μικρής διάρκειας νόσησης ή περιορισμένης επιβίωσης (μπορεί να μην είναι εύκολο να βρεις τις περιπτώσεις στο δείγμα της μελέτης)
- Μπορεί να χρειασθεί ένα εξαιρετικά μεγάλο δείγμα για να υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις και το αποτέλεσμα να έχει στατιστική ισχύ
- Υπόκειται σε survival bias

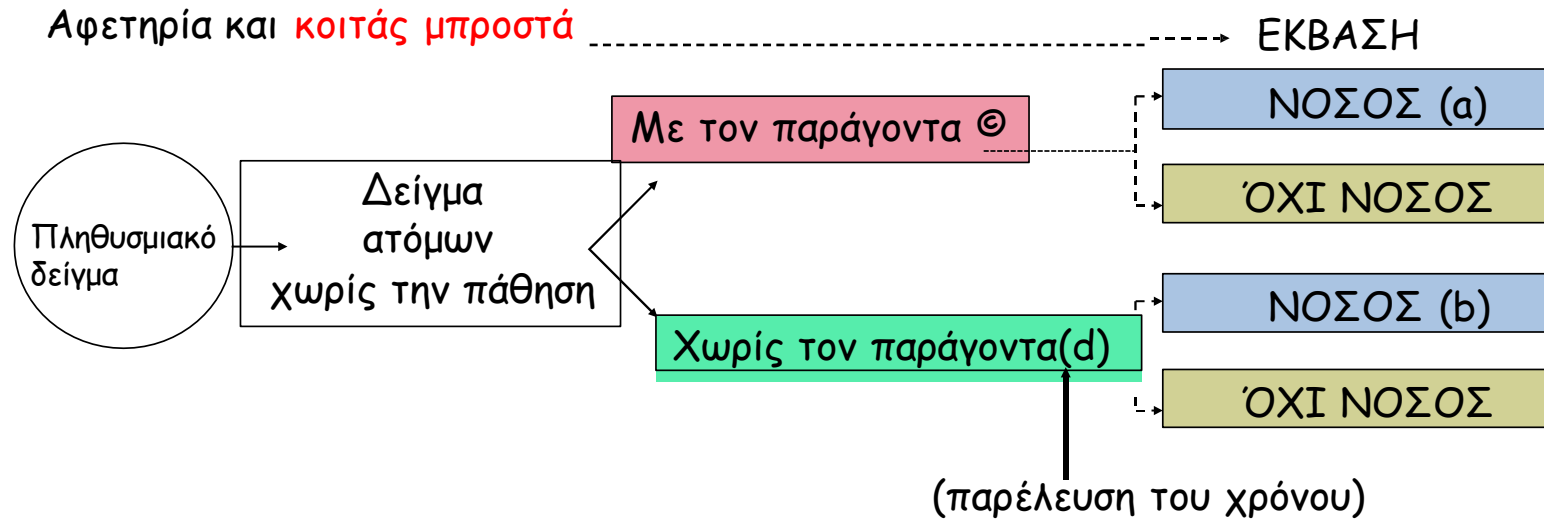
ΜΕΛΕΤΗ	ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ
Cross-sectional ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗ	Μπορεί να περιλαμβάνει ευρεία κλίμακα πληροφοριών	Επιρρεπής στην επίδραση συγχυτικών παραγόντων
Longitudinal ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ	Ισχυρή μελέτη της αιτιώδους συσχέτισης μεταξύ έκθεσης και αποτελέσματος	Χρονοβόρα, Κοστοβόρα Πιθανή απώλεια ατόμων κατά την παρακολούθηση



Framingham Heart Study

A Project of the National Heart, Lung, and Blood Institute and Boston University

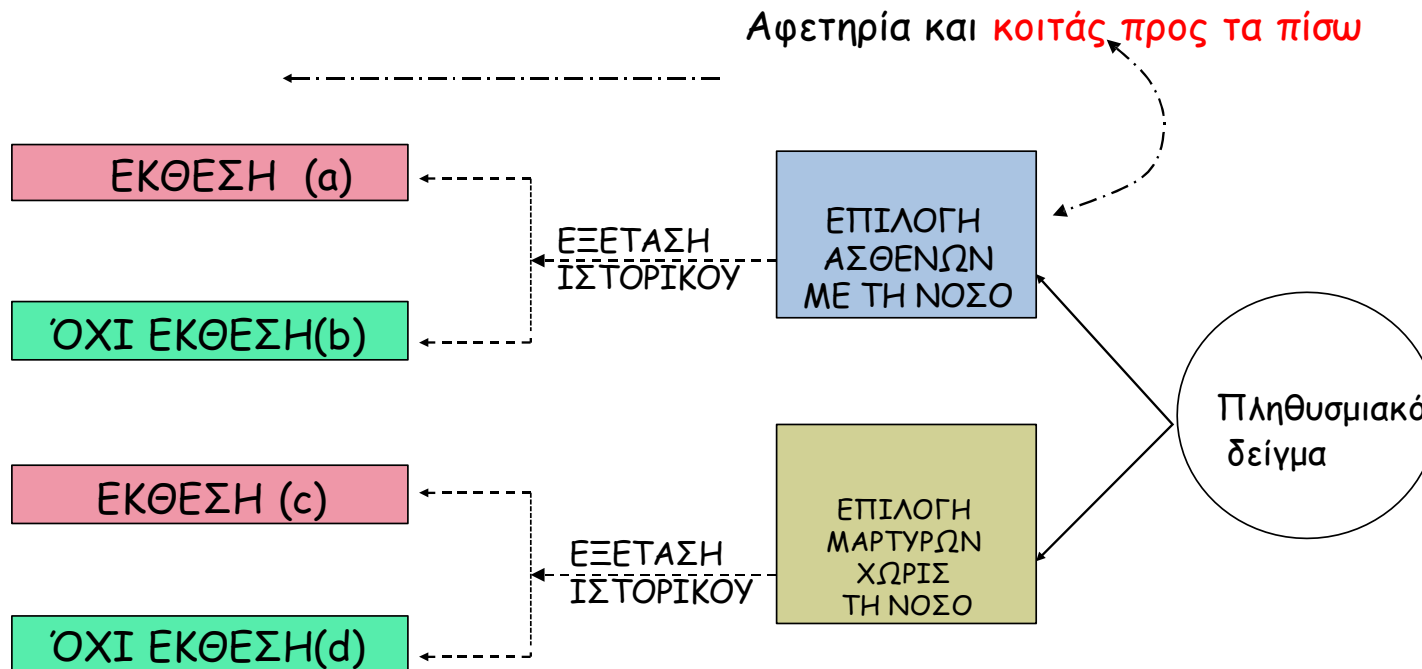
Prospective Cohort Study (Προοπτική) Μελέτη Κοόρτης



Relative Risk [RR] = (a/c) : (b/d)
ratio of incidence in exposed compared to non-exposed.
RR > 1 ΚΙΝΔΥΝΟΣ; RR < 1 ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Μπορείς να υπολογίσεις επίπτωση (υπο-εκτίμηση επιπολασμού μιας και εκ προοιμίου δεν περιλαμβάνονται τα ήδη υπάρχοντα άτομα με τη νόσο)

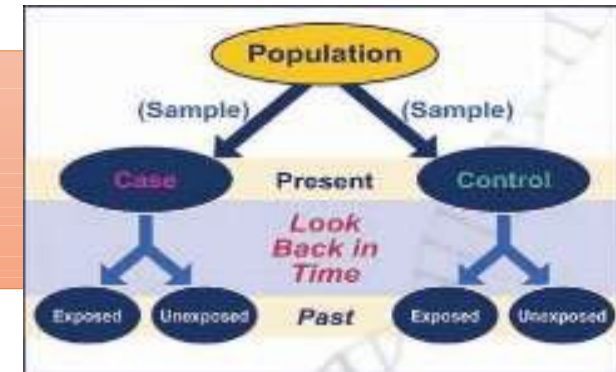
Retrospective Case-Control Study (Αναδρομική) Μελέτη ασθενών-μαρτύρων



Odds Ratio [OR] = (a/b) : (c/d)
how many times more likely were the cases
to have been exposed than the controls.
OR interpreted in same way as RR

Επειδή ξεκινάς με ασθενείς που έχουν τη νόσο δεν μπορείς να υπολογίσεις ούτε επίπτωση ούτε επιπολασμό

Retrospective Case-Control Study (Αναδρομική) Μελέτη ασθενών-μαρτύρων



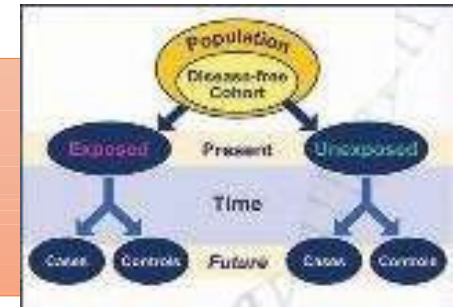
ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Η καθημερινότητα της επιδημιολογίας
- Λιγότερο κοστοβόρες και γρηγορότερες από μελέτες κούρτης και προτιμητέες σε σχέση με τις συγχρονικές μελέτες για σπάνιες νόσους (π.χ. μπορεί να αρχίσει με μεγάλο αριθμό ασθενών με ένα σπάνιο νόσημα).
- Ίσως η μοναδική επιλογή για μελέτες σε σπάνιες νόσους, ειδικά αν πρέπει να βρεθεί ένα πολύ μεγάλο δείγμα για συγχρονική μελέτη
- Μπορεί να μελετήσει ταυτόχρονα >1 παράγοντες έκθεσης αναδρομικά

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Selective survival bias
- Differential recall bias
- Ανάδρομη χρονική πορεία των γεγονότων
- Δεν είναι δυνατή η απευθείας εκτίμηση του κινδύνου
- Ένα σημαντικό μειονέκτημα η πιθανότητα να είναι δύσκολο να βρεθεί καλά προσαρμοσμένο δείγμα μαρτύρων με εκείνο των ασθενών

Prospective Cohort Study (Προοπτική) Μελέτη Κοορτής



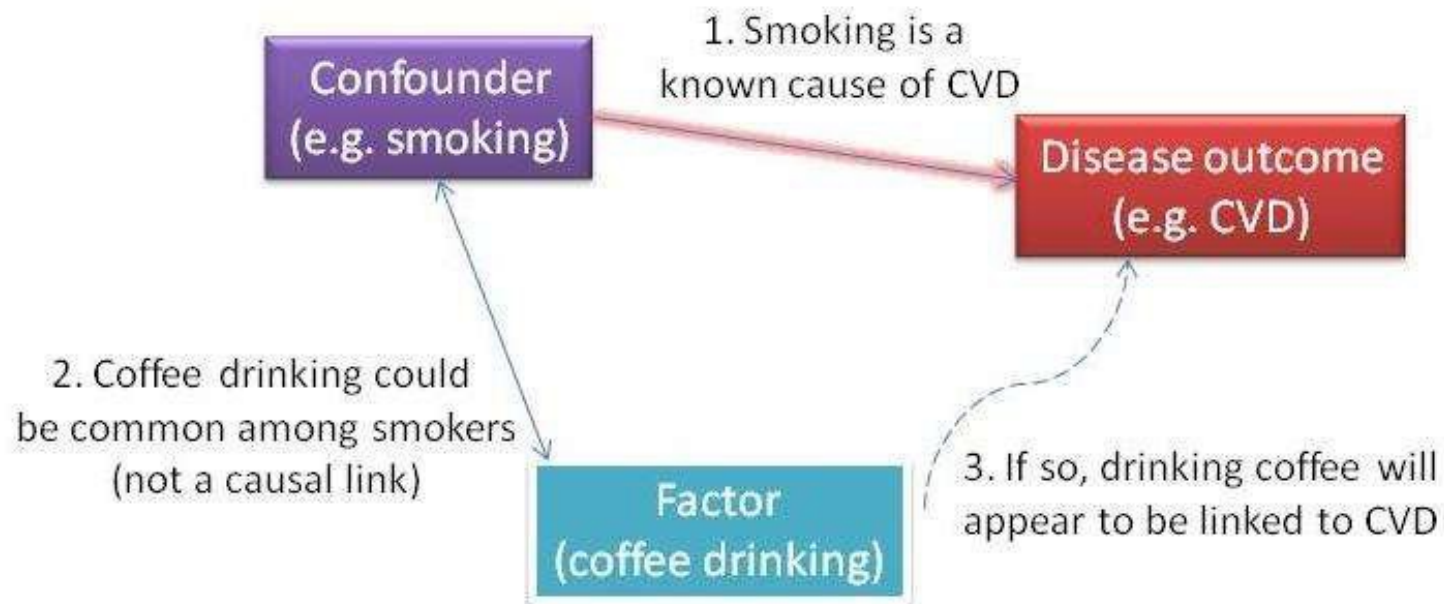
Πλεονεκτήματα

- Άμεση εκτίμηση επίπτωσης και κινδύνου
- Υποστηρίζει ισχυρότερα την αιτιώδη συσχέτιση (έκθεση πριν την έκβαση)
- Αποφεύγει selective survival & recall bias
- Καλή επιλογή για σπάνιες εκθέσεις μιας και μπορεί διαχρονικά να συλλεγεί σημαντικός αριθμός ατόμων που έχουν εκτεθεί

Μειονεκτήματα

- Χρονοβόρος, κοστοβόρος
- Όχι καλή επιλογή για σπάνιες νόσους (π.χ. μακρύς χρόνος παρακολούθησης για μία σπάνια έκβαση, ή μακρύς χρόνος επώασης ή λανθάνουσας κατάστασης)
- Η έκθεση περιορίζεται μόνο στα άτομα που επελέγησαν αρχικά για ένταξη στη μελέτη.
- Πάντα μπορεί να υπάρχει ένας παράγων κινδύνου/μία έκθεση που δεν ελήφθη υπόψη στον αρχικό σχεδιασμό
- Η εκ των υστέρων (αναδρομική) προσαρμογή μίας προοπτικής μελέτης για να συμπεριλάβει νέες παραμέτρους μπορεί να οδηγεί στα bias των αναδρομικών μελετών

ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΩΝ = συσχετίζεται τόσο με τη νόσο όσο και με τον υπό εξέταση παράγοντα



Η επίδραση των συγχυτικών παραγόντων

Sources of bias in clinical trials

- **Selection bias** = Selection bias refers to systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.
- **Performance bias** = Performance bias refers to systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.
- **Detection bias** = Detection bias refers to systematic differences between groups in how outcomes are determined.
- **Attrition bias** = Attrition bias refers to systematic differences between groups in withdrawals from a study.
- **Reporting bias** = Reporting bias refers to systematic differences between reported and unreported findings
- **Other biases** = particular trial designs (e.g. carry-over in cross-over trials and recruitment bias in cluster-randomized trials); across a broad spectrum of trials, but only for specific circumstances (e.g. contamination, whereby the experimental and control interventions get 'mixed', for example if participants pool their drugs)

https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_4_introduction_to_sources_of_bias_in_clinical_trials.htm

«Κλινική δοκιμή»

- μια κλινική μελέτη που πληροί **οποιαδήποτε** από τις ακόλουθες προϋποθέσεις:
 - α) η ένταξη του συμμετέχοντος σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική προαποφασίζεται και δεν εμπίπτει στη συνήθη κλινική πρακτική του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους,
 - β) η απόφαση για τη χορήγηση των υπό έρευνα φαρμάκων λαμβάνεται μαζί με την απόφαση να ενταχθεί ο συμμετέχων στην κλινική μελέτη, ή
 - γ) διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης επιπλέον της συνήθους κλινικής πρακτικής εφαρμόζονται στους συμμετέχοντες



- Ο κίνδυνος για την ασφάλεια του συμμετέχοντος σε μια κλινική δοκιμή απορρέει κυρίως από δύο πηγές:
 - το υπό έρευνα φάρμακο
 - την παρέμβαση

ΒΑΣΙΚΟΙ ΑΞΟΝΕΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Οι κανονισμοί διεξαγωγής των κλινικών μελετών προβλέπουν 3 κατ' ελάχιστον διαδικασίες

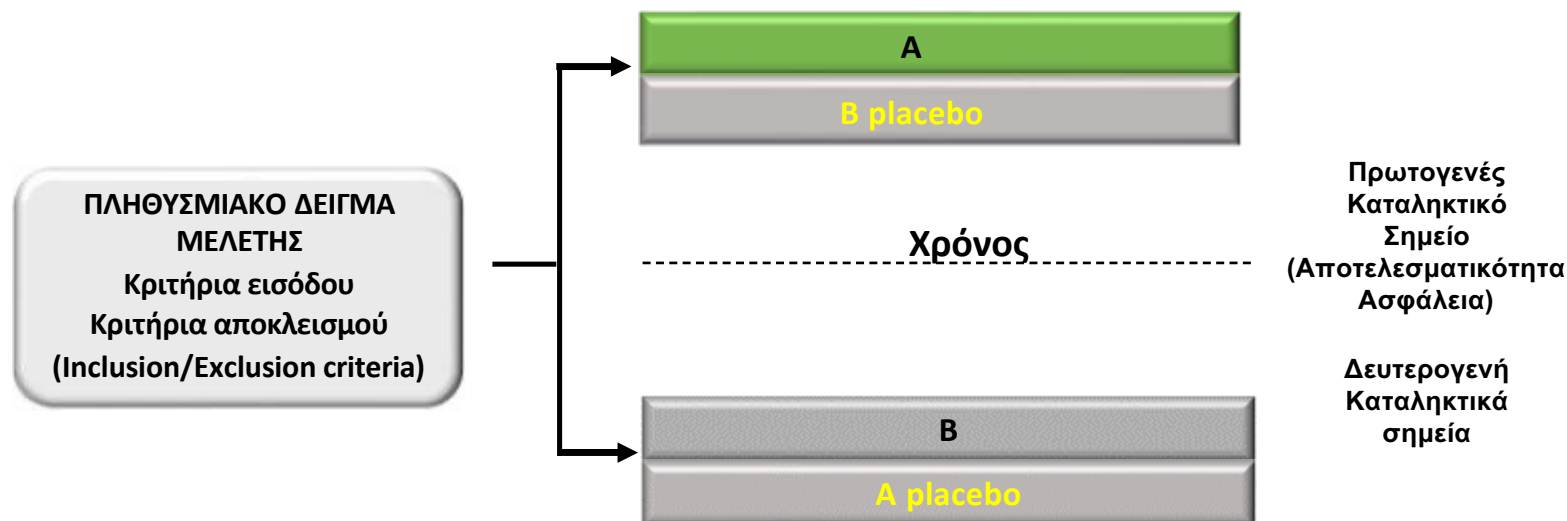
- Institutional Assurances - **Ασφάλιση**
- IRB Review (Institutional Review Board) – **Επιτροπή Δεοντολογίας και Βιοηθικής / Επιτροπή Έγκρισης της μελέτης**
- Informed Consent – **Συγκατάθεση ασθενούς μετά από πληροφόρηση**

Οι ομάδες σε μια παρεμβατική μελέτη

- Ομάδα ελέγχου (control arm)
- Ομάδα χορήγησης φαρμάκου (intervention arm)



Randomized, double-blind, double-dummy, active-Controlled, multi-centered Trial



RCTs Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με ενεργό φάρμακο στην ομάδα ελέγχου



"That's how the clinical team decides which regulations they will follow."



Randomization = ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ = Κατανομή των ατόμων της μελέτης στα διάφορα σκέλη κατά τρόπο που οι διαφορές μεταξύ των σκελών να οφείλονται στην τύχη και μόνο



Randomization
→

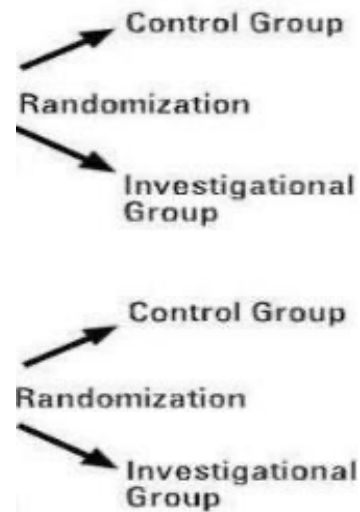
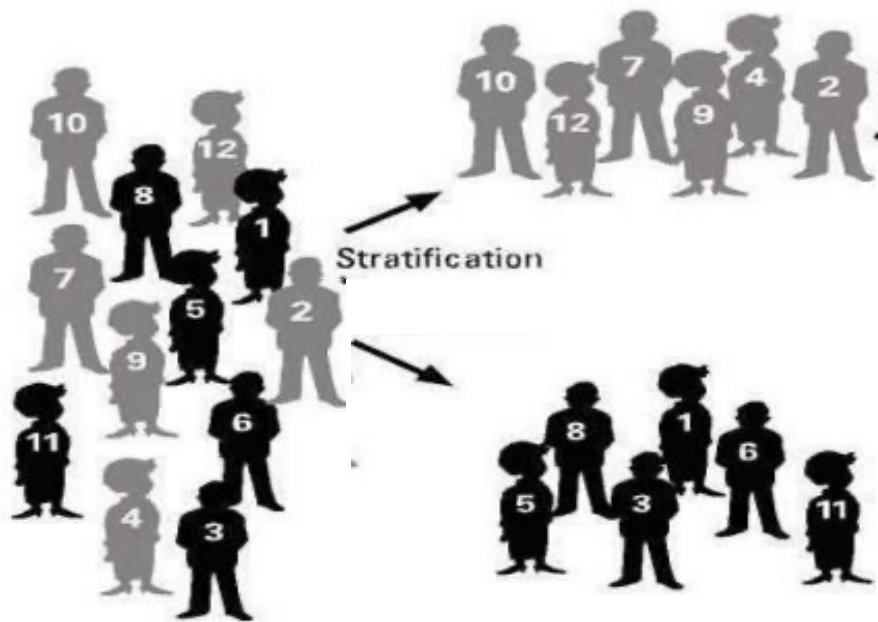
Control Group



Investigational Group



Stratification = ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ = Η διαδικασία διαχωρισμού ενός πληθυσμού σύμφωνα με τις κατηγορίες μιας μεταβλητής, για να εξουδετερωθεί η επίδραση του πιθανού συγχυτικού παράγοντα.





Σχεδιασμός μελέτης (Study design)

•Με ομάδα ελέγχου ή χωρίς
controlled or uncontrolled

•Ανοικτή ή «τυφλή»
open or blind



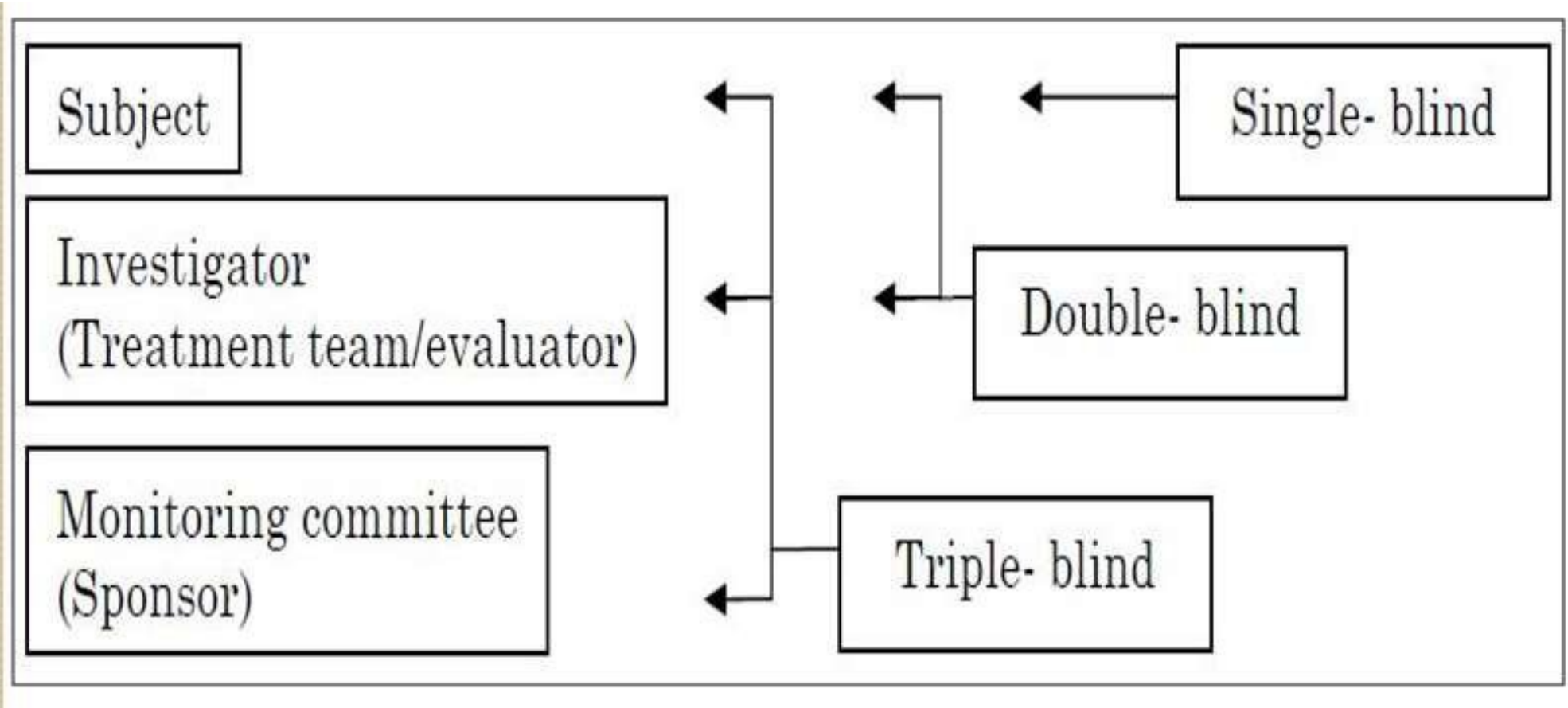
- **Single Blind Study (Μονά Τυφλή)**

- Ο συμμετέχων δεν γνωρίζει την ταυτότητα της χορηγούμενης θεραπείας

- **Double Blind Study (Διπλά Τυφλή)**

- Ούτε ο συμμετέχων ούτε ο ερευνητής γνωρίζουν την ταυτότητα της χορηγούμενης θεραπείας

Triple Blinding



Σε ποιες περιπτώσεις θα μπορούσε να είναι χρήσιμη μία παρεμβατική μελέτη, ανοικτής επισημάνσης, με ένα μόνο σκέλος παρακολούθησης;

Οι κλινικές δοκιμές ενός σκέλους είναι χρήσιμες για

- να αξιολογούν φάρμακα ή άλλες παρεμβάσεις σε ορισμένους πληθυσμούς για τους οποίους μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (randomized controlled trial) δεν είναι εφικτή ή επιθυμητή
- να αναδείξουν κάποιες αρχικές εκτιμήσεις για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια/ανοχή ενός φαρμάκου ή παρέμβασης για την ενημέρωση του σχεδιασμού μεγάλων δοκιμών φάσης III

Placebo

- **Control (ομάδα ελέγχου)**

1. An **inert substance** made up to physically resemble a treatment being investigated

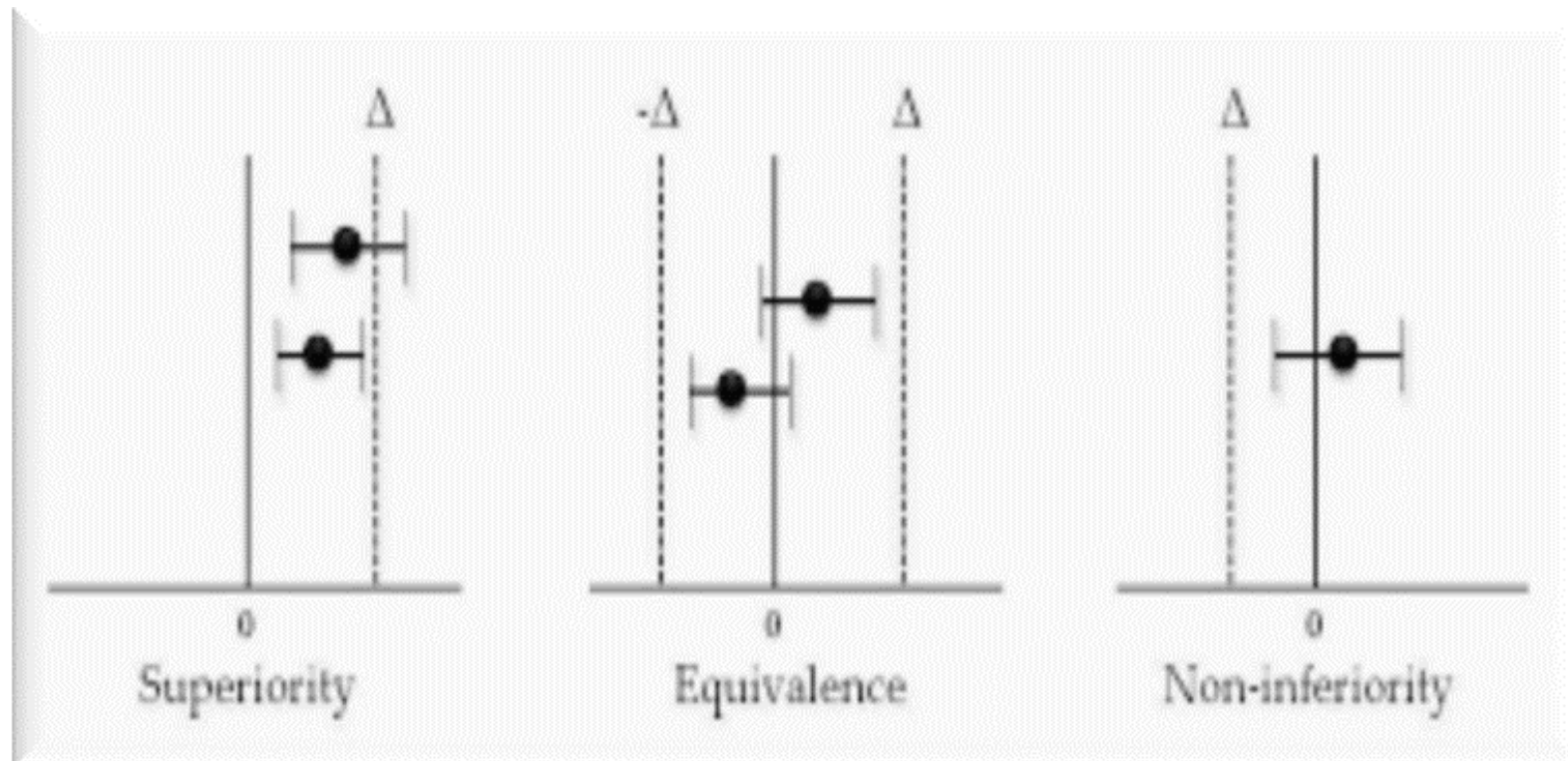
2. **Best standard of care** if “placebo” unethical

3. **“Sham control”**-a medical procedure, analogous to a placebo, which is given to a control group of subjects, to enable the effects of the supposedly "active" treatment to be assessed objectively. if the sham treatment involves a physical manipulation in the control arm of a randomized controlled trial, it is impossible for the clinician performing the procedure to be "blinded" to the treatment





Ο πρωταρχικός στόχος της κλινικής μελέτης είναι να απαντήσει με στατιστική ισχύ την ερευνητική υπόθεση (το ερώτημα)



ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ (endpoints)

- μετρήσιμα *endpoints* και ποσοτικοποιημένες υποθέσεις

Π.χ. μείωση του ρυθμού θνησιμότητας, μείωση του ποσοστού παρενεργειών, μείωση του μεγέθους μιας μετρήσιμης μεταβλητής, πχ Αρτηριακή Πίεση ή αιματοκρίτης.

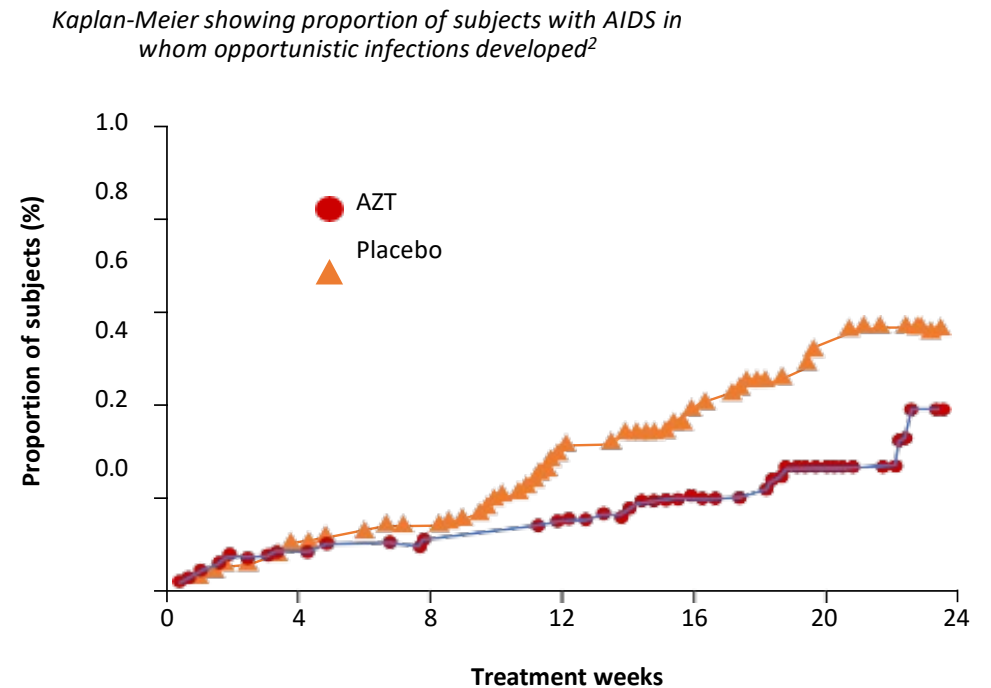
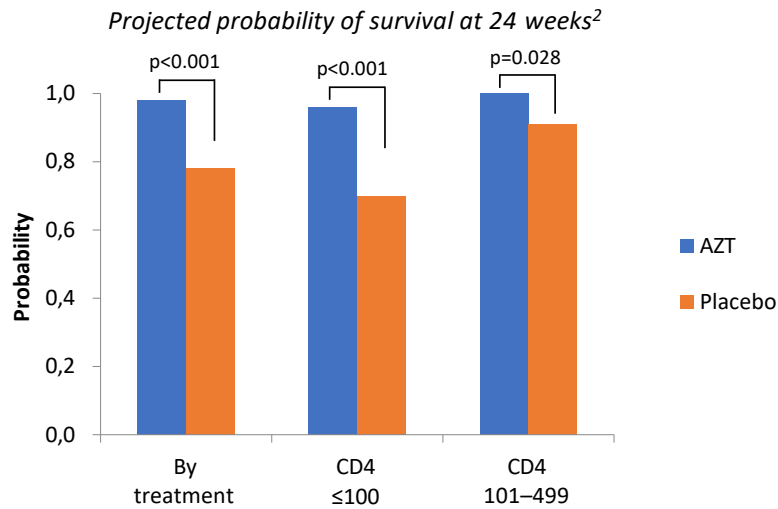
- Συνεχείς μετρήσεις (πχ χοληστερίνη ορού)
- Διχότομα ναι/όχι (έχει/δεν έχει την πάθηση)
- Διατεταγμένα: πχ. τοξικότητα – ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1,2 κλ'π
- Επιβίωση ή χρόνος ως το γεγονός (ή κάποιο γεγονός)

Και άλλα πολλά που θα πρέπει να ποσοτικοποιούν την έκβαση και να μπορούν να μετρήσουν μία σημαντική διαφοροποίηση

Η μελέτη του πρώτου αντιρετροϊκού φαρμάκου: μονοθεραπεία με AZT

Πρωτογενές Καταληκτικό Σημείο = ΘΑΝΑΤΟΣ

- 1987

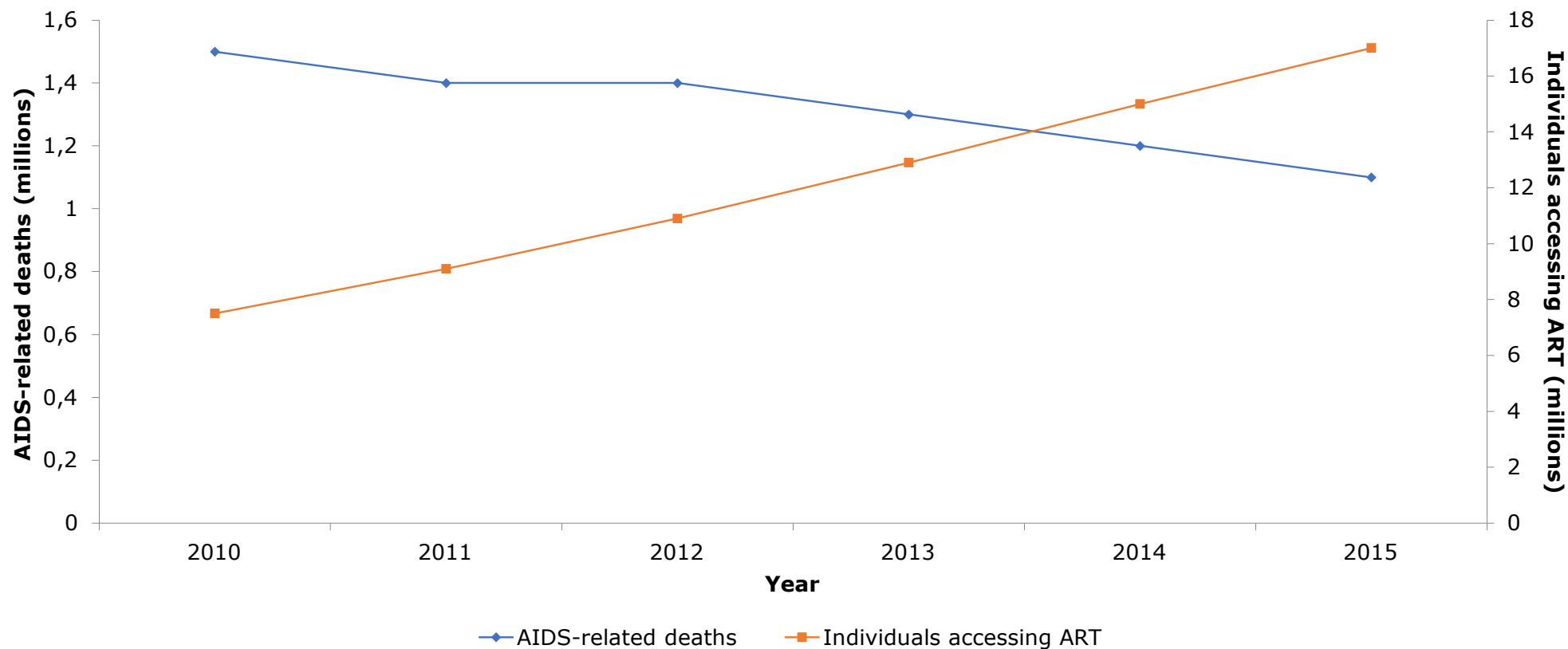


AZT, zidovudine

1. Tseng A et al. Br J Clin Pharmacol 2014;79:182-194; 2. Fischl MA et al. N Engl J Med 1987;317:185-191

Η επίδραση της αντιρετροϊκής αγωγής στη θνητότητα

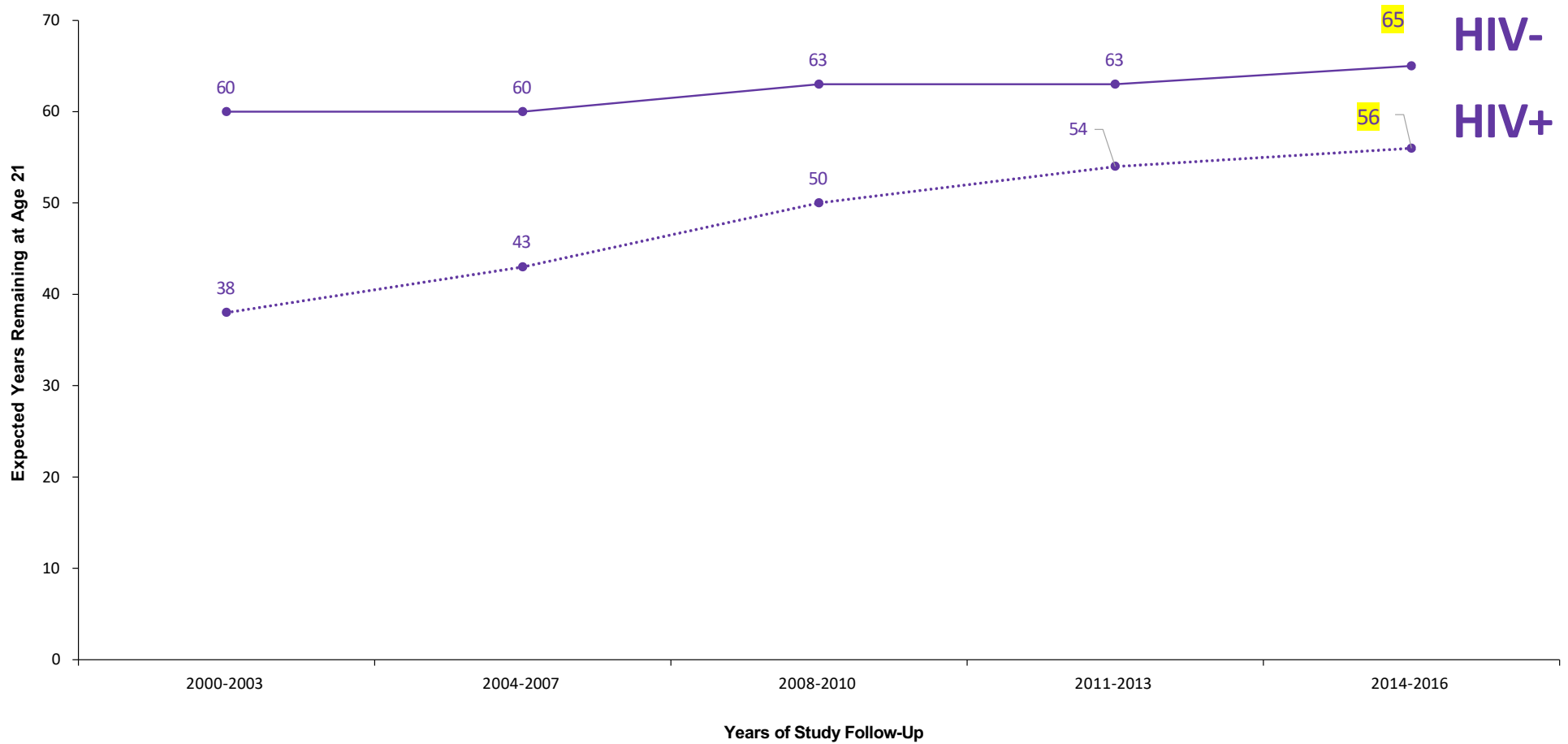
Effect of ART on mortality over time, global statistics from UNAIDS



ART, antiretroviral therapy

UNAIDS Fact Sheet 2016: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf (accessed June 2016)

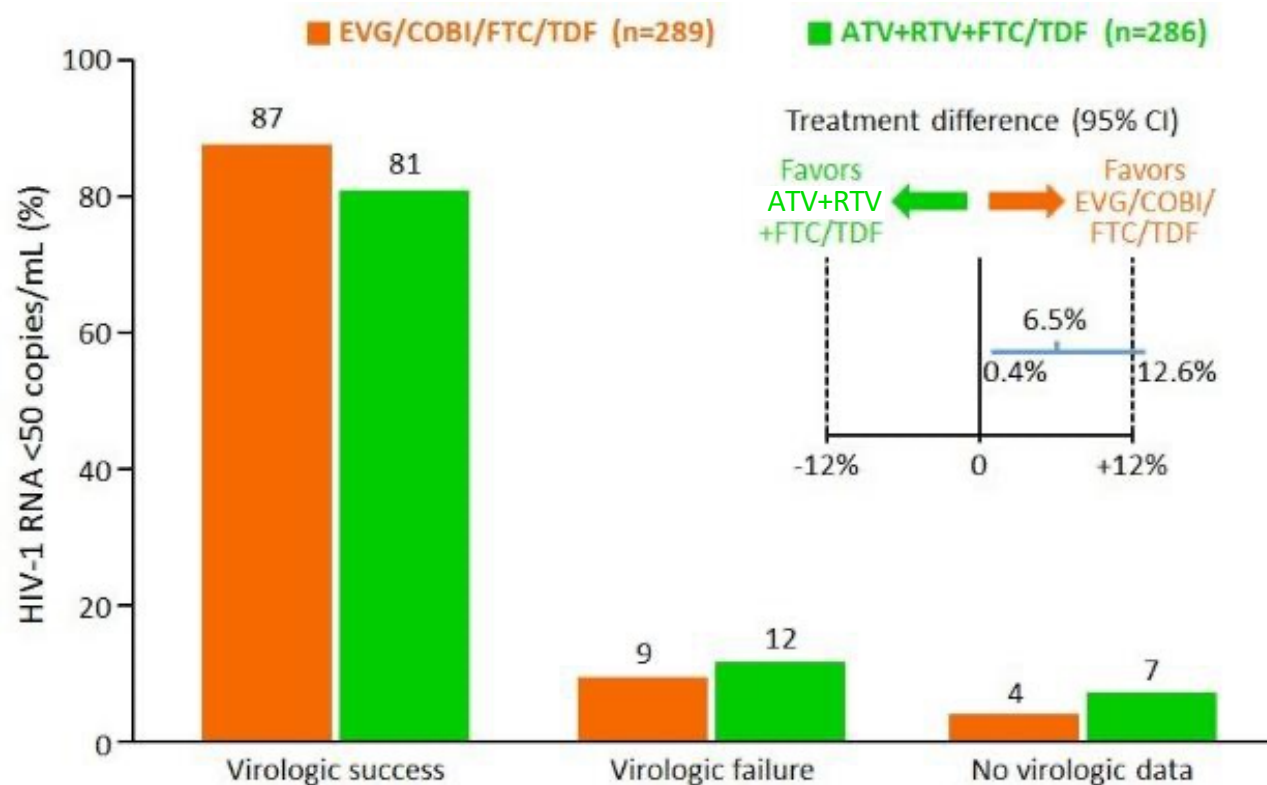
Συνολικό προσδόκιμο επιβίωσης στην ηλικία των 21 ετών



LE, life expectancy; PLWH, people living with HIV
Marcus J, et al. CROI 2020. Boston, MA. Oral 151

Virological outcome at Week 48

-IIKO ΦΟΡΤΙΟ ως surrogate marker



ATV: atazanavir;
COBI: cobicistat;
EVG: elvitegravir;
FTC: emtricitabine;
RTV: ritonavir;
TDF: tenofovir
disoproxil fumarate

Surrogate Endpoints

(ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ή ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ ΤΕΛΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ)

- Response variables used to address questions often called **endpoints**
- Surrogates used as **alternative** to desired or ideal clinical response to save time and/or resources
- Examples
 - Suppression of arrhythmia (sudden death)
 - T4 cell counts (AIDS or ARC)
 - Cholesterol (heart disease)
- Often used in therapeutic exploratory trials
- Use with caution in confirmatory trials

Adverse event (ανεπιθύμητη ενέργεια)

- An incident in which harm resulted to a person receiving health care.
- Examples: Death, irreversible damage to liver, nausea
 - Not always easy to specify in advance because many variables will be measured
 - May be *known* adverse effects from earlier trials
 - Not necessarily linked to assigned treatment

Για να λάβει ένα φάρμακο έγκριση για χρήση, τα οφέλη του θα πρέπει να υπερτερούν των τυχόν σχετικών κινδύνων για εμφάνιση παρενεργειών. Κατά το χρόνο έγκρισης ενός φαρμάκου, η σχέση οφέλους-κινδύνου έχει αξιολογηθεί και έχει κριθεί ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Όλες οι πληροφορίες που διατίθενται στον παρόντα δικτυακό τόπο σχετίζονται με φάρμακα που έχουν αξιολογηθεί κατ' αυτόν τον τρόπο και έχουν λάβει έγκριση για τη χρήση τους στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (ΕΟΧ)

http://www.adrreports.eu/el/understanding_reports.html

Επιδημιολογικές μελέτες vs. RCTs

- Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, με σωστό σχεδιασμό, διεξαγωγή και ανάλυση παραμένουν το gold standard
 - Δεν είναι πάντα εφικτό ή ηθικό να έχουμε RCTs
 - Απαιτήσεις για πολύ μεγάλα πληθυσμιακά δείγματα καθιστούν πολλές φορές τις RCTs πρακτικά ανέφικτες
- Ποιοτικές (σχεδιασμός, διεξαγωγή, ανάλυση) cohort studies μπορούν να δώσουν έγκυρες και ακριβείς απαντήσεις σε ερωτήματα
 - Έμφαση στο γενικότερο πληθυσμό (νοσούντων και μη), στη δημόσια υγεία και στην καθημερινή κλινική πρακτική

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ - ΣΧΟΛΙΑ

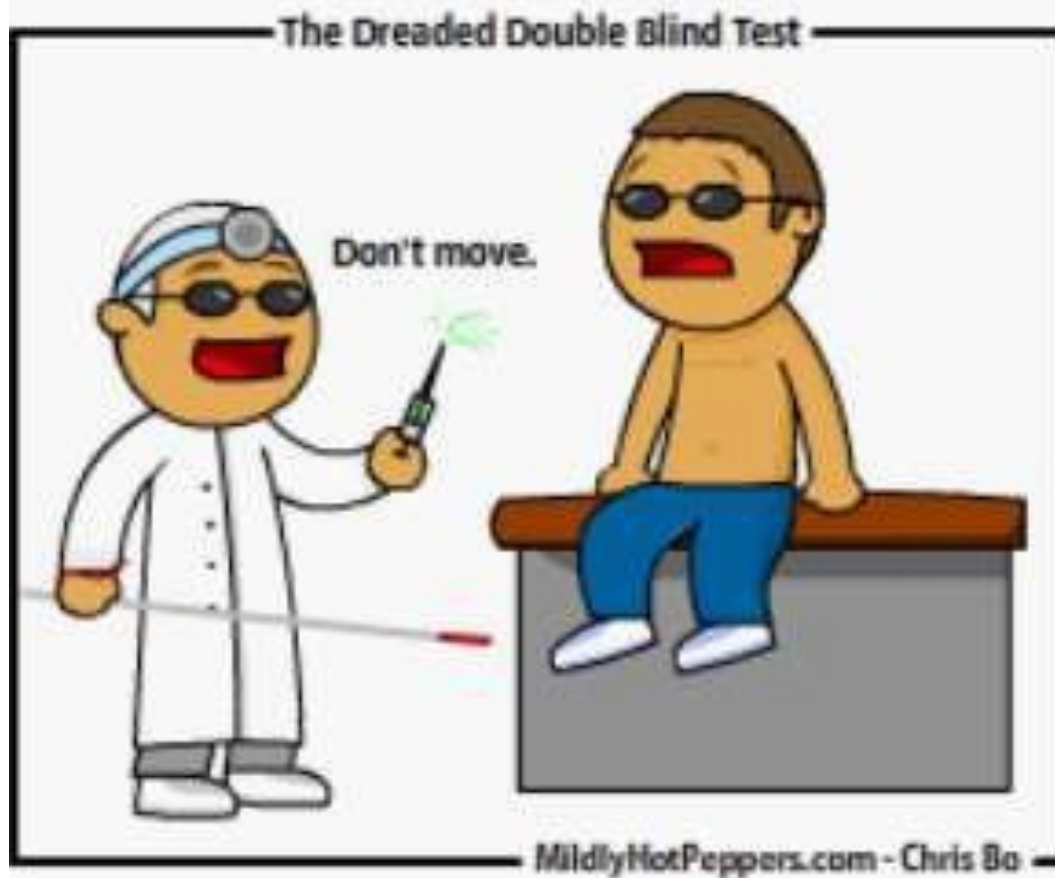


Fig. 3 A double-blind placebo-controlled clinical trial for CAM therapies.



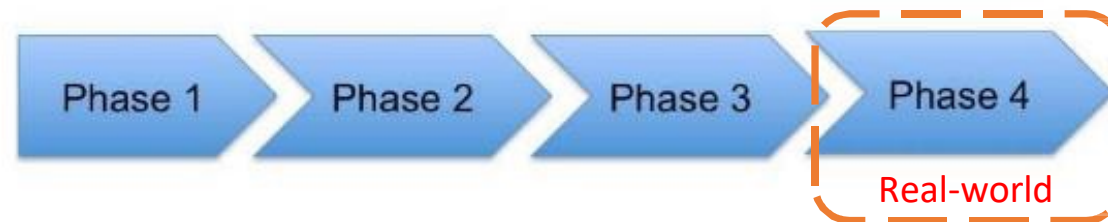
ΦΑΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Η διαδικασία ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου διαρκεί πολλά χρόνια



Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Pharmaceutical Industry Profile 2007 (Washington, DC: PhRMA, March 2007)
FDA= Food and Drug Administration, EMA= European Medicines Agency

Η μελέτη ενός φαρμάκου συνεχίζεται και μετά την έγκρισή του προς διάθεση



Stage of Development	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
End Point	Safety	Safety	Safety	Safety
Specific End Point	Safety Profile	Cardiac Output	Reduction in Mortality Rate	Reduction in Mortality Rate
Types of Studies	Different Indications; Single or Multiple Dose	Placebo Controlled; Dose Escalation	Placebo Controlled; Long Term Follow Up	Comparative; New Indications

Phases of Clinical Trial

- Phase I : First in *man* → safety
- Phase II : First in *patient* → dose, dosage form
- Phase III : *Efficacy, Adverse Drug Reactions*
- Post marketing surveillance or Phase IV : *Evaluation in the real clinical setting*

Phase I

- **Objectives**

1. To assess a safe & tolerated dose
2. To see if pharmacokinetics differ much from animal to man
3. To see if kinetics show proper absorption, bioavailability
4. To detect effects unrelated to the expected action
5. To detect any predictable toxicity

Inclusion criteria

- Healthy volunteers : Uniformity of subjects: age, sex, nutritional status [Informed consent a must]
- Exception: Patients only for «toxic» drugs e.g. anticancer

Exclusion criteria

- E.g. Women of child bearing age, children

Phase I

- Methods:

- First in Man : Small number of healthy volunteers
- First in a small group of 20 to 25
- Start with a dose of about 1/10 to 1/5 tolerated animal dose
- Slowly increase the dose to find a safe tolerated dose
- If safe → in a larger group of up to about 50 –75
- No blinding
- Performed by clinical pharmacologists
- Centre has emergency care & facility for kinetics study
- Performed usually in a single centre
- Takes 3 – 6 months [70% success rate]

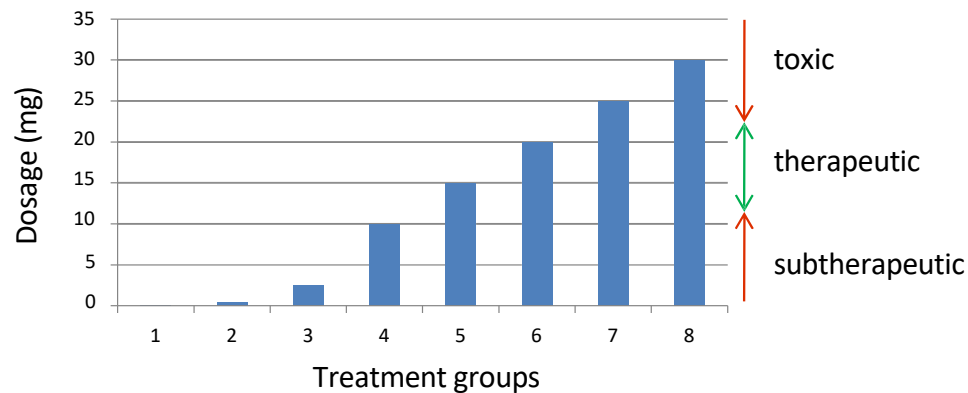


Phase I studies \implies 20 to 30 **healthy** volunteers

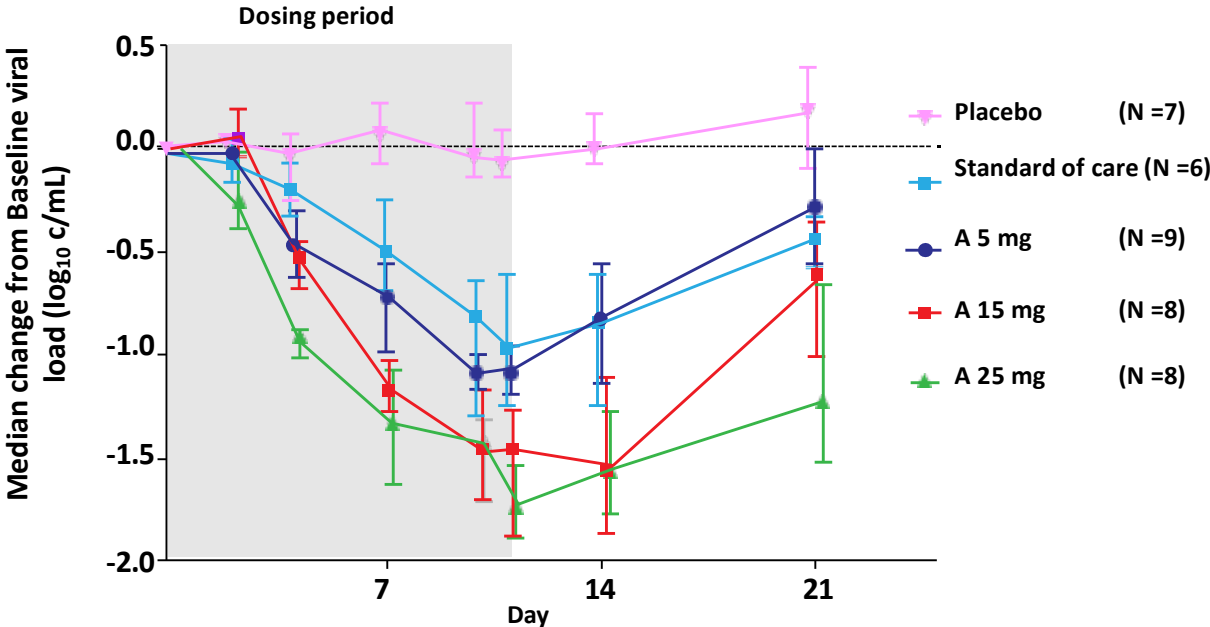
- Investigate:**
- Safety and tolerability
 - Pharmacokinetics
 - Pharmacodynamics

Example:

Dose titration - first application in humans



Median Change From Baseline in viral load



Phase II

- **First in patient** [different from healthy volunteer]
- Early phase [**20 – 200** patients with relevant disease]
 - Therapeutic benefits & ADRs evaluated
 - Establish a dose range to be used in late phase
 - Single blind [Only patient knows] comparison with standard drug
- Late phase [**50 – 500**]
 - Double blind
 - Compared with a placebo or standard drug
- **Outcomes**
 - Assesses efficacy against a defined therapeutic endpoint
 - Detailed Pharmacokinetic & Pharmacodynamic data
 - Establishes a dose & a dosage form for future trials
- Takes 6 months to 2 years [35% success rate]



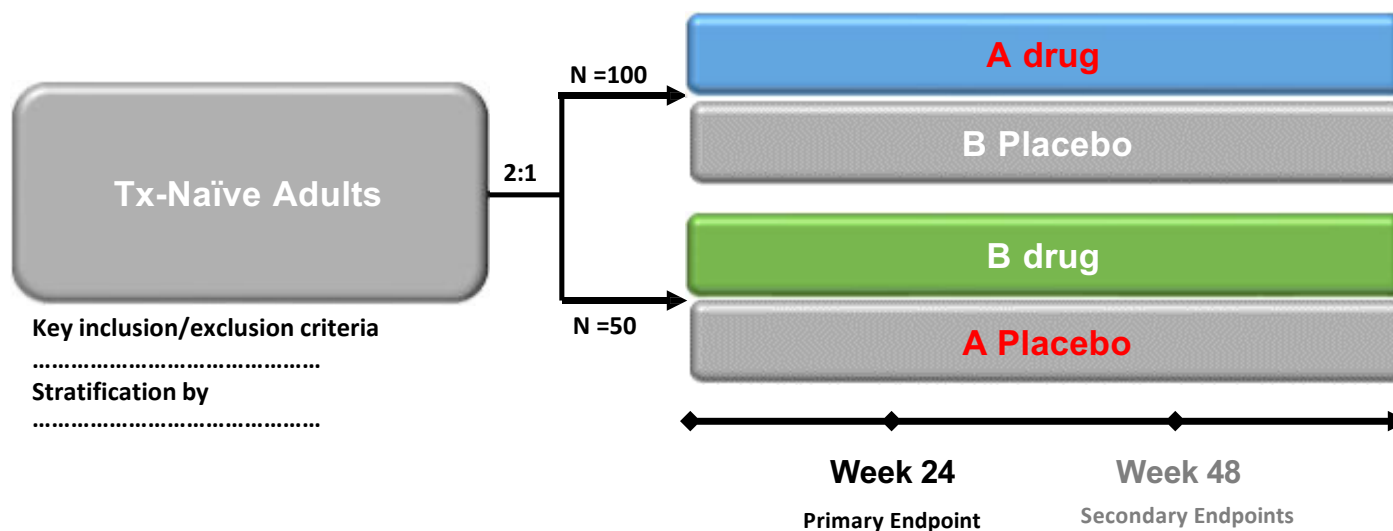
Phase II studies \implies 100 to 500 **patient** volunteers

- Investigate:**
- Safety and tolerability
 - Pharmacokinetics
 - Pharmacodynamics
 - Efficiency
 - Dosage to effect relationship

Antitumor drugs: Combination of *Phase I* and *II* at an early stage of drug development is possible.

- Goals of a P2 study**
- Screen for therapeutic activity
 - Further evaluate toxicity
 - Test using MTD from Phase I (2a)
 - If drug passes screen, test further

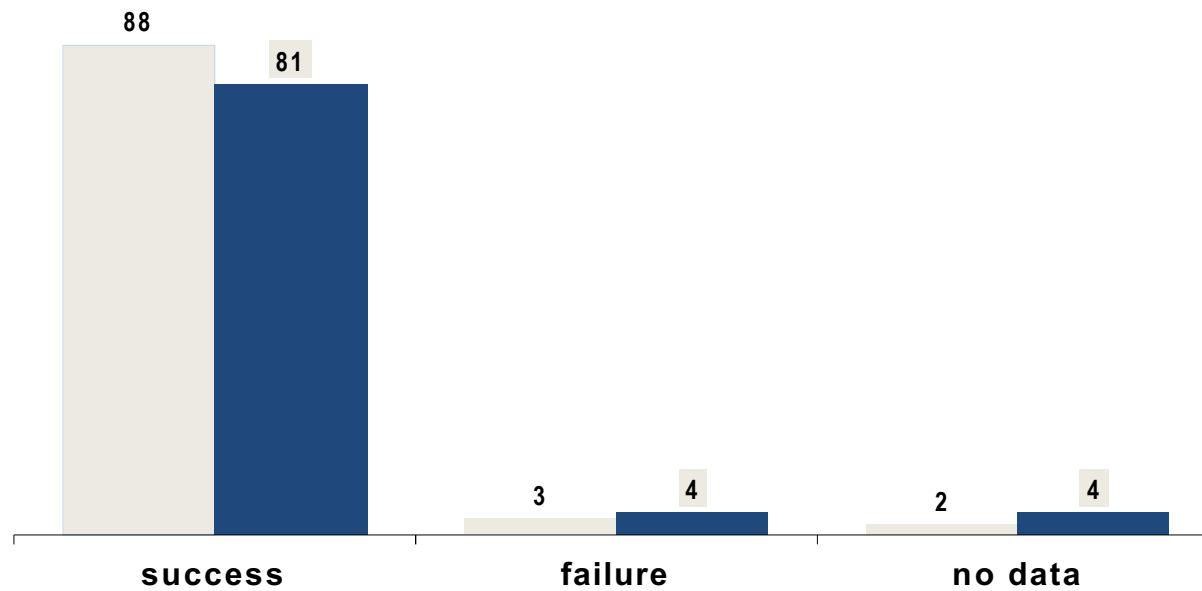
Phase 2, 48-week, multi-centered, randomised, double-blind, active-controlled




Primary Endpoint
.....

Secondary Endpoints
.....

Outcomes at Week 48



Adverse Events in $\geq 10\%$ of Subjects on A vs. B



	A	B
Nausea	21%	12%
Diarrhoea	16%	16%
Upper Respiratory Tract Infection	15%	21%
Fatigue	14%	9%
Headache	10%	14%
Cough	10%	10%

Phase III

- **Large scale, Randomised, Controlled trials**
- Target population: 250 – 1000 patients
- Performed by Clinicians in the hospital
- Minimises errors of phases I and II
- Methods
 - Multi-centric → Ensures geographic & ethnic variations
 - Different patient subgroups e.g pediatric, geriatric, renal impaired
 - Randomised allocation of test drug /placebo / standard drug
 - Double blinded
 - Vigilant recording of all adverse drug reactions
 - Rigorous statistical evaluation of all clinical data
- Takes a long time: up to 5 years [25% success]



Phase III studies:

Up to 1000 or more patient volunteers

⇒ *Monitor reaction to long term drug use.*

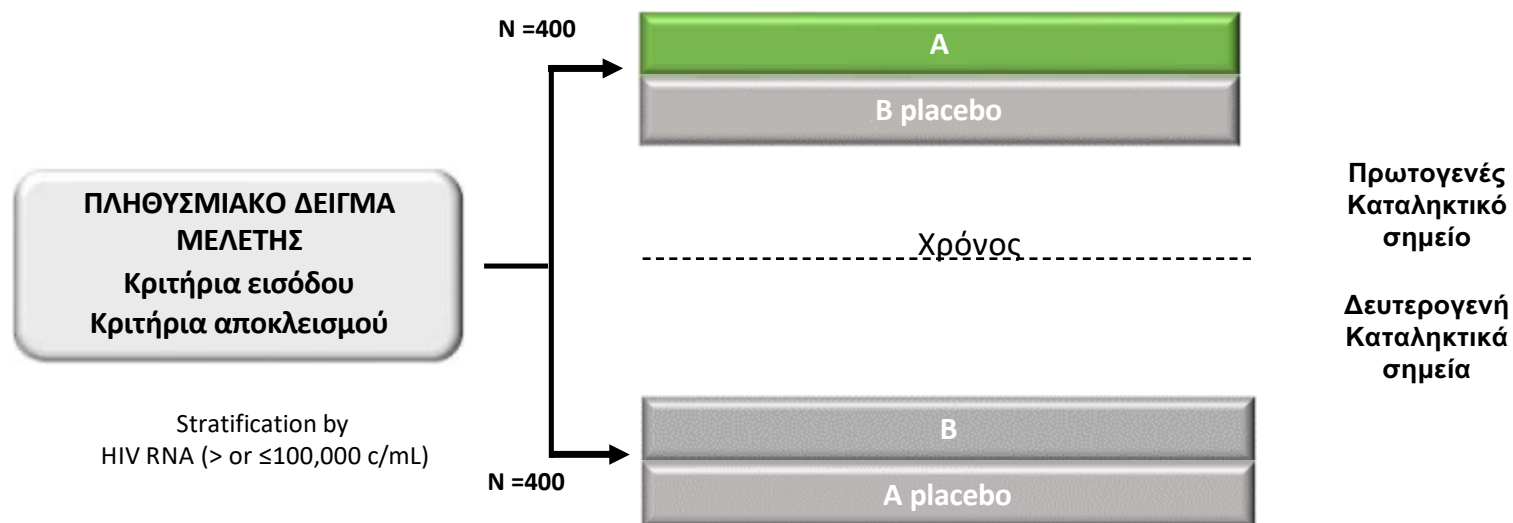
Study design:

- Comparison to placebo or to standard therapy
- Multicentre and multinational trials

Overall aim of *Phase III*: Risk-benefit evaluation

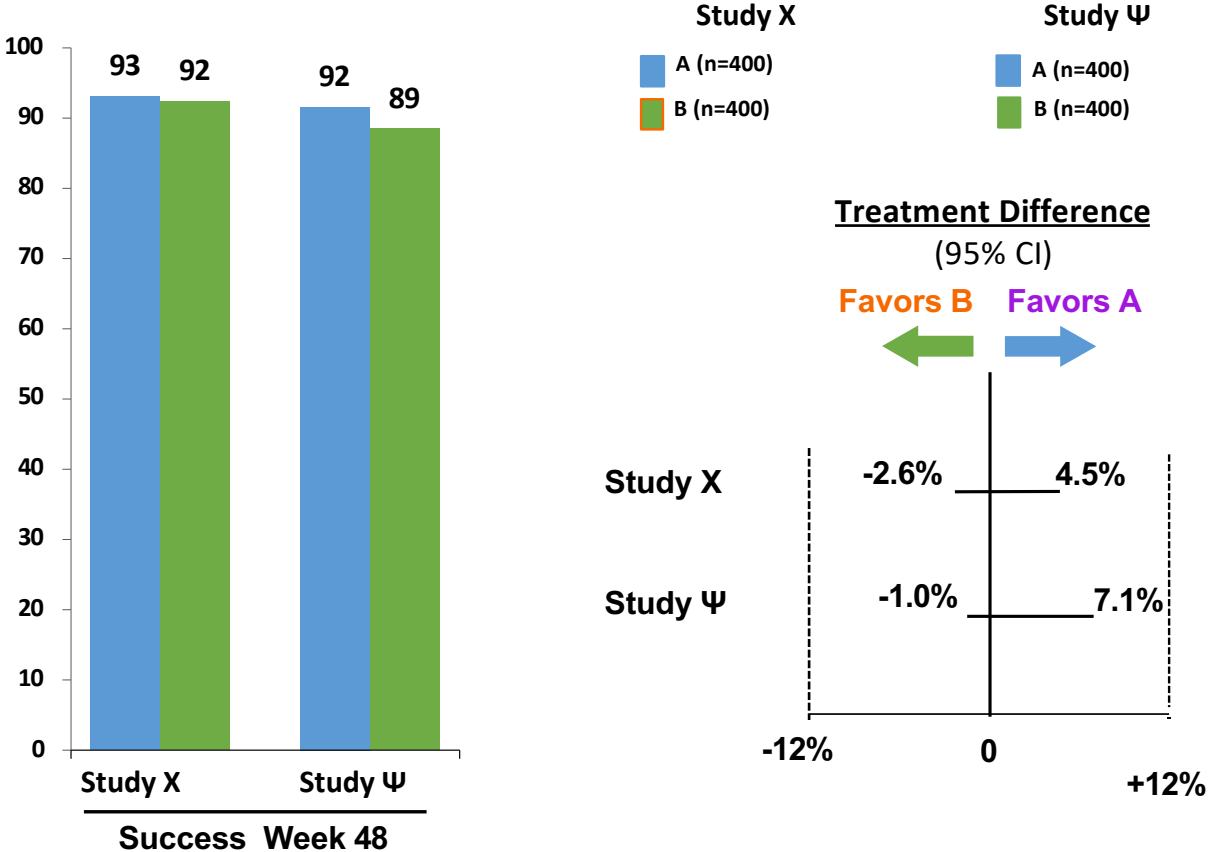
Phase III studies are “*pivotal studies*” = outcome is crucial for the decision taking of the regulatory authorities.

Randomized, double-blind, double-dummy, active-Controlled, multi-centered Trial



RCTs are often used to test the efficacy or effectiveness of various types of medical intervention and may provide information about adverse effects, such as drug reactions. Random assignment of intervention is done after subjects have been assessed for eligibility and recruited, but before the intervention to be studied begins.

Outcomes at Week 48



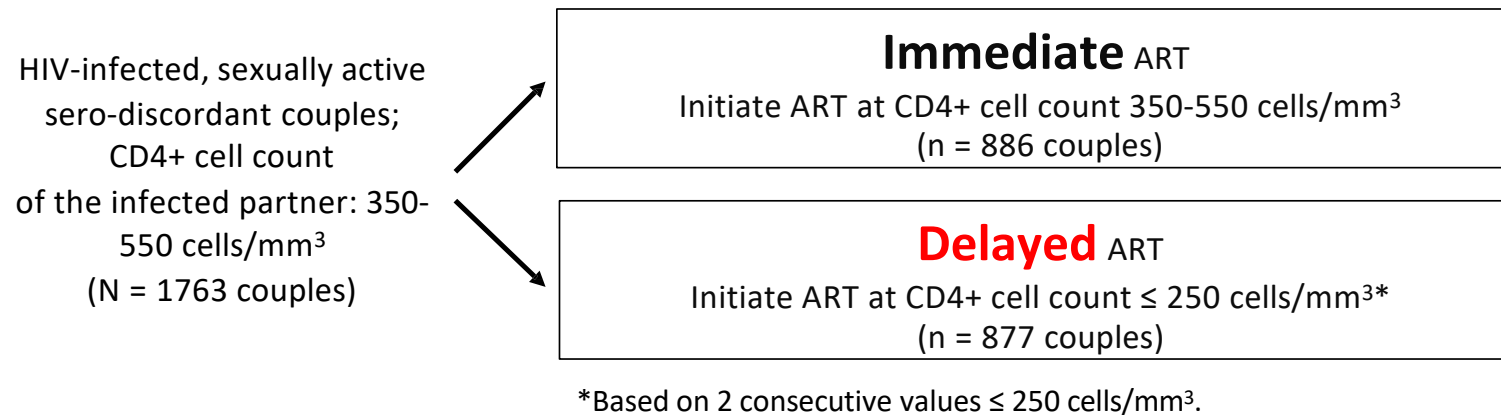
Common Adverse Events ($\geq 5\%$) Through Week 48

Adverse event (all grades), %	A	B
Diarrhoea	17	19
Nausea	15	17
Headache	14	13
Upper respiratory tract infection	11	13
Nasopharyngitis	9	9
Fatigue	8	8
Cough	8	7
Vomiting	7	6
Arthralgia	7	5
Back pain	7	7
Insomnia	7	6
Rash	6	5
Pyrexia	5	5
Dizziness	5	4

Grade 3 or 4 Lab Abnormalities

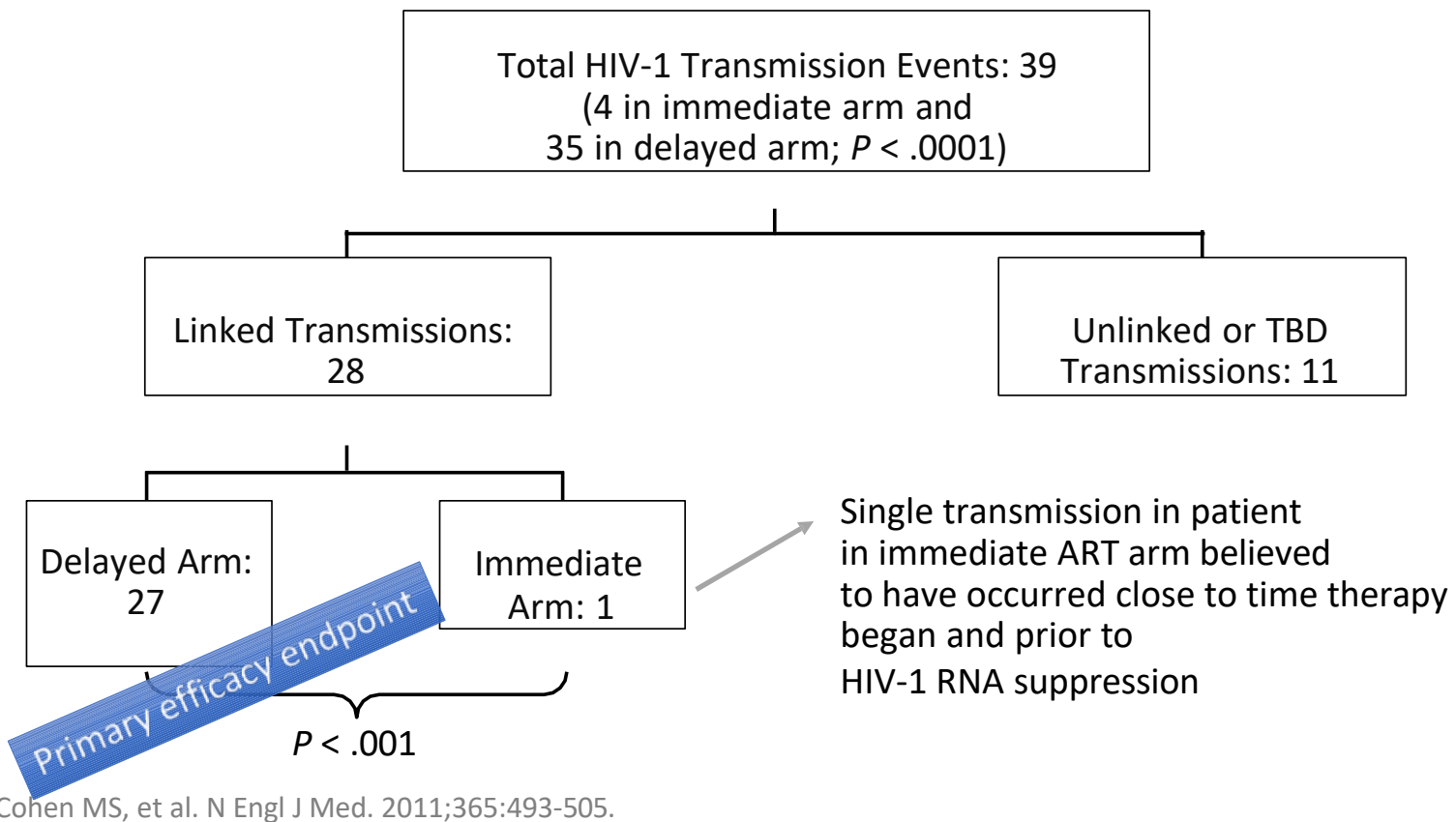
		A	B
Grade 3 or 4 lab abnormalities* ,%	20	20	
Creatine kinase elevation		7	6
LDL elevation (fasting)		5	2
Hypercholesterolemia (fasting)		2	1
Haematuria (quantitative)		2	2
AST elevation		2	2
Serum amylase elevation		2	3
Neutropenia (<1.00 x 10 ⁹ /L [^])		2	2
ALT elevation		1	1

HPTN 052: Immediate vs. Delayed ART in sero-discordant Couples (ελέγχοντας στρατηγικές θεραπείας και όχι το φάρμακο αυτό καθαυτό)

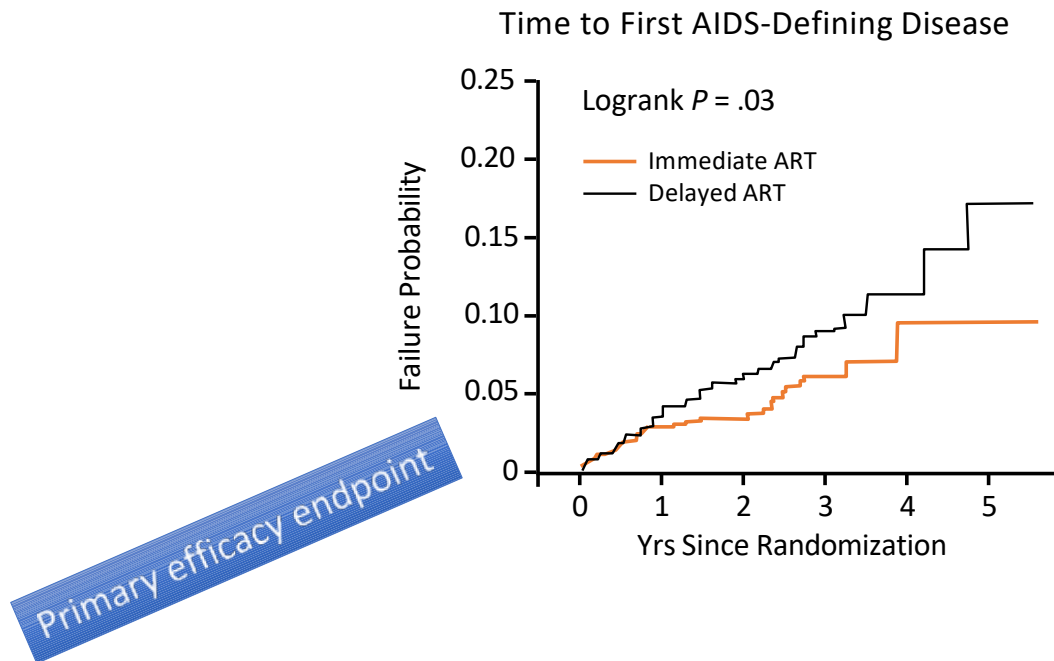


- Primary efficacy endpoint: virologically linked HIV transmission
- Primary clinical endpoints: WHO stage 4 events, pulmonary TB, severe bacterial infection and/or death
- Couples received intensive counseling on risk reduction and use of condoms

HPTN 052: HIV Transmission Reduced by 96% in Serodiscordant Couples (άλλου είδους καταληκτικά σημεία)



HPTN 052: Decrease in AIDS-Related Events in Immediate vs. Delayed ART Arms



Grinsztejn B, et al. AIDS 2012. Abstract THLB05. Graphic reproduced with permission.

Πιθανά μειονεκτήματα των RCTs

1. Είναι τα αποτελέσματα γενικεύσιμα;
 - Είναι αντιπροσωπευτικό το δείγμα; **volunteer effect**
2. Συμμετοχή ασθενών και αναγκαίος αριθμός ασθενών
3. Είναι αποδεκτή η τυχαιοποίηση; Acceptability of Randomization Process
 - Από τους επαγγελματίες της υγείας;
 - Από τους ασθενείς;
4. Διοικητικές διαδικασίες, γραφειοκρατία, κόστος
5. Hawthorne effect

Phase IV-Post marketing Surveillance

Μετεγκριτικές μελέτες

- No fixed duration / patient population
- Starts immediately after marketing
- Report all Adverse Drug Reactions (ADRs)
- Helps to detect
 - rare ADRs (με την αύξηση του αριθμού των ασθενών)
 - Drug interactions (αλληλεπιδράσεις στην καθημερινή κλινική πράξη με πολύ περισσότερα φάρμακα)
 - *Also new uses for drugs [Sometimes called Phase V] – χρήση σε άλλες ενδείξεις (προσοχή η φάση 4 αφορά πάντα εντός ένδειξης χρήση)*

Phase IV studies

Post marketing testing



Investigate specific questions within the frame of the approved indication:

- Expanded benefit-risk-profile
- Combination with other drugs
- Optimization (e.g. dosage, application)

E.g.: The worldwide use of the approved drug might lead to the occurrence of very rare side effects.

⇒ *Reason for expanded epidemiologic studies*

Summary of clinical trial phases

Phase	Primary goal	Dose	Patient monitor	Typical number of participants	Notes
Preclinical	Testing of drug in non-human subjects, to gather efficacy, toxicity and pharmacokinetic information	unrestricted	A graduate level researcher (Ph.D.)	not applicable (in vitro and in vivo only)	
Phase 0	Pharmacodynamics and Pharmacokinetics - particularly oral bioavailability and half-life of the drug	very small, subtherapeutic	clinical researcher	10 people	often skipped for phase I
Phase I	Testing of drug on healthy volunteers for dose-ranging	often subtherapeutic, but with ascending doses	clinical researcher	20-100	determines whether drug is safe to check for efficacy
Phase II	Testing of drug on patients to assess efficacy and safety	therapeutic dose	clinical researcher	100-300	determines whether drug can have any efficacy; at this point, the drug is not presumed to have any therapeutic effect whatsoever
Phase III	Testing of drug on patients to assess efficacy, effectiveness and safety	therapeutic dose	clinical researcher and personal physician	1000-2000	determines a drug's therapeutic effect; at this point, the drug is presumed to have some effect
Phase IV	Postmarketing surveillance – watching drug use in public	therapeutic dose	personal physician	anyone seeking treatment from their physician	watch drug's long-term effects

Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) ή Summary of Product Characteristics

Introduction to the Summary of Product Characteristics (SmPC)

PLEASE NOTE:

FOR FULL INFORMATION REFER TO THE EC [GUIDELINE ON THE SmPC](#)

SmPC Advisory Group

An agency of the European Union



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

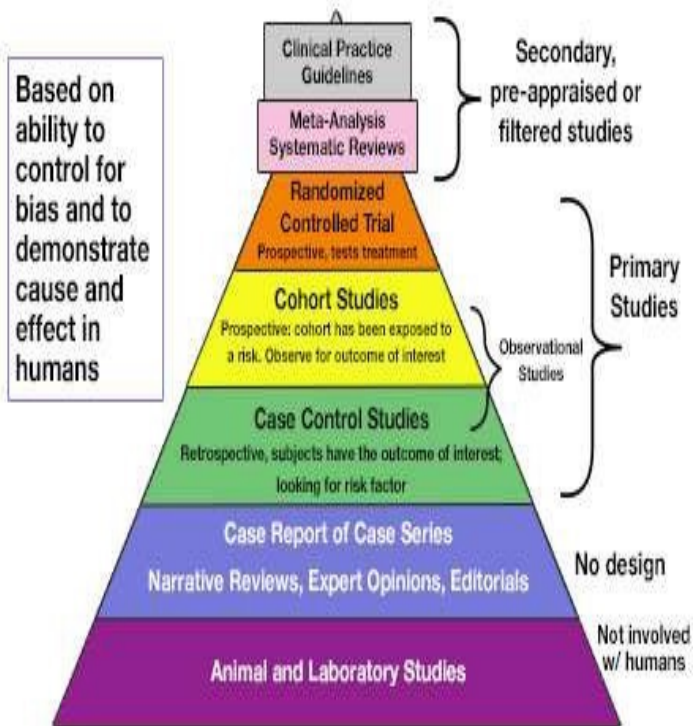
The list of headings that organizes the information

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT
 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
 3. PHARMACEUTICAL FORM
 4. CLINICAL PARTICULARS
 - 4.1 Therapeutic indications
 - 4.2 [Posology](#) and method of administration
 - 4.3 [Contraindications](#)
 - 4.4 Special warnings and precautions for use
 - 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
 - 4.6 [Pregnancy and lactation](#)
 - 4.7 Effects on ability to drive and use machines
 - 4.8 Undesirable effects
 - 4.9 Overdose
 5. [PHARMACOLOGICAL](#) PROPERTIES
 - 5.1 [Pharmacodynamic](#) properties
 - 5.2 [Pharmacokinetic](#) properties
 - 5.3 Preclinical safety data
 6. [PHARMACEUTICAL](#) PARTICULARS
 - 6.1 List of [excipients](#)
 - 6.2 Incompatibilities
 - 6.3 Shelf life
 - 6.4 Special precautions for storage
 - 6.5 Nature and contents of container
 - 6.6 Special precautions for disposal and other handling
- Administrative Data
7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER
 8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
 9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION
 10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

<https://www.ema.europa.eu/en>

A **medical guideline** (also called a clinical guideline, clinical protocol or clinical practice guideline) is a document with the aim of guiding decisions and criteria regarding diagnosis, management, and treatment in specific areas of healthcare.

Heirarchy of Research Designs & Levels of Scientific Evidence



Grade	Study Design
I	Randomized, controlled trials
II-1	Controlled trials without randomization
II-2	Cohort and case-control studies (usually more than one)
II-3	Multiple time series and dramatic uncontrolled experiments
III	Opinions of respected authorities, descriptive studies, case series, and case reports

* Adapted from U.S. Preventive Services Task Force (15).

Πίνακας 1: Κατηγορία των αποδείξεων

Κατηγορία Σύστασης	Ορισμός	Προτεινόμενη διερεύνηση χρήσης
Κατηγορία I	Αποδεικτικά στοιχεία και/ή γενική συμφωνία ότι μια συγκεκριμένη θεραπεία ή διαδικασία είναι ευεργετική, χρήσιμη, αποτελεσματική.	Συνιστάται / υποδεικνύεται
Κατηγορία II	Αντικρουόμενα στοιχεία και/ή διασπορά απόψεων σχετικά με τη χρησιμότητα / αποτελεσματικότητα της θεραπείας ή της διαδικασίας.	
Κατηγορία IIα	Το επίπεδο της απόδειξης / γνώμη είναι υπέρ της χρησιμότητας/ αποτελεσματικότητας.	Θα πρέπει να συσταθεί
Κατηγορία IIβ	Χρησιμότητα / αποτελεσματικότητα δεν είναι πλήρως εμπροσθοταμένη	Θα μπορούσε να συσταθεί
Κατηγορία III	Στοιχεία ή γενική συμφωνία ότι η συγκεκριμένη θεραπεία ή διαδικασία δεν είναι χρήσιμη / αποτελεσματική, και σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι επιβλαβής.	Δεν συιστάται



Πίνακας 2: Επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων

Επίπεδο Α	Δεδομένα που προέρχονται από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες ή μεταanalyses.
Επίπεδο Β	Δεδομένα που προέρχονται από μια τυχαιοποιημένη μελέτη ή μελέτες μη τυχαιοποιημένες μελέτες.
Επίπεδο Γ	Συλλογή γνώσης εμπειρική/οφθαλμική από ή χωρίς μελέτες, αναδρομικές μελέτες, μετρήσεις.

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. Cureus 2023, Feb 16;15(2):e35077

-διαθέσιμο στο <https://www.cureus.com/articles/128436-clinical-trials-and-clinical-research-a-comprehensive-review#!/>

Clinical Research: A Review of Study Designs, Hypotheses, Errors, Sampling Types, Ethics, and Informed Consent. Cureus 2023, Jan 4;15(1):e33374

-διαθέσιμο στο <https://www.cureus.com/articles/121055-clinical-research-a-review-of-study-designs-hypotheses-errors-sampling-types-ethics-and-informed-consent#!/>

Clinical research study designs: The essentials. Pediatr Investig 2019, Dec 21;3(4):245-252

-διαθέσιμο στο <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7331444/>

Μέρος Β΄

- Η «επόμενη ημέρα» των κλινικών μελετών – καινοτόμες προσεγγίσεις στην κλινική έρευνα
- Προσεγγίζοντας την εξατομικευμένη ιατρική μέσω της κλινικής έρευνας