# ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ
## Είδη μελετών

**Βάνα Σύψα**
Επ. Καθηγήτρια Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής
Εργ. Υγιεινής και Επιδημιολογίας
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
vsipsa@med.uoa.gr

**Ευαγγελισμός 22-11-2016**

# Ερωτήματα στην επιδημιολογική έρευνα

1. Συχνότητα νόσου

2. Χαρακτηριστικά της νόσου
   - Ποιοι νοσούν;
   - Χρόνος - Πότε;
   - Τόπος - Πού;

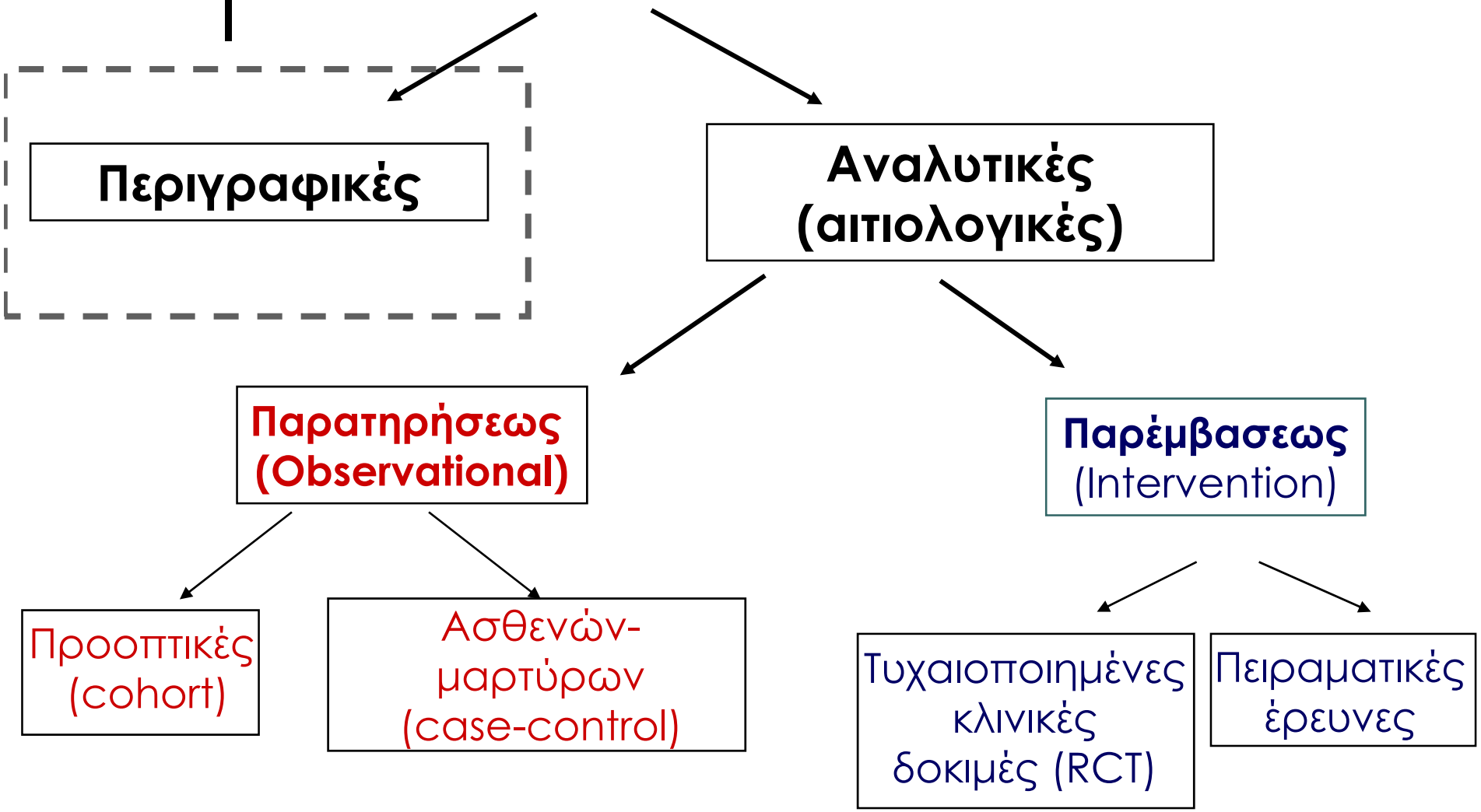
→Διαμόρφωση υποθέσεων σχετικά με πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες

Περιγραφική επιδημιολογία

3. Ταυτοποίηση παραγόντων που σχετίζονται με τη νόσο
   - Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ διαφόρων εκθέσεων (**exposures**) με την εμφάνιση της νόσου

Αναλυτική επιδημιολογία

# Είδη επιδημιολογικών μελετών



# Α. Περιγραφικές μελέτες

- Case reports
- Case-series reports
- Επιδημιολογική επιτήρηση
- Συγχρονικές μελέτες (cross-sectional/prevalence)

# Περιγραφικές μελέτες: Συγχρονικές (cross-sectional)

Cross-sectional μελέτη → η έκθεση (exposure) και η νόσος μετρώνται την ίδια χρονική στιγμή στον πληθυσμό

# Μέτρηση της συχνότητας του νοσήματος: Επιπολασμός

## Επιπολασμός (Prevalence)

Σε δεδομένη χρονική στιγμή:

$$\frac{\text{Αριθμός ατόμων με νόσημα}}{\text{Σύνολο πληθυσμού}}$$

Εκφράζεται ως ποσοστό

# Περιγραφικές μελέτες: Συγχρονικές (cross-sectional)

Μία συγχρονική μελέτη:

- Συνήθως περιγραφική : επιπολασμός της νόσου
- Μπορεί να είναι και αναλυτική: σύγκριση επιπολασμού μεταξύ εκτεθειμένων και μη-εκτεθειμένων ατόμων

# Παράδειγμα

- Δείγμα 1400 περίπου χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών στην Αθήνα (Αυγ-Οκτ 2012)

  - Νόσος → HIV λοίμωξη

    → Εκτίμηση του επιπολασμού της HIV λοίμωξης

  - Παράλληλα, συλλογή δεδομένων για διάφορους άλλους παράγοντες

    Στο παράδειγμά μας: έκθεση→ απουσία στέγης

    → Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ απουσίας στέγης και HIV λοίμωξης

# Παράδειγμα

| | | Anti-HIV | | Total |
|---|---|---|---|---|
| | | + | - | |
| Currently homeless | Yes | 111 | 225 | 336 |
| | No | 167 | 895 | 1062 |
| Total | | 278 | 1120 | 1398 |

HIV prevalence: 278/1398= 19.9%

Prevalence of homelessness: 336/1398= 24%

Prevalence of homelessness in HIV(+) vs. HIV(-): 40% vs. 20%

HIV prevalence in homeless vs. not homeless: 33% vs. 16%

*Sypsa et al, Am J Public Health 2015*

# Σχετικός δείκτης σύγκρισης: odds ratio

| | | Disease | | Total |
|---|---|---|---|---|
| | | **Yes** | **No** | |
| **Exposed** | **Yes** | a | b | a+b |
| | **No** | c | d | c+d |
| Total | | a+c | b+d | |

**Prevalence Odds Ratio (POR)**

$$\text{POR} = \frac{ad}{cb}$$

# Παράδειγμα

| | | Anti-HIV | | Total |
|---|---|---|---|---|
| | | + | - | |
| **Currently homeless** | **Yes** | 111 | 225 | 336 |
| | **No** | 167 | 895 | 1062 |
| Total | | 278 | 1120 | 1398 |

Odds ratio:
(111*895)/(225*167) = 2.6

*Sypsa et al, Am J Public Health 2015*

# Όμως …

Η απουσία στέγης αυξάνει τον κίνδυνο για HIV;

ή

Η απουσία στέγης ήταν αποτέλεσμα του HIV;

**Σε μία συγχρονική μελέτη δεν μπορούμε να συμπεράνουμε τη χρονική αλληλουχία μεταξύ έκθεσης και νόσου αν η έκθεση είναι ένα χαρακτηριστικό που μπορεί να μεταβληθεί μέσα στο χρόνο**

# Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των συγχρονικών μελετών

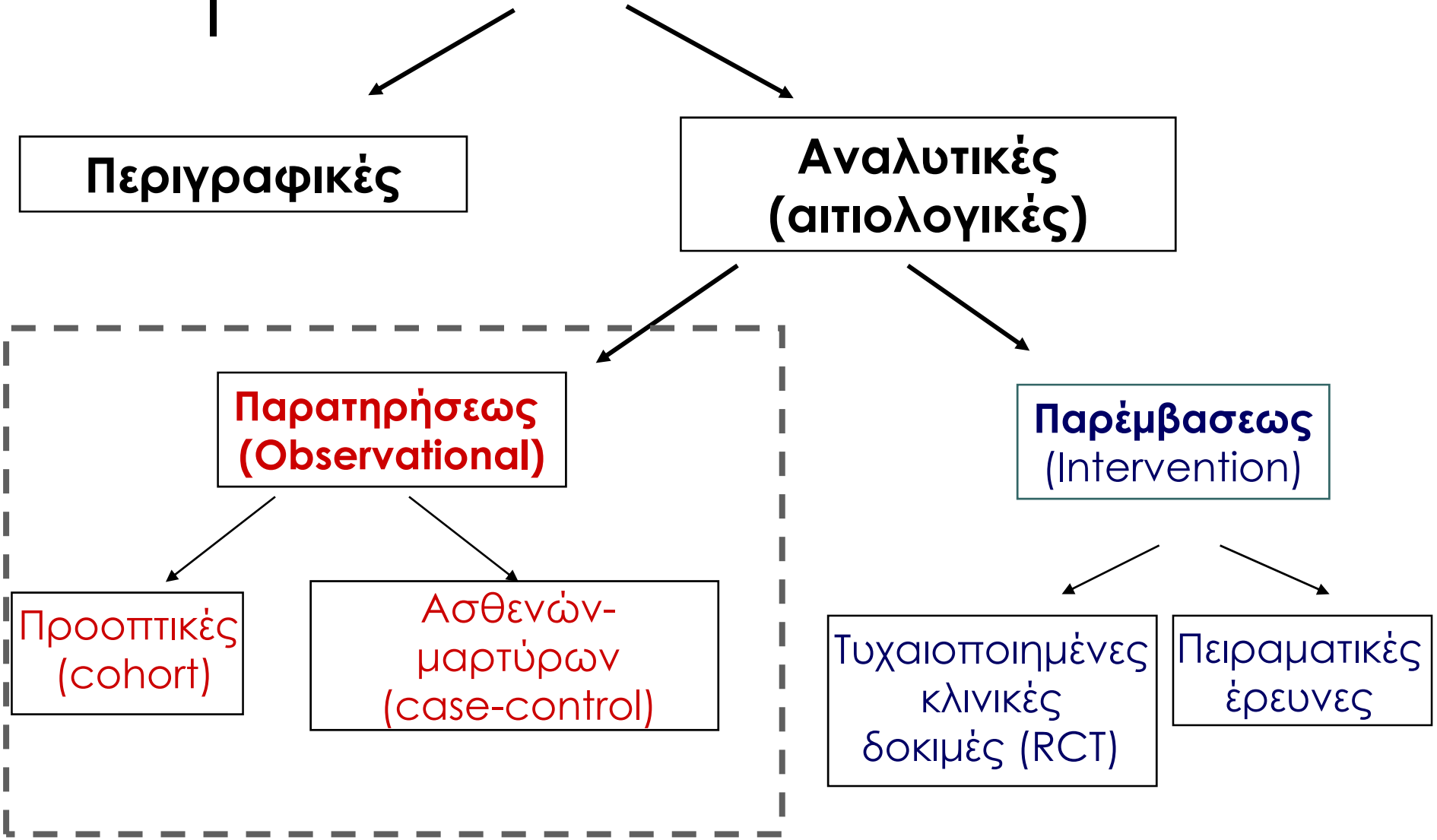
+

- Χαμηλότερο κόστος – συντομότερη διάρκεια
- Γενικευσιμότητα
- Μπορούν να αξιολογηθούν πολλαπλές εκβάσεις και εκθέσεις
- Χρήσιμες για το σχεδιασμό δημόσιας υγείας
- Βοηθητικές για μελλοντικές μελέτες πάνω στην αιτιολογία του νοσήματος

-

- Δεν μπορούμε να συμπεράνουμε τη χρονική αλληλουχία μεταξύ έκθεσης και νόσου αν η έκθεση είναι ένα χαρακτηριστικό που μπορεί να μεταβληθεί μέσα στο χρόνο → όχι χρήσιμες για τη μελέτη της αιτιολογίας μίας νόσου
- Όχι κατάλληλες για τη μελέτη σπάνιων νοσημάτων ή νοσημάτων με σύντομη διάρκεια

# Είδη επιδημιολογικών μελετών



# Β. Αναλυτικές μελέτες

- Ασθενών-μαρτύρων (Case-control studies)
- Προοπτικές (Cohort studies)

# Ποιο είναι το κύριο ερώτημα στις αναλυτικές μελέτες;

- Η αιτιολογία ενός νοσήματος

→ Διερεύνηση σχέσης μεταξύ έκθεσης και νόσου

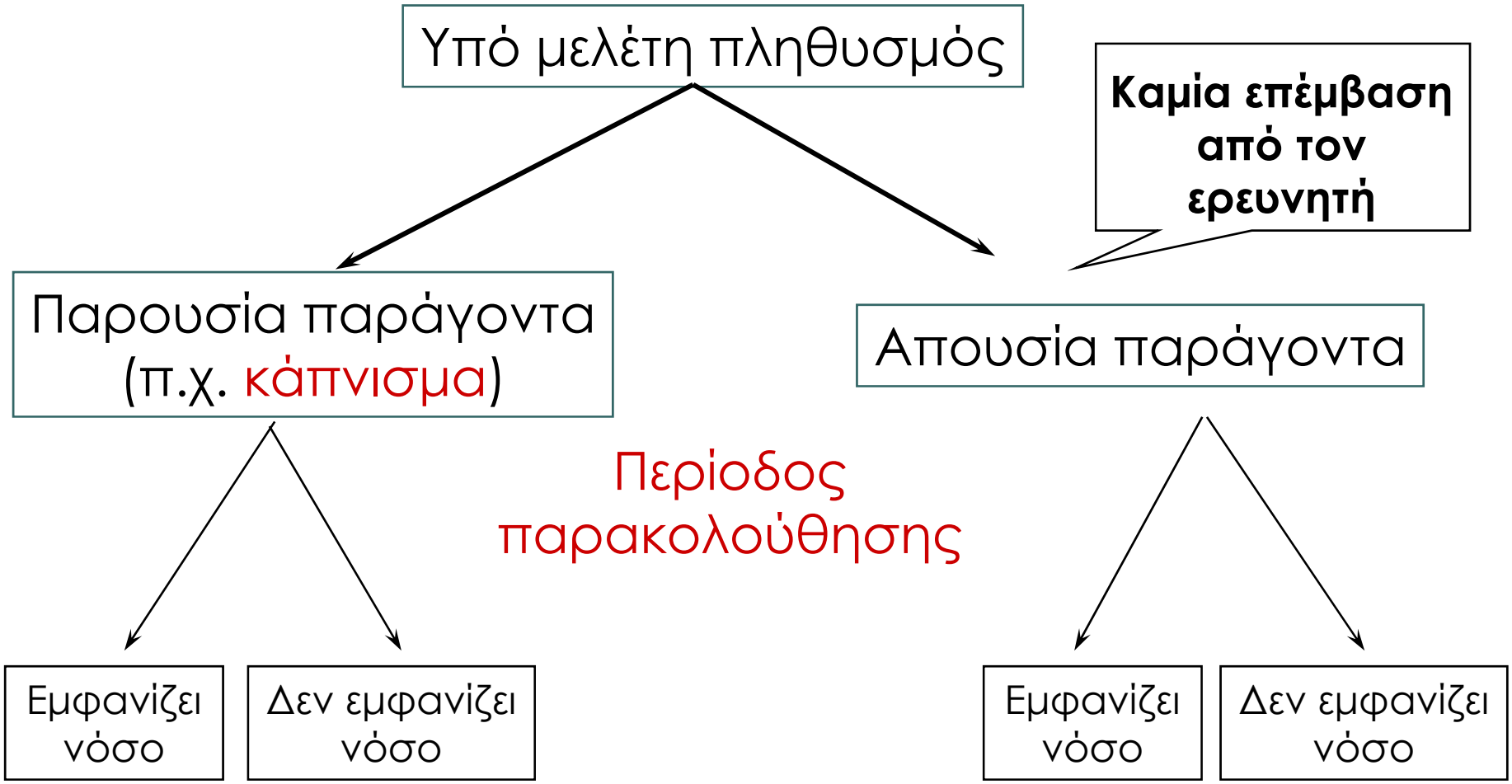
**Έκθεση** —??→ **Νόσος**

# Πώς θα σχεδιάζατε μία μελέτη για να απαντήσετε στο παρακάτω ερώτημα;

- Σχετίζεται το κάπνισμα με τον κίνδυνο εμφάνισης Ca πνεύμονα;

**Smoking (Yes – No)** $\xrightarrow{??}$ **Lung cancer (Yes-No)**

# Σχεδιασμός προοπτικής μελέτης (Cohort study)



# Σχεδιασμός μελέτης ασθενών-μαρτύρων (case-control)

Άτομα με νόσο (cases)

Άτομα χωρίς νόσο (controls)

Κοιτάμε πίσω στο χρόνο και συλλέγουμε πληροφορίες για έκθεση στο παρελθόν

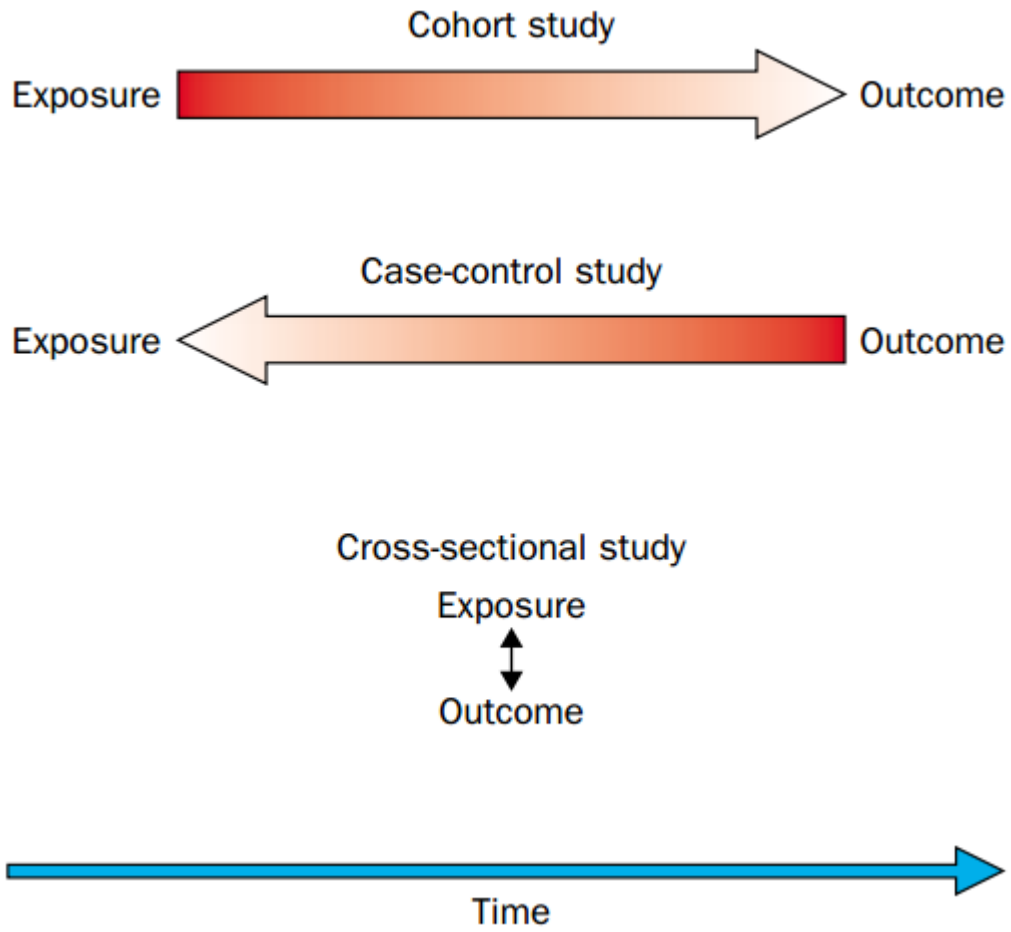
Με έκθεση

Χωρίς έκθεση

Με έκθεση

Χωρίς έκθεση

# Time scale of cohort, case-control and cross-sectional studies




Grimes & Schulz, 2002

# Προοπτικές μελέτες (cohort studies)

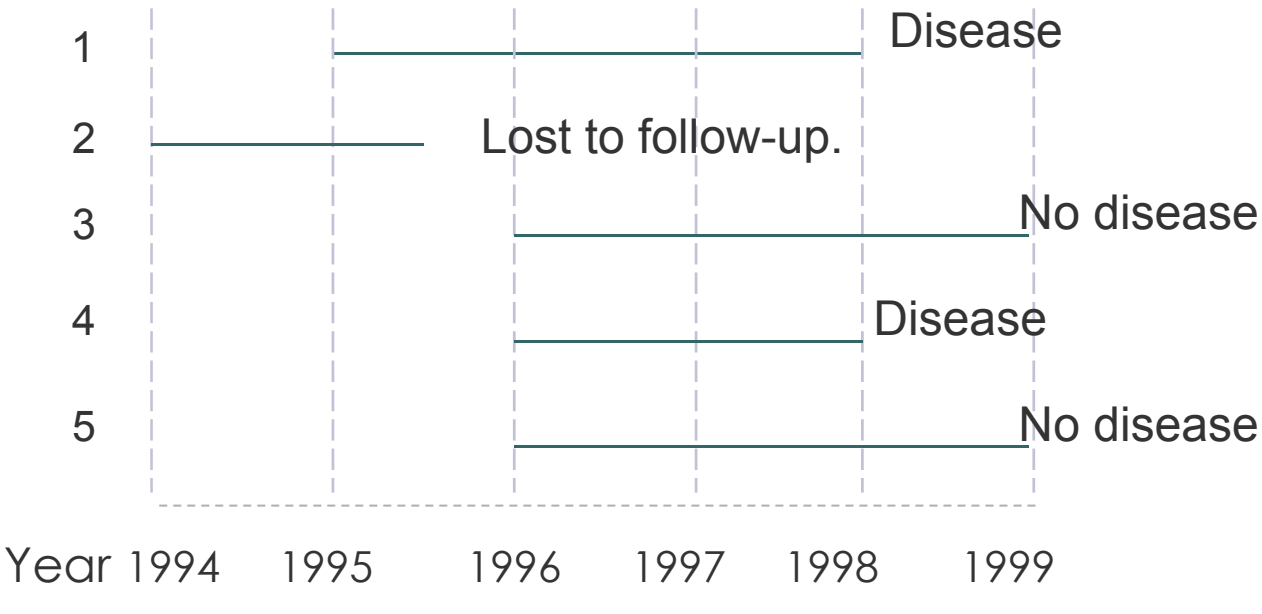
# Μέτρηση της συχνότητας ενός νοσήματος σε προοπτικές μελέτες

Ρυθμός επίπτωσης ή Επίπτωση
(Incidence rate, IR)

$$\frac{\text{Αριθμός νέων περιπτώσεων}}{\text{Συνολικός ανθρωποχρόνος σε κίνδυνο}}$$

# Ρυθμός επίπτωσης ή Επίπτωση (Incidence rate, IR)

$$\frac{\text{Αριθμός νέων περιπτώσεων}}{\text{Συνολικός ανθρωποχρόνος σε κίνδυνο}}$$




| | New case | Person-time |
|---|---|---|
| 1 | Yes | 3 |
| 2 | | 1,5 |
| 3 | | 3 |
| 4 | Yes | 2 |
| 5 | | 3 |
| | **2** | **12,5** |

# Ρυθμός επίπτωσης ή Επίπτωση

- Επίπτωση

  = 2/12.5

  = 0,16 νέες περιπτώσεις ανά έτος

  = 16 νέες περιπτώσεις ανά 100 ανθρωποέτη

  (Person-years)

!! Προσοχή – η επίπτωση χρειάζεται μονάδες χρόνου

# Παράδειγμα

American Journal of Epidemiology
Vol 143, No 4
Printed in U.S.A.
Copyright © 1996 by The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health
All rights reserved

## Predictors of Mortality in the Amsterdam Cohort of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-positive and HIV-negative Drug Users

H. J. A. van Haastrecht, E. J. C. van Ameijden, J. A. R. van den Hoek, G. H. C. Mientjes, J. S. Bax, and R. A. Coutinho

death rates per 1,000 person-years in a cohort of drug injectors, Amsterdam,

| Total, all causes (PY = 2,229) | |
|---|---|
| No | Rate |
| 72 | 32 3 |

# Δείκτης για τη σύγκριση της συχνότητας τη νόσου μεταξύ εκτεθειμένων-μη εκτεθειμένων:

## Σχετικός κίνδυνος (Relative risk, Rate ratio, RR)

| | Disease develops | Person time at risk | Incidence rate of disease | |
|---|---|---|---|---|
| Exposed | a | $PT_e$ | $\frac{a}{PT_e}$ | $IR_e$ |
| Not exposed | c | $PT_u$ | $\frac{c}{PT_u}$ | $IR_u$ |

$$RR = IR_e/IR_u$$

American Journal of Epidemiology
Vol 143, No 4
Printed in U.S.A.
Copyright © 1996 by The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health
All rights reserved

# Predictors of Mortality in the Amsterdam Cohort of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-positive and HIV-negative Drug Users

H. J. A. van Haastrecht, E. J. C. van Ameijden, J. A. R. van den Hoek, G. H. C. Mientjes, J. S. Bax, and R. A. Coutinho

| | Deaths* | Person-years | Rate | Unadjusted | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Rate ratio | 95% CI† | *p* value‡ |
| HIV serostatus | | | | | | |
| Negative | 27 | 1,527 | 18 | 1 | | <0.001 |
| Positive | 45 | 702 | 64 | 3.63 | 2.25–5.84 | |

HIV-positive drug users have 3.6 times higher mortality rate compared to HIV-negative

# Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των προοπτικών μελετών

**+**

- Exposure is measured before disease onset and is therefore likely to be unbiased in terms of disease development.
- Rare exposures can be examined by appropriate selection of study cohorts.
- Multiple outcomes (diseases) can be studied for any one exposure.
- Incidence of disease can be measured in the exposed and unexposed groups.

**-**

- They can be very expensive and time-consuming, particularly if conducted prospectively.
- Changes in exposure status and in diagnostic criteria over time can affect the classification of individuals according to exposure and disease status.
- Ascertainment of outcome may be influenced by knowledge of the subject's exposure status (information bias).
- Losses to follow-up may introduce selection bias.

# Μελέτες ασθενών-μαρτύρων (Case-control studies)

# Σχεδιασμός μιας case-control study

Άτομα με νόσο (cases)

Άτομα χωρίς νόσο (controls)

Κοιτάμε πίσω στο χρόνο και συλλέγουμε πληροφορίες για έκθεση στο παρελθόν

Με έκθεση

Χωρίς έκθεση

Με έκθεση

Χωρίς έκθεση

# Ανάλυση μίας μελέτης ασθενών-μαρτύρων

Πρώτα επιλέγουμε

| | Cases | Controls |
|---|---|---|
| | | |
| | | |
| Total | a+c | b+d |

# Ανάλυση μίας μελέτης ασθενών-μαρτύρων

Στη συνέχεια, μετράμε έκθεση στο παρελθόν

| | Cases | Controls |
|---|---|---|
| Exposed | a | b |
| Not exposed | c | d |
| Total | a+c | b+d |

% εκτεθειμένων σε cases & controls

$$\frac{a}{a+c} \qquad \frac{b}{b+d}$$

# Ανάλυση μίας μελέτης ασθενών-μαρτύρων

Σε μελέτες ασθενών μαρτύρων, δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί η επίπτωση του νοσήματος σε εκτεθειμένους και μη εκτεθειμένους μιας και τα άτομα επιλέγονται όχι με βάση την έκθεσή τους αλλά με βάση του αν έχουν το νόσημα ή όχι

| | Cases | Controls |
|---|---|---|
| Exposed | a | b |
| Not exposed | c | d |
| Total | a+c | b+d |

# Δείκτης για τη σύγκριση συχνότητας της νόσου μεταξύ εκτεθειμένων-μη εκτεθειμένων:

| | Cases | Controls |
|---|---|---|
| Exposed | a | b |
| Not exposed | c | d |
| | a+c | b+d |

Odds Ratio (OR)

$$\frac{ad}{cb}$$

# Risk of prevalent HIV infection associated with incarceration among injecting drug users in Bangkok, Thailand: case-control study

Aumphornpun Buavirat, Kimberly Page-Shafer, G J P van Griensven, J S Mandel, J Evans, J Chuaratanaphong, S Chiamwongpat, R Sacks, A Moss

BMJ VOLUME 326 8 FEBRUARY 2003

**Objectives** To identify risks for HIV infection related to incarceration among injecting drug users in Bangkok, Thailand.

**Design** Case-control study of sexual and parenteral exposures occurring before, during, and after the most recent incarceration.

**Setting** Metropolitan Bangkok.

**Participants** Non-prison based injecting drug users formerly incarcerated for at least six months in the previous five years, with documented HIV serostatus since their most recent release; 175 HIV positive cases and 172 HIV negative controls from methadone clinics.

**Table 1** Selected sociodemographic and behavioural characteristics and associations with HIV status in 347 previously incarcerated male injecting drug users in Bangkok, Thailand. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

| Characteristic | Case participants (n=175) | Control participants (n=172) | Odds ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|
| Age (years): | | | |
| 20-24 | 43 (25) | 55 (32) | 1.0 |
| 25-29 | 40 (23) | 40 (23) | 1.3 (0.7 to 2.3) |
| 30-39 | 65/172 (38) | 53 (31) | 1.6 (0.9 to 2.7) |
| ≥40 | 24 (14) | 24 (14) | 1.3 (0.6 to 2.7) |
| Education: | | | |
| Primary | 63 (36) | 69 (40) | 1.0 |
| Secondary | 87 (50) | 75 (44) | 1.3 (0.8 to 2.0) |
| Post-secondary | 24 (14) | 28 (16) | 0.9 (0.5 to 1.8) |
| Employment status: | | | |
| Student or unemployed | 101 (58) | 92 (53) | 1.0 |
| Employed | 74 (42) | 80 (47) | 0.8 (0.6 to 1.3) |
| Marital status: | | | |
| Single, divorced, or separated | 134 (77) | 121 (70) | 1.0 |
| Married or cohabitating | 41 (23) | 51 (30) | 0.7 (0.5 to 1.2) |
| Living situation in previous six months: | | | |
| With parents or relatives | 141 (81) | 133 (77) | 1.0 |
| In own or rented property | 23 (13) | 27 (16) | 0.8 (0.4 to 1.5) |
| Other | 11 (6) | 12 (7) | 0.9 (0.4 to 2.0) |
| Median (interquartile range) duration of injected drug use (years) | 9 (7-13) | 8 (6-13) | 0.03* |
| Years in treatment at Bangkok Metropolitan Administration clinics: | | | |
| 0-2 | 27 (16) | 47 (28) | 1.0 |
| 3-6 | 55 (31) | 59 (34) | 1.6 (0.9 to 3.0) |
| >6 | 93 (53) | 65 (38) | 2.5 (1.4 to 4.4) |
| Median (interquartile range) duration of most recent prison stay (months) | 12 (7-16) | 12 (8-18) | 0.71* |
| Total times in prison: | | | |
| 1 | 41 (23) | 40 (23) | 1.0 |
| ≥2 | 134 (77) | 132 (77) | 1.0 (0.6 to 1.6) |
| Charged with drug possession in most recent prison stay: | | | |
| No | 24 (14) | 33 (19) | 1.0 |
| Yes | 151 (86) | 139 (81) | 1.5 (0.8 to 2.7) |

*P value (Kruskal-Wallis test).

# Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των μελετών ασθενών-μαρτύρων

**+**

- They are efficient in time and cost (at least compared with prospective cohort studies)
- They provide the possibility to investigate a wide range of possible risk factors.
- They are particularly suitable to investigate rare diseases or diseases with a long induction period.

**-**

- It may be difficult to select an appropriate control group (selection bias).
- It is difficult to obtain accurate unbiased measures of past exposures (information bias).
- The temporal sequence between exposure and disease may be difficult to establish
- Not suitable for investigating rare exposures
- Cannot assess disease incidence

| | Cohort studies | Case control studies |
|---|---|---|
| Suited for rare diseases | No | Yes |
| Suited for rare exposures | Yes | No |
| Allows for studying several exposures | Difficult but examples exists (Framingham study) | Yes |
| Allows for studying several outcomes | Yes | No |
| Exposure status easier to ascertain | Yes (except for retrospective cohorts) | Sometimes difficult. Information biases. |
| Allows computation of risk and rates | Yes | No |
| Allows computation of effect | Computation of risk ratio and rate ratio | Estimation of risk ratio, rate ratio from odds ratio |
| Allows studying natural history of disease | Yes - easier to show that cause precedes effect. | More difficult - temporality between cause and effect difficult to establish |
| Sample size | Large | Small |
| Cost | Elevated (except retrospective cohorts) | Smaller |
| Time required | Long (except retrospective) | Shorter |

https://wiki.ecdc.europa.eu/fem/w/wiki/advantages-and-disadvantages-of-cohort-and-case-control-studies.aspx

# Έρευνες αξιολόγησης της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας

1. Απλή κλινική παρακολούθηση χωρίς συγκριτικό δείγμα

2. Διαχρονικές πληθυσμιακές συγκρίσεις
   - π.χ. επιβίωση HIV(+) ασθενών πριν και μετά την εισαγωγή της HAART το 1996

3. Συγκριτικές κλινικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση
   - ποια θεραπεία θα δοθεί στον ασθενή αποφασίζεται με βάση τις θεραπευτικές ενδείξεις

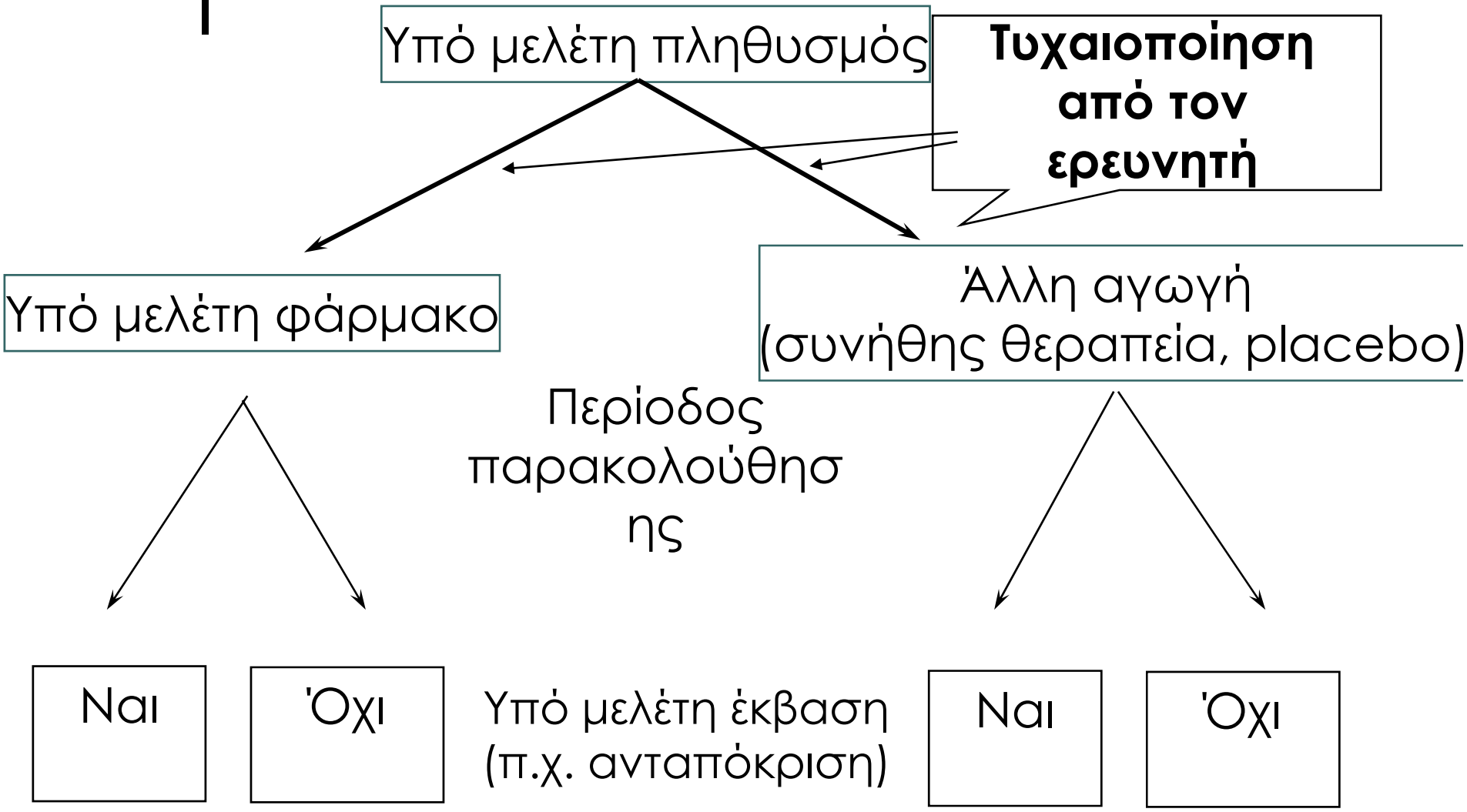
4. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες έρευνες θεραπευτικής παρέμβασης (randomized controlled trials)
   - ποια θεραπεία θα δοθεί στον ασθενή αποφασίζεται με τυχαιοποίηση

# Τι εννοούμε με τον όρο «κλινική δοκιμή»;

- Πειραματική μελέτη στην οποία συμμετέχουν ασθενείς και είναι σχεδιασμένη έτσι ώστε να αναδείξει την καταλληλότερη θεραπεία για μία συγκεκριμένη ασθένεια

- Θεραπεία:
  - Συνήθως φάρμακο
  - Μπορεί όμως να είναι χειρουργικές διαδικασίες, σύνθετες θεραπευτικές διαδικασίες (μονάδες εντατικής παρακολούθησης για το έμφραγμα μυοκαρδίου) κλπ

# Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές



# Τυχαιοποίηση

- Τυχαιοποίηση: Κάθε άτομο έχει την ίδια πιθανότητα να λάβει ένα από τα δύο θεραπευτικά μέτρα

Τι θα συνέβαινε αν η θεραπεία επιλέγεται με βάση την κρίση του ερευνητή;

Ο ερευνητής μπορεί π.χ. να προτιμά να χορηγεί το νέο φάρμακο στα πιο σοβαρά περιστατικά→ το νέο φάρμακο μπορεί να φανεί τελικά χειρότερο από το σύνηθες

# Τυχαιοποίηση

Εξασφαλίζει ότι οι συγκρινόμενες ομάδες έχουν περίπου την ίδια σύνθεση ως προς τους διάφορους δυνητικά συγχυτικούς παράγοντες για να μη δημιουργούνται πλασματικές διαφορές ή συσχετίσεις

# Εκβάσεις στις κλινικές δοκιμές

- Μία **κλινική έκβαση** (***clinical outcome)*** μετρά άμεσα τα σημαντικά κλινικά οφέλη για τον ασθενή
- Μία **αναπληρώτρια (surrogate) έκβαση** δεν μετρά άμεσα το κλινικό όφελος. Προβλέπει την κλινική έκβαση.

**"A laboratory measurement or a physical sign used as a substitute for a clinically meaningful endpoint that measures directly how a patient feels, functions or survives." (Temple RJ, 1995)**

# Γιατί χρησιμοποιούνται οι αναπληρωτές δείκτες;

- Μπορεί να μειώσουν το **μέγεθος** του δείγματος
- Μπορεί να μικρύνουν τη **διάρκεια** της κλινικής δοκιμής
- Μπορεί να ελαττώσουν το **κόστος** της κλινικής δοκιμής

Στην HIV λοίμωξη:

- Προ-HAART, ο αριθμός των CD4 χρησιμοποιούνταν ως αναπληρωτής δείκτης για AIDS/θάνατο
- Οι περισσότερες μελέτες τώρα χρησιμοποιούν το HIV RNA (πχ. viral load <50 copies/ml)

# Ταξινόμηση κλινικών δοκιμών

Σύμφωνα με:

**ΣΚΟΠΟ**

Φάσης I-IV

**ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ**

Πολυκεντρικές
Cross-over
Factorial
κλπ

# Ταξινόμηση κλινικών δοκιμών σύμφωνα με το σκοπό τους

- Φάσης I (phase I trials – Human pharmacology)
  Κλινική φαρμακολογία και τοξικότητα

- Φάσης II (phase II trials – Therapeutic exploratory)
  Αρχική διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας

- Φάσης III (phase III trials - Therapeutic confirmatory)
  Πλήρης αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας

- Φάσης IV (phase IV trials - Therapeutic use)
  Postmarketing surveillance

# Κλινικές δοκιμές φάσης III

- Σκοπός των κλινικών δοκιμών φάσης III είναι η σύγκριση της αποτελεσματικότητας θεραπευτικών σχημάτων, π.χ.
  - Υπό μελέτη φάρμακο με ήδη υπάρχον
  - Υπό μελέτη φάρμακο με placebo (εικονικό – ουδέτερο φάρμακο)

# Βασικά χαρακτηριστικά κλινικών δοκιμών φάσης III

- Τυχαιοποίηση
  - Οι ασθενείς λαμβάνουν τυχαία ένα από τα υπό σύγκριση φάρμακα
- Επιλογή control group
  - Χωρίς θεραπεία
  - Placebo (εικονικό – ουδέτερο φάρμακο)
  - Διαφορετική δόση ή συχνότητα χορήγησης του υπό μελέτη φαρμάκου
  - Σύνηθες φάρμακο
- Blinding

# Blinding

Συχνά οι συγκριτικές θεραπευτικές έρευνες γίνονται με τέτοιο τρόπο ώστε οι ασθενείς ή/και οι γιατροί να μη γνωρίζουν ποια από τις 2 θεραπείες παίρνουν (κίνδυνος να διαφοροποιήσουν τη συμπεριφορά τους οι ασθενείς και την κρίση τους οι γιατροί)

- **Single blinding**: ο ασθενής δε γνωρίζει ποια θεραπεία λαμβάνει
- **Double blinding**: ούτε ο ασθενής ούτε ο γιατρός γνωρίζουν ποια θεραπεία λαμβάνει ο ασθενής
- **Open label**: και ο γιατρός και ο ασθενής γνωρίζουν ποια θεραπεία λαμβάνει ο ασθενής

# Ταξινόμηση κλινικών δοκιμών φάσης III σύμφωνα με το σκοπό τους

- Μείζονος Δραστικότητας (superiority studies)
  - είναι η νέα θεραπεία καλύτερη από τη συνήθη;

- Μελέτες ισοδυναμίας (Equivalence studies)
  - είναι η νέα θεραπεία το ίδιο καλή όσο και η συνήθης; →equivalence

- Μη Ήσσονος Δραστικότητας (Non-inferiority studies)
  - εξασφαλίζεται ότι η νέα θεραπεία δεν είναι κατώτερη της συνηθισμένης; →non-inferiority

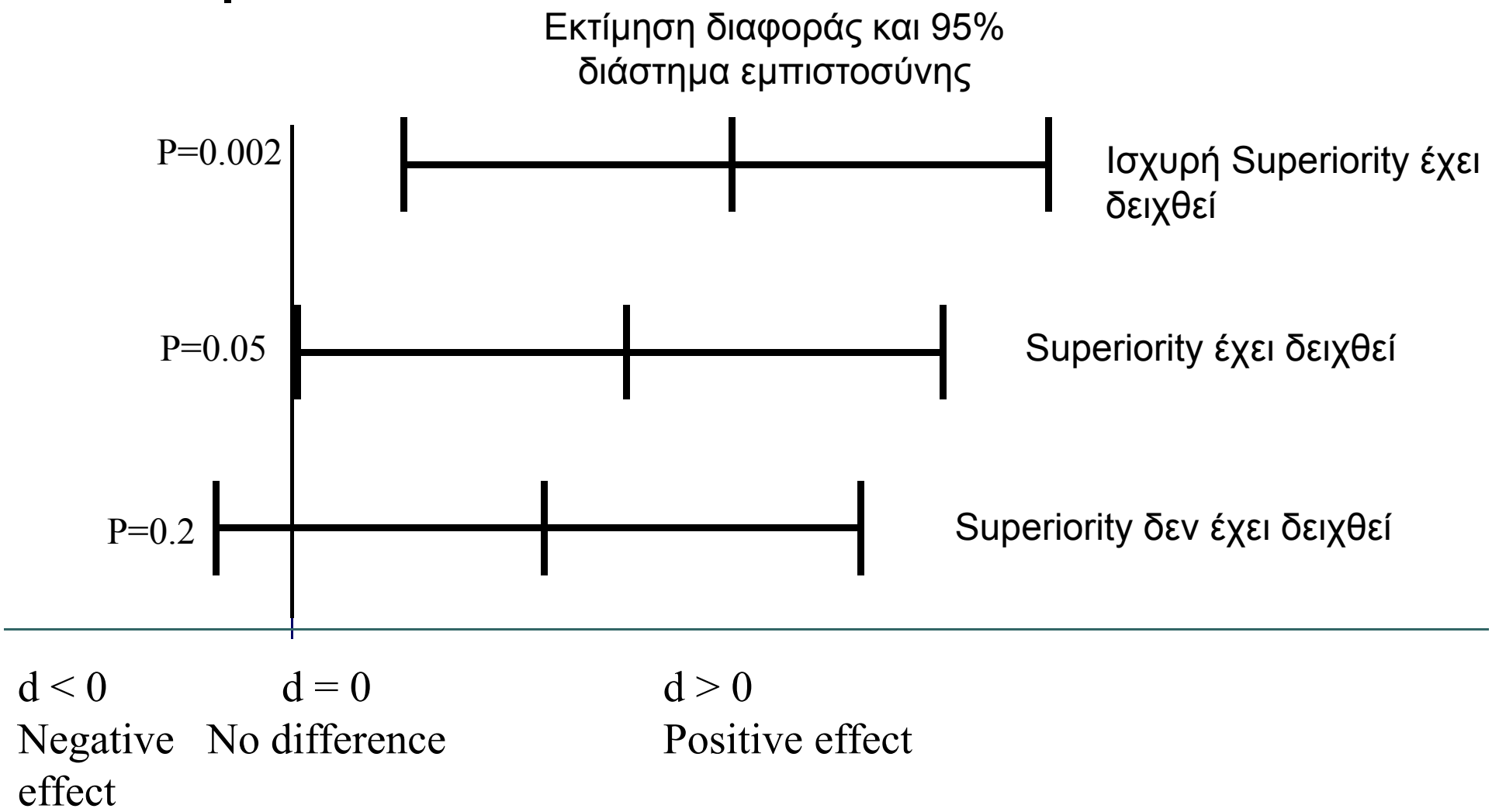
Μας ενδιαφέρει π.χ. όταν η νέα θεραπεία είναι λιγότερη ακριβή ή έχει λιγότερες παρενέργειες

# Λίγα λόγια για superiority, equivalence & non-inferiority

**d** = Efficacy New drug **–** Efficacy Standard drug

| $d < 0$ | $d = 0$ | $d > 0$ |
|---|---|---|
| Negative effect | No difference | Positive effect |

# Superiority trial

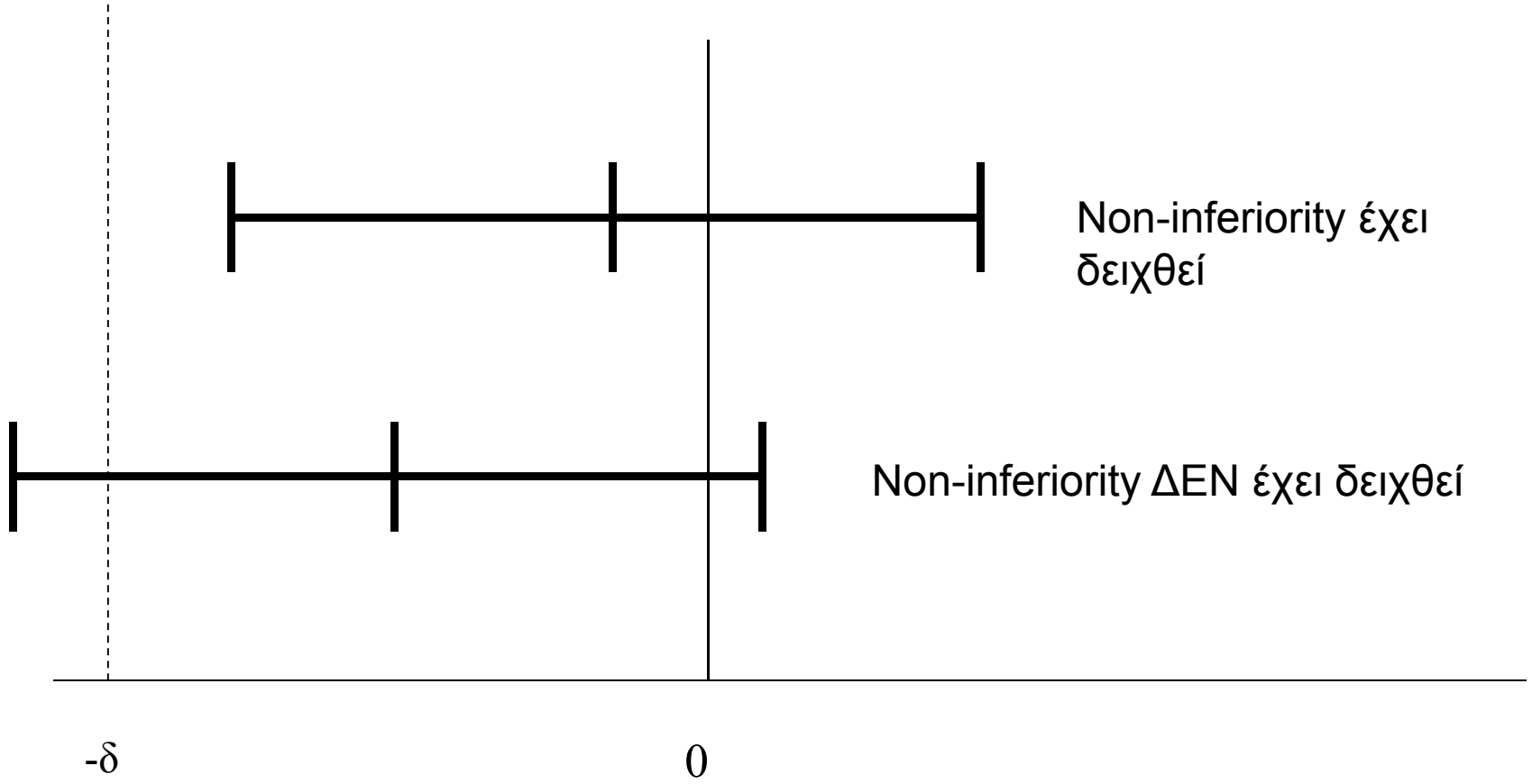


# Non-inferiority study

- Το ελεγχόμενο φάρμακο ‘δεν υστερεί πολύ’ του βασικού
- Ορίζεται η μέγιστη αποδεκτή διαφορά (πάντα μικρότερη της αποτελεσματικότητας του βασικού φαρμάκου, FDA για HIV: 10-12%)
- Τα 95% CI δεν ξεπερνούν το -12%

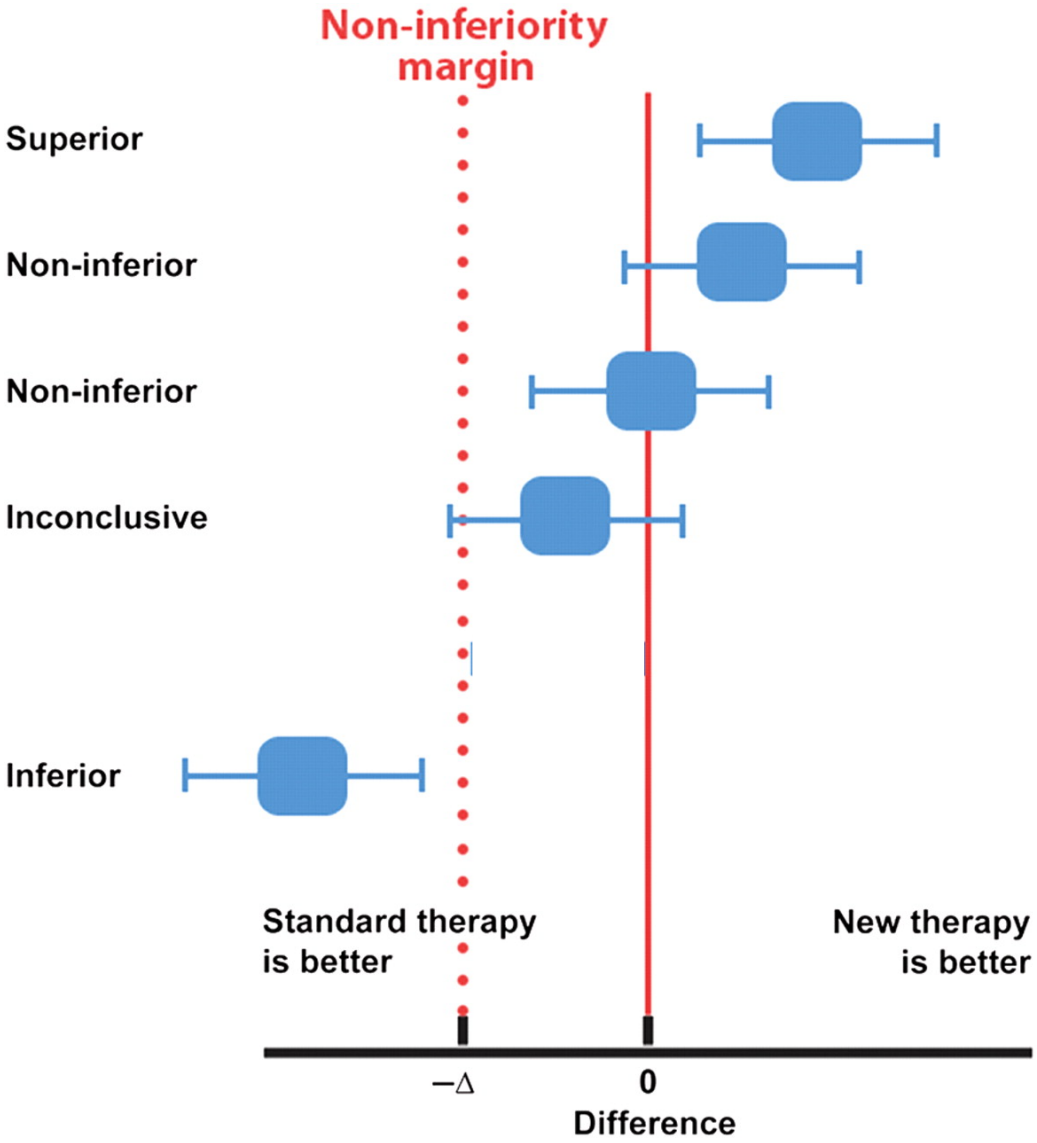
**Στηρίζονται στα CI και όχι στο επίπεδο σημαντικότητας**

# Non-inferiority study




Inferiority limit

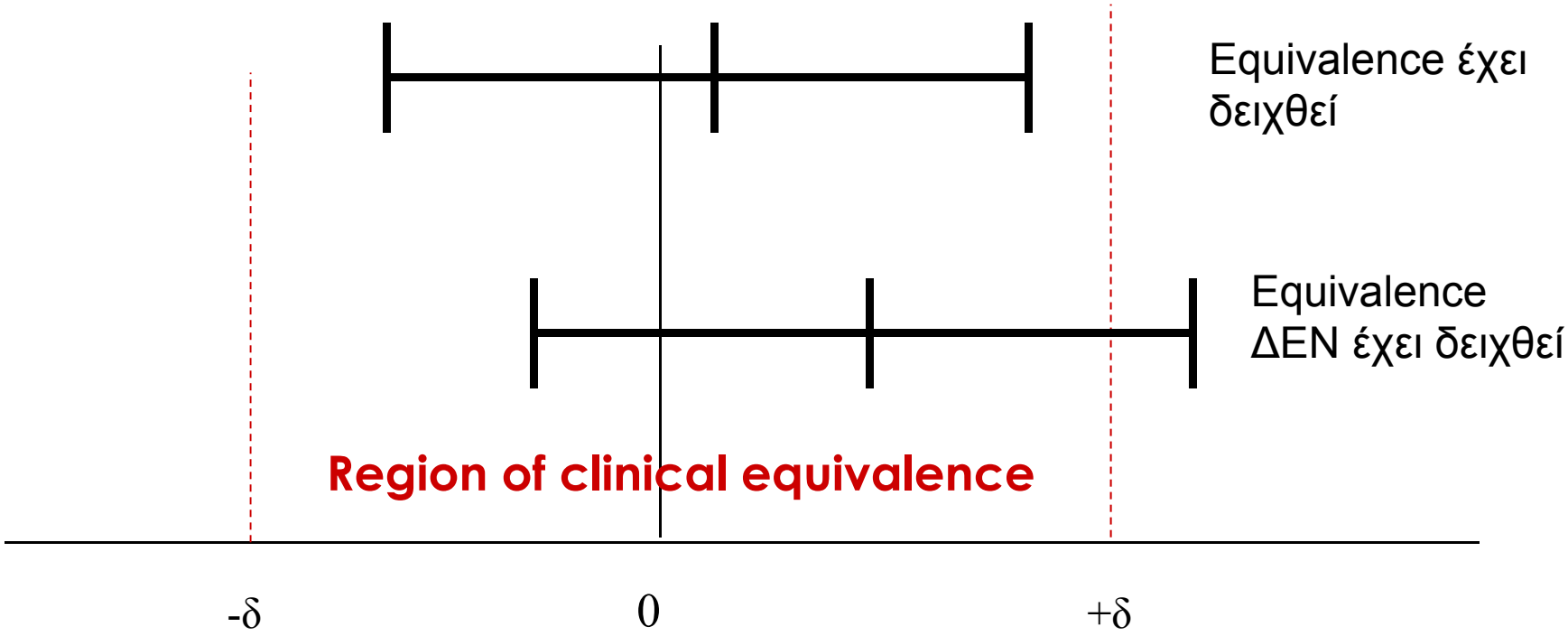
# Possible conclusions from non-inferiority trials (Head S J et al. Eur Heart J 2012)



# Equivalence study

- Το ελεγχόμενο φάρμακο είναι ισοδύναμο με το βασικό
- Ορίζεται η μέγιστη αποδεκτή διαφορά (πολύ μικρή σχετικά με την αποτελεσματικότητα του βασικού φαρμάκου)
- Η διαφορά δεν είναι σημαντικά διαφορετική από το μηδέν
- Τα 95% Ο.Α. δεν ξεπερνούν τα όρια (-δ, +δ) και εμπεριέχουν το 0

**Στηρίζονται στα Ο.Α. και όχι στο επίπεδο σημαντικότητας**



# Κλινικές δοκιμές φάσης III
# Παράδειγμα

PACTG 076 (N Engl J Med 1994)

- Η PACTG 076 σχεδιάστηκε για να διερευνήσει αν η χορήγηση του ZDV (AZT) σε HIV (+) έγκυες μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης στο έμβρυο
- Τυχαιοποίηση μητέρων και βρεφών σε ZDV ή placebo

Τι είδους μελέτη πιστεύετε ότι είναι;

1. Superiority;
2. Equivalence;
3. Non-inferiority;

# Κλινικές δοκιμές φάσης III
# Παράδειγμα 3

Lallemant et al, NEJM 2000

- Η μελέτη PACTG 076 έδειξε ότι το ZDV είναι αποτελεσματικό στην αποτροπή της μετάδοσης HIV από τη μητέρα στο παιδί
- Στη συνέχεια, η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να διερευνήσει αν 3 εναλλακτικά σχήματα συντομότερης διάρκειας χορήγησης στις μητέρες και τα βρέφη είχαν παρόμοια αποτελεσματικότητα

Τι είδους μελέτη μπορεί να είναι;

1. Superiority;
2. Equivalence;
3. Non-inferiority;

# Κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ
# Παράδειγμα 3-συνέχεια

4 σχήματα

(διάρκεια στη μητέρα –διάρκεια στο βρέφος)

Long-long
(κλασσικό σχήμα)

Long-short

Short-long

Short-short

- Ενδιάμεσες αναλύσεις έδειξαν ότι το short-short σχήμα ήταν κατώτερο από το long-long και η τυχαιοποίηση σταμάτησε για το σχήμα αυτό
- Η μελέτη έδειξε ότι το σχήμα Long-short μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί του long-long

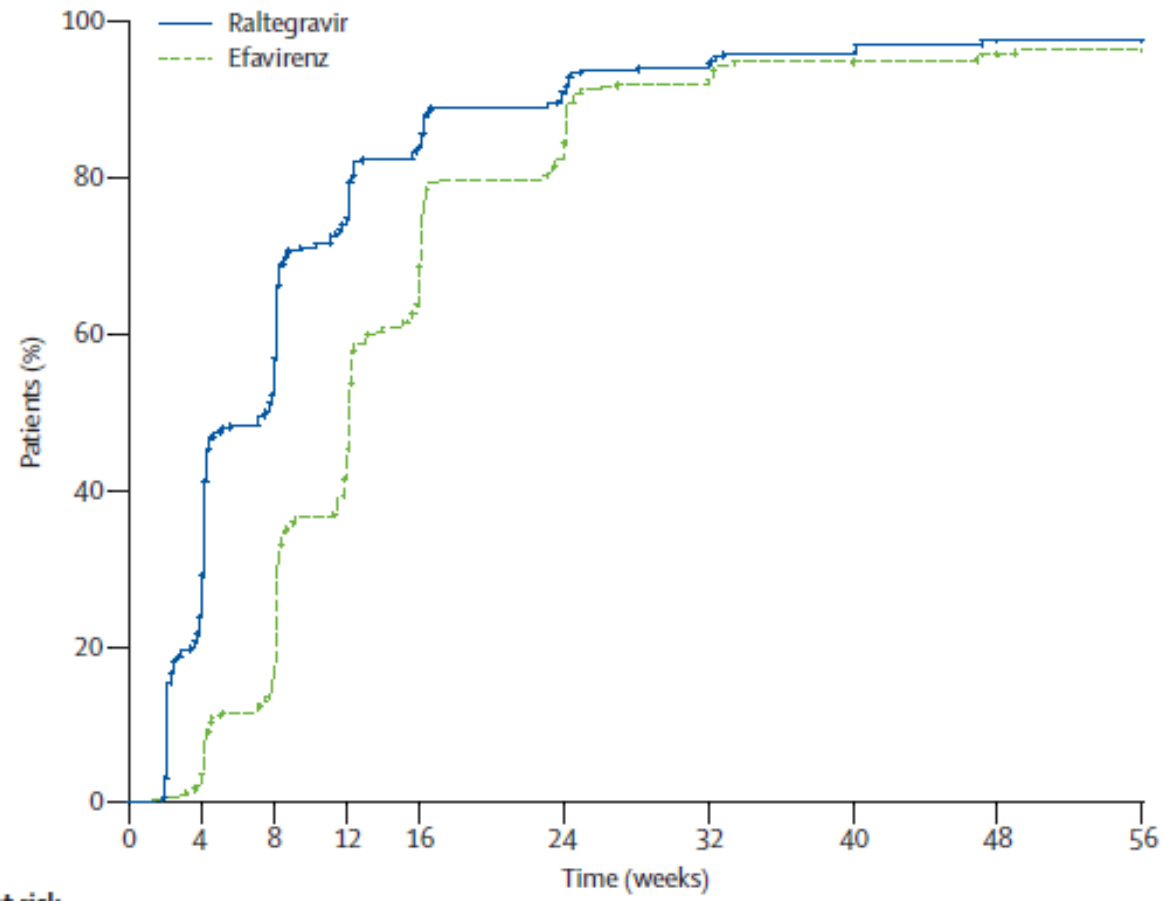
# Κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ
# Παράδειγμα 4

- Η θεραπεία HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) βασίζεται σε συνδυασμό 3-4 φαρμάκων και αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους HIV(+) ασθενείς
- Ανάγκη εύρεσης νέων φαρμάκων (παρενέργειες, ανάπτυξη αντοχής κλπ)
- Η μελέτη των Lennox et al (Lancet 2009) έχει ως σκοπό να διερευνήσει αν το raltegravir μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά του efavirenz σε HAART.

Τι είδους μελέτη μπορεί να είναι;

1. Superiority;
2. Equivalence;
3. Non-inferiority;

# Κλινικές δοκιμές φάσης III
# Παράδειγμα 4 - συνέχεια



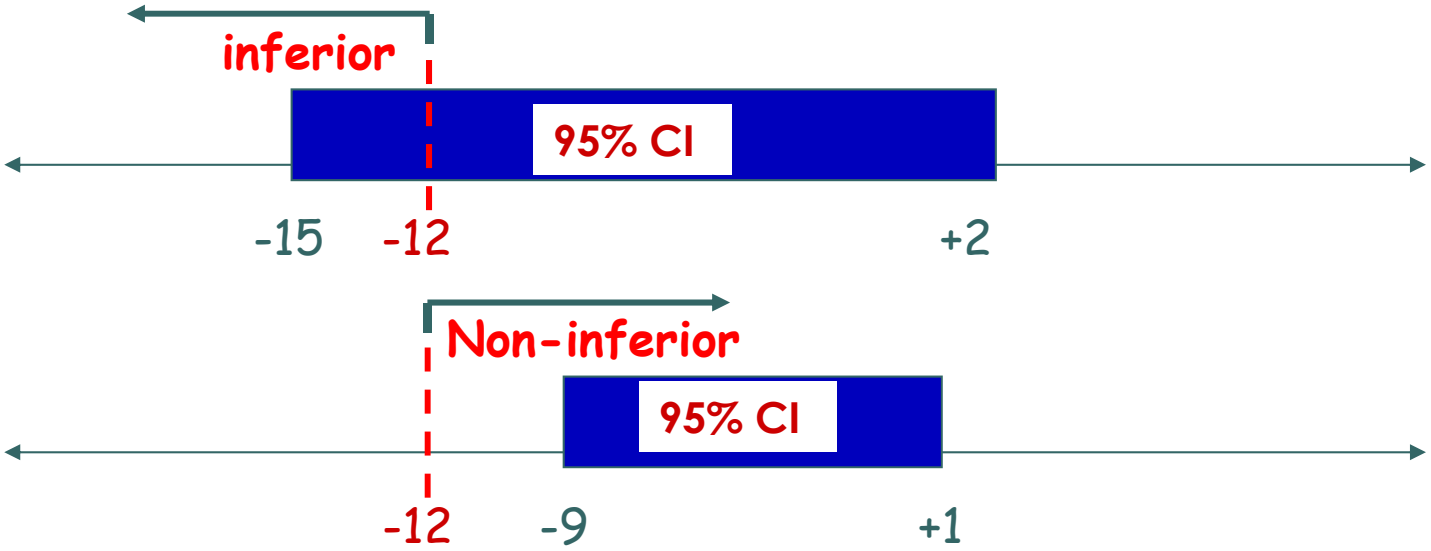

| Number at risk | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Raltegravir group | 281 | 214 | 134 | 71 | 42 | 23 | 13 | 8 | 3 | 2 |
| Efavirenz group | 282 | 267 | 229 | 158 | 95 | 44 | 17 | 11 | 8 | 6 |

*Figure 3:* Kaplan-Meier estimates of time for patients to achieve less than 50 copies of HIV-1 RNA per mL

Time to achieve viral suppression: **συντομότερος** στους ασθενείς που λαμβάνουν raltegravir

# Κλινικές δοκιμές φάσης III
# Παράδειγμα 4 - συνέχεια

raltegravir would be judged non-inferior to efavirenz if the lower bound of the two-sided 95% CI for the proportion of patients who responded in the raltegravir group minus the the efavirenz group was higher than –12%;

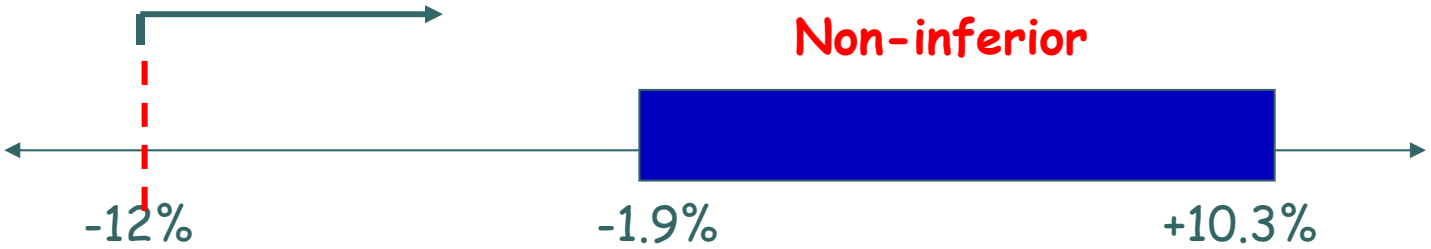



Διαφορά % ανταπόκρισης raltegravir - efavirenz

# Κλινικές δοκιμές φάσης III
# Παράδειγμα 4 - συνέχεια

- Αποτελέσματα μελέτης

| | % ασθενών με ιικό φορτίο<50 copies/ml (εβδ. 48) |
|---|---|
| Ratlegravir | 86.1% |
| Efavirenz | 81.9% |
| Διαφορά (95% ΔΕ) | +4.2 % (-1.9%, 10.3%) |




Διαφορά % ανταπόκρισης raltegravir - efavirenz

# Ανάλυση δεδομένων: intention-to-treat vs.as treated

# Ανάλυση δεδομένων: intention-to-treat vs. as treated

- Τι συμβαίνει αν π.χ. μερικοί από τους ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν την παρακολούθησή τους στην κλινική δοκιμή ή μείωσαν τη δόση της θεραπείας ή μεταπήδησαν στο άλλο θεραπευτικό σκέλος κλπ;

# Ανάλυση δεδομένων: intention-to-treat vs. as treated

- **As-treated analysis (per protocol, treatment received, on treatment) :** η ανάλυση περιορίζεται μόνο στους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία

- **Intention to treat analysis (full analysis, as randomised):** όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε ένα θεραπευτικό σχήμα αναλύονται, ανεξάρτητα από το αν την ολοκλήρωσαν (π.χ. σταμάτησαν, μεταπήδησαν στο άλλο θεραπευτικό σκέλος, μείωσαν τη δόση κλπ)

# Ανάλυση δεδομένων: intention-to-treat vs. as treated

- **As-treated analysis (efficacy analysis)**
  - Ποιο είναι το όφελος της θεραπείας μεταξύ αυτών που το λαμβάνουν όπως πρέπει;

Εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας σε <u>ιδανικές</u> συνθήκες

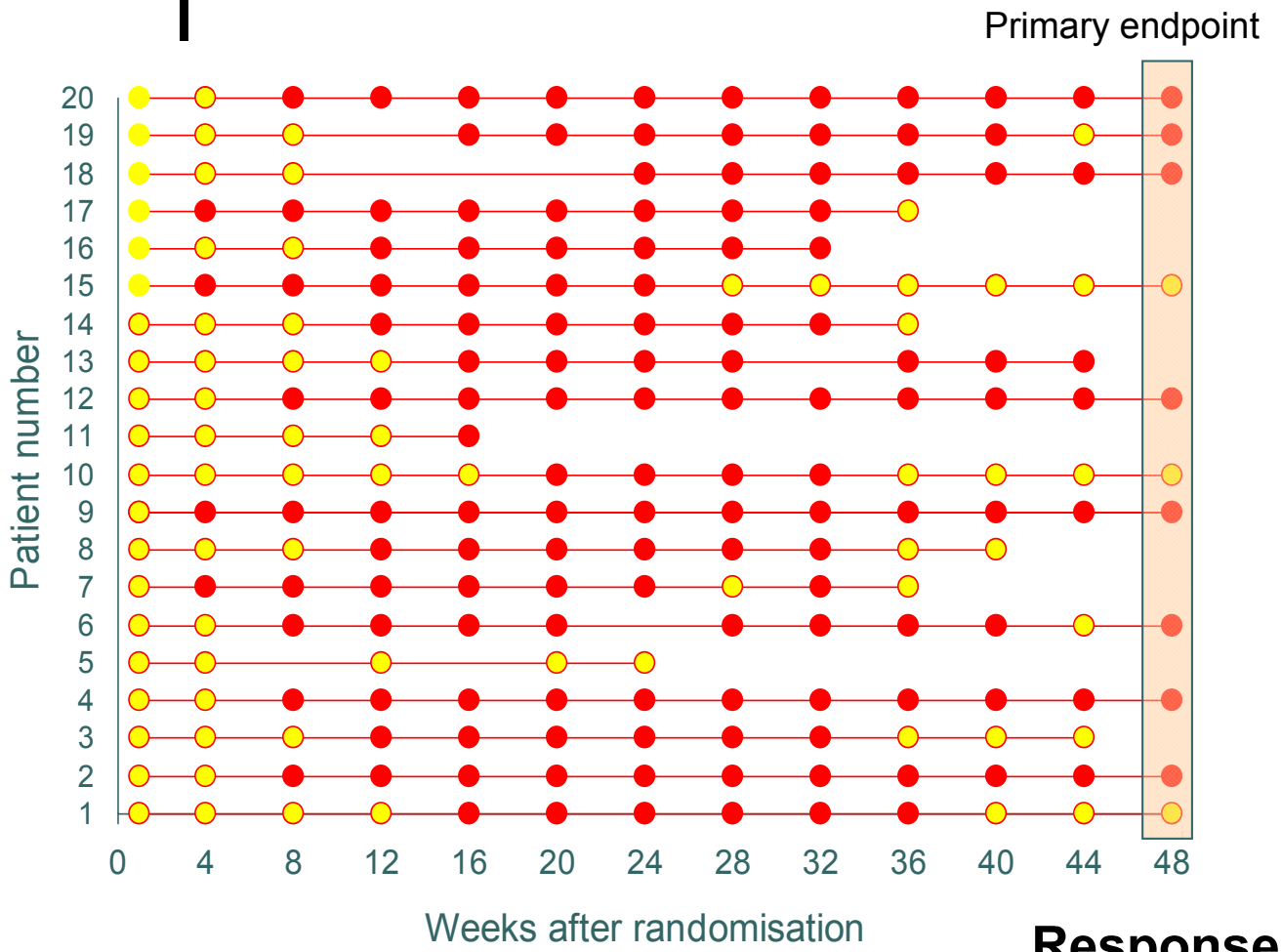
# Ανάλυση δεδομένων: intention-to-treat vs. as treated

- **Intention to treat analysis**
  - Εκτιμά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στις καθημερινές και όχι σε ιδανικές συνθήκες
  - Διατηρεί τη συγκρισιμότητα των υπό μελέτη ομάδων (τυχαιοποίηση)
  - Διατηρεί την ισχύ της μελέτης
  - Αποτρέπει την εμφάνιση συστηματικών σφαλμάτων που σχετίζονται με τη διακοπή ή τη συνέχιση της μελέτης (poor compliers - good compliers: μπορεί να διαφέρουν σε σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες)

# Πώς θα γίνει ανάλυση intention-to-treat αν τα άτομα έχουν χαθεί από την παρακολούθηση;

- ITT Missing=Failure (ITT M=F)
  - Όλες οι ελλείπουσες τιμές θεωρούνται αποτυχίες (το πιο συντηρητικό σενάριο)
- ITT last observation carried forward (LOCF)
  - Χρησιμοποιείται η τελευταία διαθέσιμη μέτρηση

# Παράδειγμα




On treatment/ ITT missing =excluded

1
1
1
-
-
0
-
-
1
-
0
1
-
-
1
-
1
-
1
0

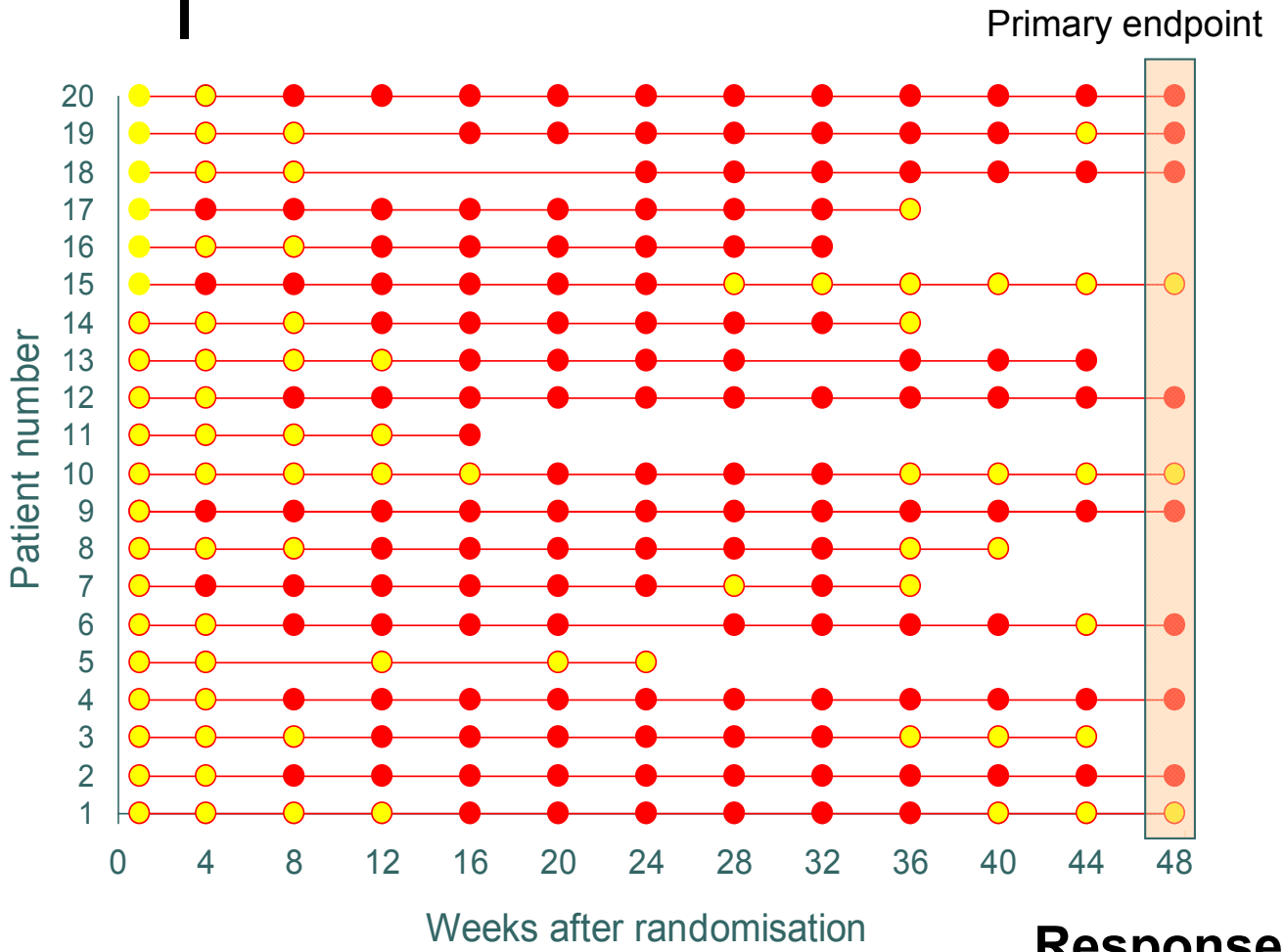
**Response rate = 8/11**

**= 73%**

- **Viral load > 50 copies/ml**
- **Viral load ≤ 50 copies/ml**

Προσαρμοσμένο από C. Sabin

ITT missing
=failure




1
1
1
0
0
0
0
0
1
0
0
1
0
0
1
0
1
0
1
0

**Response rate = 8/20**

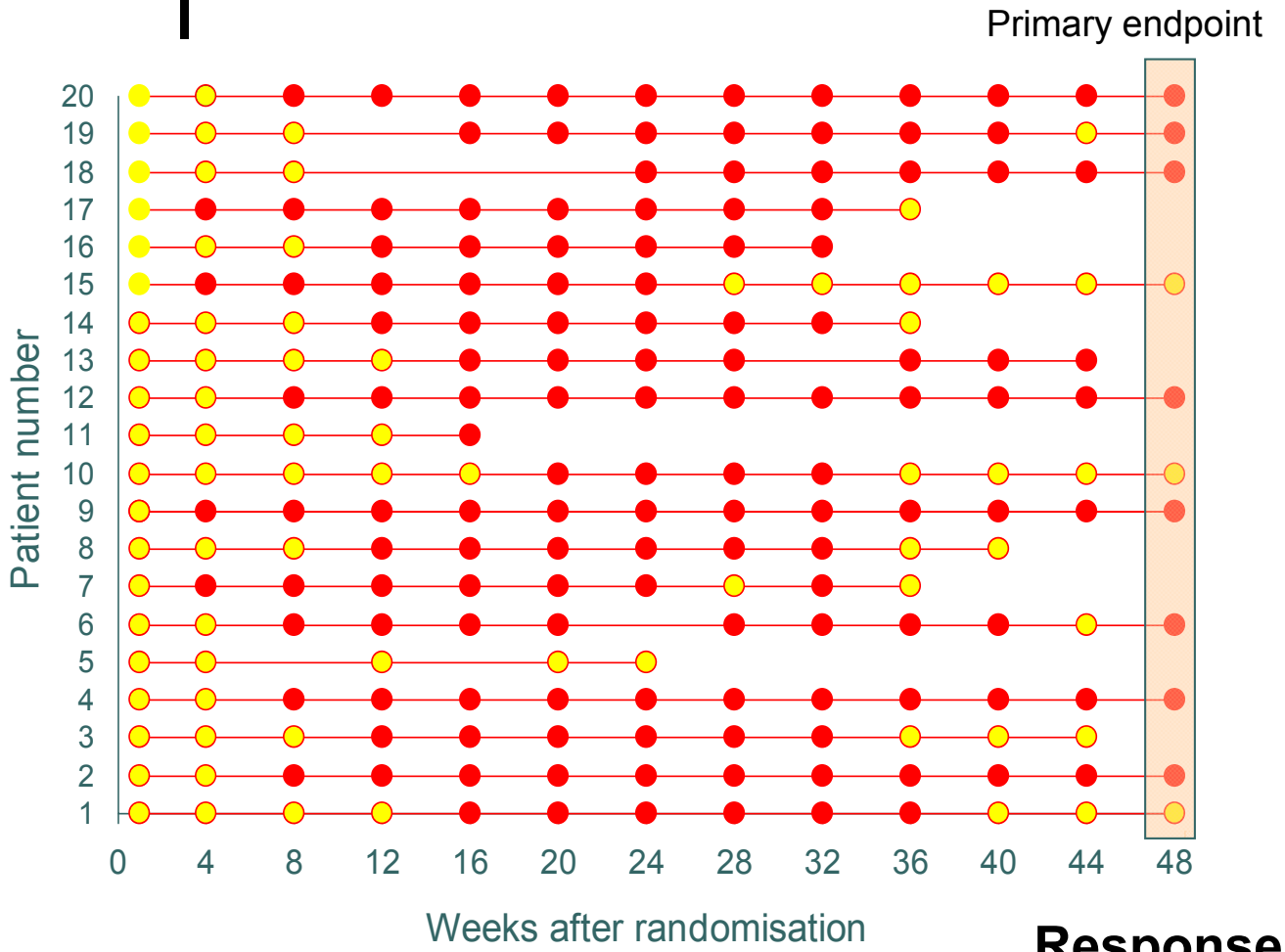
**= 40%**

**Viral load > 50 copies/ml**

**Viral load ≤ 50 copies/ml**

Προσαρμοσμένο από C. Sabin

ITT missing
=LOCF




1
1
1
0
1
0
0
1
1
1
0
1
0
0
1
0
1
0
1
0

**Response rate = 11/20**

**= 55%**

**Viral load > 50 copies/ml**
**Viral load ≤ 50 copies/ml**

Προσαρμοσμένο από C. Sabin

| ***Approach*** | ***Response rate*** |
|---|---|
| On treatment/ITT missing=excluded | 73% |
| ITT missing = failure | 40% |
| ITT missing = LOCF | 55% |

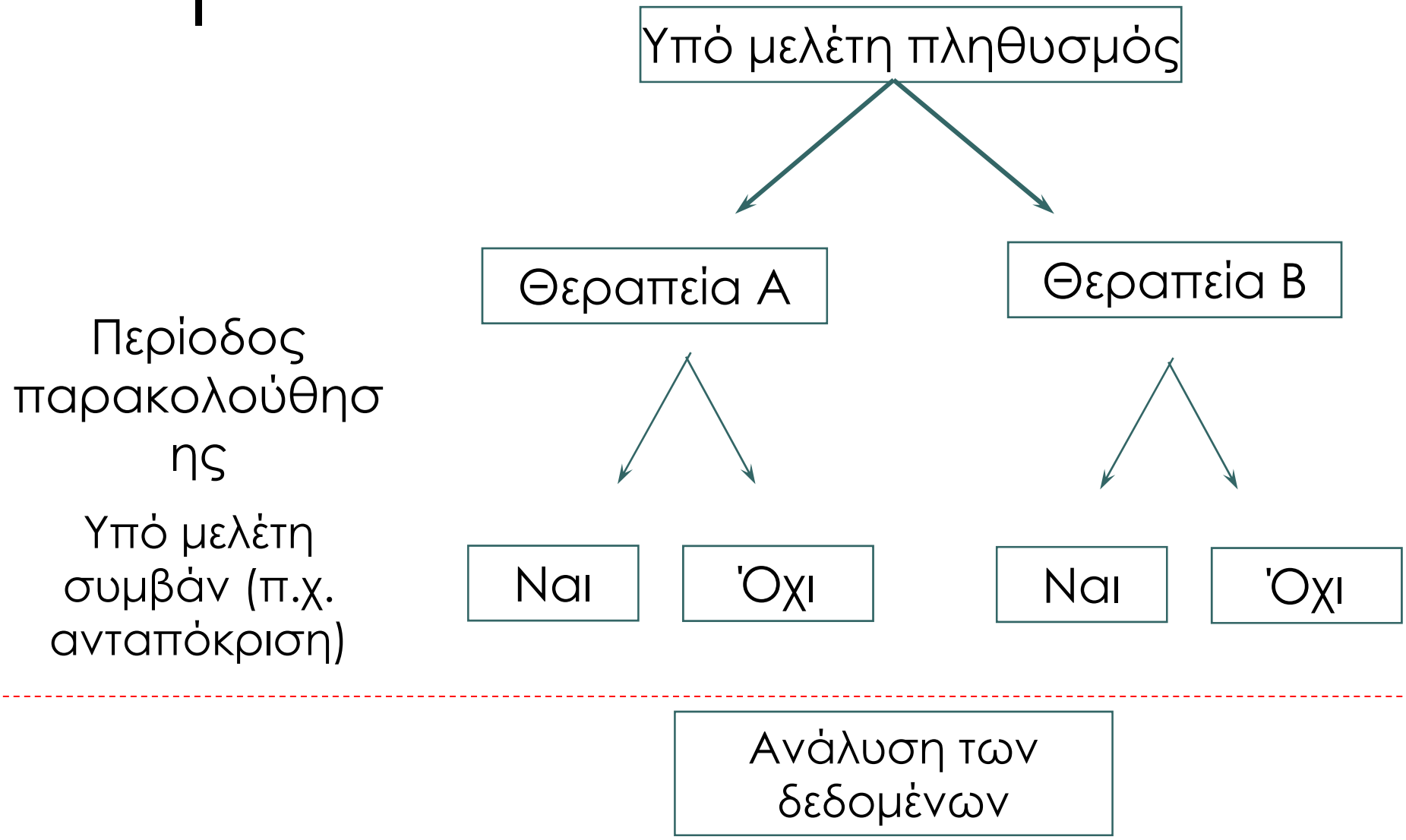
Προσαρμοσμένο από C. Sabin

# Ταξινόμηση κλινικών δοκιμών σύμφωνα με το σχεδιασμό τους

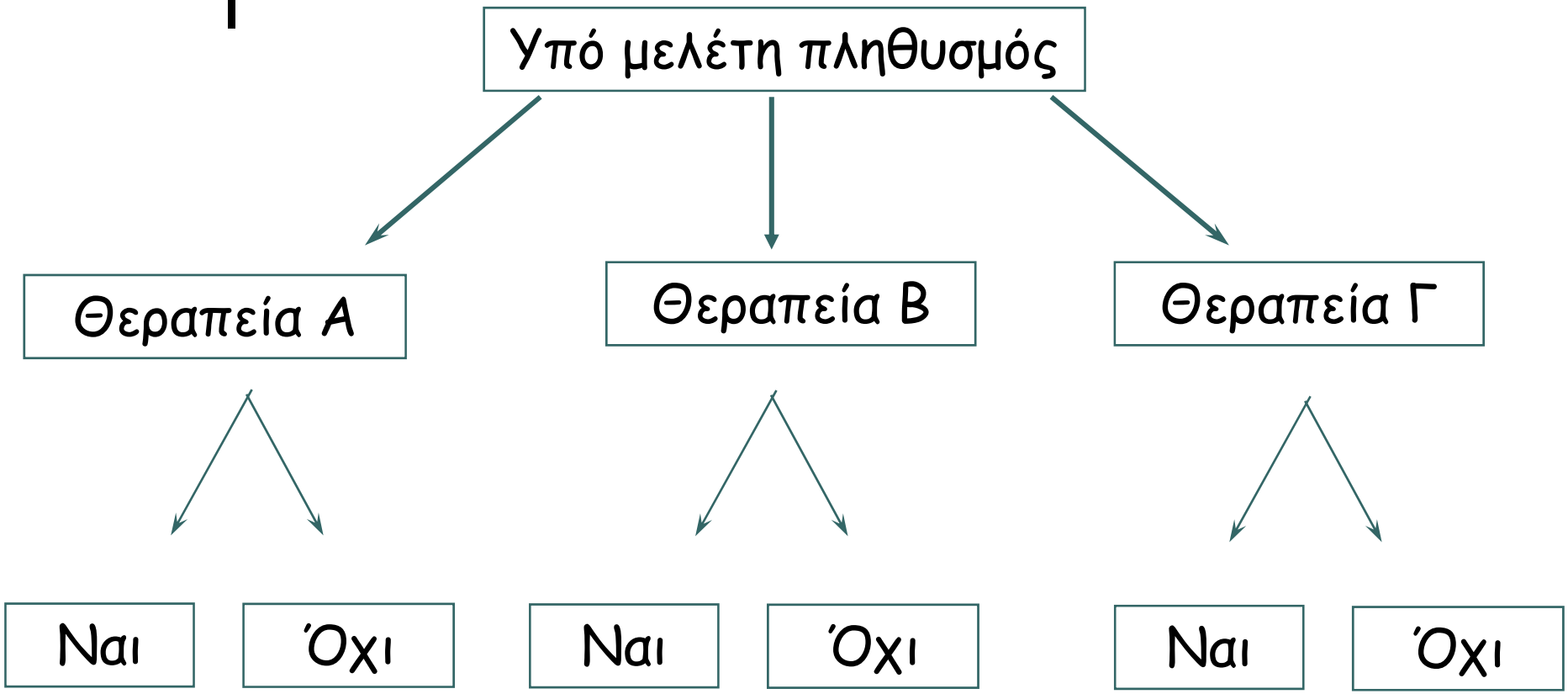
# Ταξινόμηση κλινικών δοκιμών σύμφωνα με το σχεδιασμό τους

- Parallel group design (two-arm, multi-arm)
- Crossover design (έρευνες αυτοσύγκρισης)
- Cluster randomised trials
- Factorial design (πολυπαραγοντικές έρευνες)
- Sequential design (έρευνες διαδοχικής ανάλυσης)
- Multicentre trials (πολυκεντρικές έρευνες)

# Parallel group design (two-arm)



# Parallel group design (multi-arm)

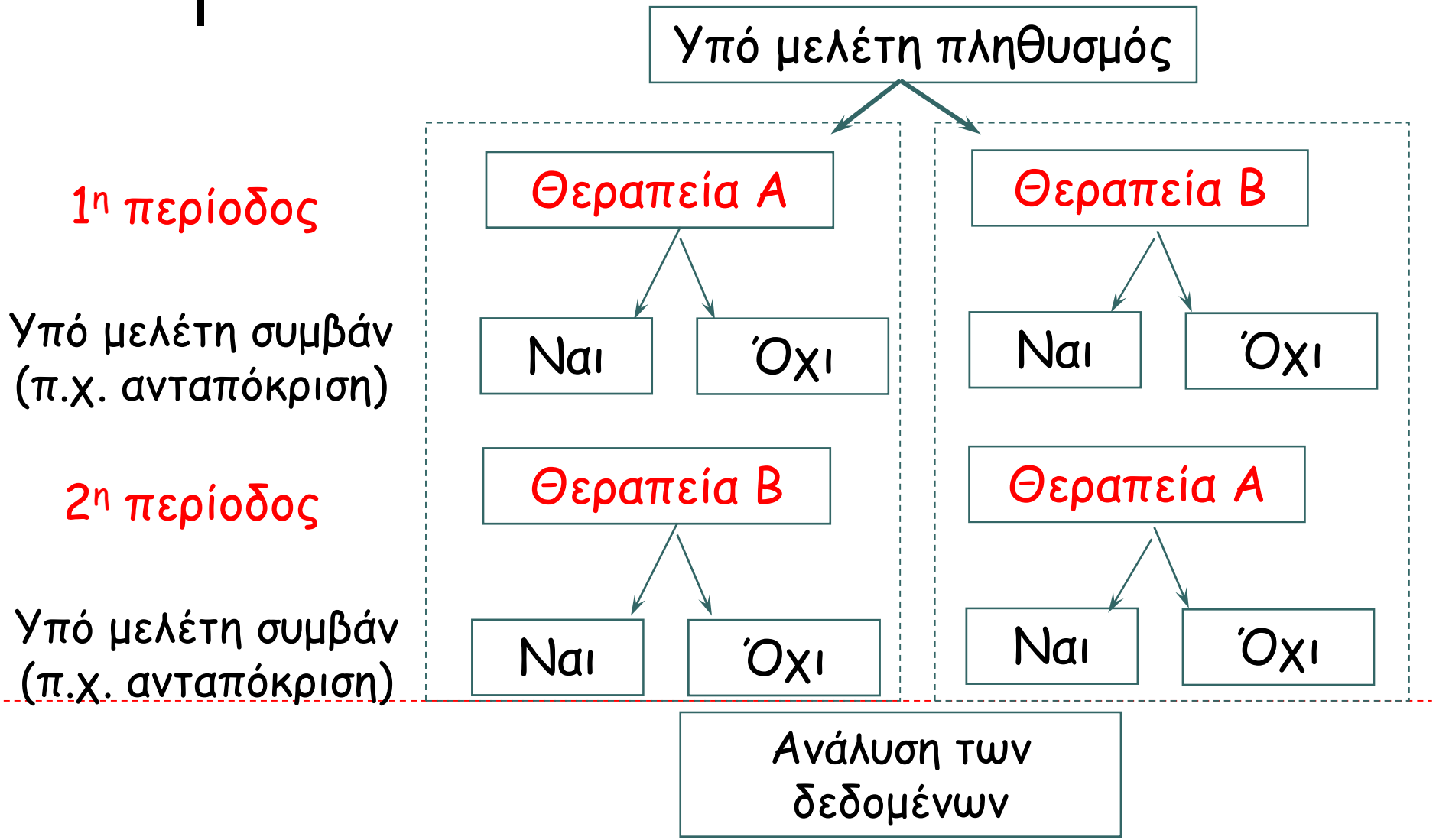


# Crossover design (έρευνες αυτοσύγκρισης ή εναλλαγής)

- Δύο ή περισσότερα θεραπευτικά μέτρα εφαρμόζονται διαδοχικά στους ίδιους ασθενείς

- Η διαφορά στην αποτελεσματικότητα των θεραπειών αξιολογείται <u>στον ίδιο ασθενή</u>
  - Π.χ. κατά τη σύγκριση δύο θεραπειών Α και Β, η ανταπόκριση στη θεραπεία Α συγκρίνεται με την ανταπόκριση στη θεραπεία Β στον ίδιο ασθενή

# Crossover design (έρευνες αυτοσύγκρισης)



# Πότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο σχεδιασμός crossover;

Ο σχεδιασμός cross-over μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν:

- Ενδιαφερόμαστε να μελετήσουμε τη βραχυπρόθεσμη έκβαση της θεραπείας σε παθήσεις που είναι χρόνιες (ούτως ώστε να υπάρχει χρόνος για να εκθέσει ο ερευνητής τον ασθενή στις υπό σύγκριση θεραπείες και να μετρήσει την ανταπόκρισή του)

- Η θεραπεία δεν έχει μόνιμη επίδραση στην ασθένεια (ώστε να μπορεί να εφαρμοστούν διαδοχικές θεραπείες)

# Valganciclovir for Suppression of Human Herpesvirus–8 Replication: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial

**Corey Casper,[1,3,4] Elizabeth M. Krantz,[2] Lawrence Corey,[1,2,4] Steven R. Kuntz,[2] Jie Wang,[2] Stacy Selke,[2] Shannon Hamilton,[2] Meei-Li Huang,[2] and Anna Wald[1,2,3,4]**

JID 2008:198

***Background.*** Human herpesvirus–8 (HHV-8) replication is critical in the induction and maintenance of Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and some cases of Castleman disease. In vitro and observational studies suggest that ganciclovir inhibits HHV-8 replication, but no randomized clinical trials have been conducted.

***Methods.*** A total of 26 men infected with HHV-8 were randomized to receive 8 weeks of valganciclovir administered orally (900 mg once per day) or 8 weeks of placebo administered orally. After a 2-week washout period, participants in each group received the study drug they had not yet taken (either valganciclovir or placebo), for 8 additional weeks. Oral swab samples were collected daily during the study, and HHV-8 and CMV DNA were quantified by real-time PCR.

asymptomatic HHV-8 infection. In this crossover study design, each person acted as their own control to minimize the effect of variability in HHV-8 shedding rate on treatment efficacy measures and to optimize study power. Assuming a background

# Valganciclovir for Suppression of Human Herpesvirus–8 Replication: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial

**Corey Casper,[1,3,4] Elizabeth M. Krantz,[2] Lawrence Corey,[1,2,4] Steven R. Kuntz,[2] Jie Wang,[2] Stacy Selke,[2] Shannon Hamilton,[2] Meei-Li Huang,[2] and Anna Wald[1,2,3,4]**

JID 2008:198

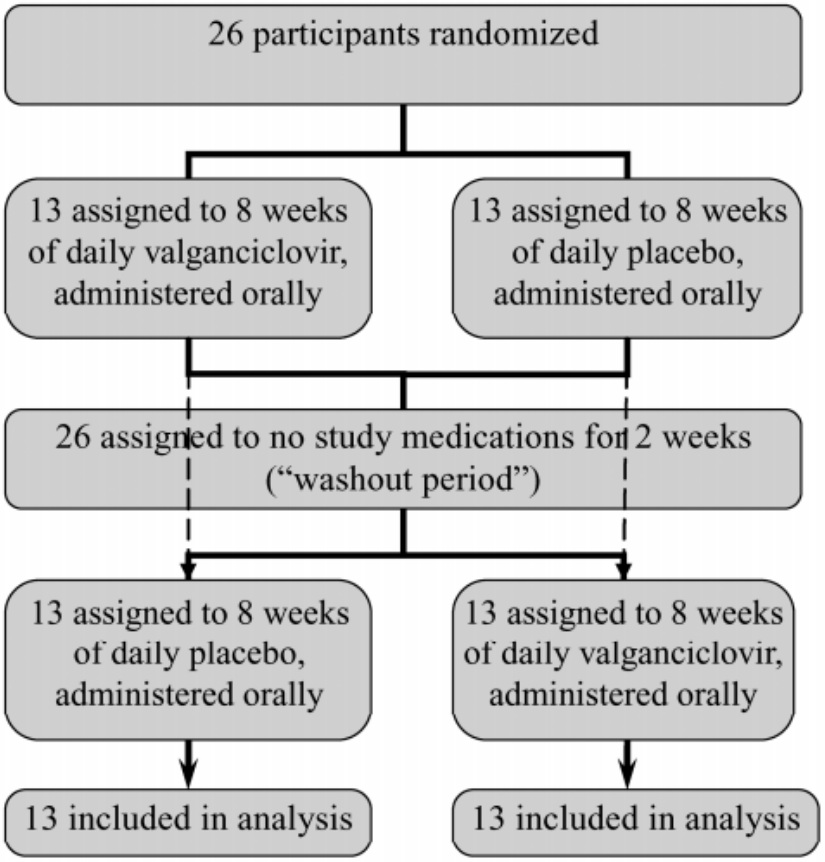



**Figure 1.** Study design for a trial of valganciclovir involving 26 participants asymptomatically infected with human herpesvirus–8.

# Valganciclovir for Suppression of Human Herpesvirus–8 Replication: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial

**Corey Casper,[1,3,4] Elizabeth M. Krantz,[2] Lawrence Corey,[1,2,4] Steven R. Kuntz,[2] Jie Wang,[2] Stacy Selke,[2] Shannon Hamilton,[2] Meei-Li Huang,[2] and Anna Wald[1,2,3,4]**

JID 2008:198

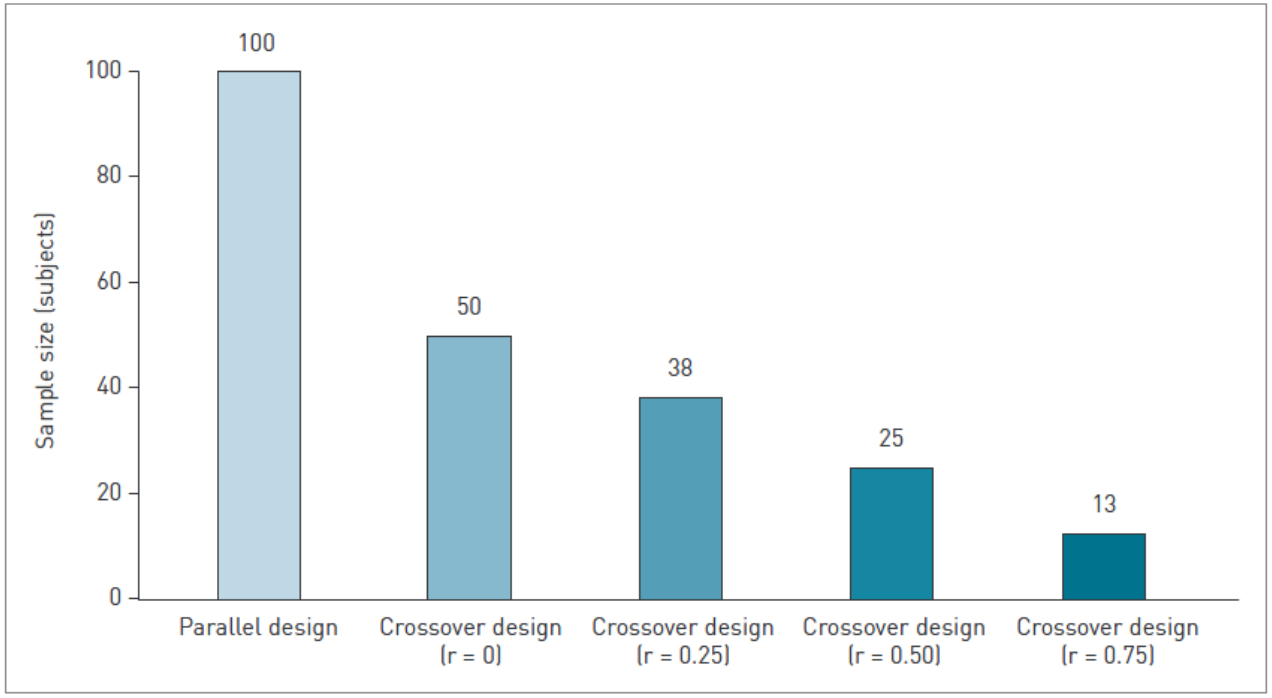
**Table 2. Effect of valganciclovir on the frequency and quantity of oropharyngeal shedding of human herpesvirus–8 (HHV-8).**

| Outcome measure | Study arm | | Estimated measure of effect[a] (95% CI) | *P* |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Valganciclovir | | |
| Days on which HHV-8 was detected in saliva, proportion (%) | 583/1333 (44) | 318 /1360 (23) | Relative risk, 0.54 (0.33 to 0.90) | .02 |
| Quantity of HHV-8 in saliva (range), mean $\log_{10}$ copies/mL [b] | 5.0 (2.7–7.9) | 4.7 (2.7–7.6) | Coefficient, −0.44 (−0.76 to −0.12) | .007 |

# Crossover design– Πλεονέκτημα

- Εξουδετερώνεται η μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών με αποτέλεσμα τη μείωση του απαιτούμενου δείγματος

**Figure 2.** Sample sizes required for a crossover design to detect the same treatment effect as that seen with a parallel design with a sample size of 100, given different correlation values (r) among the repeated measurements of the primary endpoint in a crossover trial.




***Wang & Bakhai Clinical Trials: A Practical Guide to Design, Analysis, and Reporting***

# Cluster randomised trials

- Στις μελέτες αυτές δεν τυχαιοποιούνται άτομα στις υπό σύγκριση θεραπείες αλλά ομάδες (clusters) όπως π.χ. νοσοκομεία ή γεωγραφικές περιοχές

- Συνήθως χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση μέτρων δημόσιας υγείας

# Effect of home based HIV counselling and testing intervention in rural South Africa: cluster randomised trial

Tanya Doherty *senior specialist scientist*[1 2], Hanani Tabana *senior scientist*[1 3], Debra Jackson *professor*[2], Reshma Naik *PhD student*[4], Wanga Zembe *senior scientist*[1], Carl Lombard *unit directo biostatistics*[1], Sonja Swanevelder *senior statistician*[1], Matthew P Fox *professor*[4], Anna Thorson *professor*[3], Anna Mia Ekström *professor*[3], Mickey Chopra *head of health section*[5]

*BMJ* 2013;

## Abstract

**Objective** To assess the effect of home based HIV counselling and testing on the prevalence of HIV testing and reported behavioural changes in a rural subdistrict of South Africa.

**Design** Cluster randomised controlled trial.

**Setting** 16 communities (clusters) in uMzimkhulu subdistrict, KwaZulu-Natal province, South Africa.

**Main outcome measures** Primary outcome measure was prevalence of testing for HIV. Other outcomes were HIV awareness, stigma, sexual behaviour, vulnerability to violence, and access to care.

**Table 3** Estimates of effect of home based HIV counselling and testing on prevalence of HIV testing.

| Testing for HIV during study period | Post-intervention survey (Feb-May 2011) | | Prevalence ratio* (95% CI) |
|---|---|---|---|
| | Intervention arm | Control arm | |
| Overall | 1392/2025 (69) | 997/2129 (47) | 1.54 (1.32 to 1.81) |