

Νέες προσεγγίσεις στις κλινικές δοκιμές: Προσαρμοστικός σχεδιασμός

Εισαγωγή

Σύμφωνα με το παραδοσιακό πρότυπο σχεδιασμού των κλινικών δοκιμών, κάθε νέα θεραπεία πρέπει να υποβάλλεται σε αυστηρή διαδικασία ανάπτυξης. Μετά από επιτυχείς δοκιμές φάσης I, απαιτείται η διεξαγωγή μιας δοκιμής φάσης II για να αποδειχθεί αν υπάρχει επαρκής αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Εφόσον αποδειχθεί, το φάρμακο θα προχωρήσει σε δοκιμές φάσης III, κατά τις οποίες συγκρίνεται με μια καθιερωμένη θεραπεία (μάρτυρας). Για να γίνει αυτό για κάθε θεραπεία ξεχωριστά απαιτείται μεγάλο χρονικό διάστημα, μεγάλος αριθμός ασθενών και σημαντικοί οικονομικοί πόροι. Επιπλέον, στην παραδοσιακή προσέγγιση, δεν επιτρέπονται τροποποιήσεις κατά τη διάρκεια της δοκιμής.

Μια νέα προσέγγιση στον σχεδιασμό κλινικών δοκιμών είναι ο προσαρμοστικός σχεδιασμός κλινικών δοκιμών. Οι προσαρμοστικές κλινικές δοκιμές παρέχουν μια εκ των προτέρων προγραμματισμένη ευκαιρία τροποποίησης μίας ή περισσότερων καθορισμένων πτυχών της δοκιμής. Αυτή βασίζεται συνήθως στην ανάλυση των ενδιάμεσων δεδομένων από τους συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια της δοκιμής.

Υπάρχουν πολλοί λόγοι για τη χρήση προσαρμοστικού σχεδιασμού (ή προσαρμοστικών οδών) στις κλινικές δοκιμές. Σε ένα περιβάλλον που υπόκειται σε οικονομικές προκλήσεις, ο προσαρμοστικός σχεδιασμός φαίνεται να είναι ελκυστικός για τη φαρμακευτική βιομηχανία, τα ακαδημαϊκά ιδρύματα, τους κλινικούς γιατρούς και τους ασθενείς.

Προσαρμοστικός σχεδιασμός

Ο προσαρμοστικός σχεδιασμός είναι ένας σχετικά ευέλικτος σχεδιασμός κλινικών δοκιμών που επιτρέπει την πραγματοποίηση τροποποιήσεων κατά τη διάρκεια της δοκιμής, με σκοπό τον εξορθολογισμό και τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας. Οι αναλύσεις των συσσωρευμένων δεδομένων της μελέτης πραγματοποιούνται σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία εντός της δοκιμής. Ενδέχεται να πραγματοποιούνται με πλήρως τυφλό ή μη τυφλό τρόπο, ενώ μπορεί να πραγματοποιούνται με ή χωρίς επίσημο έλεγχο στατιστικών υποθέσεων. Είναι σημαντικό η διαδικασία να τροποποιείται μόνο κατά τέτοιο τρόπο ώστε να μην θίγεται η εγκυρότητα και η ακεραιότητα της δοκιμής.

Ο προσαρμοστικός σχεδιασμός μπορεί να θέσει λειτουργικές προκλήσεις λόγω της πολυπλοκότητάς του, ενώ η διαδικασία προσαρμογής μιας δοκιμής μπορεί να οδηγήσει σε μεροληψία. Αυτή η μεροληψία μπορεί να είναι είτε στατιστική είτε λειτουργική, για παράδειγμα αν μια προσαρμογή υποδηλώνει ότι τα αποτελέσματα μιας δοκιμής δείχνουν προς μια συγκεκριμένη κατεύθυνση.

Ο προσαρμοστικός σχεδιασμός μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της δοκιμής για τον ανάδοχο και τους συμμετέχοντες στη δοκιμή. Ωστόσο, εάν δεν διεξαχθεί σωστά, υπάρχει μεγάλος κίνδυνος μια τέτοια δοκιμή να παράγει κλινικά αποτελέσματα που είναι δύσκολο να ερμηνευθούν ή να μετουσιωθούν σε καθημερινή πρακτική.

Προσαρμοστικός σχεδιασμός σε σπάνιες ασθένειες

Συνήθως υπάρχει μικρή ανάγκη για κλινικές δοκιμές για σπάνιες ασθένειες. Ο σχεδιασμός μιας μικρής κλινικής δοκιμής, ιδίως για μια σπάνια ασθένεια, μπορεί να παρουσιάσει αρκετές προκλήσεις. Οι μικρές δοκιμές παρουσιάζουν μεγαλύτερη

μεταβλητότητα από ό,τι οι μεγαλύτερες δοκιμές, γεγονός που σημαίνει ότι οι τυποποιημένοι σχεδιασμοί μπορεί να οδηγήσουν σε δοκιμές που είναι κατάλληλες μόνο για μεγάλες επιδράσεις.

Οι ειδικές απαιτήσεις των δοκιμών για σπάνιες ασθένειες καθιστούν τον προσαρμοστικό σχεδιασμό ιδιαίτερα ελκυστικό. Οι κλασικές δοκιμές για σπάνιες ασθένειες συνήθως έχουν ισχύ για μεγάλες επιδράσεις. Η ισχύς μιας στατιστικής δοκιμής είναι η ικανότητα της δοκιμής να ανιχνεύσει μια επίδραση, εάν η επίδραση υπάρχει πράγματι. Με στατιστικούς όρους, είναι η πιθανότητα να οδηγήσει σωστά στην απόρριψη μιας μηδενικής υπόθεσης.

Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να μην είμαστε σε θέση να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση, όχι επειδή είναι αληθής, αλλά επειδή δεν έχουμε επαρκή στοιχεία εναντίον της. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι το πείραμα δεν είναι αρκετά μεγάλο ώστε να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση. Ως εκ τούτου, η ισχύς μιας δοκιμής μπορεί να περιγραφεί ως η πιθανότητα να μην λάβει χώρα κάποιο σφάλμα τύπου II (να μην απορριφθεί η μηδενική υπόθεση, όταν στην πραγματικότητα είναι ψευδής).

Ο προσαρμοστικός σχεδιασμός αποτελεί μια ελκυστική εναλλακτική, καθώς:

- Συντομεύει τη διαδικασία ανάπτυξης χωρίς να υπονομεύει την εγκυρότητα ή την αποτελεσματικότητα.
- Οι αναποτελεσματικές θεραπείες μπορούν να εντοπιστούν νωρίτερα.
- Επιτρέπει την αποτελεσματικότερη χρήση των πόρων.

Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε τι μπορεί και τι δεν μπορεί να κάνει ο προσαρμοστικός σχεδιασμός στην περίπτωση των σπάνιων ασθενειών. Το σημαντικότερο, ο προσαρμοστικός σχεδιασμός δεν μπορεί να κάνει ένα φάρμακο πιο αποτελεσματικό. Μπορεί, ωστόσο, να εντοπίσει νωρίτερα τις αναποτελεσματικές θεραπείες. Αυτός ο έγκαιρος εντοπισμός μπορεί να ελαχιστοποιήσει τους πόρους που θα κατανεμηθούν στη μελέτη

μιας αναποτελεσματικής θεραπείας και να επιτρέψει την ανακατανομή των πόρων σε πιο υποσχόμενες θεραπείες.

Πιθανές προσεγγίσεις για τον προσαρμοστικό σχεδιασμό

Ο όρος «προσαρμοστικός» καλύπτει ένα πολυποίκιλο σύνολο σχεδίων, αλλά τα περισσότερα από αυτά ακολουθούν μια απλή δομή. Στο πλαίσιο μιας προσαρμοστικής δοκιμής, υπάρχουν στάδια εκμάθησης και επιβεβαίωσης, τα οποία ακολουθούν παρόμοια προσέγγιση με τη συνολική διαδικασία κλινικής ανάπτυξης σε πολλά περιβάλλοντα δοκιμών (φάση I, φάση II και φάση III). Κατά συνέπεια, μπορούν να πραγματοποιηθούν αλλαγές στις υποθέσεις ή στις παραμέτρους του σχεδιασμού.

Στάδια εκμάθησης:

- Μπορούν να αλλάξουν σημαντικά στοιχεία του σχεδιασμού (για παράδειγμα, εγκατάλειψη σκελών θεραπείας)
- Στατιστική αβεβαιότητα (για παράδειγμα μεροληψία, μεταβλητότητα, εσφαλμένη επιλογή)
- Εκτίμηση των επιδράσεων της θεραπείας (ευεργετικών ή δυσμενών)

Στάδια επιβεβαίωσης :

- Ο έλεγχος σε σχέση με τυχόν στατιστικά σφάλματα και λειτουργική μεροληψία είναι υψίστης σημασίας.
- Απαιτείται ισχυρός έλεγχος σχετικά με σφάλματα τύπου I (για παράδειγμα, προσδιορισμός μιας θεραπείας ως αποτελεσματικής, ενώ στην πραγματικότητα δεν είναι).

Ο προσαρμοστικός σχεδιασμός που χρησιμοποιείται συχνότερα είναι οι δοκιμές με κανόνες πρόωρης διακοπής λόγω ματαιότητας (όταν η θεραπεία ή η δοκιμή δεν παράγει χρήσιμα αποτελέσματα) ή αποτελεσματικότητας.

Οι κανόνες αυτοί είναι προκαθορισμένοι και επαληθεύονται από

μία ή περισσότερες ενδιάμεσες αναλύσεις. Αποτρέπουν τους συμμετέχοντες από τη λήψη φαρμάκων που δεν θα έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα ή που δεν είναι ασφαλή. Το πιο σημαντικό είναι ότι, εάν διαπιστωθεί ότι το φάρμακο της δοκιμής είναι κλινικά πιο αποτελεσματικό από τον μάρτυρα, θα ήταν ανήθικο να συνεχιστεί η χορήγηση του λιγότερο αποτελεσματικού φαρμάκου. Οι κανόνες πρόωρης διακοπής λόγω ματαιότητας επιτρέπουν τη διακοπή της χορήγησης ενός λιγότερο αποτελεσματικού φαρμάκου-μάρτυρα.

Υπάρχουν επίσης σχέδια όπου τα θεραπευτικά σκέλη εγκαταλείπονται κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής ή όπου ένας υποπληθυσμός επιλέγεται με βάση έναν βιοδείκτη ενδιαφέροντος.

Ορισμένα σχέδια επιτρέπουν την επανεκτίμηση του μεγέθους του δείγματος, για παράδειγμα την αύξηση του πληθυσμού ασθενών εάν τα αποτελέσματα φαίνονται υποσχόμενα.

Η προσαρμοστική τυχαιοποίηση είναι άλλο ένα παράδειγμα ενός διαισθητικά ελκυστικού σχεδιασμού. Σε αυτόν τον σχεδιασμό, μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών θα λάβει θεραπεία με το «καλύτερο» σκέλος (εάν υπάρχει). Αυτοί οι προσαρμοστικοί σχεδιασμοί δοκιμών βασίζονται κυρίως σε μη τυφλές ενδιάμεσες αναλύσεις που αξιολογούν τις επιδράσεις της θεραπείας, πράγμα που σημαίνει ότι οι αναλυτές γνωρίζουν σε ποια θεραπεία έχουν κατανεμηθεί οι συμμετέχοντες.

Παραδείγματα προσαρμοστικών σχεδιασμών δοκιμών

Παράδειγμα 1: Ομαδικός διαδοχικός σχεδιασμός

Ο ομαδικός διαδοχικός σχεδιασμός είναι ένα τυπικό παράδειγμα μιας δοκιμής φάσης III με κανόνες για πρόωρη διακοπή λόγω ματαιότητας ή αποτελεσματικότητας. Στο παράδειγμα της δοκιμής που απεικονίζεται στο παρακάτω διάγραμμα, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μεταξύ της θεραπείας πρώτης γραμμής με ένα

φάρμακο μόνο ή με δύο φάρμακα συνδυαστικά.

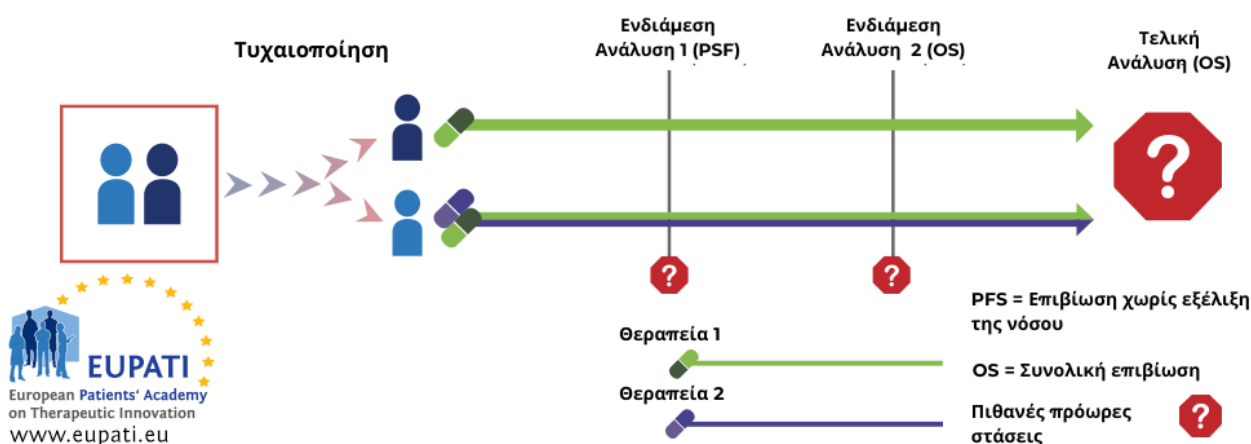
Υπήρχαν δύο ενδιαμέσες στάδια όπου ήταν δυνατόν να διακοπεί πρόωρα η δοκιμή και να πραγματοποιηθεί ανάλυση πριν συγκεντρωθούν όλα τα αποτελέσματα της δοκιμής. Η δοκιμή θα μπορούσε να είχε διακοπεί:

- Στην Ενδιάμεση αξιολόγηση 1, λόγω ματαιότητας με βάση την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) – κατά πόσο ο ασθενής παραμένει ελεύθερος από οποιαδήποτε εξέλιξη ενός συγκεκριμένου καρκίνου ή όχι.
- Στην Ενδιάμεση αξιολόγηση 2, λόγω ματαιότητας ή αποτελεσματικότητας με βάση τη συνολική επιβίωση.

Ο ομαδικός διαδοχικός σχεδιασμός είναι ένα κλασικό παράδειγμα που συχνά παραβλέπεται όταν αναλογιζόμαστε τον προσαρμοστικό σχεδιασμό, καθώς χρησιμοποιούταν ήδη πριν γίνουν πιο διαδεδομένοι άλλοι προσαρμοστικοί σχεδιασμοί. Οι ευκαιρίες προσαρμογής προγραμματίζονται εκ των προτέρων κατά τον σχεδιασμό της δοκιμής, με αποτέλεσμα η ισχύς και το σφάλμα τύπου I ή οι διαδοχικές δοκιμές να μπορούν να προσαρμοστούν σχετικά εύκολα κατά τη διεξαγωγή πολλαπλών δοκιμών. Έτσι διατηρείται η συνολική ισχύς και το σφάλμα τύπου I.

Ομαδικός διαδοχικός σχεδιασμός

Ένα παράδειγμα δοκιμής με χρήση ομαδικού-διαδοχικού σχεδιασμού



Ο ομαδικός διαδοχικός σχεδιασμός (*group sequential design*) επιτρέπει την πρόωρη διακοπή της μελέτης με βάση την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ή τη συνολική επιβίωση. Στο

συγκεκριμένο παράδειγμα, οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη και έλαβαν είτε τη θεραπεία 1 είτε έναν συνδυασμό της θεραπείας 1 και της θεραπείας 2.

Παράδειγμα 2: Σχεδιασμός πολλαπλών σκελών, πολλαπλών σταδίων (MAMS)

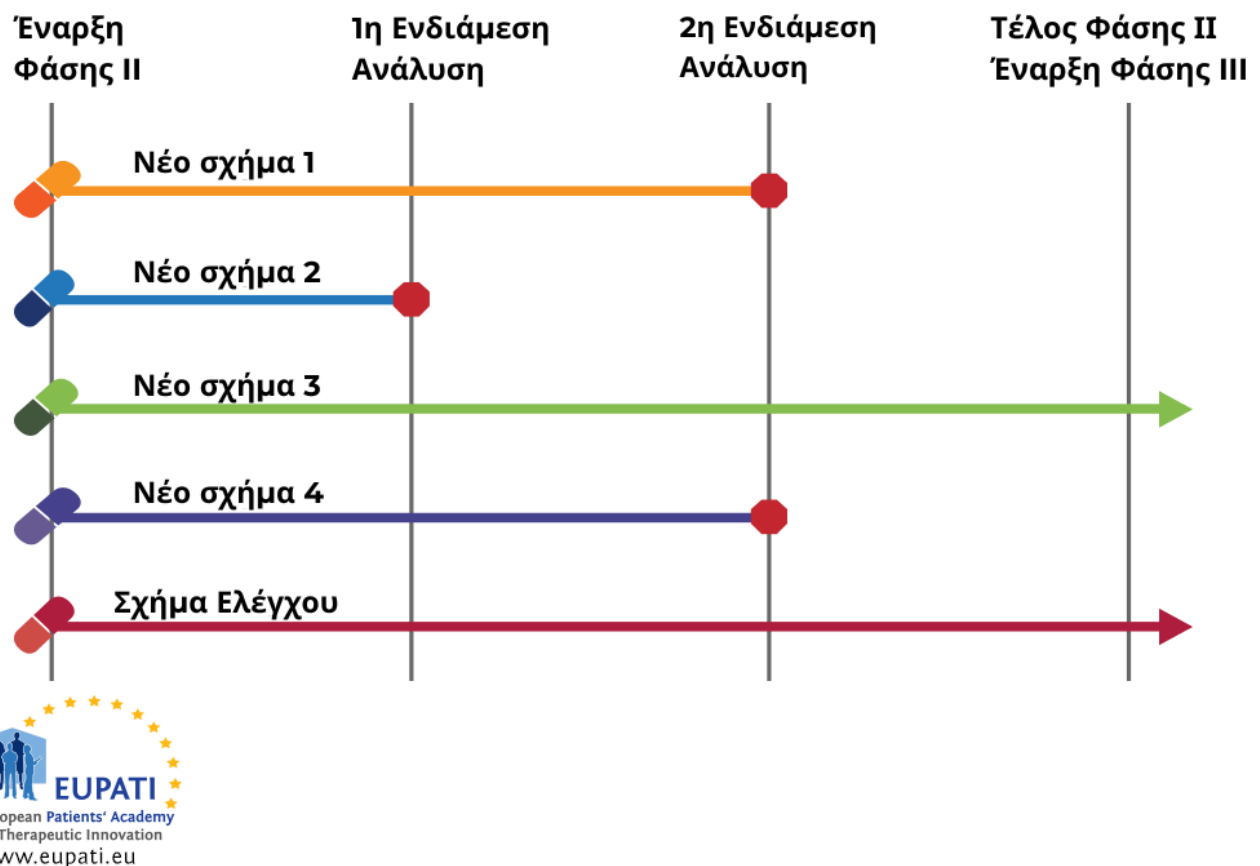
Η δοκιμή πολλαπλών σκελών, πολλαπλών σταδίων (MAMS) είναι ένα νέο πρότυπο για τη διεξαγωγή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που χρησιμοποιεί έναν ενδιαφέροντα προσαρμοστικό σχεδιασμό.

Οι δοκιμές MAMS επιτρέπουν την ταυτόχρονη αξιολόγηση ενός αριθμού ερευνητικών θεραπειών έναντι ενός μόνο σκέλους ελέγχου. Οι δοκιμές MAMS παρέχουν απαντήσεις νωρίτερα και είναι πιθανώς πιο οικονομικά αποδοτικές από μια σειρά δοκιμών με παραδοσιακό σχεδιασμό.

Σε αυτό το παράδειγμα, βλέπουμε έναν σχεδιασμό που χρησιμοποιεί πολλά σκέλη και στάδια ταυτόχρονα.

Ο σχεδιασμός MAMS προϋποθέτει μια οριστική κύρια μέτρηση έκβασης και μια ενδιάμεση κύρια μέτρηση έκβασης. Οριστική μέτρηση έκβασης είναι η μέτρηση στην οποία θα πρέπει να βασιστούν τα τελικά συμπεράσματα. Η ενδιάμεση μέτρηση έκβασης παρέχει ένα μέσο διαλογής για αναδυόμενα τεκμήρια.

Σχεδιασμός πολλαπλών σκελών, πολλαπλών σταδίων (MAMS)



Ο σχεδιασμός πολλαπλών σκελών, πολλαπλών σταδίων (MAMS) επιτρέπει τη δοκιμή πολλαπλών θεραπειών ταυτόχρονα έναντι μιας μόνο ομάδας ελέγχου.

Κατά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση στο παραπάνω παράδειγμα, το Νέο σχήμα 2 θεωρείται ότι δεν έχει επαρκές όφελος σε σύγκριση με τον μάρτυρα και δεν προάγεται στο στάδιο 2. Κατά τη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση, η εξεύρεση συμμετεχόντων για τα Νέα σχήματα 1 και 4 διακόπτεται, και μόνο το σχήμα ελέγχου και το Νέο σχήμα 3 συνεχίζονται μέχρι το τέλος της δοκιμής και προχωρούν σε μελέτες φάσης III.

Πλεονεκτήματα του σχεδιασμού MAMS:

- **Λιγότεροι ασθενείς**

Σε αυτόν τον σχεδιασμό, διεξάγονται πολλές δοκιμές ταυτόχρονα, γεγονός που συμβάλλει στη μείωση του αριθμού των ασθενών που τυχαιοποιούνται στο σκέλος ελέγχου.

- **Λιγότερος συνολικός χρόνος που απαιτείται για την**

ανακάλυψη φαρμάκων

Τα ενδιαμέσα στάδια του σχεδιασμού MAMS αντικαθιστούν το ξεχωριστό στάδιο της φάσης II. Η απόφαση σχετικά με το αν το φάρμακο είναι επαρκώς δραστικό ενσωματώνεται σε αυτήν τη δοκιμή ως πιλοτική φάση.

- **Απαιτούνται λιγότερες αιτήσεις και εγκρίσεις**

Οι ρυθμιστικές εργασίες λαμβάνουν χώρα για μία δοκιμή αντί για πολλές δοκιμές applications and approvals required.

- **Ευελιξία**

Τα σκέλη που δεν παρουσιάζουν ενδιαφέρον μπορούν να διακοπούν και μπορούν να προστεθούν νέα σκέλη.

- **Μειωμένο κόστος**

Ο σχεδιασμός αυτής της δοκιμής απαιτεί λιγότερους ασθενείς, λιγότερες αιτήσεις στις ρυθμιστικές αρχές και λιγότερο συνολικό χρόνο, πράγματα που συμβάλλουν στην εξοικονόμηση κόστους ανάπτυξης.

Μειονεκτήματα του σχεδιασμού MAMS:

- **Χαρακτηριστικά λειτουργίας**

Λόγω της πολυπλοκότητας αυτής της προσέγγισης, η διαχείριση μπορεί να είναι δύσκολη και απαιτεί πολλές προσομοιώσεις κατά τη διαδικασία σχεδιασμού.

- **Απαιτούμενος αριθμός ασθενών**

Εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά λειτουργίας, αλλά εάν προστεθούν σκέλη θεραπείας κατά τη διάρκεια της δοκιμής μπορεί να είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν προβλέψεις σχετικά με ζητήματα προϋπολογισμού και ρυθμιστικά ζητήματα.

- **Διάρκεια της δοκιμής**

Εάν προστεθούν σκέλη θεραπείας, θα είναι δύσκολο να γίνει πρόβλεψη για το πότε θα σταματήσει η δοκιμή.

- **Συνεχιζόμενη εξεύρεση συμμετεχόντων στο σκέλος ελέγχου**

Προκειμένου να αποφευχθεί η μεροληψία λόγω χρόνου κατά την προσθήκη νέων σκελών θεραπείας, η εξεύρεση συμμετεχόντων για το σκέλος ελέγχου πρέπει να

συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής. Πρέπει επίσης να εξετάζεται τι θα συμβεί εάν ένα νέο πρότυπο θεραπείας καταστεί διαθέσιμο κατά τη διάρκεια της δοκιμής – είναι ο έλεγχος ακόμα σχετικός;

▪ **Σύγκριση μεταξύ των πειραματικών σκελών**

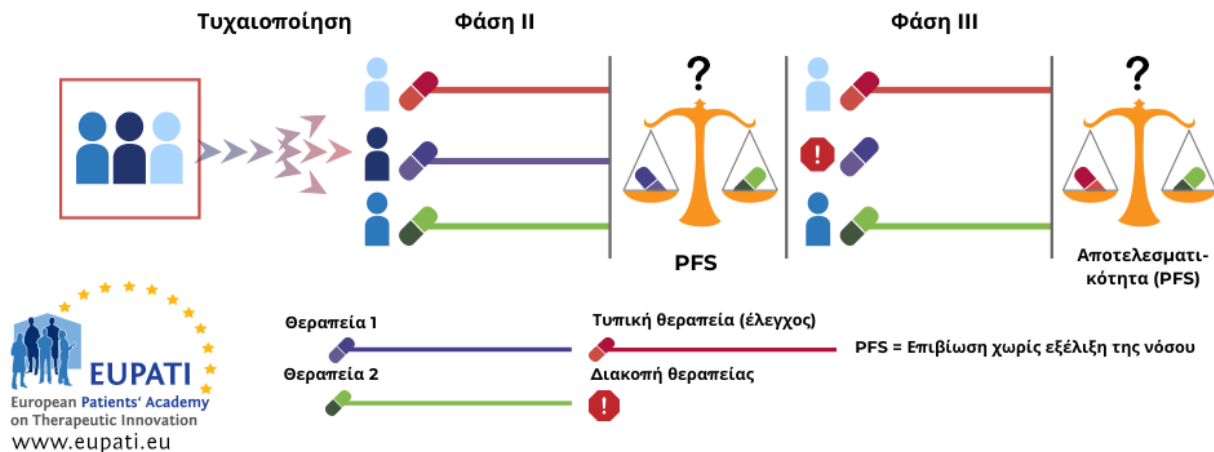
Ο σχεδιασμός MAMS επιτρέπει συγκρίσεις μόνο μεταξύ μεμονωμένων σκελών θεραπείας και του σκέλους ελέγχου. Δεν επιτρέπει τη σύγκριση μεταξύ μεμονωμένων σκελών θεραπείας.

Παράδειγμα 3: Απρόσκοπτος σχεδιασμός φάσης II/φάσης III

Ο απρόσκοπτος σχεδιασμός φάσης II/φάσης III χρησιμοποιείται συχνά στην περίπτωση σπάνιων ασθενειών και ονομάζεται επίσης «συνδυασμένη δοκιμασία». Στο παρακάτω παράδειγμα, οι ασθενείς τυχαιοποιούνται μεταξύ τριών σκελών θεραπείας στο πρώτο στάδιο του σχεδιασμού (Φάση IIb). Το πρώτο σκέλος της θεραπείας είναι το σκέλος ελέγχου, όπου οι ασθενείς λαμβάνουν την τυπική θεραπεία. Οι ασθενείς στο δεύτερο και τρίτο σκέλος της θεραπείας λαμβάνουν διαφορετικές θεραπείες, τη θεραπεία 1 ή τη θεραπεία 2.

Στο τέλος του πρώτου σταδίου (Φάση IIb), η θεραπεία 1 και η θεραπεία 2 συγκρίνονται με βάση την καλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS). Το λιγότερο αποτελεσματικό σκέλος θεραπείας διακόπτεται. Το άλλο σκέλος θεραπείας προχωράει στο δεύτερο στάδιο (φάση III). Σε αυτό το στάδιο, πραγματοποιείται σύγκριση της αποτελεσματικότητας σε σχέση με την τυπική θεραπεία.

Απρόσκοπτος σχεδιασμός φάσης II/φάσης III



Πλεονεκτήματα στον απρόσκοπτο σχεδιασμό φάσης II/φάσης III

- **Συμβάλλει στον μετριασμό της μεροληψίας**
Και τα δύο στάδια διεξάγονται ανεξάρτητα και τα αποτελέσματα και των δύο σταδίων συνδυάζονται στο τέλος σε ένα γενικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας.
- **Συντομεύει τον χρόνο και την έκθεση των ασθενών**
Οι φάσεις II και III εκτελούνται στο πλαίσιο μίας δοκιμής.
- **Είναι σχετικά ευέλικτος**
Ο τρόπος με τον οποίο επιλέγεται το σκέλος θεραπείας για την τελική σύγκριση στη φάση II και συγχωνεύεται με τη φάση III είναι σχετικά ευέλικτος.
- **Αποτελεσματική χρήση των πόρων**
Οι ασθενείς και από τη φάση II και τη φάση III συνεισφέρουν δεδομένα στα τελικά αποτελέσματα.

Μειονεκτήματα

- **Περίπλοκες στατιστικές αναλύσεις**
Αυτός ο σχεδιασμός απαιτεί στατιστικές πτυχές που δεν είναι τόσο απλές.
- **Κενά στην εξεύρεση συμμετεχόντων**
Υπάρχει κενό στην εξεύρεση συμμετεχόντων μεταξύ των δύο φάσεων, καθώς αναμένεται να συγκεντρωθούν αρκετά δεδομένα ώστε να πραγματοποιηθεί η ενδιάμεση ανάλυση, με

βάση την οποία θα αποφασιστεί η συνέχιση ή όχι στην επόμενη φάση.

- **Διαχειριστικές προκλήσεις**

Ο σχεδιασμός αυτός αποτελεί πρόκληση από διαχειριστική άποψη, καθώς απαιτεί γρήγορη ροή δεδομένων ώστε να μπορεί να παρακολουθείται ο αριθμός των συμβάντων στην ανάλυση.

- **Δυσκολίες που προκύπτουν από τα μακροπρόθεσμα καταληκτικά σημεία**

Ο σχεδιασμός αυτός απαιτεί τα στοιχεία που αφορούν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) να καθίστανται διαθέσιμα σχετικά γρήγορα. Αυτό γίνεται πιο δύσκολο όταν τα καταληκτικά σημεία είναι μακροπρόθεσμα.

- **Κίνδυνος απώλειας πληροφοριών**

Ο συνδυασμός δύο σκελών ενέχει τον κίνδυνο απώλειας πληροφοριών.

Συμμετοχή ασθενών

Η συμβολή των ασθενών στον προσαρμοστικό σχεδιασμό μπορεί να βοηθήσει τους ερευνητές να προσδιορίσουν τον καταλληλότερο σχεδιασμό, συμβάλλοντας στον καθορισμό και στην κατανόηση των αναγκών και των απαιτήσεων του πληθυσμού των ασθενών. Οι ασθενείς μπορούν επίσης να συμμετέχουν στην Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων.

Συμπεράσματα

Τα νέα σχέδια μελέτης μπορούν να επιτρέπουν:

- Ευέλικτες στρατηγικές σχεδιασμού
- Αποτελεσματικότερη χρήση των πόρων
- Συντομότερη διαδικασία ανάπτυξης

Από ρυθμιστική άποψη, είναι σημαντικό να διατηρηθεί η εγκυρότητα και η ακεραιότητα των προσαρμοστικών σχεδιασμών στις κλινικές μελέτες:

- Αντιμετώπιση του ίδιου ερωτήματος όπως και στον κλασικό σχεδιασμό μελέτης
- Έλεγχος λειτουργικής μεροληψίας
- Έλεγχος πιθανώς στατιστικά σημαντικών σφαλμάτων
- Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Συνημμένα

A2-4.08-v1.2