

# Σχεδιασμός κλινικών δοκιμών

## Εισαγωγή

Υπάρχουν διάφοροι τύποι σχεδιασμού κλινικών δοκιμών. Αυτοί μπορούν να ταξινομηθούν ως εξής:

- Ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για την κατανομή των συμμετεχόντων σε ομάδες θεραπείας ή μαρτύρων (μη τυχαιοποιημένες ή τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές)
- Ανάλογα με το αν οι συμμετέχοντες, οι ερευνητές ή και οι δύο γνωρίζουν σε ποια ομάδα έχουν κατανεμηθεί οι συμμετέχοντες (μονά τυφλές ή διπλά τυφλές μελέτες)
- Ανάλογα με το μέγεθος της αναμενόμενης διαφοράς μεταξύ των ομάδων θεραπείας και μαρτύρων (μελέτες ανωτερότητας ή μη κατωτερότητας)

## Σχεδιασμός μη τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών

Στις μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, οι συμμετέχοντες κατανέμονται σε σκέλη θεραπείας και ελέγχου από τον ερευνητή. Σε αυτές τις δοκιμές, οι ομάδες ελέγχου μπορεί να αφορούν συντρέχοντες μάρτυρες ή ιστορικούς μάρτυρες. Όταν χρησιμοποιούνται ιστορικοί μάρτυρες, όλοι οι συμμετέχοντες στη δοκιμή λαμβάνουν το φάρμακο της μελέτης, ενώ τα αποτελέσματα συγκρίνονται είτε με το ιστορικό του ασθενούς (για παράδειγμα, με έναν ασθενή που ζει με μια χρόνια ασθένεια) είτε με μια προηγούμενη ομάδα μαρτύρων της μελέτης.

## Σχεδιασμός τυχαιοποιημένων

# ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών

Στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, οι συμμετέχοντες στη δοκιμή κατανέμονται τυχαία είτε σε σκέλη θεραπείας είτε σε σκέλη ελέγχου. Η διαδικασία της τυχαίας κατανομής ενός συμμετέχοντα σε μια δοκιμή στα σκέλη θεραπείας ή ελέγχου ονομάζεται «τυχαιοποίηση». Για την τυχαιοποίηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα εργαλεία (κλειστοί φάκελοι, ακολουθίες που δημιουργούνται από υπολογιστή, τυχαίοι αριθμοί). Η τυχαιοποίηση αποτελείται από δύο στοιχεία: τη δημιουργία μιας τυχαίας ακολουθίας και την εφαρμογή αυτής της τυχαίας ακολουθίας, ιδανικά με τρόπο που να διασφαλίζει ότι οι συμμετέχοντες δεν γνωρίζουν την ακολουθία. Η τυχαιοποίηση εξαλείφει το ενδεχόμενο μεροληψίας.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι σχεδιασμού τυχαιοποιημένων δοκιμών.

## Σχεδιασμός δοκιμής παράλληλων ομάδων

Στην τυχαιοποίηση παράλληλων ομάδων, μετά την τυχαιοποίηση κάθε συμμετέχων θα παραμείνει στο θεραπευτικό σκέλος που του έχει ανατεθεί για όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ο σχεδιασμός παράλληλων ομάδων μπορεί να εφαρμοστεί σε πολλές ασθένειες, επιτρέπει την ταυτόχρονη εκτέλεση πειραμάτων σε πολλές ομάδες και οι ομάδες μπορούν να βρίσκονται σε διαφορετικές τοποθεσίες.

## Σχεδιασμός διασταυρούμενης δοκιμής

Η διασταυρούμενη τυχαιοποίηση είναι όταν οι συμμετέχοντες λαμβάνουν μια ακολουθία διαφορετικών θεραπειών (για παράδειγμα, την υποψήφια ένωση στην πρώτη φάση και τον συγκριτή/μάρτυρα στη δεύτερη φάση). Κάθε θεραπεία ξεκινά από ένα ισοδύναμο σημείο και κάθε άτομο χρησιμεύει ως μάρτυρας του ίδιου. Παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα, όπως χαμηλή διακύμανση λόγω του ότι η θεραπεία και ο μάρτυρας χορηγούνται στον ίδιο συμμετέχοντα, καθώς και δυνατότητα συμπερίληψης

πολλών θεραπειών. Ωστόσο, πρέπει να διατίθεται επαρκές χρονικό διάστημα μεταξύ των διαφόρων φάσεων θεραπείας (περίοδος έκπλυσης).

## **Σχεδιασμός δοκιμής αντιστοιχισμένων ζευγαριών**

Στον σχεδιασμό αντιστοιχισμένων ζευγών, οι συμμετέχοντες αντιστοιχίζονται πρώτα σε ζευγάρια σύμφωνα με ορισμένα χαρακτηριστικά. Στη συνέχεια, κάθε μέλος ενός ζευγαριού κατανέμεται τυχαία σε μία από τις δύο διαφορετικές υποομάδες μελέτης. Έτσι μπορεί να πραγματοποιηθεί σύγκριση μεταξύ παρόμοιων συμμετεχόντων στη μελέτη που υποβάλλονται σε διαφορετικές διαδικασίες μελέτης.

## **Στρωματοποίηση**

Η διαστρωμάτωση επιτρέπει επίσης τη σύγκριση μεταξύ παρόμοιων συμμετεχόντων στη μελέτη που υποβάλλονται σε διαφορετικές διαδικασίες. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη ομαδοποιούνται σύμφωνα με έναν ή περισσότερους παράγοντες (για παράδειγμα, ηλικία, φύλο, παράγοντες που αφορούν τον τρόπο ζωής, συγχρησιμοποιούμενη φαρμακευτική αγωγή) πριν από την τυχαιοποίηση. Έτσι διασφαλίζεται η ισορροπημένη κατανομή σε κάθε συνδυασμό.

## **Δειγματοληψία συστάδων**

Οι τυχαιοποιημένες δοκιμές μπορούν επίσης να χρησιμοποιήσουν δειγματοληψία συστάδων. Στη δειγματοληψία συστάδων αναζητούνται κατάλληλες γεωγραφικές περιοχές (για παράδειγμα μια πόλη, περιοχή κ.λπ.). Στη συνέχεια επιλέγονται τυχαία κάποιες από αυτές τις γεωγραφικές περιοχές. Για κάθε μία από αυτές τις επιλεγμένες γεωγραφικές περιοχές επιλέγεται ένα ανάλογο υποδείγμα από τα μέλη του δείγματος της μελέτης στην εν λόγω περιοχή, και στη συνέχεια τα υποδείγματα αυτά συνδυάζονται σε μια ομάδα-δείγμα.

## Δοκιμές απόσυρσης

Σε μια δοκιμή απόσυρσης, ο συμμετέχων λαμβάνει μια δοκιμαστική θεραπεία για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και, στη συνέχεια, πραγματοποιείται τυχαίοποίηση για να καθοριστεί αν θα συνεχίσει είτε με τη δοκιμαστική θεραπεία είτε με εικονικό φάρμακο (απόσυρση της ενεργού θεραπείας).

## Παραγοντικός σχεδιασμός

Οι παραγοντικές κλινικές δοκιμές δοκιμάζουν την επίδραση περισσότερων από μία θεραπειών. Έτσι καθίσταται δυνατή η αξιολόγηση πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των θεραπειών.

## Σχεδιασμός συγκριτικών κλινικών δοκιμών

Υπάρχουν διάφοροι τύποι συγκριτικών δοκιμών:

- Ανωτερότητα, για να αποδειχθεί ότι το υπό έρευνα φάρμακο είναι καλύτερο από τον μάρτυρα.
- Ισοδυναμία, για να αποδειχθεί ότι η μέτρηση του καταληκτικού σημείου είναι παρόμοια (ούτε χειρότερη, ούτε καλύτερη) από τον μάρτυρα.
- Μη κατωτερότητα, για να αποδειχθεί ότι το υπό έρευνα φάρμακο δεν είναι χειρότερο από τον μάρτυρα.
- Δοκιμές σχέσης δόσης-απόκρισης, για τον προσδιορισμό διαφόρων παραμέτρων δοσολογίας, συμπεριλαμβανομένης της αρχικής δόσης και της μέγιστης δόσης.

## Συνημμένα