



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»**

**MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

**Διευθυντής : Καθηγητής Ευάγγελος Τέρπος**

**Τίτλος ΜΔΕ**

Μελέτη του προφίλ της ανεξάρτητης κλινικής έρευνας στην Ογκολογία μέσω της ανασκόπησης των χαρακτηριστικών των μη-εμπορικών δοκιμών στα πλαίσια του EORTC κατά τη δεκαετία 2009-2019.

A survey of the characteristics of the EORTC Investigator-Initiated trials in oncology during 2009-2019.

Αμαλία Βάσσου

Αρ. μητρώου: 20180639

Ιατρός

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Μαρία Γαβριατοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**ΑΘΗΝΑ 2021**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»**

**MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

**Διευθυντής: Καθηγητής Ευάγγελος Τέρπος**

**Τίτλος ΜΔΕ**

Μελέτη του προφίλ της ανεξάρτητης κλινικής έρευνας στην Ογκολογία μέσω της ανασκόπησης των χαρακτηριστικών των μη-εμπορικών δοκιμών στα πλαίσια του EORTC κατά τη δεκαετία 2009-2019.

A survey of the characteristics of the EORTC Investigator-Initiated trials in oncology during 2009-2019.

Αμαλία Βάσσου

Αρ. μητρώου: 20180639

Ιατρός

**Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής**

Μαρία Γαβριατοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ευστάθιος Καστρίτης, Αν.Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**ΑΘΗΝΑ 2021**

## 1. Πρόλογος

Οι κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για την βελτίωση της έκβασης των ασθενών, καθώς αναδεικνύουν καινοτόμες, πιο αποτελεσματικές ή λιγότερο τοξικές θεραπείες για αυτούς. Κατά την 20ετή διάρκεια της πορείας μου στο ΕΣΥ, μέσα από την ενασχόληση μου σε κλινικές δοκιμές, διαπίστωσα τόσο την δυναμική τους και σημαντική ευεργετική επίπτωση σε ασθενείς, ιατρούς και ερευνητές, όσο και τα πολλαπλά προβλήματα που αναδύονται κατά την διεξαγωγή τους, θεσμικά και καθημερινά. Οι διαπιστώσεις αυτές με ώθησαν στην απόφαση να παρακολουθήσω το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών << Κλινικές Μελέτες: Σχεδιασμός και Εκτέλεση>> του ΕΚΠΑ, ώστε να συστηματοποιήσω, εμβαθύνω και στηρίξω τις γνώσεις επί του αντικειμένου της κλινικής έρευνας σε ισχυρά θεμέλια. Οι εμπειρίες μου ήταν απολύτως θετικές και το ταξίδι προς την γνώση, όσο και η γνώση που κατέκτησα, πολύτιμο. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Ευάγγελο Τέρπο, που ως επιστημονικός υπεύθυνος του μεταπτυχιακού προγράμματος, μας προσέφερε την ευκαιρία της συμμετοχής σε ένα υψηλού επίπεδου και άρτια σχεδιασμένου μεταπτυχιακό πρόγραμμα. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα επίκουρη καθηγήτρια κ. Μαρία Γαβριατοπούλου για τις πολύτιμες συμβουλές και επισημάνσεις. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Ογκολόγο κ. Βασίλη Γκολφινόπουλο, Ιατρικό Διευθυντή του EORTC για την παροχή πρωτογενών δεδομένων της διπλωματικής εργασίας, όπως και την στατιστικό κ. Γεωργία Κολιού για την στατιστική ανάλυση. Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω την επίκουρη καθηγήτρια Αιματολογίας Ελένη Καψάλη και όλους τους συναδέλφους μου στην Αιματολογική Κλινική του ΠΓΝ Ιωαννίνων, όπως και τους ασθενείς μας, που ανέχθηκαν τις εβδομαδιαίες διήμερες απουσίες μου από τα Ιωάννινα, ώστε να παρακολουθώ τα μαθήματα του μεταπτυχιακού στην Αθήνα. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον σύζυγό μου για την αμέριστη κατανόηση, υποστήριξη και βοήθεια που μου προσέφερε ώστε να ολοκληρώσω αυτό το απαιτητικό εγχείρημα.

<b>2. Πίνακας Περιεχομένων</b>	<b>Σελίδα</b>
1. Πρόλογος	2
2. Πίνακας Περιεχομένων	3
3. Περίληψη	4
4. Abstract	5
5. Εισαγωγή	6
6. Υπόβαθρο	
6.1 Προκλινική ανάπτυξη φαρμάκων	6
6.2 Κλινική Δοκιμή Φάσης I	7
6.3 Κλινική Δοκιμή Φάσης II	9
6.4 Κλινική Δοκιμή Φάσης III	12
6.5 Μη-Εμπορική Δοκιμή	18
6.6 EORTC	19
7. Σκοπός	20
8. Υλικό και Μέθοδοι	21
9. Στατιστικές Θεωρήσεις	21
10. Αποτελέσματα	22
11. Συζήτηση	61
12. Βιβλιογραφία	68
13. Παράρτημα	73

### 3. Περίληψη

Η ανεξάρτητη κλινική έρευνα αντιπροσωπεύει σημαντικό και ουσιώδες μέρος της κλινικής έρευνας στην ογκολογία. Ο σκοπός της εργασίας είναι να παρέχει ένα στιγμιότυπο των μη-εμπορικών δοκιμών στην ογκολογία στο ευρωπαϊκό περιβάλλον την τελευταία δεκαετία. Έγινε αναδρομική συλλογή των δεδομένων από 115 μη-εμπορικές παρεμβατικές κλινικές δοκιμές με χορηγό τον EORTC, που δημοσιεύθηκαν κατά τη χρονική περίοδο 2009-2019.

Το 56.5% των δοκιμών ήταν φάσης III και 79.1% ήταν τυχαιοποιημένες. Σε 109 δοκιμές υπήρχαν αναλυτικά στοιχεία των παρόχων χρηματοδότησης. Η συνολική επιβίωση ήταν το συχνότερο πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Περισσότερες από τις μισές δοκιμές δεν επιβεβαίωσαν την ερευνητική τους υπόθεση. Μόνο 28 δοκιμές περιελάμβαναν μετρήσεις της ποιότητας ζωής. Παρατηρήθηκε πρόωρη διακοπή στο 21,1% των δοκιμών. Οι κύριοι λόγοι για την πρόωρη διακοπή ήταν: χαμηλός ρυθμός εισαγωγής ασθενών (50%), ματαιοπονία-έλλειψη επαρκούς αποτελεσματικότητας (29,2%). Η πληροφορία της έντυπης συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση ήταν πάντα διαθέσιμη. Μέγεθος δείγματος άνω των 500 ασθενών παρατηρήθηκε στο 32,2% των δοκιμών. Οι περισσότερες δοκιμές σχεδιάστηκαν για να επιτύχουν τουλάχιστον 80% στατιστική ισχύ. Πενήντα πέντε δοκιμές (48,2%) δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με συντελεστή απήχησης υψηλότερο από 10. Το 65,2% των δοκιμών δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2009 και 2013 και το 34,8% μεταξύ 2014 και 2019, τα χαρακτηριστικά των δοκιμών των δύο περιόδων δεν διέφεραν σημαντικά.

Η ανεξάρτητη κλινική έρευνα προσπαθεί να απαντήσει σε ερωτήματα που απασχολούν την επιστημονική κοινότητα, τα οποία μπορεί να μην ενδιαφέρουν τους εμπορικούς χορηγούς. Την ώρα που οι αυξανόμενες γραφειοκρατικές απαιτήσεις και τα περιορισμένα κεφάλαια δρουν ως τροχοπέδη, οργανισμοί της εμβέλειας του EORTC συμβάλλουν αποφασιστικά στην ανάπτυξή της.

#### **4. Abstract**

Independent clinical research constitutes an important and substantial part of clinical research activities in oncology. The aim of this thesis is to profile the landscape of Investigator-Initiated Trials (IIT) in oncology taking place in Europe over the last decade. A retrospective collection of data of 115 EORTC-sponsored prospective IITs published from 2009 to 2019 was the data material under study.

Most of the trials were phase III studies. Of all trials studied, 79.1% were randomized. In 109 trials, detailed data on funding were available. The most commonly used primary endpoint was Overall Survival (28.1%). More than 50% of trials failed to meet their primary endpoint of the hypothesis tested. Quality of life parameters were studied in 20 trials. Premature trial interruption was observed in 24 trials (21.2%), the main reasons being low patient accrual (50%) and futility (29.2%). An informed consent form was available in all trials. 37 trials (32.2%) involved more than 500 patients. Among statistical characteristics, a 80% power or higher was employed in the vast majority of trials. In the 2009-2013 interval, 75 IITs had been published, while in the 40 in the 2014-2019 interval. Fifty five IITs resulted in publications in peer reviewed journals with an Impact Factor >10. Trials published in the two time intervals ( 2009-2013 vs 2014-2019) did not differ substantially in their characteristics.

Independent clinical research is essential for addressing questions that are of relevance to the scientific community and patients, topics that may fail to incentivize commercial sponsors. At a context of increasing bureaucratic burden and limited funds, independent research organizations such as EORTC need to adapt in order to contribute further to academic oncological research.

## 5. Εισαγωγή

Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν θεμελιώδη πτυχή της άσκησης της ιατρικής επιστήμης, που οδηγούν στην προαγωγή νέων θεραπειών για τα νεοπλασματικά νοσήματα και συμβάλουν στην βελτίωση της έγκαιρης διάγνωσης και πρόληψης αυτών (Green S *et al*, 2012).

Οι στόχοι της κλινικής έρευνας στην Ογκολογία, περιλαμβάνουν τη διεύρυνση της γνώσης σχετικά με τα νέα- καινοτόμα αντινεοπλασματικά φάρμακα, μέσω της διενέργειας άρτια σχεδιασμένων κλινικών μελετών, ώστε να επιτευχθεί ταχέως η έγκριση από τα ρυθμιστικά σώματα και να αποκτηθούν οι επαρκείς κλινικές πληροφορίες για την ασφαλή και αποτελεσματική χορήγηση αυτών. Μεγάλο μέρος της ιατρικής βιβλιογραφίας επικεντρώνεται στην κλινική έρευνα, γεγονός που καθιστά αναγκαία την κατανόηση του σχεδιασμού των κλινικών δοκιμών από το ιατρικό σώμα (Burock *et al*, 2013).

## 6. Υπόβαθρο

### 6.1 Προκλινική ανάπτυξη φαρμάκων

Νέες ενώσεις ανακαλύπτονται κυρίως με δύο πειραματικές προσεγγίσεις. Η πρώτη είναι με ορθολογικό σχεδιασμό νέων ενώσεων όταν είναι γνωστός ο θεραπευτικός βιολογικός στόχος π.χ (το imatinib στη Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία με την παρουσία του χιμαιρικού bcr-abl γονιδίου, το vemurafenib στο Μελάνωμα που φέρει τη μετάλλαξη BRAF<sup>V600E</sup>). Η δεύτερη είναι η ανακάλυψη νέων ενώσεων μέσω της απαιτητικής διαδικασίας ελέγχου υψηλής απόδοσης (High-Throughput screening HTS), κατά την οποία πολλαπλές ενώσεις με άγνωστη δραστηριότητα δοκιμάζονται έναντι νεοπλασματικών κυτταρικών σειρών. Οι αποτελεσματικότεροι παράγοντες επιλέγονται για περαιτέρω ανάπτυξη, αρχικά με *in vitro* πειράματα και στη συνέχεια με *in vivo* δοκιμές σε πειραματόζωα. Στα *in vivo* πειράματα ελέγχεται η αποτελεσματικότητα, η τοξικότητα, το δοσολογικό σχήμα, η οδός χορήγησης, και το χρονοδιάγραμμα χορήγησης (Adje, 2018).

Όταν ένας νέος φαρμακευτικός παράγοντας αποδώσει θετικά αποτελέσματα στις προκλινικές μελέτες, τότε μπορεί να προχωρήσει η δοκιμασία του στην κλινική έρευνα. Με βάση τις τοξικολογικές *in vivo* δοκιμές στα πειραματόζωα, προσδιορίζεται η αρχική δόση για τη φάση I της κλινικής δοκιμής. Συνήθως επιλέγεται το ένα δέκατο της δόσης που σκότωσε το 10% των πιο ευαίσθητων πειραματόζωων. Εναλλακτικά επιλέγεται το ένα τρίτο της χαμηλότερης δόσης που προκάλεσε οποιαδήποτε τοξικότητα, με προσαρμογή στο μέγεθος στη βάση της δοσολογίας ανά χιλιόγραμμα. Εάν για τον υπό έρευνα φαρμακευτικό παράγοντα υπάρχει εμπειρία από χορήγηση σε ανθρώπους αλλά με διαφορετικό σχήμα, οδό, ή συνδυασμό χορήγησης, τότε επιλέγεται η δό-

ση έναρξης μετά από έναν συντηρητικό υπολογισμό με βάση την προηγούμενη εμπειρία (Oh, 2017).

Μόλις επιλεγεί η κατάλληλη δόση έναρξης σύμφωνα με τα προκλινικά δεδομένα και πληρούνται όλες οι απαιτήσεις των ρυθμιστικών αρχών, η δοκιμή φάσεως I μπορεί να αρχίσει.

## 6.2 Κλινική Δοκιμή Φάσης I

Ο πρωταρχικός στόχος της κλινικής δοκιμής φάσεως I, που χρησιμοποιεί κλασσική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, είναι ο καθορισμός της μέγιστης ανεκτής δόσης MTD (Maximum Tolerated Dose), που είναι η μέγιστη δόση που δεν προκαλεί μη αποδεκτή τοξικότητα. Ωστόσο, η MTD μπορεί να μην είναι η βέλτιστη δόση, ειδικά για φάρμακα που στοχεύουν έναν συγκεκριμένο υποδοχέα ή ένα μονοπάτι αυξητικού παράγοντα. Επίσης, τόσο το μικρό μέγεθος συμμετεχόντων ασθενών σε μια δοκιμή φάσης I όσο και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά αυτών, δεν επιτρέπουν την ακριβή εκτίμηση της «βέλτιστης δόσης» του υπό έρευνα φαρμάκου. Αυτό μπορεί να διαπιστωθεί σε ακόλουθες τυχαίοποιημένες μελέτες δοσολογίας. Οι δευτερεύοντες στόχοι είναι να προσδιοριστεί το βέλτιστο πρόγραμμα χορήγησης, το προφίλ τοξικότητας του υπό έρευνα παράγοντα, η φαρμακοκινητική, η φαρμακοδυναμική, καθώς και η παρατήρηση για οποιαδήποτε άλλη κλινική δραστηριότητα ( Wong *et al.* 2016).

Με δεδομένο ότι οι παράγοντες που δοκιμάζονται στη φάση I δεν έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, οι αρχές δεοντολογίας περιορίζουν τον αριθμό και διαμορφώνουν τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων ασθενών. Συνήθως, οι ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές φάσης I έχουν ανθεκτικό σε πολλαπλές γραμμές θεραπείας νόσημα και έχουν εξαντλήσει όλες τις διαθέσιμες καθιερωμένες θεραπευτικές επιλογές. Ο πληθυσμός των ασθενών είναι περιορισμένος σε αριθμό (από 10 έως 30 άτομα) και συνήθως ετερογενής σε σχέση με τη διάγνωση του νοσήματος, μπορεί δηλαδή να πάσχουν από διαφορετικά νεοπλασματικά κακοήθη νοσήματα ανάλογα πάντα με τον υπό έρευνα φαρμακευτικό παράγοντα. Για παράδειγμα θα ήταν ανάρμοστη η δοκιμή ενός στοχευτικού φαρμάκου σε ασθενείς που δε φέρουν την αντίστοιχη μοριακή βλάβη που στοχεύει η υπό έλεγχο φαρμακευτική ουσία. Επίσης, στα κριτήρια επιλεξιμότητας των ασθενών περιλαμβάνεται η αποδεκτή κατάσταση ικανότητας, όπως και η σχετικά ικανοποιητική λειτουργία των τελικών οργάνων ώστε να είναι επαρκής η φαρμακολογική μελέτη. Τυπικά, όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς υποβάλλονται σε μελέτες φαρμακοκινητικής, αξιολόγησης της τοξικότητας και του νοσήματος (LeTourneau C *et al.*, 2009).



Ο κλασικός σχεδιασμός 3+3 της φάσης I για κυτταροτοξικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, είχε αναπτυχθεί στο παρελθόν σε μεγάλο βαθμό εμπειρικά. Στον σχεδιασμό αυτό τρεις ασθενείς αντιμετωπίζονται σε κάθε επίπεδο δόσης. Στην αρχική ομάδα ασθενών χορηγείται η δόση έναρξης, η οποία προσδιορίστηκε με βάση τα πειραματικά τοξικολογικά προκλινικά δεδομένα. Οι επόμενες ομάδες αντιμετωπίζονται σε κλιμακωτά αυξανόμενα επίπεδα δόσης που έχουν καθοριστεί εκ των προτέρων. Ιστορικά η κλιμάκωση της δόσης ακολουθούσε μια τροποποιημένη ακολουθία Fibonacci, στην οποία οι αυξήσεις της δόσης γίνονται μικρότερες καθώς αυξάνεται η δόση (π.χ η δόση αρχικά αυξάνεται κατά 100% της προηγούμενης δόσης και στη συνέχεια κατά 67%, 50%, 40%, και 35% έως 30% των προηγούμενων δόσεων). Όταν σημειωθεί περίπτωση σοβαρής τοξικότητας (βαθμού 3 ή 4 σύμφωνα με τα NCI κριτήρια τοξικότητας), τότε ο αριθμός των συμμετεχόντων ασθενών στη δοσολογική ομάδα αυξάνεται. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα (Dose-Limiting Toxicity DLT) θα μπορούσε να οριστεί ως η βαθμού 3 μη αιματολογική τοξικότητα ή η βαθμού 4 αιματολογική τοξικότητα. Επίσης, θα πρέπει να διευκρινίζεται και το χρονικό πλαίσιο κατά το οποίο θα αξιολογείται η τοξικότητα στην δοκιμή, που συνήθως είναι σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα 3 ή 4 εβδομάδων και ως εκ τούτου περιλαμβάνονται οι οξείες τοξικότητες. Οι τοξικότητες που πιθανά εμφανίζονται μετά την καθορισμένη περίοδο παρατήρησης, μπορεί να μην αντικατροπτίζονται στα αποτελέσματα της φάσης I, αλλά μπορεί να επηρεάσουν το σχήμα χορήγησης στις μεταγενέστερες δοκιμές φάσης II. Συνοπτικά στον σχεδιασμό κλιμάκωσης δόσης 3+3, σε κάθε επίπεδο δόσης ή δοσολογικού σχήματος περιλαμβάνονται κατ'ελάχιστον 3 ασθενείς. Όταν κανένας ασθενής της ομάδας δεν εμφανίσει δοσοπεριοριστική τοξικότητα (Dose-Limiting Toxicity DLT), ανοίγει το επόμενο προκαθορισμένο υψηλότερο επίπεδο δόσης για στρατολόγηση 3 νέων ασθενών. Όμως εάν ένας, από τους 3 ασθενείς συγκεκριμένου δοσολογικού επιπέδου παρουσιάσει DLT, τότε και άλλοι 3 νέοι ασθενείς μπορούν να εισαχθούν στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο. Εάν δύο από τους 3 ασθενείς μιας συγκεκριμένης δοσολογικής ομάδας παρουσιάσουν DLT, τότε κλείνει το δοσολογικό επίπεδο και η αμέσως χαμηλότερη δόση θεωρείται η MTD (Hansen AR *et al*, 2014) (Paoletti *et al*, 2017).

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί μια σειρά εναλλακτικών σχεδιασμών για τις μελέτες φάσεως I, με τα προσαρμοστικού σχεδιασμού και τα Μπεϋζιανά (Bayesian) στατιστικά μοντέλα να είναι τα πιο δημοφιλή. Ο κύριος στόχος αυτών είναι να μειωθεί η διάρκεια των δοκιμών φάσης I και να επαυξηθεί η ακρίβεια της προτεινόμενης δόσης για τη φάση II. Σε αυτή τη μεθοδολογία χρησιμοποιείται ως καταληκτικό σημείο η τοξικότητα. Δημιουργείται μια μαθηματική καμπύλη

που περιγράφει την υποθετική σχέση μεταξύ της συχνότητας της δοσοπεριοριστικής τοξικότητας (Dose-Limiting Toxicity DLT) και της δόσεως. Αρχικά σύμφωνα με την καμπύλη εκτιμάται η MDT, στη συνέχεια όμως με την συσσώρευση των πληροφοριών για την παρουσία ή απουσία τοξικότητας, η αρχική εκτίμηση της MDT ενημερώνεται και αναθεωρείται ώστε να ανταποκρίνεται στα πραγματικά δεδομένα. Ως εκ τούτου, όταν δεν εμφανιστεί DLT σε διαδοχικούς ασθενείς μπορεί να γίνει ταχύτερη κλιμάκωση δόσης με ασφαλή τρόπο βάσει των στατιστικών προβλέψεων (Ji Y and Wang SJ, 2013).

### 6.3 Κλινική Δοκιμή Φάσης II

Ο πρωταρχικός στόχος των κλινικών δοκιμών φάσεως II είναι η αξιολόγηση της δυνητικής αποτελεσματικότητας και της σχετικής τοξικότητας του υπό έρευνα παράγοντα. Αν και παραδοσιακά οι μελέτες φάσεως II είναι ενός ερευνητικού σκέλους, όλο και περισσότερο χρησιμοποιείται ο τυχαιοποιημένος σχεδιασμός, ο οποίος επιτρέπει προκαταρκτικές συγκρίσεις της αποτελεσματικότητας και της τοξικότητας (Lee and Feng, 2005).

Συνήθως στη φάση II, δοκιμάζεται μια σταθερή δόση με συγκεκριμένο πρόγραμμα χορήγησης και οι συμμετέχοντες ασθενείς, που είναι 25 έως 60, πάσχουν από τον ίδιο τύπο όγκου, έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά όγκου και ανθεκτικότητα σε μια ή δύο γραμμές καθιερωμένης θεραπείας. Ωστόσο, σε ασθενείς χωρίς αποτελεσματική θεραπεία ή κατά την προσθήκη ενός νέου παράγοντα στο καθιερωμένο θεραπευτικό σχήμα αυτών των ασθενειών, τότε η δοκιμή δύναται να απευθυνθεί στην πρώτη γραμμή θεραπείας. Η επιλογή του τύπου του όγκου βασίζεται στα προκλινικά και στα πρώιμα δεδομένα της κλινικής έρευνας, καθώς και στους βιολογικούς μοριακούς μηχανισμούς δράσης του υπό έρευνα παράγοντα ( Logan, 2018).

Η φάση II της κλινικής έρευνας είναι το σημείο στο οποίο θα ληφθούν οι αποφάσεις σχετικά με την επακόλουθη ανάπτυξη μιας καινούργιας υποσχόμενης ένωσης. Εάν παρατηρηθεί καμία ή ελάχιστη κλινική αποτελεσματικότητα, ή αν υπάρχει σοβαρή και μη διαχειρίσιμη τοξικότητα, τότε η ανάπτυξη του φαρμάκου συνήθως δε συνεχίζεται. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου ο παράγοντας που αξιολογείται σε μια μελέτη φάσεως II δεν είναι νέος, αλλά δοκιμάζεται σε ένα νέο πληθυσμό ασθενών με ένα διαφορετικό τύπου όγκο ή έναν υπότυπο νόσου οριζόμενο από γενετικό ή βιολογικό δείκτη (Cannistra, 2009).

Παρά το γεγονός ότι το κλασσικό καταληκτικό σημείο στη φάση II ήταν η πλήρης ή μερική ανταπόκριση, με τις νεότερες στοχευτικές θεραπείες χρησιμοποιείται όλο και συχνότερα το διάστημα έως την πρόοδο της νόσου ως καταληκτικό σημείο (Gray *et al*, 2006).

Για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στους συμπαγείς όγκους έχουν καθιερωθεί τα RECIST κριτήρια (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Στις αιματολογικές κακοήθειες χρησιμοποιούνται τα κριτήρια ανταπόκρισης που έχουν θεσπιστεί για το συγκεκριμένο νόσημα. Πάντα στον σχεδιασμό της μελέτης πρέπει να προσδιορίζεται ο τρόπος και ο χρόνος της αξιολόγησης της ανταπόκρισης. Είναι αυτονόητο, ότι τα κριτήρια αξιολόγησης είναι ομοιογενή εντός της δοκιμής και συγκρίσιμα με αυτά άλλων δοκιμών σύγχρονων ή παλαιότερων.

Εκτός από την αντικειμενική ανταπόκριση και την ολική επιβίωση (συνήθως στους 6 μήνες), υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για τη χρήση βιοδεικτών του όγκου ή άλλων μετρήσιμων στο αίμα ή σε ιστούς βιοχημικών παραμέτρων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας (π.χ. ειδικό προστατικό αντιγόνο PSA για τον καρκίνο του προστάτη, CA125 για τον καρκίνο των ωοθηκών και καρκινοεμβρυικό αντιγόνο CEA για τον καρκίνο παχέος εντέρου). Ένας βιοδείκτης είναι ένα αντικειμενικά μετρήσιμο χαρακτηριστικό ή υπογραφή χαρακτηριστικών του ασθενούς ή συχνότερα του όγκου, που διαχωρίζει διαφορετικά νεοπλασμάτα, συμπεριλαμβανομένων γενετικών χαρακτηριστικών ή μεταλλάξεων του καρκίνου. Το πρόσφατο ενδιαφέρον για τους βιοδείκτες συσχετίζεται ειδικά με τη χρήση των στοχευτικών θεραπειών, οι οποίες έχουν συγκεκριμένους μηχανισμούς δράσης. Εφόσον ο αντίστοιχος βιοδείκτης αντικατοπτρίζει τον μηχανισμό δράσης ή τον στόχο της στοχευτικής θεραπείας και μετράται σε δείγματα αίματος ή όγκου, προσφέρει την δυνατότητα να ταυτοποιεί προβλεπτικά τον πληθυσμό ασθενών που θα επιδείξουν όφελος (θετικός βιοδείκτης) ή αντίσταση (αρνητικός βιοδείκτης) στην θεραπεία. Δυστυχώς, οι περισσότεροι βιοδείκτες δεν έχουν ισχυρή συσχέτιση με τον μηχανισμό δράσης ή τον στόχο των στοχευτικών θεραπειών, είναι πολύπλοκοι και μετρώνται δύσκολα ή με κόστος. Η κατάλληλη χρήση βιοδεικτών ως υποκατάστατο καταληκτικό σημείων σε κλινικές δοκιμές απαιτεί συγκεκριμένα κριτήρια που είναι δύσκολο να επικυρωθούν. Ακόμα και όταν υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ του βιοδείκτη και του κλινικού αποτελέσματος μίας συγκεκριμένης θεραπείας, οι ερευνητές πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την αξιολόγηση των ισχυρισμών αποτελεσματικότητας που βασίζονται σε βιοδείκτες ή άλλα υποκατάστατα τελικά σημεία (Jamal *et al*, 2012) (Jamal *et al*, 2013).

Ως προς τον σχεδιασμό, το πιο απλό και συχνό παράδειγμα δοκιμής φάσης II είναι δοκιμή ενός σκέλους που χρησιμοποιεί τα ιστορικά δεδομένα ως σημείο αναφοράς για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της. Κατ' αυτόν τον σχεδιασμό οι ασθενείς μπορούν να στρατολογούνται σε ένα ή σε δύο στάδια. Από τους δύο-σταδίων σχεδιασμούς (two-stage designs) ο δημοφιλέστερος εί-

ναι ο κατά Simon (Simon's two-stage design). Ο ουσιαστικός σκοπός είναι με μικρό μέγεθος δείγματος, η ταχεία απόδειξη επαρκούς αποτελεσματικότητας της προτεινόμενης θεραπείας ή αντίστροφα γρήγορα να αναγνωρισθεί εάν συντρέχουν οι συνθήκες για πρόωρη διακοπή της μελέτης λόγω έλλειψης δραστηριότητας (Bradbury, 2011), (Ananthakrishnan and Menon, 2013), (Simon, 1988).

Την τελευταία δεκαετία συχνά εμφανίζεται η τυχαιοποίηση στη φάση II. Τα ερευνητικά σκέλη αφορούν διαφορετικές δοσολογίες ή παραλλαγές στους συνδυασμούς χορήγησης του πειραματικού φαρμάκου. Ο στόχος είναι η επιλογή της καλύτερης δοσολογίας για μεταγενέστερη μελέτη. Γενικά, υπάρχει η παραδοχή ότι η χρήση της αντικειμενικής ανταπόκρισης ως καταληκτικού σημείου και ο σχεδιασμός ενός ερευνητικού σκέλους εξακολουθεί να είναι σημαντικός και επίκαιρος (Wieand, 2005).

Μεταξύ όλων των φάσεων κλινικών δοκιμών στην ανάπτυξη θεραπευτικών παραγόντων, η φάση II είναι η πλέον εκτεθειμένη στον κίνδυνο συστηματικού σφάλματος (bias). Η κύρια πηγή μεροληψίας είναι η απουσία σύγχρονων τυχαιοποιημένων ομάδων σύγκρισης. Τα ιστορικά αποτελέσματα που συχνά χρησιμοποιούνται ως ομάδες μαρτύρων για έμμεση σύγκριση ποικίλλουν ευρέως, για πολλούς λόγους. Η ιστορική εμπειρία μπορεί να επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες πέραν από τους υπό δοκιμή παράγοντες. Αυτοί οι 'συγχυτικοί' παράγοντες μπορεί να περιλαμβάνουν τα κριτήρια επιλεξιμότητας που ορίζουν τον ιστορικό πληθυσμό των μαρτύρων, το χρονοδιάγραμμα και τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του αποτελέσματος, τα πρότυπα υποστηρικτικής φροντίδας που εξελίσσονται τοπικά και με την πάροδο του χρόνου, την χρήση παρένθετων καταληκτικών σημείων και φυσικά, την τυχαία διακύμανση. Ακόμη και απουσία συστηματικού σφάλματος - μία ιδανική κατάσταση απίθανο να επιτευχθεί - τυχαία αποτελέσματα που ενδεχομένως παρατηρούνται σε σχετικά μικρό αριθμό ασθενών οδηγούν σε ψευδή συμπεράσματα. Τα πλέον εμφανή από αυτά είναι τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα - θεραπευτικοί παράγοντες που φαίνονται πολλά υποσχόμενοι στις δοκιμές φάσης II συχνά δεν επιβεβαιώνονται ως αποτελεσματικοί σε κλινικές δοκιμές φάσης III. Λιγότερο παρατηρήσιμο, αλλά εξίσου ατυχές, είναι το φαινόμενο κατά το οποίο παράγοντες που είναι αποτελεσματικοί δεν επιδεικνύουν θετικά αποτελέσματα σε δοκιμές φάσης II. Σκέλη-ομάδες ελέγχου χρησιμοποιούνται μερικές φορές σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης II για την αφαίρεση πιθανών αιτίων προκατάληψης που προκύπτουν από ιστορικές συγκρίσεις ελέγχου. Ωστόσο, εισάγουν πρόσθετη μεταβλητότητα στην εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας. Ως αποτέλεσμα, συνήθως απαιτούν

μεγαλύτερα μεγέθη δείγματος. Συχνά χρησιμοποιούν μεγαλύτερο σφάλμα τύπου I (πιθανότης ψευδώς θετικού αποτελέσματος) προκειμένου να διατηρηθεί επαρκής ισχύ για την αναγνώριση υποσχόμενων παραγόντων με λογικά μεγέθη δείγματος (Korn, 2020).

Στην πρόσφατη βιβλιογραφία παρουσιάζονται συχνά μελέτες πρώιμης φάσης ανάπτυξης αντινεοπλασματικών φαρμάκων που ενσωματώνουν αμφοτέρωθεν δεδομένα τοξικότητας και αποτελεσματικότητας. Αναφέρονται ως φάσης I/II επειδή συνδυάζουν στοιχεία και των δύο. Ο σχεδιασμός αυτός αφαιρεί τον τεχνητό διαχωρισμό μεταξύ φάσης I και II και παρέχει ένα κοινό πλαίσιο που χρησιμοποιείται από την πρώτη δόση του πειραματικού φαρμάκου έως τη τελική απόφαση για αποδοχή ή απόρριψη, αξιοποιώντας συνεχώς τα δεδομένα τοξικότητας και αποτελεσματικότητας καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Σκοπός όλων αυτών είναι να μην υποεκτιμηθεί η κατάλληλη δόση και είναι υποθεραπευτική και παράλληλα η τοξικότητα να είναι αποδεκτή (Rubinstein *et al*, 2005).

Συνοπτικά η φάση II, με σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος ασθενών, εστιάζει στην αποτελεσματικότητα, συνήθως καταγράφοντας την ανταπόκριση του όγκου. Είναι το στάδιο όπου αποφασίζεται αν και με ποιο σχήμα-δόση θα δοκιμαστεί περαιτέρω το πειραματικό φάρμακο.

#### 6.4 Κλινική Δοκιμή Φάσης III

Η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή είναι το πρότυπο αναφοράς της κλινικής έρευνας και αυτή είναι η δοκιμή που αναφέρεται πιο συχνά ως << δοκιμή φάσης III >>. Ο κλασικός στόχος της δοκιμής φάσης III είναι η σύγκριση της πειραματικής θεραπείας σε σχέση με την καθιερωμένη θεραπεία για συγκεκριμένο νόσημα. Διαθέτουν ομάδα ελέγχου και μεγάλο μέγεθος δείγματος ώστε να εκτιμηθεί αντικειμενικά το αποτέλεσμα της πειραματικής θεραπείας, χωρίς τυχαίες επιδράσεις. Με τη διενέργεια αυτών των μελετών είναι δυνατή η έγκριση νέων φαρμάκων σε συγκεκριμένες ενδείξεις, από τους αρμόδιους ρυθμιστικούς φορείς, εφόσον προκύψουν τα ανάλογα αποτελέσματα. Σε αυτές τις μελέτες το μέγεθος δείγματος κυμαίνεται από 300 έως αρκετές χιλιάδες ασθενών. Συνήθως είναι διεθνείς και πολυκεντρικές, δηλαδή συμμετέχουν πολλά ερευνητικά κέντρα από διάφορες χώρες. Ο σχεδιασμός και το μέγεθος κάθε δοκιμής εξαρτάται από την επιλογή των καταληκτικών σημείων. Το άριστο πρότυπο καταληκτικού σημείου, που αναγνωρίζεται από όλους τους ρυθμιστικούς οργανισμούς είναι η ολική επιβίωση. Ωστόσο, η επιβίωση μπορεί να μην είναι η καλύτερη επιλογή καταληκτικού σημείου για όλες τις κακοήθειες, ιδιαίτερα για εκείνες που διαθέτουν αρκετές και αποτελεσματικές θεραπείες μετά την ολοκλήρωση της δοκιμής. Έτσι, το διάστημα ελεύθερο νόσου μπορεί να αποτελέσει άριστη εναλλακτική επιλογή.

Επιπλέον, το ποσοστό ανταπόκρισης, ο χρόνος έως την πρόοδο της νόσου, η ποιότητα ζωής, έχουν ενσωματωθεί ως καταληκτικά σημεία στις δοκιμές φάσης III και παράσχουν υποστήριξη στη διαδικασία της έγκρισης των νέων φαρμάκων στην ογκολογία (Griffiths, 2020).

Ο πρωταρχικός στόχος μιας δοκιμής φάσης III είναι να παρέχει μια σύγκριση των θεραπειών που είναι απαλλαγμένα από τα συστηματικά σφάλματα που προκύπτουν κατά την προσπάθεια σύγκρισης θεραπειών σε δοκιμές φάσης II ή μεταξύ διαφορετικών δοκιμών φάσης II οι οποίες διεξήχθησαν σε διαφορετικούς χρόνους, σε διαφορετικά ιδρύματα, μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών ασθενών κ.λπ. Για να διασφαλιστεί η απουσία μεροληψίας η χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η τυχαιοποίηση. Η τυχαιοποίηση δεν εγγυάται ότι τα αποτελέσματα μιας συγκεκριμένης δοκιμής είναι σωστά, αλλά επιτρέπει τον έλεγχο και την ποσοτικοποίηση της πιθανότητας σφάλματος. Με τη διαδικασία της τυχαιοποίησης, οι ομάδες των ερευνητικών σκελών που θα διαμορφωθούν θα πρέπει ιδανικά να διαφέρουν μόνο ως προς τη θεραπευτική παρέμβαση. Κάθε ασθενής που στρατολογείται στη δοκιμή θα πρέπει να έχει την ίδια πιθανότητα κατανομής στο κάθε ερευνητικό σκέλος (Stephen, 2010).

Η πιο συνήθης στρατηγική τυχαιοποίησης είναι η ίση κατανομή μεταξύ όλων των σκελών θεραπείας (π.χ σε κλινική δοκιμή δύο σκελών θεραπείας, η τυχαιοποίηση 1:1). Από τη σκοπιά της στατιστικής ισχύος, αυτή είναι η πιο αποτελεσματική μέθοδος κατανομής και επίσης η πιο συμβατή με την έννοια της κλινικής αμεροληψίας απέναντι σε θεραπείες υπό μελέτη (προ της δοκιμής, η θέση μας για την αξία κάθε θεραπείας είναι ίση προς όλες τις θεραπείες). Μια συνήθης παραλλαγή της απλής τυχαιοποίησης είναι η τυχαιοποίηση με διαστρωμάτωση, η οποία επιδιώκει να διασφαλίσει ακόμη μεγαλύτερη ισορροπία κάποιων σημαντικών παραμέτρων μεταξύ των θεραπευτικών σκελών, κατανέμοντας τυχαία τους ασθενείς εντός των ομάδων που ορίζονται από αυτούς τους παράγοντες οι οποίοι προβλέπουν έντονα το αποτέλεσμα. Παραδείγματος χάριν, μία κλινική δοκιμή που ακολουθεί τυχαιοποίηση με διαστρωμάτωση, με παράγοντα διαστρωμάτωσης την γενική κατάσταση PS 0 vs 1, επιτελεί τυχαιοποίηση όλων των ασθενών με PS 0 και διάκριτη τυχαιοποίηση όλων των ασθενών με PS 1. Επιπλέον, η τυχαιοποίηση μπορεί να λαμβάνει χώρα σε υποπληθυσμούς (ομάδες ασθενών συγκεκριμένου μεγέθους, εντός της κάθε ομάδας η τυχαιοποίηση λαμβάνει χώρα με συγκεκριμένο αλγόριθμο τυχαιότητας), η οποία γενικά αναφέρεται σε μια μορφή διαστρωμάτωσης που έχει σχεδιαστεί για να διατηρεί τον αριθμό των ασθενών που κατανέμονται σε κάθε σκέλος θεραπείας ισορροπημένο με την πάροδο του χρόνου. Η διαστρωμάτωση και η χρήση υποπληθυσμών είναι πιο χρήσιμες σε μικρές δοκιμές, στις οποίες

οι τυχαίες ανισορροπίες κατανομής ασθενών με διάκριτα χαρακτηριστικά στα σκέλη θεραπείας μπορεί να είναι αρκετά μεγάλες. Όταν οι κλινικές δοκιμές είναι μεγαλύτερες (αρκετές εκατοντάδες ασθενείς), αυτές οι τεχνικές είναι σε μεγάλο βαθμό περιττές, καθώς καθίσταται απίθανο τα θεραπευτικά σκέλη να έχουν ανισορροπίες σημαντικών προγνωστικών/προβλεπτικών χαρακτηριστικών των ασθενών κατά τύχη. Μερικές φορές εφαρμόζονται παρεκκλίσεις από την ισορροπημένη κατανομή, για παράδειγμα μια κατανομή ασθενών 2: 1 μεταξύ του πειραματικού και του σκέλους ελέγχου. Συνήθως, αυτό δικαιολογείται επειδή αυτή η κατανομή καθιστά τη κλινική μελέτη πιο ελκυστική για ασθενείς και επαγγελματίες υγείας, ειδικά όταν δεν υπάρχει άλλος τρόπος πρόσβασης σε πειραματική θεραπεία εκτός από τη συμμετοχή στη δοκιμή. Επιτρέπει επίσης την συσσώρευση περισσότερης εμπειρίας με την νέα θεραπεία. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος φαίνεται να υιοθετεί την υπόθεση ότι η πειραματική θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική από την καθιερωμένη θεραπεία, το οποίο έρχεται σε αντίθεση με την αρχή της κλινικής αμεροληψίας για την υπό αξιολόγηση θεραπεία (Groschen, 2010).

Άλλα συνήθη, άλλα όχι πάντα απαραίτητα, στοιχεία του σχεδιασμού της φάσης III είναι η χρήση εικονικού φαρμάκου και η τυφλοποίηση. Η μονά-τυφλή μελέτη αναφέρεται στην εφαρμογή της τυφλοποίησης στον ασθενή (ο ασθενής δε γνωρίζει σε ποιό ερευνητικό σκέλος συμμετέχει). Η διπλά-τυφλή αναφέρεται όταν τόσο ο ασθενής, όσο και ο ερευνητής αγνοούν το ερευνητικό σκέλος στο οποίο συμμετέχει ο ασθενής. Παρόλο, που η τυφλοποίηση βοηθά στην εξασφάλιση της ισορροπίας σε σχέση με τα χαρακτηριστικά των ασθενών στα ερευνητικά σκέλη κατά την έναρξη της δοκιμής, δεν μπορεί να εξαλείψει την υποκειμενικότητα στην εκτίμηση των διαφορών ανάμεσα στα ερευνητικά σκέλη κατά τη διεξαγωγή και κατά την αξιολόγηση των δεδομένων της μελέτης. Αυτή η υποκειμενικότητα (προκατάληψη-bias) είναι εντελώς ακούσια και ασυνείδητη αλλά αντικατοπτρίζει στερεότυπα συμπεριφοράς είτε των ασθενών είτε των ιατρών, και θέτει σε κίνδυνο τα οφέλη της τυφλοποίησης. Η επιδεκτικότητα των δοκιμών στην προκατάληψη μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το καταληκτικό σημείο. Για παράδειγμα, τα αποτελέσματα του εικονικού φαρμάκου και η υποκειμενικότητα στην αναγνώρισή τους είναι απίθανο να επηρεάσουν τα αποτελέσματα μιας δοκιμής που έχει ως πρωτεύων καταληκτικό σημείο την θνησιμότητα. Αντιθέτως, η αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου χωρίς τυφλοποίηση για το θεραπευτικό σκέλος, υπόκειται σε ακούσια υποκειμενικότητα του ερευνητή. Όπως και οι μελέτες με αξιολόγηση της ποιότητας ζωής από τους ασθενείς είναι επιρρεπείς στις επιδράσεις εικονικού φαρμάκου και αυθυποβολής. Γενικά, με τη διαδικασία της τυφλοποίησης εξασφαλίζεται η αμε-

ροληψία του ερευνητή και διασφαλίζεται η αντικειμενικότητα και η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων (Wan, 2013).

Στις ογκολογικές δοκιμές το εικονικό φάρμακο χρησιμοποιείται κυρίως στις μελέτες επικουρικής θεραπείας και στις μελέτες με συνδυασμό φαρμάκων όταν ένας νέος παράγοντας προστίθεται σε ένα ήδη καθιερωμένο σχήμα. Η χρήση του εικονικού φαρμάκου στις παραπάνω περιπτώσεις προσθέτει αξιοπιστία στην δοκιμή, αν και η πιθανότητα των επιδράσεών του είναι μικρή (Brody, 2016).

Η περισσότερο αποδεκτή μεθοδολογία για την πρωταρχική ανάλυση των δεδομένων μιας δοκιμής φάσης III είναι αυτή που έχει ως βάση την πρόθεση για θεραπεία (ITT Intention-To-Treat). Στην ITT ανάλυση περιλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο κάθε θεραπευτικό σκέλος, ανεξάρτητα από το τι θα συμβεί στη συνέχεια (π.χ αν σταματήσουν και δεν ολοκληρώσουν πλήρως τη θεραπεία για οποιοδήποτε λόγο, αν μεταπηδήσουν σε άλλο θεραπευτικό σκέλος, αν μειώσουν τη δόση κλπ). Με δεδομένο ότι οποιαδήποτε από αυτά τα ενδεχόμενα μπορεί να σχετίζεται με την ίδια τη θεραπεία και την αποτελεσματικότητά της, είναι κατανοητό ότι μια αμερόληπτη ανάλυση πρέπει να ενσωματώνει όλες αυτές τις πληροφορίες. Επί παραδείγματι, εάν ένα νέο φάρμακο είναι δυνητικά πολύ αποτελεσματικό αλλά προκαλεί συχνές και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ώστε πολλοί ασθενείς να μην το ανέχονται, τότε ίσως να μην είναι επί της ουσίας τόσο << αποτελεσματικό >>, όσο ένα άλλο φάρμακο με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Γενικά, η ανάλυση των δεδομένων με τη μεθοδολογία ITT εκτιμά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στις πραγματικές καθημερινές συνθήκες και όχι σε ιδανικές καταστάσεις. Διατηρεί τα πλεονεκτήματα της τυχαιοποίησης σε σχέση με τη συγκρισιμότητα των υπό μελέτη ομάδων. Επίσης, διατηρεί την στατιστική ισχύ της μελέτης προστατεύοντας το μέγεθος του δείγματος. Αποτρέπει την εμφάνιση συστηματικών σφαλμάτων που σχετίζονται με τη διακοπή ή τη συνέχιση της θεραπείας π.χ οι ασθενείς με καλή συμμόρφωση στη θεραπεία μπορεί να διαφέρουν σε σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες από αυτούς που δε συμμορφώνονται. Με την ITT ανάλυση αποφεύγουμε τις υπεραισιόδοξες εκτιμήσεις μιας παρέμβασης, που προκύπτουν με τον αποκλεισμό από την ανάλυση των μη-συμμορφούμενων με τη θεραπεία ασθενών. Αποδεχόμαστε ότι η μη-συμμόρφωση και οι αποκλίσεις από το πρωτόκολλο είναι πολύ πιθανό να συμβούν στην πραγματική κλινική πρακτική. Η ITT ανάλυση επικρίνεται ως συντηρητική και ευάλωτη σε σφάλμα τύπου II (ψευδώς αρνητικά). Κατηγορείται ότι συμπεριλαμβάνει στην ανάλυση ασθενείς που μπορεί να μην έχουν πάρει καμιά θεραπεία μετά την τυχαιοποίηση και αυτό στην



ουσία δεν προσφέρει πληροφορία για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στις τροποποιημένες ITT αναλύσεις αποφασίζεται ο αποκλεισμός ορισμένων τυχαιοποιημένων ασθενών με βάση συγκεκριμένα κριτήρια π.χ ασθενείς που δεν έλαβαν ποτέ θεραπεία ή που τυχαιοποιήθηκαν χωρίς να πληρούν τα κριτήρια ένταξης (Triperi, 2020).

Άλλη εναλλακτική μεθοδολογία ανάλυσης των δεδομένων της δοκιμής είναι η ανάλυση βασισμένη στο πρωτόκολλο PP (Per-Protocol). Η PP ανάλυση περιορίζεται μόνο στους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη προβλεπόμενη από το πρωτόκολλο θεραπεία χωρίς παρεκκλίσεις. Περιγράφει το όφελος της θεραπείας μεταξύ αυτών που τη λαμβάνουν όπως πρέπει. Εκτιμά δηλαδή, την επίδραση της παρέμβασης σε ιδανικές συνθήκες (Sedgwick, 2015).

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές μπορεί να είναι μεγάλες, ακριβές και να διαρκούν αρκετά έτη. Για τον λόγο αυτό, στις περισσότερες δοκιμές φάσης III υπάρχει πρόβλεψη για μία ή περισσότερες ενδιάμεσες στατιστικές αναλύσεις, σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα και με προκαθορισμένα κριτήρια, με δυνατότητα πρόωρου τερματισμού της δοκιμής. Οι ενδείξεις για πρόωρο τερματισμό συνήθως προσδιορίζονται εκ των προτέρων και είναι ποικίλες. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν ισχυρές αποδείξεις ότι η πειραματική θεραπεία είναι καλύτερη ή χειρότερη από την καθιερωμένη, ή η διαπίστωση ότι η δοκιμή δεν θα καταλήξει σε συμπεράσματα αλλά θα ματαιοπονεί. Οι ενδιάμεσες αναλύσεις είναι σημαντικές από ηθική άποψη, καθώς παρέχουν σχετικά νωρίς επαρκείς πληροφορίες ικανές να τροποποιήσουν τη δοκιμή π.χ να τερματιστεί η χορήγηση ενός αναποτελεσματικού φαρμάκου. Συνήθως, τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης αξιολογούνται από ανεξάρτητη επιτροπή επιτήρησης των δεδομένων και της ασφάλειας της μελέτης. Η επιτροπή μπορεί να προβεί σε συστάσεις σχετικά με τη δοκιμή (Kumar and Chakraborty, 2016).

Οι κλινικές δοκιμές φάσης III επικεντρώνονται στον προσδιορισμό και στη σύγκριση του δυνητικού κλινικού οφέλους της υπό έρευνας θεραπείας, σε σχέση με αυτό της καθιερωμένης θεραπείας. Στην Ογκολογία με δύο τρόπους οφελούνται οι ασθενείς : να ζήσουν περισσότερο και να ζήσουν καλύτερα. Άρα δύο είναι τα κατάλληλα καταληκτικά σημεία για τις μελέτες φάσης III: η ολική επιβίωση OS (Overall Survival) και η ποιότητα ζωής QoL (Quality of Life). Κάθε άλλο καταληκτικό σημείο θεωρείται υποκατάστατο (surrogate) και πρέπει να αποδειχθεί ότι προβλέπει την επιβίωση ή την ποιότητα ζωής. Όμως με δεδομένο ότι η επιβίωση των ασθενών σε αρκετούς τύπους κακοήθειας είναι ευτυχώς μακροχρόνια, η χρήση της επιβίωσης, αν και προτιμητέα ως αμερόληπτο καταληκτικό σημείο, δεν είναι πρακτική. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε μελέτες επι-

κουρικής θεραπείας, όπου συνήθως χρησιμοποιείται το διάστημα επιβίωσης ελεύθερο νόσου DFS (Disease Free Survival). Σε μελέτες φάσης III που αξιολογούν θεραπείες σε προχωρημένη και μεταστατική νόσο χρησιμοποιείται συχνά ως πρωτεύων καταληκτικό σημείο το διάστημα επιβίωσης ελεύθερο εξέλιξης νόσου PFS (Progression Free Survival). Δεδομένου ότι το μέγεθος μιας μελέτης καθορίζεται από τον αριθμό των συμβαμάτων, οι μελέτες με κύριο καταληκτικό σημείο το DFS ή PFS ολοκληρώνονται ταχύτερα και απαιτούν μικρότερο δείγμα ασθενών. Επίσης, ένα άλλο πλεονέκτημα τους είναι ότι δεν επηρεάζονται από τις επόμενες γραμμές θεραπείας. Μολονότι, το DFS ή PFS μπορεί να χρησιμοποιούνται ως έμμεσοι δείκτες της επιβίωσης, συχνά οι μεταβολές τους δεν προβλέπουν συνακόλουθες βελτιώσεις στην επιβίωση. Υπεροχή στο DFS ή PFS μιας θεραπείας μπορεί να υπάρξει παρά την πρόκληση περισσότερων τοξικών θανάτων. Δηλαδή, η καθυστέρηση στη εξέλιξη της κακοήθειας με πρόκληση τοξικότητας επιβαρυντική στην ποιότητα ζωής και χωρίς βελτίωση της επιβίωσης, δεν συνιστά κλινικό όφελος για τον ασθενή (Kemp and Prasad, 2017).

Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής στις κλινικές δοκιμές γίνεται μέσω της καταγραφής των αναφορών των ασθενών για τις επιπτώσεις της θεραπείας PROs (Patient-Reported Outcomes). Αυτά τα δεδομένα αποτελούν σημαντικό μέρος των κλινικών στοιχείων για την εκτίμηση της θεραπείας. Ωστόσο, η έλλειψη τυποποίησης της διαδικασίας μπορεί να οδηγήσει σε διακύμανση στην ανάλυση των αποτελεσμάτων και δυνητικά σε διαφορετική ερμηνεία αυτών. Το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 είναι προσεκτικά επικυρωμένο και έχει ευρεία χρήση. Σχεδιάστηκε για να ποσοτικοποιήσει τις επιπτώσεις στις σωματικές, ψυχολογικές και κοινωνικές πλευρές της ζωής των ασθενών. Το EORTC QLQ-C30 ενσωματώνει εννέα πολυπαραμετρικές κλίμακες : πέντε κλίμακες που εξετάζουν λειτουργικές καταστάσεις (φυσική, δραστηριότητες κατά την εργασία και κατ'οίκον, γνωσιακή, συναισθηματική και κοινωνική λειτουργική κατάσταση), τρεις κλίμακες που αξιολογούν συμπτώματα (κόπωση, πόνος και ναυτία/έμεση) και μια κλίμακα για σφαιρική αξιολόγηση της κατάστασης υγείας και της ποιότητας ζωής. Στο ερωτηματολόγιο περιλαμβάνονται επίσης και έξι μονοπαραμετρικές κλίμακες (για παρουσία δύσπνοιας, αϋπνίας, ανορεξίας, δυσκοιλιότητας, διάρροιας και οικονομικής δυσπραγίας (Snyder P *et al*, 2015) (Kyriaki M *et al* 2001).

Αν και οι περισσότερες δοκιμές φάσης III διεξάγονται με υποκείμενο στόχο την απόδειξη διαφοράς στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των θεραπευτικών σκελών, υπάρχουν και περιπτώσεις όπου ο στόχος είναι απλώς η απόδειξη ότι μία θεραπεία είναι ισοδύναμη χωρίς σημαντικές δια-

φορές ως προς την αποτελεσματικότητα (Equivalence trial), ή τουλάχιστον δεν είναι σημαντικά κατώτερη (Non- Inferiority trial), από την καθιερωμένη και αποτελεσματική θεραπεία. Για παράδειγμα, μια νέα θεραπεία που είναι λιγότερο τοξική, με πιο ευέλικτο σχήμα χορήγησης ή με χαμηλότερο κόστος, από την χορηγούμενη καθιερωμένη αγωγή, θα ήταν προτιμητέα, υπό την προϋπόθεση ότι είναι σχεδόν εξίσου αποτελεσματική. Οι μελέτες ισοδυναμίας, που είναι σχετικά σπάνιες στην Ογκολογία, απαιτούν εξαιρετικά μεγάλο δείγμα ασθενών, διότι η διαφορά στο αποτέλεσμα που ορίζει την ισοδυναμία είναι συνήθως μικρότερη από τη διαφορά που επιλέγεται συνήθως για μια δοκιμή ανωτερότητας. Στις μελέτες μη-κατωτερότητας επίσης χρειάζεται μεγάλο δείγμα ασθενών (περίπου τέσσερις φορές μεγαλύτερο από τις μελέτες υπεροχής) και σε αυτές καθορίζεται ένα αποδεκτό ανώτατο όριο κατωτερότητα της νέας υπό δοκιμή θεραπείας σε σύγκριση με την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία (best available), δηλαδή πόσο χειρότερη θα μπορούσε να είναι και να εξακολουθεί να θεωρείται αποδεκτή η αποτελεσματικότητα της (Riechelmann R *et al*, 2013) (Mo Y *et al*, 2020) (Mauri and D'Agostino, 2017).

#### 6.5 Μη-Εμπορική Δοκιμή

Σύμφωνα με τον Κανονισμό ΕΕ 536/2014 (Άρθρο 2) η παρεμβατική κλινική δοκιμή συνεχίζει να ορίζεται ως η 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.

Στο ίδιο άρθρο ορίζεται ο «χορηγός» που είναι: άτομο, εταιρεία, ίδρυμα ή οργανισμός που αναλαμβάνει την ευθύνη για την έναρξη, τη διαχείριση και την οργάνωση της χρηματοδότησης της κλινικής δοκιμής. Εάν ο χορηγός είναι η φαρμακοβιομηχανία, η δοκιμή που καλείται εμπορική, έχει συνήθως στόχο την έγκριση του υπό έρευνα φαρμάκου σε συγκεκριμένη ένδειξη.

Η μη-εμπορική κλινική δοκιμή είναι η δοκιμή που διενεργείται από ακαδημαϊκά ερευνητικά κέντρα με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: Ο χορηγός μπορεί να είναι ένα ακαδημαϊκό ερευνητικό κέντρο, πανεπιστήμιο, νοσηλευτικό ίδρυμα, δημόσιος επιστημονικός φορέας, μη κερδοσκοπική οργάνωση, οργάνωση ασθενών, που δεν ενεργεί κατ'εντολή της φαρμακοβιομηχανίας. Η κυριότητα των δεδομένων της έρευνας ανήκει στον μη-εμπορικό χορηγό. Ο σχεδιασμός, η διεξαγωγή, η συλλογή και η καταγραφή των δεδομένων, τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής και η ανά-

λυσή τους, καθώς και η δημοσίευσή τους είναι υπό τον έλεγχο και την αποκλειστική ευθύνη του μη-εμπορικού χορηγού. Ο μη-εμπορικός χορηγός έχει την ευθύνη για την πλήρη εκπόνηση της κλινικής δοκιμής και είναι ο κάτοχος των δεδομένων της δοκιμής. Οι μη-εμπορικές κλινικές δοκιμές δεν αποτελούν μέρος του προγράμματος για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος (Shapiro A, 2013).

## 6.6 EORTC

Ένας τέτοιος μη-εμπορικός χορηγός είναι ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (European Organisation for Research and Treatment of Cancer EORTC). Ο EORTC είναι ένας πανευρωπαϊκός μη κερδοσκοπικός οργανισμός έρευνας για τον καρκίνο, ο οποίος ιδρύθηκε το 1962, από επιφανείς ογκολόγους που εργαζόταν σε μεγάλα με διεθνή φήμη ογκολογικά κέντρα χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης και της Ελβετίας. Λειτουργεί ως διεθνής οργανισμός σύμφωνα με το βελγικό δίκαιο. Ο EORTC κατέχει ξεχωριστή θέση στον τομέα της ανεξάρτητης κλινικής έρευνας. Σχεδιάζει, διεξάγει, και συντονίζει υψηλής ποιότητας μεταφραστική και κλινική έρευνα. Στις κλινικές δοκιμές που διεξάγονται υπό την αιγίδα του, συμμετέχει μεγάλος αριθμός ευρωπαϊκών ογκολογικών κέντρων και συνεργαζόμενων επιστημονικών ομάδων που δημιουργούν ένα ισχυρό διεπιστημονικό διεθνές ερευνητικό δίκτυο, που αποτελείται από περισσότερους από 5500 επιστήμονες με ειδικότητες που ασχολούνται με την έρευνα και τη θεραπεία του καρκίνου, σε περισσότερα από 930 ακαδημαϊκά ή νοσηλευτικά ιδρύματα σε 37 χώρες. Ο τελικός σκοπός όλων των δράσεων είναι η βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των καρκινοπαθών. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της ανάπτυξης νέων φαρμάκων, μέσω της δοκιμής αποτελεσματικότερων θεραπευτικών στρατηγικών που χρησιμοποιούν εγκεκριμένα φάρμακα, μέσω δοκιμών καινοτόμων χειρουργικών και ακτινοθεραπευτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Όλο αυτό το δύσκολο εγχείρημα υποστηρίζεται και συντονίζεται από τα 220 μέλη του προσωπικού του EORTC με έδρα τις Βρυξέλλες. Ο EORTC έχει την εμπειρία να διεξάγει μεγάλες και πολύπλοκες δοκιμές και ειδικά σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς και οι σπάνιοι όγκοι. Τα τελευταία 55 χρόνια πολλές από τις 1400 μελέτες του EORTC οδήγησαν σε αλλαγές στην καθιερωμένη πρακτική, θέσπισαν νέα πρότυπα περίθαλψης και έδειξαν ότι κάποιες θεραπευτικές προσεγγίσεις ήταν αναποτελεσματικές ή περιττές.

Παράλληλα με το ερευνητικό πρόγραμμα ο EORTC συνεργάζεται με πολλούς διεθνείς οργανισμούς, όπως το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των ΗΠΑ (NCI), το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου του Καναδά και άλλων κρατών. Επίσης, αλληλεπιδρά με πολλές επιστημονικές εταιρείες όπως,

η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παθολογικής Ογκολογίας, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Χειρουργικής Ογκολογίας και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Ογκολογίας κ.α. Επίσης συνεργάζεται στενά με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων ( European Medicines Agency EMA). Ο EORTC συμβάλλει σε πολλές εκδηλώσεις του EMA παρέχοντας εμπειρογνωμοσύνη στη μεθοδολογία κλινικής έρευνας. Ένας στατιστικός του EORTC συμμετέχει στην Επιστημονική Συμβουλευτική Ομάδα του EMA (Scientific Advisory Group SAG). Ο EMA επίσης συμμετέχει σε συνεδριάσεις συγκεκριμένων επιστημονικών ρυθμιστικών επιτροπών του EORTC, όπως της καινοτομίας βιοδεικτών και ανάπτυξης φαρμάκων για τον καρκίνο (Innovation for Biomarker and Cancer Drug Development IBCD).

Η παγκόσμια ατζέντα που έχει αναπτύξει με το πέρασμα του χρόνου ο EORTC, με οδηγό την επιστημονικότητα και την ανεξαρτησία του, του επιτρέπει να συνεργάζεται με εθνικούς, ευρωπαϊκούς και διεθνείς ρυθμιστικούς φορείς και οργανισμούς και αυτό είναι η αναγνώριση για τα επιτεύγματα και της δυναμικής του στον τομέα της κλινικής έρευνας του καρκίνου.

## **7. Σκοπός**

Ο σκοπός της εργασίας είναι να παρέχει ένα στιγμιότυπο της εικόνας της ανεξάρτητης κλινικής έρευνας (με χορηγό μη-εμπορική οντότητα (Investigator-Initiated Trials, IITs) στην Ογκολογία στο ευρωπαϊκό περιβάλλον την τελευταία δεκαετία. Να περιγράψει χαρακτηριστικά και παράμετρους της, να αποτυπώσει τα προβλήματα και τις δυσκολίες της και τέλος να συζητήσει τις προοπτικές της. Ειδικότερα, έχει σκοπό να προσπαθήσει να ταυτοποιήσει τυχόν συσχετίσεις μεταξύ διάκριτων χαρακτηριστικών των μελετών, να ανιχνεύσει παραμέτρους που έχουν αντίκτυπο στην ολοκλήρωση τους, στην εκπλήρωση των καταληκτικών σημείων, στο διάστημα παρακολούθησης και στην δημοσίευση των αποτελεσμάτων τους. Επίσης, να ταυτοποιήσει μεταβολές στην δραστηριότητα των IIT και στα χαρακτηριστικά τους κατά την διάρκεια της δεκαετίας. Με την αποτύπωση του τοπίου των IITs στην Ογκολογία σε ευρωπαϊκό επίπεδο κατά την τελευταία δεκαετία και την δημιουργία μιας βάσης δεδομένων, η εργασία αυτή θα προσπαθήσει να συνεισφέρει σε γένεση υποθέσεων ώστε να προαχθεί η κριτική συζήτηση επί της αποστολής, του ρόλου, των προτερημάτων και των μειονεκτημάτων, των απειλών, των ευκαιριών και των μεταβολών στο πεδίο των μη-εμπορικών δοκιμών στην Ογκολογία.

## **8. Υλικό και μέθοδοι**

Έγινε αναδρομική συλλογή των δεδομένων από τις μη-εμπορικές παρεμβατικές κλινικές δοκιμές με χορηγό τον EORTC, που δημοσιεύθηκαν κατά τη χρονική περίοδο 2009-2019.

Οι παράμετροι που καταγράφηκαν στο σύνολο των δημοσιευμένων δοκιμών ήταν οι εξής: τυχαιοποίηση, τυφλοποίηση, φάση I έως III, βάση δεδομένων κλινικών μελετών στον δημόσιο τομέα, χρηματοδότηση, καταληκτικά σημεία κύρια και δευτερεύοντα, ύπαρξη ανεξάρτητης επιτροπής παρακολούθησης, χρήση κεντρικής επαλήθευσης απεικονιστικών ανταποκρίσεων και άλλων καταληκτικών σημείων, ρυθμιστικό σώμα έγκρισης, στατιστικές θεωρήσεις όπως ισχύς-μέγεθος δείγματος-σφάλματα  $\alpha$  και  $\beta$ , έγγραφο και διαδικασία συναίνεσης, ρυθμός απώλειας ασθενών, καταληκτικά σημεία σχετικά με ποιότητα ζωής ή οικονομικά της υγείας, πλήθος ενδιάμεσων αναλύσεων, διάμεσο διάστημα παρακολούθησης, πρόωρος τερματισμός λόγω ενδιάμεσης ανάλυσης για ανωτερότητα ή ματαιότητα ή ανεπαρκούς εισαγωγής ασθενών ή για άλλες αιτίες, εκπλήρωση καταληκτικών σημείων, εισαγωγή ασθενών και ολοκλήρωση μελέτης εντός αρχικού χρονοδιαγράμματος, χρήση και αριθμός παραγόντων διαστρωμάτωσης, μέθοδος ανάλυσης δεδομένων, τύπος όγκου της δοκιμής, καταληκτικά σημεία διερευνητικά μεταφραστικής έρευνας, περιοδικό και έτος δημοσίευσης, παράγων απήχησης του περιοδικού, στοιχεία ερευνητικής ομάδας, χαρακτηρισμός της μελέτης ως εγκριτικής ή μη.

Έγιναν δημογραφικές αναλύσεις όλων των άνωθι χαρακτηριστικών με ποσοστά, εκατοστιαίες θέσεις, μέγιστη-ελάχιστη τιμή και γραφικές παραστάσεις. Όπως και συσχετίσεις των χαρακτηριστικών εντός και μεταξύ κλινικών δοκιμών, με παραμέτρους όπως κεντρική επαλήθευση ανταποκρίσεων, πρόωρος τερματισμός, εκπλήρωση καταληκτικών σημείων, έγκαιρη ολοκλήρωση μελέτης, δημοσίευση και παράγων απήχησης, εγκριτική φύση μελέτης. Μελετήθηκαν οι τάσεις μεταβολής των άνωθι χαρακτηριστικών στην διάρκεια της δεκαετίας (2009-2013 vs 2014-2018).

## **9. Στατιστικές Θεωρήσεις**

Περιγραφικές παράμετροι (συχνότητα με ποσοστιαίες αντιστοιχίες για κατηγορικές παραμέτρους, διάμεσες τιμές με εύρος κατανομής για συνεχείς παραμέτρους) χρησιμοποιήθηκαν για την σύνοψη χαρακτηριστικών των μελετών. Οι συσχετίσεις μεταξύ χαρακτηριστικών των μελετών και οι διαφορές χαρακτηριστικών των μελετών ανά έτος δημοσίευσης τους εκτιμήθηκαν με το τεστ  $\chi^2$  ή με το μη παραμετρικό τεστ Wilcoxon. Συσχετίσεις κατά Spearman εφαρμόστηκαν για την εκτίμηση πιθανής σχέσης μεταξύ συνεχών παραμέτρων. Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες χρησιμοποιούν  $\alpha$ -τεστ διπλής κατεύθυνσης με όριο σημαντικότητας το 5%. Το πρόγραμμα SAS v9.3 χρησιμοποιήθηκε για την στατιστική ανάλυση.

## 10. Αποτελέσματα

Από τις 115 κλινικές δοκιμές που ανακτήθηκαν από τη βιβλιογραφία, 91 (79.1%) ήταν τυχαιοποιημένες και μόνο 6 (5.3%) χρησιμοποίησαν τυφλοποίηση (πίνακας 1).

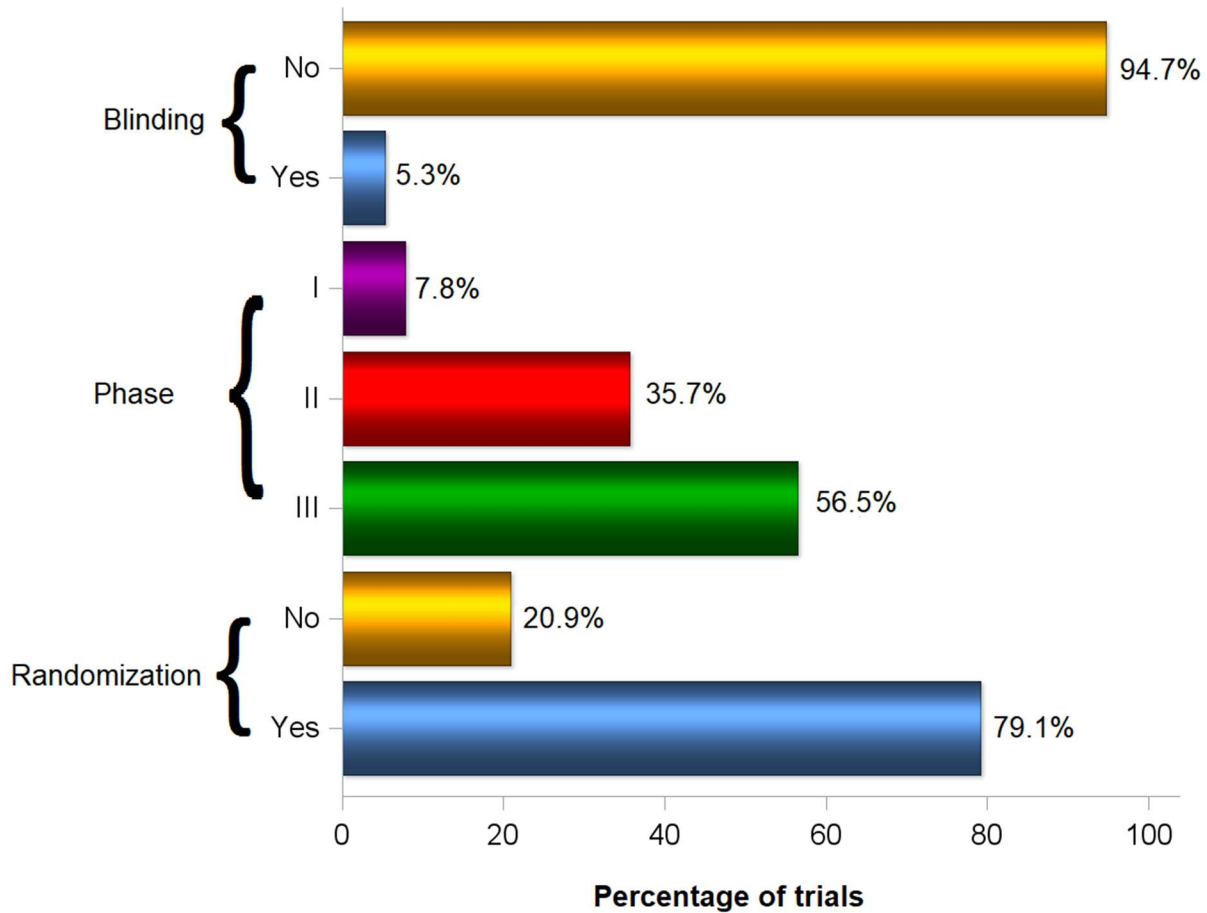
**Πίνακας 1.** Trial characteristics

	<b>Total (N=115)</b>
<b>Randomization</b>	
<i>No</i>	24(20.9)
<i>Yes</i>	91(79.1)
<b>Blinding*</b>	
<i>No</i>	108(94.7)
<i>Yes</i>	6(5.3)
<b>Phase</b>	
<i>I</i>	9(7.8)
<i>II</i>	41(35.7)
<i>III</i>	65(56.5)
<b>Clinical trial database*</b>	
<i>EUDRA</i>	2(2.4)
<i>ISRCTN</i>	3(3.6)
<i>Clinical trials.gov</i>	76(91.6)
<i>None used</i>	2(2.4)

\*Data not available for all trials. Missing values: Blinding = 1, Clinical trial database = 32.

Περισσότερες από τις μισές καταγεγραμμένες δοκιμές ήταν φάσης III (56.5%). Οι δοκιμές φάσης II και I αποτελούσαν το 35.7% και το 7.8% αντίστοιχα. Στην εικόνα 1 παρουσιάζονται τα ραβδογράμματα για τα χαρακτηριστικά των δοκιμών όσον αφορά την τυχαιοποίηση, την τυφλότητα και τη φάση.

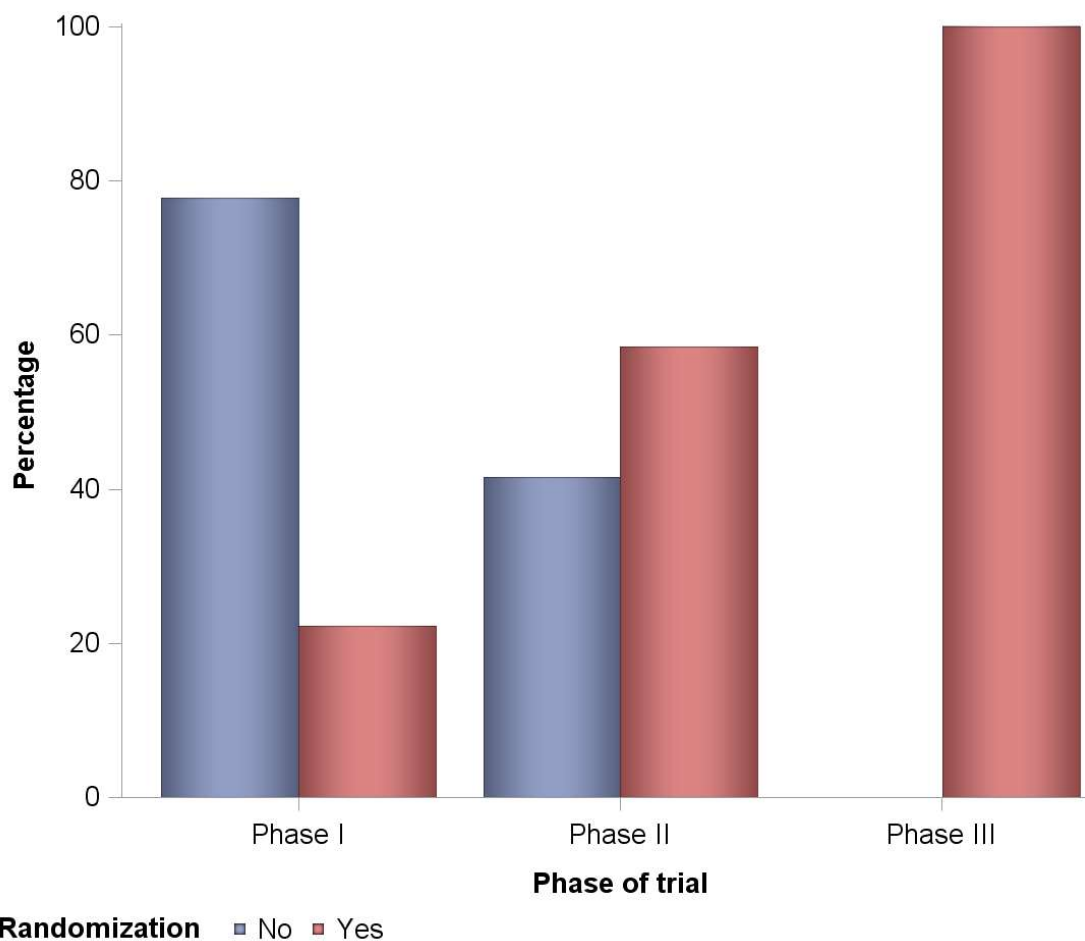
**Εικόνα 1.** Percentage of trials according to randomization, blinding and phase; percentages were calculated out of the total number of informative trials.



Εκτός από μία δοκιμή φάσης I με 10 ασθενείς που διεξήχθη σε ένα μόνο κέντρο, όλες οι άλλες δοκιμές ήταν πολυκεντρικές. Όλες οι δοκιμές φάσης III ήταν τυχαιοποιημένες και 5 εξ'αυτών (7.7%) είχαν και τυφλοποίηση. Επίσης η τυχαιοποίηση χρησιμοποιήθηκε σε 24 δοκιμές φάσης II (58,5%) και σε 2 μελέτες φάσης I (22,2%) (εικόνα 2).

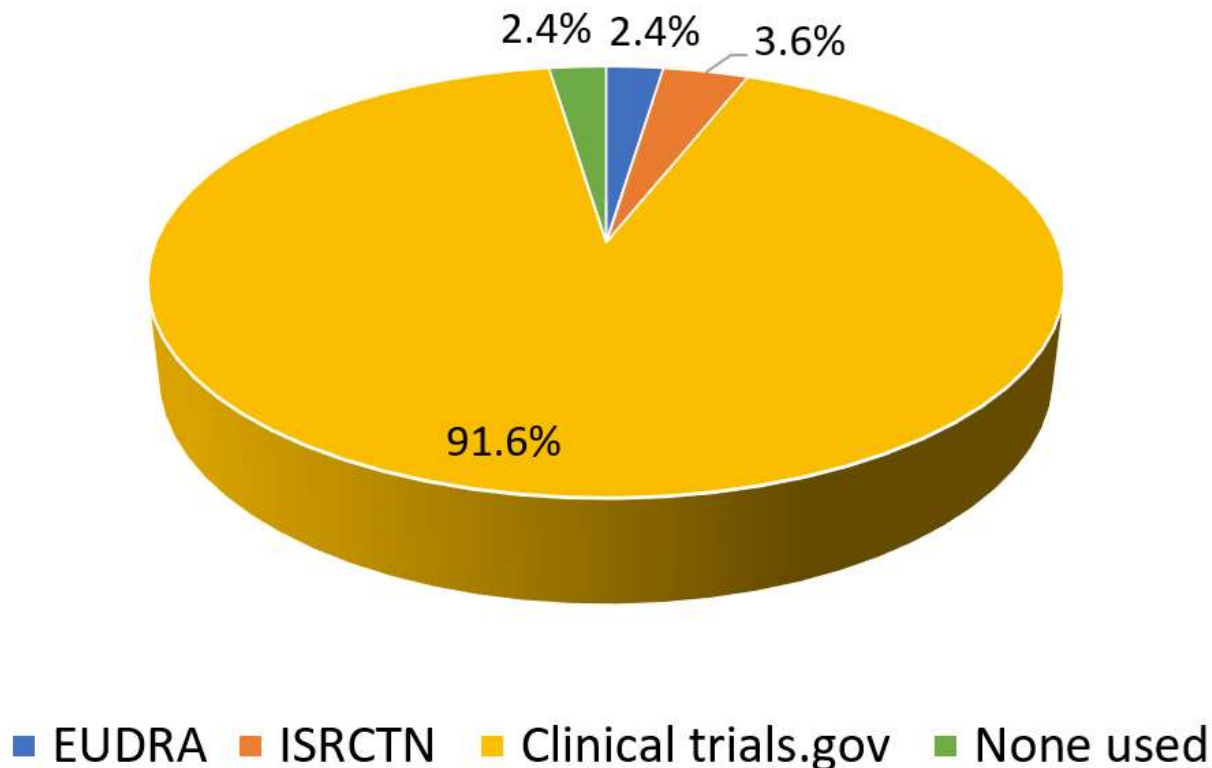


**Εικόνα 2.** Percentage of randomized trials according to trials' phase.



Η πλειονότητα των δοκιμών κατεγράφησαν στη βάση δεδομένων Clinical trials.gov με αριθμό NCT (91,6%), 2 δοκιμές φάσης II (2,4%) καταχωρήθηκαν στη βάση δεδομένων EudraCT και στις δοκιμές φάσης III 3 (3,6%) καταχωρήθηκαν στη βάση δεδομένων ISRCTN. Δύο μελέτες (μία φάση I και μία φάση II) δεν καταχωρήθηκαν σε καμία βάση δεδομένων (πίνακας 1 και εικόνα 3)

**Εικόνα 3.** Pie chart of the clinical trial databases used; percentages were calculated out of the total number of informative trials.



Ο λεπτομερής κατάλογος των παρόχων χρηματοδότησης για τις δοκιμές με διαθέσιμα στοιχεία (109 δοκιμές) παρουσιάζεται στον πίνακα 2. Στις περισσότερες δοκιμές η χρηματοδότηση ελήφθη μόνο από τον EORTC ή σε συνεργασία με άλλους παρόχους (φαρμακοβιομηχανία, ιδρύματα, φιλανθρωπικές οργανώσεις) σε μορφή δωρεάς υποστήριξης επιστημονικής έρευνας (74 δοκιμές, 64,9%). Τριάντα έξι δοκιμές χρηματοδοτήθηκαν από το NCI (31,6%), 22 από αυτές (61,1%) επίσης έλαβε χρηματοδότηση από τον EORTC.

**Πίνακας 2.** List of funding providers

<b>Funding</b>	<b>N (%)</b>
CANCER RESEARCH UK/EORTC/ROCHE	1(0.92)
ASTRA-ZENECA	1(0.92)

ASTRA-ZENECA/ EORTC/ NCI/FOCA	1(0.92)
BAYER/NCI/FOCA	1(0.92)
BRISTOL-MYERS SQUIBB	2(1.8)
CANADIAN CANCER SOCIETY/GLAXO	1(0.92)
CANCER RESEARCH UK/EORTC/CANADIAN CANCER SOCIETY/AMGEN	1(0.92)
CELGENE	1(0.92)
GERMAN CANCER AID	1(0.92)
EISAI LIMITED	1(0.92)
EORTC	8(7.3)
EORTC/ GUSTAVE ROUSSY	1(0.92)
EORTC/ RHONE-POULENC	1(0.92)
EORTC/BREAST CANCER RESEARCH FOUNDATION/EUROPEAN COM- MISSION/AGENTIA	1(0.92)
EORTC/ASTRA ZENECA	1(0.92)
EORTC/ASTRA ZENECA/FOCA	1(0.92)
EORTC/CANADIAN CANCER SOCIETY/LILLY	1(0.92)
EORTC/CANADIAN CANCER SOCIETY/TRANS TASMAN RADIATION ONCOLOGY GROUP	1(0.92)
EORTC/CANCER RESEARCH/JOHNSON&JOHNSON	1(0.92)
EORTC/CELGENE	1(0.92)
EORTC/DEUTSCHE KREBSHILFE/HELMOHOLTZ ASSOCIA- TION/EORTC/ESHO/NIH	1(0.92)
EORTC/FOCA	2(1.8)
EORTC/FOCA/AMGEN	1(0.92)
EORTC/FOCA/NCI/GLAXO	1(0.92)
EORTC/FONDS CANCER	1(0.92)
EORTC/GLAXO	4(3.7)

EORTC/HOFFMAN-LA ROCHE	1(0.92)
EORTC/IPSEN	1(0.92)
EORTC/LA LINGUE CONTRE LE CANCER/PHARMAMAR	1(0.92)
EORTC/LYSA/FIL	1(0.92)
EORTC/MERK/NCI/CANADIAN CANCER SOCIETY/SWISS CANCER LIGUE	1(0.92)
EORTC/MRC	1(0.92)
EORTC/NCI / HOFFMANN-LA ROCHE	1(0.92)
EORTC/NCI/CANCER RESEARCH UK/ FRENCH LIGUE NATIONAL CON- TRELE CANCER/GLAXO	1(0.92)
EORTC/NCI/CANCER RESEARCH UK/DUTCH CANCER FOUNDA- TION/SANOFI	1(0.92)
EORTC/NCI/LIGUE CONTRE LE CANCER	1(0.92)
EORTC/NCI/MRC/BRISTOL	1(0.92)
EORTC/NCI/SCHERING-PLOUG/BARLETTA FOUNDATION	1(0.92)
EORTC/NOVARTIS	1(0.92)
EORTC/PFIZER	4(3.7)
EORTC/ROCHE	2(1.8)
EORTC/SANOFI/MERC	1(0.92)
EORTC/SCHERING-PLOUGH	1(0.92)
EORTC/SERVIER	1(0.92)
EORTC/SML	1(0.92)
EORTC/WYETH	2(1.8)
EORTC/WYETH-PFIZER	1(0.92)
EUROPEAN COMMISSION FRAMEWORK PROGRAMME VI/BREAST CANCER RESEARCH FOUNDATION/ NOVARTIS/ HOFFMAN LA ROCHE/ SANOFI-AVENTIS/NCI/AGENDIA	1(0.92)
FRENCH LIGUE CONTRE LE CANCER/FOCA/NCI	1(0.92)

GENTA INCO/ SNAOFI	1(0.92)
GLAXO/EORTC	1(0.92)
LIGAND PHARMACEUTICALS/ CANCER RESEARCH UK/EORTC	1(0.92)
LIGUE NATIONAL CONTRE LE CANCER/EORTC	1(0.92)
LILLY	1(0.92)
LILLY/NCI/EORTC	1(0.92)
LILLY/NCI	1(0.92)
MERCK	1(0.92)
MERCK EDUCATIONAL FUND	1(0.92)
MGI PHARMA/JOHNSON & JOHNSON	1(0.92)
MRC	2(1.8)
MRC/ ACADEMIA	1(0.92)
MRC/EORTC	1(0.92)
NCI	1(0.92)
NCI/ EORTC/ASTRA-ZENECA	1(0.92)
NCI/ LA LINGUE NATIONAL CONTRE LE CAN- CER/PHARMACIA/SANOFI	1(0.92)
NCI/EORTC	3(2.8)
NCI/EORTC CHARITABLE TRUST	1(0.92)
NCI/EORTC/BELGIAN FEDERATION AGAIST CANCER	1(0.92)
NCI/EORTC/LILLY	1(0.92)
NCI/EORTC/MERC	1(0.92)
NCI/EORTC/MRC/CANADIAN CANCER SOCIETY/BRISTOL/LILLY	1(0.92)
NCI/EORTC/PHRC FRANCE	1(0.92)
NCI/EORTC/ROCHE	1(0.92)
NCI/EORTC/WYETH PHARMA	1(0.92)
NCI/FOCA	2(1.8)

NCI/FOCA/CENTOCOR	1(0.92)
NCI/FONDS CANCER(FOCA)	1(0.92)
NCI/ITALIAN CANCER LEAGUE/ITALIAN ASSOCIATION AGAIST LEUKEMIAS	1(0.92)
NCI/LILLY	1(0.92)
NORWEGIAN&SWEDISH CANCER SOCIETIES/CANCER RESEARCH/LIGUE NATIONAL CONTRE CANCER/NCI/SANOFI	1(0.92)
PFISER	1(0.92)
PFIZER/SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION/SWISS CANCER LIGUE	1(0.92)
PHARMACIA/EORTC	1(0.92)
PROGENICS PHARMACEUTICALS	1(0.92)
ROCHE/NCI/FONDS CANCER	1(0.92)
SCHERING PLOUGH	1(0.92)
SCHERING PLOUGH RESEARCH INSTITUTE/UK NATIONAL CANCER RESEARCH NETWORK	1(0.92)
SCHERING PLOUGH RESEARCH INTERNATIONAL/FOCA	1(0.92)

---

\*Data not available for all trials. Missing values: Funding=6.

Οι πληροφορίες αναφορικά με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν διαθέσιμες στις 115 δοκιμές. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση (OS) που παρατηρήθηκε σε 32 δοκιμές (28,1%), ακολουθούμενη από επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) που χρησιμοποιήθηκε σε 23 δοκιμές (20,2%) (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3.** List of primary endpoints used.

	<b>N(%)</b>
<b>Primary endpoint*</b>	
<i>5-year axillary recurrence</i>	1(0.88)
<i>Biochemical DFS</i>	1(0.88)
<i>Biochemical PFS</i>	1(0.88)
<i>CR/PR/ORR</i>	16(14.0)
<i>CTC rate</i>	1(0.88)
<i>Confirmed tumor response of being alive and progression free</i>	1(0.88)
<i>DCR</i>	1(0.88)
<i>DFI</i>	1(0.88)
<i>DFS</i>	4(3.5)
<i>DLT</i>	1(0.88)
<i>DnP rate</i>	1(0.88)
<i>Drug concentration</i>	1(0.88)
<i>EFS</i>	1(0.88)
<i>EFS/Treatment discontinuation/CR&amp;Cru rate /progression/relapse/death</i>	1(0.88)
<i>FFS</i>	1(0.88)
<i>FFTF</i>	1(0.88)
<i>Feasibility and toxicity</i>	1(0.88)
<i>Feasibility of chemotherapy</i>	1(0.88)
<i>Feasibility/unbiased recruitment/high risk patient enrollment/compliance</i>	1(0.88)
<i>IFFS</i>	1(0.88)
<i>Incidence of brain metastases</i>	1(0.88)
<i>Local progression rate</i>	1(0.88)
<i>MDT</i>	3(2.6)
<i>MDT/DLT</i>	1(0.88)

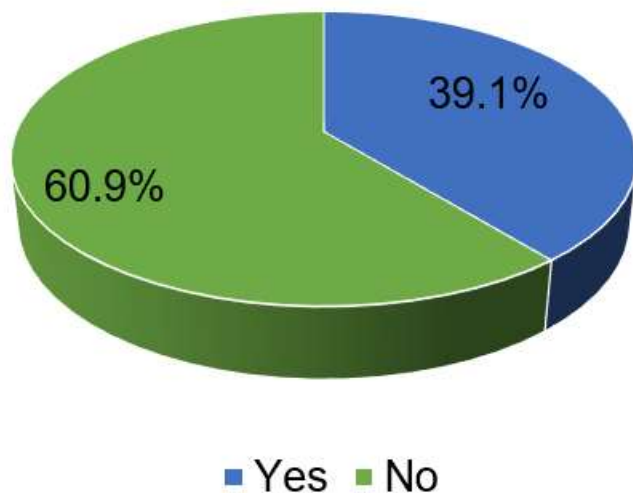
	N(%)
<i>MDT/DLT/SAFETY</i>	1(0.88)
<i>MTD/SAFETY</i>	1(0.88)
<i>ORR/Cardiac toxicity</i>	1(0.88)
<i>ORR/SAFETY</i>	1(0.88)
<i>OS</i>	32(28.1)
<i>PCR rate</i>	1(0.88)
<i>PFS</i>	23(20.2)
<i>PSA response</i>	1(0.88)
<i>Pharmacokinetics</i>	1(0.88)
<i>RFS</i>	4(3.5)
<i>Response rate/severe toxicity</i>	1(0.88)
<i>Success of treatment</i>	1(0.88)
<i>Survival with a functional larynx</i>	1(0.88)
<i>Time to PS deterioration</i>	1(0.88)
<i>Time to first bladder recurrence</i>	1(0.88)

Σαράντα τέσσερις δοκιμές (38,3%) χρησιμοποιούν το PFS (συμπεριλαμβανομένης της βιοχημικής και τοπικής PFS), την ανταπόκριση (CR, PR ή ORR) ή TTP ως πρωτεύων καταληκτικό σημείο.

Αξίζει να σημειωθεί ότι περισσότερες από τις μισές δοκιμές δεν επιβεβαίωσαν την ερευνητική υπόθεση ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο τους (70 δοκιμές, 60,9%) (εικόνα 4)



**Figure 4.** Pie chart showing the percentage of trials that met their primary endpoint.



Τα μεταφραστικά ερευνητικά σημεία τέθηκαν εκ των προτέρων σε 10 δοκιμές (από 20 με διαθέσιμα δεδομένα, 50%) και post-hoc σε μόνο 2 από τις 15 δοκιμές με διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τα μεταφραστικά ερευνητικά τελικά σημεία (13.3%).

Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής (QoL) δεν χρησιμοποιήθηκε ως τελικό σημείο στις περισσότερες δοκιμές με διαθέσιμες πληροφορίες (74,1%), ενώ μόνο 28 (25,9%) περιελάμβαναν μετρήσεις της ποιότητας ζωής ως πρωτεύων ή δευτερεύων καταληκτικό σημείο. Μεταξύ αυτών, πληροφορίες σχετικά με τη χρησιμοποιούμενη κλίμακα μέτρησης της ποιότητας ζωής ήταν διαθέσιμες σε 27 δοκιμές με τις περισσότερες από αυτές να χρησιμοποιούν το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 (19 δοκιμές, 70,4%) (πίνακας 4, εκόνα 5).

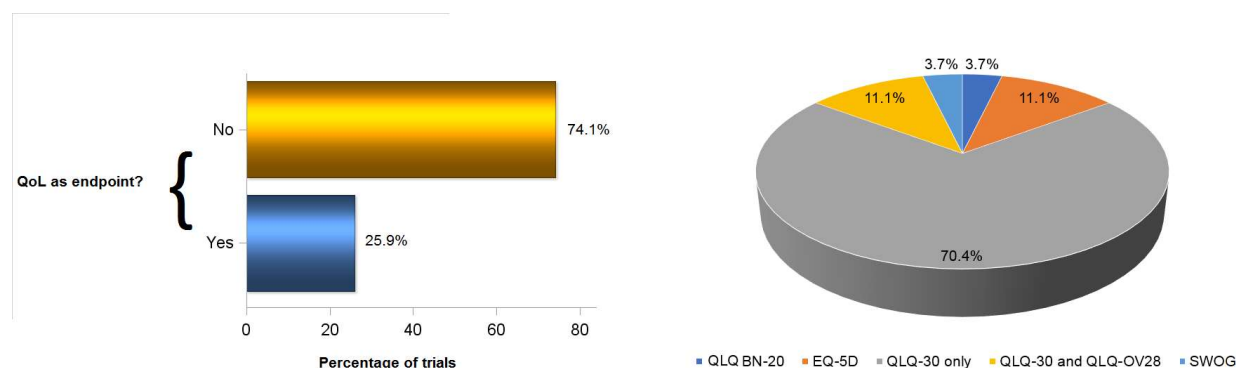
**Πίνακας 4.** Descriptive statistics for the QoL instruments used.

	N (%)
<b>QoL used as endpoint *</b>	
<i>Yes</i>	28(25.9)
<i>No</i>	80(74.1)
<b>QoL instruments used*</b>	
<i>QLQ-BN20</i>	1(3.7)
<i>EQ-5D</i>	3(11.1)

<i>QLQ-C30 only</i>	19(70.4)
<i>SWOG</i>	1(3.7)
<i>QLQ-C30 and QLQ-OV28</i>	3(11.1)

\*Data not available for all trials. Missing values: QoL used as endpoint=7, QoL instruments=1.

**Εικόνα 5.** Bar plots and pie chart showing the percentage of trials that used QoL as an endpoint and the QoL instruments used; percentages were calculated out of the total number of informative trials.



Ενδιάμεσες αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε 35 από τις 105 δοκιμές με σχετικά διαθέσιμα δεδομένα (33,3%) (σε 8 δοκιμές φάσεως II και σε 27 δοκιμές φάσεως III). Στοιχεία σχετικά με πρόωρο τερματισμό ήταν διαθέσιμα για 114 μελέτες και μεταξύ αυτών παρατηρήθηκε πρόωρη διακοπή σε 24 δοκιμές (21,1%). Οι κύριοι λόγοι για την πρόωρη διακοπή της δοκιμής περιελάμβαναν: χαμηλό ρυθμό εισαγωγής ασθενών στη μελέτη (12 δοκιμές, 50%), ματαιοπονία / έλλειψη επαρκούς αποτελεσματικότητας (7 δοκιμές, 29,2%), ανησυχίες ασφάλειας / τοξικότητα (2 δοκιμές, 8,3%), απαράδεκτες επιπλοκές (1 δοκιμή, 4,2%), νέα επιστημονικά δεδομένα (1 δοκιμή, 4,2%) και τοξικοί θάνατοι (1 δοκιμή, 4,2%). (πίνακας 5, εικόνα 6).

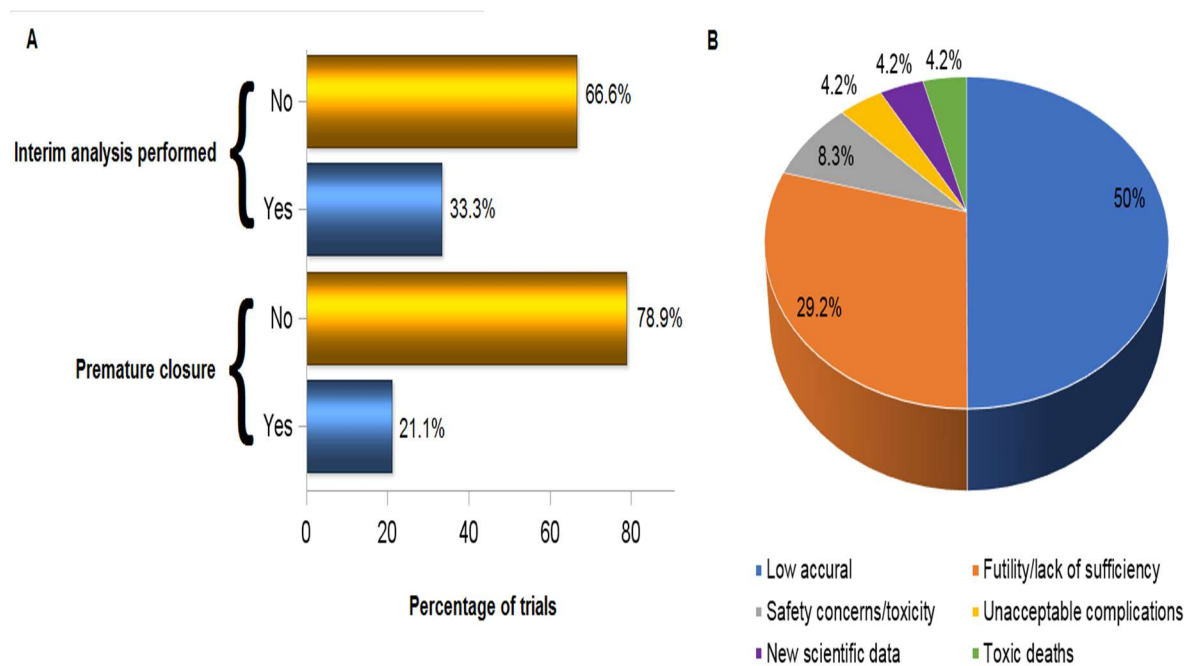
**Πίνακας 5.** Reasons of trial premature closure.

Reason	N (%)
<i>Low accrual</i>	12(50.0)
<i>Futility/lack of sufficiency</i>	7(29.2)
<i>Safety concerns/toxicity</i>	2(8.3)

<i>Unacceptable complications</i>	1(4.2)
<i>New scientific data</i>	1(4.2)
<i>Toxic deaths</i>	1(4.2)

---

**Εικόνα 6.** (A) Bar plots showing the percentage of trials with an interim analysis performed and premature closure and (B) pie chart of the reasons for premature close; percentages were calculated out of the total number of informative trials.



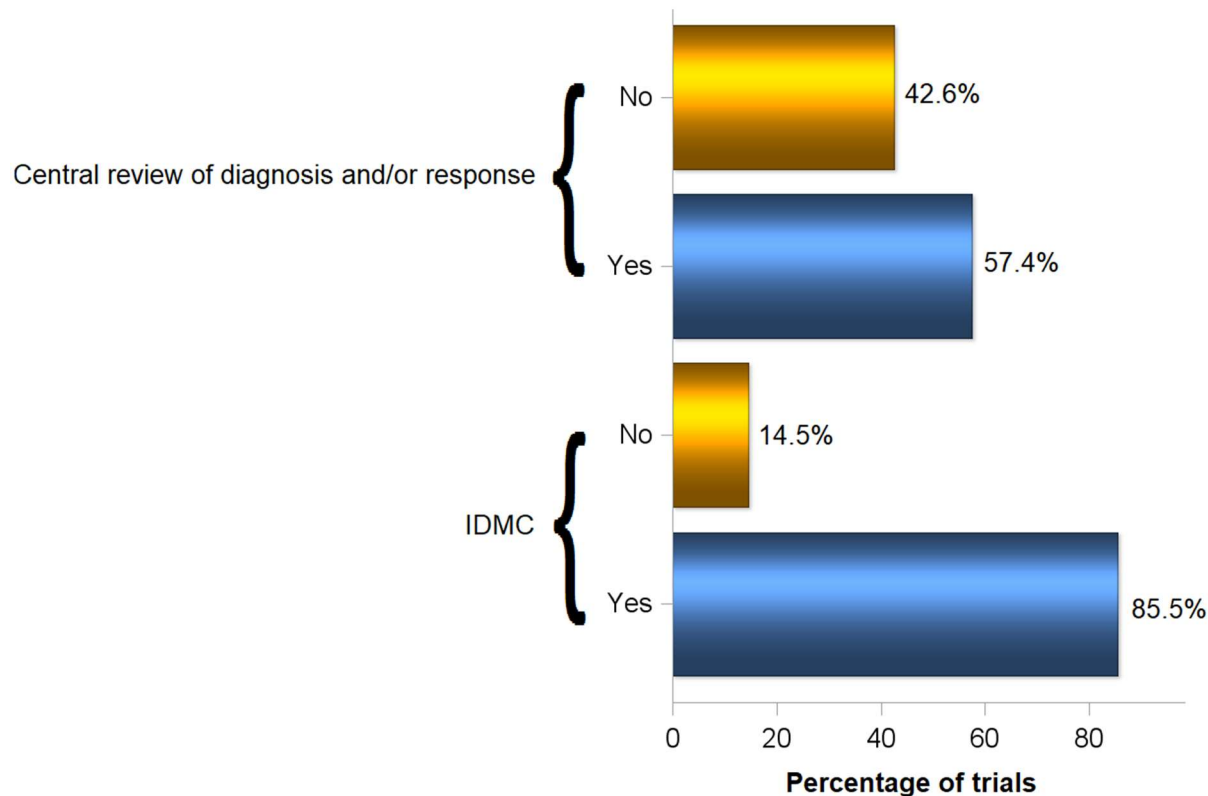
Οι ασθενείς έδωσαν έντυπη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση και στις 115 μελέτες και η πληροφορία ήταν πάντα διαθέσιμη. Πενήντα εννέα μελέτες (85,5%) είχαν επίβλεψη από ανεξάρτητη επιτροπή επιτήρησης των δεδομένων και της ασφάλειας της μελέτης (Independent Data Monitoring Committee IDMC) και σε 39 (57,4%) υπήρξε κεντρική ανασκόπηση της διάγνωσης ή/και των απαντήσεων (πίνακας 6, εικόνα 7).

**Πίνακας 6.** Percentage of trials with data monitoring committee and central review of diagnosis and/or response.

	N(%)
<b>IDMC*</b>	
<i>Yes</i>	59(85.5)
<i>No</i>	10(14.5)
<b>Central review of diagnosis and/or re-</b>	
<b>sponse*</b>	
<i>Yes</i>	39(57.4)
<i>No</i>	29(42.6)

\*Data not available for all trials. Missing values: IDMC=1, Central review of diagnosis and/or response =47.

**Εικόνα 7.** Bar plots showing the percentage of trials with independent data monitoring committee and central review of diagnosis/response; percentages were calculated out of the total number of informative trials.



Οι πληροφορίες σχετικά με το αν η στρατολόγηση των ασθενών στη δοκιμή ολοκληρώθηκε εντός του προβλεπόμενου χρονικού πλαισίου ήταν διαθέσιμες μόνο σε 21 μελέτες (18,3%) και σε 7 από αυτές (33,3%) η ένταξη των ασθενών στη μελέτη ολοκληρώθηκε εντός χρονοδιαγράμματος.

Όσον αφορά τα στατιστικά ζητήματα, το μέγεθος του δείγματος κυμαινόταν από 7 έως 6.693 ασθενείς με διάμεσο μέγεθος δείγματος 173 ασθενών. Όπως αναμενόταν, οι δοκιμές φάσης III είχαν μεγαλύτερο μέγεθος σε σύγκριση με τις δοκιμές φάσης I και φάσης II (Πίνακας 7).

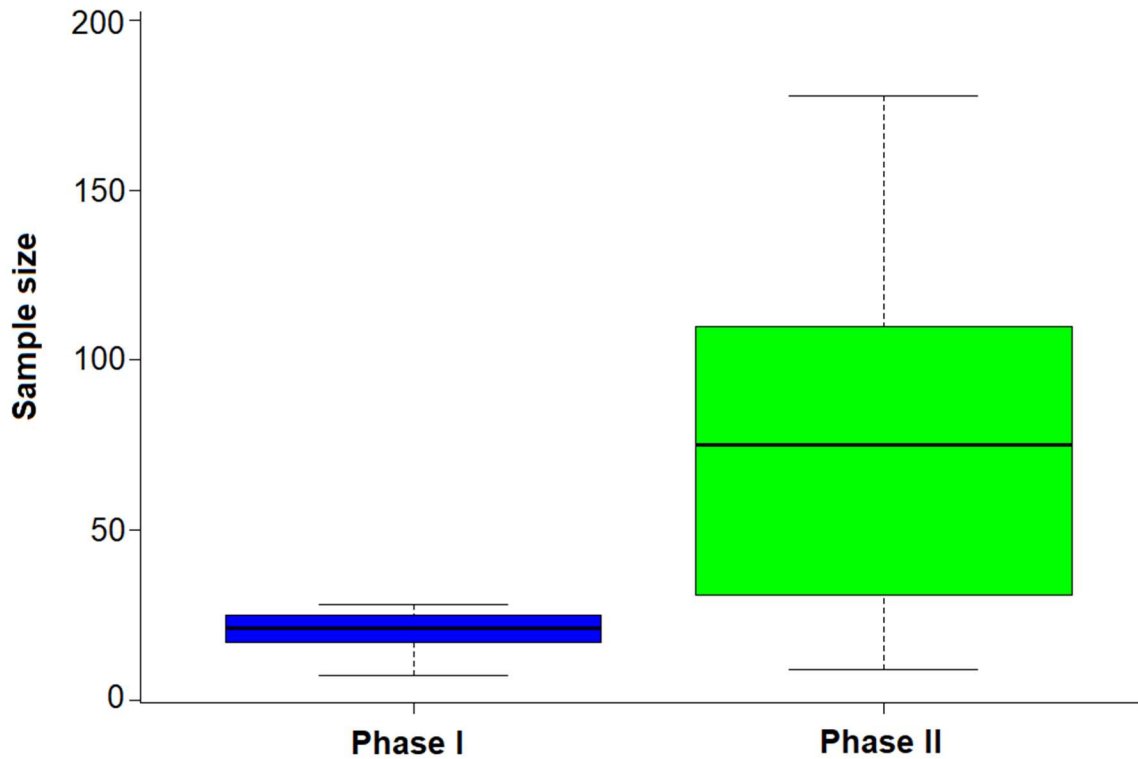
**Πίνακας 7.** Summary statistics for sample size according to the phase of the trial.

<b>Phase</b>	<b>N</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>P25</b>	<b>P75</b>
<i>I</i>	9	21	7	28	17	25
<i>II</i>	41	75	9	178	31	110
<i>III</i>	65	573	21	6,693	325	1,006
<b>Total</b>	115	173	7	6,693	63	819

N, number; Min, minimum; Max, maximum; P25; 25<sup>th</sup> percentile; P75; 75<sup>th</sup> percentile

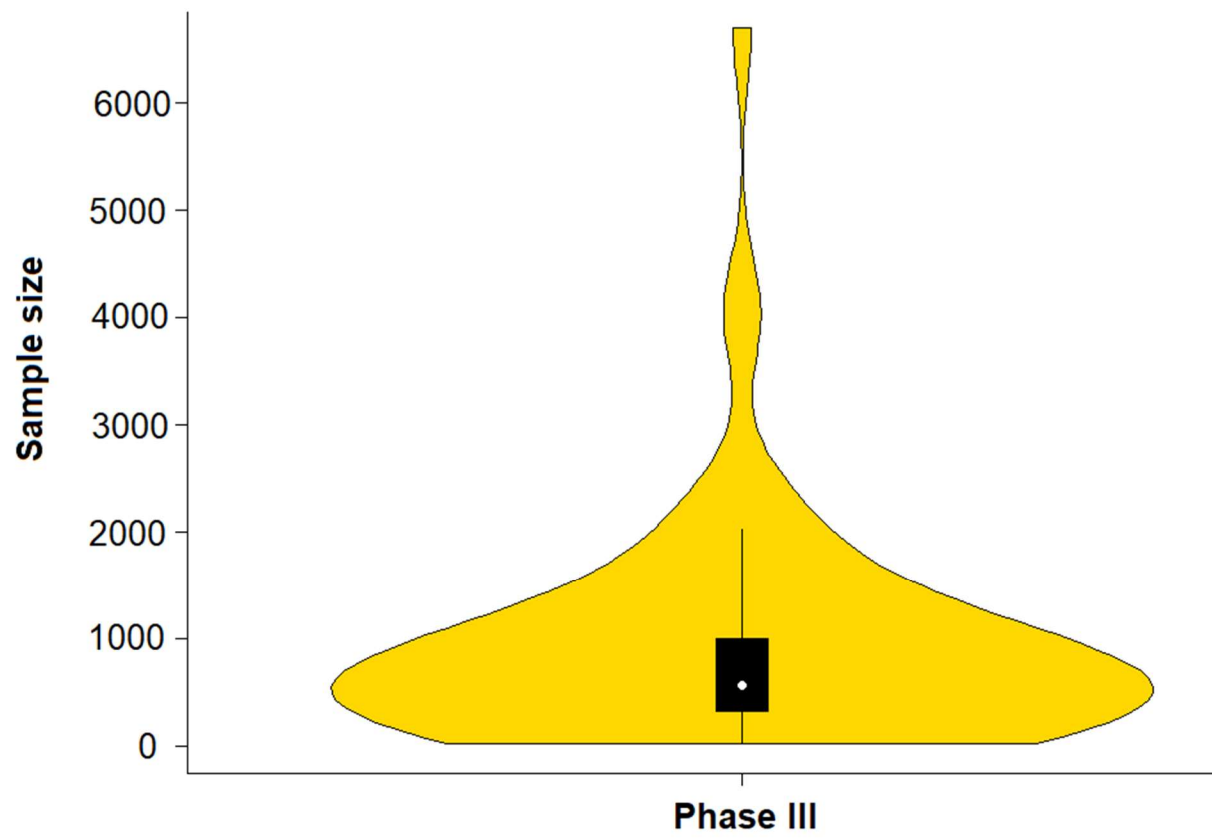
Τα boxplots του μεγέθους δείγματος για τις δοκιμές φάσης I και φάσης II απεικονίζονται στην εικόνα 8.

**Εικόνα 8.** Boxplots of sample size for phase I and phase II trials.

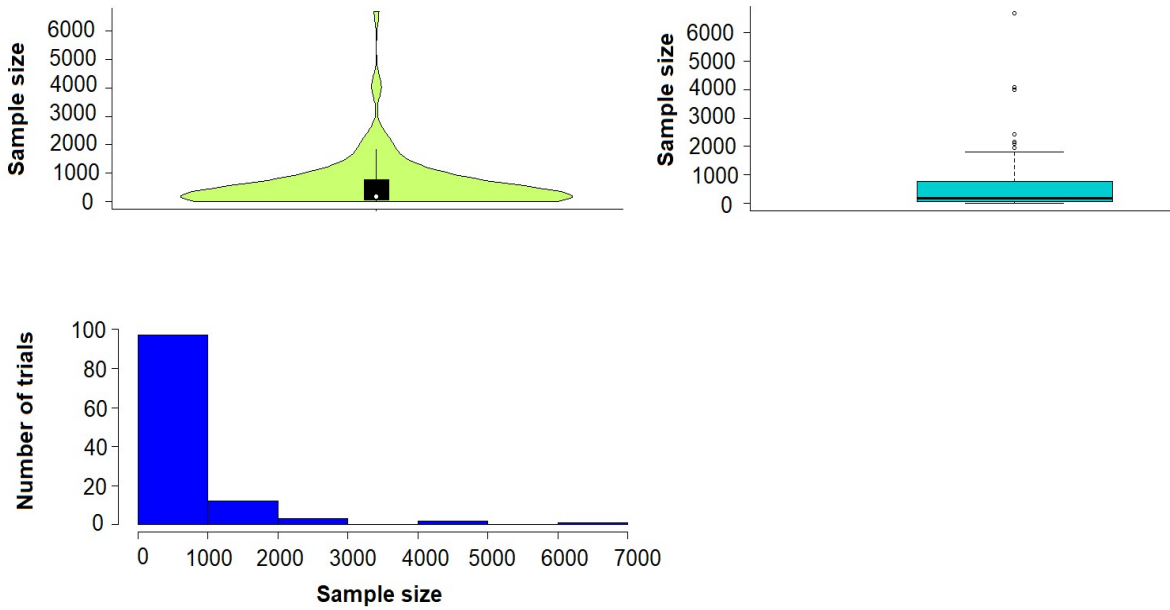


Η εικόνα 9 παρουσιάζει το violin plot για το μέγεθος δείγματος των δοκιμών φάσης III που κυμαίνονται από 21 έως 6.693 και η εικόνα 10 παρουσιάζει την κατανομή του μεγέθους του δείγματος και για τις 115 δοκιμές. Μέγεθος δείγματος άνω των 500 ασθενών παρατηρήθηκε σε 37 δοκιμές (32,2%) (εικόνα 11).

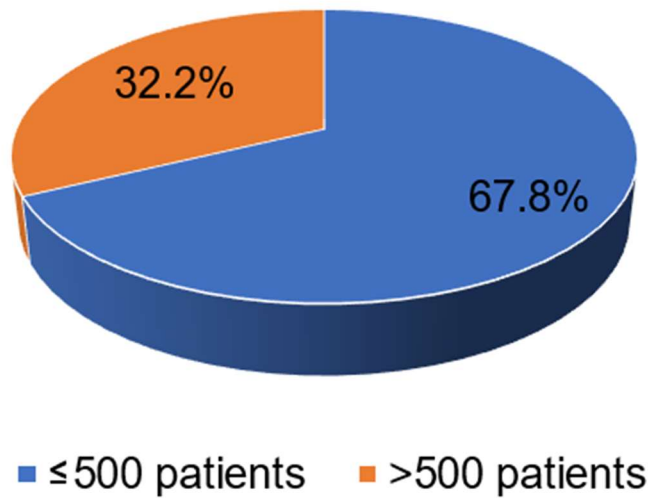
**Εικόνα 9.** Violin plot of the sample size of phase III trials.



**Εικόνα 10.** Violin, boxplot and histogram showing the distribution of sample size for all 115 trials.



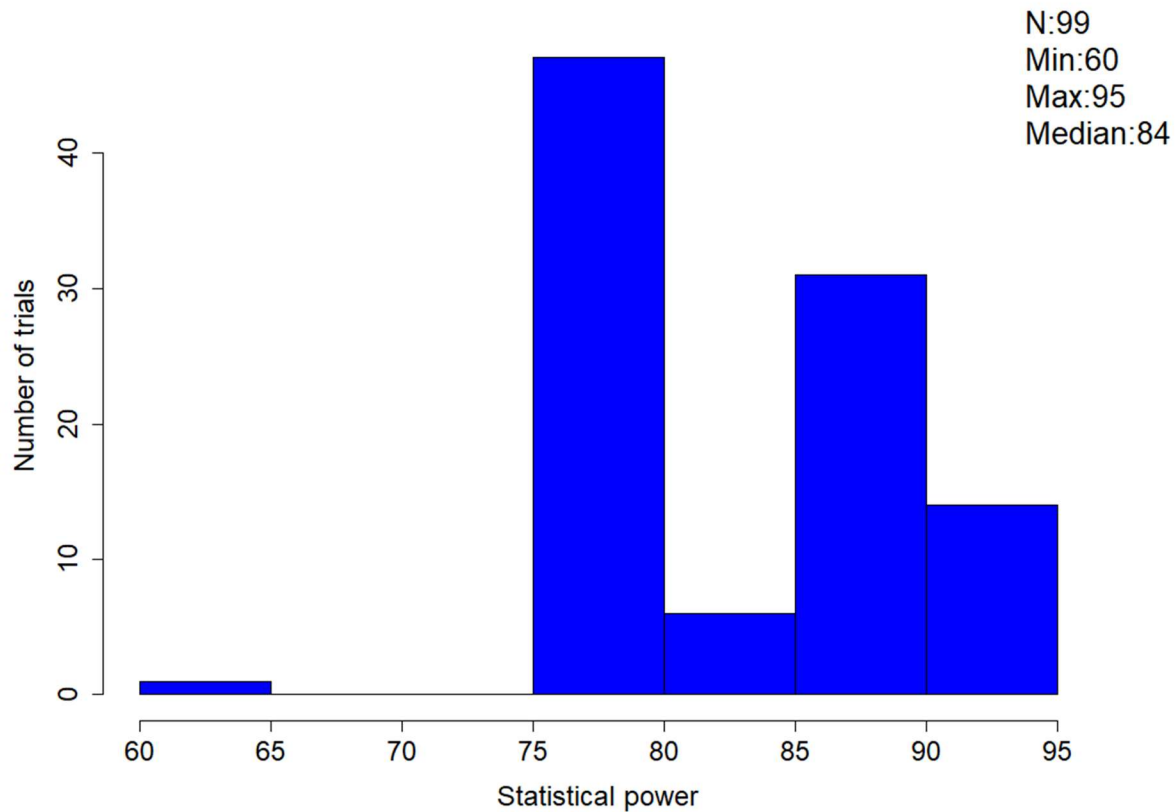
**Εικόνα 11.** Percentage of trials according to sample size.



Η στατιστική ισχύς κυμαινόταν από 60% έως 95% και οι περισσότερες δοκιμές σχεδιάστηκαν για να επιτύχουν τουλάχιστον 80% ισχύ (εικόνα 12).

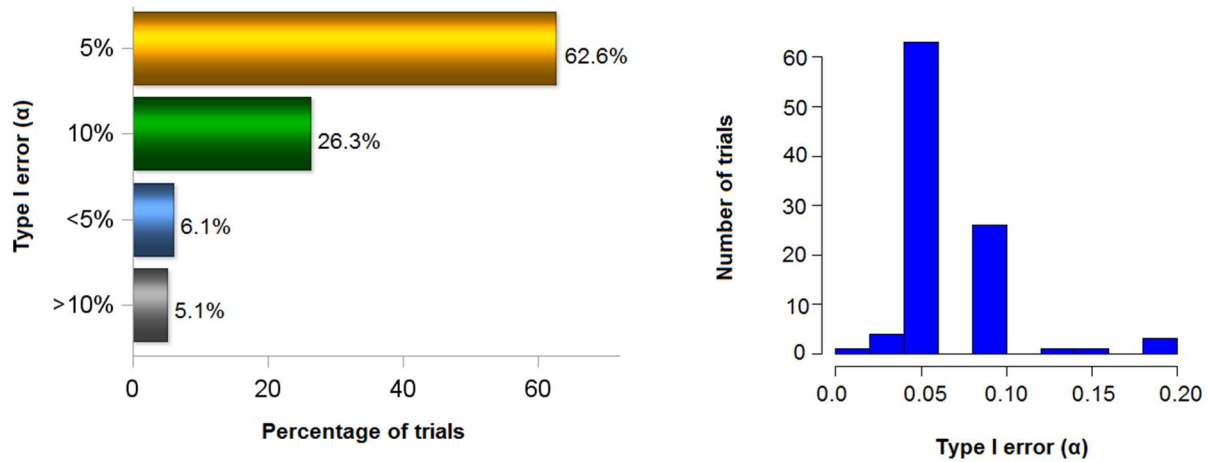


**Εικόνα 12.** Histogram of the statistical power.



Το σφάλμα τύπου I στο 5% ήταν η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τιμή για το επίπεδο σημαντικότητας και εφαρμόστηκε στο 62,6% των δοκιμών (από τις 99 με τις διαθέσιμες πληροφορίες). Χαμηλότερες τιμές για το σφάλμα τύπου I (<5%) παρατηρήθηκαν σε 6 δοκιμές που ήταν κυρίως μεγάλου μεγέθους δείγματος ( $\geq 130$  ασθενείς). Σφάλμα τύπου I στο 10% χρησιμοποιήθηκε σε 26 δοκιμές φάσης II και τιμές μεγαλύτερες από 10% χρησιμοποιήθηκαν σε 5 δοκιμές φάσης II (5,1%) (εικόνα 13). Η χαμηλότερη τιμή για το σφάλμα τύπου I ήταν 1% και παρατηρήθηκε σε μια δοκιμή φάσης III που αξιολογεί το RFS ως το κύριο τελικό σημείο σε περισσότερους από 1.000 ασθενείς.

**Εικόνα 13.** Bar plot and histogram showing the percentage and the number of trials per Type I error value; percentages were calculated out of the total number of informative trials.



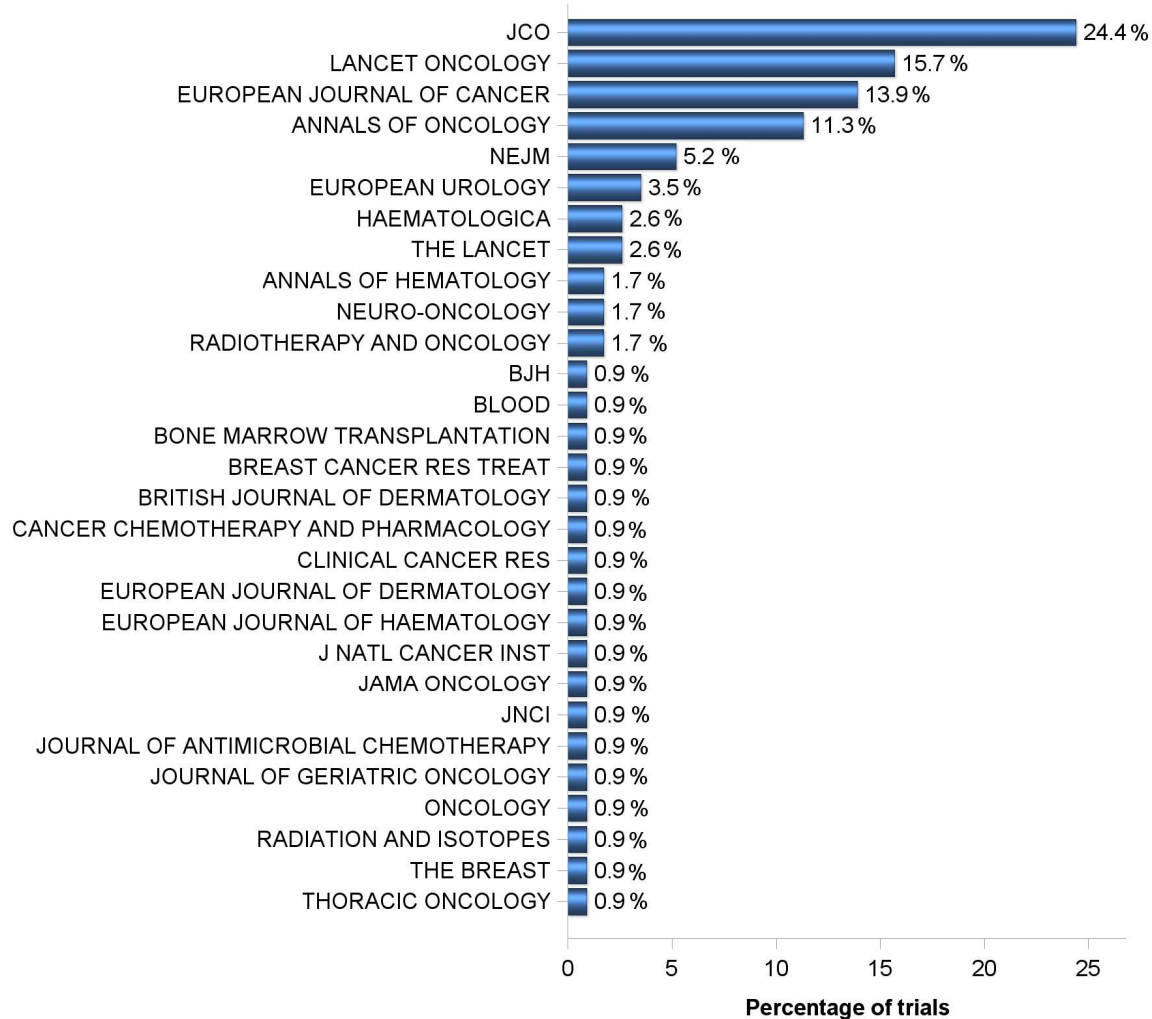
Οι περισσότερες από τις δοκιμές δημοσιεύθηκαν στο επιστημονικό περιοδικό JCO (28 δοκιμές, 24,4%) και στο LANCET Oncology (18 δοκιμές, 15,7%) (πίνακας 8, εικόνα 14).

**Πίνακας 8.** Number and percentage of trials published per journal.

Journal	N (%)
<i>ANNALS OF HEMATOLOGY</i>	2(1.7)
<i>ANNALS OF ONCOLOGY</i>	13(11.3)
<i>BJH</i>	1(0.87)
<i>BLOOD</i>	1(0.87)
<i>BONE MARROW TRANSPLANTATION</i>	1(0.87)
<i>BREAST CANCER RES TREAT</i>	1(0.87)
<i>BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY</i>	1(0.87)
<i>CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY</i>	1(0.87)
<i>CLINICAL CANCER RES</i>	1(0.87)
<i>EUROPEAN JOURNAL OF CANCER</i>	16(13.9)
<i>EUROPEAN JOURNAL OF DERMATOLOGY</i>	1(0.87)
<i>EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY</i>	1(0.87)
<i>EUROPEAN UROLOGY</i>	4(3.5)

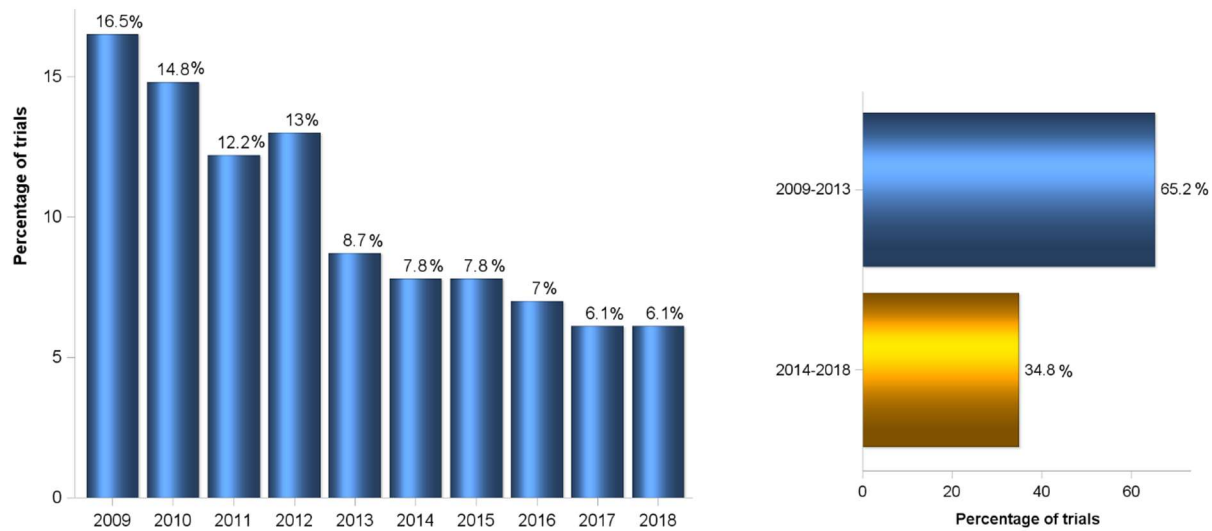
<b>Journal</b>	<b>N (%)</b>
<i>HAEMATOLOGICA</i>	3(2.6)
<i>J NATL CANCER INST</i>	1(0.87)
<i>JAMA ONCOLOGY</i>	1(0.87)
<i>JCO</i>	28(24.3)
<i>JNCI</i>	1(0.87)
<i>JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY</i>	1(0.87)
<i>JOURNAL OF GERIATRIC ONCOLOGY</i>	1(0.87)
<i>LANCET ONCOLOGY</i>	18(15.7)
<i>NEJM</i>	6(5.2)
<i>NEURO-ONCOLOGY</i>	2(1.7)
<i>ONCOLOGY</i>	1(0.87)
<i>RADIATION AND ISOTOPES</i>	1(0.87)
<i>RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY</i>	2(1.7)
<i>THE BREAST</i>	1(0.87)
<i>THE LANCET</i>	3(2.6)
<i>THORACIC ONCOLOGY</i>	1(0.87)

**Εικόνα 14.** Bar plots showing the percentage of trials published per journal.



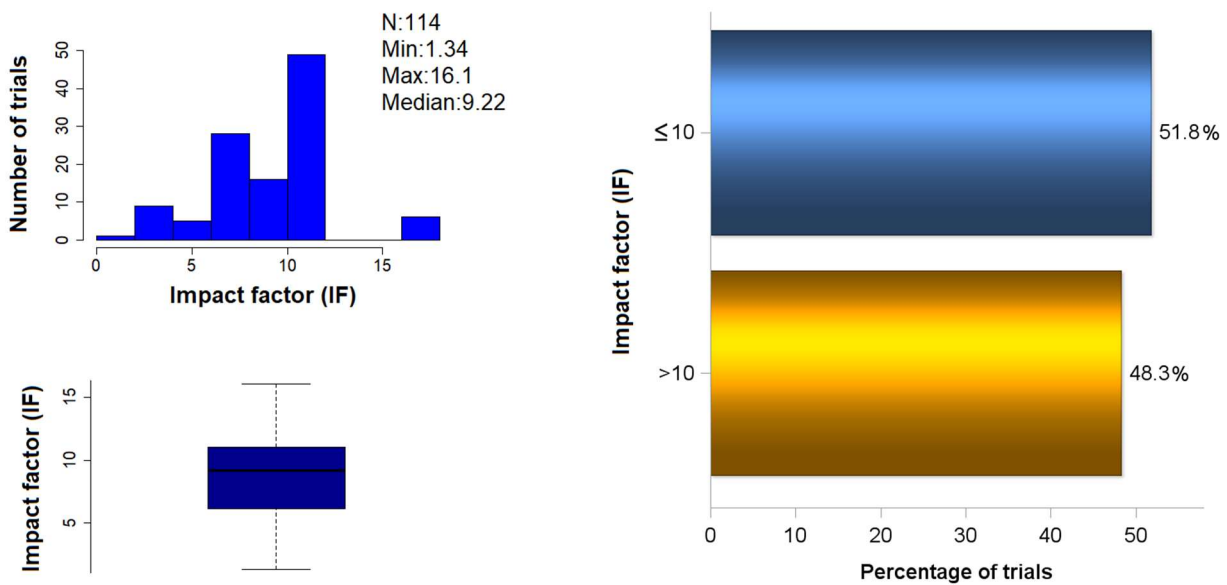
Εβδομήντα πέντε δοκιμές (65,2%) δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2009 και 2013, με τον μεγαλύτερο αριθμό δοκιμών να δημοσιεύεται το 2009 (19 δοκιμές, 16,5%). Σαράντα μελέτες (34,8%) δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2014 και 2018 (εικόνα 15).

**Εικόνα 15.** Percentage of trials published per year.



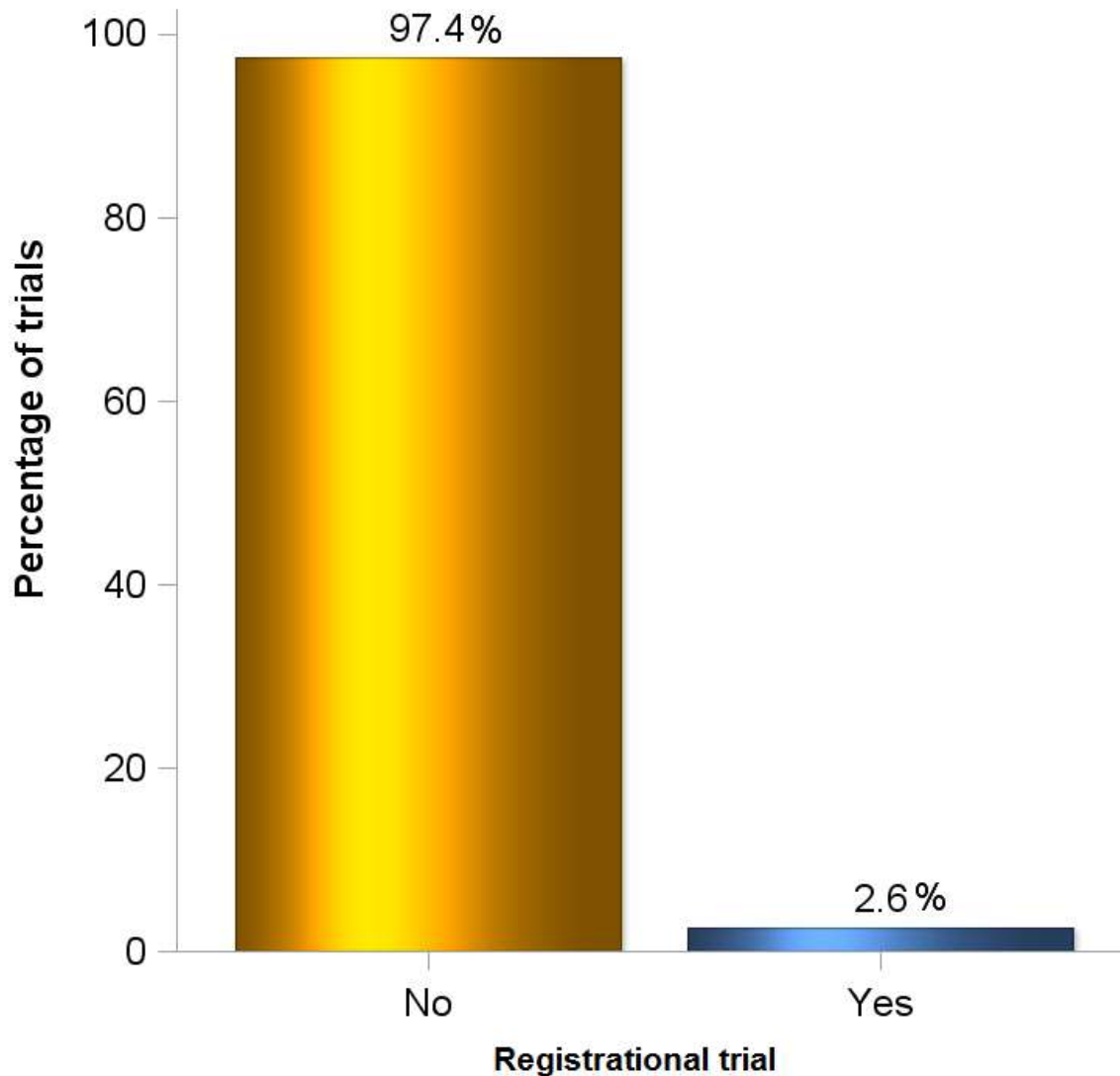
Ο συντελεστής απήχησης (IF) του περιοδικού όπου δημοσιεύθηκαν οι δοκιμές ήταν διαθέσιμος για 114 δοκιμές (99,1%) και κυμάνθηκε από 1,34 έως 16,1 (διάμεσος 9,22). Πενήντα πέντε δοκιμές (48,2%) δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με συντελεστή απήχησης υψηλότερο από 10 (εικόνα 16).

**Εικόνα 16.** Histogram, boxplot and bar plot showing the distribution of journals' impact factor and the number of trials published in journals with impact factor higher than 10.



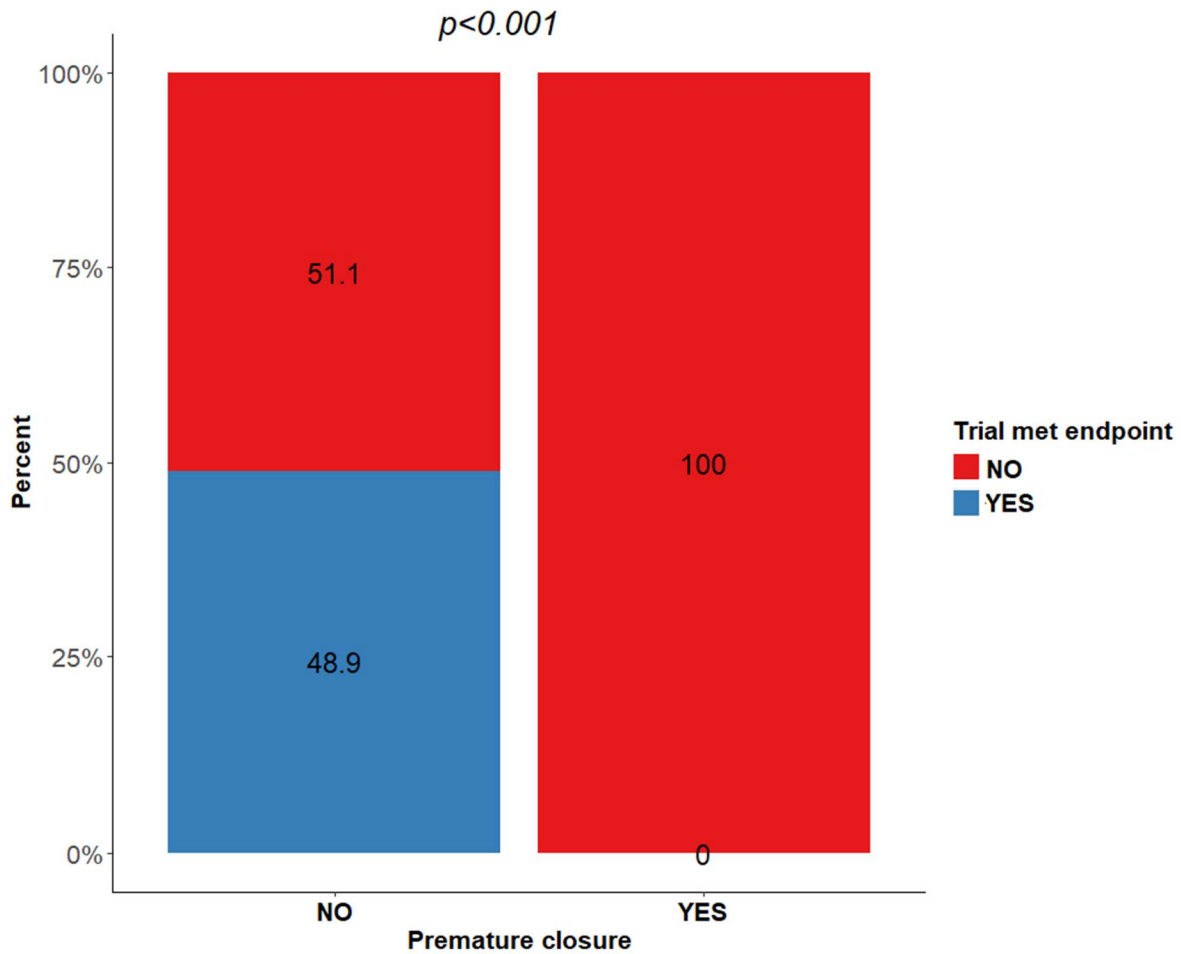
Μόνο 3 δοκιμές (2,6%) με χορηγό τον EORTC ήταν εγκριτικές. Αυτές συμπεριελήφθησαν με σκοπό να καταγραφούν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους (εικόνα 17).

**Εικόνα 17.** Percentage of registrational trials.



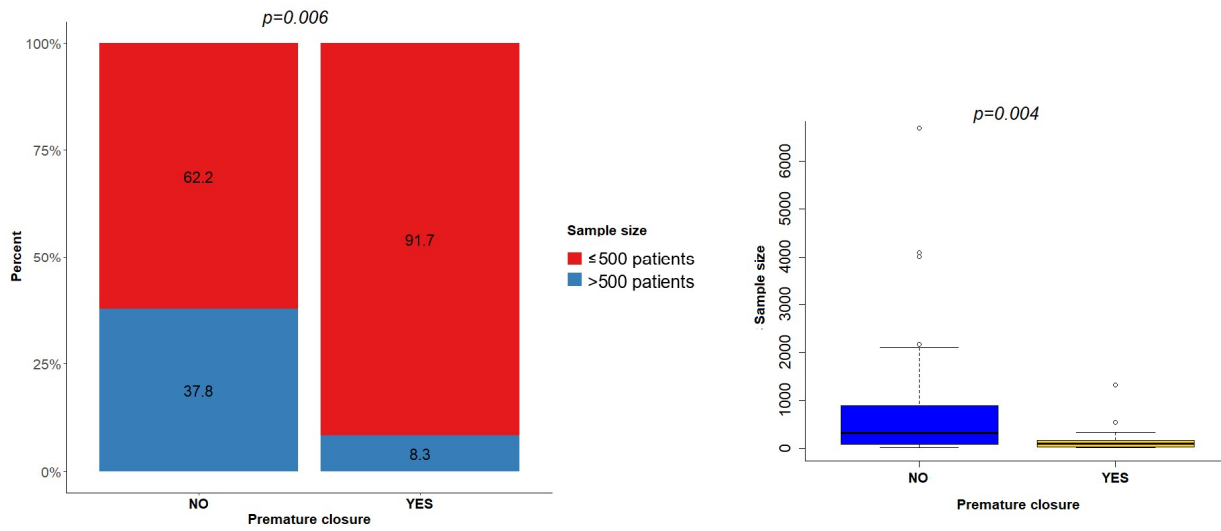
Αξιολογώντας τις συσχετίσεις μεταξύ διαφόρων χαρακτηριστικών των δοκιμών, παρατηρήθηκε ότι και οι 24 δοκιμές με πρόωρο τερματισμό δεν εκπλήρωσαν το κύριο καταληκτικό σημείο της δοκιμής ( $p < 0.001$ ) (εικόνα 18).

**Εικόνα 18.** Bar plots showing the association between trials' premature closure and achievement of the primary endpoint.

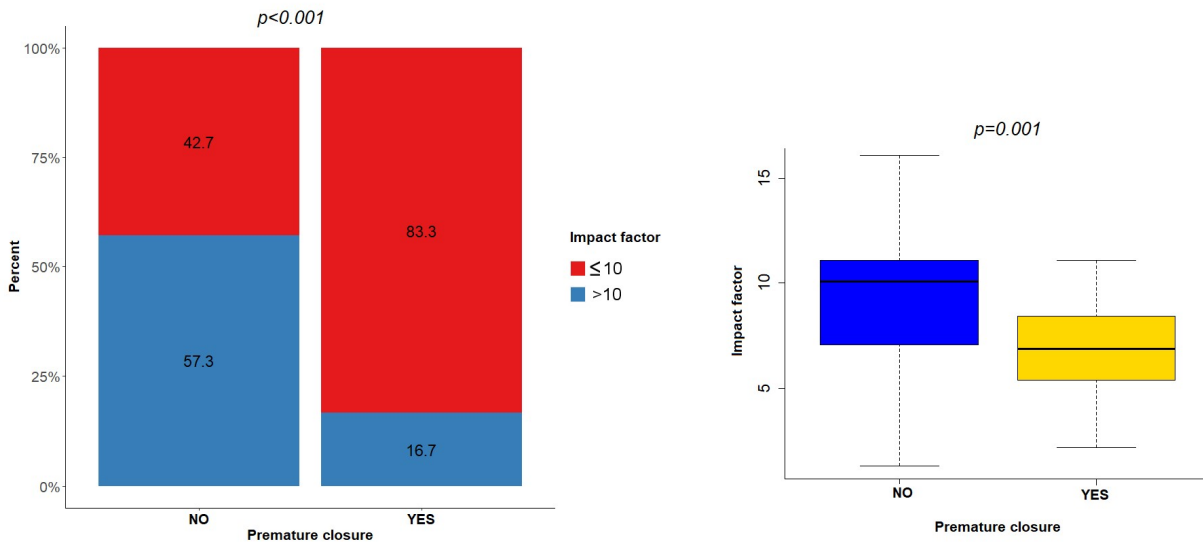


Επίσης, οι δοκιμές με πρόωρο τερματισμό περιελάμβαναν συχνότερα χαμηλά δείγματα ασθενών ( $\leq 500$  ασθενείς) ( $p=0,006$ , εικόνα 19) και δημοσιεύονταν λιγότερο συχνά σε περιοδικά με συντελεστή απήχησης υψηλότερο από 10 ( $p < 0,001$ , εικόνα 20) σε σύγκριση με εκείνες τις δοκιμές που ολοκληρώθηκαν (πίνακας 9).

**Εικόνα 19.** Bar plots and boxplot showing the association of sample size with premature closure.



**Εικόνα 20.** Bar plots and boxplot showing the association of impact factor with premature closure.





**Πίνακας 9.** Association of premature closure with other trial characteristics.

	Premature closure			p-value
	Total (N=114)	No (N=90)	Yes (N=24)	
<b>Sample size (Median; min, max)</b>	172.0(7.0,6693.0)	317.0(10.0,6693.0)	97.5(7.0,1314.0)	<b>0.004</b>
<b>IF (Median; min, max)</b>	10.0(1.3,16.1)	10.1(1.3,16.1)	6.9(2.2,11.1)	<b>0.001</b>
<b>Central review of diagnosis and/or response</b>				0.14
<i>No</i>	29(43.3)	20(38.5)	9(60.0)	
<i>Yes</i>	38(56.7)	32(61.5)	6(40.0)	
<b>IDMC</b>				0.32
<i>No</i>	10(14.7)	9(17.0)	1(6.7)	
<i>Yes</i>	58(85.3)	44(83.0)	14(93.3)	
<b>Trial met primary endpoint</b>				<b>&lt;0.001</b>
<i>No</i>	70(61.4)	46(51.1)	24(100.0)	
<i>Yes</i>	44(38.6)	44(48.9)	0(0.0)	
<b>Sample size</b>				<b>0.006</b>
<i>≤500 patients</i>	78(68.4)	56(62.2)	22(91.7)	
<i>&gt;500 patients</i>	36(31.6)	34(37.8)	2(8.3)	
<b>Publication within 5 years from accrual study end</b>				0.96
<i>No</i>	44(39.6)	35(39.8)	9(39.1)	
<i>Yes</i>	67(60.4)	53(60.2)	14(60.9)	
<b>Impact factor</b>				<b>&lt;0.001</b>
<i>≤10</i>	58(51.3)	38(42.7)	20(83.3)	
<i>&gt;10</i>	55(48.7)	51(57.3)	4(16.7)	
<b>Registrational trial</b>				0.99

	Premature closure			p-value
	Total (N=114)	No (N=90)	Yes (N=24)	
No	111(97.4)	87(96.7)	24(100.0)	
Yes	3(2.6)	3(3.3)	0(0.0)	

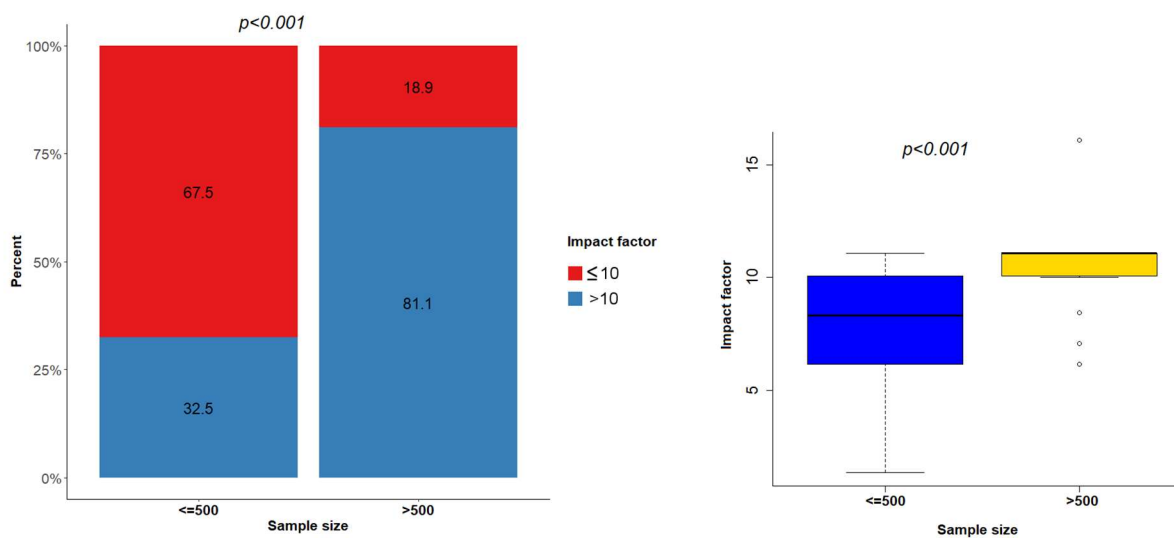
Διαπιστώθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του δείγματος της δοκιμής και του συντελεστή απήχησης του περιοδικού δημοσίευσης ( $\rho=0,66$ ,  $p<0.001$ ), με τις δοκιμές μεγαλύτερου μεγέθους (>500 ασθενείς) να δημοσιεύονται συχνότερα σε περιοδικά με υψηλότερο παράγοντα απήχησης (>10) σε σύγκριση με εκείνες με μικρό δείγμα ασθενών ( $p<0,001$ ) (πίνακας 10, εικόνα 21).

**Table 10.** Association of sample size with other trial characteristics.

	Sample size			p-value
	Total (N=115)	≤500 (N=78)	>500 (N=37)	
<b>IF (Median; min, max)</b>	9.2(1.3,16.1)	8.3(1.3,11.1)	11.1(6.2,16.1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Central review of diagnosis and/or response</b>				0.25
No	29(42.6)	23(46.9)	6(31.6)	
Yes	39(57.4)	26(53.1)	13(68.4)	
<b>IDMC</b>				0.33
No	10(14.5)	5(11.4)	5(20.0)	
Yes	59(85.5)	39(88.6)	20(80.0)	
<b>Premature closure</b>				<b>0.006</b>
No	90(78.9)	56(71.8)	34(94.4)	
Yes	24(21.1)	22(28.2)	2(5.6)	
<b>Trial met primary endpoint</b>				0.83
No	70(60.9)	48(61.5)	22(59.5)	

	Sample size			p-value
	Total (N=115)	≤500 (N=78)	>500 (N=37)	
Yes	45(39.1)	30(38.5)	15(40.5)	0.066
<b>Publication within 5 years from accrual study end</b>				
No	44(39.3)	25(33.3)	19(51.4)	<0.001
Yes	68(60.7)	50(66.7)	18(48.6)	
<b>Impact factor</b>				
≤10	59(51.8)	52(67.5)	7(18.9)	0.24
>10	55(48.2)	25(32.5)	30(81.1)	
<b>Registrational trial</b>				
No	112(97.4)	77(98.7)	35(94.6)	
Yes	3(2.6)	1(1.3)	2(5.4)	

**Εικόνα 21.** Bar plot showing the association of sample size with impact factor.



Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των χαρακτηριστικών των δοκιμών (πίνακες 11-15).

**Πίνακας 11.** Association of central review with other trial characteristics.

	Central review of diagnosis and/or response			p-value
	Total (N=68)	No (N=29)	Yes (N=39)	
<b>Sample size (Median; min, max)</b>	128.0(9.0,6693.)	133.0(9.0,4086.0)	128.0(13.0,6693)	0.67
<b>IF (Median; min, max)</b>	8.4(1.3,16.1)	7.8(1.3,11.1)	9.3(3.1,16.1)	0.13
<b>IDMC</b>				0.39
<i>No</i>	6(12.0)	4(17.4)	2(7.4)	
<i>Yes</i>	44(88.0)	19(82.6)	25(92.6)	
<b>Premature closure</b>				0.14
<i>No</i>	52(77.6)	20(69.0)	32(84.2)	
<i>Yes</i>	15(22.4)	9(31.0)	6(15.8)	
<b>Trial met primary endpoint</b>				0.53
<i>No</i>	44(64.7)	20(69.0)	24(61.5)	
<i>Yes</i>	24(35.3)	9(31.0)	15(38.5)	
<b>Sample size</b>				0.25
≤500 patients	49(72.1)	23(79.3)	26(66.7)	
>500 patients	19(27.9)	6(20.7)	13(33.3)	
<b>Publication within 5 years from accrual study end</b>				0.81
<i>No</i>	24(36.4)	11(37.9)	13(35.1)	
<i>Yes</i>	42(63.6)	18(62.1)	24(64.9)	
<b>Impact factor</b>				0.20
≤10	38(56.7)	19(65.5)	19(50.0)	
>10	29(43.3)	10(34.5)	19(50.0)	
<b>Registrational trial</b>				0.50
<i>No</i>	66(97.1)	29(100.0)	37(94.9)	

	Central review of diagnosis and/or response			p-value
	Total (N=68)	No (N=29)	Yes (N=39)	
<i>Yes</i>	2(2.9)	0(0.0)	2(5.1)	

**Πίνακας 12.** Association of the presence of an IDMC with other trial characteristics.

	IDMC			p-value
	Total (N=69)	No (N=10)	Yes (N=59)	
<b>Sample size (Median; min, max)</b>	284.0(9.0,6693.0)	617.0(20.0,2157.0)	281.0(9.0,6693.0)	0.39
<b>IF (Median; min, max)</b>	10.1(1.3,16.1)	10.6(4.2,11.1)	10.1(1.3,16.1)	0.33
<b>Central review of diagnosis and/or response</b>				0.39
<i>No</i>	23(46.0)	4(66.7)	19(43.2)	
<i>Yes</i>	27(54.0)	2(33.3)	25(56.8)	
<b>Premature closure</b>				0.32
<i>No</i>	53(77.9)	9(90.0)	44(75.9)	
<i>Yes</i>	15(22.1)	1(10.0)	14(24.1)	
<b>Trial met primary endpoint</b>				0.38
<i>No</i>	43(62.3)	5(50.0)	38(64.4)	
<i>Yes</i>	26(37.7)	5(50.0)	21(35.6)	
<b>Sample size</b>				0.33
<i>≤500 patients</i>	44(63.8)	5(50.0)	39(66.1)	
<i>&gt;500 patients</i>	25(36.2)	5(50.0)	20(33.9)	
<b>Publication within 5 years from accrual study end</b>				0.93
<i>No</i>	28(41.8)	4(44.4)	24(41.4)	
<i>Yes</i>	39(58.2)	5(55.6)	34(58.6)	

	IDMC			p-value
	Total (N=69)	No (N=10)	Yes (N=59)	
<b>Impact factor</b>				0.35
≤10	30(43.5)	3(30.0)	27(45.8)	
>10	39(56.5)	7(70.0)	32(54.2)	
<b>Registrational trial</b>				0.38
No	66(95.7)	9(90.0)	57(96.6)	
Yes	3(4.3)	1(10.0)	2(3.4)	

**Πίνακας 13.** Association of achievement of the primary endpoint with other trial characteristics.

	Trial met primary endpoint			p-value
	Total (N=115)	No (N=70)	Yes (N=45)	
<b>Sample size (Median; min, max)</b>	173.0(7.0,6693.)	163.0(7.0,4086.0)	237.0(10.0,6693.0)	0.99
<b>IF (Median; min, max)</b>	9.2(1.3,16.1)	8.4(2.2,16.1)	10.1(1.3,16.1)	0.47
<b>Central review of diagnosis and/or response</b>				0.53
No	29(42.6)	20(45.5)	9(37.5)	
Yes	39(57.4)	24(54.5)	15(62.5)	
<b>IDMC</b>				0.38
No	10(14.5)	5(11.6)	5(19.2)	
Yes	59(85.5)	38(88.4)	21(80.8)	
<b>Premature closure</b>				<0.001
No	90(78.9)	46(65.7)	44(100.0)	
Yes	24(21.1)	24(34.3)	0(0.0)	
<b>Sample size</b>				0.83

	Trial met primary endpoint			p-value
	Total (N=115)	No (N=70)	Yes (N=45)	
$\leq 500$ patients	78(67.8)	48(68.6)	30(66.7)	
$> 500$ patients	37(32.2)	22(31.4)	15(33.3)	
<b>Publication within 5 years from accrual study end</b>				0.15
<i>No</i>	44(39.3)	30(44.8)	14(31.1)	
<i>Yes</i>	68(60.7)	37(55.2)	31(68.9)	
<b>Impact factor</b>				0.50
$\leq 10$	59(51.8)	38(54.3)	21(47.7)	
$> 10$	55(48.2)	32(45.7)	23(52.3)	
<b>Registrational trial</b>				0.56
<i>No</i>	112(97.4)	69(98.6)	43(95.6)	
<i>Yes</i>	3(2.6)	1(1.4)	2(4.4)	

**Πίνακας 14.** Association of the time from accrual study end to publication with other trial characteristics.

	Publication within 5 years from accrual study end			p-value
	Total (N=112)	Yes (N=68)	No (N=44)	
<b>Sample size (Median; min, max)</b>	203.0(7.0,6693.0)	135.0(7.0,6693.0)	413.0(9.0,4004.0)	0.058
<b>IF (Median; min, max)</b>	8.4(1.3,16.1)	8.4(1.3,16.1)	10.1(2.9,16.1)	0.49
<b>Central review of diagnosis and/or response</b>				0.81
<i>No</i>	29(43.9)	18(42.9)	11(45.8)	
<i>Yes</i>	37(56.1)	24(57.1)	13(54.2)	
<b>IDMC</b>				0.86

	Publication within 5 years from accrual study end			p-value
	Total (N=112)	Yes (N=68)	No (N=44)	
<i>No</i>	9(13.4)	5(12.8)	4(14.3)	
<i>Yes</i>	58(86.6)	34(87.2)	24(85.7)	
<b>Premature closure</b>				0.96
<i>No</i>	88(79.3)	53(79.1)	35(79.5)	
<i>Yes</i>	23(20.7)	14(20.9)	9(20.5)	
<b>Trial met primary endpoint</b>				0.15
<i>No</i>	67(59.8)	37(54.4)	30(68.2)	
<i>Yes</i>	45(40.2)	31(45.6)	14(31.8)	
<b>Sample size</b>				0.066
<i>≤500 patients</i>	75(67.0)	50(73.5)	25(56.8)	
<i>&gt;500 patients</i>	37(33.0)	18(26.5)	19(43.2)	
<b>Impact factor</b>				0.44
<i>≤10</i>	58(52.3)	37(55.2)	21(47.7)	
<i>&gt;10</i>	53(47.7)	30(44.8)	23(52.3)	
<b>Registrational trial</b>				0.99
<i>No</i>	109(97.3)	66(97.1)	43(97.7)	
<i>Yes</i>	3(2.7)	2(2.9)	1(2.3)	

**Πίνακας 15.** Association of the impact factor of the journal where the trial was published with other trial characteristics.

	Impact factor			p-value
	Total (N=114)	≤10 (N=59)	>10 (N=55)	
<b>Sample size (Median; min, max)</b>	175.5(7.0,6693.0)	78.0(7.0,2434.0)	562.0(49.0,6693.0)	<b>&lt;0.001</b>



	Impact factor			p-value
	Total (N=114)	≤10 (N=59)	>10 (N=55)	
<b>Central review of diagnosis and/or response</b>				0.20
<i>No</i>	29(43.3)	19(50.0)	10(34.5)	
<i>Yes</i>	38(56.7)	19(50.0)	19(65.5)	
<b>IDMC</b>				0.35
<i>No</i>	10(14.5)	3(10.0)	7(17.9)	
<i>Yes</i>	59(85.5)	27(90.0)	32(82.1)	
<b>Premature closure</b>				<b>&lt;0.001</b>
<i>No</i>	89(78.8)	38(65.5)	51(92.7)	
<i>Yes</i>	24(21.2)	20(34.5)	4(7.3)	
<b>Trial met primary endpoint</b>				0.50
<i>No</i>	70(61.4)	38(64.4)	32(58.2)	
<i>Yes</i>	44(38.6)	21(35.6)	23(41.8)	
<b>Sample size</b>				<b>&lt;0.001</b>
<i>≤500 patients</i>	77(67.5)	52(88.1)	25(45.5)	
<i>&gt;500 patients</i>	37(32.5)	7(11.9)	30(54.5)	
<b>Publication within 5 years from accrual study end</b>				0.44
<i>No</i>	44(39.6)	21(36.2)	23(43.4)	
<i>Yes</i>	67(60.4)	37(63.8)	30(56.6)	
<b>Registrational trial</b>				0.11
<i>No</i>	111(97.4)	59(100.0)	52(94.5)	
<i>Yes</i>	3(2.6)	0(0.0)	3(5.5)	

Στη συνέχεια, εξετάστηκαν περαιτέρω οι πιθανές διαφορές στα χαρακτηριστικά της δοκιμής ανάλογα με τη χρονική περίοδο δημοσίευσης, συγκρίνοντας δοκιμές που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2009 και 2013 (75 δοκιμές, 65,2%) και 2014-2018 (40 δοκιμές, 34.8) (πίνακας 16). Όλες οι δοκιμές που δημοσιεύθηκαν μετά το 2014 ανέφεραν ότι είχαν επίβλεψη από ανεξάρτητη επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων σε σύγκριση με το 69,7% των δοκιμών που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2009 και 2013 ( $p < 0.001$ ). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο εκπληρώθηκε λιγότερο συχνά σε δοκιμές που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2014-2018 σε σύγκριση με εκείνες που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2009 και 2013 ( $p = 0,023$ ) (εικόνα 22). Τα υπόλοιπα εξεταζόμενα χαρακτηριστικά δεν διαφέρουν μεταξύ των δύο χρονικών περιόδων.

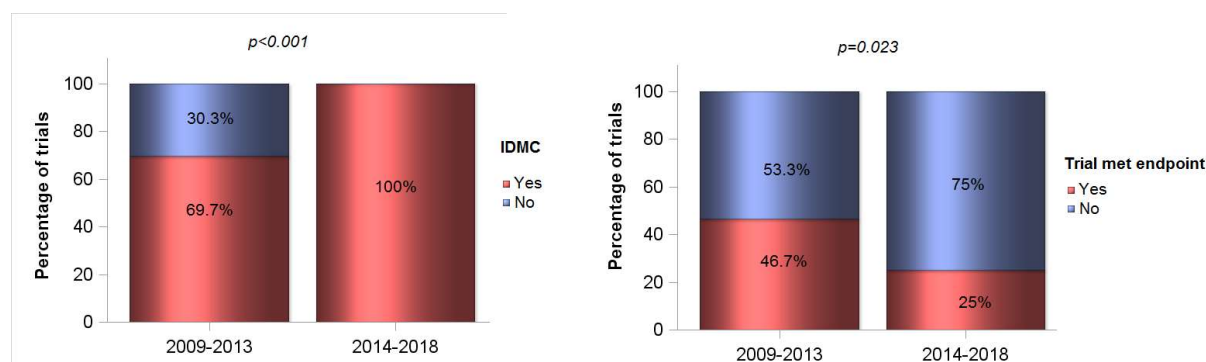
**Πίνακας 16.** Differences of trial characteristics by publication time period.

	Publication time period			p-value
	Total (N=115)	2009-2013 (N=75)	2014-2018 (N=40)	
<b>Sample size (Median; min, max)</b>	173.0(7.0,6693.0)	281.0(7.0,2434.0)	123.0(9.0,6693.0)	0.13
<b>IF (Median; min, max)</b>	9.2(1.3,16.1)	10.1(1.3,16.1)	8.4(2.9,16.1)	0.12
<b><math>\alpha</math> error (Median; min, max)</b>	0.05(0.01,0.20)	0.05(0.01,0.20)	0.05(0.025,0.10)	0.66
<b>Power (Median; min, max)</b>	85.0(60.0,95.0)	87.5(60.0,95.0)	83.0(80.0,95.0)	0.35
<b>Randomization</b>				0.52
<i>No</i>	24(20.9)	17(22.7)	7(17.5)	
<i>Yes</i>	91(79.1)	58(77.3)	33(82.5)	
<b>Blinding</b>				0.42
<i>No</i>	108(94.7)	71(95.9)	37(92.5)	
<i>Yes</i>	6(5.3)	3(4.1)	3(7.5)	
<b>Primary endpoint OS</b>				0.74
<i>No</i>	82(71.9)	54(73.0)	28(70.0)	
<i>Yes</i>	32(28.1)	20(27.0)	12(30.0)	
<b>Primary endpoint PFS/CR/PR/ORR/TTP</b>				0.86

	Publication time period			p-value
	Total (N=115)	2009-2013 (N=75)	2014-2018 (N=40)	
<i>No</i>	70(61.4)	45(60.8)	25(62.5)	
<i>Yes</i>	44(38.6)	29(39.2)	15(37.5)	
<b>Central review of diagnosis and/or response</b>				0.65
<i>No</i>	29(42.6)	15(45.5)	14(40.0)	
<i>Yes</i>	39(57.4)	18(54.5)	21(60.0)	
<b>IDMC</b>				<b>&lt;0.001</b>
<i>No</i>	10(14.5)	10(30.3)	0(0.0)	
<i>Yes</i>	59(85.5)	23(69.7)	36(100.0)	
<b>Premature closure</b>				0.085
<i>No</i>	90(78.9)	62(83.8)	28(70.0)	
<i>Yes</i>	24(21.1)	12(16.2)	12(30.0)	
<b>Trial met primary endpoint</b>				<b>0.023</b>
<i>No</i>	70(60.9)	40(53.3)	30(75.0)	
<i>Yes</i>	45(39.1)	35(46.7)	10(25.0)	
<b>QoL as endpoint</b>				0.28
<i>No</i>	80(74.1)	48(70.6)	32(80.0)	
<i>Yes</i>	28(25.9)	20(29.4)	8(20.0)	
<b>Sample size</b>				0.43
<i>≤500 patients</i>	78(67.8)	49(65.3)	29(72.5)	
<i>&gt;500 patients</i>	37(32.2)	26(34.7)	11(27.5)	
<b>Publication within 5 years from accrual study end</b>				0.36
<i>No</i>	44(39.3)	26(36.1)	18(45.0)	
<i>Yes</i>	68(60.7)	46(63.9)	22(55.0)	

	Publication time period			p-value
	Total (N=115)	2009-2013 (N=75)	2014-2018 (N=40)	
<b>Impact factor</b>				0.27
≤10	59(51.8)	36(48.0)	23(59.0)	
>10	55(48.2)	39(52.0)	16(41.0)	
<b>Registrational trial</b>				0.99
No	112(97.4)	73(97.3)	39(97.5)	
Yes	3(2.6)	2(2.7)	1(2.5)	

**Εικόνα 22.** Bar plot showing the differences in the presence of an IDMC and the achievement of the primary endpoint by publication year.



Σε σχέση με την κακοήθεια με όποια ασχολήθηκε η κάθε δοκιμή η κατάταξη έχει ως εξής: 12 δοκιμές αναφερόταν σε ασθενείς με γλοίωμα εγκεφάλου, 12 σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία, 11 σε ασθενείς με καρκίνο μαστού, 9 σε ασθενείς με σάρκωμα μαλακών μορίων, 8 σε ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, 8 σε ασθενείς με λέμφωμα, 6 σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη, 6 σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών, 6 σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστεως, 5 σε ασθενείς με μελάνωμα, 5 σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα, 5 σε ασθενείς με καρκίνο παχέως εντέρου, 4 σε ασθενείς πάσχοντες από πλακώδες καρκίνωμα, 3 σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο, 2 σε ασθενείς πάσχοντες από αιματολογικές κακοήθειες και μυκητιασικές λοιμώξεις και 13 δοκιμές είχαν ως θέμα έρευνας διάφορες άλλες ή σπάνιες κακοήθειες.

## 11. Συζήτηση

Οι κλινικές δοκιμές που σχεδιάζονται από ερευνητές με χορηγό μη-εμπορική οντότητα (Investigator-Initiated Trials, IITs), αναφέρονται επίσης ως μη-εμπορικές ή ως ακαδημαϊκές ανεξάρτητες κλινικές δοκιμές, είναι οι δοκιμές που χρηματοδοτούνται από μη κερδοσκοπικούς οργανισμούς. Δύναται να χρηματοδοτηθούν και από τη φαρμακοβιομηχανία, υπό την προϋπόθεση, ότι η κυριότητα των αποτελεσμάτων ανήκει στον ερευνητή-χορηγό, δεν υφίσταται καμία συμφωνία για περιορισμούς κατά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων και αποκλείεται η χρήση δεδομένων της μελέτης για κανονιστικούς ή εμπορικούς σκοπούς από τη φαρμακοβιομηχανία. Ο σχεδιασμός, η διεξαγωγή, η καταγραφή και η δημοσίευση των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής είναι υπό τον έλεγχο και την ευθύνη του ερευνητή που δρά ταυτόχρονα και ως χορηγός.

Οι μη-εμπορικές κλινικές μελέτες εστιάζουν συχνά σε ερωτήματα που αντιμετωπίζουν οι κλινικοί ιατροί στην καθημερινή πρακτική τους και έχουν τον ασθενή στο κέντρο του ενδιαφέροντος. Εκπονούνται από ακαδημαϊκά κέντρα, συνεργατικές ερευνητικές ομάδες, επιστημονικούς μη-κερδοσκοπικούς οργανισμούς έρευνας. Κατέχουν ζωτικής σημασίας ρόλο στη δημιουργία των δεδομένων που διαμορφώνουν την κλινική πρακτική. Μια αξιόλογη μη-εμπορική κλινική δοκιμή είναι αυτή που θέτει ένα ερώτημα που έχει επιστημονικό ενδιαφέρον, έχει αξιόπιστη ερευνητική μεθοδολογία, έχει απόλυτα ηθική και επιστημονική καθοδήγηση, έχει αφοσιωμένη και καταξιωμένη ερευνητική ομάδα, θεσμική υποστήριξη και χρηματοδότηση από οργανισμούς που αναγνωρίζουν την αξία της έρευνας (Magnin A *et al*, 2019) (Lacombe and Liu, 2012).

Η ανεξάρτητη κλινική έρευνα προσπαθεί κυρίως να απαντήσει σε ερωτήματα σχετικά με την κλινική πρακτική, που μπορεί να απασχολούν την επιστημονική κοινότητα αλλά μπορεί να μην ενδιαφέρουν τους εμπορικούς χορηγούς. Επίσης, τα αποτελέσματά τους μπορεί να προσφέρουν επιστημονικά στοιχεία για τη βελτίωση των θεραπευτικών κατευθυντήριων οδηγιών και την υποστήριξη των κλινικών αποφάσεων. Οι μη-εμπορικές δοκιμές μπορεί να περιλαμβάνουν δοκιμές για την παιδιατρική χρήση των ήδη εγκεκριμένων για ενήλικες φαρμάκων, να συγκρίνουν τα εγκεκριμένα φάρμακα σε μια νόσο, να συγκρίνουν χειρουργικές διαδικασίες, ακτινοθεραπευτικές μεθόδους. Επίσης, επιτελούν σημαντική έρευνα στον τομέα των σπάνιων παθήσεων (Suvarna 2012) (Kempf *et al*, 2017).

Στις εμπορικές κλινικές δοκιμές, η πηγή χρηματοδότησης είναι η χορηγός φαρμακοβιομηχανία, ενώ σε μη εμπορικές δοκιμές ο χορηγός μπορεί να μην είναι ο άμεσος χρηματοδότης. Τα χρηματοδοτικά κεφάλαια για τις ανεξάρτητες κλινικές δοκιμές ενδέχεται να προέρχονται εν μέρει ή εξ

ολοκλήρου από δημόσιους ή ιδιωτικούς πόρους συμπεριλαμβανομένης και της φαρμακοβιομηχανίας ή από φιλανθρωπικά ιδρύματα. Ο χορηγός είναι ο οργανισμός που λαμβάνει τις δωρεές με σκοπό την προώθηση της έρευνας και χρηματοδοτεί την μη-εμπορική δοκιμή. Η διαφάνεια και η ακριβής πληροφόρηση για τις πηγές της χρηματοδότησης είναι ζωτικής σημασίας για την αξιοπιστία και αποδοχή των ανεξάρτητων δοκιμών. Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκου το 2018, περίπου το 40% των δοκιμών που έχουν καταχωρηθεί στην Ευρώπη χρηματοδοτούνται κυρίως από τον ακαδημαϊκό χώρο (Madeira C *et al*, 2019).

Η καινοτόμος κλινική και μεταφραστική έρευνα, που σχεδιάστηκε και διεξήχθη από πρωτοπόρους ιατρούς, είχε σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της σύγχρονης ογκολογίας. Για παράδειγμα, οι επικουρικές θεραπείες για τον καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου, που αποδείχθηκε σε τυχαιοποιημένες δοκιμές να είναι αποτελεσματικές στην πρόληψη της υποτροπής, έχουν αναπτυχθεί και δοκιμαστεί μέσω έρευνας που πραγματοποιήθηκε σε μεγάλο βαθμό από ακαδημαϊκά κέντρα. Ομοίως, η ανάπτυξη και η εισαγωγή της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα και οι τεχνικές της χειρουργικής επέμβασης διατήρησης του μαστού, οι οποίες έχουν μειώσει τη νοσηρότητα για πολλές εκατοντάδες χιλιάδες γυναίκες, έλαβε χώρα σε ακαδημαϊκά κέντρα (Bergmann L *et al*, 2010).

Ένα άλλο σύγχρονο παράδειγμα, είναι η δοκιμή TOP-GEAR, που είναι μια τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης II / III προεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας έναντι προεγχειρητικής χημειοθεραπείας στον χειρουργήσιμο γαστρικό καρκίνο. Ο στόχος της είναι ξεκάθαρος: να βελτιστοποιήσει την ακολουθία των καθιερωμένων θεραπευτικών στρατηγικών του γαστρικού καρκίνου, με την ολική επιβίωση να είναι το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο. Η TOP-GEAR είναι η τυπική περίπτωση μιας ανεξάρτητης μη-εμπορικής δοκιμής που προσπαθεί να απαντήσει σε ένα κρίσιμο ερώτημα, που δυνητικά θα αλλάξει την καθιερωμένη κλινική πρακτική. Η ερώτηση της δοκιμής είναι κρίσιμη για τη διαχείριση των ασθενών και γι αυτό ειδικοί επιστήμονες παγκοσμίως αποφάσισαν να συνεργαστούν ώστε να αποκτηθούν οι ισχυρές αποδείξεις για να απαντηθεί αυτό το ερευνητικό ερώτημα. Ο μη-εμπορικός χορηγός στην Ευρώπη είναι ο EORTC. Συμμετέχουν είκοσι δύο κέντρα από έξι κράτη μέλη της ΕΕ, με στόχο την ένταξη 620 ασθενών. Η μελέτη εξακολουθεί να εντάσσει ασθενείς (Leong T *et al*, 2017).

Τα τελευταία χρόνια, ενώ η κρατική χρηματοδότηση για βιοϊατρική έρευνα έχει μειωθεί ή παρέμεινε σταθερή, αυξήθηκαν σημαντικά οι ρυθμιστικές και γραφειοκρατικές απαιτήσεις. Αφήνοντας έτσι τις φαρμακευτικές εταιρείες να καλύψουν το κενό, ειδικά στην κοστοβόρα κλινική έ-

ρευνα φάσης III. Επιπλέον, η θεραπευτική αντιμετώπιση των νεοπλασιών από έναν ειδικό για την ασθένεια προσανατολισμό, έχει εξελιχθεί σε μια στοχευμένη-εξατομικευμένη προσέγγιση. Μια αλλαγή που προσφέρει πολλές νέες προκλήσεις, όπως η πρόβλεψη των ασθενών που είναι πιθανότερο να ανταποκρίνονται σε μια συγκεκριμένη θεραπεία, αλλά παράλληλα μεταβάλλει και τα επιχειρηματικά μοντέλα της φαρμακοβιομηχανίας, τα οποία βασίζονται γενικά σε νέα φάρμακα με μεγάλες αγορές για την αντιστάθμιση του τεράστιου κόστους ανάπτυξης (Margolin K *et al*, 2007) (Fears R *et al*, 2013).

Η ανεξάρτητη ακαδημαϊκή κλινική έρευνα, συχνά επικεντρώνεται σε νέες χρήσεις φαρμάκων με περιορισμένη εμπορική δυναμική. Όμως, η είσοδος πολλών νέων ενώσεων στη φάση της κλινικής ανάπτυξης, αύξησε το ενδιαφέρον των μη-εμπορικών δοκιμών σε αυτό το πεδίο, με δοκιμές που συνήθως διεξάγονται με ήδη εγκεκριμένη και υπό προστασία πατέντας φαρμακευτική ουσία. Από την προοπτική της φαρμακοβιομηχανίας η οικονομική υποστήριξη οργανισμών που χορηγούν την ανεξάρτητη κλινική έρευνα, έχει ως κέρδος την συλλογή πρόσθετων δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον μελλοντικό σχεδιασμό νέων ενδείξεων και την προβολή του προϊόντος. Ενίοτε, το ενδιαφέρον της ακαδημαϊκής κοινότητας στη μεταφραστική έρευνα, συμπίπτει με την επιθυμία της βιομηχανίας για εισαγωγή νέων προϊόντων στην αγορά (Bergmann L *et al*, 2010) (Lacombe D *et al*, 2017).

Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή νομοθεσία από το 2004 (2001/20/EC of 4 April 2001), οι υποχρεώσεις του χορηγού είναι οι ίδιες είτε η δοκιμή είναι εμπορική είτε μη-εμπορική. Ο μη-εμπορικός χορηγός αναλαμβάνει την ευθύνη για το σχεδιασμό της μελέτης, την σύνταξη του πρωτοκόλλου, την παρακολούθηση της μελέτης, την διαχείριση, ανάλυση και αναφορά των δεδομένων, την κάλυψη του κόστους των ερευνητικών φαρμάκων, την αποζημίωση των ερευνητών και τα ασφαλιστικά συμβόλαια των συμμετεχόντων της δοκιμής, όπως και την επιλογή του προσωπικού της μελέτης (Negrouk *et al*, 2018).

Υπάρχουν πολλές προκλήσεις και εμπόδια που αντιμετωπίζει η ανεξάρτητη κλινική έρευνα. Οι αυξανόμενες γραφειοκρατικές απαιτήσεις συνιστούν σημαντική παρεμπόδιση στην ανάπτυξη των μη-εμπορικών δοκιμών. Εκτός από τα περιορισμένα κεφάλαια, σημαντικό εμπόδιο θεωρείται η έλλειψη τοπικών υποδομών και ειδικά εκπαιδευμένου προσωπικού σε αρκετές χώρες. Όλο και περισσότερο οι ΙΤ πρέπει να είναι πολυεθνικές (π.χ. για να εντάσσουν επαρκή αριθμό ασθενών), γεγονός που αυξάνει την πολυπλοκότητα (Hemminki and Kellokumpu-Lehtinen, 2006) (Dittrich *et al*, 2015).

Στον τομέα της ογκολογίας, ο EORTC προσφέρει το ειδικευμένο και έμπειρο προσωπικό που είναι απαραίτητο σε διάφορα επίπεδα για τη διεξαγωγή των Investigator-Initiated κλινικών δοκιμών, όπως και ένα ισχυρό δίκτυο πανευρωπαϊκής εμβέλειας συνεργαζόμενων επιστημονικών ομάδων και ακαδημαϊκών κέντρων (Lacombe D *et al*, 2020).

Από την καταγραφή και την ανάλυση των χαρακτηριστικών των 115 δημοσιευμένων και ολοκληρωμένων μελετών, στις οποίες ήταν χορηγός ο EORTC, που έγινε στην παρούσα εργασία, κατ'αρχήν αναδύονται τα πλεονεκτήματα της συνεργασίας και της συμμετοχής σε ένα οργανισμό αυτής της κατηγορίας. Η πλειονότητα των δοκιμών (56,5%) ήταν φάσης III, δοκιμές που έχουν μεγάλο μέγεθος, κόστος και χρήζουν σημαντικής γραμματειακής υποστήριξης. Επίσης, όλες οι δοκιμές φάσης III ήταν τυχαιοποιημένες και πολυκεντρικές, χαρακτηριστικά που επαυξάνουν την αξιοπιστία τους, και στο ένα τρίτο των δοκιμών ο πληθυσμός των συμμετεχόντων ασθενών ήταν άνω των 500.

Υπάρχουν δύο δοκιμές φάσης I όπου αναφέρεται στη δημοσίευσή τους ότι χρησιμοποιήθηκε τυχαιοποίηση, γεγονός που φαίνεται παράδοξο. Η πρώτη αφορά δοκιμή, (EORTC06061) (Willemze R *et al*, 2014), σε ασθενείς με κακής πρόγνωσης οξεία λευχαιμία που έλαβαν την τυπική θεραπεία εφόδου συν το ερευνητικό φάρμακο της δοκιμής clofarabine, με διαφορετικούς τρόπους : ταχεία έγχυση versus αργή έγχυση μίας ώρας. Ο στόχος της δοκιμής ήταν ο καθορισμός της μέγιστης ανεκτής δόσης και εντάχθηκαν 25 ασθενείς. Η δεύτερη δοκιμή, (EORTC 10053) (Fumoleau P *et al*, 2014), συμπεριέλαβε 25 ασθενείς με μετασταστικό καρκίνο μαστού και τα δύο σκέλη τυχαιοποίησης ήταν : tamoxifen για τον πρώτο κύκλο και στη συνέχεια πρόσθεση lapatinib versus lapatinib για τον πρώτο κύκλο και στη συνέχεια πρόσθεση tamoxifen. Οι στόχοι αυτής της δοκιμής ήταν η φαρμακοκινητική μελέτη, η ανοχή και ασφάλεια. Αυτή η ασυνήθιστη και μη απαραίτητη πρακτική της τυχαιοποίησης σε δοκιμή φάσης I, πιθανώς εφαρμόστηκε για να γίνουν εγκυρότερες συγκρίσεις μεταξύ των δύο σκελών ως προς την φαρμακοκινητική και την τοξικότητα.

Σε 109 από τις 115 δοκιμές αναφέρονται αναλυτικά οι πηγές χρηματοδότησης, είτε προέρχονται από τη φαρμακοβιομηχανία, από φιλανθρωπικά ιδρύματα είτε από άλλους οργανισμούς. Η παράμετρος αυτή αξίζει πάντα να αναφέρεται ευκρινώς όταν δημοσιεύεται κάθε μη-εμπορική δοκιμή, ώστε να μην υπάρχουν παρανοήσεις σχετικά με την ανεξαρτησία των επιτευχθέντων αποτελεσμάτων.



Η πληροφορία για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν διαθέσιμη σε όλες τις δοκιμές και είχε περιγραφεί με ευκρίνεια. Όπως παρατηρείται στις ογκολογικές δοκιμές, η συνολική επιβίωση και το διάστημα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου, είναι τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα καταληκτικά σημεία. Ένα ενδιαφέρον αποτέλεσμα ήταν ότι περισσότερες από τις μισές δοκιμές δεν επιβεβαίωσαν την ερευνητική υπόθεση ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο τους. Η επισήμανση των δοκιμών είτε ως θετικές είτε ως αρνητικές, με βάση το αν επιβεβαιώθηκε στατιστικά η ερευνητική υπόθεσή τους, αν και υπερβολικά απλοϊκή, είναι διαδεδομένη πρακτική. Μια <<αρνητική>> δοκιμή δεν συνεπάγεται επιστημονική απαξία, αλλά αντιθέτως μπορεί να προσφέρει σημαντική πληροφορία, ιδιαίτερα αν το ερευνητικό ερώτημα είναι δημοφιλές. Όπως η δοκιμή EORTC 20012 (Carde P *et al*, 2016) που ήταν μια τυχαιοποιημένη φάσης III δοκιμή, σύγκρισης της καθιερωμένης αγωγής με ένα εντατικοποιημένο σχήμα σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου και υψηλού κινδύνου λέμφωμα Hodgkin, έδωσε την σημαντική πληροφορία με τη δημοσίευσή της το 2016, ότι δεν υπερτερεί η εντατικοποιημένη αγωγή της καθιερωμένης. Το συμπέρασμα της EORTC 20012 ήταν η απάντηση σε ένα ερώτημα που απασχολούσε την επιστημονική κοινότητα και είχε προκαλέσει επιστημονικούς διαξιφισμούς. Η τελική κρίση για την αξιολόγηση μιας δοκιμής, θα είναι σωστό να συμπεριλαμβάνει το σύνολο των συμπερασμάτων της τόσο για το πρωτεύον όσο και για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία όπως τα αποτελέσματα ασφάλειας και ποιότητας ζωής.

Το πιο συχνό αίτιο για τον πρόωρο τερματισμό μιας δοκιμής ήταν ο χαμηλός ρυθμός ένταξης ασθενών στη δοκιμή. Το γεγονός αυτό μπορεί να έχει πολλές αιτίες, όπως ο ελλιπής αρχικός σχεδιασμός, συνεχείς πολλαπλές αναθεωρήσεις του πρωτοκόλλου, κακή επικοινωνία μεταξύ των ερευνητικών κέντρων, μη σωστή αξιολόγηση του ενδιαφέροντος της επιστημονικής κοινότητας για το ερευνητικό ερώτημα και η ύπαρξη ανταγωνιστικών μελετών. Ένα παράδειγμα είναι η μελέτη EORTC 21081 (Bagot M *et al*, 2017), που είχε σχεδιαστεί ως ανοικτή τυχαιοποιημένη δοκιμή σύγκρισης της αποτελεσματικότητας της λεναλιδομίδης ως αγωγή συντήρησης έναντι της παρακολούθησης, μετά την κυτταρομείωση σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου πρωτοπαθές δερματικό T-λέμφωμα. Σε διάρκεια 38 μηνών ήταν εφικτή η ένταξη μόνο του 20% των προβλεπόμενων ασθενών (21 ασθενείς από τον στόχο των 105). Όμως παράλληλα η δοκιμή είχε 6 τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου, 4 εκ των οποίων ήταν μείζονες τροποποιήσεις σχετικές με τον χειρισμό του ερευνητικού φαρμάκου (αγωγή θρόμβωσης και νεφρικής έκπτωσης, αγωγή κυτταρομείωσης, επιτήρηση για δεύτερες κακοήθειες, εντατικοποίηση του ελέγχου στα πλαίσια του

προγράμματος πρόληψης κήσης). Διακρίνεται στην περίπτωση αυτή, η ύπαρξη ατελούς προετοιμασίας του πρωτοκόλλου που δυσχεραίνει περαιτέρω την έγκαιρη ένταξη ασθενών, ιδιαίτερα σε ένα νόσημα που δεν απαντάται συχνά.

Τρεις από τις δοκιμές που συμπεριέλαβε η παρούσα εργασία είχαν πρόθεση έγκρισης του ερευνητικού φαρμάκου, οπότε τυπικά δεν ήταν σύμφωνες με τον ορισμό της μη-εμπορικής δοκιμής (Bottomley A *et al*, 2009) (Van der Graaf W *et al*, 2012) (Stupp R *et al*, 2014). Όμως συμπεριλήφθησαν γιατί είχαν μερικά άξια συζήτησης χαρακτηριστικά. Ο χορηγός των μελετών ήταν ο EORTC, αλλά την τελευταία πενταετία ο οργανισμός έχει εγκαταλείψει πλήρως αυτή την πολιτική. Η πιο πρόσφατη από τις τρεις δοκιμές, δημοσιεύθηκε το 2014 και ήταν η δοκιμή CENTRIC EORTC 26071-22072 (Stupp R *et al*, 2014). Ήταν τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης III, σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με γλοιοβλάστωμα που έφεραν ειδική μοριακή βλάβη, όπου συγκρινόταν η καθιερωμένη θεραπεία με ή χωρίς την πρόσθεση του ερευνητικού φαρμάκου. Διεξήχθη σε 25 χώρες και 146 ερευνητικά κέντρα. 3500 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ειδικές μοριακές αναλύσεις στα πλαίσια του σταδίου διαλογής της δοκιμής, από τους οποίους 545 τυχαιοποιήθηκαν στα ερευνητικά σκέλη. Ειδικά, ο σχεδιασμός του πρωτοκόλλου έγινε από την επιστημονική ομάδα του EORTC σε συνεργασία με τη κατασκευάστρια φαρμακοβιομηχανία, οι ερευνητές και εκπρόσωποι του EORTC κατείχαν τις πλειοψηφικές θέσεις στην επιτροπή διεύθυνσης της μελέτης και είχαν άμεση εμπλοκή στην διεξαγωγή της μελέτης και στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν από επιστήμονες στατιστικής του EORTC ξεχωριστά και ανεξάρτητα από την ομάδα στατιστικής της φαρμακοβιομηχανίας, και κατέληξαν σε ταυτόσημα αποτελέσματα. Τελικά, η δοκιμή CENTRIC δεν έδειξε βελτίωση στην έκβαση των ασθενών με την πρόσθεση στην τυπική χημειοθεραπεία του, του πολλά υποσχόμενου, από τις προηγούμενες μελέτες φάσης II, ερευνητικού φαρμάκου cilengitide. Όμως, το όλο εγχείρημα προσφέρει ένα παράδειγμα επιτυχούς συνεργασίας μεταξύ ακαδημίας και βιομηχανίας, που εκτέλεσαν από κοινού μια μεγάλη κλινική δοκιμή, με ταυτόχρονη διατήρηση της ανεξαρτησίας των δύο εταίρων, με ξεχωριστές στατιστικές αναλύσεις, με όφελος την μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των συμμετεχόντων ασθενών και την περαιτέρω ανάλυση των μοριακών χαρακτηριστικών όγκου από τις ερευνητικές πλατφόρμες του EORTC (Lacombe D *et al*, 2013).

Η ποιότητα και το ειδικό βάρος των δοκιμών που εκπονούν οι επιστημονικές ομάδες του EORTC αντικατροπτίζεται και στο γεγονός ότι τα αποτελέσματα από το 48,2% των δοκιμών δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με συντελεστή απήχησης υψηλότερο από 10. Η έρευνα καλύπτει

όλο το πεδίο των νεοπλασιών από συχνές κακοήθειες όπως ο καρκίνος του μαστού και του προστάτη, μετρίως σπάνιους όγκοι όπως το γλοίωμα και έως ορφανά νοσήματα όπως το μελάνωμα του χοριοειδούς χιτώνα.

Η παρούσα εργασία κατέγραψε τις δοκιμές που δημοσιεύθηκαν μετά την ολοκλήρωσή τους την δεκαετία 2009-2019. Πολλές δοκιμές μπορεί να σχεδιάστηκαν και να μην ολοκληρώθηκαν ή να μην δημοσιεύθηκαν για διάφορους λόγους, αλλά δεν ήταν δυνατό να συγκεντρωθούν στοιχεία από αυτές.

Στην βιβλιογραφία υπάρχουν δύο δημοσιευμένες καταγραφές των χαρακτηριστικών των μη-εμπορικών δοκιμών, με έμφαση στην σκιαγράφηση του χρηματοδοτικού προφίλ, στην Πορτογαλία ( Madeira *et al*, 2016) (Madeira *et al*, 2019).

Η ανεξάρτητη ακαδημαϊκή έρευνα προσπαθεί να απαντήσει σε κρίσιμα κλινικά ερωτήματα ώστε να βελτιωθεί η διαχείριση των προβλημάτων των ασθενών. Έχει συμβάλει καθοριστικά στην εφαρμογή νέων θεραπευτικών στρατηγικών στην ογκολογία, που δεν αφορά μόνο σε νέα φάρμακα, αλλά και άλλες θεραπευτικές στρατηγικές όπως την χειρουργική επέμβαση, την ακτινοθεραπεία ή στην βελτιστοποίηση της υπάρχουσας θεραπείας μέσω του συνδυασμού αυτών. Αντιμετωπίζει τις ίδιες πολιτικές και κανονισμούς που εφαρμόζονται στην εμπορική φαρμακευτική έρευνα. Έτσι, οι οικονομικές συνέπειες της αυξημένης γραφειοκρατικής επιβάρυνσης μαζί με τις απαιτήσεις ασφάλισης για τη διεξαγωγή κλινικής έρευνας είναι πρακτικά εμπόδια στην ανάπτυξη των μη εμπορικών δοκιμών. Η ύπαρξη και ανάπτυξη βιώσιμων μη κερδοσκοπικών οργανισμών που υποστηρίζουν την ανεξάρτητη έρευνα σε πολυεθνική κλίμακα δρώντας ως ακαδημαϊκοί χορηγοί, είναι θεμελιώδους σημασίας για την υπερπήδηση των όποιων εμποδίων.

## 12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adje A. CLINICAL PHARMACOLOGY 2018 *ASCO-SEP*.
2. Ananthakrishnan R and Menon S. “Design of oncology clinical trials: A review”. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013;88 (1) :144-153.
3. Bagot M, et al. “A phase III study of lenalidomide maintenance after debulking therapy in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma – EORTC 21081 (NCT01098656): results and lessons learned for future trial designs”. *Eur J Dermatol* 27.3(2017): 286-294.
4. Bergmann L et al. “Investigator-initiated trials of targeted oncology agents: why independent research is at risk?”. *Annals of Oncology* 21 (2010): 1573–1578.
5. Bottomley A, et al. “Adjuvant Therapy With Pegylated Interferon Alfa-2b Versus Observation in Resected Stage III Melanoma: A Phase III Randomized Controlled Trial of Health-Related Quality of Life and Symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group”. *JCO* 27.18(2009):2916-2923.
6. Bradbury P. “Early-phase oncology clinical trial design in the era of molecularly targeted therapy: pitfalls and progress”. *Clin. Invest.* 2011; 1(1): 33–44.
7. Brody T. 2016, *Clinical Trials* 2<sup>nd</sup> ed Elsevier.
8. Burock S et al. “How can innovative forms of clinical research contribute to deliver affordable cancer care in an evolving health care environment?”. *European Journal of Cancer* 49(2013): 2777– 2783.
9. Cannistra SA. “Phase II Trials in Journal of Clinical Oncology”. *JCO* 2009;27(19):3073-3076.
10. Dittrich C et al. “An ESMO-EORTC position paper on the EU clinical trials regulation and EMA’s transparency policy:making European research more competitive again”. *Annals of Oncology* 26 (2015): 829–832.
11. Carde P, et al. “Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPP escalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score>3, High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial”. *JCO* 34.17(2016):2028-2036
12. Fears R et al. “Reforming the EU environment for clinical trials: what are the challenges?”. *Q J Med* 106 (2013):787–789.
13. Fumoleau P, et al. “A phase I pharmacokinetics study of lapatinib and tamoxifen in metastatic breast cancer (EORTC 10053 Lapatam study)”. *The Breast* 23.5(2014):663-669.

14. Gray R et al. Phase II Clinical Trial Design: Methods in Translational Research from the Genitourinary Committee at the Eastern Cooperative Oncology Group. *Clin Cancer Res* 2006;12:1966-1969.
15. Green S, Benedetti J, Smith A, et al. 2012. *Clinical Trials in Oncology*, 3rd ed. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC Taylor & Francis Group
16. Griffiths G. Clinical trials in oncology. *Medicine* 2020;48(2):128-131.
17. Groshen S. 2010 “Randomization”. *Oncology Clinical Trials*. Demos Medical Publishing Oncology.
18. Hansen A et al. “Phase 1 Trial Design: Is 3 + 3 the Best?”. *Cancer Control* 21.3 (2014):200-208.
19. Hemminki A and Kellokumpu-Lehtinen PK. “Harmful impact of EU clinical trials directive. Academic clinical research in cancer seems to have no future in Europe”. *BMJ* 332.4 (2006):501-502
20. Jamal R et al. “Performance of multinomial designs in comparison with response-based designs in non-randomized phase II trials of targeted cancer agents”. *Annals of Oncology* 24 (2013): 1936–1942.
21. Ji Y, Wang SJ. “Modified toxicity probability interval design: a safer and more reliable method than the 3 + 3 design for practical phase I trials”. *J Clin Oncol* 31(2013):1785–1791.
22. Kelly WK, Halabi S. 2010 *Oncology Clinical Trials: Successful Design, Content, and Analysis*. New York, NY: Demos Medical.
23. Kempf E et al. “‘Mind the gap’ between the development of therapeutic innovations and the clinical practice in oncology: A proposal of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) to optimise cancer clinical research”. *European Journal of Cancer* 86 (2017):143-149.
24. Kemp R, Prasad V. “Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused?” *BMC Medicine* 15:134 (2017).
25. Korn EL, Freidlin B. 2020, *Clinical Trial Designs in Oncology, Abeloff’s Clinical Oncology*, 6<sup>th</sup> edition. Elsevier.
26. Kumar A and Chakraborty BS. “Interim analysis: A rational approach of decision making in clinical trial”. *J Adv Pharm Technol Res* 7.4(2016): 118–122.

27. Kyriaki M et al. “The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30, version 3.0) in terminally ill cancer patients under palliative care: validity and reliability in a Hellenic sample” *Int J Cancer* 94.1(2001):135-9.
28. Lacombe D and Liu Y. “The future of clinical research in oncology: where are we heading to?” *Chin Clin Oncol* 1.32 (2012)
29. Lacombe D et al. “Academia–Industry Partnerships: Are we ready for new models of partnership? The point of view of the EORTC, an academic clinical cancer research organization”. *European Journal of Cancer* 49 (2013):1– 7.
30. Lacombe D et al. Precision Medicine: From “Omics” to Economics towards Data-Driven Healthcare – Time for European Transformation. *Biomed Hub* 2.suppl 1 (2017):212-221.
31. Lacombe D et al. “Clinical research in Europe: Who do we do all that for?” *Journal of Cancer Policy* 23 (2020) doi.org/10.1016/j.jcipo.2020.100217
32. Lee J and Feng L. Randomized Phase II Designs in Cancer Clinical Trials: Current Status and Future Directions. *JCO* 2005;23:4450-4457.
33. Leong T et al. “TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG”. *Ann Surg Oncol* 24.8 (2017):2252-2258.
34. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:708-720.
35. Logan B R. CLINICAL TRIALS AND BIostatISTICS. 2018 *ASCO-SEP*
36. Madeira C et al. “Transparency and accuracy in funding investigator-initiated clinical trials: a systematic search in clinical trials databases”. *BMJ Open* 2019;9:e023394. doi:10.1136/bmjopen-2018-023394
37. Madeira C et al. “Investigator-initiated clinical trials conducted by the Portuguese Clinical Research Infrastructure Network (PtCRIN)”. *Contemporary Clinical Trials Communications* 4 (2016):141-148
38. Magnin A et al. “European survey on national training activities in clinical research”. *Trials* 20 (2019):616
39. Margolin K et al. An Introduction to Foundation and Industry-Sponsored Research: Practical and Ethical Considerations. *ASH Educational Book Hematology* 2007:298-503.

40. Mauri L and D'Agostino R. "Challenges in the Design and Interpretation of Noninferiority Trials" *N Engl J Med* 377 (2017) :1357-67.
41. Mo Y et al. "Non-adherence in non-inferiority trials: pitfalls and recommendations" *BMJ* 369 (2020) : 2215 (doi: 10.1136/bmj.m2215).
42. Negrouk A et al. "Diverging EU health regulations: The urgent need for co ordination and Convergence". *Journal of Cancer Policy* 17 (2018):24-29
43. Oh H, Surapaneni S, Hui J Y. Chapter 26 - Preclinical Development of Oncology Drugs. 2017. *A comprehensive guide to toxicology in Non-clinical drug development*, 2nd ed. Elsevier.
44. Paoletti X et al. "Dose-Finding Methods: Moving Away from the 3+ 3 to Include Richer Outcomes". *Clin Cancer Res* 23.15 (2017):3977-3979.
45. Riechelmann R et al. "Non-inferiority cancer clinical trials: scope and purposes underlying their design" *Annals of Oncology* 24 (2013):1942–1947
46. Rubinstein LV et al. Design Issues of Randomized Phase II Trials and a Proposal for Phase II Screening Trials. 2005;23(28) 7199-7206.
47. Sedgwick P. "Intention to treat analysis versus per protocol analysis of trial data". *BMJ* 350 (2015):681
48. Shapiro A. "Investigator-sponsored Clinical Trials" *RETINA Today* November/December (2013): 29-30.
49. Simon R. Optimal Two stage designs for phase II clinicals trials. *Controlled clinical trials* 1989; 10:1-10.
50. Snyder P et al. "Identifying Changes in Scores on the EORTC-QLQ-C30 Representing a Change in Patients Supportive Care Needs". *Qual Life Res* 24.5 (2015): 1207–1216.
51. Stephen LG. 2010 "Design of phase III clinical trials". *Oncology Clinical Trials*. Demos Medical Publicing Oncology.
52. Stupp R, et al. "Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial". *Lancet Oncol* 15.10(2014):1100-1108.
53. Suvarna V. "Investigator Initiating Trials" *Perspectives in Clinical Research* 3.4 (2012):119-120.
54. Tripepi G, et al. "Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials". *Nephrology* 25.7(2020):513-517.

55. Van der Graaf WA, et al. “Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial”. *Lancet* 19.379(2012):1879-1886.
56. Wan M, et al. “Blinding in pharmacological trials: the devil is in the details”. *Arch Dis Child* 98.9 (2013): 656–659.
57. Wieand SH. Randomized Phase II Trials: What Does Randomization Gain? *JCO* 2005; 23(9):1794-1795.
58. Willemze R, et al. “Clofarabine in combination with a standard remission induction regimen (cytosine arabinoside and idarubicin) in patients with previously untreated intermediate and bad-risk acute myelogenous leukemia (AML) or high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS): phase I results of an ongoing phase I/II study of the leukemia groups of EORTC and GIMEMA (EORTC GIMEMA 06061/AML-14A trial)”. *Ann Hematol* 93(2014):965–975.
59. Wong KM et al. The changing landscape of phase I trials in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2016 Feb;13(2):106-17.
60. <https://recist.eortc.org/>
61. (<https://www.eortc.org/>.
62. <https://qol.eortc.org/>).



### **13. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: Οι 115 δοκιμές που αναλύθηκαν με χρονολογική κατάταξη**

1. Wittig A, et al. Early clinical trial concept for boron neutron capture therapy: A critical assessment of the EORTC trial 11001. *Applied Radiation and Isotopes* 67 (2009): S59–S62
2. Le Pécoux C, et al. “Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial”. *Lancet oncol* 10 (2009):467-474.
3. Matzinger O, et al. “Mitomycin C with continuous fluorouracil or with cisplatin in combination with radiotherapy for locally advanced anal cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II study 22011-40014)”. *EJC* 45 (2009) 2782 –2791.
4. Van den Bent MJ, et al. “Randomized Phase II Trial of Erlotinib Versus Temozolomide or Carmustine in Recurrent Glioblastoma: EORTC Brain Tumor Group Study 26034”. *JCO* 27.8(2009):1268-1274.
5. Witteveen PO, et al. “Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer—Gynaecological Cancer Group)”. *Annals of Oncology* 20 (2009): 1511–1516.
6. Sternberg CN, et al. “Docetaxel plus oblimersen sodium (Bcl-2 antisense oligonucleotide): an EORTC multicenter, randomized phase II study in patients with castration-resistant prostate cancer”. *Annals of Oncology* 20 (2009):1264–1269.
7. Van Cutsem E, et al. “Randomized Phase III Trial Comparing Biweekly Infusional Fluorouracil/Leucovorin Alone or With Irinotecan in the Adjuvant Treatment of Stage III Colon Cancer: PETACC-3”. *JCO* 27.19(2009):3117-3125
8. Stupp R, et al. “Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial”. *Lancet Oncol* 10(2009) : 459–466.
9. Sleijfer S, et al. “Pazopanib, a Multikinase Angiogenesis Inhibitor, in Patients With Relapsed or Refractory Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Phase II Study From the European Organisation for Research and Treatment of Cancer—Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC Study 62043)”. *JCO* 27.19(2009):3126-3132.

10. De Santis M, et al. “Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer “Unfit” for Cisplatin-Based Chemotherapy:Phase II—Results of EORTC Study 30986”. JCO 27.33(2009):5634-5639.
11. Bolla M, et al. “Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer”. N Engl J Med 360.24 (2009):2516-2527.
12. Lefebvre JL, et al. “Phase 3 Randomized Trial on Larynx Preservation Comparing Sequential vs Alternating Chemotherapy and Radiotherapy”. J Natl Cancer Inst101 (2009):142 – 152.
13. Viscoli C, et al. “An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients”. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 64 (2009): 1274–1281.
14. Bottomley A, et al. “Adjuvant Therapy With Pegylated Interferon Alfa-2b Versus Observation in Resected Stage III Melanoma: A Phase III Randomized Controlled Trial of Health-Related Quality of Life and Symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group”. JCO 27.18(2009):2916-2923.
15. Van den Bent MJ, et al. “Randomized Phase II Trial of Erlotinib Versus Temozolomide or Carmustine in Recurrent Glioblastoma:EORTC Brain Tumor Group Study 26034”. JCO 27.8 (2009):1268-1274.
16. Mandelli F, et al. “Daunorubicin Versus Mitoxantrone Versus Idarubicin As Induction and Consolidation Chemotherapy for Adults With Acute Myeloid Leukemia: The EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10”. JCO27.32(2009):5397-5403.
17. Herbrecht R, et al. “Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study”. Bone Marrow Transplant 45.7(2010):1227-1233.
18. De Witte T, et al. “Value of allogeneic *versus* autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial”. Hematologica 96.10 (2010) 1754-1761.
19. Gore ME, et al. “Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fl uorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial”. Lancet 375 (2010): 641–648.

20. Issels RD, et al. "Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study". *Lancet Oncol* 11 (2010): 561–570.
21. Josting A, et al. "Dose Intensity of Chemotherapy in Patients With Relapsed Hodgkin's Lymphoma". *JCO* 28.34(2010):5074-5080.
22. Van Schil PE, et al. "Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial". *Eur Respir J* 36 (2010):1362–1369.
23. Labar B, et al. "Dexamethasone compared to prednisolone for adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: final results of the ALL-4 randomized, phase III trial of the EORTC Leukemia Group". *Haematologica* 95.9(2010):1489-1495.
24. Amadori S, et al. "Randomized trial of two schedules of low-dose gemtuzumab ozogamicin as induction monotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukaemia in older patients not considered candidates for intensive chemotherapy. A phase II study of the EORTC and GIME-MA leukaemia groups (AML-19)". *BJH* 149.3(2010):376-382.
25. Vergote I, et al. "Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer". *NEJM* 363.10 (2010):943-953.
26. Hoskins P, et al. "Advanced Ovarian Cancer: Phase III Randomized Study of Sequential Cisplatin–Topotecan and Carboplatin–Paclitaxel vs Carboplatin–Paclitaxel". *JNCI* 102.20(2010):1547-1556.
27. Brandes A, et al. "EORTC study 26041-22041: Phase I/II study on concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) and radiotherapy (RT) with PTK787/ZK222584 (PTK/ZK) in newly diagnosed glioblastoma". *EJC* 46 (2010): 348 –354.
28. Pujade-Lauraine E, et al. "Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin Compared With Paclitaxel and Carboplatin for Patients With Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in Late Relapse". *JCO* 28.20(2010):3323-3329.
29. Bolla M, et al. "External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk:10-year results of an EORTC randomised study". *Lancet Oncol* 11 (2010): 1066–1073.
30. Gore ME, et al. "Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fl uorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial". *Lancet* 375.9715(2010):641-648.

31. Schuhmacher C, et al. “Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954”. *JCO* 28.35(2010):5210-5218.
32. Rustin G, et al. “Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial”. *Lancet* 376.9747 (2010): 1155–1163.
33. Van Laethem JL, et al. “Adjuvant Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine-Based Chemoradiotherapy After Curative Resection for Pancreatic Cancer: A Randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR Phase II Study”. *JCO* 28.29(2010):4450-4456.
34. De Moerloose B, et al. “Improved outcome with pulses of vincristine and corticosteroids in continuation therapy of children with average risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma (NHL): report of the EORTC randomized phase 3 trial 58951”. *Blood* 116.1(2010):36-44.
35. Sylvester RJ, et al. “Long-Term Efficacy Results of EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase 3 Study 30911 Comparing Intravesical Instillations of Epirubicin, Bacillus Calmette-Gue’ rin, and Bacillus Calmette-Guerin plus Isoniazid in Patients with Intermediate- and High-Risk Stage Ta T1 Urothelial Carcinoma of the Bladder”. *European Urology* 57.5(2010):766-773.
36. Stupp R, et al. “Sagopilone (ZK-EPO, ZK 219477) for recurrent glioblastoma. A phase II multicenter trial by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor Group”. *Ann Oncol* 22.9(2011):2144-249.
37. Aurer I, et al. “Gem-(R)CHOP versus (R)CHOP: a randomized phase II study of gemcitabine combined with (R)CHOP in untreated aggressive non-Hodgkin’s lymphoma – EORTC lymphoma group protocol 20021”. *European Journal of Haematology* 86.2(2011):111–116.
38. Schöffski P, et al. “Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes”. *Lancet Oncol* 12 (2011): 1045–1052.
39. Van Poppel H, et al. “A Prospective, Randomised EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Oncologic Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma”. *European Urology* 59.4(2011):543-552.
40. Lubbert M, et al. “Low-Dose Decitabine Versus Best Supportive Care in Elderly Patients With Intermediate- or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) Ineligible for Intensive Chemotherapy: Final Results of the Randomized Phase III Study of the EORTC Leukemia Group and the German MDS Study Group”. *JCO* 29.15(2011):1987-1996.

41. Soubeyrana P, et al. "Diffuse large B-cell and peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma in the frail elderly. A phase II EORTC trial with a progressive and cautious treatment emphasizing geriatric assessment". *Journal of Geriatric Oncology* 2.1(2011):36-44.
42. Oosterlinck W, et al. "Sequential Intravesical Chemoimmunotherapy with Mitomycin C and Bacillus Calmette-Gue´rin and with Bacillus Calmette-Guerin Alone in Patients with Carcinoma in Situ of the Urinary Bladder: Results of an EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase2 Trial (30993)". *European Urology* 59.3(2011):438-446.
43. Daugaard G, et al. "A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol* 22.5(2011):1054-1062.
44. Timothy R, et al. "Randomized Trial of Carboplatin Versus Radiotherapy for Stage I Seminoma: Mature Results on Relapse and Contralateral Testis Cancer Rates in MRC TE19/EORTC 30982 Study (ISRCTN27163214). *JCO* 29.8(2011):957-962.
45. Kocher M, et al. "Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study". *JCO* 29.2(2011):134-141.
46. Patel PM, et al. "Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *EJC* 47.10(2011):1476-1483.
47. Bonnefoi H, et al. "TP53 status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC 10994/BIG 1-00): a randomised phase 3 trial". *Lancet Oncol* 12.6(2011):527-539.
48. Gaafar R, et al. "A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03)". *EJC* 47.15(2011):2331-2340.
49. O'Brien M E.R, et al. "Randomised phase II study of amrubicin as single agent or in combination with cisplatin versus cisplatin etoposide as first-line treatment in patients with extensive stage small cell lung cancer – EORTC 08062". *EJC* 47.15(2011):2322-2330.
50. Rutgers E, et al. "The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: Results of the pilot phase". *EJC* 47.18(2011):2742-2749.

51. Rampling R, et al. “A phase I study of LY317615 (enzastaurin) and temozolomide in patients with gliomas (EORTC trial 26054)”. *Neuro-Oncology* 14.3(2012):344–350.
52. De Santis M, et al. “Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986”. *JCO* 30.2 (2012):191-199.
53. Bolla M, et al. “Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomized controlled trial (EORTC trial 22911)”. *Lancet* 380.9858 (2012):2018-2027.
54. Woll PJ, et al. “Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial”. *Lancet Oncol* 13.10(2012):1045-1054.
55. Franceschi E, et al. “EORTC 26083 phase I/II trial of dasatinib in combination with CCNU in patients with recurrent glioblastoma”. *Neuro-Oncology* 14.12(2012):1503–1510.
56. Whittaker S, et al. “Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen–ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB–IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial 21011 (NCT00056056)”. *BJD* 167.3(2012):678-687.
57. Van der Graaf WA, et al. “Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial”. *Lancet* 19.379(2012):1879-1886.
58. Lindemann K, et al. “First-line treatment of advanced ovarian cancer with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC versus TC)—a gynecologic cancer intergroup study of the NSGO, EORTC GCG and NCIC CTG”. *Ann Oncol* 23.10(2012):2613-2619.
59. Dummer R, et al. “Prospective International Multicenter Phase II Trial of Intravenous Pegylated Liposomal Doxorubicin Monochemotherapy in Patients With Stage IIB, IVA, or IVB Advanced Mycosis Fungoides: Final Results From EORTC 21012”. *JCO* 30.33(2012):4091-4097.
60. De Wit R, et al. “Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel–Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin (BEP) to Standard BEP in Intermediate-Prognosis Germ-Cell Cancer: Intergroup Study EORTC 30983”. *JCO* 30.8(2012):792-799.
61. Bellmunt J, et al. “Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel/Cisplatin/ Gemcitabine and Gemcitabine/Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer

Without Prior Systemic Therapy: EORTC Intergroup Study 30987". *JCO* 30.10(2012):1107-1113.

62. Baron F, et al. "Value of infliximab (Remicade®) in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: final results of a randomized phase II trial (EORTC trial 06023) of the EORTC Leukemia Group". *Haematologica* 97.4(2012):529-533.

63. Ruers T, et al. "Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004)". *Ann Oncol* 23.10(2012):2619-2626.

64. Lalami Y, et al. "EORTC 24051: Unexpected side effects in a phase I study of TPF induction chemotherapy followed by chemoradiation with lapatinib, a dual EGFR/ErbB2 inhibitor, in patients with locally advanced resectable larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma". *Radiother Oncol* 105.2(2012):238-240.

65. Oddens J, et al. "Final Results of an EORTC-GU Cancers Group Randomized Study of Maintenance Bacillus Calmette-Gue´rin in Intermediate- and Highrisk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder: One-third Dose Versus Full Dose and 1 Year Versus 3 Years of Maintenance". *European Urology* 63.3(2013):462-472.

66. Hussain M, et al. "Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer". *NEJM* 368.14(2013):1314-1325.

67. Eggermont AM, et al. "Adjuvant Ganglioside GM2-KLH/QS-21 Vaccination Versus Observation After Resection of Primary Tumor >1.5 mm in Patients With Stage II Melanoma: Results of the EORTC 18961 Randomized Phase III Trial". *JCO* 31.30(2013):3831-3837.

68. Kruit WH, et al. "Selection of Immunostimulant AS15 for Active Immunization With MAGE-A3 Protein: Results of a Randomized Phase II Study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group in Metastatic Melanoma". *JCO* 31.19(2013):2413-2420.

69. Bonnefoi H, et al. "An European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase I study of lapatinib and docetaxel as neoadjuvant treatment for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) positive locally-advanced/inflammatory or large operable breast cancer". *EJC* 49.2(2013):281-289.

70. O'Brien ME, et al. "Phase II study of first-line bortezomib and cisplatin in malignant pleural mesothelioma and prospective validation of progression free survival rate as a primary end-point

for mesothelioma clinical trials (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08052)". EJC 49.13(2013):2815- 2822.

71. Amadori S, et al. "Sequential Combination of Gemtuzumab Ozogamicin and Standard Chemotherapy in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Phase III Trial by the EORTC and GIMEMA Consortium (AML-17)". JCO 31.35(2013):4424-4430.

72. Keus RB, et al. "Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis—an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991–22998). Ann Oncol 24.10(2013):2672-2676.

73. Willemze R, et al. "High-Dose Cytarabine in Induction Treatment Improves the Outcome of Adult Patients Younger Than Age 46 Years With Acute Myeloid Leukemia: Results of the EORTC-GIMEMA AML-12 Trial". JCO 32.3(2014):219-228.

74. Nordlinger B, et al. "Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial". Lancet Oncol 14.12(2013):1208-1215.

75. Vergote IB, et al. "Randomized Phase III Study of Erlotinib Versus Observation in Patients With No Evidence of Disease Progression After First-Line Platin-Based Chemotherapy for Ovarian Carcinoma: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, and Gynecologic Cancer Intergroup Study". JCO 32.4(2014):320-326.

76. Aitchison M, et al. "Adjuvant 5-fluorouracil, alpha-interferon and interleukin-2 versus observation in patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: Results of a Phase III randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Genito-Urinary Cancers Group)/National Cancer Research Institute trial". EJC 50.1(2014):70-77.

77. Leyvraz S, et al. "Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial". Ann Oncol 25.3(2014):742-746.

78. Willemze R, et al. "Clofarabine in combination with a standard remission induction regimen (cytosine arabinoside and idarubicin) in patients with previously untreated intermediate and bad-risk acute myelogenous leukemia (AML) or high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS): phase I results of an ongoing phase I/II study of the leukemia groups of EORTC and GIMEMA (EORTC GIMEMA 06061/AML-14A trial)". Ann Hematol 93(2014):965–975.



79. Donker M, et al. "Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial". *Lancet Oncol* 15.12 (2014):1303-1310.
80. Gelderblom H, et al. "Brotallicin versus doxorubicin as first-line chemotherapy in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: An European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group randomized phase II and pharmacogenetic study". *EJC* 50.2(2014):388-396.
81. Judson I, et al. "Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial". *Lancet Oncol* 15.4(2014):415-423.
82. Bosset JF, et al. "Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study". *Lancet Oncol* 15.2(2014):184-190.
83. Fumoleau P, et al. "A phase I pharmacokinetics study of lapatinib and tamoxifen in metastatic breast cancer (EORTC 10053 Lapatam study)". *The Breast* 23.5(2014):663-669.
84. Stupp R, et al. "Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial". *Lancet Oncol* 15.10(2014):1100-1108.
85. DeWitte T, et al. "Idarubicin and cytarabine in combination with gemtuzumab ozogamicin (IAGO) for untreated patients with high-risk MDS or AML evolved from MDS: a phase II study from the EORTC and GIMEMA Leukemia Groups (protocol 06013)". *Ann Hematol* 94(2015):1981-1989
86. Eggermont AM, et al. "Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial". *Lancet Oncol* 16.5(2015):522-530.
87. O'Brien ME, et al. "Maintenance pazopanib versus placebo in Non-Small Cell Lung Cancer patients non-progressive after first line chemotherapy: A double blind randomised phase III study of the lung cancer group, EORTC 08092 (EudraCT:2010-018566-23, NCT01208064)". *EJC* 51.12(2015):1511-1528.
88. Poortmans PM, et al. "Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer". *NEJM* 373.4(2015):317-327.

89. Bonnefoi H, et al. “Neoadjuvant treatment with docetaxel plus lapatinib, trastuzumab, or both followed by an anthracyclinebased chemotherapy in HER2-positive breast cancer: results of the randomised phase II EORTC 10054 study”. *Ann Oncol* 26.2 (2015): 325–332.
90. Sternberg NC, et al. “Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial”. *Lancet Oncol* 16.1(2015):76-86.
91. Bui-Nguyen B, et al. “A phase IIb multicentre study comparing the efficacy of trabectedin to doxorubicin in patients with advanced or metastatic untreated soft tissue sarcoma: The TRUSTS Trial”. *EJC* 51.10(2015):1312-1320.
92. . Casali PG, et al. “Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas”. *JCO* 33.36(2015):4276-4283.
93. Amadori S, et al. “Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial”. *JCO* 34.9 (2016):972-979.
94. Cerbone L, et al. “Results from a Phase I Study of Lapatinib with Gemcitabine and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: EORTC Trial 30061”. *Oncology* 90.1(2016):21-28.
95. Baumert BG, et al. “Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study”. *Lancet Oncol* 17.11(2016):1521-1532.
96. Cardoso F, et al. “70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer”. *N Engl J Med* 375.8 (2016):717-29.
97. Wick W, et al. “Phase II Study of Radiotherapy and Temozolomide versus Radiochemotherapy with Temozolomide in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma without MGMT Promoter Hypermethylation (EORTC 26082)”. *Clin Cancer Res* 22.19(2016):4797-4806.

98. Abdelraouf F, et al. “Sunitinib (SU11248) in patients with chemo naïve extensive small cell lung cancer or who have a ‘chemosensitive’ relapse: A single-arm phase II study (EORTC-08061)” .EJC 54(2016):35-39.
99. Tryfonidis K, et al. “A European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase II trial of anastrozole in combination with gefitinib or placebo in hormone receptor-positive advanced breast cancer (NCT00066378)”. EJC 53(2016):144-154.
100. Bolla M, et al. “Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991”. JCO 34.15(2016):1748-1756.
101. Carde P, et al. “Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPP escalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score>3, High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial”. JCO34.17(2016):2028-2036.
102. Andre M, et al. “Early Positron Emission Tomography Response–Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial”. JCO 35.16(2017):1786-1794.
103. Tryfonidis K, et al. “Cardiac safety, efficacy, and correlation of serial serum HER2- extracellular domain shed antigen measurement with the outcome of the combined trastuzumab plus CMF in women with HER2-positive metastatic breast cancer: results from the EORTC 10995 phase II study”. Breast Cancer Res Treat 163(2017):507-515.
104. Bagot M, et al. “A phase III study of lenalidomide maintenance after debulking therapy in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma – EORTC 21081 (NCT01098656): results and lessons learned for future trial designs”. Eur J Dermatol 27.3(2017): 286-294.
105. Schoffski P, et al. “Activity and safety of crizotinib in patients with advanced clear-cell sarcoma with MET alterations: European Organization for Research and Treatment of Cancer phase II trial 90101 'CREATE’”. Ann Oncol 28.12(2017):3000-3008.
106. Specenier PM, et al. “TPF plus cetuximab induction chemotherapy followed by biochemoradiation with weekly cetuximab plus weekly cisplatin or carboplatin: a randomized phase II EORTC trial”. Ann Oncol 28.9(2017):2219-2224.

107. Perry J, et al. “Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma”. *N Engl J Med* 376.11(2017):1027-37.
108. Schoffski P, et al. “Crizotinib achieves long-lasting disease control in advanced papillary renal-cell carcinoma type 1 patients with MET mutations or amplification. EORTC 90101CREATE trial”. *EJC* 87(2017) :147-163.
109. Schoffski P, et al “The tyrosine kinase inhibitor crizotinib does not have clinically meaningful activity in heavily pre-treated patients with advanced alveolar rhabdomyosarcoma with FOXO rearrangement: European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase 2 trial 90101‘CREATE’”. *EJC* 94 (2018):156-167.
110. Van den Bent M, et al. “Bevacizumab and temozolomide in patients with first recurrence of WHO grade II and III glioma, without 1p/19q co-deletion (TAVAREC): a randomised controlled phase 2 EORTC trial”. *Lancet Oncol* 19.9(2018):1170-1179.
111. Weber D, et al. “Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042)”. *Radiotherapy and Oncology* 128.2 (2018): 260–265.
112. Moehler M, et al. “Lapatinib with ECF/X in the first-line treatment of metastatic gastric cancer according to HER2neu and EGFR status: a randomized placebo controlled phase II study (EORTC 40071)”. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 82(2018):733-739.
113. Machiels JP, et al. “Activity and safety of afatinib in a window preoperative EORTC study in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN)”. *Ann Oncol* 29.4(2018):985-991.
114. Ignatiadis M, et al.”Trastuzumab versus observation for HER2 nonamplified early breast cancer with circulating tumor cells (EORTC 90091-10093, BIG 1-12, Treat CTC): a randomized phase II trial”. *Ann Oncol* 29.8(2018):1777-1783.
115. Bex A, et al. “Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib The SURTIME Randomized Clinical Trial”. *JAMA Oncol* 5.2(2019):164-170.



