

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΜΕΛΕΤΕΣ ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗΣ ΜΕΤΑΒΑΣΗΣ**

**(cross over studies):**

**ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

**Δημήτριος Ν. Λαθόρης**

Ιατρός

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2010**



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).



**ΑΙΤΗΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 15-03-2005**

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 557<sup>Α</sup> / 24-05-2005**

**ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

Ιωαννίδης Ιωάννης: Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Επιβλέπων  
Δημολιάτης Ιωάννης: Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μέλος  
Αλαμάνος Ιωάννης: Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Πατρών, Μέλος

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΘΕΜΑΤΟΣ: 21-06-2005**

**ΕΓΚΡΙΣΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 09-03-2010**

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ:**

Γουδέβενος Ιωάννης

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 677<sup>Α</sup>/09-02-2010**

**ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

Ιωαννίδης Ιωάννης: Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Επιβλέπων  
Δημολιάτης Ιωάννης: Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
Αλαμάνος Ιωάννης: Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Πατρών  
Παυλίδης Νικόλαος: Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
Δρόσος Αλέξανδρος: Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
Τσατσούλης Αγαθοκλής: Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων  
Μαυρέας Βενετσάνος: Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΑ**

Π. Σβεντζούρη - Ζώη

Γραμματέας Ιατρικής Σχολής

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ευχαριστώ, ολόψυχα, τον Καθηγητή κ. Ιωαννίδη για την ουσιαστική συμπαράσταση και συμβολή στην ολοκλήρωση της παρούσης διατριβής.

Ευχαριστώ, ακόμη, την επιστημονική ομάδα του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την εξαιρετική συνεργασία σε όλες τις φάσεις εκπόνησης της διατριβής αυτής.

Αφιερώνω την παρούσα διατριβή στο Νίκο και την Κωνσταντίνα με αγάπη και στους γονείς μου με σεβασμό και ευγνωμοσύνη.

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- Δ.Ε.: Διάστημα εμπιστοσύνης  
ROR: Relative Odd Ratio/Σχετικός λόγος αναλογιών (ΣΛΑ)  
ΜΔΜ: Μελέτες Διασταυρούμενης Μετάβασης  
ΜΠΟ/ΠΜ: Μελέτες παράλληλων ομάδων/Παράλληλες μελέτες

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	i
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ .....	iii
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	iv
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	1
1.1. Εισαγωγή.....	1
1.2. Μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (cross over studies).....	3
1.2.1. Γενικά στοιχεία.....	3
1.2.2. Ενδείξεις, προβλήματα μεθοδολογίας και συστηματικά σφάλματα (bias) μελετών διασταυρούμενης μετάβασης.....	4
1.2.3. Πλεονεκτήματα των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης έναντι των παράλληλων μελετών.....	7
1.2.4. Πρακτικά προβλήματα.....	7
1.3. Μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης και μετά-ανάλυση.....	8
1.3.1. Είναι δυνατόν να συνδυαστούν αποτελέσματα παράλληλων μελετών και μελετών διασταυρούμενης μετάβασης;.....	8
1.3.2. Μέθοδοι ένταξης των αποτελεσμάτων μελετών διασταυρούμενης μετάβασης σε μετα-αναλύσεις.....	8
1.3.3. Το φαινόμενο “carry over” σε μετα-αναλύσεις που συνδυάζουν μελέτες παράλληλων ομάδων με μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης.....	9
1.3.4. Συνήθης πρακτική – Συστάσεις.....	10
1.4. Χορηγία τυχαιοποιημένων μελετών από φαρμακευτικές εταιρείες.....	11
1.5. Σκοπός της διατριβής.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	14
2.1. Εμπειρική αποτίμηση και σύγκριση των αποτελεσμάτων μελετών διασταυρούμενης μετάβασης με εκείνα παράλληλων μελετών.....	14
2.1.1. Σκοπός.....	14
2.1.2. Μέθοδοι.....	14
2.1.3. Αποτελέσματα.....	19
2.1.4. Συζήτηση.....	35



2.2. Χορηγία τυχαιοποιημένων μελετών από φαρμακευτικές βιομηχανίες και επιλογή των συγκρινόμενων παρεμβάσεων (comparators). Η θέση των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης.....	38
2.2.1. Σκοπός.....	38
2.2.2. Μέθοδοι .....	38
2.2.3. Αποτελέσματα.....	42
2.2.4. Συζήτηση.....	63
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	68
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	69
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	81
ABSTRACT.....	84

## **ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ**

- Εικόνα 1.1 Διάγραμμα ροής (flowchart) των μετα-αναλύσεων που χρησιμοποιήθηκαν
- Εικόνα 1.2 Σχετικός λόγος αναλογιών (ROR) μεταξύ μελετών διασταυρούμενης μετάβασης και μελετών παραλλήλων ομάδων
- Εικόνα 2.1 Διάγραμμα ροής των μελετών που επιλέχθηκαν

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1	Χαρακτηριστικά των μετα-αναλύσεων που επιλέχθηκαν
Πίνακας 1.2	Θεραπευτικό μέγεθος και ετερογένεια των μετα-αναλύσεων που επιλέχθηκαν συνολικά και ανά είδος μελέτης
Πίνακας 1.3	Σχετικός λόγος αναλογιών (ROR) και διάστημα εμπιστοσύνης 95% ανά μετα-ανάλυση
Πίνακας 1.4	Εκτιμήσεις του συνοπτικού σχετικού λόγου αναλογιών (ROR)
Πίνακας 2.1	Αριθμός των μελετών που ελήφθησαν από το ClinicalTrials.gov ανά εταιρεία
Πίνακας 2.2α	Αριθμός μελετών που επιχορηγήθηκαν ανά κατηγορία μελέτης από τις 15 επιλεγμένες εταιρείες
Πίνακας 2.2β	Αριθμός μελετών διασταυρούμενης μετάβασης που επιχορηγήθηκαν ανά κατηγορία μελέτης από τις 15 επιλεγμένες εταιρείες
Πίνακας 2.3α	Ιδιοκτησιακό καθεστώς φαρμάκων ή παρεμβάσεων ανά κατηγορία μελετών
Πίνακας 2.3β	Ιδιοκτησιακό καθεστώς φαρμάκων ή παρεμβάσεων που αναλύθηκαν στις μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης ανά κατηγορία μελετών
Πίνακας 2.4α	Χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών
Πίνακας 2.4β	Χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών διασταυρούμενης μετάβασης
Πίνακας 2.5	Φάρμακα ή παρεμβάσεις που ανήκουν σε χορηγούς και μελετώνται σε τουλάχιστον δυο δοκιμές απευθείας σύγκρισης μεταξύ ενεργών φαρμακευτικών ουσιών (head to head comparison) στις οποίες υπάρχει μια μόνο εταιρεία χορηγός
Πίνακας 2.6	Μελέτες σύγκρισης ενεργών παρεμβάσεων ιδιοκτησίας διαφορετικών εταιρειών που επιχορηγήθηκαν από δύο ή περισσότερες εταιρείες



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1.1. Εισαγωγή

Η συνηθέστερη κατηγορία τυχαιοποιημένων μελετών που συναντάται στη διεθνή βιβλιογραφία είναι η μελέτη των παράλληλων ομάδων (parallel group analysis, ΠΠΜ ή ΜΠΟ). Ο σχεδιασμός των μελετών αυτών είναι απλός, κατανοητός και στηρίζεται στην τυχαιοποίηση του ασθενούς σε μια από τις δύο ή περισσότερες παράλληλες ομάδες της μελέτης και την παραμονή του σε αυτή μέχρι την ολοκλήρωση της έρευνας. Η επεξεργασία των μελετών αυτών στις μετα-αναλύσεις πραγματοποιείται με μεθοδολογία απλή και ευρέως αποδεκτή (1).

Μια άλλη κατηγορία τυχαιοποιημένων μελετών, λιγότερο συνηθισμένη αλλά όχι σπάνια, είναι οι μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (cross over trials, ΜΔΜ). Στην απλούστερη μορφή τους μελετούν δυο θεραπευτικά σχήματα ή παρεμβάσεις (Α και Β). Μια τυχαία επιλεγμένη ομάδα ασθενών (ομάδα Ι) λαμβάνει τα θεραπευτικά σχήματα με τη σειρά ΑΒ, ενώ η άλλη ομάδα ασθενών (ομάδα ΙΙ) λαμβάνει τα σχήματα με τη σειρά ΒΑ. Οι μελέτες αυτές αποκαλούνται απλές μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης ή μελέτες δύο θεραπειών και δύο περιόδων ή μελέτες ΑΒ/ΒΑ (2). Οι ΜΔΜ παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των κλασσικών ΜΠΟ. Κάθε ασθενής λειτουργεί ως έλεγχος (control) του εαυτού του, με αποτέλεσμα όχι μόνο να αυξάνεται η ισχύς της μελέτης, αφού οι διαφοροποιήσεις των αποτελεσμάτων των θεραπευτικών παρεμβάσεων (variation) που εφαρμόζονται στο ίδιο υποκείμενο είναι μικρότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε διαφορετικά υποκείμενα, αλλά και να απαιτείται μικρότερος αριθμός ασθενών σε σχέση με μια αντίστοιχη μελέτη παράλληλων ομάδων (3).

Παρά τα σημαντικά τους πλεονεκτήματα, οι ΜΔΜ παρουσιάζουν σημαντικά προβλήματα ανάλυσης δεδομένων τόσο σε πρωτογενές επίπεδο, κυρίως λόγω του φαινομένου “carry over”, όσο και σε δευτερογενές επίπεδο αξιοποίησης αυτών σε μια μετα-ανάλυση (4), (5), (6). Το ενδιαφέρον για το συγκεκριμένο είδος τυχαιοποιημένης μελέτης υπήρξε αρκετά έντονο παλαιότερα, ιδιαίτερα σε μελέτες κλινικής φαρμακολογίας. Το 1971 ο McNair ανέφερε ότι το 68% των μελετών που αφορούσαν την επίδραση των αγχολυτικών φαρμάκων στην ανθρώπινη συμπεριφορά

ήταν ΜΔΜ, έκτοτε, ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του αριθμού τους. Έρευνα στο MEDLINE που κάλυψε την τριετία 2000-2003 εντόπισε 40 μόνο ΜΔΜ (7), η έρευνα όμως αυτή περιορίστηκε σε 6 σημαντικά περιοδικά (AJM, AIM, BMJ, JAMA, LANCET, NEJM). Αντίθετα, σε έρευνα του MEDLINE τον Δεκέμβριο 2000 οι 116 από τις 526 τυχαιοποιημένες μελέτες (22%) που εντοπίστηκαν ήταν μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (8).

## 1.2. Μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (cross over studies)

### 1.2.1. Γενικά στοιχεία

Η μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ) αναλύει την επίδραση περισσότερων από δύο θεραπείες σε περισσότερες από δύο ομάδες ασθενών, ωστόσο λόγω της εξαιρετικής πολυπλοκότητας που παρουσιάζει η διεκπεραίωση της και η ανάλυση των δεδομένων, σπάνια αυτή προτιμάται από τους ερευνητές (9). Στην παρούσα διατριβή θα αναφερθούμε στην απλούστερη μορφή της ΜΔΜ που είναι η ΑΒ/ΒΑ μελέτη. Παράδειγμα μελέτης δυο περιόδων και δυο θεραπειών απεικονίζεται στον παρακάτω πίνακα.

Ομάδες ασθενών	Περίοδος προετοιμασίας	Πρώτη περίοδος μελέτης	Περίοδος “wash out”	Δεύτερη περίοδος μελέτης
Πρώτη ομάδα ασθενών	-	<b>A</b>	-	<b>B</b>
Δεύτερη ομάδα ασθενών	-	<b>B</b>	-	<b>A</b>

Οι δύο περίοδοι μελέτης διαχωρίζονται από μια ενδιάμεση περίοδο που ονομάζεται περίοδος έκπλυσης (“wash out” period). Το χρονικό διάστημα της περιόδου έκπλυσης που είναι αναγκαίο για να εξαλειφθεί η δράση της θεραπευτικής παρέμβασης της πρώτης περιόδου, επιτρέπει στον οργανισμό του ασθενή να επιστρέψει στην προϋπάρχουσα της αρχικής θεραπείας κατάσταση και τον καθιστά έτοιμο να δεχθεί τη θεραπευτική παρέμβαση της δεύτερης περιόδου. Η περίοδος προετοιμασίας δεν είναι υποχρεωτική, επιτρέπει όμως στον ασθενή να αντιληφθεί τη διαδικασία της μελέτης και στον ερευνητή να καταγράψει τα δεδομένα πριν από την πρώτη θεραπευτική παρέμβαση. Τα αποτελέσματα των παρεμβάσεων λαμβάνονται στο τέλος κάθε περιόδου μελέτης καθώς και στο τέλος της περιόδου έκπλυσης, είναι δυνατόν, όμως, να ληφθούν και κατά την διάρκεια της εκάστοτε περιόδου ο μέσος όρος ή η μέγιστη τιμή πολλαπλών μετρήσεων.

### **1.2.2. Ενδείξεις, προβλήματα μεθοδολογίας και συστηματικά σφάλματα (bias) μελετών διασταυρούμενης μετάβασης**

Οι μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ) χρησιμοποιούνται κυρίως στην κλινική φαρμακολογία (8), στην παιδιατρική (10), στο άσθμα και στην επιληψία. Το μοντέλο των ΜΔΜ θεωρείται καταλληλότερο για την μελέτη θεραπευτικών παρεμβάσεων σε κλινικές καταστάσεις ή παθήσεις που είναι χρόνιες και σταθερές τουλάχιστον κατά την διάρκεια της μελέτης και στις οποίες το αποτέλεσμα της θεραπευτικής παρέμβασης είναι γρήγορα αναστρέψιμο (π.χ. για τη μελέτη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας). Απαραίτητη προϋπόθεση, βέβαια, είναι η επίδραση της θεραπευτικής παρέμβασης να παραμένει για μικρό χρονικό διάστημα μετά την διακοπή της.

Από τα σημαντικότερα προβλήματα των ΜΔΜ είναι η αλληλεπίδραση θεραπευτικής παρέμβασης - περιόδου και το φαινόμενο “carry over”. Παραθέτουμε στη συνέχεια τους σπουδαιότερους λόγους αλληλεπίδρασης:

- α) αν η περίοδος έκπλυσης (wash out period) είναι σύντομη, η απάντηση της δεύτερης περιόδου μπορεί να επηρεαστεί από τη θεραπευτική παρέμβαση της πρώτης, όπως και από εκείνη της δεύτερης περιόδου
- β) ακόμη και αν η περίοδος έκπλυσης είναι ικανοποιητική για την εξάλειψη της άμεσης επίδρασης της παρέμβασης της πρώτης περιόδου, η ψυχολογική ή φυσιολογική της επίδραση μπορεί να υφίσταται και κατά τη δεύτερη περίοδο
- γ) αν υπάρχει ισχυρή επίδραση περιόδου, τα διαφορετικά επίπεδα απάντησης στις θεραπευτικές παρεμβάσεις της πρώτης και της δεύτερης περιόδου μπορούν να επηρεάσουν τα τελικά συμπεράσματα της μελέτης.

Ένα είδος αλληλεπίδρασης περιόδου - θεραπευτικής παρέμβασης αποτελεί το φαινόμενο “carry over”. Πρόκειται για την κατάσταση κατά την οποία η επίδραση της παρέμβασης της πρώτης περιόδου εξακολουθεί να υφίσταται και κατά τη δεύτερη περίοδο.

Τα παραπάνω ζητήματα προκαλούν προβληματισμούς και συζητήσεις σχετικά με την επιλογή της σωστότερης μεθόδου ανάλυσης των δεδομένων των ΜΔΜ. Μια



μέθοδος είναι να πραγματοποιείται κατ' αρχήν η δοκιμασία ελέγχου της ύπαρξης ή όχι αλληλεπίδρασης περιόδου – παρέμβασης οπότε σε περίπτωση απουσίας αλληλεπίδρασης να ακολουθείται κανονικά η ανάλυση των δεδομένων και των δύο περιόδων, ενώ σε αντίθετη περίπτωση να αναλύονται μόνο τα δεδομένα της πρώτης περιόδου σαν να πρόκειται για κλασσική μελέτη παράλληλων ομάδων. Η παραπάνω προσέγγιση δεν φείδεται συνεπειών: α) αν η υπόθεση της δοκιμασίας (μηδενική υπόθεση) είναι σωστή, άρα η αλληλεπίδραση περιόδου - παρέμβασης είναι μηδενική και οι δοκιμασίες ελέγχου πραγματοποιούνται στο επίπεδο του 5%, τότε η συνολική πιθανότητα λάθους τύπου I αγγίζει το 9.5% β) αν η αλληλεπίδραση δεν είναι μηδενική, τότε η αύξηση του λάθους τύπου I θα είναι πολύ μεγαλύτερη και γ) σε περίπτωση αλληλεπίδρασης από τύχη (π.χ. μη σωστή τυχαιοποίηση), είναι πολύ πιθανό οι διαφορές της πρώτης περιόδου να είναι στατιστικώς σημαντικές, καθώς οι δοκιμασίες της πρώτης περιόδου και της αλληλεπίδρασης περιόδου - παρέμβασης σχετίζονται μεταξύ τους (11). Έτερη μέθοδος προτείνει τη μη χρησιμοποίηση δοκιμασιών ελέγχου για την παρουσία ή όχι αλληλεπίδρασης και την ανάλυση των δεδομένων με την παραδοχή εξ' αρχής της απουσίας αλληλεπίδρασης (12).

Ορθότερη χρήση και ανάλυση των ΜΔΜ πραγματοποιείται όταν ο μελετητής είναι σίγουρος ότι δεν υφίσταται αλληλεπίδραση. Η βεβαιότητα αυτή μπορεί να προκύψει από τη μελέτη αποτελεσμάτων παλαιότερων μελετών ή φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων παραπλήσιων φαρμάκων (2). Με την παραδοχή της απουσίας του φαινομένου “carry over”, της απουσίας αλληλεπίδρασης περιόδου - θεραπευτικής παρέμβασης καθώς και της απουσίας επίδρασης της περιόδου, η προτεινόμενη δοκιμασία για την στατιστική ανάλυση των συνεχών δεδομένων των μελετών δύο περιόδων και δυο παρεμβάσεων, είναι η δοκιμασία paired t, ενώ για την ανάλυση των διχοτομικών δεδομένων η δοκιμασία  $\chi^2$  (3), (6). Για τον ίδιο σκοπό δύναται να χρησιμοποιηθεί και η Βαγιεσιανή (Bayesian) ανάλυση των δεδομένων, της οποίας η παρουσίαση ξεπερνά τη θεματολογία της παρούσας διατριβής (13), (14).

Συστηματικά σφάλματα μελετών (bias) μπορούν να προκύψουν από την πιθανότητα οι μετέχοντες σε ΜΔΜ να αποχωρήσουν μετά την πρώτη θεραπευτική περίοδο. Οι ασθενείς αυτοί, συνήθως, δεν συμμετέχουν στην στατιστική ανάλυση. Τέλος, είναι δυνατόν να υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στην πρώτη και τη δεύτερη

περίοδο. Αν και η επίδραση της περιόδου δεν είναι ιδιαίτερα σημαντική για το τελικό αποτέλεσμα (αφού η ίδια επίδραση ασκείται και στις δυο υπό εξέταση παρεμβάσεις), αποτελεί, ωστόσο, σοβαρή ένδειξη μη σταθερότητας της μελετούμενης κλινικής κατάστασης ή πάθησης.

### **1.2.3. Πλεονεκτήματα των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης έναντι των παράλληλων μελετών**

Παρά τα παραπάνω προβλήματα και την απουσία μιας κοινώς αποδεκτής μεθόδου ανάλυσης των δεδομένων των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ), αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι μελέτες αυτές υπερτερούν έναντι των κλασικών μελετών παραλλήλων ομάδων (ΜΠΟ), τόσο λόγω του μικρότερου απαιτούμενου αριθμού ασθενών, όσο και διότι όταν συγκρίνουν παραπλήσιες (equivalent) θεραπευτικές παρεμβάσεις (π.χ. δύο αγγειοδιασταλτικά ή δύο διουρητικά φάρμακα), λαμβάνουν υπ' όψιν την αυξημένη συσχέτιση των θεραπευτικών απαντήσεων σε περίπτωση συγχορήγησης διαφορετικών φαρμάκων στον ίδιο ασθενή (15), (16), (17).

### **1.2.4. Πρακτικά προβλήματα των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης**

Οι μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ) χρησιμοποιούνται ορισμένες φορές χωρίς να λαμβάνονται υπ' όψιν οι κατάλληλες ενδείξεις (π.χ. σε έρευνες υπογονιμότητας) (18). Η παράλειψη της αναφοράς σημαντικών μεθοδολογικών στοιχείων στο δημοσιευμένο κείμενο των μελετών είναι συνήθης πρακτική (8). Σε έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2009 και ανέλυσε στοιχεία από 116 ΜΔΜ που παρουσιάστηκαν στο Medline τον Δεκέμβριο 2000, αναφέρεται ότι μόνο το 29% των μελετών πραγματεύεται το φαινόμενο “carry over”, 70% των μελετών αιτιολογεί την επιλογή του χρόνου της περιόδου έκπλυσης και μόλις το 29% των μελετών παρουσιάζει τα διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence interval) ή το τυπικό λάθος (standard error), στοιχεία αναγκαία τόσο για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων όσο και για την περαιτέρω αξιοποίηση τους σε μετα-αναλύσεις.

### **1.3. Μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης και μετα-ανάλυση**

Το αποτέλεσμα και η αξιοπιστία μιας θεραπευτικής παρέμβασης ελέγχονται αποτελεσματικότερα με τη βοήθεια μετα-αναλύσεων που αξιολογούν και συνθέτουν τα δεδομένα κλινικών μελετών. Οι δοκιμές παράλληλων ομάδων αποτελούν το σημαντικότερο ποσοστό των μελετών που αναλύονται σε μετα-αναλύσεις, χωρίς να σπανίζουν και μελέτες διαφορετικού σχεδιασμού όπως οι μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης.

#### **1.3.1. Είναι δυνατόν να συνδυαστούν αποτελέσματα παράλληλων μελετών και μελετών διασταυρούμενης μετάβασης;**

Είναι, με δυο προϋποθέσεις: α) και τα δύο είδη μελετών να διερευνούν το αποτέλεσμα της ίδιας θεραπευτικής παρέμβασης και β) η επιλογή του ενός ή του άλλου είδους μελέτης να μην υπαγορεύεται από θεραπευτικές ενδείξεις ή κλινικές καταστάσεις (6).

#### **1.3.2. Μέθοδοι ένταξης των αποτελεσμάτων μελετών διασταυρούμενης μετάβασης σε μετα-αναλύσεις**

Περιγράφονται διαφορετικές προσεγγίσεις και προτάσεις σχετικά με τον τρόπο ένταξης των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ) σε μια μετα-ανάλυση (19), (20), (21), (22). Αυτές είναι:

α) *ένταξη μόνο των στοιχείων της πρώτης περιόδου.* Η προσέγγιση αυτή μπορεί να φαίνεται λογική, όταν θεωρούμε ότι υπάρχει φαινόμενο “carry over”, αφού μετατρέπει την ανάλυση σε μελέτη παράλληλων ομάδων (ΜΠΟ), παρουσιάζει, ωστόσο, σοβαρό συστηματικό σφάλμα (bias) που οφείλεται στην απώλεια σημαντικών πληροφοριών από την δεύτερη περίοδο και στην αδυναμία αξιολόγησης των αποτελεσμάτων διαφορετικών παρεμβάσεων στον ίδιο ασθενή (within subject comparison)

β) *ξεχωριστή ένταξη των στοιχείων της πρώτης περιόδου και των στοιχείων της δεύτερης περιόδου* σαν να πρόκειται για δυο διαφορετικές ΜΠΟ. Η προσέγγιση

αυτή αγνοεί παντελώς τη μεθοδολογία των ΜΔΜ και παρουσιάζει τα ίδια ακριβώς συστηματικά σφάλματα με την πρώτη προσέγγιση

γ) *ξεχωριστή ανάλυση όλων των στοιχείων των ΜΠΟ και όλων των στοιχείων των ΜΔΜ σε δυο διαφορετικές μετα-αναλύσεις και τελική ένταξή τους σε μια συνολική μετα-ανάλυση.* Στην περίπτωση αυτή πρόκειται ουσιαστικά για δυο ξεχωριστές μετα-αναλύσεις και όχι για μια ενιαία

δ) *ένταξη των συνολικών αποτελεσμάτων των ΜΔΜ στη μετα-ανάλυση με τη βοήθεια συνδεδεμένων (paired) αναλύσεων.* Η πρακτική αυτή προϋποθέτει τη γνώση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων (treatment effects) και των τυπικών τους σφαλμάτων (standard errors). Παρ' όλο που τα στοιχεία δεν παρέχονται συχνά απευθείας από τις μελέτες (7), είναι δυνατόν, ωστόσο, να υπολογιστούν. Για τα δεδομένα συνεχούς έκβασης (continuous outcomes) είναι αναγκαίο να υπολογιστούν οι μέσες διαφορές (mean differences) ή οι σταθεροποιημένες μέσες διαφορές (standardized mean difference), ενώ για τα δεδομένα διχοτομικής έκβασης (binary outcomes) είναι απαραίτητος ο υπολογισμός του λόγου αναλογιών (odds ratio) ή του σχετικού ρίσκου (relative risk) ή της διαφοράς ρίσκου (risk difference). Τα παραπάνω υπολογίζονται με τη χρήση του marginal μοντέλου ανάλυσης των Becker και Balagtas (23).

### **1.3.3. Το φαινόμενο “carry over” σε μετα-αναλύσεις που συνδυάζουν μελέτες παραλλήλων ομάδων με μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης**

Η κατάσταση γίνεται ακόμη πιο πολύπλοκη όταν υπάρχει πιθανότητα ύπαρξης του φαινομένου “carry over” στις μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ) που πρόκειται να συμπεριληφθούν σε μια μετα-ανάλυση. Στην περίπτωση αυτή συνιστάται η πραγματοποίηση δυο ξεχωριστών μετα-αναλύσεων από τις οποίες η πρώτη θα χρησιμοποιεί μόνο δεδομένα της πρώτης περιόδου και η δεύτερη δεδομένα και των δύο περιόδων. Προτείνεται, ακόμη, η χρήση πολυπαραγοντικής μεθόδου προκειμένου να εκτιμηθεί η τελική επίδραση και σημασία του φαινομένου “carry over” (22).

#### 1.3.4. Συνήθης πρακτική - Συστάσεις

Έρευνα που εξέτασε μετα-αναλύσεις της Cochrane Database of Systematics Reviews (Issue I, 2001) (6) διαπίστωσε ότι μόνο 184 (18%) από τις 1000 μετα-αναλύσεις που συμπεριλήφθηκαν ανέφεραν ότι χρησιμοποίησαν μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ). 11 μετα-αναλύσεις (6%) απέκλεισαν τις μελέτες αυτές από οποιαδήποτε ανάλυση, 21 (11%) τις απέκλεισαν μόνο από τη στατιστική ανάλυση ενώ ανέφεραν τα αποτελέσματα τους στη συζήτηση, 95 (52%) χρησιμοποίησαν δεδομένα μόνο της πρώτης περιόδου, 56 (30%) χρησιμοποίησαν δεδομένα και των δύο περιόδων σαν να ήταν μελέτες παράλληλων ομάδων (ΜΠΟ) και μόνο μια μετα-ανάλυση (1) χρησιμοποίησε δεδομένα συνδεδεμένης ανάλυσης.

Η απουσία επίσημα καθιερωμένης και αποδεκτής μεθοδολογίας ανάλυσης των δεδομένων ΜΔΜ στις μετα-αναλύσεις προέτρεψε τους συγγραφείς του Cochrane handbook του 2009 να συστήσουν στους μελετητές που πρόκειται να χρησιμοποιήσουν δεδομένα από ΜΔΜ στις μετα-αναλύσεις τους, να αναφέρουν λεπτομερώς την αναλυτική μέθοδο που χρησιμοποίησαν και να πραγματοποιούν συστηματικά αναλύσεις ευαισθησίας (sensitivity analyses) προκειμένου να διερευνούν την ισχύ των συμπερασμάτων τους, ιδιαίτερα αν χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μελέτες άλλες, εκτός αυτών που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση (19).

#### **1.4. Χορηγία τυχαιοποιημένων μελετών από φαρμακευτικές εταιρείες**

Ο σχεδιασμός, η οργάνωση, η παρακολούθηση, η συλλογή και η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των τυχαιοποιημένων μελετών απαιτεί πολύμηνη ενασχόληση εξειδικευμένων επιστημόνων και δαπάνη σημαντικών χρηματικών ποσών. Το συνολικό ποσό που δαπανήθηκε στις Η.Π.Α. για βιοιατρική έρευνα αυξήθηκε από 37.1 δισεκατομμύρια δολάρια το 1994 σε 94.3 δισεκατομμύρια το 2003. Οι δύο κυριότεροι χορηγοί για το 2003 ήταν βιομηχανίες (φαρμακευτικές, παραγωγής ιατρικών υλικών, βιοτεχνολογίας) σε ποσοστό 57% και το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institute of Health, N.I.H) σε ποσοστό 28% (24). Το ποσοστό των κλινικών μελετών που έλαβε χορηγία από βιομηχανίες αυξήθηκε από 26% στις αρχές της δεκαετίας του 1980 σε 62% στο τέλος της δεκαετίας του 1990 (25). Στη Μ. Βρετανία το ποσό που δαπανάται για έρευνα από την φαρμακευτική βιομηχανία ετησίως αγγίζει τα 3.3 δισεκατομμύρια λίρες, ενώ το 90% του ποσού που απαιτείται για την ολοκλήρωση κλινικών μελετών χορηγείται, επίσης, από την φαρμακευτική βιομηχανία (26).

Η χορηγία από τη βιομηχανία για την πραγματοποίηση κλινικών μελετών είναι δυνατόν να επηρεάσει τόσο τα τελικά αποτελέσματα των μελετών όσο και την ερμηνεία αυτών. Χορηγία έλαβαν επιδημιολογικές μελέτες (27), τυχαιοποιημένες μελέτες (29, 30) και μετα-αναλύσεις (28). 84% των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που δημοσιεύτηκαν σε ιατρικά περιοδικά κατά το διάστημα 1994 - 2003 και άσκησαν την μεγαλύτερη επιρροή στην βιβλιογραφία (most cited studies), επιχορηγήθηκαν τουλάχιστον κατά ένα μέρος από τη φαρμακευτική βιομηχανία, ενώ το 56% αυτών έλαβε χορηγία αποκλειστικά και μόνο από την βιομηχανία (31).

Αν και η φαρμακευτική βιομηχανία επιχορηγεί μελέτες που καταλήγουν συχνά σε ευνοϊκά συμπεράσματα για τα προϊόντα που αυτή παράγει (32 - 35), οι μελέτες αυτές, ωστόσο, δεν είναι χειρότερης ποιότητας από εκείνες που επιχορηγήθηκαν από άλλες, εκτός βιομηχανίας, πηγές (29). Είναι πιθανόν, η εξαγωγή ευνοϊκών συμπερασμάτων για τα προϊόντα των βιομηχανιών που πραγματοποίησαν τη χορηγία, να οφείλεται στην προσεκτική επιλογή των προϊόντων με τα οποία πραγματοποιήθηκε η σύγκριση (comparators).

Τα προϊόντα που τίθενται “απέναντι” σε εκείνα των χορηγών εταιρειών είναι πιθανόν να είναι, είτε ανενεργά (π.χ. placebo ή μη θεραπεία, σε περίπτωση που μελετάται σχήμα με θεραπευτική δράση), είτε να χορηγούνται σε μη δραστική δοσολογία (36), (37).

Κρίνεται σκόπιμο, ως εκ τούτου, να μελετηθεί από την παρούσα διατριβή η επιλογή των θεραπευτικών παρεμβάσεων ή φαρμάκων (comparators) έναντι των οποίων συγκρίνονται οι πειραματικές (νέες) θεραπείες. Για πολλές ασθένειες διατίθενται πολλά και διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα-παρεμβάσεις που μπορούν να επιλεγούν ως μέτρο σύγκρισης. Τα θεραπευτικά αυτά σχήματα συνήθως ανήκουν σε διαφορετικές εταιρείες. Είναι άγνωστο πόσο συχνά οι εταιρείες αυτές είναι διατεθειμένες να συγκρίνουν τα προϊόντα τους με άλλα που ανήκουν σε ανταγωνιστικές εταιρείες. Αν και τέτοιου είδους συγκρίσεις είναι ενδιαφέρουσες από επιστημονική άποψη, είναι πιθανόν οι εταιρείες να τις αποφεύγουν, καθώς ένα δυνητικά αρνητικό για τα προϊόντα τους αποτέλεσμα θα είχε, ενδεχομένως, μεγάλες οικονομικές επιπτώσεις εξαιτίας απώλειας μεριδίου αγοράς. Είναι δυνατόν, επίσης, διαφορετικές εταιρείες να επιχορηγούν ταυτόχρονα μια μεμονωμένη μελέτη, αλλά και μόνο, επειδή οι εταιρείες ανέπτυξαν από κοινού μια θεραπευτική παρέμβαση (η αποτελεσματικότητα της οποίας ερευνάται στην επιχορηγούμενη μελέτη) και προσδοκούν κοινά οφέλη από την εμπορική εκμετάλλευση αυτής.

Άγνωστος παραμένει μέχρι σήμερα, ο βαθμός συσχέτισης που υπάρχει ανάμεσα στο ιδιοκτησιακό καθεστώς των προϊόντων που ερευνώνται σε τυχαιοποιημένες μελέτες και στην επιχορήγηση των μελετών αυτών από φαρμακευτικές βιομηχανίες ή εταιρείες βιοτεχνολογίας.

Ενδιαφέρον, τέλος, παρουσιάζει η τακτική των βιομηχανιών απέναντι σε μελέτες ιδιαίτερου σχεδιασμού, όπως είναι οι μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης.



### **1.5. Σκοπός της διατριβής**

Πρωταρχικός σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η παρουσίαση των εμπειρικών στοιχείων που προκύπτουν τόσο από τη διαχείριση των δεδομένων και των αποτελεσμάτων μελετών διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ) στα πλαίσια των μετα-αναλύσεων, όσο και από την επίδραση που μπορεί να έχουν τα δεδομένα αυτά στα τελικά συμπεράσματα των μετα-αναλύσεων. Δευτερευόντως, επιδιώκεται η σύγκριση των αποτελεσμάτων των ΜΔΜ με εκείνα των παράλληλων μελετών (ΜΠΟ) ώστε να διαπιστωθεί αν αυτά συμφωνούν ή διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους (39). Τέλος, η διατριβή αποπειράται να διερευνήσει την πιθανότητα ύπαρξης επιρροής από τις φαρμακοβιομηχανίες στην επιλογή των υπό σύγκριση φαρμακευτικών ουσιών ή προϊόντων (comparators) στις τυχαιοποιημένες μελέτες, αλλά και ειδικότερα στις ΜΔΜ, γεγονός που δυνητικά μπορεί να επηρεάσει άμεσα την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **2.1. Εμπειρική αποτίμηση και σύγκριση των αποτελεσμάτων μελετών διασταυρούμενης μετάβασης με εκείνα παράλληλων μελετών**

#### **2.1.1. Σκοπός**

Από όσα αναφέρθηκαν στο γενικό τμήμα της διατριβής προκύπτει η διαπίστωση ότι η έλλειψη μιας κοινώς αποδεκτής μεθοδολογίας μπορεί να δημιουργήσει τυπικά σφάλματα στην ανάλυση δεδομένων μελετών διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ). Τα σφάλματα αυτά εμφανίζονται τόσο στην ανάλυση των δεδομένων μιας απλής μελέτης όσο και στα δεδομένα μιας μετα-ανάλυσης. Τίθενται λοιπόν τα ερωτήματα: α) ποια είναι η συνεισφορά των ΜΔΜ στην τελική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων β) πως αναλύονται και αξιολογούνται οι μελέτες αυτές σε μια μετα-ανάλυση;

#### **2.1.2. Μέθοδοι**

##### **2.1.2.1. Επιλογή των μελετών**

Για να εντοπίσουμε μετα-αναλύσεις που περιλαμβάνουν τυχαιοποιημένες μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ) εξετάσαμε κάθε πέμπτη κατά σειρά μετα-ανάλυση από τις 1669 που περιλαμβάνονται στο τεύχος 2 της Cochrane Library, 2003 (ακολουθήσαμε την σειρά με την οποία εμφανίζονται οι μελέτες στο αρχείο της Cochrane). Το διάστημα που καθόριζε την επιλογή των μετα-αναλύσεων επελέγη τυχαία. Αποκλείσαμε όλες τις μη τυχαιοποιημένες και ψευδοτυχαιοποιημένες μελέτες και επιλέξαμε μόνο τις μελέτες δύο περιόδων και δυο θεραπευτικών παρεμβάσεων (AB/BA design). Σύγκριση περισσότερων των δυο θεραπειών, εξάλλου, είναι σπάνια και εξαιρετικά πολύπλοκη στην ερμηνεία της.

Σε δεύτερο επίπεδο, για να αξιολογήσουμε τη συσχέτιση (concordance) των αποτελεσμάτων των δυο διαφορετικού σχεδιασμού μελετών, επικεντρώσαμε στις μετα-αναλύσεις με μια τουλάχιστον μελέτη παράλληλων ομάδων (ΜΠΟ) και μια ΜΔΜ. Εξετάσαμε τόσο τα δεδομένα με διχοτομικές όσο και εκείνα με συνεχείς εκβάσεις. Σε κάθε μετα-ανάλυση επιλέξαμε την κυριότερη έκβαση όπως αυτή ορίστηκε από τους συγγραφείς της μελέτης. Αν η μελέτη δεν όριζε την έκβαση

σαφώς, επιλέγαμε εκείνη που πιστεύαμε ότι ήταν η σημαντικότερη από κλινική άποψη, εάν και αυτό δεν ήταν ξεκάθαρο, επιλέγαμε εκείνη με το μεγαλύτερο αριθμό μελετών. Αν και εκεί υπήρχαν προβλήματα, τότε επιλέγαμε αυτήν με το μεγαλύτερο αριθμό τυχαιοποιημένων ασθενών και τέλος την μετα-ανάλυση με τον μικρότερο αριθμό μηδενικών σημείων (cells) στο 2x2 πίνακα των μελετών που την αποτελούσαν, όταν, βέβαια, επρόκειτο για διχοτομικές εκβάσεις. Δύο ή περισσότερες ανεξάρτητες μετα-αναλύσεις που προέρχονταν από την ίδια βάση δεδομένων (π.χ. με επιλογή διαφορετικού είδους ασθενών), θεωρούνταν δυο διαφορετικές μετα-αναλύσεις.

#### 2.1.2.2. Εξαγωγή δεδομένων

Από κάθε μετα-ανάλυση που εντάσσονταν στη μελέτη, συλλέξαμε πληροφορίες σχετικές με το είδος της σύγκρισης, τα αποτελέσματα και τον αριθμό των ΜΠΟ και των ΜΔΜ. Για κάθε επιμέρους μελέτη, καταγράψαμε τον πρώτο συγγραφέα, την χρονιά δημοσίευσης, το είδος της μελέτης (ΜΠΟ ή ΜΔΜ), τη μέθοδο χρησιμοποίησης των δεδομένων των ΜΔΜ από τις μετα-αναλύσεις (δεδομένα της πρώτης περιόδου μόνο, της δεύτερης περιόδου μόνο, συνδυασμός των δεδομένων της πρώτης και της δεύτερης περιόδου και τρόπος συνδυασμού αν υπήρχε, ασαφής μέθοδος ή καθόλου σχόλιο), τον τρόπο αντιμετώπισης του φαινομένου “carry over” από κάθε μετα-ανάλυση, πληροφορίες αναγκαίες για τον υπολογισμό των μεγεθών των αποτελεσμάτων (effect size) [2x2 πίνακες για διχοτομικές παραμέτρους και αριθμός των ασθενών, μέσος όρος απαντήσεων και τυπική απόκλιση (standard deviation) για τις συνεχείς παραμέτρους].

#### 2.1.2.3. Στατιστική ανάλυση

##### **Μετα-αναλύσεις**

Ποσοτικές αναλύσεις πραγματοποιήσαμε σε μετα-αναλύσεις που χρησιμοποίησαν ταυτόχρονα ΜΔΜ και ΜΠΟ. Για διχοτομικές παραμέτρους, χρησιμοποιήσαμε το λόγο αναλογιών (odd ratio), ενώ για συνεχείς παραμέτρους, τις τυπικές μέσες διαφορές (standardized mean differences, SMD), όπως αυτές εκφράζονται από το g του Hedges. Οι τυπικές μέσες διαφορές εκφράζουν το μέγεθος του θεραπευτικού

αποτελέσματος που σχετίζεται με τις τυπικές αποκλίσεις μέσα στην ίδια ομάδα και που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για σύνθεση μελετών που έχουν θεραπευτικά αποτελέσματα μετρούμενα σε διαφορετικές κλίμακες (40).

Όλες οι συγκρίσεις ήταν αντιστοιχημένες, έτσι ώστε η εκάστοτε πειραματική θεραπεία να συγκρίνεται με την παλαιότερη/καθιερωμένη ή τη μη θεραπεία (ή placebo) για ένα συγκεκριμένο θετικό αποτέλεσμα. Για παράδειγμα, αν στην παράμετρο που αναλύθηκε από την αρχική μελέτη και την μετα-ανάλυση υπήρχε θετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα, τότε καταγράφαμε τα δεδομένα ως είχαν, αν αντίθετα δεν υπήρχε θετικό αποτέλεσμα, τότε προχωρούσαμε σε αντιστροφή του λόγου αναλογιών (odd ratio). Όταν τα αποτελέσματα μετρούνταν σε συνεχή κλίμακα και το θετικό αποτέλεσμα προσδιοριζόταν με υψηλά επίπεδα βαθμολογίας, τότε καταγράφαμε τα δεδομένα ως είχαν, αν η κλίμακα αντιστοιχούσε το αρνητικό αποτέλεσμα σε υψηλά επίπεδα βαθμολογίας, τότε αντιστρέψαμε τη διαφορά των διαφορετικών σκελών της μελέτης στον υπολογισμό των τυπικών μέσων διαφορών. Όταν ο λόγος αναλογιών ήταν  $>1$  ή η τυπική μέση απόκλιση  $>0$ , τότε θεωρούσαμε ότι η πειραματική θεραπεία ήταν καλύτερη από την καθιερωμένη θεραπεία ή τη μη θεραπεία.

Για κάθε θέμα, υπολογίσαμε το συνοπτικό θεραπευτικό μέγεθος (summary effect size) των ΜΔΜ και των ΜΠΟ με τη χρήση και τη σύνθεση των ανάστροφων διακυμάνσεων των σταθερών και των τυχαίων αποτελεσμάτων (fixed and random effects inverse variance) (41), (42). Η ανάλυση σταθερών αποτελεσμάτων (fixed effects analysis) αποδέχεται ότι το αληθινό αποτέλεσμα της θεραπευτικής παρέμβασης είναι το ίδιο σε όλες τις μελέτες που εντάσσονται στην μετα-ανάλυση, ενώ η ανάλυση τυχαίων αποτελεσμάτων (random effect analysis) επιτρέπει την ετερογένεια μεταξύ μελετών και την εντάσσει στους υπολογισμούς της. Στις διχοτομικές παραμέτρους, όταν ένας κλάδος της μελέτης παρουσίαζε μηδενικό αριθμό παρατηρούμενων επεισοδίων, τότε στον αντίστοιχο χώρο του  $2 \times 2$  πίνακα χρησιμοποιούσαμε το 0.5 αντί του 0.

Για την ετερογένεια μεταξύ των μελετών, χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία  $Q$  και για τον υπολογισμό της έκτασης αυτής η δοκιμασία  $I^2$ . Οι τιμές του

$I^2$  κυμαίνονται μεταξύ 0 και 100%, ενώ τιμές μεγαλύτερες από 75% εκφράζουν σημαντική ετερογένεια.

### **Υπολογισμός της συμφωνίας**

Υπολογίσαμε τη συμφωνία μεταξύ των παραλλήλων μελετών (ΜΠΟ) και των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ). Η συμφωνία μετρήθηκε υπολογίζοντας το συντελεστή συσχέτισης Spearman ανάμεσα σε όλα τα μεγέθη αποτελέσματος (effect size) των δύο διαφορετικών ειδών μελετών σε όλες τις μετα-αναλύσεις. Επιπλέον μετρήθηκε η συχνότητα με την οποία τα δύο διαφορετικά είδη μελετών παρουσίαζαν αποτέλεσμα προς την ίδια κατεύθυνση, πόσο συχνά οι μελέτες συμφωνούσαν και αν τα μεγέθη αποτελεσμάτων των δύο ειδών μελετών διέφεραν μεταξύ τους πέρα από την τύχη (43). Για την τελευταία μέτρηση, υπολογίσαμε το σχετικό λόγο αναλογιών (relative odd ratio, ROR) διαιρώντας το συνοπτικό λόγο αναλογιών των ΜΠΟ με εκείνο των ΜΔΜ, ενώ ακόμη υπολογίσαμε τη διακύμανση και το διάστημα εμπιστοσύνης του ROR (44). Μετατρέψαμε την τυπική μέση διαφορά (SMD) των συνεχών παραμέτρων σε λόγο αναλογιών χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο :

$$OR = e^{\frac{\sqrt{3}}{3} \pi \cdot g} \quad \text{με} \quad se \ln(OR) = \frac{\sqrt{3}}{3} \pi \cdot se(g)$$

Όταν το  $ROR > 1$ , σημαίνει ότι οι ΜΠΟ παρουσιάζουν μεγαλύτερο λόγο αναλογιών (OR) σε σχέση με τις ΜΔΜ, όπως π.χ συμβαίνει όταν οι ΜΠΟ παρουσιάζουν ευνοϊκότερο αποτέλεσμα στην πειραματική παρέμβαση σε σχέση με τις ΜΔΜ. Το αντίθετο ισχύει για  $ROR < 1$ .

Τέλος, ελέγξαμε αν υπάρχει συστηματική διαφορά στα υπολογιζόμενα συνοπτικά αποτελέσματα (summary effects) μεταξύ των δύο ειδών μελετών, σε όλα τα θέματα. Ο συνοπτικός σχετικός λόγος αναλογιών υπολογίστηκε με την ανάλυση τυχαίων αποτελεσμάτων και η ετερογένεια στις τιμές των ROR σε όλες τις μετα-αναλύσεις εκτιμήθηκε με τη χρήση των δοκιμασιών Q και I<sup>2</sup>.

### **Αναλύσεις υποομάδων και ευαισθησίας**

Οι κύριες αναλύσεις περιλάμβαναν όλα τα θέματα, ανεξάρτητα από τον τρόπο με τον οποίο αναλύθηκαν τα δεδομένα των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ).

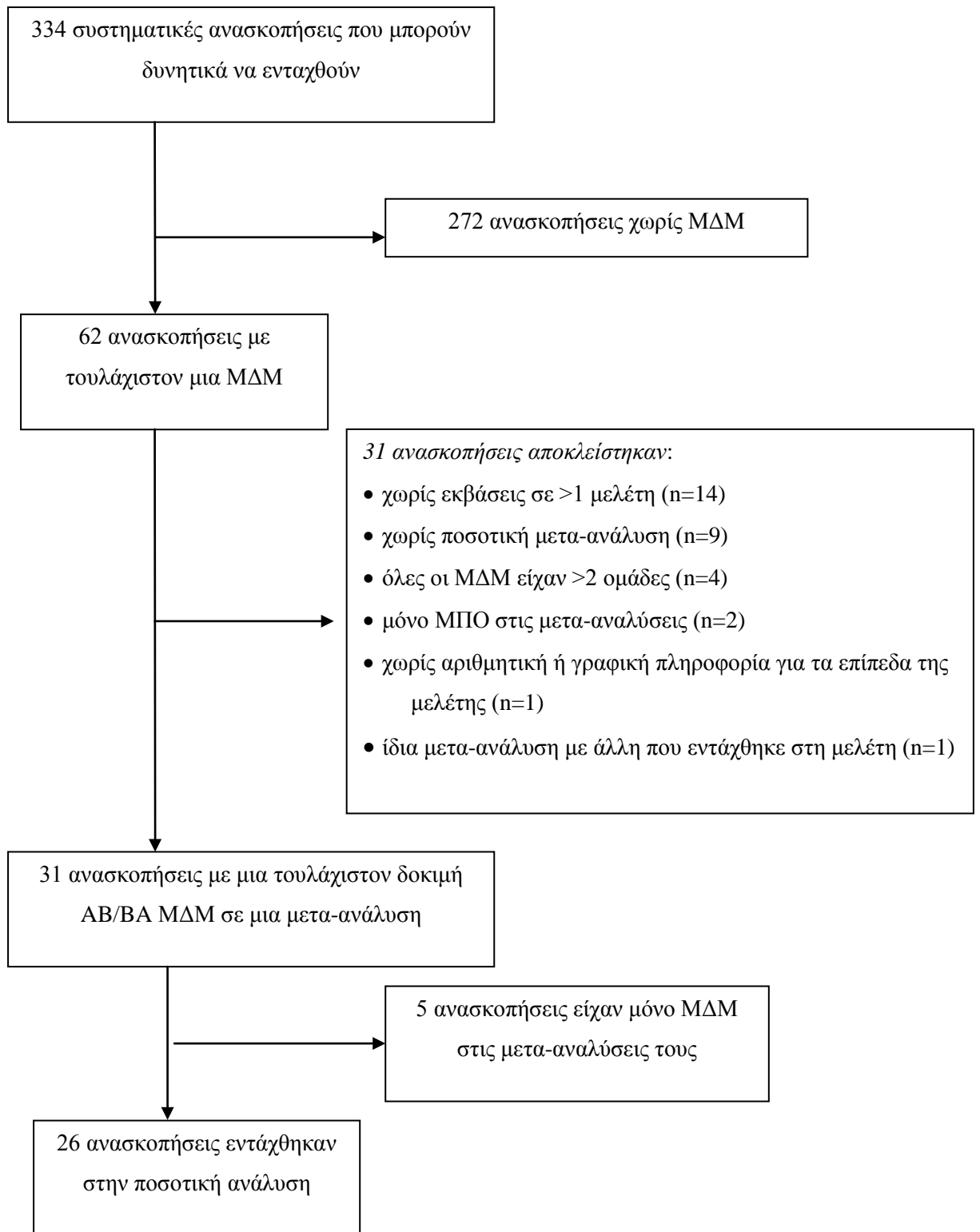
Πραγματοποιήσαμε δυο ξεχωριστές αναλύσεις, στις οποίες υπολογίσαμε το συνοπτικό ROR και για τα δύο είδη μελετών, χρησιμοποιώντας από τις ΜΔΜ στην πρώτη ανάλυση μόνο εκείνες που χρησιμοποιούσαν αποκλειστικά τα δεδομένα της πρώτης περιόδου και στη δεύτερη όλες τις υπόλοιπες ΜΔΜ. Τέλος, πραγματοποιήσαμε ανάλυση ευαισθησίας, εξαιρώντας τις μετα-αναλύσεις που περιλάμβαναν περίπου τις μισές από τις ΜΔΜ.

Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με Intercooled Stata 8.2 και SPSS 13.0. Όλες οι τιμές P είναι αμφίπλευρες. Η δοκιμασία της υπόθεσης ετερογένειας μεταξύ των μελετών έγινε με  $\alpha = 0.10$  (45).

### **2.1.3. Αποτελέσματα**

#### *2.1.3.1. Μετα-αναλύσεις που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη*

Εξετάσαμε 334 συστηματικές ανασκοπήσεις και απορρίψαμε 272 από αυτές επειδή δεν συμπεριλάμβαναν μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ). Από τις 62 συστηματικές ανασκοπήσεις, επελέγησαν τελικά οι 26 (46-71). Σε αυτές ανήκαν 28 ανεξάρτητες μετα-αναλύσεις, αφού η μια συστηματική ανασκόπηση περιείχε στοιχεία από 3 διαφορετικές μετα-αναλύσεις (σε τρεις διαφορετικούς πληθυσμούς). Η εικόνα 1.1 δείχνει το διάγραμμα ροής (flowchart) των συστηματικών μελετών.



**Εικόνα 1.1 Διάγραμμα ροής (flowchart) των συστηματικών ανασκοπήσεων που συμπεριλήφθηκαν στη διατριβή**



#### 2.1.3.2. *Ανάλυση των δεδομένων από τις μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης*

Οι 28 μετα-αναλύσεις που εντάχθηκαν τελικά στη μελέτη χρησιμοποίησαν διαφορετικούς τρόπους ανάλυσης των αποτελεσμάτων και των δεδομένων των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ). 12 από αυτές δεν ανέφεραν καμία μέθοδο, 9 χρησιμοποίησαν μόνο στοιχεία της πρώτης περιόδου, 3 χρησιμοποίησαν συνδυασμένα στοιχεία τόσο από την πρώτη όσο και από τη δεύτερη περίοδο, ενώ μόνο 1 από αυτές περιέγραψε αναλυτικά τη μέθοδο με την οποία συνδυάστηκαν τα δεδομένα (που ήταν η συνδεδεμένη-paired ανάλυση, όπως προτείνεται από την ομάδα Cochrane), 1 μετα-ανάλυση χρησιμοποίησε δεδομένα μόνο από τη δεύτερη περίοδο και τέλος, 4 μετα-αναλύσεις δεν ακολούθησαν συγκεκριμένη τακτική σε ότι αφορά την ανάλυση των δεδομένων, αφού από ορισμένες ΜΔΜ χρησιμοποίησαν στοιχεία της πρώτης περιόδου και από άλλες στοιχεία της δεύτερης περιόδου.

Μόνο 4 από τις 28 μετα-αναλύσεις ασχολήθηκαν με το πρόβλημα του φαινομένου “carry over”: 3 υπέθεσαν ότι δεν υφίσταται το φαινόμενο ενώ 1 στηρίχθηκε στη δοκιμασία ελέγχου του φαινομένου, όπως περιγράφεται στην αρχική δημοσίευση της ΜΔΜ.

Από τις 5 μετα-αναλύσεις που περιλαμβάνουν μόνο ΜΔΜ, 2 δεν αναφέρουν καθόλου ποια τακτική ακολούθησαν, 1 χρησιμοποίησε την συνδεδεμένη ανάλυση, όπως αυτή περιγράφεται στο Reviewers’ handbook της Cochrane Collaboration, 1 χρησιμοποίησε δεδομένα της δεύτερης περιόδου και 1 συνδύασε δεδομένα και από τις δύο περιόδους, χωρίς ωστόσο να προσδιορίζεται ακριβώς η μέθοδος. Μόνο 1 από τις μετα-αναλύσεις αυτές ανέφερε ότι υπέθεσε ότι δεν υπάρχει φαινόμενο “carry over”, ενώ οι υπόλοιπες 4 δεν περιέγραψαν τον τρόπο αντιμετώπισης του φαινομένου.

#### 2.1.3.3. *Χαρακτηριστικά δοκιμών διασταυρούμενης μετάβασης και παράλληλων σκελών*

Στις 28 μετα-αναλύσεις που μελετήθηκαν περιλαμβάνονταν 142 μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ). Εξαιρέθηκαν 5 ΜΔΜ από 2 μετα-αναλύσεις (4 ΜΔΜ είχαν περισσότερες από δυο ομάδες και μια ήταν μερική ΜΔΜ, καθώς αρκετοί ασθενείς που έλαβαν την αγωγή της πρώτης περιόδου συνέχισαν να τη λαμβάνουν

και κατά τη διάρκεια της δεύτερης περιόδου). Τελικά, αναλύθηκαν 137 ΜΔΜ με συνολικό αριθμό 7.162 ασθενών και 132 μελέτες παράλληλων ομάδων (ΜΠΟ) με 11.398 ασθενείς. Για ένα συγκεκριμένο θέμα [“Effects of low sodium diet vs. high sodium diet on blood pressure, and biochemical indices”, (60)] 3 διαφορετικές εκβάσεις αναλύθηκαν που περιλάμβαναν 91 ΜΔΜ με συνολικό δείγμα 4.518 ασθενών και 30 ΜΠΟ με συνολικό δείγμα 4.467 ασθενείς. Καθώς η μελέτη αυτή καταλάμβανε σημαντικό ποσοστό της συνολικής βάσης δεδομένων, προχωρήσαμε σε μελέτη ευαισθησίας αποκλείοντας την.

Μεγάλη ποικιλία ασθενειών και παρεμβάσεων παρουσιάστηκαν στην παρούσα διατριβή. Οι συνηθέστερες κατηγορίες ασθενειών ήταν οι παθήσεις αρθρώσεων (7 μελέτες από τις οποίες 5 αφορούσαν της ρευματοειδή αρθρίτιδα) και αναπνευστικού (6 μελέτες από τις οποίες 3 αφορούσαν τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια). Οι ΜΠΟ παρουσίασαν μεγαλύτερο δείγμα από τις ΜΔΜ (median 46 έναντι 36,  $p=0.006$ ). Οι ΜΔΜ καταλάμβαναν 5-79% του μεγέθους του δείγματος των μετα-αναλύσεων που συμπεριλήφθησαν στην ανάλυση. Σε 16 από τις 28 μετα-αναλύσεις το συνολικό μέγεθος του δείγματος των ΜΠΟ ήταν μεγαλύτερο από εκείνο των ΜΔΜ. Δεν υπήρξε διαφορά σε ότι αφορά την ημερομηνία δημοσίευσης μεταξύ των ΜΠΟ και των ΜΔΜ (median 1990 έναντι 1991,  $p=0.36$ ). Από τις 28 μετα-αναλύσεις οι 18 παρουσίασαν συνεχόμενες εκβάσεις. (Πίνακας 1.1).

α/α	CDSR	Παρεμβάσεις και παθήσεις	Εκβάσεις που χρησιμοποιήθηκαν στις μετα-αναλύσεις		N <sub>μελέτες</sub> (Ασθενείς)		Ανάλυση των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης
			Ορισμοί	ES>0   OR>1 ευνοεί την πειραματική παρέμβαση	Διασταυρούμενης μετάβασης	Παράλληλων ομάδων	
Συνεχείς εκβάσεις							
1	CD000189	Short-term corticosteroids vs placebo for RA	Joint tenderness	Όχι	2 (66)	1 (40)	Συνδυασμένα δεδομένα
2	CD000957	MTX vs placebo for RA	Number of tender joints	Όχι	2 (55)	3 (164)	Ασαφές
3	CD000998	Nutrition vs placebo/usual diet for stable COPD	Weight loss	Ναι	1 (25)	8 (252)	Πρώτη περίοδος
4	CD001071	Non-nutritive sucking vs control in preterm infants	Heart rate change	Όχι	2 (66)	1 (20)	Ασαφές
5	CD001106	CPAP vs. placebo for obstructive sleep apnea	Epworth Sleepiness Scale	Όχι	2 (86)	2 (212)	Ασαφές
6	CD001304	Low PA diet vs. no diet for PKU	Blood PA level	Όχι	1 (32)	1 (9)	Ασαφές
7	CD001461	Azathioprine vs. placebo for RA	Number of tender joints	Όχι	2 (53)	1 (28)	Μικτά
8	CD001817	Diuretics vs. placebo for nonintubated preterms with CLD	Change in compliance	Ναι	1 (20)	1 (21)	Συνδυασμένα δεδομένα
9	CD002272	NIPPV vs. NCPAP for apnea of prematurity	PCO <sub>2</sub> at 4-6h	Όχι	1 (40)	1 (34)	Συνδυασμένα δεδομένα
10	CD002852	Haloperidol vs placebo for agitation in dementia	Change in agitation	Όχι	1 (60)	3 (309)	Πρώτη περίοδος

11	CD003537	Inhaled corticosteroid vs placebo for asthma and mild COPD	Osteocalcin	Ναι	2 (111)	1 (30)	Δεύτερη περίοδος
12	CD003686	NSAID vs placebo for lateral elbow pain	Pain VAS	Όχι	1 (28)	2 (102)	Ασαφές
13	CD003688	Patient education vs control in RA	Change in pain score	Όχι	4 (262)	33 (1957)	Πρώτη περίοδος
14	CD003900	Anticholinergics vs $\beta$ 2-agonists for COPD exacerbation	Change in FEV <sub>1</sub> at 90 min	Ναι	2 (58)	2 (71)	Πρώτη περίοδος
15	CD004022	Low vs high Na diet (Caucasians, normal SBP)	Change in SBP	Όχι	47 (2612)	10 (2484)	Ασαφές
16	CD004022	Low vs high Na diet (Caucasians, elevated SBP)	Change in SBP	Όχι	38 (1556)	18 (1811)	Ασαφές
17	CD004022	Low vs high Na diet (African-Americans, elevated DBP)	Change in SBP	Όχι	6 (350)	2 (172)	Ασαφές
18	CD004257	NSAIDS vs acetaminophen for OA	Rest pain	Όχι	1 (148)	1 (123)	Ασαφές
Διχοτομικές εκβάσεις							
19	CD000057	Clomiphene citrate vs placebo for unexplained subfertility	Pregnancies per patient	Ναι	3 (357)	2 (98)	Μικτά
20	CD000234	$\beta$ -blocker supplementation vs placebo in schizophrenia	Leaving the study early	Όχι	1 (8)	4 (109)	Πρώτη περίοδος
21	CD000236	Pergoline vs. bromocriptine for L-Dopa complications in PD	Proportion improved	Ναι	1 (114)	1 (191)	Πρώτη περίοδος
22	CD000951	Folinic acid vs placebo for MTX side effects in RA	GI side effects	Όχι	2 (33)	3 (135)	Ασαφές

23	CD001015	Lecithin vs. control for AD	Proportion deteriorated	Όχι	1 (15)	1 (37)	Πρώτη περίοδος
24	CD001133	Anticonvulsants vs. placebo for all neuropathic pain	Proportion improved	Ναι	5 (675)	2 (380)	Ασαφές
25	CD001218	True vs. sham acupuncture for idiopathic headache	Proportion improved	Ναι	1 (18)	1 (30)	Πρώτη περίοδος
26	CD001944	Thioridazine vs. typical neuroleptics for schizophrenia	Leaving the study early	Όχι	2 (81)	19 (1656)	Συνδυασμένα αποτελέσματα
27	CD002123	TENS vs. placebo for primary dysmenorrhoea	Proportion with pain relief	Ναι	1 (42)	2 (29)	Πρώτη περίοδος
28	CD002901	Digitalis vs. control for CHF (patients with sinus rhythm)	Clinical deterioration	Όχι	4 (191)	6 (894)	Ασαφές

### Πίνακας 1.1: Χαρακτηριστικά των μετα-αναλύσεων που εντάχθηκαν στη μελέτη

AD: Alzheimer's disease; CDSR: Cochrane database of systematic reviews number; CHF: congestive heart failure; CLD: chronic lung disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; (N) CPAP: (nasal) continuous positive airway pressure; DBP: diastolic blood pressure; ES: effect size; h: hours; GI: gastrointestinal; MTX: methotrexate; NIPPV: nasal intermittent positive pressure ventilation; NSAID: non-steroid anti-inflammatory drugs; N<sub>studies</sub>: number of studies; OA: osteoarthritis; OR: odds ratio; PA: phenylalanine; PKU: phenylketonuria; PD: Parkinson's disease; RA: rheumatoid arthritis; SBP: systolic blood pressure; TENS: transcutaneous electrical nerve stimulation; VAS: visual analogue scale

Οι εκβάσεις περιγράφονται όπως ορίζονται στις συστηματικές ανασκοπήσεις. Για ποσοτικές αναλύσεις, όλες οι συγκρίσεις αντιστοιχήθηκαν με τέτοιο τρόπο ώστε η πειραματική θεραπεία να συγκρίνεται με την καθιερωμένη ή την παλαιότερη ή την εικονική θεραπεία για ευνοϊκή έκβαση. Έτσι, οι ορισμοί των εκβάσεων έχουν αντιστραφεί για εισόδους με "Όχι" στην πέμπτη στήλη.

#### 2.1.3.4. *Θεραπευτικά αποτελέσματα και ετερογένεια μεταξύ μελετών*

Οι συνοπτικές τυπικές μέσες διαφορές (SMD) όπως εκφράζονται από το  $g$  του Hedges για συνεχείς εκβάσεις, ο συνοπτικός λόγος αναλογιών (OR) για τις διχοτομικές εκβάσεις καθώς και το  $I^2$  εμφανίζονται στον πίνακα 1.2.

Τα δεδομένα αυτά αναφέρονται, τόσο σε όλες τις μελέτες, όσο και ξεχωριστά στις μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ) και στις παράλληλες μελέτες (ΜΠΟ). Η ετερογένεια μεταξύ μελετών μάλλον δεν εξηγείται από τις διαφορές μεταξύ των ΜΠΟ και των ΜΔΜ. Μόνο 1 μετα-ανάλυση διαπίστωσε υψηλού βαθμού ετερογένεια όταν ανέλυσε όλες τις μελέτες (ΜΔΜ και ΜΠΟ) συνολικά. Σημαντική, εξάλλου, ετερογένεια διαπιστώθηκε σε 1 μετα-ανάλυση όταν πραγματοποιήθηκε ξεχωριστή ανάλυση για τις ΜΔΜ και σε 2 άλλες μετα-αναλύσεις, όταν πραγματοποιήθηκε ξεχωριστή ανάλυση για τις ΜΠΟ.

α/β	Όλες οι μελέτες			Μόνο μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης			Μόνο μελέτες παράλληλων ομάδων		
	N	Αποτέλεσμα (95%CI)	I <sup>2</sup> % (p <sub>Het</sub> )	N	Αποτέλεσμα (95% CI)	I <sup>2</sup> % (p <sub>Het</sub> )	N	Αποτέλεσμα (95%CI)	I <sup>2</sup> % (p <sub>Het</sub> )
Συνεχείς εκβάσεις									
46	3	1.32 (0.46, 2.18)	74 (0.02)	2	1.58 (0.34, 2.82)	78 (0.03)	1	0.85 (0.20, 1.49)	AY
47	5	0.86 (0.58, 1.14)	0 (0.58)	2	1.12 (0.55, 1.70)	0 (0.52)	3	0.77 (0.45, 1.09)	0 (0.50)
48	9	0.07 (-0.25, 0.40)	37 (0.12)	1	-0.58 (-1.39, 0.22)	AY	8	0.15 (-0.18, 0.48)	31 (0.18)
49	3	-0.19 (-0.76, 0.38)	41 (0.18)	2	-0.01 (-0.64, 0.62)	39 (0.20)	1	-0.68 (-1.59, 0.23)	AY
50	4	0.84 (0.52, 1.16)	38 (0.18)	2	0.46 (-0.26, 1.18)	51 (0.15)	2	1.02 (0.73, 1.31)	0 (0.97)
51	2	2.53 (0.28, 4.78)	61 (0.11)	1	1.72 (0.89, 2.54)	AY	1	4.15 (1.28, 7.03)	AY
52	3	1.12 (0.30, 1.93)	61 (0.08)	2	1.51 (0.11, 2.92)	72 (0.06)	1	0.60 (-0.16, 1.37)	AY
53	2	0.64 (-0.92, 2.21)	82 (0.02)	1	1.47 (0.45, 2.48)	AY	1	-0.13 (-1.00, 0.73)	AY
54	2	-0.10 (-0.56, 0.36)	0 (0.89)	1	-0.13 (-0.75, 0.49)	AY	1	-0.07 (-0.74, 0.61)	AY
55	4	0.12 (-0.08, 0.33)	0 (0.99)	1	0.15 (-0.39, 0.69)	AY	3	0.12 (-0.10, 0.34)	0 (0.96)
561	3	-0.41 (-0.96, 0.13)	48 (0.15)	2	-0.24 (-0.86, 0.38)	45 (0.18)	1	-0.84 (-1.63, -0.05)	AY

α/β	Όλες οι μελέτες			Μόνο μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης			Μόνο μελέτες παράλληλων ομάδων		
	N	Αποτέλεσμα (95%CI)	I <sup>2</sup> % (p <sub>Het</sub> )	N	Αποτέλεσμα (95% CI)	I <sup>2</sup> % (p <sub>Het</sub> )	N	Αποτέλεσμα (95%CI)	I <sup>2</sup> % (p <sub>Het</sub> )
57	3	0.93 (0.56, 1.29)	0 (0.38)	1	0.69 (-0.07, 1.46)	AY	2	0.92 (0.33, 1.52)	33 (0.22)
58	37	0.08 (-0.01, 0.17)	7 (0.36)	4	0.24 (-0.13, 0.60)	44 (0.15)	33	0.07 (-0.02, 0.16)	1 (0.44)
59	4	-0.01 (-0.36, 0.33)	0 (0.97)	2	0.05 (-0.47, 0.56)	0 (0.97)	2	-0.07 (-0.54, 0.40)	0 (0.73)
60	57	0.14 (0.07, 0.22)	25 (0.05)	47	0.16 (0.06, 0.26)	28 (0.04)	10	0.13 (0.04, 0.22)	7 (0.38)
60	56	0.27 (0.19, 0.34)	11 (0.24)	38	0.34 (0.24, 0.44)	0 (0.48)	18	0.19 (0.08, 0.30)	18 (0.24)
60	8	0.61 (0.24, 0.98)	72 (<0.01)	6	0.52 (0.04, 1.00)	76 (<0.01)	2	0.88 (-0.06, 1.82)	79 (0.03)
61	2	-0.32 (-0.56, -0.08)	0 (0.96)	1	-0.32 (-0.65, -0.00)	AY	1	-0.31 (-0.67, 0.04)	AY
Διχοτομικές εκβάσεις									
62	5	2.30 (1.25, 4.23)	6 (0.37)	3	2.14 (1.20, 3.82)	0 (0.49)	2	3.41 (0.11, 110.90)	60 (0.11)
63	5	0.65 (0.17, 2.56)	0 (0.63)	1	1.57 (0.02, 98.96)	AY	4	0.59 (0.14, 2.50)	0 (0.50)
64	2	2.00 (0.94, 4.28)	49 (0.16)	1	3.30 (1.25, 8.68)	AY	1	1.48 (0.83, 2.63)	AY
65	5	1.74 (0.84, 3.64)	0 (0.70)	2	0.98 (0.21, 4.53)	0 (0.90)	3	2.07 (0.90, 4.81)	0 (0.48)



α/β	Όλες οι μελέτες			Μόνο μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης			Μόνο μελέτες παράλληλων ομάδων		
	N	Αποτέλεσμα (95%CI)	I <sup>2</sup> % (p <sub>Het</sub> )	N	Αποτέλεσμα (95% CI)	I <sup>2</sup> % (p <sub>Het</sub> )	N	Αποτέλεσμα (95%CI)	I <sup>2</sup> % (p <sub>Het</sub> )
66	2	0.33 (0.10, 1.08)	0 (0.33)	1	0.11 (0.01, 1.41)	AY	1	0.45 (0.12, 1.70)	AY
67	7	5.14 (3.38, 7.82)	34 (0.17)	5	6.42 (3.33, 12.36)	36 (0.18)	2	4.05 (2.22, 7.37)	38 (0.20)
68	2	3.58 (0.92, 13.90)	0 (0.75)	1	2.80 (0.36, 21.73)	AY	1	4.33 (0.71, 26.53)	AY
69	21	1.02 (0.74, 1.39)	9 (0.34)	2	0.81 (0.08, 8.51)	0 (0.90)	19	1.00 (0.71, 1.41)	18 (0.23)
70	3	1.55 (0.54, 4.50)	0 (0.63)	1	1.50 (0.43, 5.25)	AY	2	1.71 (0.23, 12.71)	0 (0.34)
71	10	3.51 (2.30, 5.34)	0 (0.58)	4	2.33 (0.92, 5.95)	0 (0.41)	6	3.89 (2.43, 6.23)	0 (0.57)

**Πίνακας 1.2: Μεγέθη αποτελεσμάτων και ετερογένεια στις μετα-αναλύσεις που επιλέχθηκαν συνολικά και ανάλογα με το είδος της μελέτης**

Το μέγεθος αποτελέσματος είναι το g του Hedges για συνεχείς εκβάσεις και ο λόγος αναλογιών (OR) για διχοτομικές εκβάσεις. Σε αυτόν τον πίνακα οι εκβάσεις αντιστοιχίστηκαν έτσι ώστε το  $g > 0$  και  $OR > 1$  να ερμηνεύεται ως ευνοϊκό αποτέλεσμα για την πειραματική παρέμβαση. (AY: Αδύνατον να υπολογιστεί)

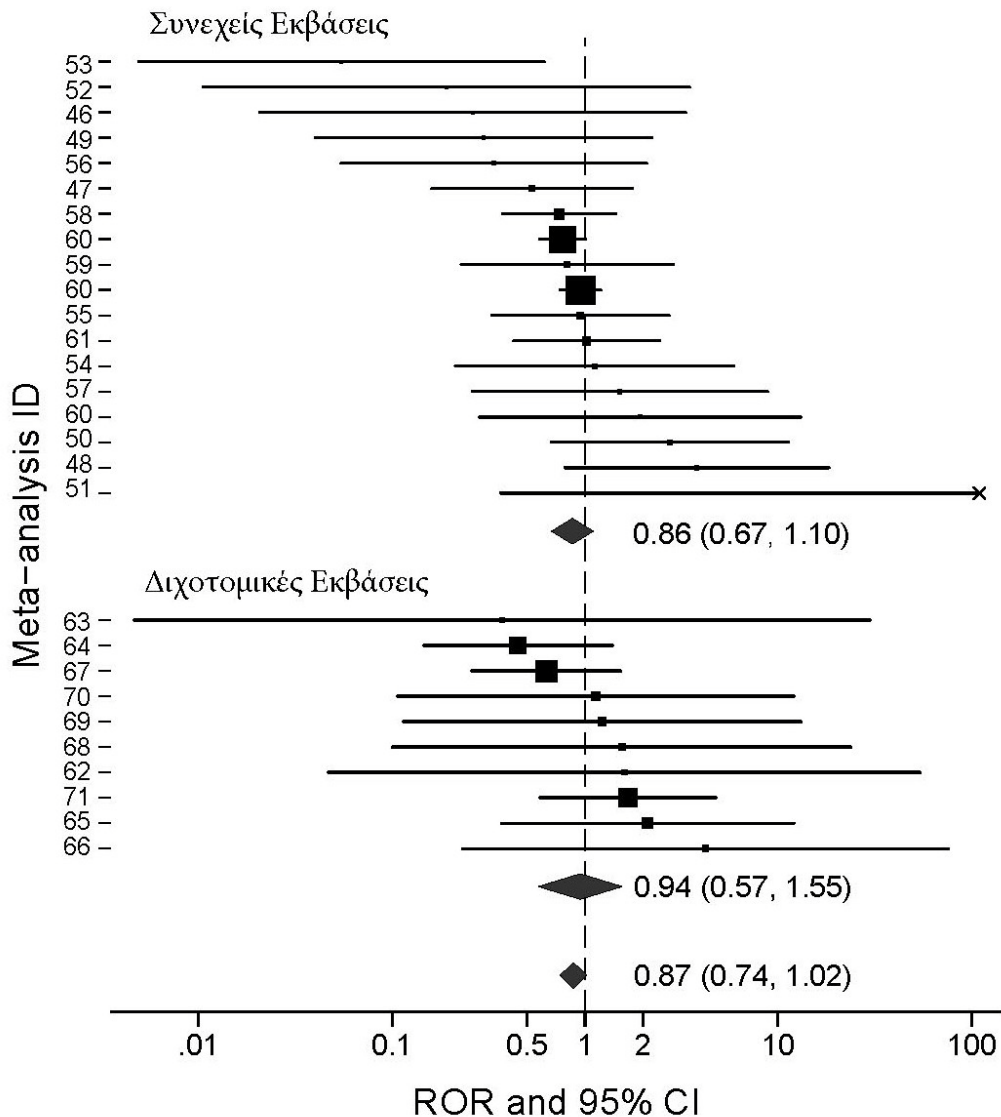
α/β: Αριθμός Βιβλιογραφίας

#### 2.1.3.5. Συμφωνία μεταξύ μελετών διασταυρούμενης μετάβασης και παράλληλων μελετών

Το συνοπτικό μέγεθος του αποτελέσματος των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ) σχετίζεται σημαντικά με εκείνο των μελετών παράλληλων ομάδων (ΜΠΟ) σε όλες τις μετα-αναλύσεις (συντελεστής συσχέτισης Spearman: 0.72 με  $p < 0.001$ ). Τα ίδια, ακριβώς, αποτελέσματα που βασίζονται, όμως, σε περισσότερο διάσπαρτα δεδομένα, προέκυψαν τόσο για τις μετα-αναλύσεις με συνεχή δεδομένα ( $\rho=0.68$ ,  $p=0.002$ ) όσο και για αυτές με διχοτομικά δεδομένα ( $\rho=0.68$ ,  $p=0.030$ ). Στις 23 από τις 28 μετα-αναλύσεις, οι συνοπτικές σημειακές εκτιμήσεις παρουσιάστηκαν προς την ίδια κατεύθυνση και στα δύο είδη μελετών (15/18 στις συνεχείς και 6/8 στις διχοτομικές παραμέτρους). Όταν τα συνολικά αποτελέσματα είχαν  $p < 0.05$ , τα δύο είδη μελετών είχαν μετρήσεις αποτελεσμάτων προς την ίδια κατεύθυνση. Σε 6 μετα-αναλύσεις, στοιχεία και από τα δύο είδη μελετών έδωσαν  $p < 0.05$  στα συνοπτικά αποτελέσματα, ενώ για 12 μετα-αναλύσεις έδωσαν  $p \geq 0.05$ . Παρ' όλα αυτά, σε 10 μετα-αναλύσεις, τα δύο είδη μελετών διέφεραν στην παρουσία ή όχι  $p < 0.05$  (σε 7 μόνο οι ΜΔΜ είχαν  $p < 0.05$ , και σε 3 μόνο οι ΜΠΟ είχαν  $p < 0.05$ ). Συνολικά, ο συντελεστής kappa ήταν 0.27 (95% Δ.Ε., -0.07 έως 0.62).

#### 2.1.3.6. Ανάλυση των σχετικών λόγων αναλογιών (ROR)

Η ανάλυση των σχετικών λόγων αναλογιών έδειξε ότι σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ειδών μελετών όσον αφορά το μέγεθος του αποτελέσματος παρατηρήθηκαν μόνο σε 1 από τις 28 μετα-αναλύσεις (Εικόνα 1.2). Ο πίνακας 1.3 περιγράφει αριθμητικά τον σχετικό λόγο αναλογιών και το διάστημα εμπιστοσύνης της κάθε μετα-ανάλυσης.



**Εικόνα 1.2. Σχετικός λόγος αναλογιών μεταξύ μελετών διασταυρούμενης μετάβασης και μελετών παράλληλων ομάδων.**

Σχετικός λόγος αναλογιών (RORs) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) σε κάθε μετα-ανάλυση, με σκοπό τη σύγκριση των μεγεθών των αποτελεσμάτων στα δυο είδη μελετών. Στην αριστερή πλευρά, οι αριθμοί αντιστοιχούν στον αριθμό ταυτότητας της κάθε μετα-ανάλυσης, σύμφωνα με τον αριθμό βιβλιογραφίας. Ξεχωριστές εκτιμήσεις του συνοπτικού σχετικού λόγου αναλογιών παρέχονται για τις συνεχείς εκβάσεις στην κορυφή και για τις διχοτομικές εκβάσεις στη βάση. Ο συνολικός συνοπτικός σχετικός λόγος αναλογιών αφορά την εκτίμηση του συνοπτικού σχετικού λόγου αναλογιών σε όλες τις μετα-ανάλυσεις. Όλες οι συγκρίσεις αντιστοιχήθηκαν έτσι ώστε η πειραματική θεραπεία να συγκρίνεται έναντι της καθιερωμένης/παλαιότερης θεραπείας ή της απουσίας θεραπείας ή εικονικού φαρμάκου, για θετική ή ευνοϊκή έκβαση. Διάστημα εμπιστοσύνης που επεκτάθηκε πέρα από τα όρια του γραφήματος απεικονίστηκε στο σχήμα με δυο γραμμές που τέμνονται (όπως “x”).

Αριθμός ταυτότητας μετα-ανάλυσης	Όνομα πρώτου συγγραφέα	Σχετικός λόγος αναλογιών (ROR)	Διάστημα εμπιστοσύνης 95% (95% CI)
53	Brion LP.	0.06	(0.01 - 0.62)
52	Suarez Almazor ME.	0.19	(0.01 - 3.47)
46	Gotzsche PC.	0.26	(0.02 - 3.32)
49	Pinelli J.	0.30	(0.04 - 2.22)
56	Jones A.	0.34	(0.06 - 2.08)
47	Suarez Almazor ME.	0.53	(0.16 - 1.76)
58	Riemsma RP.	0.74	(0.37 - 1.45)
60	Jurgens G.	0.77	(0.58 - 1.01)
59	McCrary DC.	0.81	(0.23 - 2.87)
60	Jurgens G.	0.95	(0.74 - 1.21)
55	Loneragan E.	0.95	(0.33 - 2.72)
61	Toweed TE.	1.02	(0.43 - 2.44)
54	Lemyre B.	1.12	(0.21 - 5.91)
57	Green S.	1.52	(0.26 - 8.80)
60	Jurgens G.	1.93	(0.29 - 13.10)
50	White J.	2.75	(0.67 - 11.29)
48	Ferreira IM.	3.79	(0.79 - 18.28)
51	Poustie VJ.	83.24	(0.37 - >100)
63	Cheine M.	0.37	(0.01 - 30.03)
64	Clarke CE.	0.45	(0.15 - 1.38)
67	Wiffen P.	0.63	(0.26 - 1.53)
70	Proctor ML.	1.14	(0.11 - 12.13)
69	Sultana A.	1.23	(0.11 - 13.16)
68	Melchart D.	1.55	(0.10 - 23.85)
62	Hughes E.	1.60	(0.05 - 54.39)
71	Hood WB.	1.67	(0.58 - 4.75)
65	Ortiz Z.	2.11	(0.37 - 12.06)
66	Higgins JPT.	4.2	(0.23 - 76.23)

**Πίνακας 1.3: Σχετικός λόγος αναλογιών και διάστημα εμπιστοσύνης 95% ανά μετα-ανάλυση**

Οι αριθμοί ταυτότητας των μετα-αναλύσεων αντιστοιχούν σε εκείνους της εικόνας 1.2 και στους αριθμούς που έχουν οι μετα-αναλύσεις στη βιβλιογραφία της διατριβής.

Η μετα-ανάλυση που μελέτησε τα διουρητικά της αγκύλης σε πρόωρα νεογνά με χρόνιες παθήσεις των πνευμόνων αποτελούνταν μόνο από μια μικρή ΜΠΟ (21 νεογνά) και μια ακόμη μικρότερη ΜΔΜ (10 νεογνά τα οποία καταμετρήθηκαν δυο φορές στην ανάλυση καθώς συμπεριλήφθηκαν και οι δυο περίοδοι), με αντίθετα μεταξύ τους αποτελέσματα. Η ΜΔΜ είχε στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα παρά το μικρό της δείγμα.

Σημαντική διαφοροποίηση καταγράψαμε σε ότι αφορά τις σημειακές εκτιμήσεις (point estimates) των σχετικών λόγων αναλογιών (ROR) ανά μετα-ανάλυση ενώ 12 από τις σημειακές εκτιμήσεις των ROR ήταν είτε  $>2$  ή  $<0.5$ . Η μεγάλη πλειοψηφία των ROR παρουσίαζαν ευρύ Δ.Ε. (C.I.), καθώς σε κανένα από τα δυο είδη μελετών δεν υπήρχε επαρκής αριθμός δεδομένων. Συνολικά, δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια μεταξύ μετα-αναλύσεων στους υπολογισμούς των ROR ( $p=0.46$ ,  $I^2=0\%$ ). Ο ROR ήταν 0.87 και το 95% Δ.Ε. οριακά περιλάμβανε το 1.00 (95% Δ.Ε: 0.74-1.02), γεγονός που δείχνει πιο συντηρητικά θεραπευτικά αποτελέσματα στις ΜΠΟ από ότι στις ΜΔΜ.

Η εξαίρεση της μεγαλύτερης μετα-ανάλυσης κατέδειξε αντίστοιχα στοιχεία με ROR το 0.88. Ο ROR ήταν αντίστοιχος στις μετα-αναλύσεις που χρησιμοποίησαν μόνο την πρώτη περίοδο των ΜΔΜ (ROR=0.87) αλλά και στις υπόλοιπες μετα-αναλύσεις (ROR=0.87). Η τιμή του ROR ήταν 0.94 για διχοτομικά δεδομένα και 0.86 για συνεχή δεδομένα, τα οποία δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους ( $p=0.74$ ). Τελικά, ο ROR παρέμεινε 0.91 (95%Δ.Ε: 0.73 – 1.13) όταν η ανάλυση περιορίστηκε στη μελέτη των ΜΔΜ που είχαν δείγμα μικρότερο από το δείγμα των ΜΠΟ (Πίνακας 1.3).

	N	ROR (95% CI)	I <sup>2</sup> % (p <sub>Het</sub> )
<b>Συνολικά</b>			
Όλες οι μετα-αναλύσεις	28	0.87 (0.74-1.02)	0 (0.46)
Με την εξαίρεση της			
CD004022	25	0.88 (0.65-1.18)	5 (0.40)
<b>Ανάλογα με το είδος της</b>			
<b>    έκβασης</b>			
Συνεχείς εκβάσεις	18	0.86 (0.67-1.10)	20 (0.22)
Διχοτομικές εκβάσεις	10	0.94 (0.57-1.55)	0 (0.75)
<b>Αναλύσεις μελετών</b>			
<b>    διασταυρούμενης</b>			
<b>    μετάβασης</b>			
Πρώτη περίοδος μόνο	9	0.87 (0.69-1.10)	13 (0.30)
Άλλο/μη σαφές	19	0.87 (0.57-1.34)	0 (0.60)
<b>Συνολικά αναλυμένο</b>			
<b>    μέγεθος δείγματος</b>			
Μεγαλύτερο σε μελέτες	12	0.91 (0.73-1.13)	0 (0.66)
Μεγαλύτερο σε μελέτες	16	0.91 (0.66-1.30)	18 (0.25)
παράλληλων ομάδων			

**Πίνακας 1.4. Εκτιμήσεις του συνοπτικού σχετικού λόγου αναλογιών (ROR)**

N: αριθμός μελετών

#### 2.1.4. Συζήτηση

Η εμπειρική εκτίμηση έδειξε ότι οι μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ) συμμετείχαν περίπου στο ένα πέμπτο των συστηματικών ανασκοπήσεων που αναλύθηκαν. Διαπιστώσαμε ότι τα αποτελέσματά τους συσχετίζονται με εκείνα των μελετών παράλληλων ομάδων (ΜΠΟ). Παρ' όλα αυτά, καταγράψαμε μια τάση για πιο συντηρητικά θεραπευτικά αποτελέσματα στις ΜΠΟ. Αυτή η τάση κρίνεται σκόπιμο να αντιμετωπιστεί με προσοχή.

Η πλειοψηφία των μετα-αναλύσεων δεν ανέφεραν καθόλου την προσέγγιση τους στο πρόβλημα του φαινομένου “carry over”, καμία, δε, από αυτές δεν προχώρησε σε νέα ανάλυση των δεδομένων των ΜΔΜ προκειμένου να εξεταστεί η παρουσία ή όχι του φαινομένου. Οι συγγραφείς των συστηματικών μελετών συνήθως δεν αναφέρουν τον τρόπο-μεθοδολογία ανάλυσης των αποτελεσμάτων των ΜΔΜ, ενώ συνήθως τακτική είναι η χρησιμοποίηση δεδομένων μόνο της πρώτης περιόδου, χάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τις πληροφορίες που μπορεί να μας δώσει η δεύτερη περίοδος.

Σε μερικές ιατρικές ειδικότητες όπως η ρευματολογία, η πνευμονολογία και η δερματολογία, οι ΜΔΜ συναντώνται αρκετά συχνά στη διεθνή βιβλιογραφία. Αυτό έχει καταδειχθεί και σε εμπειρικές εκτιμήσεις με μεγάλα δείγματα μελετών που πραγματοποιήθηκαν στα γνωστικά αντικείμενα των παραπάνω ειδικοτήτων (72-75). Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας ορισμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων στηρίχθηκε μόνο σε ΜΔΜ. Είναι γενικά αποδεκτό, ότι οι ΜΔΜ δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παρεμβάσεις που μπορεί να παρουσιάσουν το φαινόμενο “carry over”. Αναρωτιέται κανείς αν η αποδοχή αυτή λαμβάνεται υπ' όψιν από όλες τις μελέτες που παρουσιάζονται στον πίνακα 1.1, όπως για παράδειγμα στη μελέτη σύγκρισης της κιτρικής κλομφαίνης έναντι της θεραπείας placebo για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας. Ζητήματα που προκύπτουν σχετικά με τον σχεδιασμό και την εκτέλεση των μελετών αυτών πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω. Το ίδιο ισχύει και για τον τρόπο ανάλυσης των αποτελεσμάτων των ΜΔΜ στις μετα-αναλύσεις.

Αν και τα θεραπευτικά αποτελέσματα των ΜΔΜ και των ΜΠΟ συσχετίζονται, παρατηρήθηκε, ωστόσο, η τάση τα αποτελέσματα των ΜΔΜ να είναι περισσότερο ευνοϊκά για την πειραματική παρέμβαση. Η τάση αυτή μπορεί να είναι τυχαία, δεν αποκλείεται, όμως, να οφείλεται και στο γεγονός ότι οι ΜΔΜ είναι μικρές μελέτες και όπως είναι γνωστό οι μικρές μελέτες παρουσιάζουν πιο εντυπωσιακές τιμές θεραπευτικών αποτελεσμάτων απ' ότι οι μεγαλύτερες (76). Δυστυχώς, ο αριθμός των μελετών ανά μετα-ανάλυση ήταν πολύ μικρός για να επιτρέψει να ελεγχθεί με αξιόπιστο τρόπο η επίδραση των μικρών μελετών σε κάθε μετα-ανάλυση. Μια δεύτερη πιθανότητα είναι, οι ΜΔΜ να έχουν συντομότερο χρόνο παρακολούθησης σε σχέση με τις ΜΠΟ, και όπως είναι γνωστό, μερικές φορές η επίδραση των θεραπευτικών παρεμβάσεων εξασθενίζει στο πέρασμα του χρόνου ειδικά σε μελέτες με μεγάλο χρόνο παρακολούθησης (follow-up) (77). Δυστυχώς, όμως, τα δεδομένα, της παρακολούθησης των ασθενών δεν ήταν αρκετά για να επιβεβαιωθεί ή να απορριφθεί η πιθανότητα αυτή. Οι διαφορές μεταξύ των δυο ειδών μελετών, αν και υπαρκτές, δεν φαίνεται να είναι τόσο σημαντικές ώστε να συμπεράνουμε ότι κάποιο είδος μελέτης παρουσιάζει αποτελέσματα με συστηματικά σφάλματα.

Ορισμένα επιπλέον σημεία αξίζει να επισημανθούν. Ο αριθμός των μετα-αναλύσεων που συμπεριλήφθησαν στους υπολογισμούς των σχετικών λόγων αναλογιών δεν ήταν μεγάλος, γι' αυτό και οι τιμές των συνοπτικών σχετικών λόγων αναλογιών θα πρέπει να ερμηνευτούν με επιφύλαξη. Επιπρόσθετα, για την πλειοψηφία των μετα-αναλύσεων που μελετήθηκαν, τα δεδομένα τόσο των ΜΔΜ όσο και των ΜΠΟ ήταν περιορισμένα. Αντίστοιχο φαινόμενο παρατηρείται αρκετά συχνά στις τυχαίοποιημένες μελέτες και εγείρει προβληματισμούς για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των δυο ειδών μελετών (78, 79).

Στην παρούσα διατριβή μελετήσαμε μόνο μετα-αναλύσεις που δημοσιεύτηκαν στην Cochrane library. Από τη μια πλευρά αυτό είναι πλεονέκτημα καθώς οι μετα-αναλύσεις της Cochrane ακολουθούν συγκεκριμένους κανόνες και αρχές (74), από την άλλη πλευρά, όμως, μπορεί να θεωρηθεί μειονέκτημα καθώς το στατιστικό πακέτο Revman που χρησιμοποιείται από τις Cochrane μελέτες δεν μπορεί εύκολα να αναλύσει δεδομένα ΜΔΜ (80).



Μόνο μια από τις μετα-αναλύσεις που μελετήθηκαν χρησιμοποίησε τη μεθοδολογία που προτείνεται από την Reviewers' handbook of the Cochrane collaboration για την ένταξη των δεδομένων των ΜΔΜ σε μετα-αναλύσεις. Είναι δύσκολο να συγκρίνουμε τα ευρήματα της διατριβής αυτής με τα συμπεράσματα μετα-αναλύσεων που δημοσιεύτηκαν σε επιστημονικά περιοδικά. Οι μη Cochrane μετα-αναλύσεις, λόγω περιορισμένου χώρου, είναι αρκετά πιθανό να μην αναφέρουν την πληθώρα των στοιχείων που περιγράφουν οι Cochrane μετα-αναλύσεις.

Θα ήταν λάθος να θεωρήσουμε ότι οι ΜΠΟ είναι ο χρυσός κανόνας έναντι των οποίων θα πρέπει να κριθούν οι ΜΔΜ ή το αντίθετο. Επιπλέον, η συμφωνία των αποτελεσμάτων των δυο διαφορετικού σχεδιασμού τυχαιοποιημένων μελετών δεν εγγυάται ότι οι μελέτες αυτές δεν παρουσιάζουν συστηματικά σφάλματα. Ιδιαίτερα για την κατηγορία των μικρών μελετών, είναι πιθανόν να υπάρχουν αρκετά συστηματικά σφάλματα και στα δυο είδη μελετών.

Η παρούσα διατριβή με την χρήση της εμπειρικής αξιολόγησης διαπιστώνει ότι υπάρχει ανάγκη βελτίωσης της ανάλυσης, ερμηνείας και αξιοποίησης των δεδομένων και των αποτελεσμάτων των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης.

## **2.2. Χορηγία τυχαιοποιημένων μελετών από φαρμακευτικές βιομηχανίες και επιλογή των συγκρινόμενων παρεμβάσεων (comparators). Η θέση των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης.**

### **2.2.1. Σκοπός**

Η δυνατότητα αξιοποίησης ενός μεγάλου αρχείου καταγραφής μελετών, όπως το ClinicalTrials.gov, διευκολύνει όχι μόνο την εμπειρική ανάλυση των μελετών που επιχορηγήθηκαν από την φαρμακευτική βιομηχανία, αλλά και την ανάλυση της ανταγωνιστικής ή συνεργικής συμπεριφοράς των εταιρειών, σε ότι αφορά την επιλογή των συγκρινόμενων παρεμβάσεων (comparators) στις επιχορηγούμενες μελέτες. Στην παρούσα διατριβή αναλύσαμε κλινικές μελέτες για να καταγράψουμε πόσο συχνά οι μεγάλες φαρμακοβιομηχανίες επιχορηγούν έρευνες που μελετούν δικά τους προϊόντα και πόσο συχνά επιχορηγούν μελέτες όπου τα προϊόντα τους συγκρίνονται απ' ευθείας με προϊόντα άλλων σημαντικών βιομηχανιών του κλάδου. Επιπλέον, κρίθηκε σκόπιμο να αναλυθεί ο τρόπος αντιμετώπισης από τη σύγχρονη βιομηχανία μελετών ιδιαίτερου σχεδιασμού, όπως είναι οι μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (MAM) που παρουσιάζουν, όπως αναφέρθηκε, αρκετές μεθοδολογικές και αναλυτικές δυσκολίες, κοστίζουν, όμως, λιγότερο και ενδείκνυνται για διερεύνηση θεμάτων κλινικής φαρμακολογίας.

### **2.2.2. Μέθοδοι**

#### **2.2.2.1. Επιλογή των μελετών**

Χρησιμοποιήσαμε μελέτες καταγεγραμμένες στο ClinicalTrials.gov το 2006. Επιλέξαμε μελέτες που επιχορηγήθηκαν από μια τουλάχιστον από τις 15 εταιρείες με τον μεγαλύτερο αριθμό καταγεγραμμένων μελετών στο ClinicalTrials.gov το 2006, ανεξάρτητα από τον σχεδιασμό των μελετών. Οι μελέτες που επιχορηγήθηκαν από παραρτήματα ή κλάδους των εταιρειών που επελέγησαν και έφεραν το ίδιο όνομα με αυτές ενώθηκαν με εκείνες της μητρικής εταιρείας (π.χ. Abbott Molecular, Abbott Nutrition, Abbott). Το αρχείο των κλινικών μελετών που επιχορηγήθηκαν από τουλάχιστον μια από τις παραπάνω εταιρείες εξετάστηκε προσεκτικά ώστε να παραμείνουν τελικά για ανάλυση μόνο οι τυχαιοποιημένες μελέτες.

#### 2.2.2.2. Εξαγωγή των δεδομένων

Οι μελέτες που εντάχθηκαν στην διατριβή ελήφθησαν από το ClinicalTrials.gov και μεταφέρθηκαν σε ηλεκτρονικό αρχείο τον Οκτώβριο του 2007. Από κάθε μελέτη εξάγαμε τον αριθμό αρχείου, τους χορηγούς, το μέγεθος του δείγματος (τον τελικό αριθμό ασθενών για όσες ολοκληρώθηκαν ή σταμάτησαν να εντάσσουν ασθενείς και τον αναμενόμενο αριθμό ασθενών για τις υπόλοιπες), την κλινική κατάσταση που μελετούσαν, τις θεραπευτικές ή άλλες παρεμβάσεις, το είδος της μελέτης (μελέτη παραλλήλων ομάδων ή μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης), τη φάση και την ημέρα έναρξης της μελέτης καθώς επίσης και την κατάσταση στην οποία βρισκόταν η κάθε μελέτη κατά τη χρονική στιγμή λήψης των δεδομένων. Τα ηλεκτρονικά αυτά δεδομένα εξετάστηκαν προσεκτικά ώστε να αποφευχθεί η καταγραφή ασαφών ή ανακριβών πληροφοριών.

Αντιστοιχίσαμε την κάθε παρέμβαση στους ιδιοκτήτες της (φαρμακευτική βιομηχανία, βιομηχανία βιοτεχνολογίας ή βιομηχανία παραγωγής ιατρικών μηχανημάτων). Για αποφυγή παρερμηνειών, στην παρούσα διατριβή ο όρος “φαρμακευτική βιομηχανία” περιλαμβάνει και τις τρεις παραπάνω κατηγορίες βιομηχανιών. Επιπλέον, με τον όρο παρεμβάσεις ή φάρμακα εννοούμε όλα τα προϊόντα που μπορούν να παραχθούν από τις βιομηχανίες αυτές, όπως φάρμακα, ιατρικά εργαλεία, εμβόλια κλπ.. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για τις οποίες η πατέντα προστασίας είχε λήξει και μπορούσαν να παραχθούν ελεύθερα και από άλλες εταιρείες, δεν αποδόθηκαν σε κάποια συγκεκριμένη εταιρεία. Όλες οι πληροφορίες που χρησιμοποιήθηκαν στη διατριβή βασίστηκαν στο αρχείο του ClinicalTrials.gov και όπου χρειάστηκε συμπληρώθηκαν από στοιχεία που βρέθηκαν στο Physician’s Desk Reference (PDR, 61<sup>st</sup> Edition, 2007) και στο British National Formulary (BNF, version 53, March 2007). Αν δυο ή περισσότερες εταιρείες ήταν ιδιοκτήτες μιας παρέμβασης (π.χ. την ανέπτυξαν από κοινού ή είχαν κοινά εμπορικά συμφέροντα), τότε όλες αυτές οι εταιρείες χαρακτηρίζονταν ως ιδιοκτήτες. Όταν ο ιδιοκτήτης μιας παρέμβασης δεν μπορούσε να ανευρεθεί ούτε στο PDR, ούτε στο BNF, τότε ερευνούσαμε τη Wikipedia, ιστοσελίδες φαρμακευτικών εταιρειών ή ιστοσελίδες που σχετίζονται με καταγραφή φαρμάκων.

Οικονομικές συμφωνίες μεταξύ εταιρειών είναι ιδιαίτερα συνηθισμένες. Για να αποφύγουμε ενδεχόμενα συστηματικά σφάλματα από μελέτες που αρχικά φαίνονταν ότι συγκρίνουν φάρμακα ή παρεμβάσεις που ανήκουν σε διαφορετικές εταιρείες αλλά τελικά ανήκαν σε μια μόνο μητρική εταιρεία ή σε εταιρείες με κοινά οικονομικά συμφέροντα, προσπαθήσαμε να εντοπίσουμε κλάδους ή παραρτήματα εταιρειών με διαφορετικά ονόματα. Τέλος, εξετάσαμε στο διαδίκτυο μέχρι 31 Δεκεμβρίου 2007, τις επίσημες ιστοσελίδες των εταιρειών, ιστοσελίδες μέσω μαζικής ενημέρωσης που εξειδικεύονται στα οικονομικά νέα και τη Wikipedia για πληροφορίες σχετικές με πιθανές εξαγορές, συγχωνεύσεις ή συνεργασίες μεταξύ των εταιρειών. Θεωρήσαμε ότι η χρονική περίοδος του ενός έτους μετά τις 31 Δεκεμβρίου 2006 ήταν χρόνος ικανός προκειμένου να δημοσιοποιηθούν και να εντοπιστούν όλες οι οικονομικές συμφωνίες μεταξύ των εταιρειών που επιχορήγησαν έρευνες που αναλύθηκαν στην παρούσα διατριβή.

#### 2.2.2.3. Ανάλυση των δεδομένων

Οι τυχαιοποιημένες μελέτες που εντάχθηκαν στη διατριβή χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες/κατηγορίες: στην πρώτη ομάδα εντάχθηκαν μελέτες που σύγκριναν ένα φάρμακο έναντι εικονικού φαρμάκου ή μη θεραπείας, στη δεύτερη ομάδα μελέτες που σύγκριναν διαφορετικές δόσεις ή διαφορετικούς τρόπους χορήγησης του ίδιου φαρμάκου ή παρέμβασης (ανεξάρτητα αν επιπρόσθετες θεραπείες χορηγήθηκαν σε όλα τα σκέλη των δοκιμών ως θεραπεία “ραχοκοκαλιάς”-baseline) και στην τρίτη ομάδα μελέτες που σύγκριναν διαφορετικές ενεργείς παρεμβάσεις σε τουλάχιστον δύο σκέλη της μελέτης (ανεξάρτητα αν υπήρχε ή όχι θεραπεία “ραχοκοκαλιάς”).

Υπολογίσαμε τον αριθμό των μελετών με ένα μόνο ιδιοκτήτη και τον αριθμό των μελετών με περισσότερους ιδιοκτήτες, ενώ προχωρήσαμε και σε έλεγχο ευαισθησίας εξαιρώντας τις παρεμβάσεις “ραχοκοκαλιάς”. Θεωρητικά, οι μελέτες με εικονικά φάρμακα και οι μελέτες σύγκρισης δόσεων έχουν ένα μόνο χορηγό και ένα μόνο ιδιοκτήτη, εκτός εάν δύο ή περισσότερες εταιρείες συνεργάζονται μεταξύ τους για την ανάπτυξη από κοινού ενός φαρμάκου ή μιας παρέμβασης. Αντίθετα, η κατηγορία των συγκρίσεων μεταξύ ενεργών θεραπειών είναι λογικό να περιλαμβάνει μεγαλύτερο ποσοστό μελετών που επιχορηγούνται από περισσότερες από μια

βιομηχανίες χορηγούς ή ιδιοκτήτες. Αν δε συμβαίνει αυτό, τότε μπορεί κανείς να υποθέσει ότι οι βιομηχανίες αποφεύγουν στην πράξη να συνεπιχορηγούν μια μελέτη ή να επιχορηγούν μελέτες στις οποίες δοκιμάζονται φάρμακα που ανήκουν σε (διαφορετικές) ανταγωνιστικές εταιρείες, μη επιθυμώντας, ίσως, την απ' ευθείας σύγκριση των προϊόντων τους με προϊόντα άλλων εταιρειών. Εξετάσαμε, επίσης, τους μη βιομηχανικούς χορηγούς που περιγράφονται σε κάθε μελέτη, χωρίς να αποκλείεται, ωστόσο, το ενδεχόμενο η περιγραφή των χορηγών αυτών να μην είναι απόλυτα αναλυτική, αφού κάποιες μελέτες ανέφεραν ως χορηγούς οργανισμούς στους οποίους πραγματοποιήθηκαν οι δοκιμές ενώ άλλες όχι.

Η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων βιομηχανιών σε μια μελέτη δεν σημαίνει απαραίτητα ότι τα προϊόντα των δύο εταιρειών συγκρίθηκαν άμεσα μεταξύ τους, καθώς δύο εταιρείες μπορεί να είναι συνιδιοκτήτες ενός προϊόντος. Γι' αυτό μελετήσαμε προσεκτικά όλες τις μελέτες στις οποίες υπήρξε σύγκριση διαφορετικών ενεργών παρεμβάσεων για να εντοπίσουμε σε πόσες από αυτές πραγματοποιήθηκε πραγματικά απ' ευθείας σύγκριση δυο προϊόντων με ιδιοκτήτες δυο διαφορετικές εταιρείες. Προσπαθήσαμε να διαπιστώσουμε σε πόσες από τις μελέτες υπήρχε ως χορηγός κυβερνητικός ή κρατικός οργανισμός, αν αυτές οι μελέτες είχαν επιχορηγηθεί από μια ή περισσότερες εταιρείες και αν επρόκειτο για σύγκριση φαρμάκων ή παρεμβάσεων με ιδιοκτήτες μια ή περισσότερες βιομηχανίες.

Τέλος, έγινε προσπάθεια τα παραπάνω στοιχεία να καταγραφούν και για τις μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης, προκειμένου να περιγραφεί με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια η θέση τους στη σύγχρονη επιστημονική βιβλιογραφία που επιχορηγείται από τη φαρμακευτική βιομηχανία.

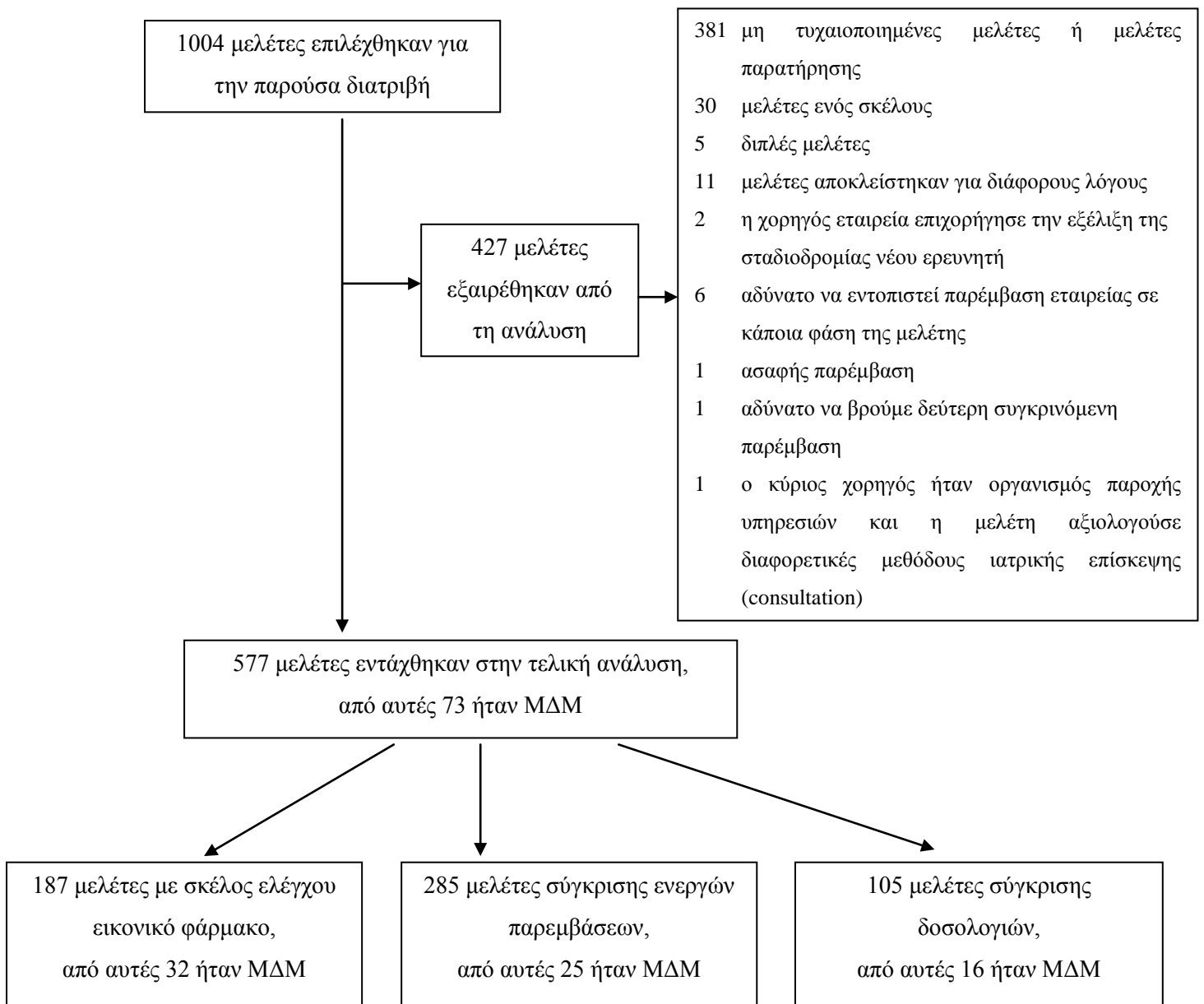
### **2.2.3. Αποτελέσματα**

#### *2.2.3.1. Βάση δεδομένων*

Οι 15 φαρμακευτικές βιομηχανίες με τον μεγαλύτερο αριθμό μελετών ήταν με αλφαβητική σειρά: Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb (BMS), Eli Lilly, Genentech, GlaxoSmithKline, Hoffman-La Roche, Johnson&Johnson, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Wyeth. Κάθε μια από αυτές επιχορήγησε 36-133 κλινικές δοκιμές που ήταν καταγεγραμμένες το 2006. Από τις παραπάνω εταιρείες, μόνο 12 επιχορήγησαν μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ). Δεν επιχορήγησαν καμία ΜΔΜ οι εταιρείες Amgen, Bristol-Myers Squibb και η Sanofi-Aventis. Οι υπόλοιπες επιχορήγησαν 1-15 ΜΔΜ. Συγκεντρωτικά, όλες οι εταιρείες είχαν καταγεγραμμένες 1004 δοκιμές στο ClinicalTrials.gov το 2006, 427 μελέτες εξαιρέθηκαν και 577 επιλέχθηκαν για την ανάλυση (Εικόνα 2.1). Σε αυτές περιλαμβάνονταν 187 δοκιμές εικονικών φαρμάκων, 105 δοκιμές που σύγκριναν διαφορετικές δόσεις ή τρόπους χορήγησης της ίδιας παρέμβασης (3 περιλάμβαναν φάρμακα που χορηγήθηκαν σε όλα τα σκέλη των μελετών ως θεραπεία “ραχοκοκαλιάς”) και 285 σύγκριναν διαφορετικές ενεργείς παρεμβάσεις (109 περιλάμβαναν φάρμακα ή παρεμβάσεις που χορηγήθηκαν σε όλα τα σκέλη των μελετών). Από τις 577 μελέτες, οι 73 ήταν ΜΔΜ. Από αυτές, οι 32 ήταν μελέτες με εικονικά φάρμακα, οι 16 μελέτες που σύγκριναν διαφορετικές δοσολογίες και οι 25 μελέτες σύγκρισης διαφορετικών ενεργών παρεμβάσεων (11 περιλάμβαναν φάρμακα που χορηγήθηκαν σε όλα τα σκέλη των μελετών). Οι πίνακες 2.1, 2.2α και 2.3α παρουσιάζουν τα δεδομένα ανά εταιρεία. Στους πίνακες 2.2β και 2.3β περιγράφονται τα δεδομένα των ΜΔΜ.

<b>Εταιρείες</b>	<b>Αριθμός του συνόλου των μελετών/Αριθμός των ΜΔΜ</b>
Abbot (Abbot/Abbot research group/Abbott vascular)	36 / 5
Amgen	61
AstraZeneca	39 / 7
Boehringer Ingelheim	81 / 6
Bristol-Myers Squibb	43
Eli Lilly	45 / 2
Genentech	76 / 2
Glaxo Smithkline	59 / 10
Roche	66 / 4
Johnson & Johnson (Johnson & Johnson/Johnson & Johnson pharmaceutical research development)	52 / 1
Merck	133 / 9
Novartis	92 / 2
Pfiser	61 / 10
Sanofi-Aventis (Sanofi-Pasteur MSD/Sanofi-Aventis/Sanofi-Synthelabo)	44
Wyeth	116 / 15
Αριθμός μελετών που ελήφθησαν	<b>1004 / 73</b>

**Πίνακας 2.1** Αριθμός μελετών που ελήφθησαν από το ClinicalTrials.gov ανά εταιρεία (αναφέρεται τόσο το σύνολο των μελετών, όσο και ο αριθμός των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης)



**Εικόνα 2.1 Διάγραμμα ροής (flowchart) μελετών που επιλέχθηκαν**

ΜΔΜ: Μελέτες Διασταυρούμενης Μετάβασης



	Μελέτες που συγκρίνουν παρεμβάσεις με εικονικά φάρμακα (N=187)	Μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές δοσολογίες ή τρόπους χορήγησης της ίδιας παρέμβασης (N=105)	Μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές ενεργείες παρεμβάσεις σε τουλάχιστον δυο σκέλη μιας μελέτης (N=285)
<b>Χορηγοί</b>			
Abbott	6 (3.2%)	3 (2.8%)	17 (6%)
Amgen	10 (5.3%)	5 (4.7%)	19 (6.7%)
Astra-Zeneca	12 (6.4%)	-	11 (3.8%)
Boehringer Ingelheim	27 (14.4%)	15 (14.3%)	27 (9.5%)
Bristol Myers Squibb	7 (3.7%)	5 (4.7%)	12 (4.2%)
Eli Lilly	12 (6.4%)	3 (2.8%)	13 (4.5%)
Genentech	4 (2.1%)	8 (7.6%)	9 (3.1%)
Glaxo Smithkline	15 (8%)	7 (6.7%)	14 (4.9%)
Hoffmann LaRoche	6 (3.2%)	9 (8.6%)	25 (8.8%)
Johnson & Johnson	7 (3.7%)	5 (4.7%)	24 (8.4%)
Merck	41 (22%)	10 (9.5%)	43 (15%)
Novartis	7 (3.7%)	6 (5.7%)	31 (10.9%)
Pfiser	16 (8.5%)	1 (0.9%)	13 (4.5%)
Sanofi	3 (1.6%)	12 (11.4%)	18 (6.3%)
Wyeth	22 (11.7%)	21 (20%)	35 (12.3%)
Άλλες βιομηχανίες	4 (2.1%)	11 (10.5%)	42 (14.7%)

**Πίνακας 2.2a** Αριθμός μελετών που επιχορηγήθηκαν ανά κατηγορία μελέτης από τις 15 επιλεγμένες εταιρείες

	<b>Μελέτες που συγκρίνουν παρεμβάσεις με εικονικά φάρμακα (N=32)</b>	<b>Μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές δοσολογίες ή τρόπους χορήγησης της ίδιας παρέμβασης (N=16)</b>	<b>Μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές ενεργείες παρεμβάσεις σε τουλάχιστον δυο σκέλη μιας μελέτης (N=25)</b>
<b>Χορηγοί</b>			
Abbott	1 (3%)	2 (12.5%)	2 (8%)
Amgen			
Astra-Zeneca	3 (9.3%)		4 (16%)
Boehringer Ingelheim	2 (6.2%)	2 (12.5%)	2 (8%)
Bristol Myers Squibb			
Eli Lilly	1 (3%)		1 (4%)
Genentech		2 (12.5%)	
Glaxo Smithkline	6 (18.7%)	2 (12.5%)	3 (12%)
Hoffmann LaRoche		1 (6.25%)	4 (16%)
Johnson & Johnson			1 (4%)
Merck	7 (21.8%)	1 (6.25%)	1 (4%)
Novartis	1 (3%)	1 (6.25%)	1 (4%)
Pfiser	7 (21.8%)		3 (12%)
Sanofi			
Wyeth	4 (12.5%)	6 (6.25%)	5 (20%)
Άλλες βιομηχανίες	2 (6.25%)		3 (12%)

**Πίνακας 2.2β Αριθμός μελετών διασταυρούμενης μετάβασης που επιχορηγήθηκαν ανά κατηγορία μελέτης από τις 15 επιλεγμένες εταιρείες**

	<b>Μελέτες που συγκρίνουν παρεμβάσεις με εικονικά φάρμακα. (N=187)</b>	<b>Μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές δοσολογίες ή τρόπους χορήγησης της ίδιας παρέμβασης. (N=105)</b>	<b>Μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές ενεργείες παρεμβάσεις σε τουλάχιστον δυο σκέλη μιας μελέτης (N=285)</b>
<b>Ιδιοκτήτης</b>			
Abbott	6 (3.2%)	4 (3.8%)	27 (9.4%)
Amgen	10 (5.3%)	5 (4.7%)	20 (7%)
Astra-Zeneca	12 (6.4%)	1 (0.9%)	21 (7.3%)
Boehringer -Ingelheim	27 (14.4%)	15 (1.4%)	36 (12.6%)
Bristol Myers Squibb	7 (3.8%)	5 (4.7%)	23 (8%)
Eli Lilly	12 (6.4%)	3 (2.8%)	18 (6.3%)
Genentech	4 (2.1%)	8 (7.6%)	14 (4.9%)
Glaxo Smithkline	15 (8%)	7 (6.7%)	32 (11.2%)
Hoffmann -LaRoche	6 (3.2%)	9 (8.5%)	40 (14%)
Johnson& Johnson	7 (3.8%)	5 (4.7%)	32 (11.2%)
Merck	41 (22%)	11 (10.4%)	60 (21%)
Novartis	8 (4.2%)	6 (5.7%)	50 (17.5%)
Pfiser	16 (8.5%)	3 (2.8%)	28 (9.8%)
Sanofi	3 (1.6%)	13 (12.4%)	35 (12.2%)
Wyeth	25 (13.3%)	21 (20%)	52 (18.2%)
Άλλες βιομηχανίες	11 (5.8%)	9 (8.5%)	72 (25.2%)

**Πίνακας 2.3α Ιδιοκτησιακό καθεστώς φαρμάκων ή παρεμβάσεων ανά κατηγορία μελετών**

	<b>Μελέτες που συγκρίνουν παρεμβάσεις με εικονικά φάρμακα. (N=32)</b>	<b>Μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές δοσολογίες ή τρόπους χορήγησης της ίδιας παρέμβασης. (N=16)</b>	<b>Μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές ενεργείες παρεμβάσεις σε τουλάχιστον δυο σκέλη μιας μελέτης (N=25)</b>
<b>Ιδιοκτήτης</b>			
Abbott	1 (3%)	2 (12.5%)	2 (8%)
Amgen			
Astra-Zeneca	3 (9.3%)		4 (16%)
Boehringer - Ingelheim	2 (6.25%)	2 (12.5%)	2 (8%)
Bristol Myers Squibb			
Eli Lilly	1 (3%)		1 (4%)
Genentech		2 (12.5%)	
Glaxo Smithkline	6 (18.75%)	2 (12.5%)	3 (12%)
Hoffmann -LaRoche			4 (16%)
Johnson& Johnson			1 (4%)
Merck	7 (21.8%)	1 (6.25%)	1 (4%)
Novartis	1 (3%)	1 (6.25%)	1 (4%)
Pfiser	6 (18.75%)		4 (16%)
Sanofi			
Wyeth	4 (12.5%)	6 (37.5%)	5 (20%)
Άλλες βιομηχανίες	2 (6.25%)		3 (12%)

**Πίνακας 2.3β Ιδιοκτησιακό καθεστώς φαρμάκων ή παρεμβάσεων που αναλύθηκαν στις μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης ανά κατηγορία μελετών**

Ο πίνακας 2.4α παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά ανά κατηγορία των μελετών που εντάχθηκαν στη διατριβή. Οι πέντε συνηθέστερες κλινικές καταστάσεις ήταν οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η υποστηρικτική ογκολογία, οι πνευμονικές παθήσεις, οι ψυχιατρικές διαταραχές και ο σακχαρώδης διαβήτης. Η πλειοψηφία των μελετών ήταν δοκιμές παράλληλων σκελών. Παρατηρήθηκε ισόρροπη αντιπροσώπευση των δοκιμών που βρίσκονταν στις φάσεις II, III και IV. Οι μισές από τις δοκιμές είτε είχαν ολοκληρωθεί είτε δεν ενέτασσαν ασθενείς, ενώ η μειοψηφία δεν είχε ξεκινήσει να εντάσσει ασθενείς στο πρωτόκολλο. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των ασθενών στις δοκιμές που σύγκριναν διαφορετικές ενεργείς θεραπευτικές παρεμβάσεις ήταν δυο φορές πιο μεγάλος από τις δοκιμές που μελετούσαν τις άλλες κατηγορίες συγκρίσεων.

	Μελέτες που συγκρίνουν παρεμβάσεις με εικονικά φάρμακα	Μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές δοσολογίες ή τρόπους χορήγησης της ίδιας παρέμβασης	Μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές ενεργείες παρεμβάσεις σε τουλάχιστον δυο σκέλη μιας μελέτης	Σύνολο
<b>Αριθμός μελετών</b>	187	105	285	577
<b>Δείγμα, διάμεσος (IQR)</b>	126 (40-395)	120 (48-360)	271 (84-600)	
<b>Κλινική κατάσταση</b>				
Καρδιαγγειακές παθήσεις	18 (9.6%)	8 (7.6%)	42 (14.7%)	68 (11.8%)
Υποστηρικτική ογκολογία	10 (5.3%)	8 (7.6%)	42 (14.7%)	60 (10.4%)
Πνευμονολογικές παθήσεις	23 (12.3%)	6 (5.7%)	24 (8.4%)	53 (9.2%)
Ψυχιατρικές παθήσεις	18 (9.6%)	9 (8.6%)	22 (7.7%)	49 (8.5%)
Σακχαρώδης διαβήτης	16 (8.5%)	8 (7.6%)	17 (5.9%)	41 (7.1%)
Άλλες	102 (54.5%)	66 (62.8%)	138 (48.4%)	306 (53%)
<b>Σχεδιασμός μελετών</b>				
Παράλληλων ομάδων	154 (82.3%)	84 (80%)	252 (88.4%)	490 (84.9%)
Διασταυρούμενης μετάβασης	32 (17.1%)	16 (15.2%)	25 (8.8%)	73 (12.6%)
Παραγοντική	1 (0.05%)	5 (4.7%)	8 (2.8%)	14 (2.4%)
<b>Ημερομηνία έναρξης</b>				
Πριν-2004	46 (24.6%)	9 (8.6%)	51 (17.9%)	106 (18.3%)
2004-2005	20 (10.7%)	12 (11.4%)	38 (13.3%)	70 (12.1%)
2006	107 (57.2%)	70 (66.7%)	173 (60.7%)	350 (60.6%)
Μετά 2006	7 (3.7%)	5 (4.7%)	7 (2.4%)	19 (3.2%)
Άγνωστη	7 (3.7%)	9 (8.6%)	16 (5.6%)	16 (2.8%)
<b>Κατάσταση μελέτης</b>				
Ολοκληρωμένη	51 (27.3%)	25 (23.8%)	57 (20%)	133 (23%)
Τελειωμένη	7 (3.7%)	4 (3.8%)	6 (2.1%)	17 (2.9%)
Ένταξη ασθενών	83 (44.4%)	49 (46.7%)	150 (52.6%)	282 (48.9%)
Διακοπή ένταξης ασθενών	35 (18.7%)	21 (20%)	60 (20.9%)	116 (20%)
Μη έναρξη ένταξης ασθενών	11 (5.9%)	4 (3.8%)	11 (3.8%)	26 (4.5%)
Άλλες*		2 (1.9%)	1 (0.03%)	3 (0.05%)
<b>Φάση μελέτης</b>				
I ή I/II	10 (5.3%)	24 (22.8%)	13 (4.5%)	47 (8.1%)
II ή II/III	51 (27.3%)	25 (23.8%)	52 (18.2%)	128 (22.1%)
III	66 (35.3%)	31 (29.5%)	137 (47.7%)	234 (40.5%)
IV	48 (25.7%)	21 (20%)	60 (20.9%)	129 (22.3%)
Δεν αναφέρεται	129 (6.4%)	4 (3.8%)	23 (8%)	39 (6.7%)

**Πίνακας 2.4α Χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών**

\* αναφέρεται σε μελέτες που διακόπηκαν ή αποσύρθηκαν πριν από την έναρξη ένταξης μελετών

Αντιστοίχως, ο πίνακας 2.4β παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ) που αναλύθηκαν στην μελέτη. Οι ΜΔΜ χρησιμοποιούνται συνηθέστερα σε φαρμακολογικές μελέτες, σε μελέτες πνευμονολογικών παθήσεων, σε μελέτες που αφορούν λοιμώξεις και σε μελέτες για τον καρκίνο. Τέλος, η πλειοψηφία των ΜΔΜ έχει ολοκληρωθεί.

	Μελέτες που συγκρίνουν παρεμβάσεις με εικονικά φάρμακα	Μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές δοσολογίες ή τρόπους χορήγησης της ίδιας παρέμβασης	Μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές ενεργείες παρεμβάσεις σε τουλάχιστον δυο σκέλη μιας μελέτης	Σύνολο
<b>Αριθμός των μελετών</b>	32	16	25	73
<b>Δείγμα, διάμεσος (IQR)</b>	32 (20–88.5)	64 (25–103.5)	29 (19.5–50.25)	40 (20–78)
<b>Κλινική κατάσταση</b>				
Καρδιαγγειακές παθήσεις	2 (6.25%)	1 (6.25%)	2 (8%)	5 (6.8%)
Υποστηρικτική ογκολογία	2 (6.25%)	1 (6.25%)	3 (12%)	6 (8.2%)
Πνευμονολογικές παθήσεις	5 (15.6%)	2 (12.5%)	3 (12%)	10 (13.7%)
Λοιμώξεις	3 (9.3%)	3 (18.75%)		6 (8.2%)
Φαρμακολογία	3 (9.3%)	5 (31.25%)	8 (32%)	16 (21.9%)
Άλλες	17 (53.1%)	4 (25%)	9 (36%)	30 (41%)
<b>Ημερομηνία έναρξης</b>				
Πριν-2004	6 (18.75%)	2 (12.5%)	2 (8%)	10 (13.7%)
2004-2005	6 (18.75%)		6 (24%)	12 (16.4%)
2006	19 (59.3%)	12 (75%)	15 (60%)	46 (73%)
Άγνωστη	1 (3.1%)	2 (12.5%)	2 (8%)	5 (6.8%)
<b>Κατάσταση μελέτης</b>				
Ολοκληρωμένη	16 (50%)	11 (68.75%)	19 (76%)	46 (73%)
Τελειωμένη	4 (12.5%)	1 (6.25%)	3 (12%)	8 (10.9%)
Ένταξη ασθενών	8 (25%)		2 (8%)	10 (13.7%)
Διακοπή ένταξης ασθενών	1 (3.1%)			1 (1.3%)
Μη έναρξη ένταξης ασθενών	1 (3.1%)	3 (18.75%)	1 (4%)	5 (6.8%)
Άλλες*	2 (6.25%)	1 (6.25%)		3 (4.1%)

	Μελέτες που συγκρίνουν παρεμβάσεις με εικονικά φάρμακα	Μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές δοσολογίες ή τρόπους χορήγησης της ίδιας παρέμβασης	Μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές ενεργείες παρεμβάσεις σε τουλάχιστον δυο σκέλη μιας μελέτης	Σύνολο
<b>Φάση μελέτης</b>				
I ή I/II	2 (6.25%)	8 (50%)	4 (16%)	14 (19.1%)
II ή II/III	11 (34.3%)	2 (12.5%)	3 (12%)	16 (21.9%)
III	6 (18.75%)	2 (12.5%)	8 (32%)	16 (21.9%)
IV	10 (31.25%)	3 (18.75%)	6 (24%)	19 (26%)
Δεν αναφέρεται	3 (9.3%)	1 (6.25%)	4 (16%)	8 (10.9%)

**Πίνακας 2.4β Χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών διασταυρούμενης μετάβασης**

\* αναφέρεται σε μελέτες που διακόπηκαν ή αποσύρθηκαν πριν από την έναρξη ένταξης μελετών



#### 2.2.3.2. *Χορηγία τυχαιοποιημένων μελετών*

Στο 82% (478/577) των δοκιμών μια μόνο βιομηχανία ήταν χορηγός. Το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 89% (166/187) στις δοκιμές με εικονικά φάρμακα, 87% (91/105) στις δοκιμές που σύγκριναν διαφορετικές δόσεις ή μεθόδους χορήγησης της ίδιας θεραπευτικής παρέμβασης και 78% (221/285) στις δοκιμές με ενεργείς διαφορετικές παρεμβάσεις.

Όταν δύο ή περισσότερες εταιρείες ήταν χορηγοί σε μια μελέτη, αλλά μόνο μια θεραπευτική παρέμβαση εμφανιζόταν στην καταγραφή της δοκιμής ( $n=35$  δοκιμές), τότε, σχεδόν πάντα (31/35), οι εταιρείες είχαν από κοινού την εμπορική εκμετάλλευση της θεραπευτικής παρέμβασης (π.χ. το etanercept εκμεταλλεύονται δυο εταιρείες, η Amgen και η Wyeth). Σε 2 δοκιμές που σύγκριναν μια θεραπευτική παρέμβαση έναντι μη θεραπείας και σε 2 άλλες που σύγκριναν διαφορετικές δοσολογίες, δεν κατέστη δυνατόν να διαπιστωθεί κοινή ιδιοκτησία. Στο 88% (509/577) των δοκιμών εξεταζόταν μόνο ένα φάρμακο, είτε ιδιοκτησίας του χορηγού της μελέτης, είτε εμπορικής εκμετάλλευσης δυο ή περισσότερων χορηγών. Υπήρξε τουλάχιστον ένας μη βιομηχανικός χορηγός στο 44% (82/187), 38% (40/105) και 44% (126/285) των μελετών στις τρεις κατηγορίες αντίστοιχα ( $P=0.53$ ).

#### 2.2.3.3. *Ιδιοκτησία των θεραπευτικών παρεμβάσεων των τυχαιοποιημένων δοκιμών*

Τα φάρμακα ή τα προϊόντα που ελέγχθηκαν βρέθηκαν να ανήκουν σε μια μόνο βιομηχανία στο 67% των δοκιμών (384/577). Το αντίστοιχο ποσοστό ανά κατηγορία δοκιμών ήταν 89% (166/187), 81% (85/105) και 47% (133/285) αντίστοιχα. Θεραπείες που χορηγήθηκαν σε όλα τα σκέλη των δοκιμών διαπιστώθηκαν σε 112 μελέτες. Αποκλείοντας τις θεραπείες αυτές, παρεμβάσεις που ανήκαν σε μια μόνο βιομηχανία διαπιστώθηκαν στο 69% του συνόλου των δοκιμών. Τα ποσοστά ανά κατηγορία μελέτης ήταν 89% (166/187), 82% (86/105) και 51% (145/285) αντίστοιχα ( $p < 0.001$ ).

#### 2.2.3.4. Σύγκριση ενεργών θεραπειών-παρεμβάσεων με διαφορετικούς ιδιοκτήτες και ένα χορηγό

Σε 65 μελέτες με ένα βιομηχανικό χορηγό και με απ' ευθείας συγκρίσεις μεταξύ ενεργών φαρμάκων, τα φάρμακα που συγκρίνονταν μεταξύ τους και βρισκόταν σε διαφορετικά σκέλη της δοκιμής ανήκαν σε διαφορετικές βιομηχανίες. Μόνο ένας από τους διαφορετικούς ιδιοκτήτες επιχορηγούσε τις δοκιμές αυτές. Σε 62 από τις 65 δοκιμές, ο χορηγός ήταν ιδιοκτήτης φαρμάκου που χορηγούνταν πάντα μόνο του, χωρίς φάρμακα ιδιοκτησίας άλλων εταιρειών στο ίδιο σκέλος. Στις 62 αυτές μελέτες αξιολογήθηκαν συνολικά 45 φάρμακα ιδιοκτησίας των χορηγών, ενώ τα φάρμακα που εμφανίστηκαν σε περισσότερες από δυο δοκιμές παρουσιάζονται στον πίνακα 2.5. Για τα φάρμακα με ένα χορηγό, η σύγκρισή τους με ένα εικονικό φάρμακο είναι δύσκολο να θεωρηθεί απολύτως σωστή, καθώς κυκλοφορούσαν ήδη στην αγορά φάρμακα καθιερωμένης αποτελεσματικότητας με τις ίδιες ενδείξεις με τα οποία και θα μπορούσαν να συγκριθούν. Ωστόσο, οι ιδιοκτήτες των καθιερωμένων φαρμάκων δεν επιχορήγησαν τις μελέτες, ενώ αντίθετα οι ιδιοκτήτες των νέων φαρμάκων το έπραξαν (π.χ. το denosumab συγκρίθηκε με το zolendronic acid ή alendronate, το tiotropium με fluticasone ή beclomethasone, το sirolimus με tacrolimus κλπ.)

Στις υπόλοιπες 3 δοκιμές από τις 65 που επιχορηγήθηκαν από μια μόνο εταιρεία, ο χορηγός ήταν ιδιοκτήτης ενός φαρμάκου που συνδυαζόταν με φάρμακα ιδιοκτησίας μη χορηγών της μελέτης στο ίδιο σκέλος, π.χ. η Wyeth υπήρξε χορηγός μικρής μελέτης 16 ασθενών όπου ένας ανοσοκατασταλτικός παράγοντας, το sirolimus, συνδυάστηκε με tacrolimus ή mycophenolate, η Merck ήταν χορηγός μιας μελέτης πέντε σκελών στην οποία, σε όλα τα σκέλη χορηγούνταν το δικό της εμβόλιο ηπατίτιδας Α, ενώ σε 4 από τα 5 σκέλη χορηγούνταν ταυτόχρονα και άλλα εμβόλια, η Boehringer επιχορήγησε δοκιμή κατά την οποία διαφορετική δοσολογία της nevirapine συγκρινόταν με συνδυασμό ritonavir-boosted atazanavir, στα τρία σκέλη, όμως, της μελέτης συγχορηγήθηκαν emtricitabine και tenofovir.

<b>Φάρμακα που ανήκουν σε χορηγούς</b>	<b>Χορηγοί</b>	<b>Κλινικές καταστάσεις (Αριθμός μελετών)</b>	<b>Μελέτες</b>	<b>Συγκρινόμενες παρεμβάσεις (Αριθμός μελετών)</b>
Denosumab	Amgen	Osteoporosis (2), Bone metastases (3)	5	Zoledromic acid (3), Alendronate (2)
Tiotropium	Boehringer	COPD (2), Asthma (1)	3	Salmuterol (3)
Telmisartan	Boehringer	Hypertension (3)	3	Ramipril (2), Losartan (1)
Divalproex ER	Abbott	Alzheimer disease (1), Agitation (1), Bipolar disorder (1)	3	Quetiapine (3)
Montelukast	Merck	Asthma	2	Fluticasone (1), Beclomethasone (1)
Sirolimus	Wyeth	Graft rejection (1), Carotid atherosclerosis in renal transplant (1)	2	Tacrolimus (2)
Paliperidone ER	Johnson & Johnson	Schizophrenia (1), Mood disorders (1)	2	Quetiapine (2)
Tigecycline	Wyeth	Bacterial infections	2	Ertapenem (1), Ampicillin sulbactam (1)
Bifeprunox	Wyeth	Schizophrenia	2	Risperidone (1), Olanzapine (1)
Ezetimibe & simvastatin	Merck	Cardiovascular diseases (1), Hypercholesterolemia (1)	2	Atorvastatin (2)
Sitagliptin	Merck	Diabetes Mellitus	2	Pioglitazone (1), Voglibose (1)

**Πίνακας 2.5 Φάρμακα που ανήκουν σε χορηγούς και μελετώνται σε τουλάχιστον δυο δοκιμές με απ' ευθείας σύγκριση μεταξύ ενεργών φαρμακευτικών ουσιών (head to head comparison) στις οποίες υπάρχει μια μόνο εταιρεία χορηγός.**

2.2.3.5. *Σύγκριση ενεργών θεραπειών-παρεμβάσεων με διαφορετικούς ιδιοκτήτες και με δυο ή περισσότερους βιομηχανικούς χορηγούς.*

Στις περισσότερες μελέτες σύγκρισης ενεργών φαρμάκων με δύο ή περισσότερες βιομηχανίες-χορηγούς δεν διαπιστώθηκαν ανταγωνιστικές συγκρίσεις μεταξύ φαρμάκων ιδιοκτησίας διαφορετικών χορηγών, διαπιστώθηκαν μόνο συνιδιοκτησίες φαρμάκου ή φαρμάκων από δυο ή περισσότερες εταιρείες χορηγούς. Υπήρξαν 18 μόνο δοκιμές που είχαν περισσότερους από ένα βιομηχανικούς χορηγούς και εξέταζαν απ' ευθείας συγκρίσεις μεταξύ φαρμάκων ιδιοκτησίας διαφορετικών βιομηχανιών. Ακόμη όμως και σε αυτές τις ανταγωνιστικές συγκρίσεις, υπήρχε χώρος για συνεργασία μεταξύ των εταιρειών. Πιο αναλυτικά, από τις 18 μελέτες, μόνο οι 4 (NCT00273598, NCT00304772, NCT00374036, NCT00383734) παρουσίαζαν απευθείας συγκρίσεις μεταξύ προϊόντων που ανήκαν σε διαφορετικούς χορηγούς. Σε 7 μελέτες (NCT00309712, NCT00327990, NCT00353834, NCT00360334, NCT00359762, NCT00402428, NCT00411385) το φάρμακο που χορηγήθηκε στο ένα σκέλος της μελέτης ήταν ιδιοκτησία δυο βιομηχανιών-χορηγών (η μια μελέτη εξ' αυτών, η NCT00327990, ήταν μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης), σε 2 μελέτες (NCT00314353, NCT00392665) οι χορηγοί ήταν ιδιοκτήτες σκευασμάτων “ραχοκοκαλιάς”, σε 1 μελέτη (NCT00389402,) η μια χορηγός ήταν ιδιοκτήτης μόνο σκευάσματος-προϊόντος “ραχοκοκαλιάς”, σε 1 μελέτη (NCT00304993) η μια από τις χορηγούς εταιρείες ήταν ιδιοκτήτης τόσο συγκρινόμενου φαρμάκου όσο και φαρμάκου “ραχοκοκαλιάς”, σε 1 μελέτη (NCT00331487) δεν κατέστη δυνατό να συνδεθεί η μια εκ των δυο χορηγών εταιρειών με κάποιο από τα συγκρινόμενα φάρμακα και τέλος σε 2 από τις μελέτες διαπιστώθηκαν βιομηχανίες χορηγοί που δεν ήταν ιδιοκτήτες κανενός από τα συγκρινόμενα φάρμακα, οι βιομηχανίες, όμως, αυτές μπορούσαν θεωρητικά να επωφεληθούν, καθώς όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη λάμβαναν κάποιο δικό τους προϊόν, π.χ. στη μια μελέτη (NCT00275535) που σύγκρινε το sirolimus με το tacrolimus και με συγχορήγηση ως φαρμάκου “ραχοκοκαλιάς” το mycophenolate, υπήρχαν 3 χορηγοί: η Wyeth που είναι ιδιοκτήτρια του sirolimus, η Roche ιδιοκτήτρια του mycophenolate και η Genzyme που δεν έχει στην ιδιοκτησία της κάποια από τα προηγούμενα φάρμακα, αναπτύσσει,

ωστόσο, θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της τοξικότητας των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στο μυελό των οστών, ενώ στην άλλη μελέτη (NCT00402207) που σύγκρινε εισπνεόμενες μορφές φαρμάκων, η μια από τις χορηγούς εταιρείες (Astra Zeneca), η οποία δεν διαπιστώθηκε να είναι ιδιοκτήτρια συγκρινόμενου φαρμάκου, είναι κατασκευάστρια συσκευών χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων. Η τελευταία αυτή μελέτη είναι μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης.

ClinicalTrials.gov ID	Εταιρείες χορηγοί	Συγκρινόμενες παρεμβάσεις (Ιδιοκτήτες)	Φάρμακα που χορηγήθηκαν σε όλους τους κλάδους των μελετών (Ιδιοκτήτες)
NCT00273598	J&J, Synthes	Moss Miami Spine Instrumentation System (J&J) vs. Universal Spine Instrumentation System (Synthes)	
NCT00275535	Wyeth, Roche, Genzyme	Sirolimus (Wyeth) vs. Tacrolimus (Astellas)	Mycophenolate (Roche)
NCT00304772	Pfizer, Astellas	Fluconazole (Pfizer) vs. Micafungin (Astellas)	
NCT00304993	GSK, Abbott	Niacin (Abbott) vs. Rosiglitazone (GSK)	Fenofibrate (Abbott)
NCT00309712	Abbott, Merck	Fenofibrate (Abbott) vs. Simvastatin (Merck) vs. Fenofibrate and Simvastatin (Abbott and Merck)	
NCT00314353	Genentech, Roche	Oxaliplatin (Sanofi) vs. Irinotecan (Pfizer)	Bevacizumab (Genentech), Capecitabine (Roche)
NCT00327990	GSK, Roche	Ibandronate (Roche) vs. Alendronate (Merck)	
NCT00331487	Takeda, Eli Lilly	Pioglitazone HCl (Takeda) vs. Rosiglitazone (GSK)	
NCT00353834 NCT00360334	Amylin, Eli Lilly	Exenatide (Amylin, Eli Lilly) vs. Glargine Insulin (Sanofi)	
NCT00359762	Amylin, Eli Lilly	Exenatide (Amylin, Eli Lilly) vs. Glimepiride (Sanofi)	
NCT00374036	Roche, Pfizer	Capecitabine (Roche) vs. Irinotecan (Pfizer)	
NCT00383734	Procytech, Sanofi	Newfill (Sanofi) vs. Eutrophill (Procytech)	
NCT00389402	Roche, Gilead	Saquinavir (Roche) vs. Atazanavir (BMS)	Ritonavir (Abbott), Tenofovir + emtricitabine (BMS, Gilead)
NCT00392665	Genentech, OSI	Bevacizumab (Genentech) vs. Sulindac (Merck)	Erlotinib (Genentech, OSI)
NCT00402207	AstraZeneca, IVAX	Extrafine HFA-beclomethasone (IVAX) vs. HFA-fluticasone (GSK)	
NCT00402428 NCT00411385	Human Genome Sciences, Novartis	albumin interferon alfa-2b (Human Genome Sciences, Novartis) vs. perginterferon alfa-2a (Roche)	Ribavirin (Generic)

**Πίνακας 2.6: Σύγκριση ενεργών παρεμβάσεων ιδιοκτησίας διαφορετικών εταιρειών που επιχορηγήθηκαν από δυο ή περισσότερες εταιρείες.**

Δύο μελέτες (NCT00353834, NCT00360334) είχαν τις ίδιες βιομηχανίες χορηγούς και σύγκριναν τις ίδιες παρεμβάσεις αλλά είχαν διαφορετικές αρχικές εκβάσεις. Δύο δοκιμές (NCT00402428, NCT00411385) είχαν διαφορετικό πληθυσμό μελέτης αλλά καμία διαφορά σε ότι αφορά τις εταιρείες χορηγούς, τις συγκρινόμενες παρεμβάσεις και τις αρχικές εκβάσεις.

Από τις παραπάνω 18 δοκιμές, μόνο 3 έλαβαν χορηγία και από κυβερνητικό ή μη κερδοσκοπικό δημόσιο οργανισμό (NCT00273598 Canadian Institutes of Health Research; NCT00383734 French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis; NCT00314353 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)

J&J: Johnson and Johnson; Roche: Hoffman – La Roche; GSK: GlaxoSmithKline; BMS: Bristol Mayer Squibb; Sanofi: Sanofi-Aventis; Synthes: Synthes Canada; OSI:OSI Pharmaceuticals

#### 2.2.3.6. *Μελέτες που επιχορηγήθηκαν από κυβερνητικούς οργανισμούς.*

Κυβερνητικοί οργανισμοί επιχορήγησαν 32 από τις δοκιμές που μελετήθηκαν. 7 μελέτες με εικονικό φάρμακο και 7 μελέτες σύγκρισης διαφορετικών δόσεων ή διαφορετικών τρόπων χορήγησης του ίδιου φαρμάκου, είχαν ένα βιομηχανικό χορηγό που ήταν επίσης και ιδιοκτήτης του φαρμάκου. Από τις 18 δοκιμές που σύγκριναν ενεργείς θεραπευτικές παρεμβάσεις και είχαν χορηγούς κυβερνητικούς οργανισμούς, μόνο οι 3 σύγκριναν παρεμβάσεις από διαφορετικές εταιρείες και είχαν δυο ή περισσότερους βιομηχανικούς χορηγούς.

#### 2.2.3.7. *Δεδομένα για τις μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης και τις χορηγίες της φαρμακευτικής βιομηχανίας*

Οι μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ) αποτέλεσαν το 12.6% (73/577) του συνολικού αριθμού των τυχαιοποιημένων μελετών που αναλύθηκαν από την παρούσα διατριβή. Το ποσοστό αυτό είναι μικρότερο από το 22% που διαπιστώθηκε από έρευνα στο Medline τον Δεκέμβριο του 2000 (8), ίσως γιατί το δείγμα της παρούσας διατριβής περιορίζεται μόνο στις τυχαιοποιημένες μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από τη βιομηχανία. Μόνο 3 από τις 12 φαρμακευτικές βιομηχανίες που επιχορήγησαν ΜΔΜ επιχορήγησαν διψήφιο αριθμό μελετών (10, 11 και 15 μελέτες). Όλες οι υπόλοιπες βιομηχανίες επιχορήγησαν λιγότερες από 10 μελέτες. Αν αναφερθούμε σε ποσοστά και όχι σε απόλυτους αριθμούς, θα διαπιστώσουμε ότι, σε μόνο 3 εταιρείες το ποσοστό των ΜΔΜ που επιχορηγήθηκαν σε σχέση με το συνολικό αριθμό των τυχαιοποιημένων μελετών, ξεπέρασε το 30% (30%, 33% και 42%). Στις υπόλοιπες, το ποσοστό αυτό ήταν μικρότερο του 20%. Στο 90% (66/73) των ΜΔΜ υπήρξε μόνο μια βιομηχανία χορηγός. Το αντίστοιχο ποσοστό για τις μελέτες εικονικού φαρμάκου ήταν 93.7% (30/32), για τις μελέτες σύγκρισης δόσεων 93.7% (15/16) και για τις μελέτες σύγκρισης ενεργών φαρμάκων 80% (20/25). Από τις 8 μελέτες που είχαν περισσότερους από έναν βιομηχανικούς χορηγούς, οι 2 ανήκαν στις μελέτες εικονικού φαρμάκου με συνιδιοκτησία της συγκρινόμενης παρέμβασης από τους δυο χορηγούς, η 1 στις μελέτες σύγκρισης δόσεων όπου τα φάρμακα των χορηγών χορηγούνταν ταυτόχρονα σε όλους τους



ασθενείς (η δοκιμή ερευνούσε αν η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση κεφταζιδίμης είναι αποτελεσματικότερη της διακεκομμένης έγχυσης σε ασθενείς με κυστική ίνωση, μελέτη NCT00333385) και οι 5 στις μελέτες σύγκρισης ενεργών φαρμάκων. Από αυτές, στη 1 υπήρχε συνιδιοκτησία των συγκρινόμενων φαρμάκων, σε 3 ο ένας από τους χορηγούς ήταν ιδιοκτήτης φαρμάκων που χορηγούνταν σε όλα τα σκέλη των μελετών και σε 1 οι δυο χορηγοί ήταν συνιδιοκτήτες του ενός εκ των δυο συγκρινόμενων παρεμβάσεων. Μη βιομηχανικός χορηγός υπήρξε στο 56% (18/32) των ΜΔΜ εικονικού φαρμάκου, στο 43% (7/16) των μελετών σύγκρισης δόσεων και στο 48% (12/25) των μελετών σύγκρισης ενεργών φαρμάκων. Κυβερνητικοί οργανισμοί εμφανίστηκαν ως χορηγοί μόνο σε δύο δοκιμές. Τα φάρμακα που ελέγχθηκαν ανήκαν σε μια βιομηχανία στο 86% (63/73) των περιπτώσεων. Τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 100% στις κατηγορίες του εικονικού φαρμάκου και της σύγκρισης δόσεων ή διαφορετικών μορφών χορήγησης και 60% (15/25) στην κατηγορία των συγκρίσεων διαφορετικών ενεργών φαρμάκων. Θεραπείες που χορηγήθηκαν σε όλα τα σκέλη των δοκιμών διαπιστώθηκαν σε 11 μελέτες της τελευταίας κατηγορίας. Όταν αποκλείσαμε τις θεραπείες αυτές, το ποσοστό της τρίτης κατηγορίας άγγιξε το 76% (19/25).

Σε 4 δοκιμές (NCT00295685, NCT00315900, NCT00329147, NCT00383916) όπου πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ διαφορετικών ενεργών φαρμάκων, υπήρχε ένας μόνο βιομηχανικός χορηγός, ενώ τα συγκρινόμενα φάρμακα ανήκαν σε διαφορετικές βιομηχανίες. Και σε αυτή την περίπτωση, όμως, υπήρχαν προβλήματα: σε 1 μελέτη που σύγκρινε διαφορετικές μορφές του ίδιου σκευάσματος (NCT00383916), οι δυο εταιρείες που εμφανίζονταν ως ιδιοκτήτες των διαφορετικών μορφών σκευασμάτων, συνεργάστηκαν στην πραγματικότητα για την ανάπτυξη αυτών και είχαν κοινά εμπορικά συμφέροντα ενώ σε 2 άλλες μελέτες (NCT00295685, NCT00315900) διαπιστώθηκε ότι για τα φάρμακα που συγκρίνονταν με εκείνα των χορηγών, αν και εξαιρετικά γνωστά, είχε λήξει ο χρόνος της αποκλειστικής τους εκμετάλλευσης από τους αρχικούς ιδιοκτήτες. Σε 1 μελέτη μόνο (NCT00329147) το φάρμακο, του οποίου είχε λήξει η άδεια αποκλειστικής εκμετάλλευσης (devenlafaxine), ιδιοκτησίας της χορηγού εταιρείας (Wyeth) συγκρίνονταν με άλλο φάρμακο (paroxetine) ευρείας χρήσης και

αποκλειστικής ιδιοκτησίας άλλης εταιρείας GlaxoSmithKline. Τέλος, σε 1 μελέτη (NCT00327990) σύγκρισης ενεργών φαρμάκων που κατέγραφε το σκεύασμα προτίμησης των ασθενών με οστεοπόρωση, τα φάρμακα που συγκρίνονταν ανήκαν σε διαφορετικές βιομηχανίες και υπήρχαν δυο βιομηχανικοί χορηγοί. Στη μελέτη αυτή συγκρίνονταν η ουσία Ibandronate (που ανήκει στην GlaxoSmithKline) με την Alendronate (που ανήκει στη Merck), ενώ οι δύο βιομηχανίες χορηγοί ήταν η GlaxoSmithKline και η Hoffman-LaRoche. Διαπιστώθηκε ότι οι δυο εταιρείες χορηγοί είχαν αναπτύξει από κοινού το φάρμακο Ibandronate και είχαν κοινά εμπορικά συμφέροντα.

Παρατηρήθηκε, λοιπόν, ότι στις μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης καμία μελέτη δεν επιχορηγήθηκε από εταιρείες των οποίων τα προϊόντα συγκρίνονταν μεταξύ τους.

#### 2.2.4. Συζήτηση

Η διατριβή αυτή κατέδειξε ότι μόνο πολύ μικρό ποσοστό των μελετών, που επιχορηγούνται από τη φαρμακευτική βιομηχανία και είναι καταγεγραμμένες στο ClinicalTrials.gov, παρουσιάζουν απ' ευθείας συγκρίσεις μεταξύ φαρμάκων και παρεμβάσεων ιδιοκτησίας διαφορετικών βιομηχανιών. Σε καμία από τις μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης (ΜΔΜ) δεν διαπιστώθηκε σύγκριση μεταξύ προϊόντων που ανήκουν σε διαφορετικές βιομηχανίες-χορηγούς. Η μεγάλη πλειοψηφία των μελετών που επιχορηγούνται από τη βιομηχανία επιχορηγείται από μια βιομηχανία μόνο και εξετάζει ένα φάρμακο μόνο ιδιοκτησίας της βιομηχανίας χορηγού. Στις δοκιμές που επιχορηγούνται από δυο εταιρείες παρατηρήσαμε ότι υπήρξε συνιδιοκτησία και εμπορική συνεκμετάλλευση των ιδίων φαρμάκων από τις εταιρείες αυτές. Στις λίγες δοκιμές όπου συγκρινόταν παρεμβάσεις ή φάρμακα που ανήκαν σε διαφορετικές εταιρείες, συνήθως μόνο μια εταιρεία τις επιχορηγούσε, εκείνη που προσπαθούσε να αποδείξει ότι το προϊόν της (π.χ. ένα νέο φάρμακο) ήταν καλύτερο ή τουλάχιστον όχι χειρότερο του καθιερωμένου φαρμάκου με το οποίο και συγκρινόταν. Η εταιρεία ιδιοκτήτης του καθιερωμένου φαρμάκου συνήθως δεν εμπλεκόταν.

Μόνο σε 18 μελέτες (3% του συνόλου), διαφορετικές εταιρείες-ιδιοκτήτες διαφορετικών φαρμάκων που συγκρινόνταν απ' ευθείας μεταξύ τους, ήταν επίσης και χορηγοί των μελετών αυτών. Ακόμη και σε αυτές τις περιπτώσεις, ωστόσο, οι εταιρείες χορηγοί ήταν δυνατόν να επωφελούνται εμπορικά, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της δοκιμής, π.χ. αν η εταιρεία ήταν ιδιοκτήτης μιας παρέμβασης ή φαρμάκου που χορηγούνταν σε όλα τα σκέλη της μελέτης και το οποίο θα μπορούσε να θεωρηθεί ως απαραίτητο για όλες τις περιπτώσεις. Και οι 15 εταιρείες απέφυγαν συμμετοχή σε ανταγωνιστικές δοκιμές.

Η εικόνα αυτή είναι πολύ πιο έντονη στις ΜΔΜ όπου δεν διαπιστώθηκε ούτε μια μελέτη στην οποία τα προϊόντα ιδιοκτησίας διαφορετικών χορηγών να συγκρίνονται μεταξύ τους. Η απουσία αυτού του είδους συγκρίσεων μεταξύ φαρμάκων-προϊόντων στις ΜΔΜ δεν είναι δυνατόν να αποδοθεί στις σχεδιαστικές και ερμηνευτικές δυσκολίες που αυτές παρουσιάζουν, αντίθετα, είναι πιθανό να

εντάσσονται στο γενικότερο πλαίσιο της στρατηγικής των εταιρειών να αποφεύγουν τη συμμετοχή τους σε μελέτες απευθείας συγκρίσεων.

Σχεδόν οι μισές από τις μελέτες που εξετάστηκαν είχαν επίσης και χορηγούς εκτός βιομηχανίας, συμπεριλαμβανομένων ακαδημαϊκών ή κυβερνητικών ινστιτούτων. Για τα ακαδημαϊκά ινστιτούτα τα δεδομένα της διατριβής είναι πιθανό να περιέχουν ανακρίβειες. Είναι πιθανόν, πληροφορίες από ινστιτούτα-χορηγούς να μην καταγράφονται πάντα. Επιπλέον, όταν ένα ακαδημαϊκό ινστιτούτο περιγράφεται ως χορηγός μιας μελέτης, αυτό δε σημαίνει απαραίτητα ότι το ινστιτούτο πρόσφερε χορηγία ή υλικό για την πραγματοποίηση της μελέτης, μπορεί απλά η μελέτη να πραγματοποιήθηκε στις εγκαταστάσεις του. Στη συντριπτική πλειοψηφία των συγκρίσεων, εξυπηρετούνται οι ανάγκες μιας μόνο βιομηχανίας σε κάθε μελέτη. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρήθηκε και στις 32 δοκιμές που είχαν κυβερνητικούς χορηγούς. Η καταγραφή των κυβερνητικών χορηγών μπορεί να είναι πιο ακριβής και ενδελεχής από εκείνη των ακαδημαϊκών χορηγών.

Οφείλουμε να αναγνωρίσουμε ότι δεν αναλύσαμε μελέτες που είχαν ως αποκλειστικούς χορηγούς κυβερνητικά ή άλλα μη κερδοφόρα ινστιτούτα. Με εξαίρεση κάποιους κυβερνητικούς οργανισμούς ή οργανισμούς που επιχορηγούνται από το δημόσιο (π.χ. National Institute of Health, Veterans Administration, Medical research Council, World Health Organization), τα υπόλοιπα ινστιτούτα είναι απίθανο να εμπλακούν σε μεγάλες μελέτες. Ακόμη όμως και σε αυτές τις περιπτώσεις, υπήρξε συμμετοχή και χορηγία φαρμακοβιομηχανίας, π.χ. με προμήθεια αντιδραστηρίων ή εικονικών φαρμάκων. Έτσι πιστεύουμε ότι μελέτες με χορηγούς κυβερνητικά ή άλλα μη κερδοφόρα ινστιτούτα θα μπορούσαν να εντοπιστούν με την διαδικασία εντοπισμού των μελετών που χρησιμοποιήσαμε. Βιομηχανικός χορηγός δεν υπήρξε σε μια μόνο από τις 32 πιο σημαντικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν από το 1999 έως το 2003 (31).

Αν και πολλές μελέτες (81-83) ερεύνησαν την επιρροή της βιομηχανικής χορηγίας στα τελικά συμπεράσματα των επιχορηγούμενων δοκιμών, λίγα στοιχεία υπάρχουν σχετικά με το αν οι εταιρείες διαμορφώνουν την ερώτηση που τίθεται στις μελέτες. Τα αποτελέσματα της διατριβής αυτής δείχνουν ότι ακόμη και αν οι μελέτες έχουν σχεδιαστεί, εκτελεστεί και περιγραφεί σωστά, συνήθως ασχολούνται

με προϊόντα μίας εταιρείας (84), (85). Η απουσία των απ' ευθείας συγκρίσεων μεταξύ προϊόντων διαφορετικών εταιρειών έχει ήδη περιγραφεί για συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων, όπως τα αντιεπιληπτικά και τα διφωσφονικά (84), (86). Η παρούσα διατριβή διαπιστώνει ότι αυτό επεκτείνεται σε ένα ευρύτερο φάσμα φαρμάκων και παρεμβάσεων.

Είναι αναγκαίο να αναφερθούν ορισμένοι περιορισμοί της παρούσας διατριβής. Μελετήσαμε μόνο δοκιμές που είναι καταγεγραμμένες στο ClinicalTrials.gov. Αν και το αρχείο αυτό είναι ευρύτερα αποδεκτό, υπάρχουν αρκετές μελέτες που δεν καταγράφονται σε αυτό ή και σε άλλα αρχεία καταγραφής (86). Είναι, ωστόσο, απίθανο ανταγωνιστικές συγκρίσεις μεταξύ προϊόντων διαφορετικών χορηγών να μην καταγράφονται στο συγκεκριμένο αρχείο. Επίσης, είναι αδύνατον να ελεγχθεί αν όλα τα δεδομένα του ClinicalTrials.gov είναι σωστά, οι πληροφορίες, όμως, που παρέχει θεωρούνται κατά γενική ομολογία αξιόπιστες, ενώ τα λάθη εισαγωγής δεδομένων είναι απίθανο να επηρεάζουν σημαντικά τα ερωτήματα που θέσαμε (87-91).

Αναλύσαμε μόνο μελέτες από τις εταιρείες με τον μεγαλύτερο αριθμό δοκιμών. Δεν εξετάσαμε τη συμπεριφορά μικρότερων εταιρειών, όμως, αυτές ασκούν μικρότερη επιρροή και καταλαμβάνουν μικρότερο τμήμα της αγοράς. Εντοπίσαμε αρκετές περιπτώσεις όπου δυο βιομηχανίες ήταν συνιδιοκτήτες και συν-χορηγοί της ίδιας μελέτης και σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονταν και μικρότερες βιομηχανίες. Οι μικρές βιομηχανίες έχουν συνεργική σχέση με μεγαλύτερες και μερικές φορές απορροφώνται από αυτές. Είναι απίθανο μικρές εταιρείες να εμπλακούν σε ανταγωνιστικά ερευνητικά προγράμματα με μεγαλύτερες. Προσπαθήσαμε να βρούμε όλες τις πιθανές εμπορικές συμφωνίες μεταξύ εταιρειών, αλλά είναι πιθανό κάποιες από αυτές να μην μπορούν να εντοπιστούν στο διαδίκτυο. Είναι, επίσης, πιθανό, ακόμα και οργανισμοί που αποκαλούνται μη κερδοσκοπικοί, να είναι, τελικά, παραρτήματα βιομηχανιών, όπως διαφάνηκε στην πρόσφατη διαμάχη που προέκυψε για τη χορηγία δοκιμής με θέμα τον σπειροειδή αξονικό τομογράφο (92).

Το πιο σημαντικό συμπέρασμα της παρούσας διατριβής είναι ότι μόνο μια πολύ μικρή μειοψηφία των τυχαιοποιημένων μελετών που καταγράφονταν στο

ClinicalTrials.gov ήταν πραγματικά “ανταγωνιστικές” μελέτες και σύγκριναν προϊόντα διαφορετικών φαρμακευτικών εταιρειών. Η κατάσταση αυτή μπορεί να οφείλεται σε συνειδητές ερευνητικές και εμπορικές επιλογές των εταιρειών. Είναι πιθανό, οι εταιρείες να μην επιθυμούν να ριψοκινδυνέψουν αρνητικά αποτελέσματα ερευνητικών εργασιών για τα προϊόντα για τα οποία έχουν την εμπορική αποκλειστικότητα, καθώς και τις συνακόλουθες αρνητικές οικονομικές επιπτώσεις. Από την άλλη πλευρά, ωστόσο, ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι εξαιρετικά πολυδάπανη επένδυση, γι’ αυτό και δεν είναι παράλογο, οι εταιρείες να εξειδικεύονται σε συγκεκριμένους τομείς της ιατρικής έρευνας και να αποφεύγουν να επεκταθούν σε τομείς όπου εμπλέκονται και άλλες εταιρείες.

Οι επιπτώσεις στην ιατρική έρευνα μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρές. Όχι μόνο υπάρχει κίνδυνος αυτή να εξαρτάται όλο και περισσότερο από οικονομικά και εμπορικά συμφέροντα, αλλά, επιπλέον δεν αποκλείεται να αναπτυχθούν σταδιακά μονοπωλιακές πρακτικές από τις βιομηχανίες σε συγκεκριμένους ιατρικούς τομείς. Οι παραπάνω παρατηρήσεις καταδεικνύουν ορισμένα σοβαρά μειονεκτήματα της ιατρικής έρευνας που επιχορηγείται από τη βιομηχανία. Τα προβλήματα αυτά είναι πιθανόν να ξεπεραστούν αν ανεξάρτητοι μη κερδοσκοπικοί οργανισμοί εμπλακούν ενεργότερα στο σχεδιασμό και την οργάνωση “ανταγωνιστικών” κλινικών μελετών. Προσπάθειες πρέπει να γίνουν προς την κατεύθυνση αναζωογόνησης και ενίσχυσης της ανεξάρτητης ακαδημαϊκής κλινικής έρευνας (93-95), π.χ. με την χρηματοδότηση σημαντικών κλινικών δοκιμών από μη κερδοσκοπικούς οργανισμούς αλλά και ενίσχυσης της ανεξαρτησίας των ακαδημαϊκών ερευνητών κατά το σχεδιασμό κλινικών ερευνών που επιχορηγούνται από τη βιομηχανία. Κρίνεται, εξάλλου, σκόπιμο και ιδιαίτερα χρήσιμο για την ιατρική επιστήμη, να πραγματοποιούνται περισσότερες απ’ ευθείας συγκρίσεις ανταγωνιστικών προϊόντων ιδιοκτησίας διαφορετικών βιομηχανιών. Προτάσεις τόσο για τη μείωση του χρόνου αποκλειστικής εμπορικής αξιοποίησης της πατέντας ενός φαρμάκου από την ιδιοκτήτρια φαρμακευτική εταιρεία, όσο και για τον έλεγχο των επιχορηγήσεων των μεγάλων φαρμακευτικών εταιρειών από ανεξάρτητες κυβερνητικές αρχές, είναι χρήσιμο να τεθούν και να συζητηθούν από τη διεθνή επιστημονική κοινότητα.

Θα ήταν άδικο και μονόπλευρο να αποδώσουμε όλη την ευθύνη για την έλλειψη ουσιαστικών συγκριτικών μελετών στη φαρμακευτική βιομηχανία, καθώς η πίεση από διεθνείς οδηγίες να προηγούνται οι μελέτες εικονικών φαρμάκων των υπολοίπων μελετών είναι μεγάλη (96-99). Η σύγχρονη τάση για αποτελεσματική συγκριτική έρευνα (100) μπορεί να αυξήσει το ενδιαφέρον για καλύτερης ποιότητας συγκριτικές δοκιμές που θα περιλαμβάνουν τη σύγκριση διαφορετικών φαρμάκων-παραεμβάσεων, την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων για ικανοποιητικό χρονικό διάστημα και τη διερεύνηση κλινικώς σημαντικών εκβάσεων (101). Αυτό θα απαιτήσει τη συνεργασία ακαδημαϊκής κοινότητας, βιομηχανίας και κυβερνητικών φορέων ανά τον κόσμο με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας των κλινικών δοκιμών και την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

1. Δεδομένα από μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης χρησιμοποιήθηκαν περίπου στο ένα πέμπτο των συστηματικών ανασκοπήσεων που επιλέχθηκαν για την παρούσα διατριβή.
2. Δεν υπάρχει κοινώς αποδεκτή μεθοδολογία ανάλυσης των δεδομένων των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης στα πλαίσια των μετα-αναλύσεων, με αποτέλεσμα η επιλογή της μεθόδου να εναπόκειται στις προτιμήσεις της συγγραφικής ομάδας της κάθε μετα-ανάλυσης.
3. Τα αποτελέσματα των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης τείνουν να συμφωνούν με εκείνα των αντίστοιχων μελετών παράλληλων ομάδων.
4. Οι μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης αποτελούν περίπου το ένα δέκατο του συνολικού αριθμού των τυχαιοποιημένων μελετών που χρηματοδοτήθηκαν από τις φαρμακευτικές βιομηχανίες το 2006.
5. Τόσο στις τυχαιοποιημένες μελέτες γενικότερα, όσο και στην υποκατηγορία των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης, παρατηρήθηκε ότι οι φαρμακευτικές εταιρείες ακολουθούν πολιτική επιχορηγήσεων που επικεντρώνεται στα δικά τους προϊόντα. Είναι σπάνιο δύο διαφορετικές εταιρείες να επιχορηγήσουν ερευνητική εργασία που αποσκοπεί στην απ' ευθείας σύγκριση προϊόντων που τους ανήκουν.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG. (eds) *Systematic reviews in Health Care. Meta-analysis in Context*. 2<sup>nd</sup> Edn. London: BMJ Books, 2001.
2. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical methods in medical research*. 4<sup>th</sup> Edn. Massachusetts, USA: Blackwell Publishing, 2002.
3. Laplanche A, Com-Nougué C, Flamant R. *Méthode statistiques appliquées á la recherche clinique* Paris : Flammarion, 1997
4. John JA, Russell KG, Whitaker D. Crossover: an algorithm for the construction of efficient crossover designs. *Stat Med* 2004; **23**:2645-2658.
5. Senn S. Misunderstandings regarding clinical crossover trials. *Stat Med* 2005; **24**: 3675-3678.
6. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JPT, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol* 2002; **31**:140-149.
7. Garcia R, Benet M, Arnau C, Cobo E. Efficiency of the crossover design: an empirical estimation. *Stat Med* 2004; **23**:3773-3780.
8. Mills EJ, Chan AW, Wu P, Vail A, Guyatt GH, Altman DG. Design, analysis and presentation of crossover trials. *Trials* 2009;10:27
9. Grieve A, Senn S. Estimating treatment effects in clinical cross over trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 1998;8 (2):191-233

10. Campell H, Surry SAM, Royle EM. A review of randomized controlled trials published in Archives of Disease in Childhood from 1982-96. *Archives of Disease in Childhood* 1998;79:192-197
11. Freeman PR. The performance of the two-stage analysis of the two-treatment, two period cross-over trials. *Stat. Med* 1989; 8: 1421-1432.
12. Senn S. *Cross-over trials in clinical research*. Chichester: Wiley, 1993.
13. Grieve AP. Extending a Bayesian analysis of two – period cross-over to allow for baseline measurements. *Stat Med* 1994; 13: 905-929.
14. Grieve AP. Bayesian analyses of two – treatment cross-over studies. *Stat Methods Med Res* 1994; 3 :407 - 429
15. Putt ME, Ravina B. Randomized, placebo-control, parallel group versus cross-over study designs for the study of dementia in Parkinson’s disease. *Controlled Clinical Trials* 2002; 23: 111-126
16. Richens A. Proof of efficacy trials: cross-over versus parallel – group. *Epilepsy Research* 2001; 45: 43 – 47
17. Cleophas JM, de Vogel EM. Cross- over studies are a better format for comparing equivalent treatments than parallel group studies. *Pharm World Sci* 1998 ; 20 (3): 113 - 117
18. Kahn KS, Daya S, Collins JA, Walters SD. Empirical evidence of bias in infertility research: overestimation of treatment effect in cross- over trials using pregnancy as the outcome measure. *Fertil Steril* 1996; 65 : 939 – 945.
19. Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG Special topics in statistics *Cochrane handbook of systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2009

20. Curtin F, Altman DG, Elbourne D. Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials. I: Continuous outcomes *Statist. Med.* 2002; 21:2131-2141
21. Curtin F, Elbourne D, Altman DG. Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials. II: Binary outcomes. *Statist. Med.* 2002; 21: 2145-2159.
22. Curtin F, Elbourne D, Altman DG. Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials. III: The issue of carry over. *Statist. Med.* 2002; 21: 2161- 2173.
23. Becker MP, Balagtas CC. Marginal modeling of binary cross – over data. *Biometrics* 1993; 49: 997 – 1009.
24. Moses H. III, Ray Dorsey E, Matheson DHM, Their SO. Financial anatomy of biomedical research. *JAMA* 2005; 294:1333-1342.
25. Buchkowsky SS, Jewesson PJ. Industry sponsorship and authorship of clinical trials over 20 years. *Ann Pharmacother* 2004; 38 (April (4)): 579 - 585.
26. Morris PJ. Biomedical industrial sponsorship and its impact on the medical literature. *World J Surg.* 2006; 30: 1371-1373
27. Stelfox H T, Chua G, O'Rourke K, Detsky A S. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med* 1998; 338: 101-6.
28. Jorgensen A W, Hilden J, Gotzsche P C. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ* 2006; 333: 782.
29. Lexchin J, Bero L A, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167-70.

30. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors Associated with Findings of Published Trials of Drug-Drug Comparisons: Why Some Statins Appear More Efficacious than Others. *PLoS Med* 2007; (4): e184.
31. Patsopoulos N A, Ioannidis J P, Analatos A A. Origin and funding of the most frequently cited papers in medicine: database analysis. *BMJ* 2006; 332: 1061-4.
32. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomized clinical trials published in the BMJ. *BMJ* 2002; 325: 249.
33. Lesser LI, Ebbeling CB, Goozner M, Wypij D, Ludwig DS. Relationship between funding source and conclusion among nutrition related scientific articles. *PloS Med* 4(1):e5. doi:10.1371/journal.pmed.0040005
34. Peppercorn J, Blood E, Winer E, Partridge A. Association between pharmaceutical involvement and outcomes in breast cancer clinical trials. *Cancer* 2007; 109:1239-1246.
35. Ridker PM, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA* 2006; 295:2270-2274
36. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 185-94.

37. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research. *JAMA* 2003;289: 454-465.
38. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167-1170.
39. Lathyris DN, Trikalinos TA, Ioannidis JPA. Evidence from cross-over trials : empirical evaluation and comparison against parallel arm trials. *International Journal of Epidemiology* 2007; 36: 422-430
40. Rosenthal R. Parametric measures of effect size. In: Cooper H, Hedges LV, eds *The Handbook of research synthesis*. New York: Russell Sage Foundation, 1994.
41. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1986; 7:177-188.
42. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. London: Wiley 2004
43. Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Lau J. Issues in comparisons of meta-analyses and large trials. *JAMA* 1998; 279:1089-1093.
44. Sterne JA, Juni P, Schulz KF, Altman DG, Bartlett C, Egger M. Statistical methods for assessing the influence of study characteristics on treatment effects in 'meta-epidemiological' research. *Stat Med* 2002; 21:1513-24.
45. Fleiss JL. Analysis of data from multiclinic trials. *Controlled Clin Trials* 1986; 7:267-275.
46. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low dose corticosteroids vs placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis (Cochrane

- review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
47. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells, Tugwell P. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
48. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
49. Pinelli J, Symington A. Non nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
50. White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
51. Poustie VJ, Rutherford P. Dietary interventions for phenylketonuria (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
52. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
53. Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease

- (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
54. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
55. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
56. Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
57. Green S, Buchbinder R, Barnsley L, Hall S, White M, Smidt N, Assenbelft W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
58. Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
59. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.

60. Jurgens G, Graudal NA. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols and triglyceride (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
61. Toweed TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
62. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
63. Cheine M, Ahonen J, Wahlbeck K. Beta-blocker supplementation of standard drug treatment for schizophrenia (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
64. Clarke CE, Speller JM. Pergolide versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
65. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
66. Higgins JPT, Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.



67. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
68. Melchart D, Linde K, Fischer P, Berman B, White A, Vickers A, Allais G. Acupuncture for idiopathic headache (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
69. Sultana A, Reilly J, Fenton M. Thioridazine for schizophrenia (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
70. Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM, Stones RW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
71. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJV. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software, 2003.
72. Karassa FB, Tatsioni A, Ioannidis JP. Design, quality, and bias in randomised control trials of systemic lupus erythematosus. *J.Rheumatol* 2003; 30: 979-984.
73. Kyriakidi M, Ioannidis JPA. Design and quality considerations for randomised controlled trials in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 73-81.

74. Jadad AR, Moher M, Browman GP et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000; 320:537-540.
75. Van Coevorden AM, Coenraads PJ, Svensson A et al. European Dermato-Epidemiology Networks (Eden). Overview of studies of treatments for hand excema- the EDEN hand eczema survey. *Br J Dermatol* 2004; 151:446- 451.
76. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 18: 431-444.
77. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Sacks HS, Lau J. The relationship between study design, results, and reporting of randomized clinical trials of HIV infection. *Control Clin Trials* 1997; **18**(5): 431-44.
78. Sterne JA, Davey Smith G. Sifting the evidence-what's wrong with significance tests? *BMJ* 2001; **322**:226-31.
79. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005; **2**:e124.
80. Senn S. Review is biased. *BMJ* 2000; **321**: 297.
81. Als-Nielsen B, Chen W, Cluud C, Kjaergard L. Association of funding and conclusions in randomized trials. *JAMA* 2003; 290: 921-8.
82. Ridker PM, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005 *JAMA* 2006; 295: 2270-4.
83. Peppercorn J, Blood E, Winer E, Partridge A. Association between pharmaceutical involvement and outcome in breast cancer. *Cancer* 2007; 109:1239-46.

84. Ioannidis JP. Perfect study, poor evidence: interpretation of biases preceding study design. *Semin Hematol* 2008; 45:3:160-6.
85. Ioannidis JP. Indirect comparisons: the mesh and mess of clinical trials. *Lancet* 2006; 368:1470-2.
86. Salanti G, Kavvoura FK, Ioannidis JP. Exploring the geometry of treatment networks. *Ann Intern Med.* 2008; 148:544-53.
87. Laine R, Horton C, DeAngelis J, et al. Clinical trial registration: looking back and moving ahead. *Lancet* 2007; 369:1909-11.
88. Zarin DA, Tse T. Moving toward transparency of clinical trials. *Science* 2008; 319:1340-2.
89. Zarin DA, Ide NC, Tse T, Harlan WR, West JC, Lindberg DA. Issues in the registration of clinical trials. *JAMA* 2007; 297:2112-20.
90. Drazen JM, Zarin DA. Salvation by registration. *N Engl J Med* 2007; 356:184-5.
91. Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial Registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med* 2005; 353:2779-87.
92. Schwartz RS, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Full disclosure and the funding of biomedical research. *N Engl J Med* 2008; 358:1850-1.
93. Campbell EG. The future of research funding in academic medicine. *N Engl J Med* 2009; 360:1482-3.
94. Mello MM, Clarridge BR, Studdert DM. Academic medical centers' standards for clinical- trial agreements with industry. *N Engl J Med* 2005; 352: 2202-10.
95. Moses H III, Braunwald E, Joseph B. Martin JB, Thier SO. Collaborating with industry- Choices for Academic medical center. *N Engl J Med* 2002; 347: 1371-75
96. Lilford RJ. Ethics of clinical trials from a bayesian and decision analytic perspective: whose equipoise is it anyway? *BMJ* 2003; 326: 980-1.

97. Levine RJ. The need to revise the Declaration of Helsinki. *N Engl J Med* 1999; 341:531–534.
98. Rothman KJ. Declaration of Helsinki should be strengthened. *BMJ* 2000; 321: 442-5.
99. Wolinsky H. The battle of Helsinki: two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furor over medical research ethics. *EMBO Rep* 2006; 7: 670-2.
100. Alexander CG, Stafford RS. Does comparative effectiveness have a comparative edge? *JAMA* 2009; 301: 2488-2490.
101. Zwarenstein M, Oxman A. Pragmatic Trials in Health Care Systems (PRACTIHC). Why are so few randomized trials useful, and what can we do about it? *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 1125-6.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πλειοψηφία των μελετών που χρησιμοποιούνται στις μετα-αναλύσεις είναι τυχαιοποιημένες δοκιμές παράλληλων ομάδων. Υπάρχει όμως και μια άλλη κατηγορία τυχαιοποιημένων μελετών που είναι οι μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης. Για τις μελέτες αυτές που παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες, τόσο μεθοδολογικές όσο και στατιστικής ανάλυσης, δεν υπάρχει καθιερωμένη μέθοδος ανάλυσης δεδομένων στα πλαίσια των μετα-αναλύσεων.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή προσπαθήσαμε να αξιολογήσουμε εμπειρικά τον τρόπο που αναλύονται τα δεδομένα των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης στις μετα-αναλύσεις, καθώς και να διαπιστώσουμε αν τα αποτελέσματα των μελετών αυτών συμφωνούν με εκείνα των μελετών παραλλήλων ομάδων.

Μελετήσαμε δείγμα 26 συστηματικών ανασκοπήσεων που περιλάμβανε 28 ανεξάρτητες μετα-αναλύσεις, με τουλάχιστον μια μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης. Το δείγμα αυτό προέκυψε από ένα αρχικό δείγμα 334 ανασκοπήσεων της Cochrane Library Issue 2, 2003. Από τις 28 μετα-αναλύσεις, οι 12 δεν ανέφεραν καθόλου την προσέγγιση που ακολούθησαν στην ανάλυση των αποτελεσμάτων, οι 9 χρησιμοποίησαν μόνο δεδομένα της πρώτης περιόδου, οι 3 συνδύασαν δεδομένα της πρώτης και της δεύτερης περιόδου, 1 χρησιμοποίησε δεδομένα της δεύτερης περιόδου και 3 χρησιμοποίησαν διαφορετικές προσεγγίσεις στην ίδια μετα-ανάλυση. Επιπλέον, από τις 28 μετα-αναλύσεις προέκυψαν 137 μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης με 7.162 ασθενείς και 132 μελέτες παράλληλων ομάδων με 11.398 ασθενείς. Τα μεγέθη αποτελέσματος (effect sizes) συσχετίζονταν πολύ καλά ανάμεσα στα δυο διαφορετικού σχεδιασμού είδη μελετών ( $\rho = 0.72$ ). Ο συνοπτικός σχετικός λόγος αναλογιών (relative odd ratio) μεταξύ των μελετών παράλληλων ομάδων και των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης για ευνοϊκές εκβάσεις ήταν 0.87 (95% CI, 0.74-1.02).

Οι μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης συνεισφέρουν δεδομένα περίπου στο ένα πέμπτο των συστηματικών ανασκοπήσεων, ελάχιστες, όμως, μετα-αναλύσεις αξιοποιούν πλήρως όλα τα δεδομένα τους. Τα αποτελέσματα των μελετών διασταυρούμενης μετάβασης συμφωνούν με εκείνα των παράλληλων ομάδων, αν

και καταγράφηκε μια μικρή τάση για πιο συντηρητικά θεραπευτικά αποτελέσματα στις μελέτες παράλληλων ομάδων. Οι μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης δεν είναι ιδιαίτερα δημοφιλείς μελέτες. Θεωρούνται, όμως, μελέτες με απόλυτη ένδειξη για ερευνητικά προγράμματα κλινικής φαρμακολογίας.

Είναι επίσης γνωστό, ότι η σύγχρονη φαρμακευτική βιομηχανία επιχορηγεί την πλειοψηφία των τυχαιοποιημένων μελετών και αυτό εγείρει σημαντικά ερωτήματα σχετικά με την επιρροή των βιομηχανιών-χορηγών στην επιλογή των συγκρινόμενων προϊόντων. Προσπαθήσαμε, λοιπόν, ταυτόχρονα, να καταγράψουμε πόσο συχνά οι φαρμακευτικές εταιρείες επιχορηγούν κλινικές δοκιμές που αξιολογούν δικά τους προϊόντα, τόσο στο σύνολο των τυχαιοποιημένων δοκιμών, όσο και ειδικότερα στις μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης, καθώς και πόσο συχνά επιχορηγούν μελέτες στις οποίες τα προϊόντα τους συγκρίνονται απ' ευθείας με εκείνα άλλων φαρμακευτικών εταιρειών.

Μελετήσαμε 577 τυχαιοποιημένες μελέτες που επιχορηγήθηκαν από 15 μεγάλες εταιρείες και ήταν καταγεγραμμένες στο [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) το 2006. Το 82% των μελετών είχε μόνο ένα βιομηχανικό χορηγό. Τα συγκρινόμενα θεραπευτικά σχήματα-παρεμβάσεις ανήκαν σε μια μόνο βιομηχανία στο 67% των μελετών. Και οι 15 εταιρείες προτιμούσαν να είναι μοναδικοί χορηγοί ή και μοναδικοί ιδιοκτήτες των συγκρινόμενων παρεμβάσεων. Όταν καταγράφονταν δυο ή περισσότεροι χορηγοί, συνήθως επρόκειτο για συνιδιοκτησία της ή των παρεμβάσεων ή για κοινά εμπορικά συμφέροντα. Απευθείας συγκρίσεις μεταξύ ενεργών θεραπευτικών παρεμβάσεων που ανήκαν σε διαφορετικές εταιρείες διαπιστώθηκαν μόνο σε 18 μελέτες με περισσότερους από δύο βιομηχανικούς χορηγούς. Τα αποτελέσματα αυτά δεν άλλαζαν ιδιαίτερα όταν μελετήσαμε μόνο τις μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης. Οι μελέτες αυτές αποτέλεσαν το 12.6% (73/577) του δείγματος των τυχαιοποιημένων μελετών και επιχορηγήθηκαν από 12 μόνο βιομηχανίες. Μια μόνο φαρμακευτική βιομηχανία ήταν χορηγός στο 90% των ΜΔΜ. Τα φάρμακα που μελετήθηκαν ανήκαν σε μια βιομηχανία στο 86% των περιπτώσεων. Περισσότεροι από δυο χορηγοί διαπιστώθηκαν σε 8 μελέτες, όμως σε καμία περίπτωση δεν υπήρξε απ' ευθείας σύγκριση προϊόντων ιδιοκτησίας διαφορετικών εταιρειών που να ήταν ταυτόχρονα και χορηγοί της αυτής μελέτης.

Από τα παραπάνω, προκύπτει το συμπέρασμα ότι οι φαρμακευτικές βιομηχανίες σπάνια επιχορηγούν μελέτες που συγκρίνουν απ' ευθείας δικά τους προϊόντα με εκείνα άλλων εταιρειών, στις δε μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης ο αριθμός των μελετών αυτών ήταν μηδενικός. Φαίνεται ότι τα προγράμματα ερευνητικών χορηγιών των μεγάλων εταιρειών όχι μόνο επικεντρώνουν στα δικά τους προϊόντα, αλλά, επιπλέον, δεν προωθούν τη σύγκριση αυτών με τα αντίστοιχα άλλων εταιρειών. Αυτό ελαττώνει σημαντικά τη δυνατότητα να αντιλαμβανόμαστε τα κέρδη από την εφαρμογή διαφορετικών παρεμβάσεων στις ίδιες κλινικές καταστάσεις.

## ABSTRACT

Randomized parallel arm design trials constitute the majority of the trials analyzed in meta-analyses. To a lesser extent randomized crossover trials are also used. Cross over trials don't have an accepted and well-established method for their meta-analysis.

We tried to evaluate empirically how cross over trial results were analyzed in meta-analyses and if their results agreed with those of parallel arm trials in the same question.

We studied 26 systematic reviews with 28 meta-analyses. Each meta-analysis had at least one cross over study. The initial sample had 334 systematic reviews retrieved by Cochrane Library Issue 2. 2003. 12 out of the 28 meta-analyses did not mention at all their approach towards cross over trials' results, 9 used only the first period results, 3 combined results from the first and second period, 1 used only data from the second period and 3 did not have consistent approach for the analysis of cross over data.

The 28 meta-analyses had 137 crossover trials with 7162 patients and 132 parallel arm trials with 11398 patients. Effect sizes correlated with the two types of design ( $\rho = 0.72$ ). The summary relative odd ratio for parallel arms versus cross over studies for favorable outcomes was 0.87 (95% CI, 0.74-1.02).

Cross over designs contribute evidence in a fifth of systematic reviews, but few meta-analyses made use of their data. The results of cross over trials tended to agree with those of parallel arms trials, although there was a trend for more conservative treatment effect estimates in parallel arm trials.

Cross over trials are not as popular as parallel arm trials. Nevertheless, one of their major indications is the trials of clinical pharmacology. Pharmaceutical industries sponsor the majority of randomized clinical trials. One can easily question if pharmaceutical industries can influence the choice of comparators of the trials that are sponsoring.



We tried to assess how often major pharmaceutical companies sponsor trials that evaluate their products and how often they sponsor trials where their products are directly compared to licensed products of other major companies.

We used randomized trials and we focused on cross over trials specifically.

We studied 577 randomized trials that were sponsored by 15 major companies and were registered on ClinicalTrials.gov on 2006. 82% of them had a single industry sponsor. The compared intervention belonged to a single company in 67% of the trials. All 15 companies preferred to be unique industry sponsor and unique owner of the evaluated interventions. Co-sponsoring usually reflected co-ownership or common financial interests. Head to head comparisons of different active interventions that belonged to different companies were found only in 18 studies with more than two industry sponsors.

Our findings did not change when we focused on cross- over trials. Cross over trials were 12.6% (73/577) of the randomized trials sample and were sponsored by 12 companies. 90% of cross over trials was sponsored by only one pharmaceutical industry. The interventions belonged to a single company in 86% of these trials. More than two sponsors were observed in 8 trials, but head to head comparisons among intervention owned by the sponsoring companies were not found.

We can easily conclude that head to head comparisons were rarely observed in trials sponsored by pharmaceutical industries and were not observed at all in cross over trials. It seems that each company has a clinical research agenda not only focused on its own products but also aiming to avoid comparisons with products of other companies. This diminishes the ability to understand the merits of different interventions for the same condition.