



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΜΣ

**«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ
ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ-ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΩΝ ΚΑΙ/Η ΑΝΘΕΚΤΙΚΟ
ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΔΗΛΩΣΗ CONSORT**

**ASSESS THE REPORTING QUALITY OF RANDOMIZED-
CONTROLLED TRIALS IN PATIENTS WITH RELAPSED
AND/OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA BASED ON
THE CONSORT STATEMENT**

ΕΙΡΗΝΗ ΑΡΓΥΡΙΟΥ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΠΑΚΑΛΟΣ (επιβλέπων)

ΧΡΥΣΟΥΛΑ ΔΟΞΑΝΗ

Καθηγητής ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ

2017

ΠΕΡΙΟΧΟΜΕΝΑ

A. Περίληψη	σελ. 1
B. Εισαγωγή	σελ. 2
Γ. Μεθόδους	σελ. 4
<i>Επιλογή μελετών</i>	σελ. 4
<i>Ανάλυση δήλωσης CONSORT 2010</i>	σελ. 4
<i>Στατιστική Ανάλυση</i>	σελ. 5
Δ. Αποτελέσματα	σελ. 5
<i>Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών</i>	σελ. 5
<i>Θετικότητα των μελετών στα επιμέρους στοιχεία της δήλωσης CONSORT 2010</i>	σελ. 7
<i>Συνολική ποιότητα και παράγοντες συσχέτισης</i>	σελ. 12
Ε. Συμπεράσματα	σελ. 14
ΣΤ. Αναφορές	σελ. 16

A. Περίληψη

Εισαγωγή Το πολλαπλό μυέλωμα αποτελεί ένα σημαντικό πεδίο της φαρμακευτικής έρευνας τα τελευταία χρόνια. Ειδικότερα στο ανθεκτικό/υποτροπιάζων πολλαπλό μυέλωμα αρκετοί νέοι παράγοντες με καινοτόμους μηχανισμούς δράσης έχουν λάβει έγκριση η βρίσκονται στο τελικό στάδιο έγκρισης τους. Η δήλωση CONSORT είναι ένα εργαλείο για την αξιολόγηση της ποιότητας των δημοσιεύσεων κλινικών μελετών.

Στόχοι Στόχος της μελέτης είναι η αξιολόγηση της ποιότητας των δημοσιεύσεων των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών στο ανθεκτικό/υποτροπιάζων πολλαπλό μυέλωμα.

Μέθοδοι Έγινε αναζήτηση των τυχαιοποιημένων μελετών στο PUBMED από το 1987 και μεταγενέστερα και αξιολόγηση τους με βάση 30 στοιχεία της δήλωσης CONSORT 2010. Ακολούθησε η σύγκριση των μελετών που δημοσιεύτηκαν πριν το 2010 σε σχέση με αυτές που δημοσιεύτηκαν από το 2010 και μεταγενέστερα.

Αποτελέσματα Συνολικά αξιολογήθηκαν 35 μελέτες από τις οποίες οι 24 δημοσιεύτηκαν από το 2010 και μεταγενέστερα. Σε αρκετά στοιχεία υπήρχε βελτίωση στην ποιότητα της αναφοράς. Ο μέσος συνολικός βαθμός ποιότητας των μελετών (OQS) μετά από το 2010 ήταν 24,5 και των μελετών πριν το 2010 ήταν 18,5, όπου η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.000$).

Συμπεράσματα Οι μελέτες στο ανθεκτικό/υποτροπιάζων πολλαπλό μυέλωμα που δημοσιεύτηκαν από το 2010 και μεταγενέστερα είναι καλύτερης ποιότητας έχοντας ως κριτήριο τη δήλωση CONSORT 2010. Υπάρχουν όμως ακόμη αρκετά στοιχεία που χρήζουν βελτίωσης.

Introduction Multiple myeloma is being an important field of pharmaceutical research in the recent years. Particularly in refractory/relapsed multiple myeloma, many new agents with innovative mode of action have received approval or are soon to be approved. The CONSORT statement is a tool for assessing the reporting quality of published clinical trials.

Objectives The objective of this study is to assess the reporting quality of published randomized clinical trials in refractory/relapsed multiple myeloma.

Methods Trials published from 1987 and onwards was searched in PUBMED database and assessed based on the 30-item CONSORT 2010 statement. A comparison of the reporting quality of the trials published before 2010 and from 2010 and onwards was conducted.

Results A total of 35 trials were assessed, 24 of which were published from 2010 and onwards. There was an improvement of the reporting quality in several items. The mean

Overall Quality Score for the trials published after 2010 was 24.5 and 18.5 for the trials that were published before 2010, with this difference being statistically significant ($p = 0.000$).

Conclusions The overall quality of the trials on refractory/relapsed multiple myeloma that were published from 2010 and onwards is better than the ones published before 2010 based on the CONSORT 2010 statement. However there are still several items that need improvement.

B. Εισαγωγή

Το πολλαπλό μυέλωμα αντιπροσωπεύει το 1% όλων των καρκίνων και περίπου το 10% όλων των αιματολογικών κακοηθειών^{1, 2}. Κάθε χρόνο εντοπίζονται πάνω από 20.000 νέες περιπτώσεις στις Ηνωμένες Πολιτείες³. Η ετήσια συχνότητα προσαρμογής λόγω ηλικίας στις Ηνωμένες Πολιτείες παρέμεινε σταθερή για δεκαετίες σε περίπου 4 ανά 100.000⁴. Το πολλαπλό μυέλωμα είναι ελαφρώς πιο κοινό στους άνδρες από ό, τι στις γυναίκες και είναι δύο φορές πιο συνηθισμένο στους Αфро-Αμερικανούς σε σύγκριση με τους Καυκάσιους⁵. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη στιγμή της διάγνωσης είναι περίπου 65 έτη⁶.

Οι θεραπευτικές εκβάσεις του πολλαπλού μυελώματος όπως η συνολική ανταπόκριση, η επιβίωση ελεύθερης νόσου και η ολική επιβίωση έχουν βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια με την εισαγωγή αναστολέων του πρωτεασώματος (π.χ το bortezomib) και ανοσορρυθμιστικών φαρμάκων, (π.χ. η λεναλιδομίδη και η θαλιδομίδη)^{7, 8}. Αυτοί οι παράγοντες αποτελούν πλέον τη ραχοκοκαλιά στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος⁹.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα, όπως το daratumumab και το etrolizumab, είναι μία νέα γενιά φαρμάκων που έχουν φέρει επανάσταση στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος σε περιπτώσεις όπου η νόσος έχει υποτροπιάσει ή είναι ανθεκτική στην αρχική θεραπεία. Αυτές οι θεραπείες καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή και / ή προάγοντας την απόπτωση και φαίνεται να έχουν γενικά βελτιωμένη ανεκτικότητα συγκριτικά με τις προγενέστερες θεραπείες. Λόγω του διαφορετικού τρόπου δράσης τους, τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι ελπιδοφόρα τόσο για τους ασθενείς που έχουν εξαντλήσει τα τρέχοντα σχήματα όσο και πιθανότατα ως μέρος των θεραπειών πρώτης γραμμής σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς¹⁰. Πλέον οι διάφοροι συνδυασμοί μονοκλωνικών αντισωμάτων, αναστολέων του πρωτεασώματος και ανοσορρυθμιστικών φαρμάκων έχουν λάβει έγκριση από τον FDA και τον EMA για την θεραπεία ασθενών με

ανθεκτικό/υποτροπιάζων πολλαπλό μυέλωμα [refractory/relapsed multiple myeloma (R/R MM)] και χρησιμοποιούνται στη καθημερινή κλινική πρακτική.

Για την έγκριση συγκεκριμένων σχημάτων που αποτελούνται από αυτούς τους παράγοντες ολοκληρώθηκαν αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες ειδικά τα τελευταία χρόνια. Λόγω της μεγάλης εξέλιξης στην θεραπεία του R/R MM, ειδικά την τελευταία 7ετία, θεωρείται ενδιαφέρουσα η αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών μελετών στη συγκεκριμένη θεραπευτική κατηγορία.

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες αποτελούν τον πυλώνα της επιστημονικής τεκμηρίωσης μίας ερευνητικής θεραπείας σε σύγκριση μία υπάρχουσα. Παρόλα αυτά υπάρχει ο κίνδυνος μία μελέτη να δώσει αναξιόπιστα αποτελέσματα λόγω κακού σχεδιασμού, εσφαλμένης υλοποίησης και παρουσίας των αποτελεσμάτων παραπλανώντας με αυτό τον τρόπο την επιστημονική κοινότητα με αναξιόπιστα αποτελέσματα. Με την πάροδο των ετών, και καθώς το θεσμικό πλαίσιο για την εκπόνηση των κλινικών μελετών γινόταν όλο και πιο ακριβές (Declaration of Helsinki, 1952), ξεκίνησε η προσπάθεια για την δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών προς τους συγγραφείς των άρθρων κλινικών μελετών. Το 1996, δύο ανεξάρτητες ομάδες που αποτελούνταν από αρχισυντάκτες ιατρικών περιοδικών, ειδικούς κλινικών μελετών και επιδημιολόγους δημιούργησαν την δήλωση CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials)¹¹. Ακολούθησαν δύο αναθεωρήσεις το 2001¹² και το 2010¹³. Η τελευταία αναθεώρηση αποτελείται από μία λίστα 25 στοιχείων (με πρόσθετα υπο-στοιχεία) και χωρίζεται στις κατηγορίες: τίτλος και περίληψη, εισαγωγή, μέθοδος, αποτελέσματα, συζήτηση και άλλες πληροφορίες (<http://www.consort-statement.org/consort-2010>). Στη συγκεκριμένη αναθεώρηση δόθηκε έμφαση στην καταγραφή των μεθόδων ταχτοποίησης των ασθενών στην μελέτη.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση της ποιότητας των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών στο R/R MM πριν και μετά το 2010 έχοντας ως βάση τη δήλωση CONSORT 2010. Επίσης θα ερευνηθεί την πιθανή συσχέτιση διαφόρων τεχνικών χαρακτηριστικών αυτών των δημοσιεύσεων με την συνολική ποιότητα.

Γ. Μέθοδοι

Επιλογή Μελετών

Αναζητήθηκαν τυχαιοποιημένες μελέτες (Randomized Clinical trials, [RCTs]) στο ανθεκτικό/υποτροπιάζων πολλαπλό μυέλωμα (Refractory/Relapsed Multiple Myeloma, [R/R MM]) που δημοσιεύθηκαν τα τελευταία 30 χρόνια, από 1987 έως 2017, στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PUBMED. Ακολούθησε επικαιροποίηση των αποτελεσμάτων στη βάση COCHRANE. Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση είναι “refractory relapsed”, “multiple myeloma” ως λέξεις κλειδιά και “clinical trial” ή “controlled clinical trial” ή “randomized clinical trial” ως όρια. Η αναζήτηση έγινε στις 25-26 Ιουλίου 2017.

Από τα αποτελέσματα συμπεριλήφθηκαν μόνο οι μελέτες φάσης II και III που σύγκριναν διάφορα θεραπευτικά σχήματα στο R/R MM. Επίσης συμπεριλήφθηκαν οι μελέτες που εξέτασαν μόνο το ανθεκτικό ή το υποτροπιάζων πολλαπλό μυέλωμα. Δημοσιεύσεις όπου δεν είναι γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα ή βασίζονταν σε editorial letters ή μετα-αναλύσεις (π.χ. ομαδοποιημένα δεδομένα από ≥ 2 μελέτες) αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Στην περίπτωση όπου υπήρχαν δημοσιεύσεις με περαιτέρω αναλύσεις της ίδιας μελέτης επιλέχτηκε η δημοσίευση της πρωταρχικής μελέτης.

Το κύριο καταληκτικό σημείο μιας μελέτης ορίστηκε ως «θετικό» στην περίπτωση που οι συγγραφείς κατέληξαν στην ανωτερότητα του ερευνητικού σκέλους σε σχέση με το σκέλος σύγκρισης ή σε μη-ανωτερότητα σε περίπτωση μελέτης μη-ανωτερότητας. Μελέτες όπου τερματίστηκαν πρόωρα αξιολογήθηκαν ως «αρνητικές» ως προς την έκβαση. Μελέτες όπου συμμετείχαν ερευνητές από μία μόνο χώρα ορίστηκαν ως «τοπικές», σε περισσότερες από μία χώρες ως «περιφερειακές» και σε περισσότερες από μία ήπειρο ως «διεθνείς». Ο Συντελεστής Επίπτωσης Περιοδικού (Impact Factor) που χρησιμοποιήθηκε είναι του 2016/2017.

Ανάλυση δήλωσης CONSORT 2010

Η συνολική ποιότητα αναφοράς των RCTs που επιλέχθηκαν, αξιολογήθηκε με βάση τον Συνολικό Βαθμό Ποιότητας (Overall Quality Score [OQS]) 28 σημείων¹⁴⁻¹⁶, με κάποιες τροποποιήσεις σε σχέση με παρόμοιες αναλύσεις. Στα 28 στοιχεία αξιολόγησης του CONSORT 2010 συμπεριλήφθηκαν και στοιχεία από τα κριτήρια «Περιορισμοί» και «Ερμηνεία» καθώς θεωρείται σημαντικό να περιγράφονται οι όποιοι περιορισμοί της μελέτης είτε στην μεθοδολογία είτε στη ανάλυση και στην ερμηνεία των δεδομένων με βάση μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση των αποτελεσμάτων παρόμοιων δοκιμών. Συνεπώς χρησιμοποιήθηκε ένα OQS 30 στοιχείων βασισμένο στη δήλωση CONSORT 2010. Η

βαθμολογία του κάθε στοιχείου καθορίστηκε ως εξής: 1 όταν αναφέρεται και, 0 όταν δεν αναφέρεται/δεν είναι ξεκάθαρο.

Στατιστική Ανάλυση

Για τη σύγκριση την συνολικής θετικότητας του κάθε στοιχείου του CONSORT ανάμεσα στις δημοσιεύσεις των RCTs πριν το 2010 και μετά το 2010 χρησιμοποιήθηκε paired t test. Για τον προσδιορισμό του μέσου OQS χρησιμοποιήθηκαν descriptive statistics σε 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Στη σύγκριση του OQS σε σχέση με τη μεταβλητή του χρόνου εφαρμόστηκε independent t test.

Χρησιμοποιήθηκε απλή και πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για την ανάδειξη παραγόντων που σχετίζονται με τη βελτίωση του OQS. Τα χαρακτηριστικά των μελετών που ερευνήθηκαν είναι τα εξής: έτος δημοσίευσης, γεωγραφική προέλευση, πηγές χρηματοδότησης, συντελεστής επίπτωσης περιοδικού (impact factor), φάση, έκβαση κύριου καταληκτικού σημείου (primary outcome), μέγεθος δείγματος που τυχαιοποιήθηκε. Η απλή γραμμική παλινδρόμηση εφαρμόστηκε ξεχωριστά για κάθε μεταβλητή σε σχέση με το OQS. Το μοντέλο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης συμπεριλαμβάνει κάθε μεταβλητή που είχε p value <0.05. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν στο SPSS v.24 (IBM, New York).

Δ. Αποτελέσματα

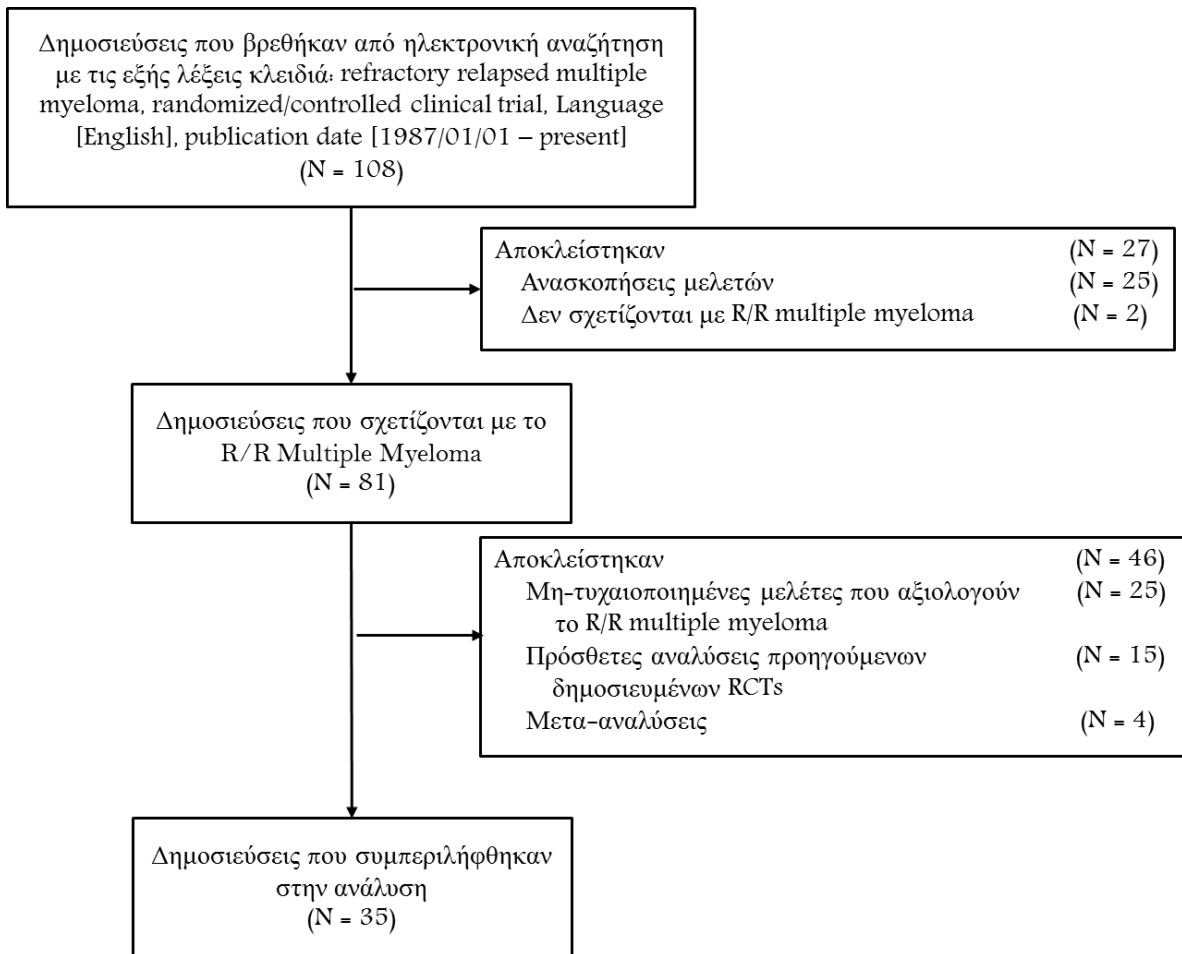
Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών

Στην παρούσα ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 35 μελέτες¹⁷⁻⁵¹. Από τις 108 που ελέχθησαν, οι 83 δεν πληρούσαν τα απαιτούμενα κριτήρια ενώ οι 35 υποβλήθηκαν σε ανάλυση ποιότητας με βάση τη δήλωση CONSORT 2010 (Εικόνα 1). Από τις 35 μελέτες, οι 11 δημοσιεύτηκαν πριν το 2010 ενώ οι 24 από το 2010 και μεταγενέστερα. Συνολικά, σχεδόν το 70% των μελετών χρηματοδοτήθηκε πλήρως από τη φαρμακοβιομηχανία, ενώ σχεδόν το 50% ήταν διεθνείς, δημοσιεύτηκε σε περιοδικό με Impact Factor >11. Το 70% πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο, ενώ το 57% ήταν φάσης 3. Η διάμεσος των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στις μελέτες ήταν 221, σε σύνολο 10.871 ασθενών. Το περιοδικό με τις περισσότερες δημοσιεύσεις ήταν το *New England Journal of Medicine* με 7, ακολουθούμενο από το *Blood* και το *British Journal of Hematology* με 5 έκαστο (Πινάκας 1).

Πίνακας 1 Χαρακτηριστικά μελετών

Χαρακτηριστικό	Αρ. μελετών (n = 35)	%
Έτος δημοσίευσης		
1987 – 2010	11	31
2011 – 2017	24	69
Γεωγραφία εκτέλεσης των μελετών		
Τοπική	12	34
Περιφερειακή	6	17
Διεθνείς	17	49
Πηγές Χρηματοδότησης		
Κρατική/Θεσμική	8	23
Μερικώς χρηματοδοτούμενη από την φαρμακοβιομηχανία	2	6
Πλήρως χρηματοδοτούμενη από την φαρμακοβιομηχανία	24	69
Άγνωστη	1	3
Επιστημονικό περιοδικό		
<i>New England Journal of Medicine</i>	7	20
<i>Blood</i>	5	14
<i>Lancet Oncology</i>	4	11
<i>British Journal of Hematology</i>	5	14
<i>European journal of Hematology</i>	3	9
Άλλα*	11	31
Συντελεστής Επίπτωσης Περιοδικού		
<5	8	23
5 – 11	9	26
>11	18	51
Φάση		
2	15	43
3	20	57
Τύπος θεραπευτικής παρέμβασης		
Άμεση σύγκριση (Head-to-head)	12	34
Προσθήκη στη θεραπεία σύγκρισης (Add-on)	15	43
Ελεγχόμενη με placebo	8	23
Έκβαση κύριου καταληκτικού σημείου		
Θετική	24	69
Αρνητική	8	23
Πρόωρος τερματισμός	3	9
Μέγεθος δείγματος που τυχαιοποιήθηκε		
Διάμεσος (εύρος)	221 (14 - 929)	
<200	16	46
200 – 400	8	23
>400	11	31

**Cancer* (2), *Journal of Clinical Oncology* (1), *Leukemia* (1), *Hematologica* (1), *American Journal of Hematology* (1), *Biology of Blood and Marrow transplant* (1), *American Journal of Clinical Oncology* (1), *Leukemia Lymphoma* (1), *Cancer Chemotherapy Pharmacology* (1), *Cancer Investigation* (1)



Εικόνα 1. Διαδικασία επιλογής των τυχαιοποιημένων μελετών που συμπεριλήφθησαν στην ανάλυση

Θετικότητα των μελετών στα επιμέρους στοιχεία της δήλωσης CONSORT 2010

Η ανάλυση των στοιχείων της δήλωσης CONSORT 2010 Από τα 30 στοιχεία που αποτελούν τη δήλωση CONSORT 2010 ορισμένα από αυτά όπως, Εισαγωγή, Παρεμβάσεις, Εκβάσεις, Ροη συμμετεχόντων, Ένταξη, Βασικά δεδομένα κατά την ένταξη και Ασφάλεια περιγράφονται στο 100% των δημοσιεύσεων. Στις μελέτες όπου δημοσιεύτηκαν μετά το 2010 υπήρχαν σημαντικές βελτιώσεις σε κάποια στοιχεία έναντι των μελετών που δημοσιεύτηκαν πριν το 2010 (Πινάκας 2). Αναλυτικά υπήρχε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην περιγραφή, του τόπου όπου συλλέχθηκαν τα δεδομένα ($p = 0.042$, 95% CI[-0.723, -0.016]), στην ακρίβεια με διαστήματα εμπιστοσύνης των αποτελεσμάτων των εκβάσεων των καταληκτικών σημείων ($p=0.032$, 95%CI[-0.708, -0.038]. Στατιστικά σημαντική ήταν η βελτίωση στα 2 στοιχεία που αφορούν τη συζήτηση, με το 96% των μελετών μετά το 2010 να περιγράφουν περιορισμούς στη δοκιμή και πιθανές αιτίες σφαλμάτων σε σχέση με το 55% στις μελέτες πριν το 2010 ($p = 0.011$, 95%CI[-0.782, -0.109]). Στην πρόσβαση στο πρωτόκολλο της μελέτης η στατιστικά σημαντική βελτίωση

Πίνακας 2 Συνολική θετικότητα δημοσιεύσεων τυχαιοποιημένων μελετών σε ανθεκτικό/υποτροπιάζων πολλαπλό μυέλωμα σύμφωνα με τη δήλωση CONSORT 2010

Αρ.	Κριτήριο / Περιγραφή	Αριθμός θετικών μελετών, (%)			t test	
		Όλες οι μελέτες, n = 35	Πριν το 2010, n = 11	Μετά το 2010, n = 24	p value*	95% CI
Τίτλος και περίληψη						
1	Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο	22 (63)	6 (55)	16 (67)	0.700	-0.429, 0.291
2	Δομημένη σύννοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, των αποτελεσμάτων και των συμπερασμάτων της δοκιμής	32 (91)	9 (82)	23 (96)	0.082	-0.537, 0.037
Εισαγωγή						
<i>Υπόβαθρο και στόχοι</i>						
3	Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής	35 (100)	11 (100)	24 (100)	N/A	N/A
4	Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	34 (97)	10 (91)	24 (100)	0.339	-0.267, 0.100
Μέθοδοι						
<i>Σχεδιασμός δοκιμής</i>						
5	Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος, παραγοντικός), περιλαμβανομένης της αναλογίας διανομής	34 (97)	10 (91)	24 (100)	0.339	-0.267, 0.100
<i>Συμμετέχοντες</i>						
6	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	34 (97)	11 (100)	23 (96)	0.339	-0.267, 0.100
7	Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα	26 (74)	5 (45)	21 (88)	0.042	-0.723, -0.016
<i>Παρεμβάσεις</i>						
8	Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια, έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, περιλαμβανομένου του πώς και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν	35 (100)	11 (100)	24 (100)	N/A	N/A
<i>Εκβάσεις</i>						
9	Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, περιλαμβανομένου του πώς και πότε αξιολογήθηκαν	32 (91)	8 (73)	24 (100)	0.082	-0.537, 0.037

Πίνακας 2 (συνέχεια)

<i>Μέγεθος δείγματος</i>						
10	Πώς καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος	26 (74)	8 (73)	18 (75)	0.471	-0.439, 0.208
Τυχαιοποίηση						
<i>Δημιουργία ακολουθίας</i>						
11	Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής	20 (57)	4 (36)	16 (67)	0.041	-0.709, -0.016
12	Τύπος τυχαιοποίησης' λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών (όπως χρήση μπλοκ [blocking] και μέγεθος μπλοκ)	15 (43)	2 (18)	13 (54)	0.015	-0.714, -0.083
<i>Μηχανισμός απόκρυψης διανομής</i>						
13	Μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής (όπως διαδοχικά αριθμημένοι περιέκτες), περιγράφοντας οποιαδήποτε βήματα που τηρήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας έως την εφαρμογή των παρεμβάσεων	21 (60)	4 (36)	17 (71)	0.019	-0.742, -0.070
<i>Εφαρμογή</i>						
14	Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις.	5 (14)	1 (9)	4 (17)	0.482	-0.350, 0.169
<i>Τυφλοποίηση</i>						
15	Αν έγινε, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων και πώς εφαρμόστηκε. Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	8 (23)	0 (0)	8 (33)	0.002	-0.558, -0.137
<i>Στατιστικές μέθοδοι</i>						
16	Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για τη σύγκριση των ομάδων, για τις κύριες και τις δευτερεύουσες εκβάσεις	30 (86)	9 (82)	21 (88)	0.274	-0.468, 0.142
17	Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις	24 (69)	6 (55)	18 (75)	0.122	-0.648, 0.083

Πίνακας 2 (συνέχεια)

Αποτελέσματα						
<i>Ροή συμμετεχόντων</i>						
18	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων, που ταξινομήθηκαν τυχαία, που έλαβαν την προορισμένη παρέμβαση και αναλύθηκαν για την κύρια έκβαση	33 (94)	9 (82)	24 (100)	0.166	-0.414, 0.081
19	Για κάθε ομάδα, απώλειες και αποκλεισμοί μετά από την τυχαιοποίηση, μαζί με αιτίες	30 (86)	7 (64)	23 (96)	0.073	-0.611, 0.031
<i>Στρατολόγηση (Ενταξη)</i>						
20	Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης	32 (91)	8 (73)	24 (100)	0.082	-0.537, 0.037
<i>Βασικά αρχικά δεδομένα</i>						
21	Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα	34 (97)	11 (100)	23 (96)	0.339	-0.267, 0.100
<i>Αριθμοί που αναλύθηκαν</i>						
22	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρονομαστής) που συμπεριλήφθησαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες	34 (97)	10 (91)	24 (100)	0.339	-0.267, 0.100
<i>Εκβάσεις και εκτίμηση</i>						
23	Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα, καθώς και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	29 (83)	7 (64)	22 (92)	0.032	-0.708, -0.038
<i>Συμπληρωματικές αναλύσεις</i>						
24	Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, περιλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από τη διερευνητική	26 (74)	7 (64)	19 (79)	0.169	-0.599, 0.113
<i>Βλαβερές συνέπειες</i>						
25	Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα	35 (100)	11 (100)	24 (100)	N/A	N/A

Πίνακας 2 (συνέχεια)

Συζήτηση						
<i>Περιορισμοί</i>						
26	Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν είναι σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων	19 (54)	2 (18)	17 (71)	0.011	-0.782, -0.109
<i>Ερμηνεία</i>						
27	Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες και λαμβάνοντας υπ' όψη άλλες σχετικές ενδείξεις	29 (83)	6 (55)	23 (96)	0.007	-0.832, -0.168
Άλλες πληροφορίες						
<i>Καταχώριση</i>						
28	Αριθμός καταχώρισης και όνομα του μητρώου δοκιμών	21 (60)	2 (18)	19 (79)	0.000	-0.941, -0.378
<i>Πρωτόκολλο</i>						
29	Πού μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι διαθέσιμο	4 (11)	0 (0)	4 (17)	0.043	-0.342, -0.006
<i>Χρηματοδότηση</i>						
30	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη	33 (94)	9 (82)	24 (100)	0.166	-0.414, 0.081

*με bold απεικονίζονται οι τιμές που είναι στατιστικά σημαντικές, $p < 0.05$. Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ των ομάδων «Πριν το 2010» και «Μετά το 2010»

($p=0.043$, 95%CI[-0.342, -0.006]) οφείλεται αποκλειστικά στο *New England Journal of Medicine*. Η περιγραφή των στοιχείων της τυχαιοποίησης σε παρόμοιες αναλύσεις, θεωρείται σημαντικό στοιχείο ποιότητας με αμφιλεγόμενη όμως αιτιολόγηση¹⁶. Στην παρούσα ανάλυση σχεδόν σε όλα τα στοιχεία (11 έως 15) που αφορούν την τυχαιοποίηση υπήρχε στατιστικά σημαντική αύξηση στα ποσοστά των μελετών που τα περιγράφουν. Παρόλα αυτά, τα ποσοστά είναι σχετικά μικρά σε τάξη.

Πίνακας 3 Σύγκριση Συνολικού Βαθμού Ποιότητας (OQS) των δημοσιεύσεων με βάση το έτος δημοσίευσης της δήλωσης CONSORT 2010

Δημοσιεύσεις	Περιγραφικά δεδομένα		t test
	Μέσο OQS*	95% CI	p value (95% CI)
Όλες οι δημοσιεύσεις	22.6	21.09, 24.17	0.000 (-8.581, -3.328)
Πριν το 2010	18.5	15.74, 21.35	
Μετά το 2010	24.5	23.14, 25.86	

*Overall Quality Score

Συνολική ποιότητα και παράγοντες συσχέτισης

Η συνολική ποιότητα των μελετών με βάση τη δήλωση CONSORT 2010 αποτυπώνεται με το Συνολικό Βαθμό Ποιότητας (OQS) (Πίνακας 3). Οι δημοσιεύσεις πριν το 2010 έχουν μέσο OQS 18.5 ενώ στις δημοσιεύσεις μετά το 2010 το μέσο OQS αυξήθηκε σημαντικά στο 24.5 ($p = 0.000$, 95%CI[-8.581, -3.328]). Συνεπώς υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση στο OQS μετά το 2010 σε σχέση με πριν το 2010. Εφαρμόζοντας απλή και πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση, ο παράγοντας της χρονολογίας βρέθηκε να είναι κριτήριο συσχέτισης στην βελτίωση του OQS ($p=0.003$), ενώ από τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά των μελετών κανένα δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την βελτίωση του OQS (Πίνακας 4).

Πίνακας 4 Παράγοντες συσχέτισης της συνολικής ποιότητας των δημοσιεύσεων με βάση το CONSORT 2010

Παράγοντας αναφοράς	Μέσο OQS (95 % CI)		Univariate analysis		Multivariate analysis	
			Εκτίμηση (95% CI)	p*	Εκτίμηση (95% CI)	p*
Χαρακτηριστικό Δημοσίευσης						
Δημοσίευση της δήλωσης CONSORT 2010						
Πριν το 2010	18.55	(15.74, 21.35)	Αναφορά		Αναφορά	
Μετά το 2010	24.50	(23.14, 25.86)	5.96 (3.33, 8.58)	0.000	4.20 (1.56, 6.83)	0.003
Γεωγραφική προέλευση των μελετών						
Τοπική	19.50	(16.19, 22.81)	Αναφορά		Δεν συμπεριλήφθηκε	
Περιφερειακή	22.67	(19.11, 26.22)	3.17 (-0.79, 7.12)	0.113		
Διεθνής	24.82	(23.38, 26.27)	5.32 (2.34, 8.31)	0.001		
Πηγές Χρηματοδότησης						
Κρατική/Θεσμική	17.38	(12.93, 21.82)	Αναφορά		Αναφορά	
Μερικώς χρηματοδοτούμενη από την φαρμακοβιομηχανία	23.50	(-20.97, 67.97)	6.13 (0.41, 11.84)	0.037	3.76 (-2.03, 9.55)	0.194
Πλήρως χρηματοδοτούμενη από την φαρμακοβιομηχανία	24.48	(23.33, 25.63)	6.96 (4.01, 9.91)	0.000	1.38 (-2.77, 5.53)	0.501
Άγνωστη	N/A		N/A			
Συντελεστής Επίπτωσης Περιοδικού						
<5	20.50	(15.88, 25.12)	Αναφορά		Δεν συμπεριλήφθηκε	
5 – 11	21.00	(17.56, 24.40)	-0.17 (-4.16, 3.82)	0.933		
>11	24.59	(23.11, 26.07)	4.22 (0.73, 7.71)	0.019		
Τύπος θεραπευτικής παρέμβασης						
Άμεση σύγκριση (Head-to-head)	21.91	(19.01, 24.81)	Αναφορά		Δεν συμπεριλήφθηκε	
Προσθήκη στη θεραπεία σύγκρισης	22.53	(20.53, 24.53)	0.55 (-3.04, 4.14)	0.757		
Ελεγχόμενη με placebo	22.50	(17.90, 27.10)	2.08 (-2.14, 6.31)	0.323		
Φάση						
2	21.40	(18.84, 23.96)	Αναφορά		Δεν συμπεριλήφθηκε	
3	23.55	(21.56, 25.54)	2.15 (-0.92, 5.22)	0.163		
Έκβαση κύριου καταληκτικού σημείου						
Θετική	24.29	(23.13, 25.45)	Αναφορά		Αναφορά	
Αρνητική**	19.00	(15.33, 22.67)	-5.29 (-8.09, -2.49)	0.001	-1.61 (-5.13, 1.91)	0.356
Μέγεθος δείγματος που τυχαιοποιήθηκε						
<200	20.64	(18.30, 22.98)	Αναφορά		Αναφορά	
200 – 400	23.00	(20.55, 25.45)	3.19 (-0.24, 6.61)	0.067	2.50 (-0.63, 5.65)	0.113
>400	25.67	(24.08, 27.05)	5.45 (2.35, 8.55)	0.001	2.79 (-0.30, 5.89)	0.075

*με bold απεικονίζονται οι τιμές που είναι στατιστικά σημαντικές, $p < 0.05$

**σε 3 μελέτες όπου τερματίστηκαν πρόωρα λόγω αδυναμίας ένταξης ασθενών η έκβαση τους αξιολογήθηκε ως αρνητική

E. Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη ανέλυσε την ποιότητα των δημοσιεύσεων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών στο ανθεκτικό και/η υποτροπιάζων πολλαπλό μυέλωμα με βάση τη δήλωση CONSORT 2010. Συγκρίνοντας το κάθε στοιχείο ξεχωριστά παρατηρήθηκε σαφής βελτίωση σε αρκετά από αυτά στις μελέτες που δημοσιεύτηκαν μετά το 2010. Φαίνεται ότι όλο και περισσότερες συγγραφικές ομάδες υιοθετούν τα συγκεκριμένα κριτήρια ποιότητας στην συγγραφή των άρθρων. Παρόλα αυτά, αρκετά στοιχεία δεν αναφέρονται επαρκώς ή καθόλου όπως για παράδειγμα τα στοιχεία της τυχαιοποίησης. Αυτά τα στοιχεία είναι άκρως απαραίτητα για την αποσαφήνιση των μεθόδων τυχαιοποίησης και στρωματοποίησης που εφαρμόστηκαν κυρίως για τις εγκριτικές μελέτες φάσεως 3 που δημοσιεύονται σε περιοδικά υψηλού Impact Factor⁵². Επίσης τα ερευνητικά σχήματα και τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμών συνήθως υποβάλλονται προς έγκριση στις ρυθμιστικές αρχές.

Η αναγραφή του αριθμού της μελέτης στα μητρώα κλινικών δοκιμών έχει σημαντικό ρόλο στη μείωση της μεροληψίας. Στις Η.Π.Α, παρόλο που οι αρχές επιβάλουν την καταχώρηση του αριθμού της μελέτης σε αρκετές περιπτώσεις κάτι τέτοιο ακόμα δεν εφαρμόζεται^{53, 54}. Η σημαντική αύξηση που παρατηρήθηκε στην αναγραφή του αριθμού καταχώρησης της μελέτης (79% μετά το 2010 έναντι 18% πριν το 2010) αναδεικνύει τη βελτίωση στο συγκεκριμένο στοιχείο. Αυτές όπως και άλλες βελτιώσεις συγκεκριμένων στοιχείων του CONSORT έχουν να κάνουν σε μεγάλο βαθμό με την προθυμία των εκδοτών/αρχισυντακτών του εκάστοτε περιοδικού να υιοθετήσουν αυτές τις οδηγίες και παράλληλα να τις επιβάλλουν στους συντάκτες των άρθρων. Το 2017 από τα 67 επιστημονικά περιοδικά της θεραπευτικής κατηγορίας της αιματολογίας που βρίσκονται στην κυκλοφορία τα 32 (48%) δεν εμμένουν σε κανένα πλαίσιο συστάσεων από τα ήδη υπάρχοντα 10 (συμπεριλαμβανομένου του CONSORT). Παράλληλα τα περιοδικά που χρησιμοποιούν αυτές τις συστάσεις, συνήθως αναφέρουν ότι ακολουθούν τις συστάσεις ICMJE και τη δήλωση CONSORT⁵⁵. Αρκετά ελπιδοφόρο στην μείωση της μεροληψίας είναι και το γεγονός ότι σε όλες τις μελέτες (4) που δημοσιεύτηκαν στο *New England Journal of Medicine* από το 2015 και μεταγενέστερα υπάρχει και πρόσβαση στο πρωτόκολλο της μελέτης στην ιστοσελίδα του περιοδικού. Φαίνεται λοιπόν ότι στο πολλαπλό μυέλωμα και πιθανότατα στην αιματολογία υπάρχει μία βελτίωση στην συνολική ποιότητα των αναφορών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών από το 2010 και μετά με βάση το CONSORT. Υπάρχει σαφέστατα περιθώριο βελτίωσης της ποιότητας των αναφορών καθώς οι απαιτήσεις των

ρυθμιστικών αρχών για την μείωση της μεροληψίας στα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ολοένα και αυξάνεται.

Στη συγκεκριμένη μελέτη υπάρχουν και κάποιοι περιορισμοί. Η αξιολόγηση των στοιχείων της δήλωσης CONSORT υπόκειται αρκετές φορές στην υποκειμενική εκτίμηση ενός ερευνητή που μπορεί να οδηγήσει σε λάθος εκτίμηση για την ορθότητα κάποιου στοιχείου σε μία αναφορά. Η συνεκτίμηση των στοιχείων από έναν δεύτερο ερευνητή θα αύξανε την αμεροληψία και ίσως να έδινε και ελαφρώς διαφορετικά αποτελέσματα. Καθώς υπάρχουν και άλλα πλαίσια συστάσεων εκτός από το CONSORT, όπως για παράδειγμα το PRISMA ή οι συστάσεις ICJME που χρησιμοποιούνται ευρέως, μία παράλληλη ανάλυση αυτών των συστάσεων στις τυχαιοποιημένες δοκιμές στο ανθεκτικό/υποτροπιάζων πολλαπλό μύελωμα πιθανότατα να επικύρωνε τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

ΣΤ. Αναφορές

1. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(8):479-491.
2. Rajkumar SV, Gahrton G, Bergsagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies. *Blood*. 2011;118(12):3205-3211.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9-29.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ, 3rd. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer*. 2004;101(11):2667-2674.
5. Landgren O, Weiss BM. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia*. 2009;23(10):1691-1697.
6. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.
7. Anderson KC. Oncogenomics to target myeloma in the bone marrow microenvironment. *Clin Cancer Res*. 2011;17(6):1225-1233.
8. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-1128.
9. Rollig C, Knop S, Bornhauser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015;385(9983):2197-2208.
10. Lonial S, Durie B, Palumbo A, San-Miguel J. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: current status and future perspectives. *Leukemia*. 2016;30(3):526-535.
11. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276(8):637-639.
12. Moher D, Schulz KF, Altman DG, Group C. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2001;91(8):437-442.
13. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Open Med*. 2010;4(1):e60-68.
14. Chen YP, Chen L, Li WF, et al. Reporting Quality of Randomized, Controlled Trials Evaluating Combined Chemoradiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(1):170-176.
15. Lai R, Chu R, Fraumeni M, Thabane L. Quality of randomized controlled trials reporting in the primary treatment of brain tumors. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1136-1144.
16. Peron J, Pond GR, Gan HK, et al. Quality of reporting of modern randomized controlled trials in medical oncology: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(13):982-989.
17. Palva IP, Ahrenberg P, Ala-Harja K, et al. Treatment of multiple myeloma with an intensive 5-drug combination or intermittent melphalan and prednisone; a randomised multicentre trial. Finnish Leukaemia Group. *Eur J Haematol*. 1987;38(1):50-54.
18. Dalton WS, Crowley JJ, Salmon SS, et al. A phase III randomized study of oral verapamil as a chemosensitizer to reverse drug resistance in patients with refractory myeloma. A Southwest Oncology Group study. *Cancer*. 1995;75(3):815-820.
19. Gertz MA, Kalish LA, Kyle RA, Hahn RG, Tormey DC, Oken MM. Phase III study comparing vincristine, doxorubicin (Adriamycin), and dexamethasone (VAD) chemotherapy with VAD plus recombinant interferon alfa-2 in refractory or relapsed multiple myeloma. An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Am J Clin Oncol*. 1995;18(6):475-480.
20. Mineur P, Menard JF, Le Loet X, et al. VAD or VMBCP in multiple myeloma refractory to or relapsing after cyclophosphamide-prednisone therapy (protocol MY 85). *Br J Haematol*. 1998;103(2):512-517.
21. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol*. 2004;127(2):165-172.

22. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3458-3464.
23. Chiou TJ, Wang TH, Chao TY, et al. Randomized Phase II trial of thalidomide alone versus thalidomide plus interferon alpha in patients with refractory multiple myeloma. *Cancer Invest*. 2007;25(3):140-147.
24. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2123-2132.
25. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3892-3901.
26. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2133-2142.
27. Chanan-Khan AA, Niesvizky R, Hohl RJ, et al. Phase III randomised study of dexamethasone with or without oblimersen sodium for patients with advanced multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(4):559-565.
28. Somlo G, Lashkari A, Bellamy W, et al. Phase II randomized trial of bevacizumab versus bevacizumab and thalidomide for relapsed/refractory multiple myeloma: a California Cancer Consortium trial. *Br J Haematol*. 2011;154(4):533-535.
29. Hjorth M, Hjertner O, Knudsen LM, et al. Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. *Eur J Haematol*. 2012;88(6):485-496.
30. Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica*. 2012;97(5):784-791.
31. Yakoub-Agha I, Mary JY, Hulin C, et al. Low-dose vs. high-dose thalidomide for advanced multiple myeloma: a prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myelome. *Eur J Haematol*. 2012;88(3):249-259.
32. Bashir Q, Khan H, Thall PF, et al. A randomized phase II trial of fludarabine/melphalan 100 versus fludarabine/melphalan 140 followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(10):1453-1458.
33. Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, et al. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1129-1140.
34. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055-1066.
35. White D, Kassim A, Bhaskar B, Yi J, Wamstad K, Paton VE. Results from AMBER, a randomized phase 2 study of bevacizumab and bortezomib versus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer*. 2013;119(2):339-347.
36. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014;123(12):1826-1832.
37. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1195-1206.
38. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-631.

39. Orlowski RZ, Gercheva L, Williams C, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (anti-IL-6 mAb) and bortezomib versus bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2015;90(1):42-49.
40. Schey S, Brown SR, Tillotson AL, et al. Bendamustine, thalidomide and dexamethasone combination therapy for relapsed/refractory myeloma patients: results of the MUKone randomized dose selection trial. *Br J Haematol.* 2015;170(3):336-348.
41. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142-152.
42. Baz RC, Martin TG, 3rd, Lin HY, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood.* 2016;127(21):2561-2568.
43. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27-38.
44. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319-1331.
45. Jakubowiak A, Offidani M, Pegourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood.* 2016;127(23):2833-2840.
46. Kumar SK, LaPlant BR, Reeder CB, et al. Randomized phase 2 trial of ixazomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood.* 2016;128(20):2415-2422.
47. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621-1634.
48. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754-766.
49. Hajek R, Masszi T, Petrucci MT, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia.* 2017;31(1):107-114.
50. Leng Y, Hou J, Jin J, et al. Circularly permuted TRAIL plus thalidomide and dexamethasone versus thalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: a phase 2 study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(6):1141-1149.
51. Raje NS, Moreau P, Terpos E, et al. Phase 2 study of tabalumab, a human anti-B-cell activating factor antibody, with bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2017;176(5):783-795.
52. Kernan WN, Viscoli CM, Makuch RW, Brass LM, Horwitz RI. Stratified randomization for clinical trials. *J Clin Epidemiol.* 1999;52(1):19-26.
53. Weber WE, Merino JG, Loder E. Trial registration 10 years on. *BMJ.* 2015;351:h3572.
54. Reveiz L, Krleza-Jeric K, Chan AW, de Aguiar S. Do trialists endorse clinical trial registration? Survey of a Pubmed sample. *Trials.* 2007;8:30.
55. Wayant C, Smith C, Sims M, Vassar M. Hematology journals do not sufficiently adhere to reporting guidelines: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2017;15(4):608-617.

