

Il conflitto di interesse nelle ricerche mediche finanziate dalle industrie

Conflict of interest in industry-funded medical research

Carlo Di Pietrantonj, Vittorio Demicheli

Servizio regionale di epidemiologia, ASL 20 Alessandria; Cochrane Vaccines Field

Corrispondenza: Carlo Di Pietrantonj, Servizio sovrazonale di epidemiologia ASL 20, via Venezia 6, 15100 Alessandria; tel. 0131-306709; e-mail: dipietrantonjcarlo@asl20.piemonte.it

Cosa si sapeva già

- Le fonti di finanziamento delle ricerche possono influenzare i risultati degli studi.
- Gli studi finanziati da enti aventi fini di lucro tendono a raggiungere conclusioni favorevoli al punto di vista del finanziatore.

Cosa si aggiunge di nuovo

- L'effetto del tipo di finanziamento sui risultati è presente in diversi campi della ricerca medica.
- L'effetto persiste anche prendendo in considerazione gli studi più recenti.

Riassunto

Obiettivi: valutare l'impatto del tipo di finanziamento sui risultati delle ricerche mediche.

Disegno: revisione di revisioni sistematiche.

Outcome principali: associazione tra tipo di finanziamento e conclusione degli studi.

Risultati: sono state identificate 20 revisioni, che studiavano per diversi interventi e in differenti aree della ricerca medica l'impatto del tipo di finanziamento sui risultati. La definizione della fonte di finanziamento è risultata particolarmente eterogenea; le informazioni sulle fonti di finanziamento sono state giudicate insufficienti in molte revisioni. Qualche revisione valuta l'associazione fra qualità metodologica e tipo di finanziamento, concludendo che non vi è differenza fra studi finanziati dalle industrie e gli altri studi.

Abstract

Objectives: to assess the impact of the source of funding on the results of medical research.

Design: review of systematic reviews on this subject.

Main outcome measures: relationship between source of funding and studies' conclusions.

Results: twenty reviews of studies dealing with many different medical intervention were identified and included. The definitions of the source of funding varied largely across the studies and the information on funding available in the primary studies were generally judged as inaccurate and insufficient to identify the source. Some studies assessed the relationship between funding and methodological quality of the research and found no difference between industry funded and other studies.

La maggioranza delle revisioni conclude che vi è un'associazione statisticamente significativa fra il risultato della ricerca medica e il tipo di finanziamento, mostrando che le ricerche finanziate dalle industrie produttrici, con maggiore probabilità, concludono a favore del nuovo trattamento. La metanalisi eseguita su 18 delle 20 revisioni incluse mostra un rischio relativo complessivo di 1,58 (IC 95% 1,39-1,80), confermando l'esistenza di un'associazione statisticamente significativa e mostrando una certa omogeneità fra i risultati delle singole revisioni.

Conclusioni: i futuri studi di revisione dovrebbero ricercare informazioni sulla fonte dei finanziamenti degli studi inclusi e utilizzarle nell'interpretazione dei risultati.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(2): 85-95)

Parole chiave: conflitti di interesse, revisioni sistematiche

The majority of the studied included demonstrated the existence of a significant association between source of funding and results of the research showing that the studies financed by industry are more likely to conclude in favour of the intervention produced by the funding bodies.

A meta-analysis was carried out on 18 of the twenty studies. Pooled Relative Risk was 1.58 (95% CI: 1.39 to 1.80) confirming the existence of a significant association and homogeneous results across different studies.

Conclusion: future reviews should seek for information regarding sources of funding of included studies and account for it in interpreting their results.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(2): 85-95)

Key words: conflict of interest, systematic review

Il conflitto di interesse è stato definito come una situazione nella quale il comportamento professionale (sia nella ricerca sia nelle decisioni cliniche) rispetto a un interesse primario, come la validità di uno studio o il benessere dei pazienti, tende a es-

sere «eccessivamente» influenzato da un interesse secondario, come il profitto economico o il desiderio di celebrità.¹ L'interesse primario potrebbe essere definito come l'insieme dei doveri etici, deontologici e legali di una qualsiasi professione.

Benché, in qualche circostanza, questi doveri possano risultare in conflitto fra di loro, vi è comunque un certo accordo nel ritenere che i doveri primari dei professionisti sanitari riguardino la salute dei pazienti, l'integrità delle ricerche, l'educazione degli studenti, la corretta informazione dei pazienti e dei consumatori.

Occorre precisare che anche gli interessi secondari non sono illegittimi in quanto tali. Per esempio il guadagno economico è uno scopo del tutto condivisibile e rappresenta una componente ineliminabile per qualsiasi attività professionale.

Il conflitto si determina quando l'importanza relativa dell'interesse secondario tende a prevalere nelle decisioni cliniche o nell'interpretazione dei risultati degli studi.

Il conflitto di interesse generalmente viene identificato con l'esistenza di interessi di tipo economico e di legami di tipo finanziario tra i ricercatori (o i clinici) e le industrie produttrici di farmaci (o di qualsiasi altra tecnologia sanitaria destinata alla vendita).

Questo avviene non tanto perché questi interessi (secondari) siano più pericolosi di altri, ma, più probabilmente, perché questo tipo di interessi è più facilmente identificabile e oggettivabile.¹

Taluni potrebbero ritenere che tutto il dibattito intorno ai conflitti di interesse sia inutile, almeno per quanto riguarda la ricerca, sostenendo che, in fondo, la «scienza è scienza» e che i metodi per disegnare e condurre gli studi scientifici sono ormai sufficientemente standardizzati e trasparenti da inibire la possibilità che eventuali interessi secondari influenzino i risultati finali.

In realtà i risultati di numerose revisioni della letteratura medica, condotte negli ultimi anni per accertare l'influenza degli interessi secondari sui risultati delle ricerche, rendono questa tesi sempre più debole e difficile da sostenere. Tali revisioni mostrano, infatti, che i risultati delle ricerche finanziate da organizzazioni aventi fini di lucro, o comunque da chi ha un interesse diretto nei risultati della ricerca stessa, tendono a favorire il punto di vista dei finanziatori, rispetto ai risultati di quelle finanziate in altro modo (da enti non aventi finalità di lucro o da organismi di ricerca indipendenti).

Obiettivo

Scopo del presente lavoro è analizzare e riassumere le prove empiriche disponibili riguardanti l'effetto che i conflitti di interesse di ordine finanziario hanno sui risultati delle ricerche in campo medico.

Più precisamente, saranno presentati i risultati ottenuti dalle revisioni sistematiche della letteratura medica che hanno cercato di rispondere al seguente quesito: le ricerche finanziate direttamente da industrie private (oppure gli studi realizzati da ricercatori che dichiaravano di avere o aver avuto rapporti economici con industrie private) hanno una maggiore probabilità di concludere a favore del trattamento indagato rispetto a ricerche analoghe, condotte però con finanziamenti indipendenti?

In altri termini: indipendentemente dalla patologia indagata, dal disegno utilizzato e dalle valutazioni effettuate, le conclusioni di questi studi favoriscono le tesi sostenute dalle industrie che li finanziano?

Infine, possiamo ritenere la fonte di finanziamento una sorgente di un possibile *bias* per risultati di una ricerca?

Metodi

E' stata realizzata una ricerca nel database Medline per rintracciare le revisioni pubblicate fra il 1966 e febbraio 2004, utilizzando una strategia realizzata combinando alcune parole chiave in campo libero (systematic, sponsored, conflict of interest, financial support, funding, drug industry) e alcuni termini MeSH (Conflict of Interest, Drug Industry, Financial Support, Research Support).

Per completare l'identificazione degli studi, sono state esaminate le citazioni bibliografiche degli studi individuati dalle ricerche elettroniche e sono stati consultati alcuni siti web dedicati al conflitto di interessi (<http://www.cirb.it/>; <http://www.nofreelunch.org/>; <http://www.nograziepagoio.it/>). Gli studi rintracciati sono stati analizzati per valutare la loro aderenza ai seguenti criteri di inclusione:

- lo studio doveva presentare una sezione illustrativa dei metodi dalla quale fosse possibile dedurre le caratteristiche fondamentali del disegno di studio impiegato (revisioni sistematiche della letteratura);
 - lo scopo principale, o secondario, doveva essere la misurazione dell'impatto del tipo di finanziamento (o degli interessi finanziari dei ricercatori) sui risultati e sulle conclusioni delle ricerche;
 - gli studi primari inclusi nelle revisioni dovevano riportare dati originali di ricerca (non essere, cioè, rassegne di altri studi o editoriali).
- Dagli studi inclusi sono state estratte le seguenti informazioni, quando disponibili:
- definizioni utilizzate per classificare le fonti di finanziamento degli studi primari;
 - definizioni utilizzate per sintetizzare e classificare le conclusioni degli studi primari;
 - misure utilizzate per valutare l'effetto del finanziamento sulle conclusioni dello studio;
 - qualità metodologica degli studi primari e criteri utilizzati per la sua valutazione.

Le varie classificazioni e misure sono state elencate, confrontate e analizzate al fine di identificare raggruppamenti omogenei. Per giungere alla sintesi finale dei risultati delle diverse revisioni, le definizioni proposte sono state accorpate per consentire l'estrazione dei dati quantitativi necessari.

Le caratteristiche e i risultati delle varie revisioni sono state riassunte in una tabella descrittiva (tabella 1).

Le revisioni che consentivano (accorpare le varie definizioni e criteri) di distinguere in modo non equivoco le modalità di finanziamento e le conclusioni degli studi sono sta-

| Fonte (definizione del tipo di finanziamento) | Tipo di studio e popolazione studiata | Risultati |
|---|--|--|
| Davidson 1986 ² (D,N) | revisione di RCT pubblicati nel 1984 su: New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, American Journal of Medicine, Archives of Internal Medicine, Lancet. | 107 studi inclusi: il 35,6% (37) erano finanziati dalle industrie mentre il 64,4% (70) risultavano finanziati in altro modo. Concludevano a favore del nuovo trattamento l' 89,2% (33/37) degli studi finanziati dalle industrie, contro il 61,1% (43/70) degli studi con altra fonte di finanziamento. L'associazione fra conclusioni a favore del nuovo trattamento e presenza di un finanziamento da parte delle industrie, risultava statisticamente significativa. Gli studi che non riportavano la fonte di finanziamento sono stati considerati finanziati da enti non a fini di lucro. |
| Swaen e Meijers 1988 ³ (F,J) | studi di coorte retrospettivi sulle esposizioni occupazionali nelle industrie chimiche, pubblicati su: American Journal of Epidemiology, American Journal of Public Health, British Journal of Industrial Medicine, International Journal of Epidemiology, Journal of Occupational Medicine, Scandinavian Journal of Work Environment and Health, tra il 1975 e il 1985. | 179 studi inclusi: il 40,2% (72) erano finanziati dalle industrie, mentre il 59,6% (107) risultavano finanziati da enti governativi. Concludeva che non vi era sufficiente evidenza di un incremento di morte per una particolare malattia il 47,2% (34/72) degli studi finanziati dalle industrie, contro il 26,2% (28/107) degli studi non finanziati. L'associazione statistica fra finanziamento proveniente da industrie e conclusioni a favore delle industrie risultava statisticamente significativa. |
| Rochon et al 1994 ⁴ (D,F,H,G) | revisione di RCT sui farmaci anti infiammatori non steroidei, per il trattamento dell'artrite, pubblicati fra settembre 1987 e maggio 1990. | 61 articoli inclusi: 52 finanziati da industrie produttrici, 9 non finanziati; fra gli studi finanziati il 28,8% (15/52) concludeva a favore del trattamento. Non veniva riportato il numero degli studi favorevoli al trattamento fra gli studi non finanziati. |
| Bero et al 1994 ⁵ (D,E,F,J,M) | revisione degli studi sull'effetto del fumo passivo pubblicati sugli atti dei convegni (symposia) e confrontati con gli articoli presenti nelle edizioni ordinarie di riviste peer-reviewed (*). Pubblicati fra il 1965 e il 1993. | 397 lavori inclusi (297 articoli tratti da symposia, 100 lavori peer-reviewed): dei 297 lavori pubblicati sui symposia 46 erano finanziati da industrie dei tabacchi e 251 non erano finanziati. Presentava conclusioni in accordo con almeno una delle posizioni ufficiali delle industrie dei tabacchi il 72% (33/46) dei lavori finanziati, contro il 41% (104/251) dei lavori non finanziati. L'associazione fra finanziamento da parte di industrie e conclusioni favorevoli risultava statisticamente significativa. Presentava conclusioni neutrali il 24% (11/46) degli studi finanziati, contro il 44% (111/251) degli studi non finanziati. I symposia per i quali non era possibile stabilire la fonte di finanziamento (anche attraverso le affiliazioni degli autori) venivano inclusi come non finanziati dalle industrie del tabacco. |
| Cho e Bero 1996 ⁶ (D,F,H) | revisione degli studi farmacologici pubblicati sugli atti dei convegni (symposia) editi in numeri speciali di riviste peer-reviewed(*) e confrontati con gli articoli presenti nelle edizioni ordinarie delle stesse riviste. Pubblicati tra il 1972 e il 1989. | 152 articoli campionati (127 symposia e 45 articoli peer-reviewed), di questi 40 erano finanziati da industrie produttrici e 112 erano non finanziati. Concludeva a favore del trattamento il 97,5% (39/40) degli studi finanziati, contro il 79,5% (89/112) degli studi non finanziati. L'associazione risultava statisticamente significativa. |
| Turner e Spilich 1997 ⁷ (D,J,N) | revisione di articoli sugli effetti della nicotina sulle capacità cognitive. | 91 lavori inclusi: 35 finanziati da industrie produttrici, 56 non finanziati. Mostrava conclusioni gradite alle industrie produttrici il 77,1% (27/35) degli studi finanziati, contro il 51,8% (29/56) di quelli non finanziati. L'associazione fra finanziamento da parte di industrie produttrici e conclusioni a esse gradite risultava statisticamente significativa. Gli articoli che non riportavano la fonte di finanziamento sono stati considerati come non finanziati. |
| Sacristan et al (a) 1997 ⁸ (non riportata) | revisione di articoli di valutazione economica (costo-efficacia) pubblicati su Pharmacoeconomics tra 1993 e il 1994. | 24 studi inclusi: 18 (75%) finanziati da industrie produttrici, 6 finanziati da enti non a fini di lucro. Mostra conclusioni a favore del nuovo trattamento il 100% (18/18) degli studi finanziati da industrie produttrici, contro il 66,7% (4/6) degli studi non finanziati da industrie produttrici. L'associazione non risulta statisticamente significativa. |

Tabella 1. Descrizione delle revisioni analizzate.

>>

Table 1. Characteristics of included studies.

>>

| Fonte (definizione del tipo di finanziamento) | Tipo di studio e popolazione studiata | Risultati |
|--|--|--|
| Sacristan et al (b) 1997 ⁹ (non riportata) | revisione di articoli di valutazione economica (costo-efficacia) pubblicati su American Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, Journal of the American Medical Association, Lancet, New England Journal of Medicine; tra 1988 e il 1994. | 69 studi inclusi: 6 finanziati da industrie produttrici, 37 finanziati da enti non a fini di lucro, 26 (37,7%) non riportavano la fonte di finanziamento. Riportava conclusioni a favore del nuovo trattamento il 50% (3/6), il 48,6% (18/37), il 50% (13/26) rispettivamente. |
| Stelfox et al 1998 ⁹ (A,B,C,D,E,J) | revisione di articoli in lingua inglese, sull'efficacia dei calcio antagonisti, pubblicati tra il marzo 1995 e il settembre 1996. | 70 autori inclusi: 30 sostenevano l'efficacia dei calcio antagonisti, 17 neutrali, 23 critici; il 96% degli autori favorevoli al trattamento aveva ricevuto finanziamenti dalle industrie produttrici, comparato con il 60% dei neutrali e con il 37% dei critici. L'associazione fra finanziamento proveniente da industrie produttrici e conclusioni favorevoli al trattamento risultava statisticamente significativa. |
| Barnes e Bero 1998 ¹⁰ (D,G) | revisione di revisioni sistematiche sugli effetti del fumo passivo, pubblicate fra 1980 e il 1995. | 106 articoli inclusi: le conclusioni di non dannosità del fumo passivo venivano sostenute dal 94% (29/31) degli studi finanziati da industrie produttrici di tabacco, mentre la non dannosità veniva dichiarata solo nel 13% (13/75) degli studi non finanziati. L'associazione tra conclusioni di non dannosità e finanziamento risultava statisticamente significativa. |
| Friedberg et al 1999 ¹¹ (D) | revisione di studi di valutazione economica (analisi costo efficacia di farmaci oncologici: ematopoietic colony-stimulating factors, serotonin antagonist antiemetics, taxanes), pubblicati in lingua inglese, fra il 1988 e il 1998. | 44 articoli inclusi: presentava conclusioni critiche il 38% (9/24) degli studi finanziati da enti senza fini di lucro, contro il 5% (1/20) degli studi finanziati da industrie produttrici; l'associazione risultava statisticamente significativa; mentre presentava conclusioni favorevoli al nuovo trattamento il 60% (12/20) degli studi finanziati da enti a fini di lucro, contro il 41,7% (10/24) degli studi non finanziati; questa associazione non risultava statisticamente significativa. Infine l'associazione fra finanziamento proveniente da industrie produttrici e tendenza a sovrastimare i risultati nelle conclusioni non era statisticamente significativa: 30% (6/20) negli studi finanziati dalle industrie sovrastimava i risultati, contro il 13% (3/24) negli studi non finanziati dalle industrie. |
| Djulgovic et al 2000 ¹² (D,F) | revisione di RCT riguardanti il melanoma multiplo, pubblicati tra il 1996 e il 1998. | 136 articoli inclusi, di cui 35 finanziati in tutto o in parte da enti a fini di lucro, 95 non finanziati da enti a fini di lucro e 6 non dichiaravano la fonte di finanziamento. Conclusioni a favore del nuovo trattamento sono dichiarate dal 74% (26/35) dei lavori finanziati da industrie produttrici, mentre conclude positivamente il 53% (50/95) dei lavori non finanziati. L'associazione risultava statisticamente significativa. Gli studi che non riportavano la fonte del finanziamento sono stati esclusi dall'analisi. |
| Chard et al 2000 ¹³ (non riportata) | revisione di studi sull'osteoartrite della giuntura del ginocchio; articoli pubblicati tra il 1965 e il marzo 1998. | 930 articoli inclusi, dei quali 128 erano finanziati da enti a fini di lucro, 72 da organizzazione non a fini di lucro; 730 non riportavano la fonte del finanziamento. Complessivamente il 94% (874/930) concludeva a favore del trattamento, talvolta senza mostrare la necessaria significatività statistica dei risultati. Gli autori riportavano come statisticamente significativa l'associazione fra: conclusioni a favore del trattamento e presenza di finanziamento da parte di enti a fini di lucro ($p=0,024$), pur non presentando i dati necessari. Non risulta chiaro se gli studi che non dichiaravano la fonte di finanziamento siano stati esclusi dall'analisi o inclusi come non finanziati. |

>> Tabella 1. Descrizione delle revisioni analizzate.

>> Table 1. Characteristics of included studies.

>>

>>

| Fonte (definizione del tipo di finanziamento) | Tipo di studio e popolazione studiata | Risultati |
|---|--|---|
| Yaphe <i>et al</i> 2001 ¹⁴ (D,F,H,I) | revisione di RCT pubblicati in: Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, Journal of the American Medical Association, Lancet, New England Journal of Medicine, tra ottobre 1992 e ottobre 1994. | 314 studi inclusi, di cui analizzati 305; tra gli studi finanziati da industrie produttrici il 87% (181/209) concludeva positivamente riguardo al trattamento, mentre fra gli studi non finanziati concludeva favorevolmente il 65% (62/96); l'associazione era statisticamente significativa. 9 studi sono stati classificati come incerti (neutrali): il lavoro non riporta quanti di questi studi erano finanziati da industrie produttrici, l'analisi non teneva conto di questo gruppo. |
| Clifford <i>et al</i> 2002 ¹⁵ (D,F,H,I,J) | studio pilota su un campione di 100 RCT pubblicati su Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, Journal of The American Association, The Lancet, New England Journal of medicine. Pubblicati tra il 1999 ed il 2000. | 100 studi campionati: 44 erano finanziati esclusivamente da industrie produttrici, 28 erano finanziati esclusivamente da enti non a fini di lucro, 22 avevano un finanziamento misto, 6 non riportavano il tipo di finanziamento ricevuto, di questi concludeva a favore del nuovo trattamento il 68,2% (30/44), il 53,6% (15/28), il 72,7% (16/22), il 100% (6/6) rispettivamente. Considerando finanziati anche gli studi con finanziamento misto, concludeva a favore del nuovo trattamento il 69,7% (46/66) contro il 53,6% (15/28) di quelli non finanziati. L'associazione fra conclusioni a favore del nuovo trattamento e presenza di almeno una fonte di finanziamento proveniente da industrie produttrici non risultava statisticamente significativa. |
| Kjaergard e Als-Nielsen 2002 ¹⁶ (non riportata) | revisione di RCT pubblicati sul British Medical Journal, tra gennaio 1997 e giugno 2001. | 159 studi inclusi: in 65 studi gli autori dichiaravano un conflitto di interessi, mentre in 94 gli autori dichiaravano di non avere un conflitto di interesse. Il 32,1% (51/159) concludeva chiaramente a favore del trattamento. 27 studi risultavano esclusivamente finanziati dalle industrie, di questi 93% (25/27 ^(*)) riportava risultati favorevoli, contro il 68% (71/105 ^(*)) degli studi non finanziati. Nelle conclusioni della revisione gli autori concludevano che gli studi dove i conflitti di interesse sono dichiarati sono quelli che favoriscono in modo statisticamente significativo il nuovo intervento (gli studi con sponsorizzazioni miste sono stati esclusi; il confronto fra studi non finanziati contro gli studi finanziati esclusivamente dalle industrie o a finanziamento misto non risulta statisticamente significativo ^(*)). ²⁴ |
| Als-Nielsen <i>et al</i> 2003 ¹⁷ (D,F) | revisione di RCT inclusi in revisioni sistematiche pubblicate sulla Cochrane Library, 2nd issue 2001. | 370 studi inclusi: 67 esclusivamente finanziati da enti non a fini di lucro, 146 esclusivamente finanziati da enti a fini di lucro, 51 con finanziamento misto e 106 non era riportato il tipo di finanziamento, di questi concludevano a favore del trattamento il: 16,4% (11/67), il 50,6% (74/146), il 35,2% (18/51) e il 30,1% (32/106) rispettivamente. L'associazione fra conclusioni favorevoli e la presenza di finanziamenti da parte di industrie produttrici, aggiustata per dimensione dell'effetto del trattamento e doppio cieco, calcolata tramite un modello logistico, risultava statisticamente significativa. |
| Leopold <i>et al</i> 2003 ¹⁸ (D,F) | revisione di RCT e ricerche di base pubblicate in un'annata di: American Edition of The Journal of Bone and Joint Surgery, American Journal of Sports Medicine, Journal of Arthroplasty, tra 1999 e il 2000. | 315 studi reperiti di cui 301 inclusi: 57 finanziati da industrie produttrici e 244 non finanziati, il 78,9% (45/57) degli studi finanziati riportava risultati favorevoli al trattamento, contro il 63,5% (155/244) degli studi non finanziati; la differenza risultava statisticamente significativa. Mentre altre caratteristiche dello studio quali la presenza di coautori con esperienza in epidemiologia/statistica e la nazione di origine non erano associate alle conclusioni. Gli studi finanziati mostravano una maggiore probabilità, statisticamente significativa, di presentare risultati favorevoli, rispetto agli studi non finanziati. (14 studi sono stati esclusi poiché non era possibile classificarne le conclusioni come favorevoli o sfavorevoli). |

>> Tabella 1. Descrizione delle revisioni analizzate.

>> Table 1. Characteristics of included studies.

>>

>>

| Fonte (definizione del tipo di finanziamento) | Tipo di studio e popolazione studiata | Risultati |
|--|--|---|
| Hartmann <i>et al</i> 2003 ¹⁹ (non riportata) | revisione di studi di valutazione economica, in campo oncologico, presenti in HEED (Health Economic Evaluation Database) versione 1995-2000. | 150 studi inclusi, di cui 44 finanziati da enti a fini di lucro, 106 finanziati da enti non a fini di lucro. Il 61,4% degli studi finanziati da enti a fini di lucro (27/44) concludeva a favore del nuovo trattamento contro il 33% (35/106) degli studi non finanziati da enti a fini di lucro. L'associazione fra presenza di finanziamento provenienti da enti a fini di lucro e conclusioni a favore del trattamento risultava statisticamente significativa. Gli studi che non dichiaravano le fonti di finanziamento sono stati esclusi. |
| Friedman <i>et al</i> 2004 ²⁰ 1)S) 2)E,J,K,L 3)D,F,E,J,K,L | revisione di studi clinici originali pubblicati su: New England Journal of Medicine, Journal of the American Association, nel 2001. | 398 articoli inclusi, l'analisi secondo la definizione (3) del tipo di finanziamento, mostrava che dei 119 studi farmacologici, l'85% (51/60) fra quelli finanziati presentava risultati favorevoli, contro il 40,7% (24/59) di quelli non finanziati; mentre dei 174 studi su qualsiasi trattamento, l'83,6% (61/73) fra quelli finanziati presentava risultati favorevoli, contro il 52,5% (53/101) di quelli non finanziati. Mentre l'analisi secondo la definizione (2) del tipo di finanziamento, mostrava che dei 119 studi farmacologici il 78,3% (36/46) presentava risultati favorevoli, contro il 53,4% (39/73) fra quelli non finanziati; mentre dei 174 studi per qualsiasi trattamento il 78,9% (45/57) presentava risultati favorevoli, contro il 59% (69/117) fra quelli non finanziati. Tutte le associazioni risultavano statisticamente significative. L'associazione fra conclusioni favorevoli e la presenza di finanziamenti da parte di industrie produttrici, aggiustata per dimensione campionaria, disegno di studio e nazione di origine degli autori, calcolata tramite un modello logistico, risultava statisticamente significativa. |
| Bhandari <i>et al</i> 2004 ²¹ (non riportata) | revisione di RCT pubblicati su: Journal of Bone and Joint Surgery, Clinical Orthopaedics and Related Research, Acta Orthopaedica Scandinavica, Annals of Surgery, American Journal of Surgery, Plastic and Reconstructive Surgery, Journal of Neurosurgery, Lancet, British Medical Journal, Journal of the American Association, Annals of Internal Medicine, New England Journal of Medicine, tra il 1999 e giugno 2001. | 332 lavori inclusi: il 37% (122) risultava finanziato da enti a fini di lucro, il 20% (65) risultava finanziato da enti non a fini di lucro, il 44% (145) non riportava la fonte di finanziamento. La proporzione di studi che riportavano conclusioni a favore del trattamento era il 39% (48/122). Gli autori riportavano come statisticamente significativa l'associazione fra finanziamento proveniente da enti a fini di lucro e risultati a favore del trattamento (OR = 1,9 IC95% 1,3-3,5) sia con un'analisi non aggiustata, sia tramite un'analisi che consentiva di ottenere stime dell'effetto al netto di fattori confondenti, quali la dimensione campionaria, qualità dello studio, tipo di intervento studiato. Non è chiaro dallo studio come sono stati trattati i 145 che non riportavano la fonte di finanziamento (dalle verifiche fatte sui dati presentati e ricostruendo i valori della tabella 2x2, a partire dall'OR-non-aggiustato e dal suo intervallo di confidenza, sembrerebbe emergere che gli studi senza chiara indicazione del tipo di finanziamento siano stati considerati non finanziati). |
| <p>>> Tabella 1. Descrizione delle revisioni analizzate.</p> <p>>> Table 1. Characteristics of included studies.</p> | | <p>(*) peer-reviewed: riviste dotate di un sistema di valutazione critica (review) del lavoro, che sceglie i giudici (referee) fra ricercatori con pari esperienza sull'argomento (peer).</p> <p>(*) questi dati non erano riportati nel lavoro originale, ma presentati e attribuiti allo stesso in Bekelman 2003²⁴</p> |

te introdotte in un modello di meta analisi, in cui le conclusioni favorevoli al trattamento sono state associate con le modalità di finanziamento della ricerca. L'associazione è stata misurata come rapporto fra due proporzioni: la proporzione delle ricerche che concludono a favore del nuovo trattamento (a favore delle tesi sostenute dal finanziatore) fra le ricerche finanziate da enti a fini di lucro, e la proporzione delle ricerche che concludono a favore del nuovo trattamento fra le ricerche non finanziate da enti a fini di lucro. L'associazione fra finanziamento e conclusioni è stata espres-

sa in termini di rapporto di probabilità (RR) e relativo intervallo di confidenza al 95%; i risultati di ogni singola revisione sono stati sintetizzati in un'unica stima di associazione, espressa in termini di RR, ottenuta tramite un modello a effetti *random*.

Risultati

Le ricerche bibliografiche hanno prodotto un elenco di 1.703 lavori. Dall'analisi dei titoli e in base al contenuto dei riassunti sono stati individuati e recuperati complessivamente 72 studi.

Di questi, 20 hanno soddisfatto i criteri di inclusione.²⁻²¹ Tra le revisioni incluse, tre riguardavano studi di valutazione economica,^{8,11,19} mentre i restanti 17 riguardavano studi di valutazione di efficacia relativi a una varietà di patologie e interventi (dal trattamento dell'artrite, ai rischi negli ambienti di lavoro, agli effetti del fumo passivo, agli effetti della nicotina sulle capacità cognitive, al melanoma multiplo, eccetera).

In generale, le revisioni identificate includevano prevalentemente studi clinici controllati e randomizzati (RCT), oppure studi di valutazione economica di tipo costo efficacia; solo in alcuni casi la revisione comprendeva anche disegni di studio di tipo non randomizzato.^{3,7,10}

Nella maggior parte delle revisioni le informazioni relative ai possibili legami finanziari intercorrenti fra la ricerca (o i suoi autori) e le industrie produttrici sono state desunte direttamente da quanto dichiarato dagli autori della singola ricerca, all'interno del testo pubblicato, sebbene alcune revisioni abbiano ricercato informazioni in modo attivo direttamente dagli autori.

In tabella 2 sono presentati, in sintesi, i differenti criteri utilizzati dai revisori per classificare le fonti di finanziamento delle ricerche e per distinguere tra finanziamenti provenienti da entità aventi diretto interesse al risultato della ricerca e finanziamenti alternativi.

Le definizioni utilizzate per classificare le modalità di finanziamento sono molto varie. In cinque studi^{8,13,16,19,21} la definizione utilizzata per classificare il tipo di finanziamento non era riportata.

Gli studi inclusi nelle varie revisioni, in base alle modalità di finanziamento, venivano classificati in gruppi, utilizzando varie combinazioni dei criteri riportati in tabella:

■ studi finanziati da enti a fini di lucro: se veniva soddisfatto almeno uno dei criteri scelti per la definizione del tipo di finanziamento;

■ studi non finanziati da enti a fini di lucro: quando nessuno dei criteri, che costituiva la definizione del tipo di finanziamento, era soddisfatto, e contemporaneamente era specificato che il finanziamento proveniva interamente da un ente non a fini di lucro;

■ studi a finanziamento misto: quando lo studio riportava fonti di finanziamento sia da parte di enti a fini di lucro sia da parte di enti non a fini di lucro;

■ studi a fonte di finanziamento sconosciuta: quando non era possibile stabilire la fonte di finanziamento.

In generale gli autori delle revisioni presentavano i dati accorpando le ricerche esclusivamente finanziate da enti a fini di lucro con le ricerche a finanziamento misto. Per uniformità, e per consentire l'analisi di un maggior numero di revisioni, abbiamo esteso questo criterio anche agli studi che presentavano tali gruppi separatamente, e abbiamo utilizzato questa classificazione per la meta analisi finale.

La tabella 3 presenta una sintesi dei differenti criteri utilizzati dagli autori delle revisioni per classificare le conclusioni

| | |
|-----|---|
| (A) | aver ricevuto finanziamenti per partecipare a convegni |
| (B) | aver ricevuto onorari come oratore a seminari o convegni |
| (C) | aver ricevuto finanziamenti per organizzare corsi di formazione |
| (D) | aver ricevuto sponsorizzazioni per la realizzazione di studi o ricerche |
| (E) | aver ricevuto onorari per consulenze o come perito di parte a favore di industrie produttrici |
| (F) | affiliazioni degli autori a industrie produttrici |
| (G) | aver partecipato a pubblicazioni in riviste editate da industrie produttrici |
| (H) | quando i trattamenti sono forniti direttamente dalle industrie produttrici |
| (I) | quando vi è un coinvolgimento delle industrie produttrici nel disegno o nella conduzione della ricerca o nell'analisi dei dati |
| (J) | quando uno degli autori è un impiegato presso industrie produttrici |
| (K) | quando uno degli autori è in possesso di titoli di borsa di industrie produttrici |
| (L) | quando uno degli autori è in possesso di brevetti o di diritti di brevetto |
| (M) | quando uno degli autori è un membro di comitati direttivi di industrie produttrici o istituzioni controllate da industrie produttrici |
| (N) | la industria produttrice viene citata nei ringraziamenti |
| (S) | qualsiasi legame di tipo economico con industrie produttrici |

Tabella 2. Definizione del tipo di finanziamento: potenziale conflitto di interessi.

Table 2. Definition of the sources of funding: criteria used to identify the conflict of interest.

degli studi.

In generale le conclusioni venivano classificate nelle seguenti tre classi, mutuamente esclusive:

■ favorevoli: quando gli studi presentavano conclusioni qualitative direttamente o indirettamente a favore degli interessi dei finanziatori, anche senza il supporto dell'analisi quantitativa;

■ neutrali: quando gli studi presentavano conclusioni non completamente a favore degli interessi dei finanziatori o specificavano l'assenza di prove sia a favore sia contro le tesi sostenute dalle industrie;

■ critiche: quando gli studi presentavano conclusioni direttamente in contrasto con gli interessi delle industrie.

Quando i dati riportati nelle revisioni lo permettevano, per la nostra analisi quantitativa abbiamo accorpato in un'unica classe gli studi con conclusioni neutrali e critiche.

Alcune revisioni incluse nella nostra rassegna^{2,6,10,12,15,17} consideravano anche la qualità metodologica delle ricerche in relazione al tipo di finanziamento.

In generale tali revisioni evidenziavano che la qualità delle ricerche finanziate da enti a fini di lucro (pubblicate su riviste che sottopongono gli studi a sistemi di revisione tra pari) non è inferiore a quella delle ricerche sostenute da altri tipo di finanziamento.

Analogamente la qualità delle ricerche non pare discrimina-

| Classificazione | Presentazione dei risultati e delle conclusioni degli studi |
|--|--|
| favorevoli | <ol style="list-style-type: none"> 1 gli autori fanno chiare dichiarazioni sulla superiorità del trattamento, anche senza il sostegno della significatività statistica nelle analisi quantitative; 2 riportano gli <i>end point</i> principali che presentano una superiorità statisticamente significativa ($p < 0,05$) rispetto al trattamento alternativo; 3 dichiarano che il trattamento riduce il carico o i costi delle cure, senza diminuire efficacia e sicurezza; 4 enfatizzano l'efficacia e la sicurezza del trattamento in confronto alle alternative; 5 concludono che il trattamento dovrebbe essere utilizzato; 6 criticano chi dubita dell'efficacia e della sicurezza del trattamento; 7 sostengono almeno una delle posizioni ufficiali tenute dalle industrie produttrici riguardo l'oggetto di studio;[§] 8 sostengono che non vi è un incremento di morte statisticamente significativo per una particolare malattia.[¥] |
| neutrali | <ol style="list-style-type: none"> 1 mostrano risultati statisticamente significativi sia per l'efficacia sia per gli effetti collaterali; 2 concludono che vi sono insufficienti informazioni per valutare la sicurezza del trattamento; 3 non fanno raccomandazioni; valutano equamente opposte visioni; 4 concludono che l'intervento si rivela non incrementare il carico o i costi delle cure in rapporto ad altri trattamenti; 5 concludono che i dati dello studio non risolvono; 6 concludono che vi sono dati e prove insufficienti per giudicare l'efficacia e la sicurezza; 7 si mostrano in disaccordo con alcune delle posizioni ufficiali tenute dalle industrie produttrici riguardo l'oggetto di studio, ma non presentano conclusioni in accordo con le restanti posizioni ufficiali riguardo l'oggetto di studio.[§] |
| critiche | <ol style="list-style-type: none"> 1 mostrano risultati di efficacia non statisticamente significativi, contemporaneamente mostrano risultati sugli effetti collaterali statisticamente significativi; 2 fanno una chiara dichiarazione di inferiorità dell'effetto, presentano gli <i>end point</i> principali come statisticamente inferiori al trattamento alternativo; 3 mostrano che il nuovo farmaco ha un alto costo o non è costo efficace, rispetto al trattamento standard; 4 mostrano che le analisi statistiche non suggeriscono una superiorità statisticamente significativa; 5 sottolineano un decremento o compromissione della sicurezza e dell'efficacia rispetto ad altri trattamenti, enfatizzano la preoccupazione riguardo alla sicurezza; raccomandano l'uso di farmaci alternativi; criticano gli autori che enfatizzano la sicurezza del trattamento in questione; 6 concludono che il trattamento o l'intervento dovrebbe essere abbandonato o che essi non sono più a favore dell'uso del trattamento, oppure gli autori criticano altri ricercatori che sostengono l'efficacia e la sicurezza del trattamento; 7 sono in disaccordo con tutte le posizioni ufficiali tenute dalle industrie produttrici riguardo l'oggetto di studio;[§] 8 sostengono che vi era un incremento di morte statisticamente significativo per una particolare malattia.[¥] |
| <p>[§] definizione utilizzata in Bero 1994;⁵ [¥] definizione utilizzata da Swaen e Meijers 1988³</p> | |

Tabella 3. Classificazione delle ricerche sulla base delle conclusioni riportate.

Table 3. Classification of researches on the basis of their conclusions.

re il tipo di conclusione dello studio.^{12,17,22,23}

Questa equivalenza in termini di qualità non è più tale se si esaminano le ricerche presentate nei convegni, i cui atti sono stati pubblicati in numeri speciali di riviste mediche. Questo tipo di studi risulta essere di minore qualità, aver ricevuto più frequentemente finanziamenti da enti a fini di lucro e avere una maggior probabilità di presentare risultati a favore delle industrie.^{5,6,22,23}

Per quanto riguarda l'esistenza di un'associazione tra finanziamenti provenienti da enti a fini di lucro e conclusioni favorevoli al nuovo trattamento, i risultati finali delle venti revisioni indicano che:

■ sedici studi mostrano la presenza di un'associazione stati-

sticamente significativa;

■ tre studi mostrano la presenza di un'associazione non statisticamente significativa;^{8,11,15}

■ una revisione presenta i dati in modo incompleto e non consente di valutare l'esistenza di associazione.⁴

I risultati della meta analisi sono mostrati nella figura 1, dove viene illustrata la misura di associazione fra tipo di finanziamento e conclusioni delle ricerche relativamente a diciotto studi di revisione.

Tre revisioni non sono state inserite nell'analisi quantitativa poiché due^{4,13} non presentavano i dati in un formato utilizzabile per l'analisi, mentre la terza⁹ metteva a confronto le conclusioni degli autori che avevano ricevuto finanziamenti

ti dalle industrie produttrici dei calcio antagonisti con le conclusioni degli autori che avevano ricevuto finanziamenti da industrie di prodotti concorrenti, in altri termini non presentava un comparatore omogeneo alle altre revisioni.

Un lavoro²¹ è stato incluso dopo aver ricostruito i valori a partire dalla misura sintetica di effetto e dal relativo intervallo di confidenza.

In molte revisioni identificate,^{3,10,11,12,14,16,18,20} non risulta chiaro come siano stati trattati gli studi per i quali non era possibile stabilire il tipo di finanziamento, mentre solo per alcune revisioni^{2,5,7,21} veniva riportato chiaramente, o era possibile stabilire tramite i dati riportati, che gli studi a finanziamento sconosciuto erano stati trattati come studi non finanziati da enti a fini di lucro. Infine solo tre revisioni^{8,15,17} presentavano i dati per gli studi a finanziamento sconosciuto in un gruppo separato, consentendo l'esecuzione di una *sensitivity analysis*, ovvero consentendo di confrontare i risultati dell'analisi quantitativa ottenuta, prima escludendo gli studi a finanziamento sconosciuto, poi accorpandoli con gli studi non finanziati da enti a fini di lucro.

L'analisi quantitativa mostra che, complessivamente, la probabilità di una ricerca finanziata da enti aventi fini di lucro di concludere a favore del nuovo trattamento (a sostegno delle posizioni del finanziatore) è circa 1,58 volte più grande della probabilità calcolata per le ricerche finanziate da enti non aventi fini di lucro.

L'intervallo di confidenza al 95% varia da 1,39 a 1,80 rivelando l'esistenza di un'associazione statisticamente significativa.

La *sensitivity analysis*, accorpando là dove possibile gli studi a finanziamento sconosciuto con gli studi non finanziati da enti a fini di lucro, conduce a un analogo risultato di 1,55 con un intervallo di confidenza al 95% di 1,37-1,75.

I risultati delle singole revisioni appaiono tra loro omogenei e anche le stime di associazione appaiono tra loro uniformi, a parte due revisioni^{10,17} che mostrano la presenza di un effetto particolarmente elevato.

Discussione

Il tema dell'associazione tra modalità di finanziamento e risultati delle ricerche mediche appare ampiamente trattato e analizzato dagli studi identificati dal presente lavoro. Tuttavia, le modalità e i criteri di definizione utilizzati sono risultati così eterogenei da rendere talvolta complessa la formulazione di un giudizio sintetico finale.

Per esempio: i risultati delle singole revisioni mostrano che a differenti definizioni (o combinazioni di criteri) possono corrispondere differenti percentuali di studi considerati come finanziati da un soggetto con conflitti di interesse. Quindi una parte delle differenze osservate in termini di stime di associazione fra tipo di finanziamento e conclusioni dello studio può semplicemente essere una conseguenza dei differenti criteri utilizzati dagli studi.

La nostra rassegna non approfondisce questo aspetto (per-

ché i dati disponibili non lo consentono). Tuttavia, i risultati dell'unico studio che ha indagato questa relazione²⁰ mostrano che l'associazione è maggiore in presenza di definizioni ampie (poco specifiche) in cui anche i finanziamenti dubbi o indiretti vengono assimilati al finanziamento da parte di enti con finalità di lucro.

D'altra parte, alcuni studi inclusi segnalano che la qualità e la quantità di informazioni disponibili negli studi primari sul tipo di finanziamento sono in genere insufficienti per consentire una precisa identificazione delle caratteristiche della fonte e, in questi casi, è probabile che il numero delle ricerche effettivamente finanziate dalle industrie sia stato sottostimato.^{2,7,18}

E' noto anche che la tendenza a dichiarare la provenienza dei finanziamenti è andata aumentando negli ultimi anni²² e questo dovrebbe aver ridotto la possibile sottostima del numero di studi finanziati da enti aventi fini di lucro. Confermare questa ipotesi è risultato molto difficile con i dati disponibili. Infatti le finestre temporali e i criteri di inclusione sono risultati eterogenei, così come le modalità di raccolta dell'informazione sulle fonti di finanziamento e le modalità con cui sono stati trattati i lavori senza chiara definizione delle fonti.

Anche i risultati relativi alla qualità degli studi vanno interpretati con cautela: in particolare non possono essere utilizzati per concludere che nelle ricerche finanziate da entità aventi fini di lucro vi sia assenza di errori metodologici.

Possono, infatti, esistere numerosi fattori capaci di influenzare i risultati di una ricerca che, semplicemente, non sono identificati dai criteri comunemente utilizzati per valutare la qualità metodologica.

Anche l'associazione fra fonte di finanziamento (enti a fini di lucro/enti non a fini di lucro) e conclusioni della ricerca (favorevoli/neutrali o critiche), che risulta significativamente presente nella maggior parte degli studi reperiti e risulta confermata dalla meta analisi, deve essere interpretata considerando il possibile ruolo di una serie di fattori e meccanismi che possono aver agito nelle fasi preliminari delle ricerche o addirittura prima del finanziamento degli studi.

Tra i possibili fattori occorre indicare:

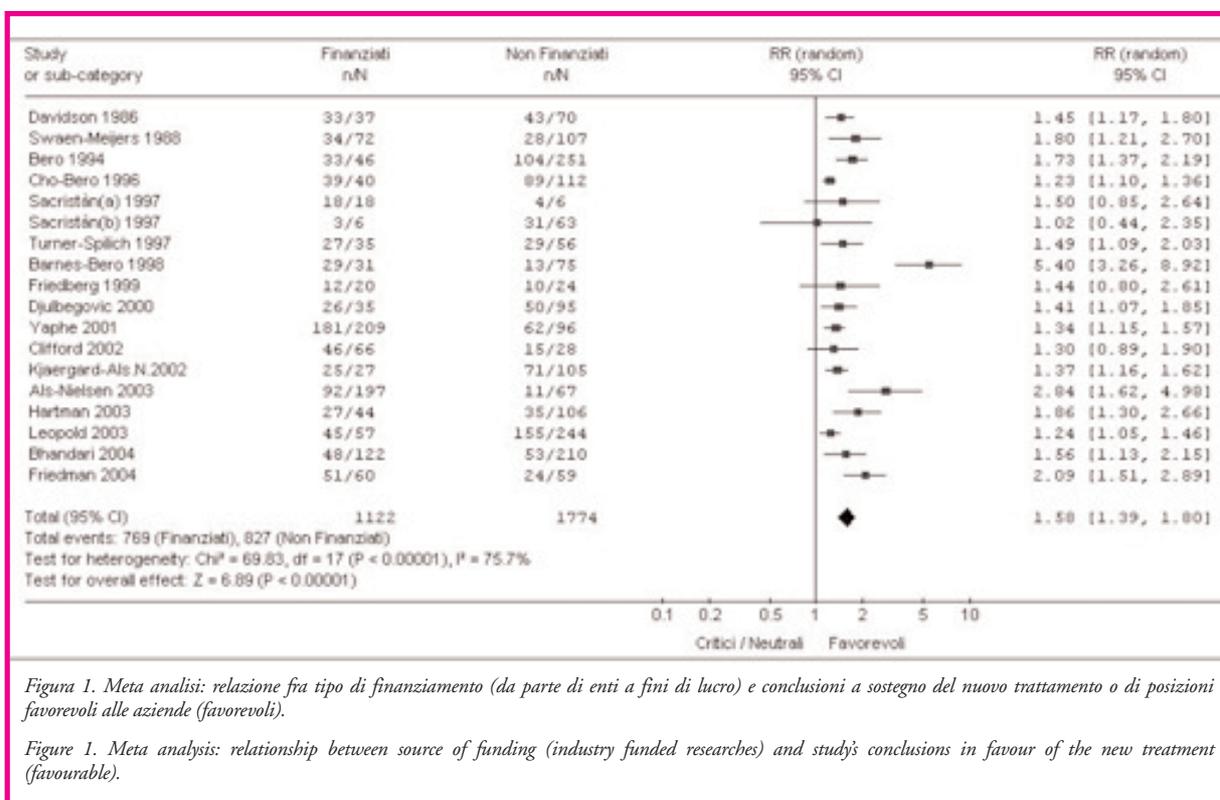
■ selezione dei ricercatori:

- le industrie farmaceutiche o le aziende direttamente interessate ai risultati di una ricerca possono selezionare, per l'attribuzione del finanziamento, le ricerche che danno maggiori probabilità di concludere a loro favore (per esempio secondo il tipo di trattamento). Questa selezione può avvenire semplicemente sulla base dei risultati di studi precedenti o di studi condotti internamente alle aziende;^{2,6,11,20}

- gli autori possono aver espresso opinioni circa un certo trattamento prima di ricevere finanziamenti e le industrie farmaceutiche potrebbero aver finanziato gli autori che in precedenti occasioni avevano espresso opinioni a loro favorevoli;^{7,9}

■ selezione del comparatore:

- gli studi di efficacia finanziati dalle aziende farmaceutiche potrebbero essere stati condotti utilizzando un trattamento



di confronto con una minore probabilità di essere equivalente o superiore al nuovo trattamento;^{4,12,17,19,24}

- molti studi di efficacia finanziati dalle industrie farmaceutiche sono RCT organizzati per ottenere la registrazione del farmaco e utilizzano quindi un placebo come comparatore;^{6,17}
- **bias di pubblicazione:**
- è noto come gli studi che presentano risultati favorevoli (soprattutto se statisticamente significativi) hanno maggiore probabilità di essere pubblicati sulle riviste mediche; il tipo di finanziamento influenza le dimensioni dello studio: studi più grandi hanno maggior probabilità di individuare differenze statisticamente significative e quindi, in ultima analisi, maggiori probabilità di essere pubblicati;^{2,18}
- è possibile anche che gli editori (e i revisori) rifiutino con maggiore probabilità la pubblicazione di una ricerca con risultati non statisticamente significativi se finanziata da industrie farmaceutiche, rispetto a una ricerca, sempre non conclusiva, sostenuta da finanziamenti indipendenti;²
- le industrie farmaceutiche possono anche finanziare gli studi in modo restrittivo, ovvero conservare il diritto di decidere se pubblicare o meno i risultati.^{2,4,11,18}

Per quanto riguarda, infine, gli studi (di coorte) riguardanti la nocività degli ambienti di lavoro, i risultati potrebbero semplicemente dipendere dal fatto che le aziende finanziatrici degli studi sono probabilmente anche quelle maggiormente impegnate a migliorare le condizioni di lavoro e que-

sto, in qualche misura, potrebbe spiegare la tendenza di queste ricerche a trovare risultati «favorevoli» al finanziatore.³

Conclusioni

I risultati del nostro studio non differiscono sostanzialmente da quelli presentati in ricerche analoghe^{23,25,26} e dimostrano, pur con i limiti sopra indicati, l'esistenza inequivocabile di un'associazione tra le modalità di finanziamento e i risultati delle ricerche in campo medico.

In particolare le ricerche finanziate da entità aventi fini di lucro hanno maggior probabilità di produrre risultati favorevoli agli interessi del finanziatore.

Al di là delle possibili interpretazioni, è necessario che questa relazione fra modalità di finanziamento e risultati di una ricerca sia comunicata e tenuta presente producendo, almeno, alcuni comportamenti di cautela.

La prima conseguenza auspicabile dovrebbe riguardare la rivelazione delle fonti di finanziamento degli studi e la dichiarazione di possibili conflitti di interesse quando i risultati degli studi vengono pubblicati oppure presentati in convegni scientifici o in materiali di informazione.

Come già autorevolmente sottolineato da altri,^{1,27} il conflitto di interessi non è un comportamento, ma è una condizione e, *a priori*, non vi è niente di sbagliato nell'avere un conflitto di interessi. L'esistenza di tale condizione in ogni caso non è definita dai danni o dai disagi causati, ma già dalla percezione

della sua esistenza: se non può essere eliminata deve essere almeno resa sempre palese.

Anche dal punto di vista degli editori tale indicazione appare desiderabile, perché l'assunzione di posizioni più radicali, come il rifiuto di pubblicare ricerche finanziate da un ente a fini di lucro, appare di difficile attuazione pratica (per esempio per la difficoltà nel definire le forme di finanziamento e l'impossibilità di verificare le dichiarazioni individuali) e perché contribuirebbe a incrementare il *bias* di pubblicazione.^{8,26}

L'esistenza di un effetto del finanziamento sui risultati delle ricerche comporta serie conseguenze anche per quanto riguarda la produzione di revisioni sistematiche sugli effetti degli interventi sanitari. Una prima conseguenza interessa il finanziamento di questo particolare tipo di studi.

Le organizzazioni che si dedicano alla produzione di revisioni sistematiche dovrebbero mantenere una posizione di assoluta indipendenza rispetto a qualsiasi entità (pubblica o privata) che ha un diretto interesse nei risultati della ricerca. Sulla base di questo principio si colloca la decisione della Cochrane Collaboration, che ha recentemente rivisto la propria posizione riguardo al conflitto di interesse e ha stabilito che tutte le entità che sono coinvolte (anche indirettamente) nel processo di produzione delle revisioni sistematiche non possono accettare finanziamenti (o qualsiasi altra forma di sostegno) da parte di soggetti aventi interessi di tipo commerciale.

La seconda conseguenza riguarda il contenuto delle revisioni sistematiche, che dovrebbero, d'ora in avanti, cercare di definire e rendere esplicito quanta parte delle prove di efficacia del trattamento in oggetto provenga da studi finanziati da industrie farmaceutiche o comunque da entità che hanno un diretto interesse nei risultati della ricerca.

In altri termini, sarebbe auspicabile che la fonte di finanziamento diventasse una delle tante informazioni ricercate attivamente nel processo di revisione, prevedendo anche l'esecuzione di un'analisi per sotto gruppi (definiti in base al tipo di finanziamento) in modo che questo criterio diventi uno dei tanti fattori considerati in modo sistematico nell'indagare l'eterogeneità e per interpretare il risultato delle meta analisi.

L'insieme dei comportamenti necessari a limitare le possibili conseguenze negative del conflitto di interesse richiede una forte azione regolatrice, e non è ragionevole pensare che i vari soggetti coinvolti siano in grado di svilupparla e di sostenerla su base volontaria e individuale.

E' necessario che questo aspetto sia inquadrato nella funzione generale di valutazione delle tecnologie che deve essere promossa dalle istituzioni pubbliche e affidata a entità di ricerca indipendenti.

In assenza di ciò, le informazioni sull'efficacia e la sicurezza dei trattamenti sanitari resteranno esposte a questa e a molte altre possibili distorsioni e influenze, e la probabilità che i singoli professionisti sappiano riconoscerle sarà sempre più esigua.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Thompson DF. Understanding Financial Conflicts of Interest. *N Engl J Med* 1993; 329: 573-76.
2. Davidson RA. Source of funding and outcome of clinical trials. *J Gen Intern Med* 1986; 1: 155-58.
3. Swaen G, Meijers J. Influence of design characteristics on the outcome of retrospective cohort studies. *Br J Ind Med* 1998; 45: 624-29.
4. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW *et al*. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994; 154:57.
5. Bero LA, Galbraith A, Drummond R. Sponsored symposia on environmental tobacco smoke. *JAMA* 1994; 271 (8): 612-17.
6. Cho MK, Bero LA. The quality of drug studies published in symposium proceeding. *Ann Intern Med* 1996; 124: 485-89.
7. Tuner C, Splich GJ. Research into smoking or nicotine and human cognitive performance: does the source of funding make a difference? *Addiction* 1997; 92: 1423-26.
8. Sacristán JA, Bolaños E, Hernández JM, Soto J, Galende I. Publication Bias in Health Economic Studies. *Pharmacoeconomics* 1997; 11: 289-91.
9. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Desky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonist. *N Engl J Med* 1998; 338: 101-06.
10. Barnes DE, Bero LA. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusion. *JAMA* 1998; 279: 1566-70.
11. Friedberg M, Saffan B, Stinson TJ *et al*. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999; 282:1453-57.
12. Djulbegovich B, Lecevic M, Cantor A *et al*. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000; 356: 635-38.
13. Chard JA, Tallon D, Dieppe PA. Epidemiology of research into intervention for treatment of osteoarthritis of the knee joint. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(6): 414-18.
14. Yape J, Edman R, Knishkowsky B, Herman J. The association between funding by commercial interests and study outcome in randomized controlled drug trials. *FamPract* 2001; 18(6): 565-68.
15. Clifford TJ, Barrowman NJ, Moher D. Funding source, trial outcome and reporting quality: are they related? results of a pilot study. *BMC Health Service Research* 2002; 2: 18 (available from <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/2/18>).
16. Kjaergard L, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomized clinical trials published in the BMJ. *BMJ* 2002; 325: 249-53.
17. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of Funding and Conclusions in randomized Drug Trials. A reflection of Treatment Effect or Adverse Events? *JAMA* 2003; 290 (7): 921-28.
18. Leopold SS, Warme WJ, Braunlich EF, Shott S. Association between funding source and study outcome in orthopaedic research. *Clin orthop relat res* 2003; 415: 293-301.
19. Hartmann M, Knoth H, Schulz D, Knoth S. Industry-sponsored economic studies in oncology vs studies sponsored by nonprofit organizations. *Br J Cancer* 2003; 89: 1405-08.
20. Friedman LS, Richter ED. Relationship between conflicts of interest and research results. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 51-56.
21. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D *et al*. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trial. *Can Med Assoc J* 2004; 170(4): 477-80.
22. Boyd EA, Bero LA. Assessing Faculty Financial Relationships With Industry-A Case Study. *JAMA* 2000; 284(17): 2209-14.
23. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326(7400): 1167-70.
24. Rochon PA, Gurwitz JH, Cheung M, Hayes JA, Chalmers TC. Evaluating the quality of articles published in journal supplements compared with the quality of those published in the parent journal. *JAMA* 1994; 272 (2):108-13.
25. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research - A systematic reviews. *JAMA* 2003; 289: 454-65.
26. Barbieri M, Drummond MF. Conflict of interest in industry-sponsored Economic evaluations: real or imagined? *Current oncology report* 2001; 3(5): 410-13.
27. Smith R. Beyond conflict of interest - transparency is the key. *BMJ* 1998; 317: 291-92.