

## Principali risultati ottenuti dalla revisione sistematica

- Ventisei dei trenta studi considerati riportavano gli effetti che aveva la fonte di finanziamento sull'esito della ricerca ed è stato riscontrato che la ricerca finanziata dalle aziende farmaceutiche ha meno probabilità di essere pubblicata rispetto alla ricerca diversamente sponsorizzata.
- Gli studi farmacoeconomici sponsorizzati dall'industria farmaceutica hanno mostrato una maggiore probabilità di contenere risultati a favore del prodotto dello sponsor rispetto agli studi diversamente finanziati.
- Sedici studi hanno analizzato la relazione tra la fonte di finanziamento e gli esiti delle sperimentazioni cliniche e delle meta-analisi. Di essi, tredici hanno riscontrato che le sperimentazioni cliniche e le meta-analisi sponsorizzate dalle aziende farmaceutiche favorivano il prodotto dello sponsor.
- Tredici studi hanno esaminato la relazione tra la fonte di finanziamento e la qualità metodologica della ricerca e nessuno di essi ha concluso che l'industria finanzia studi aventi qualità metodologica più scadente.

Ne consegue che la ricerca sponsorizzata dall'industria farmaceutica produce, con maggiore probabilità, risultati favorevoli al prodotto dell'azienda sponsor rispetto a studi finanziati da altre fonti. La totalità delle evidenze riportate nella meta-analisi suggerisce l'esistenza di *bias* sistematici nella ricerca sponsorizzata dall'industria farmaceutica.

## Quattro possibili spiegazioni per i risultati conseguiti

1. Le aziende farmaceutiche possono finanziare in modo selettivo speri-

mentazioni su farmaci che vengono considerati superiori ai prodotti scelti come termini di confronto.

2. I risultati positivi potrebbero essere la conseguenza di ricerca di qualità scadente condotta dall'industria: le sperimentazioni di qualità scadente esagerano i benefici dei trattamenti in media del 34%.
3. La scelta di un elemento di confronto appropriato è una questione chiave nella pianificazione di una sperimentazione clinica (nella maggior parte dei casi in cui le dosi dei farmaci studiati e di quelli di confronto non erano equivalenti, il farmaco somministrato alla dose più alta era quello dell'azienda sponsor, e le dosi più alte possono aver prodotto errori nei risultati a favore dell'efficacia del prodotto dell'azienda).
4. I *bias* di pubblicazione sono risultati favorevoli alla ricerca sponsorizzata dall'industria, pertanto è verosimile che le aziende farmaceutiche evitino che gli studi con risultati non favorevoli ai propri prodotti vengano pubblicati.

In conclusione questa revisione sistematica sembra dimostrare che la ricerca finanziata dalle aziende farmaceutiche dà luogo, con maggiore probabilità, ad esiti favorevoli al prodotto dello sponsor rispetto alla ricerca che beneficia di finanziamenti diversi.

Ciò non risulta essere dovuto alla qualità dei metodi della ricerca sponsorizzata dall'industria, bensì alla scelta di prodotti inappropriati come termini di confronto e a *bias* di pubblicazione.

La bibliografia integrale della revisione pubblicata sul BMJ è disponibile al sito Internet:

<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7400/1167>

*Conflitti di interesse:* BD ha ricevuto finanziamenti da diverse industrie farmaceutiche per fare ricerca ed ha ricevuto compensi in qualità di relatore. Finanziamento: nessuno. 

► *Evidence b(i)ased medicine. Informazione selettiva sugli studi sponsorizzati dall'industria farmaceutica: revisione degli studi allegati alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci\**

MELANDER H, ABLQVIST-RASTAD J, MEIJER G, BEERMANN B. EVIDENCE B(I)ASED MEDICINE – SELECTIVE REPORTING FROM STUDIES SPONSORED BY PHARMACEUTICAL INDUSTRY: REVIEW OF STUDIES IN NEW DRUG APPLICATIONS. *BMJ* 2003;326:1171-3.

I trattamenti farmacologici dovrebbero basarsi su solide prove di efficacia, tanto che è oggi generalmente riconosciuto che le linee guida terapeutiche sono costruite sulla base delle revisioni sistematiche della letteratura o su meta-analisi di tutte le sperimentazioni cliniche randomizzate e controllate. Tuttavia, poiché le meta-analisi si limitano ai dati disponibili pubblicamente, diversi fattori possono dar luogo a conclusioni distorte. Tra questi elementi può esserci l'inclusione di studi proposti e accettati per la pubblicazione, di pubblicazioni doppie e la selezione preventiva delle informazioni (come quando non si pubblicano i risultati delle analisi *intention to treat*). Diversi attori (direttori di riviste, ricercatori e sponsor) condizionano il se e il come i risultati scientifici diventino di pubblico dominio. Nelle sperimentazioni cliniche sui farmaci, il ruolo dello sponsor è particolarmente importante. Lo sponsor generalmente ha accesso a tutti i dati su un prodotto specifico e vive un ovvio conflitto d'interesse. Diversi lavori hanno fornito prove di duplicazione delle pubblicazioni e pubblicazione selettiva, ed hanno dimostrato la tendenza a pubblicare studi con risultati significativi. L'obiettivo di

\* Di questo articolo viene presentata una sintesi.

questo studio è stato indagare l'impatto dei *bias* di pubblicazione, rappresentati dalla pubblicazione multipla, pubblicazione selettiva e selezione preventiva delle informazioni in studi sponsorizzati dall'industria farmaceutica.

Tra il 1989 e il 1994, sono stati approvati in Svezia cinque farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina per il trattamento della depressione maggiore. All'autorità regolatoria competente per i farmaci sono state presentate quarantadue sperimentazioni cliniche controllate verso placebo, costituendo la base per le autorizzazioni, oltre che le relazioni complete di qualsiasi studio eventuale.

Con il presente lavoro si è risaliti alle versioni pubblicate degli studi presentati attraverso una ricerca sulle banche dati bibliografiche quali Medline, Embase e PsycINFO, rivolgendo particolare attenzione alle revisioni e alle meta-analisi e chiedendo informazioni alle aziende sponsor. Verificate la situazione della pubblicazione per ogni studio presentato e la presenza di pubblicazioni multiple, un articolo che riportava risultati di un solo studio è stato classificato come pubblicazione autonoma, mentre gli articoli che si basavano sui dati di due o più studi sono stati definiti "pubblicazione su studi aggregati"\*\*. Come criterio per confrontare i risultati degli studi presentati all'autorità regolatoria con quelli di articoli pubblicati è stata scelta la percentuale di pazienti che rispondevano al trattamento.

L'accesso alle relazioni integrali e dei protocolli di tutti gli studi, pubblicati e non, è esclusivo di questa ricerca e ne rappresenta un punto di forza. Anche se la ricerca è stata limitata ad una sola classe di farmaci, ciò non sembra invalidare la riproducibilità dello studio per altri classi di farmaci. Tramite la ricerca su banche dati, sono state identificate 38 pubbli-

cazioni (che includevano pubblicazioni doppie e analisi combinate) contenenti dati estrapolati da 38 dei 42 studi presentati all'autorità regolatoria. I risultati mostrano uno scenario delle pubblicazioni variegato: si passa, infatti, da casi in cui non vi sono duplicazioni delle pubblicazioni a quelli in cui si hanno pubblicazioni multiple, ad esempio con pubblicazioni autonome che compaiono più volte o sottogruppi di studi pubblicati sotto forma di pubblicazioni su studi aggregati. In termini di selettività delle pubblicazioni si è rilevato che la maggior parte dei risultati degli studi pubblicati indicava la superiorità di efficacia del farmaco testato rispetto al placebo, mentre i risultati non significativi non sono mai diventati di dominio pubblico.

Il confronto effettuato dei risultati combinati degli studi presentati all'autorità regolatoria svedese e di quelli pubblicati ha rivelato notevoli differenze nel tasso di risposta del farmaco: spesso, le analisi basate sui dati pubblicati davano l'impressione che il farmaco fosse ampiamente più efficace degli altri farmaci, ciò che non risultava evidente per le analisi presentate all'autorità regolatoria.

Nel complesso, i risultati dello studio hanno riscontrato evidenze di duplicazioni di pubblicazioni, pubblicazione selettiva e selezione preventiva delle informazioni. La frequenza della duplicazione delle pubblicazioni era alta a causa dell'inclusione di diversi sottogruppi di studi in diverse pubblicazioni su studi aggregati. Gli studi che evidenziavano differenze significative tra l'efficacia del farmaco e il placebo avevano il triplo delle probabilità di apparire come pubblicazioni autonome rispetto agli studi con risultati non significativi. Sebbene sia le analisi *intention to treat* sia le analisi per protocollo

fossero disponibili nei testi presentati all'autorità regolatoria, soltanto una bassa percentuale delle pubblicazioni autonome riportava i risultati, generalmente meno favorevoli, secondo *intention to treat*. Tale selezione delle informazioni risultava la principale causa di *bias* nei calcoli basati sui dati pubblicati.

Tutti gli studi compresi nella ricerca erano stati avviati dallo sponsor e i ricercatori erano in genere clinici per i quali la ricerca accademica non rappresentava l'interesse primario. Pertanto, la decisione riguardo al come e al se uno studio doveva essere pubblicato probabilmente spettava soltanto allo sponsor. Uno sponsor che ha possibilità di controllo su tutti gli studi non sembra migliorare, in definitiva, la situazione circa duplicazione delle pubblicazioni, pubblicazione selettiva e selezione preventiva delle informazioni.

I risultati dovrebbero far riflettere coloro che si basano semplicemente sui dati pubblicati per scegliere uno specifico farmaco. Senza l'accesso a tutti gli studi (sia positivi sia negativi, pubblicati e non) e ad analisi alternative (secondo *intention to treat* e per protocollo), qualsiasi sforzo fatto per raccomandare uno specifico farmaco probabilmente sarà basato su evidenze viziate. **bif**

Per la bibliografia si rimanda alla versione integrale dell'articolo disponibile online:

<http://bmj.com/cgi/reprint/326/7400/1171.pdf>

Finanziamento: nessuno.

Conflitti di interesse: nessuno.

\*\*L'espressione "pooled publication", utilizzata dagli autori per identificare un documento in cui vengono riportati e descritti metodi e risultati di più studi, è stata qui tradotta con la locuzione "pubblicazione su studi aggregati" (nota del traduttore).