

# Occhio al conflitto... di interesse!

## Un'indagine su tre riviste mediche pediatriche

DANIELE RADZIK

UO di Pediatria, Ospedale di Castelfranco Veneto (TV)

*"L'integerrimo custode dell'erario romano, Catone il censore, tra un lavacro morale e l'altro, subì oltre 40 processi per corruzione. Tutti ricorderanno la famosa frase: Delenda Carthago! Ma perché Catone ce l'aveva tanto con Cartagine? Vi è stato chi ha sostenuto che Cartagine esportava quell'olio di cui Catone era grande produttore".*

### INTRODUZIONE

#### La definizione del problema

I conflitti di interesse in medicina rappresentano quell'insieme di condizioni in cui il giudizio professionale relativo a un interesse primario (come il benessere di un paziente o la validità di una ricerca) può essere influenzato in modo improprio da interessi secondari (come un vantaggio pecuniario)<sup>2</sup>.

Il legame economico sviluppato dall'industria farmaceutica con medici, ricercatori ed enti sanitari, rappresenta l'aspetto probabilmente più appariscente di questo fenomeno, ma anche fattori personali, politici e religiosi possono modificare il comportamento di un individuo, compromettendone l'indipendenza di pensiero: il direttore di *Nature*, ad esempio, ha descritto il caso di un revisore che gli aveva proposto di non accettare un lavoro avuto in valutazione, consegnandogli contemporaneamente, con preghiera di pubblicarlo, un articolo da lui scritto sullo stesso argomento<sup>3</sup>.

Di pari passo all'aumento vertiginoso delle prescrizioni di farmaci, le industrie produttrici sono riuscite a stringere rapporti via via più stretti con i medici, avvinghiandoli a sé come un serpente intorno al bastone (un riferimento scherzoso anche se velenoso, in questo contesto, al simbolo della me-

#### MIND THE CONFLICTS... OF INTEREST! SURVEY OF THREE PAEDIATRIC MEDICAL JOURNALS (*Medico e Bambino* 2006;25:304-308)

#### Key words

Conflicts of interest, Paediatric medical journals, Disclosure, Survey

#### Summary

Conflicts of interest have often conditioned man's behaviour since ancient times. In the medical field, the most evident aspect of such conflicts are the financial relations possibly connecting pharmaceutical industries to doctors. This circumstance may impair not only practitioners' independence but also uprightness of scientific research and reliability of published trials. To avoid this, some leading general medical journals have recently taken a disclosure from the Authors of researches to declare explicitly whether a potential conflict of interest exist or not. In order to verify if a similar precaution is being taken also in the paediatric field, we have looked into all editorials, original works and letters published in the course of the last year in three scientific international paediatric journals.

dicina)<sup>4</sup>, finendo con l'esercitare un'influenza considerevole sia sul singolo individuo che sulle società scientifiche, sui centri accademici e ospedalieri (*Tabella I*).

Per ottenere questo potere di attrazione le aziende farmaceutiche arrivano anche ad offrire ai sanitari regali di ogni genere come apparecchiature, cene e viaggi; l'80-95% dei medici riceve regolarmente un informatore farmaceutico nel proprio ambulatorio e, nonostante sia consapevole che l'informazione sul prodotto propagandato sia esageratamente favorevole<sup>5</sup>, finisce con modificare più o meno inconsciamente le proprie abitudini prescrizio-

nali<sup>6</sup>. Persino doni di scarso valore, giudicati dai più "innocui", possono risultare sorprendentemente efficaci nel determinare un aumento delle vendite di un medicinale<sup>7</sup>. I medici non sembrano però coscienti della possibilità di venir manipolati con una semplice visita "di cortesia"<sup>8</sup>: infatti il 61% si dichiara convinto che la pubblicità non sia in grado di alterare la propria pratica personale, ma solo il 16% ritiene che questo valga anche per gli altri colleghi<sup>9</sup>.

#### Il rapporto fra aziende e ricerca scientifica

Nel campo della ricerca biomedica l'industria farmaceutica è riuscita con il

### PRINCIPALI FORME DI CONDIZIONAMENTO OPERATE DALLE INDUSTRIE SUI MEDICI

- Visite periodiche da parte dei rappresentanti delle case farmaceutiche
- Offerta diretta di regali, equipaggiamenti, viaggi o sistemazioni alberghiere
- Offerta indiretta di regali attraverso sponsor
- Inviti a cene o a eventi
- Offerta di partecipazione gratuita a congressi, seminari, eventi ECM, sia in qualità di uditori, sia di conferenzieri
- Conduzione di studi e di ricerche sponsorizzate
- Offerta di pubblicità su riviste mediche
- Sovvenzioni per la pubblicazione di supplementi ai numeri delle riviste
- Coinvolgimento in Linee Guide sponsorizzate
- Finanziamenti a gruppi di pazienti o a fondazioni di malati

Da voce bibliografica 4

Tabella I

tempo a svolgere un ruolo da protagonista ed è diventata rapidamente la fonte più importante di supporto economico individuale in questo settore, esercitando la sua pressione attraverso molteplici attività<sup>10</sup>:

- la remunerazione diretta (al ricercatore) per il reclutamento dei pazienti negli studi clinici;
- l'inserimento o l'eliminazione con criteri discutibili del nome di autori di editoriali e di revisioni;
- la realizzazione di simposi sponsorizzati e degli atti che ne derivano;
- un modo non sempre trasparente di riportare i risultati di uno studio e la successiva condivisione dei dati;
- la pubblicazione selettiva dei soli studi con risultati positivi.

I casi di soppressione di dati e di intimidazioni al ricercatore da parte delle aziende, che sono venuti alla luce in questi anni, sono davvero preoccupanti<sup>11,12</sup>, ma non rappresentano che la parte visibile di un enorme iceberg: per molti accademici le prospettive future di sviluppo dei propri laboratori e perfino le carriere personali possono dipendere dal rinnovo dei fondi elargiti dalle industrie. Queste negli ultimi anni, per mantenere inalterati i propri livelli di profitto, hanno spostato, specie negli Stati Uniti, il loro interesse dai centri accademici (le università) a gruppi privati, le cosiddette organizzazioni di ricerca a contratto o CRO, che attualmente intascano negli USA il 60%

delle somme rese disponibili dagli "sponsor" per la ricerca, contro il 40% versato agli universitari<sup>13</sup>. Queste società, direttamente pagate dalle aziende, svolgono un ruolo fondamentale nella realizzazione degli studi clinici, perché ne organizzano la struttura e ne dettano i termini di partecipazione, termini che però non sempre rappresentano gli interessi più vantaggiosi per i partecipanti e per gli stessi ricercatori, a cui viene concessa poca o nessuna voce in capitolo, sia in fase di progettazione sia successivamente, quando viene loro ostacolato l'accesso ai dati grezzi e alla loro analisi<sup>14</sup>. Si creano così enormi conflitti di interesse economici che mettono a repentaglio l'integrità della ricerca scientifica stessa.

Tutto questo si riflette negativamente sulla validità degli studi supportati dall'industria, che pur apparentemente di buona qualità metodologica (randomizzazione, occultamento della lista, analisi dei dati appropriati)<sup>15,16</sup>, sono soggetti più facilmente a distorsioni e a produzione di risultati poco credibili. Lo dimostra una recente revisione sistematica<sup>17</sup>, che ha evidenziato come i trial finanziati dalle aziende farmaceutiche diano risultati favorevoli allo sponsor in proporzione molto maggiore, rispetto a quelli che non ricevono un tale tipo di "sostegno" [Odds Ratio 4.05 (IC 95% da 2.98 a 5.51)], fondamentalmente perché riescono a sfruttare alcune tecniche che risultano efficaci:

- finanziano selettivamente solo gli

studi su farmaci considerati superiori a quelli della concorrenza;

- utilizzano il prodotto che serve come "controllo" del farmaco in studio, in modo non appropriato, per esempio a dosi non equivalenti<sup>18</sup> o attraverso vie di somministrazione meno efficaci<sup>19</sup>;
- tendono a confrontare il nuovo medicinale con il placebo, anche quando sul mercato ne esiste già un altro di provata efficacia<sup>20</sup>;
- utilizzano end-point surrogati, lasciando intravedere una potenziale rilevanza clinica, che spesso non esiste<sup>21</sup>;
- pubblicano le loro ricerche preferibilmente negli atti dei convegni.

### La presa di coscienza da parte dei mass media

Questa situazione di estremo disagio ha finito per coinvolgere anche la "gente comune", come nella primavera del 1999, quando è divampato un acceso dibattito successivo alla comparsa sull'autorevole *New York Times* di due articoli<sup>22,23</sup>, che descrivevano i conflitti di interesse a cui erano andati incontro molti medici di famiglia, coinvolti negli studi finanziati dalle aziende farmaceutiche. I pazienti venivano descritti come merce da "accaparrare" a ogni costo, perfino manipolando e alterando i criteri di inclusione previsti dai protocolli. In molti casi erano disponibili "bonus" economici in caso di raggiungimento del numero richiesto di partecipanti, con benefici aggiuntivi di parecchie migliaia di dollari, per ogni paziente reclutato in più. In Italia questa conflittualità risulta forse più attutita, ma solo perché sia la ricerca accademica sia quella industriale viaggiano ancora in una dimensione nettamente inferiore rispetto a quella del mondo anglosassone: il governo investe la metà rispetto agli altri Paesi occidentali in questo campo e l'industria vive essenzialmente di co-marketing; la maggior parte dei protocolli viene infatti ideata ed elaborata all'estero.

### La situazione delle Riviste Scientifiche

Nei primi mesi del 2000 anche le principali Riviste Scientifiche, che costituiscono il palcoscenico dove rap-

presentare i risultati della ricerca, hanno avvertito la necessità di fare un'autocritica: il *New England Journal of Medicine* ha ammesso di aver pubblicato una ventina di articoli di farmacoterapia (circa il 50% di quelli presentati su questo tema dal 1997), in cui gli investigatori si erano trovati in una posizione di conflitto di interesse<sup>24</sup>. Nel settembre 2001, contemporaneamente, tredici editori delle principali riviste mediche appartenenti all'International Committee of Medical Journal Editors hanno preso posizione<sup>14</sup>, annunciando che per il futuro avrebbero pubblicato articoli di studi clinici sponsorizzati dalle industrie, a condizione che gli Autori avessero dichiarato esplicitamente (la cosiddetta disclosure) il loro ruolo, quello dell'azienda e i rapporti di natura finanziaria intercorsi, affermando anche la loro piena responsabilità nella conduzione del trial e il pieno accesso a tutti i dati dello studio. In caso di assenza di conflitto di interesse si sarebbe dovuto farne chiara menzione scritta.

### Lo scopo della nostra indagine

Questa presa di posizione è stata effettivamente messa in pratica? Pochi mesi dopo, soltanto il 3.5% degli articoli, l'1.7% degli editoriali e lo 0.9% delle lettere pubblicate su cinque principali riviste di medicina generale erano accompagnati da una dichiarazione sul conflitto di interesse<sup>25</sup>. Poiché non abbiamo trovato in letteratura dati che riguardassero la situazione pediatrica, è stato deciso di effettuare questa indagine.

### MATERIALI E METODI

Sono stati selezionati tutti i numeri, pubblicati nel periodo 1 gennaio-31 ottobre 2005, di tre importanti riviste pediatriche (*Archives of Disease in Childhood*, *The Journal of Pediatrics* e *Pediatrics*, edizione a stampa), valutando a uno a uno gli editoriali, i lavori originali e le lettere, con lo scopo di verificare se fosse presente una dichiarazione esplicita da parte degli Autori dell'esistenza o meno di un potenziale conflitto di interesse (specialmente econo-

mico) con un'industria il cui prodotto era stato discusso nel manoscritto.

### RISULTATI

Sono stati esaminati in totale 1109 articoli: il 66% erano lavori originali, il 12% editoriali e il 22% lettere. Il comportamento adottato dalle tre riviste è risultato eterogeneo: negli *Archives of Disease in Childhood* e in *Pediatrics* abbiamo trovato, nella maggior parte dei casi, un'esplicita dichiarazione sul conflitto di interesse (di presenza o di assenza) da parte degli Autori, mentre in *The Journal of Pediatrics*, pur costituendo una "conditio sine qua non" per accettare il manoscritto, essa non viene quasi mai riportata, per scelta editoriale (Tabella II); questa rivista si limita a elencare i fondi e i supporti economici ricevuti dagli investigatori. *Pediatrics* è invece la più rigorosa nel mettere in pratica la presa di posizione dell'International Committee of Medical Journal Editors<sup>14</sup>, anche se in nessuna delle lettere viene fatta menzione dell'eventuale interesse di competenza. Un'ammissione dell'esistenza di un potenziale conflitto di interesse viene esplicitata

nel 10% degli articoli pubblicati sugli *Archives*, nel 5% di quelli su *Pediatrics* e solo nell'1% di quelli su *Journals of Pediatrics* (Tabella III): ne abbiamo elencato i principali tipi trovati nella Tabella IV.

### DISCUSSIONE

#### Le conclusioni della nostra indagine

In generale le riviste scientifiche hanno utilizzato negli ultimi anni due strategie per affrontare il conflitto di interesse: l'esclusione degli articoli e la richiesta di una dichiarazione esplicita. La prima è stata tentata con scarsa fortuna dal *New England Journal of Medicine*<sup>26</sup>, quando ha cercato di pubblicare solamente editoriali e revisioni presentati da medici senza alcun conflitto di interesse. Il giornale ha dovuto però fare rapidamente marcia indietro, quando si è trovato praticamente privo di Autori disponibili. La seconda via è risultata più praticabile e ora è quella seguita dalle principali riviste scientifiche di medicina generale e da tutte tre quelle pediatriche che abbiamo preso in considerazione. Non tutti gli editori però rendono poi pubbliche le dichia-

#### PRESENZA DI UNA DICHIARAZIONE ESPLICITA SUL POTENZIALE CONFLITTO DI INTERESSE

Anno 2005	Archives of Disease in Childhood	The Journal of Pediatrics	Pediatrics
Editoriali (n=132)	22 /34 (65%)	1/49 (2%)	49/49 (100%)
Articoli (n=737)	178 /206 (86%)	14/262 (5%)	267/269 (99%)
Lettere (n=240)	28/33 (85%)	0/48 (0%)	0/159 (0%)

I valori sono numeri (percentuali).

Tabella II

#### AMMISSIONE DELL'ESISTENZA DI UN POTENZIALE CONFLITTO DI INTERESSE

Anno 2005	Archives of Disease in Childhood	The Journal of Pediatrics	Pediatrics
Editoriali (n=132)	1/34 (3%)	1/26 (0%)	7/49 (14%)
Articoli (n=737)	20/206 (10%)	1/138 (1%)	14/267 (5%)
Lettere (n=240)	2/33 (6%)	0/14 (0%)	0/159 (0%)

I valori sono numeri (percentuali).

Tabella III

**CONFLITTI DI INTERESSE ECONOMICI DICHIARATI NEGLI ARTICOLI**

• Fondi e pagamenti offerti dall'azienda al ricercatore per effettuare lo studio, o per consulenza o come speaker ad una conferenza	71%
• Presenza nello studio di personale impiegato nella ditta fornitrice del farmaco utilizzato	15%
• Rimborso spese viaggi	1%
• Possesso da parte del medico di azioni dell'industria farmaceutica che ha fornito il medicinale in studio	1%
• Altro	12%

I valori sono numeri (percentuali).

Tabella IV

**I POSSIBILI CONTRIBUTI DEI MEDICI PER RISOLVERE IL PROBLEMA**

- Partecipare soltanto agli studi clinici che essi giudicano scientificamente adeguati
- Tenere distinte le figure dell'investigatore che conduce il trial e quella del curante che assiste il paziente
- Ricevere l'eventuale compenso economico in base al ruolo svolto e non al numero dei pazienti arruolati
- Esplicitare nel consenso informato la natura e la fonte degli incentivi economici ricevuti come investigatore
- Pretendere dallo sponsor piena proprietà dei dati, indipendenza nella gestione del database dello studio e la possibilità di divulgare i risultati anche in caso di esito non favorevole
- Spingere i governi e le Società scientifiche ad investire più soldi nella ricerca, creando appositi fondi dedicati
- Dettare delle norme di comportamento etico attraverso gli Ordini Professionali
- Creare degli archivi di registrazione dei trial
- Limitare le visite degli informatori farmaceutici negli ambulatori
- Evitare che individui od organizzazioni con conflitti di interesse partecipino ad eventi di Educazione Medica Continua

Tabella V

razioni ricevute, come abbiamo visto per *The Journal of Pediatrics*. Da notare "il silenzio" sul possibile conflitto di interesse, presente in più di 1/3 degli editoriali e dei commenti comparsi sugli *Archives (Tabella II)*, una situazione che è andata migliorando nella seconda metà del 2005, ma che non deve farci dimenticare come l'impatto di opinioni potenzialmente "non indipendenti" sul giudizio del lettore possa risultare perfino più pericolosa della semplice offerta di dati sperimentali.

Dalla nostra analisi, ci sembra, pur con qualche distinguo, che le riviste pediatriche, sulla scia di quelle di medicina generale, abbiano imboccato una strada potenzialmente efficace per migliorare la trasparenza degli articoli pubblicati, anche se naturalmente la semplice richiesta di rendere manifesti i potenziali conflitti di interesse non esclude la possibilità che un Autore

possa occultare il vero rapporto che lo lega a un'azienda. Altri studiosi sono invece scettici sulla reale efficacia della disclosure, ritenendo che ci si trovi di fronte più a una presa di coscienza del problema, che a un tentativo di porvi rimedio, a istruzioni per "imparare a ballare con il porcospino senza farsi troppo male"<sup>27</sup>.

**Le prospettive future**

Al di là di questi limiti, la dichiarazione di intenti degli editori<sup>14</sup> non dovrebbe rimanere però isolata, ma inserirsi in un più vasto contesto di norme che regolino efficacemente il rapporto tra industria farmaceutica e medici nella conduzione degli studi clinici sponsorizzati. Abbiamo elencato nella *Tabella V* le iniziative che potrebbero risultare più efficaci<sup>28</sup>.

Particolarmente sentita appare negli ultimi tempi la necessità di registra-

re un trial clinico in un archivio accreditato, prima del suo inizio, come richiesto dall'International Committee of Medical Journal Editors<sup>29</sup>. Questa operazione consentirebbe una maggior trasparenza delle varie fasi dello studio, offrendo notevoli vantaggi: ai pazienti che sarebbero facilitati nella ricerca dei protocolli più adatti cui aderire e nell'accesso a nuove terapie, agli investigatori che potrebbero ricavare informazioni utili dalla visione dei trial in corso, per esempio riguardo agli effetti collaterali del farmaco che stanno valutando e infine ai revisori di meta-analisi, che avrebbero maggiori possibilità di speculare sui dati a venire.

Il Comitato Internazionale degli editori delle principali riviste scientifiche, pur non "imponendo" un nome particolare, ha "suggerito" il *www.clinical-trial.gov*, sponsorizzato dalla National Library of Medicine degli Stati Uniti, come il Registro, che presenterebbe al momento i requisiti ideali<sup>30</sup>.

Molti studiosi sono però perplessi nell'affidare a un unico ente questo monopolio e preferirebbero piuttosto la creazione di un metaregistro, in grado di aggregare le informazioni raccolte dai vari database già esistenti<sup>31</sup>. Altri ancora hanno lanciato l'idea di creare un Registro Europeo, riservato ai soli studi clinici pediatrici: il DEC.net (Drug Evaluation in Children), consultabile all'indirizzo web: *www.dec-net.org* e attivo dal 1 luglio 2004<sup>32,33</sup>. Ma le compagnie farmaceutiche appaiono ancora riluttanti a "pubblicizzare" i propri progetti perché temono di veder danneggiati gli obiettivi futuri. In realtà il fatto di essere spesso multicentrici e coinvolgere centinaia di investigatori e di pazienti rende questi lavori già "disponibili" in fase iniziale<sup>34</sup>.

È bene tuttavia essere consapevoli che una registrazione dei trial clinici potrà rappresentare veramente una garanzia di tutela per i ricercatori e per gli stessi pazienti solo se verrà accompagnata da una verifica sulla qualità metodologica e sull'effettiva rilevanza clinica degli studi inseriti<sup>35</sup>: una spinta in tale senso è giunta sia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che ha segnalato recentemente i 20 punti necessari per poter considerare

## MESSAGGI CHIAVE

□ L'industria farmaceutica cerca in vari modi di influenzare l'indipendenza di pensiero e il comportamento dei medici attraverso visite periodiche da parte dei suoi informatori negli ambulatori, inviti a eventi e finanziamenti di studi clinici.

□ Negli anni passati sono state pubblicate numerose ricerche condotte da investigatori che si erano trovati in una posizione di conflitto di interesse, rendendo in questi casi poco attendibili i risultati raggiunti.

□ Per ridurre questo fenomeno le principali riviste scientifiche di medicina generale richiedono ora, come *conditio sine qua non* per la pubblicazione, che gli Autori accompagnino i loro lavori con una dichiarazione esplicita sull'esistenza o meno di un potenziale conflitto di interesse.

□ Con lo scopo di valutare la situazione in campo pediatrico abbiamo condotto un'indagine esaminando tutti gli articoli apparsi nei primi 10 mesi del 2005 su tre riviste pediatriche internazionali, riscontrando un comportamento eterogeneo per quanto riguarda l'esplicitazione del conflitto di interesse.

□ Sia a livello di Società Scientifiche che di singoli operatori sanitari si sta comunque prendendo coscienza di questo problema e si sono avanzate numerose proposte per una sua soluzione.

uno studio controllato conforme alle regole di buona conduzione<sup>36</sup>, sia da un gruppo internazionale di investigatori, specialisti in statistica, epidemiologi ed editori che nella Dichiarazione CONSORT, ha presentato una checklist su come deve essere realizzato e riportato un trial randomizzato<sup>37</sup>.

### Cosa ne pensate se aggiungessimo alcune frasi nel giuramento di Ippocrate?

Potrebbe essere giunto anche il momento di seguire l'esempio dell'American Medical Student Association, che ha deciso di aggiungere queste poche frasi al giuramento di Ippocrate, pronunciato dai neolaureati al momento di entrare nel mondo della professione: "...prenderò le mie decisioni

*mediche libero dall'influenza della pubblicità e delle offerte promozionali; non accetterò denaro, regali o ospitalità che mi possano creare un conflitto di interesse nella mia educazione, nella mia pratica, nel mio insegnamento o nella mia ricerca*"<sup>38</sup>.

### Conflitti di interesse dichiarati: nessuno

#### Indirizzo per corrispondenza:

Daniele Radzik

e-mail: [dradzik@tiscali.it](mailto:dradzik@tiscali.it)

### Bibliografia

1. Briochi CA. Breve storia della corruzione, dall'antichità ai giorni nostri. Edizioni Tea, 2004.
2. Thompson DF. Understanding financial conflict of interest. *N Engl J Med* 1993;329:573-6.
3. Maddox J. Conflict of interest declared. *Nature* 1992;360:205.
4. Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies. 1: Entanglement. *BMJ* 2003;326:1189-92.
5. Lexchin J. What information do physicians receive from pharmaceutical representatives? *Can Fam Physician* 1997;43:941-5.
6. Bekelman J, Li Y, Gross G. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research. *JAMA* 2003;289:454-65.
7. Dana J, Loewenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA* 2003;290:252-5.
8. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is gift ever just a gift? *JAMA* 2000;283:373-80.
9. McKinney W, Shiedermayer D, Lurie N, Simpson D, Goodman J, Rich E. Attitudes of internal medicine faculty and residents toward professional interaction with pharmaceutical sales representatives. *JAMA* 1990;264:1693-7.
10. Bollettino Italiano Farmaci 2001;4:145-9.
11. Kahn JO. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549X106/L CD4 cell counts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2193-202.
12. Blumenthal D. Withholding research results in academic life science evidence from a national survey of faculty. *JAMA* 1997;277:1224-8.
13. Henderson L. More AMCs finding growth from reform. *Center Watch* 2000;1:10-3.
14. Davidoff F. Sponsorship, authorship and accountability. *N Engl J Med* 2001;345:825-7.
15. Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000;356:635-8.
16. Cho MK, Bero LA. The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intern Med* 1996;124:485-9.
17. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark

O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.

18. Safer DJ. Design and reporting modifications in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:190:583-92.

19. Johansen HK, Gotzsche PC. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA* 1999;282:1752-9.

20. Rothman K, Michels K. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994;331:394-8.

21. Bekelman JE, Li Yan, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research. *JAMA* 2003;289:454-65.

22. Eichenwald K, Kolata G. Drug trials hide conflicts for doctors. *New York Times*. May 16, 1999:A1.

23. Eichenwald K, Kolata G. A doctor's drug trial turns into fraud. *New York Times*, May 17, 1999:A1.

24. Angell M. Disclosure of authors' conflicts of interest: a follow-up. *N Engl J Med* 2000;342:586-7.

25. Hussain A, Smith R. Declaring financial competing interests: survey of five general medical journals. *BMJ* 2001;323:263-4.

26. Smith R. Conflitto di interessi in medicina e nelle riviste scientifiche. *Focus Bollettino di farmacovigilanza*. Novembre 2002 <http://www.farmacovigilanza.org/focus/200211>.

27. Smith R. Medical Journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows. *BMJ* 2003;326:137.

28. Morin K, Rakatansky H, Riddick Jr F. Managing conflict of interest in the conduct of clinical trials. *JAMA* 2002;287:78-84.

29. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *CMAJ* 2005;172(13):1700-2.

30. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004;351:1250-1.

31. Abbasi K. Compulsory registration of clinical trials. *BMJ* 2004;329:637-8.

32. Bonati M, Pandolfini C. DEC.net: il primo registro di studi clinici pediatrici. *Medico e Bambino* 2004;5:281-2.

33. Bonati M, Pandolfini C. Pediatric clinical trials registry. *CMAJ* 2005;172(9):1159

34. Editorial. Why should clinical trials be registered? *CMAJ* 2005;172(13):1653.

35. Marchetti F, Lazzarini M. La registrazione degli studi clinici: una garanzia a tutela dei pazienti? *Medico e Bambino* 2005;6:348.

36. WHO technical consultation on clinical trial registration standards meeting 27 April 2005; Geneva, Switzerland. [http://www.who.int/ictrp/news/ictrp\\_sag\\_meeting\\_april2005\\_conclusions.pdf](http://www.who.int/ictrp/news/ictrp_sag_meeting_april2005_conclusions.pdf).

37. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191-4.

38. Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies. 2: Disentanglement. *BMJ* 2003;326:1193-6.