

# Financijski sukob interesa: analiza povezanosti izvora financiranja i rezultata u randomiziranim kontroliranim pokusima iz područja anesteziologije i boli

---

Škugor, Tonkica

Master's thesis / Diplomski rad

2017

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:167:359947>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-19**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET  
I  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tonkica Škugor**

**Financijski sukob interesa: analiza povezanosti izvora financiranja i  
rezultata u randomiziranim kontroliranim pokusima iz područja  
anesteziologije i boli**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2016./2017.**

**Mentorica: izv. prof. dr. sc. Livia Puljak**

**Split, listopad, 2017. godine**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Nastavni predmet:** Anatomija, histologija i embriologija, Laboratorij za istraživanje boli

**Tema rada** prihvaćena je na \_\_. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na \_\_.sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i \_\_. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

**Pomoć pri izradi:**

**Financijski sukob interesa: analiza povezanosti izvora financiranja i rezultata u randomiziranim kontroliranim pokusima iz područja anesteziologije i boli**

Tonkica Škugor, broj indeksa 80

### Sažetak:

Dosadašnje spoznaje: Povezanost financijskih sukoba interesa i rezultata istraživanja kliničkih pokusa iz područja anesteziologije nije dovoljno istražena. To je područje istraživanja važno jer se liječenje boli danas smatra osnovnim ljudskim pravom, a olakšavanje boli je jedan od najvažnijih ishoda za pacijenta.

Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti objavljene rezultate o učinkovitosti i sigurnosti u randomiziranim kontroliranim pokusima (engl. *randomized controlled trials*, RCT) koji su objavljeni u području anesteziologije od 2014. do 2016. godine te analizirati jesu li ti rezultati češće pozitivni u pokusima koje financira industrija u usporedbi s onima koji imaju neovisno financiranje.

Metode: Analizirani su RCT-ovi objavljeni od 2014. do 2016. u sedam časopisa koji pripadaju prvoj kvartili kategorije anestezioloških časopisa prema bazi Journal Citation Reports. Izdvojeni su RCT-ovi koji su analizirali lijekove i medicinske proizvode kao intervencije. Analizirani su navedeni izvori financiranja, izjave o sukobu interesa, vrste intervencija i komparatora, i zaključci autora o djelotvornosti i sigurnosti istraživanih intervencija. Rezultati: Analiziran je 401 RCT, od kojih je većina imala financiranje iz neprofitnih izvora. U malom broju RCT-ova je navedena uloga sponzora, a u 71% radova je navedeno da ne postoji sukob interesa. U 61% RCT-ova koje je financirala industrija autori su bili zaposlenici sponzora. Industrijski financirana istraživanja češće su imala povoljne ishode za svoj proizvod po pitanju učinkovitosti i sigurnosti nego intervencije iz istraživanja financiranih iz neprofitnih izvora.

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja potvrđuju da RCT-ovi s industrijskim financiranjem češće objavljuju pozitivne ishode učinkovitosti i sigurnosti svojih intervencija nego oni s drugim izvorima financiranja. Stoga je nužna oprezna interpretacija rezultata istraživanja koje financira industrija.

**Ključne riječi:** financijski sukob interesa, RCT, učinkovitost i sigurnost, izvor financiranja, anesteziologija

**Rad sadrži:** 29 stranica, 1 tablicu, 23 literaturne reference

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. prof. dr. sc. Damir Sapunar

predsjednik

2. prof. dr. sc. Ivica Grković

član

3. izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

član-mentor

**Datum obrane:** 31. listopada, 2017.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine**

**Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy**

**University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences  
**Scientific field:** Pharmacy  
**Course title:** Anatomy, histology and embryology; Laboratory for pain research  
**Thesis subject:** was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. \_\_ as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. \_\_ and Faculty Council of School of Medicine, session no. \_\_.  
**Mentor:** Assoc. Prof. Livia Puljak, PhD  
**Technical assistance:**

**Financial conflict of interest: analysis of association of source of financing and results in anesthesiology trials**

Tonkica Škugor, index number 80

### **Abstract:**

**Background:** An association between financial conflict of interest and study results of clinical trials in the area of anesthesiology has been insufficiently studied. This area of study is important because nowadays pain treatment is considered to be one of the main human rights, and pain relief is one of the most important outcomes for the patient.

**Aim:** The aim of this study was to evaluate efficacy and safety results in randomized controlled trials published in the area of anesthesiology and to analyze whether those results were more often positive in the trials funded by industry compared to those that had independent funding.

**Methods:** RCTs published between 2014 and 2016 in seven journals which belong to the first quartile of anesthesiology journals according to Journal Citation Reports were analyzed. RCTs which analyzed drugs and medical devices as interventions were singled out. The listed funding sources, conflict of interest statements, types of intervention and comparator and the conclusions of authors regarding efficacy and safety of studied interventions were analyzed.

**Results:** We included 401 RCTs, most of which were funded by nonprofit sources. The role of sponsor was mentioned in few RCTs, and 71% of the trials stated nonexistent conflict of interest. In 61% of RCTs funded by industry, the authors were employees of the sponsor. The industry-sponsored trials more often had favorable efficacy and safety outcomes for their product than the interventions in the trials funded by nonprofit sources.

**Conclusion:** The results of this study confirm that the RCTs funded by industry more often publish positive efficacy and safety outcomes of their interventions than those funded by other sources. Therefore, cautious interpretation of study results funded by industry is necessary.

**Keywords:** financial conflict of interest, RCT, efficacy and safety, funding source, anesthesiology

**Thesis contains:** 29 pages, 1 table, 23 references

**Original in:** Croatian

**Defense committee:**

- |  |              |
|--|--------------|
| 1. Damir Sapunar, MD, PhD, full prof.  | chair person |
| 2. Ivica Grković, MD, PhD, full prof.  | member       |
| 3. Livia Puljak, MD, PhD, assoc. prof. | supervisor   |

**Defense date:** October 31<sup>st</sup>, 2017.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of Faculty of Chemistry and Technology University Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine University, Šoltanska 2

## **Zahvala**

Zahvaljujem se svojoj mentorici na uloženom trudu i vremenu, te na savjetima, strpljenju i pomoći prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svojim roditeljima, sestri, stricu i njegovoj obitelji te prijateljima i kolegama na podršci i motivaciji. AMDG

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1 Bol .....	2
1.1.1 Vrste boli .....	2
1.1.2 Važnost boli.....	2
1.1.3 Pristup liječenju boli kao ljudskom pravu.....	3
1.2 Hijerarhija dokaza u medicini.....	3
1.3 Randomizirani kontrolirani pokus .....	4
1.4 Izvor financiranja i rezultati kontroliranih pokusa .....	5
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	7
3. METODE.....	9
3.1. Etika.....	10
3.2. Kriteriji uključenja.....	10
3.3. Pretraživanje .....	10
3.4. Vađenje podataka .....	10
3.5. Analiza podataka .....	11
4. REZULTATI.....	12
4.1. Rezultati pretraživanja literature .....	13
4.2. Rezultati probira .....	13
4.3. Izvor financiranja.....	13
4.4. Uloga sponzora u istraživanju .....	14
4.5. Sukob interesa autora istraživanja .....	14
4.6. Vrste intervencija.....	15
4.7. Identifikacija industrijski sponzoriranog proizvoda .....	15
4.8. Udio pokusa s pozitivnim rezultatima o djelotvornosti intervencije.....	15
4.9. Udio pokusa s pozitivnim rezultatima o sigurnosti intervencije .....	16
5. RASPRAVA .....	17
6. ZAKLJUČAK .....	21
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	23
8. SAŽETAK .....	26
9. ABSTRACT.....	28

## **1. UVOD**

## **1.1 Bol**

Međunarodno udruženje za proučavanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain*, IASP) definira bol kao neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva, ili opisano u pogledu takvog oštećenja (1).

### **1.1.1 Vrste boli**

Osjećaj boli može biti uzrokovan iritacijom receptora za bol koji se nalaze u koži, zglobovima i mnogim unutrašnjim organima. Uzrok boli može biti i oštećenje perifernog i središnjeg živčanog sustava. Može se pojaviti i bez tkivnog oštećenja, što se naziva psihogena bol. Iskustvo boli ovisi o jačini podražaja, individualnoj osjetljivosti i individualnoj otpornosti. Receptori koji bilježe bolne podražaje su osjetljivi na mehaničke, toplinske i kemijske podražaje, a podražaj koji je štetan percipira se kao bol. Primjena bolnog podražaja na ove receptore uzrokuje stvaranje električnog signala. Taj impuls provode živčana vlakna do kralježnične moždine i mozga (2).

### **1.1.2 Važnost boli**

Bol koja je fiziološki upozoravajući zaštitni sustav bitan za otkrivanje i smanjivanje kontakta s bolnim podražajem naziva se nociceptivna bol, visokog je praga i aktivira se samo kad postoji intenzivan štetni podražaj. Neurobiološki sustav koji generira nociceptivnu bol je važan evolucijski mehanizam zaštite; čak i najprimitivniji živčani sustavi imaju mogućnost signalizirati predstojeće ili stvarno oštećenje tkiva. Zaštitna uloga zahtijeva neposrednu pozornost i djelovanje što se događa refleksom povlačenja i osjećajem neugode. Nedostatak nociceptivne boli predstavlja problem. Kongenitalna neosjetljivost na bol dovodi do fraktura kostiju, nastajanja ožiljaka, deformacija zglobova, amputacija i ranije smrti jer ne postoji zaštitna uloga nociceptivne boli. Važnost očuvanja nociceptivne boli je vidljiva i kad periferna neuropatija dovede do senzoričke denervacije zglobova s ozbiljnim deformacijama zbog nedostatka osjeta za bol. Nociceptivna bol je, dakle, bitan čimbenik za održanje tjelesnog integriteta. Zato je potrebna pažnja s primjenom analgetika, da se ne izgubi zaštitna uloga boli (3).

Upalna bol također ima ulogu zaštite i prilagodbe. Ona pomaže u cijeljenju ozlijeđenog dijela tijela povećavajući senzoričku osjetljivost nakon oštećenja tkiva i onemogućavajući fizički



kontakt ili pomicanje. Takva hipersenzitivnost smanjuje rizik od daljnjeg oštećenja i potiče oporavak. Tu bol uzrokuje aktivacija imunološkog sustava zbog tkivnog oštećenja ili infekcije (3).

### **1.1.3 Pristup liječenju boli kao ljudskom pravu**

Prema međunarodnim propisima o ljudskim pravima, države moraju osigurati lijekove za liječenje boli kao dio temeljnih obveza prava na zdravlje. Bol negativno utječe na kvalitetu života i može imati fizičke, fiziološke i društvene posljedice. Može dovesti do smanjene pokretljivosti i posljedično do gubitka snage, ugrožavanja imunološkog sustava te onemogućuje osobi normalno hranjenje, koncentriranje, spavanje i druženje. Istraživanje Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) je otkrilo da osobe koje pate od kronične boli četiri puta češće pate od depresije i anksioznosti. Fizički i fiziološki učinci kronične boli utječu na tijek bolesti. Kronična bol može neizravno utjecati na ishod bolesti smanjujući suradljivost pacijenta. Iako bi lijekovi za liječenje boli trebali biti svima dostupni, otprilike 80% svjetskog stanovništva ili nema uopće pristup analgeziji ili ima nedovoljan pristup liječenju umjerene do jake boli. Značajne prepreke za učinkovito liječenje boli su: neuspjeli naponi mnogih vlada po pitanju uspostave sustava opskrbe lijekovima; nedostatak smjernica za liječenje boli i palijativnu skrb; nedostatan obrazovanje zdravstvenih radnika o boli i njenom liječenju; postojanje nepotrebno restriktivnih kontrolnih propisa za lijekove; strah među zdravstvenim radnicima od pravnih sankcija zbog legitimne medicinske prakse; i napuhane cijene lijekova za liječenje boli. Te prepreke se mogu shvatiti i kao zlouporaba ljudskih prava (4).

## **1.2 Hijerarhija dokaza u medicini**

Mogućnost istraživanja da što točnije prikaže "istinu" ovisi o dva glavna čimbenika, ustroju i kvaliteti istraživanja. Istraživanja se općenito po ustroju mogu podijeliti u opažajna (opservacijska) i intervencijska. Razlog zbog kojeg se postavlja hijerarhija dokaza u medicini je taj što svi dokazi u medicini, odnosno sva istraživanja u medicini, nisu jednako vrijedna i kvalitetna te nemaju jednak doprinos kad su u pitanju odluke o liječenju pacijenata. Stoga je definirana piramida koja prikazuje hijerarhiju dokaza u medicini, na vrhu koje se nalaze istraživanja koja se smatraju najboljim dokazima (5).

Što se tiče intervencijskih istraživanja, tu najvišu vrijednost ima randomizirani kontrolirani pokus (RCT) i sustavni pregled takvih istraživanja s metaanalizom. RCT-ovi imaju sposobnost kontrole pristranosti zbog nasumične raspodjele ispitanika u skupine – randomizacije. Postupak randomizacije bi trebao stvoriti podjednaku raspodjelu prognostičkih varijabli (poznatih i nepoznatih) i u kontrolnoj i eksperimentalnoj skupini. Istraživanja koja su više opservacijske prirode imaju rizike od pristranosti koji u randomiziranim pokusima nisu prisutni. Sustavni pregledi i metaanalize randomiziranih kontroliranih pokusa koriste podatke individualnih RCT-ova za sintezu dokaza, čime se povećava broj pacijenata čiji podaci su dobiveni, tako povećavajući veličinu uzorka. Glavni nedostatak takvih istraživanja je ovisnost o kvaliteti uključenih RCT-ova (5).

Nasuprot tome, na najnižem nivou hijerarhije nalaze se ekspertna mišljenja, odnosno nečiji subjektivni dojmovi. Iznad njih, a svejedno pri dnu hijerarhije dokaza, nalaze se prikazi slučajeva i serije slučajeva. Oni su najčešće retrospektivni i nemaju kontrolnu skupinu. Kod retrospektivnih istraživanja često se može dogoditi nepotpuno prikupljanje podataka ili nedostatan praćenje. Takva istraživanja se također temelje na iskustvu jednog kirurga ili jednog centra što može spriječiti generaliziranje rezultata. Mogu se koristiti za postavljanje hipoteza za buduća, bolja istraživanja, kao i za dobivanje informacija o rijetkim bolestima. Na sljedećoj razini su studije slučajeva i kontrola. One započinju sa skupinom koja ima ishod od interesa i promatraju druge slične pojedince kako bi uvidjele koji su čimbenici mogli biti prisutni u eksperimentalnoj skupini te bi se mogli povezati s ishodom. Malo iznad njih u hijerarhiji dokaza se nalaze kohortne studije. One se najčešće rade prospektivno, iako se mogu raditi i retrospektivno, i prate dvije skupine pacijenata. Jedna od tih skupina ima čimbenik rizika ili prognostički čimbenik od interesa, a druga nema. Skupine se prate kako bi se vidjela stopa razvoja bolesti ili nekog drugog specifičnog ishoda u skupini s rizičnim čimbenikom u usporedbi s onom bez njega. Što se tiče kvalitete studije, glavni čimbenici koji pridonose kvaliteti istraživanja su randomizacija, prikrivanje razvrstavanja, zasljepljivanje i prikladno praćenje (5).

### **1.3 Randomizirani kontrolirani pokus**

Randomizirani kontrolirani pokusi su najrigorozniji način određivanja postoji li uzročno-posljedična veza između liječenja i ishoda i procjene isplativosti liječenja. Imaju nekoliko važnih značajki:

-slučajna raspodjela po skupinama,

- pacijent i izvoditelj pokusa ne bi trebali znati koja terapija je primijenjena do završetka studije iako takve dvostruko slijepe studije nisu uvijek izvedive ili prikladne,
- sve intervencijske skupine se tretiraju jednako, izuzev eksperimentalne intervencije,
- pacijenti se analiziraju unutar skupine u koju su raspodijeljeni, bez obzira na to je li im primijenjena intervencija, tzv. analiza prema namjeri liječenja (engl. *intention-to-treat analysis*),
- analiza je usmjerena na procjenu razlike u unaprijed definiranim ishodima između intervencijskih skupina (6).

Slučajna raspodjela trebala bi spriječiti postojanje sustavnih razlika između intervencijskih skupina u poznatim i nepoznatim čimbenicima koji bi mogli utjecati na ishod. Dvostruko slijepo izvođenje pokusa omogućuje utjecaj unaprijed određenih mišljenja, koji onda u takvom ustroju istraživanja teže mogu sustavno utjecati na pristranost procjene ishoda. Analiza prema namjeri liječenja zadržava prednost slučajne raspodjele, koja se može izgubiti ako se ispitanici isključe iz analize. Metaanalize kontroliranih pokusa pokazuju da neuspješnost u očuvanju slučajne raspodjele i odsutnost dvostruko slijepog provođenja pokusa dovode do pretjeranih procjena učinka liječenja (6).

Iako su randomizirani kontrolirani pokusi snažni istraživački alati, njihova upotreba može biti ograničena zbog etičkih i praktičnih razloga. Izlaganje pacijenata intervenciji koja se smatra lošijom od trenutnog liječenja se često smatra neetičnim. U drugim okolnostima, RCT može biti etičan, ali neizvediv zbog poteškoća s randomizacijom i uključivanjem ispitanika. Treći ograničavajući čimbenik je taj što su RCT-ovi obično skuplji i potrebno je više vremena za njihovo izvođenje (6).

#### **1.4 Izvor financiranja i rezultati kontroliranih pokusa**

Industrija koja proizvodi lijekove, medicinske proizvode ili druge proizvode vezane uz zdravlje financira sve veći broj kliničkih pokusa. Ako rezultati i zaključci dokažu neučinkovitost, npr. ako rezultati nisu povoljni za sponzora, to može značiti ozbiljnu financijsku štetu za tvrtku (7).

Sponzor može podupirati studiju na mnoge načine; može biti jedini sponzor studije, može dijeliti sponzorstvo s drugim izvorom financiranja ili može autore kliničkog pokusa

opskrbiti besplatnim proizvodima. Industrija može potencijalno utjecati na ishod kliničkog pokusa na mnoge načine, uključujući postavljanje kliničkog pitanja, ustroj istraživanja, provedbu istraživanja, analizu podataka, selektivno prijavljivanje rezultata koji su povoljni za sponzora i obrtanje u prijavljivanju zaključaka (8-11).

Smjernice CONSORT (engl. *CONsolidated Standards of Reporting Trials*) za provedbu i izvještavanje o randomiziranim kontroliranim pokusima prvi put su u literaturi objavljene 1996. godine (12). Te smjernice preporučuju postupak prijavljivanja financiranja u domeni koja se zove "Izvori financiranja i druga potpora (kao npr. opskrba lijekovima), uloga financijera". Međutim, mnoge studije, čak i novije, su zaključile da mnogi RCT-ovi još uvijek ne objavljuju taj podatak (13).

Cochrane sustavni pregled o financiranju industrije i ishodima istraživanja lijekova i medicinskih proizvoda iz 2012. uključio je 48 primarnih studija i pronašao dokaze o pristranosti koja nastaje zbog financiranja industrije; zaključak je bio da industrijski financirane studije (IS) imaju povoljnije rezultate i zaključke nego istraživanja koja nije financirala industrija (*non-IS*) (7).

Povezanost financijskih sukoba interesa i rezultata istraživanja kliničkih pokusa iz područja anesteziologije nije dovoljno istražena. To je područje istraživanja važno jer se liječenje boli danas smatra osnovnim ljudskim pravom, a olakšavanje boli je jedan od najvažnijih ishoda za pacijenta (14). Kliničarima i pacijentima je važno znati je li područje liječenja boli lišeno komercijalnog utjecaja na rezultate studija. Barden i suradnici su 2006. objavili analizu pristranosti industrijskog financiranja u istraživanjima akutne boli i migrene. Od 176 analiziranih pokusa, samo 2 su financirali neprofitni izvori, a u 31 znanstvenom radu nisu uopće prikazani podatci o financiranju. Zaključak tog istraživanja je bio da analiza nije moguća zbog manjka studija s neprofitnim izvorima financiranja (15). Zbog toga smo odlučili istražiti ovu temu na velikoj skupini novijih RCT-ova iz područja anesteziologije.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti objavljene rezultate o učinkovitosti i sigurnosti u RCT-ovima koji su objavljeni u području anesteziologije od 2014. do 2016. godine te analizirati jesu li ti rezultati češće pozitivni u pokusima koje financira industrija u usporedbi s onima koji imaju neovisno financiranje.

Glavna je hipoteza da RCT-ovi s industrijskim financiranjem češće objavljuju pozitivne ishode učinkovitosti i sigurnosti analiziranih intervencija nego oni koji imaju neovisno financiranje.

### **3. METODE**

### **3.1. Etika**

U ovom istraživanju su analizirani podatci iz objavljenih primarnih studija. Nisu bili uključeni pacijenti niti osobni podatci pacijenata te stoga nije bilo potrebno odobrenje Etičkog povjerenstva.

### **3.2. Kriteriji uključanja**

Analizirani su RCT-ovi iz područja anesteziologije koji su analizirali lijekove ili medicinske proizvode, a objavljeni su u prvoj kvartili *Journal Citation Reports* (JCR) kategoriji *Anesthesiology* u razdoblju od 2014. do 2016. Temeljem čimbenika odjeka iz 2015. Sedam časopisa je analizirano, uključujući (abecednim redom) *Anaesthesia*, *Anesthesia and Analgesia*, *Anesthesiology*, *Pain*, *British Journal of Anaesthesia*, *European Journal of Anaesthesiology*, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*.

### **3.3. Pretraživanje**

Bibliografska baza podataka MEDLINE pretražena je 4. travnja 2017. godine pomoću PubMed mrežnog sustava korištenjem filtera za RCT-ove, datuma objavljivanja od 1. siječnja 2014. godine do 31. prosinca 2016. godine te imena sedam časopisa. Sintaksa korištena za pretraživanje bila je: “Randomized controlled trial [ptyp] AND (“2014/01/01”[PDAT]: “2016/12/31”[PDAT]) AND ("Anesthesiology"[Journal] OR "Pain"[Journal] OR "British Journal of Anaesthesia"[Journal] OR "European Journal of Anaesthesiology"[Journal] OR "Anesthesia and Analgesia"[Journal] OR "Anaesthesia"[Journal] OR "Regional Anesthesia and Pain Medicine"[Journal])”.

Nakon pretraživanja su s PubMed-a preuzeti naslovi i sažetci. Dva autora su neovisno pretraživala preuzete podatke (naslove i članke) te isključila zapise koji nisu bili RCT-ovi. U sljedećem koraku pribavljeni su cjeloviti tekstovi RCT-ova te su analizirani.

### **3.4. Vađenje podataka**

Pripremljena je tablica za standardizirano izvlačenje podataka. Sljedeći podaci su izvađeni iz uključenih RCT-ova: samoprijavljeni financijski sukobi interesa, vrsta sponzorstva, opis uloge sponzora (ako postoji), bolest/stanje, vrsta intervencije i usporedba, identifikacija sponzoriranog proizvoda, veličina uzorka, smjer učinkovitosti i sigurnosni ishodi.



Vrsta sponzorstva je kategorizirana na sljedeći način: samo industrijski (IS), samo neprofitno financiranje, kombinacija industrijskog i neprofitnog financiranja, samo opskrba proizvodom, bez financiranja, nepostojeća deklaracija o financiranju. Aktivne intervencije su kategorizirane kao lijek, medicinski proizvod ili ostalo. Kad su bili izvučeni podaci o intervencijama i njihovim usporedbama, definirali smo sponzorirani proizvod. U slučaju usporedbe aktivne intervencije i placeba, aktivna intervencija je označena kao sponzorirani proizvod. U slučaju izravne usporede aktivnih komparatora (engl. *head-to-head*) definiran je sponzorirani proizvod temeljem objavljenih informacija o financiranju.

### **3.5. Analiza podataka**

Opisni podatci su prikazani kao frekvencije i postotci. Korišten je Microsoft Excel program (Microsoft Inc., Redmond, WA, USA) za analizu podataka.

## **4. REZULTATI**

#### **4.1. Rezultati pretraživanja literature**

Pretraživanjem MEDLINE-a pronađeno je 668 bibliografskih zapisa koji su bili indeksirani kao RCT-ovi. Isključeno je 26 radova jer nisu bili randomizirani kontrolirani pokusi (N=23) ili se radilo o RCT-ovima koji su objavljeni u obliku pisma uredniku pa nisu imali sažetke koji bi se mogli analizirati (N=2); jedan rad je isključen jer je opisivao dva odvojena istraživanja od kojih je jedno bilo RCT, a drugi dio nije pa je procijenjeno da bi ustroj istraživanja mogao utjecati na sažetak. Od preostalih 642 članka isključeno je još 241 RCT-ova koji nisu analizirali lijekove i medicinske proizvode.

#### **4.2. Rezultati probira**

Probirom 668 sažetaka izdvojili smo 401 RCT u kojima su analizirani lijekovi i medicinski proizvodi.

#### **4.3. Izvor financiranja**

Većina RCT-ova (61%) imala je financiranje iz neprofitnih izvora, uključujući projekte različitih organizacija i zaklada te financiranje od strane ustanova i odjela. Industrija je financirala 13% RCT-ova, dok je u 6,7% slučajeva RCT financiran kombinacijom neprofitnih i industrijskih sponzora. U malom broju RCT-ova bilo je navedeno da je istraživanje financirano neprofitnim izvorima, a sponzori su samo donirali lijekove ili medicinske proizvode; ili je navedeno da je industrija donirala lijek ili medicinski proizvod, a bez spominjanja ostalih izvora financiranja. Dva su RCT-a navela da je istraživanje „samo-financirano“ bez daljnjih objašnjenja o čemu se točno radi, a za jedno istraživanje je navedeno da ga je financirala Austrijska banka. U desetini RCT-ova autori su naveli da nije primljeno nikakvo financiranje. Moguće je da se to odnosi na to da nije primljeno nikakvo vanjsko financiranje izvan ustanove, ali autori to nisu eksplicitno naveli (Tablica 1).

Tablica 1. Izvori financiranja analiziranih randomiziranih kontroliranih pokusa

Izvor financiranja	N (%)
Neprofitni izvori	246 (61)
Industrija koja proizvodi lijekove i medicinske proizvode	51 (13)
Autori navode da nije primljeno nikakvo financiranje	39 (9,7)
Kombinacija neprofitnih izvora i industrije	27 (6,7)
Izvor financiranja nije opisan	19 (4,7)
Neprofitni izvor financiranja istraživanja, a industrija je samo donirala lijek ili medicinski proizvod	14 (3,4)
Industrija je samo donirala lijek ili medicinski proizvod; financiranje od strane neprofitnih izvora se ne spominje	2 (0,5)
Samo-financiranja	2 (0,5)
Austrijska nacionalna banka	1 (0,25)

#### 4.4. Uloga sponzora u istraživanju

U svega 38 (9,3%) RCT-ova navedena je određena vrsta opisa vezana za ulogu sponzora u istraživanju. U većini tih RCT-ova (N=25, 66%) navedeno je da sponzor nije imao nikakvu ulogu u istraživanju, pisanju rada i objavi rezultata. U 5 (13%) RCT-ova navedeno je kako je sponzor imao ulogu u svim dijelovima istraživanja, počevši od ustroja, provedbe pa do objave i još su zaposlenici sponzora bili autori istraživanja. U 5 (13%) RCT-ova je samo navedeno da je sadržaj znanstvenog rada isključivo odgovornost autora i da ne odražava mišljenja i stavove sponzora. U 3 (7,8%) RCT-ova sponzori su imali opisanu djelomičnu ulogu, primjerice u ustroju i provedbi istraživanja, ali sponzor navodno nije imao potpunu kontrolu nad istraživanjem i nije bilo zabrana sponzora vezano za sadržaj i objavu rada.

#### 4.5. Sukob interesa autora istraživanja

Od 401 RCT-a, u 114 (28%) su navedeni sukobi interesa autora istraživanja povezani s financiranjem od strane industrije lijekova i medicinskih proizvoda, uključujući primanje honorara za konzultantske usluge, predavanja, putovanja, sredstva za znanstvena istraživanja, vlasnici su dionica industrije koje je financirala istraživanje ili su autori RCT-a bili zaposlenici industrije koja je financirala istraživanje. U 286 (71%) RCT-ova navedeno je da nikakvog sukoba interesa nema.

Jedan RCT (Konstantatos et al., 2016) nije naveo nikakvu informaciju vezano za CoI autora; u odjeljku o sukobu interesa samo je navedena informacija o izvoru financiranja.

U 29 RCT-a je u odjeljku o sukobu interesa navedeno da su zaposlenici sponzora bili autori istraživanja. Sve te RCT-ove financirala je industrija. Jedan RCT (Miki et al., 2016) kojeg je financirala industrija imao je dva autora koji su bili zaposleni kod sponzora, a u odjeljku o sukobu interesa je navedeno da autori nemaju sukoba interesa. Jedan RCT (Kapural et al., 2016) je imao autora koji je prema afilijaciji bio zaposlenik sponzora, a u odjeljku o sukobu interesa je za tog autora samo bilo navedeno da je primao „osobnu naknadu“ (engl. „*personal fees*“), a ne eksplicitno da je bio zaposlenik. Stoga je ukupno 31 od 51 (61%) RCT-ova koje je financirala industrija imalo autore koji su bili zaposlenici sponzora.

U jednom RCT-u (Ziegler et al., 2015) je nađena paradoksalna izjava na početku odjeljka o sukobu interesa. Najprije je navedena rečenica koja glasi „Autori nemaju sukoba interesa“, a nakon toga su navedena dva paragrafa teksta u kojima svi autori navode da su ili zaposlenici farmaceutske industrije koja je financirala istraživanje, ili imaju dionice te tvrtke, ili s tom industrijom imaju druge financijske veze kao što su primanje honorara za predavanja ili konzultantske usluge, ili primanje novca za znanstvene projekte.

#### **4.6. Vrste intervencija**

U analiziranim RCT-ovima uglavnom su analizirani različiti lijekovi (N=333, 83%), a u manjem broju medicinski proizvodi (N=68; 17%).

#### **4.7. Identifikacija industrijski sponzoriranog proizvoda**

U 328 RCT-ova industrija koja je proizvodila lijek ili medicinski proizvod nije bila uključena ili nije bilo jasno koju intervenciju je financirala. U 9 RCT-ova uspoređena su dva lijeka ili dva medicinska proizvoda istog proizvođača. U preostalih 64 slučajeva zabilježeni su proizvodi koje je financirala industrija.

#### **4.8. Udio pokusa s pozitivnim rezultatima o djelotvornosti intervencije**

U RCT-ovima koje je financirala industrija, u 30/51 (59%) pokusa je intervencija sponzora bila bolja od komparatora po pitanju djelotvornosti.

U RCT-ovima koje su naveli kombinirano financiranje industrije i neprofitnih izvora, u 12/27 (44%) je zaključeno da je intervencija bolja od komparatora po pitanju djelotvornosti.

U RCT-ovima koji su naveli neprofitno financiranje ili da nije bilo financiranja, u 158/298 (53%) je zaključeno da je intervencija bolja od komparatora po pitanju djelotvornosti.

#### **4.9. Udio pokusa s pozitivnim rezultatima o sigurnosti intervencije**

U RCT-ovima koje je financirala industrija, u 5/51 (10%) pokusa je intervencija sponzora bila bolja od komparatora po pitanju sigurnosti.

U RCT-ovima koje su naveli kombinirano financiranje industrije i neprofitnih izvora, u 1/27 (3,7%) je zaključeno da je intervencija bolja od komparatora po pitanju djelotvornosti.

U RCT-ovima koji su naveli neprofitno financiranje ili da nije bilo financiranja, u 9/298 (3%) je zaključeno da je intervencija bolja od komparatora po pitanju djelotvornosti.

## **5. RASPRAVA**

Od 401 uključenog RCT-a većina je imala financiranje iz neprofitnih izvora, zatim industrijsko te kombinirano, a najmanji broj RCT-ova je imao samo donirane proizvode od sponzora uz neprofitno ili navedeno financiranje. Dva RCT-a su bila "samofinancirana", a jednog je financirala Austrijska banka. U gotovo 10% RCT-ova je navedeno da nije primljeno nikakvo financiranje, ali nije jasno odnosi li se to na vanjsko financiranje ili na financiranje općenito. U malom broju RCT-ova je navedena uloga sponzora. U većini RCT-ova (71%) je navedeno da ne postoji sukob interesa. Jedan RCT (Konstantatos et al., 2016) ne sadržava izjavu o sukobu interesa. U 61% RCT-ova koje je financirala industrija zaposlenici sponzora su bili autori. U RCT-u Ziegler et al., 2015 pronađena je izjava da autori nemaju sukob interesa, a kasnije u tekstu je navedeno da imaju financijske veze s industrijom koja je financirala istraživanje.

Što se tiče industrijski financiranih istraživanja, bilo da se radi o lijeku ili medicinskom proizvodu, u 59% RCT-ova, intervencija se pokazala učinkovitijom od komparatora, dok je taj iznos u RCT-ovima s neprofitnim financiranjem niži (53%), a u RCT-ovima s kombiniranim financiranjem još niži (44%). Dakle, naše istraživanje pokazuje da industrijski financirana istraživanja imaju češće pozitivne odnosno povoljne ishode po pitanju djelotvornosti intervencije nego istraživanja financirana iz drugih izvora.

Po pitanju sigurnosti, u industrijski financiranim RCT-ovima intervencija je bila bolja od komparatora u 10% slučajeva, u RCT-ovima s kombiniranim financiranjem 3,7%, a u neprofitnim u 3% slučajeva. To pokazuje da su industrijski financirana istraživanja imala povoljnije ishode i što se tiče sigurnosti intervencije u usporedbi s istraživanjima financiranim iz drugih izvora. Naši rezultati, dakle, potvrđuju da RCT-ovi s industrijskim financiranjem češće objavljuju pozitivne ishode učinkovitosti i sigurnosti svojih intervencija nego oni s drugim izvorima financiranja.

Smatra se kako je danas velika većina medicinske literature loša i pogrešna, bez obzira na to kako je provedena (16). RCT-ovi se smatraju objektivnim dokazima u medicini, ako su propisno provedeni. Ali, iako se nalaze na vrhu piramide hijerarhije primarnih dokaza u medicini (17), zaključci iz RCT-ova mogu biti pogrešni zbog propusta u ustroju istraživanja, načinu na koji je studija provedena, rezultati analizirani i opisani. Takvi propusti mogu dovesti do precjenjivanja ili podcjenjivanja stvarnog učinka intervencije, odnosno pristranosti (engl. *bias*) (18). Dio autora smatra kako je komercijalno financiranje istraživanja također potencijalni izvor pristranosti, što se naziva industrijska pristranost (engl. *industry*



*sponsorship bias*). Ranija istraživanja ukazuju da je industrijsko financiranje povezano s povoljnijim rezultatima za tvrtku koja sponzorira istraživanu intervenciju nego kad se radi o istraživanjima s financiranjem iz drugih izvora (19).

U studiji Lopez et al., 2015 istraživano je financijski sukob interesa u području plastične kirurgije. Uključeno je bilo 568 radova iz područja temeljnih i kliničkih znanosti u časopisima o plastičnoj kirurgiji. Od njih je svega 17,6% navelo sukob interesa, dok u ostalim radovima informacije o sukobu interesa nije bilo. U 66% radova je opisan pozitivan rezultat, odnosno potvrđena je početna hipoteza. Zaključeno je da su istraživanja koja su imala sukob interesa imala i 7,12 puta češći pozitivni ishod u usporedbi sa istraživanjima bez sukoba interesa (20).

U studiji Riaz et al., 2015 je istraživano utjecaj izvora financiranja na rezultate kardiovaskularnih istraživanja. Uspoređivali su istraživanja koja je sponzorirao Američki nacionalni institut za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*, NIH) i industrijski sponzorirane studije i pokazalo se da su industrijski sponzorirana istraživanja imala 4 puta češće povoljne rezultate, a kad su se fokusirali na liječenje hipertenzije i antikoagulaciju, imali su 7 puta češće povoljne ishode (21).

U Cochrane sustavnom pregledu Lundh et al., 2017 je istraživano imaju li industrijski financirana istraživanja povoljnije ishode u usporedbi s onima koja imaju druge izvore financiranja (22). Uključeno je bilo 75 radova i zaključeno je da industrijski financirana istraživanja imaju povoljnije ishode. U tom sustavnom pregledu bili su uključeni radovi koji opisuju presječne studije, kohortne studije, sustavne preglede ili meta-analize u kojima su kvantitativno uspoređena primarna istraživanja lijekova ili medicinskih proizvoda koje su financirale farmaceutske tvrtke s istraživanjima koja su imala druge izvore financiranja. Lijekovi su bili definirani kao tvari koje zahtijevaju odobrenje regulatornih tijela za dolazak na tržište, a medicinski proizvodi kao instrumenti čija je namjera korištenje u dijagnostičke, terapijske ili preventivne svrhe. Devetnaest radova je istražilo pitanja sponzorstva i veličine efekta, ali za te podatke nije napravljena meta-analiza jer su rezultati prikazivani na različite načine. Četiri rada su prikazala rezultate odvojeno za lijekove i medicinske proizvode, i među njima nije bilo razlike u povezanosti između sponzorstva i rezultata (7).

Naci et al., 2014 su proveli sustavni pregled literature i mrežnu meta-analizu (engl. *network meta-analysis*) o problematici industrijskog sponzorstva u kliničkim pokusima koji su ispitivali statine. Analizom 183 RCT-a nisu našli razliku u rezultatima između pokusa koje je financirala industrija i onih koje nije financirala industrija (23).

Prije ovog istraživanja jedino je studija Barden et al., 2006 istraživala utjecaj izvora financiranja u istraživanjima u području anesteziologije i boli; u tom su istraživanju analizirana istraživanja iz područja akutne boli i migrene. Međutim, od 176 istraživanja, samo 2 su imala neprofitni izvor financiranja, a 31 istraživanje nije sadržavalo izjavu o financiranju (15).

Rezultati istraživanja prikazanog u ovom radu, a tako i drugih istraživanja ukazuju da je potreban oprez u tumačenju dokaza iz RCT-ova kad ih sponzorira komercijalna industrija. Također, rezultati o postojanju pristranosti vezane za financiranje industrije imaju implikaciju i na procjenu rizika od pristranosti u sustavnim pregledima. Trenutno Cochrane priručnik za izradu sustavnih pregleda nema zasebnu stavku za procjenu rizika od pristranosti povezanog s komercijalnim izvorom financiranja, ali prikazani podatci ukazuju da na RCT-ove mogu značajno utjecati izvori financiranja. Rizik od pristranosti povezan s financiranjem industrije trebao bi se stoga procjenjivati zasebno kao još jedna kategorija rizika od pristranosti u sustavnim pregledima RCT-ova.

## **6. ZAKLJUČAK**

Na temelju ovog istraživanja, koje je uključilo 401 RCT objavljen u znanstvenim časopisima u području anesteziologije i boli, zaključeno je da industrijski financirana istraživanja češće objavljuju povoljne ishode po pitanju učinkovitosti i sigurnosti nego istraživanja financirana iz drugih izvora.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. IASP Taxonomy. 2012; Available from: <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain>.
2. Swieboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2013;Spec no. 1:2-7.
3. Woolf CJ. What is this thing called pain? *The Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(11):3742-4.
4. Access to pain treatment as a human right. 2010; Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-8-8>.
5. Petrisor B, Bhandari M. The hierarchy of evidence: Levels and grades of recommendation. *Indian journal of orthopaedics*. 2007;41(1):11-5.
6. Understanding controlled trials: Why are randomised controlled trials important? 1998; Available from: <http://www.bmj.com/content/316/7126/201>.
7. Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, Busuioac OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;12:MR000033.
8. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS medicine*. 2007;4(6):e184.
9. Lexchin J. Those who have the gold make the evidence: how the pharmaceutical industry biases the outcomes of clinical trials of medications. *Science and engineering ethics*. 2012;18(2):247-61.
10. Sismondo S. How pharmaceutical industry funding affects trial outcomes: causal structures and responses. *Soc Sci Med*. 2008;66(9):1909-14.
11. Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. *Contemporary clinical trials*. 2008;29(2):109-13.
12. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276(8):637-9.
13. Beyari MM, Hak A, Li CS, Lamfon HA. Conflict of interest reporting in dentistry randomized controlled trials: a systematic review. *The journal of evidence-based dental practice*. 2014;14(4):158-64.
14. Lohman D, Schleifer R, Amon JJ. Access to pain treatment as a human right. *BMC medicine*. 2010;8:8.
15. Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Bias from industry trial funding? A framework, a suggested approach, and a negative result. *Pain*. 2006;121(3):207-18.

16. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS medicine*. 2005;2(8):e124.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
18. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
19. Bero L. Industry sponsorship and research outcome: a Cochrane review. *JAMA internal medicine*. 2013;173(7):580-1.
20. Lopez J, Lopez S, Means J, Mohan R, Soni A, Milton J, et al. Financial Conflicts of Interest: An Association between Funding and Findings in Plastic Surgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;136(5):690e-7e.
21. Riaz H, Raza S, Khan MS, Riaz IB, Krasuski RA. Impact of Funding Source on Clinical Trial Results Including Cardiovascular Outcome Trials. *The American journal of cardiology*. 2015;116(12):1944-7.
22. Industry sponsorship and research outcome. 2017; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.MR000033.pub3/full>.
23. Naci H, Dias S, Ades AE. Industry sponsorship bias in research findings: a network meta-analysis of LDL cholesterol reduction in randomised trials of statins. *BMJ*. 2014;349:g5741.

## **8. SAŽETAK**



**Dosadašnje spoznaje:** Povezanost financijskih sukoba interesa i rezultata istraživanja kliničkih pokusa iz područja anesteziologije nije dovoljno istražena. To je područje istraživanja važno jer se liječenje boli danas smatra osnovnim ljudskim pravom, a olakšavanje boli je jedan od najvažnijih ishoda za pacijenta.

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti objavljene rezultate o učinkovitosti i sigurnosti u randomiziranim kontroliranim pokusima (engl. *randomized controlled trials*, RCT) koji su objavljeni u području anesteziologije od 2014. do 2016. godine te analizirati jesu li ti rezultati češće pozitivni u pokusima koje financira industrija u usporedbi s onima koji imaju neovisno financiranje.

**Metode:** Analizirani su RCT-ovi objavljeni od 2014. do 2016. u sedam časopisa koji pripadaju prvoj kvartili kategorije anestezioloških časopisa prema bazi Journal Citation Reports. Izdvojeni su RCT-ovi koji su analizirali lijekove i medicinske proizvode kao intervencije. Analizirani su navedeni izvori financiranja, izjave o sukobu interesa, vrste intervencija i komparatora, i zaključci autora o djelotvornosti i sigurnosti istraživanih intervencija.

**Rezultati:** Analiziran je 401 RCT, od kojih je većina imala financiranje iz neprofitnih izvora. U malom broju RCT-ova je navedena uloga sponzora, a u 71% radova je navedeno da ne postoji sukob interesa. U 61% RCT-ova koje je financirala industrija autori su bili zaposlenici sponzora. Industrijski financirana istraživanja češće su imala povoljne ishode za svoj proizvod po pitanju učinkovitosti i sigurnosti nego intervencije iz istraživanja financiranih iz neprofitnih izvora.

**Zaključak:** Rezultati ovog istraživanja potvrđuju da RCT-ovi s industrijskim financiranjem češće objavljuju pozitivne ishode učinkovitosti i sigurnosti svojih intervencija nego oni s drugim izvorima financiranja. Stoga je nužna oprezna interpretacija rezultata istraživanja koje financira industrija.

## **9. ABSTRACT**

**Background:** An association between financial conflict of interest and study results of clinical trials in the area of anesthesiology is insufficiently studied. This area of study is important because nowadays pain treatment is considered to be one of the main human rights, and pain relief is one of the most important outcomes for the patient.

**Aim:** The aim of this study was to evaluate efficacy and safety results in randomized controlled trials published in the area of anesthesiology and to analyze whether those results are more often positive in the trials funded by industry compared to those that had independent funding.

**Methods:** RCTs published between 2014 and 2016 in seven journals which belong to the first categorical quartile of anesthesiology journals according to Journal Citation Reports were analyzed. RCTs which analyzed drugs and medical devices as interventions were singled out. The listed funding sources, conflict of interest statements, types of intervention and comparator and the conclusions of authors regarding efficacy and safety of studied interventions were analyzed.

**Results:** We included 401 RCTs, most of which were funded by nonprofit sources. The role of sponsor was mentioned in few RCTs, and 71% of the trials stated nonexistent conflict of interest. In 61% of RCTs funded by industry, the authors were employees of the sponsor. The industry-sponsored trials more often had favorable efficacy and safety outcomes for their product than the interventions in the trials funded by nonprofit sources.

**Conclusion:** The results of this study confirm that the RCTs funded by industry more often publish positive efficacy and safety outcomes of their interventions than those funded by other sources. Therefore, cautious interpretation of study results funded by industry is necessary.