

Relations entre le financement et les conclusions au cours des essais médicamenteux randomisés

Un bon reflet de l'efficacité du traitement ou des effets secondaires ?

Bodil Als-Nielsen, MD

Wendong Chen, MD

Christian Gluud, MD, DMSc

Lise L. Kjaergard, MD

Il semble, de façon empirique, que les conclusions des essais randomisés soient plus favorables aux interventions évaluées lorsque le financement en est assuré par des organisations lucratives.¹⁻⁷ Trois études ont déjà montré une telle association pour des essais randomisés publiés dans des revues de renom.¹⁻³ Deux études ont abouti à des conclusions semblables à propos d'essais randomisés concernant arthrite⁴ et le myélome.⁵ Deux revues générales récentes^{6,7} ont souligné la valeur de ces constatations. On ignore si cette association reflète les résultats quantitatifs de l'essai⁸. Les conclusions plus favorables des essais financés par des organisations lucratives pourraient refléter soit un réel bénéfice thérapeutique, soit une moindre incidence d'effets secondaires. Aucune des études antérieures¹⁻⁷ ne s'est penchée sur ces questions. De plus, elles ont inclus des cohortes expérimentales relativement hétérogènes. Ceci pourrait avoir affecté les résultats observés. Il n'est pas exclu que l'association témoigne simplement du fait que les essais financés par des organisations lucratives évaluent les interventions les plus efficaces.

L'influence de la qualité méthodologique, du type d'intervention dans le groupe contrôle, de la taille de l'échantillon, du domaine pathologique, pourrait aussi jouer un rôle important. Ces variables n'ont été évaluées que dans une étude. Elles n'ont pas paru expliquer l'association entre le financement et les conclusions.³ De plus, des intérêts financiers peuvent influencer la décision de soumettre à des revues de renom les essais dont les résultats sont favorables.

Nous avons cherché à savoir si l'association entre le financement et les conclusions des essais thérapeutiques randomisés reflétait effectivement l'ampleur de l'action thérapeutique ou l'incidence des effets secondaires.

Contexte Des études antérieures indiquent que les essais financés par l'industrie tendent à donner des conclusions favorables à celle-ci.

Objectif Vérifier si, en cas de financement par l'industrie, les conclusions des essais médicamenteux randomisés sont un bon reflet du résultat thérapeutique et des effets secondaires.

Schéma Etude d'observation de 370 essais médicamenteux randomisés inclus dans des méta-analyses provenant de revues Cochrane sélectionnées dans la bibliothèque Cochrane, en mai 2001. Dans un échantillon aléatoire de 167 revues Cochrane, 25 contenaient des méta-analyses utilisables pour l'étude (évaluation d'un critère binaire ; synthèse d'au moins 5 essais intégralement publiés parmi lesquels un au moins rapportait un masquage adéquat de l'allocation aléatoire et un au moins un masquage inadéquat). Le critère d'évaluation primaire binaire dans chaque méta-analyse était considéré comme le critère primaire de tous les essais inclus dans la méta-analyse. L'association entre le financement et les conclusions a été analysée par une méthode de régression logistique avec ajustement à l'efficacité du traitement, aux effets secondaires et à d'autres facteurs confondants (qualité méthodologique, intervention dans le groupe contrôle, taille de l'échantillon, année et lieu de la publication).

Critère de jugement principal Les conclusions des essais, selon que le médicament évalué était ou non recommandé comme traitement de choix.

Résultats Le médicament à l'essai était recommandé comme traitement de choix dans 16 % des essais financés par des organisations non lucratives, 30 % des essais qui ne mentionnaient pas l'origine du financement, 35 % des essais dont le financement était mixte (organisations lucratives et non lucratives), et 51 % des essais financés par des organisations lucratives ($p < 0,001$; test chi-2). Les analyses de régression logistique indiquent que le financement, l'efficacité du traitement et le double insu étaient les seuls éléments prédictifs, de façon significative, des conclusions. Les analyses ajustées ont montré que les essais financés par des organisations lucratives conduisaient, de façon significative, à recommander plus souvent le médicament évalué comme traitement de choix (rapport de cotes, 5,3 ; intervalle de confiance à 95 %, 2,0 – 14,4) par rapport aux essais financés par des organisations non lucratives. Cette association ne semblait pas refléter l'efficacité du traitement ou les effets secondaires.

Conclusions Les conclusions des essais financés par des organisations lucratives pourraient être plus favorables du fait de biais dans l'interprétation des résultats. Le lecteur devrait donc vérifier soigneusement si les conclusions des essais randomisés sont bien étayées par des données.

JAMA. 2003 ; 290 : 921-928.

www.jama.com

Notre objectif secondaire était de préciser l'impact de la qualité méthodologique, du type d'intervention dans le groupe contrôle, de la taille de l'essai, de l'année de publication, et de la publication éventuelle dans une revue de renom.

MÉTHODES

Nous avons choisi tous les essais randomisés inclus dans des méta-analyses conformes au protocole, à partir d'un échantillon aléatoire des revues Cochrane obtenu en mai 2001 ; nous en avons extrait les données concernant les conclusions, le financement, l'efficacité du traitement, les effets secondaires et d'autres

facteurs confondants éventuels. Nous avons retenu le critère principal de jugement de chaque essai conformément à la méta-analyse dont il était issu. Ainsi avons-nous analysé s'il existait des relations entre le financement et les conclusions concernant l'efficacité thérapeutique ou les effets secondaires.

Affiliations des auteurs : The Copenhagen Trial Unit, Center for Clinical Intervention Research, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Danemark.

Correspondance : Bodil Als-Nielsen, MD, The Copenhagen Trial Unit, Center for Clinical Intervention Research, Copenhagen University Hospital, H: S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100, Copenhagen, Danemark (e-mail : bodil.a@ctu.rh.dk).

Encadré. Echelle utilisée pour classer les conclusions des essais thérapeutiques.

6 points

L'intervention expérimentale est largement préférée et devrait à présent être considérée comme le traitement standard de tous les patients

5 points

L'intervention expérimentale est préférée au contrôle mais d'autres essais sont nécessaires; ou bien elle pourrait être plus coûteuse

4 points

L'intervention expérimentale et celle du contrôle sont à peu près équivalentes, mais la première est meilleur marché, plus facile à administrer, ou présente d'autres avantages mineurs de ce type.

3 points

L'intervention expérimentale et celle du contrôle sont à peu près équivalentes, mais la seconde est meilleur marché, plus facile à administrer, ou présente d'autres avantages mineurs de ce type.

2 points

L'intervention dans le groupe contrôle est préférée à celle du groupe expérimental, mais cette dernière pourrait être prometteuse dans certaines circonstances ou présenter d'autres avantages semblables.

1 point

L'intervention dans le groupe contrôle est largement préférée et devrait, à présent, être considérée comme le traitement standard de tous les patients.

réparties en deux groupes, selon que le médicament à l'essai est recommandé comme traitement de choix sans aucune contestation (6 points), ou non (1 – 5 points).

Nous avons recherché les sources de financement à partir du texte, des données concernant l'origine des subventions, de l'affiliation des auteurs et des remerciements. Les sources de financement ont été classées en organisations non lucratives, lucratives, mixtes ou d'origine inconnue (non rapportée). Les organisations lucratives étaient définies comme les compagnies susceptibles de tirer un bénéfice financier ou de subir des pertes en fonction des résultats de l'essai. Le financement pouvait inclure un apport d'argent, la mise à disposition du matériel de l'étude (médicament, placebo, kits de dosage ou autres matériels semblables), des ressources humaines (auteurs, analyse statistique, autre assistance). En ce qui concerne la mesure du critère de jugement binaire principal, nous avons extrait le nombre de critères et de participants dans le groupe expérimental et le groupe contrôle.

Les effets secondaires ont été classés en (1) pas de différence significative entre le groupe expérimental et le groupe contrôle, (2) significativement plus fréquents dans le groupe contrôle, (3) significativement plus fréquents dans le groupe expérimental ou (4) non rapportés.

La qualité méthodologique était évaluée à partir du rapport initial de l'essai et de toute information complémentaire issue de la revue Cochrane. Nous avons pris en compte les trois composantes suivantes^{10,11}: génération de la séquence aléatoire de traitement (classée comme adéquate si elle était fondée sur une table de nombres aléatoires créée par ordinateur ou un système semblable), masquage de l'allocation (classé comme adéquat s'il était fondé sur une randomisation centrale, des boîtes codées identiques pour les médicaments, des enveloppes scellées, ou un système voisin) et un système de double insu (classé comme adéquat si l'essai était décrit comme en double insu). Nous avons recueilli le type d'intervention dans le groupe contrôle (placebo/pas d'intervention ou intervention active), le nombre de patients randomisés et aussi le fait de savoir si les auteurs avaient fait une estimation préalable de la taille de l'échantillon et si ce but avait été atteint. Nous avons enregistré la méta-analyse dans laquelle l'essai était inclus, l'année de publication et le type de revue, à impact élevé ou non, où il avait été publié (facteur d'impact ≥ 6).¹⁻³

Deux des auteurs (B.I.-N, W.C.) ont extrait de façon indépendante, en ouvert, les données de chaque essai. Un consensus était obtenu avant inclusion des données. Un troisième auteur (L.L.K.) ignorant la nature du financement a extrait les conclusions dans un échantillon aléatoire de 60 essais. Le coefficient de corrélation intra-classe entre l'évaluation

Sélection des méta-analyses

Nous avons choisi les méta-analyses d'essais randomisés car, au sein de chacune d'elle, les essais visent à évaluer des traitements comparables pour des maladies particulières. Ceci nous a permis un ajustement au domaine pathologique et au type d'intervention dans le groupe expérimental et dans le groupe contrôle. Des méta-analyses de critères binaires ont été choisies afin d'ajuster notre étude à l'effet du traitement estimé par un rapport de cotes. Dans le but de réduire le nombre de cellules vides dans notre travail, les méta-analyses devaient inclure au moins 5 essais publiés en détail dans une revue. Nous avons voulu examiner l'impact de la qualité de l'essai, si bien que les méta-analyses devaient inclure au moins un essai avec et un essai sans masquage adéquat de l'allocation.⁹⁻¹¹ Nos critères d'inclusion étaient conformes à ceux d'études méthodologiques antérieures.^{9,11,12} Nous avons inclus tous les essais intégralement publiés contenus dans les méta-analyses conformes au protocole.

En nous fondant sur une étude pilote de 100 revues systématiques, nous avons estimé que 25 % environ de toutes les revues publiées dans la bibliothèque Cochrane devraient contenir une méta-analyse conforme. Nous avons calculé également qu'il faudrait inclure 40 revues environ pour obtenir un échantillon d'à peu près 500 essais. Des études antérieures^{1-3,5} ont indiqué que ce nombre devrait aboutir à un risque acceptable d'erreur de type II. Le nombre de revues générales dans la bibliothèque Cochrane 2001, Tome 2, était de 108113. Afin d'obtenir 40 revues, nous

avons fait appel à une liste aléatoire de nombres créée sur ordinateur par blocs de 26, puis nous avons choisi au hasard 4 essais dans chacun des blocs. Ceci a permis d'obtenir 167 revues générales qui ont été analysées par un des auteurs (B.A.-N) afin de rechercher des méta-analyses utilisables.

Sélection du critère de jugement principal

Deux des auteurs (B.A.-N, L.L.K.) ont sélectionné, de façon indépendante, le critère de jugement binaire principal pour chaque méta-analyse retenue. Ce critère, dans chacune des méta-analyses, était considéré comme le critère de jugement principal de tous les essais regroupés dans la méta-analyse. S'il n'était pas mentionné de façon explicite, ou bien si plusieurs critères de jugement primaires étaient listés, nous choissions le critère cliniquement le plus pertinent en tenant compte du plus grand nombre d'essais.

Extraction des données et définition

Toutes les données étaient extraites des rapports originaux. Nous avons défini les conclusions en interprétant dans quelle mesure l'ensemble des résultats de l'essai aboutissait à reconnaître un effet bénéfique du traitement évalué comparé à l'intervention dans le groupe contrôle. Les conclusions ont fait l'objet d'une gradation en fonction du phrasé du résumé, sur une échelle de 1 à 6 points (Encadré).¹⁴ Plus le score est élevé, plus la conclusion est favorable à l'intervention expérimentale. Dans la mesure où le score n'est pas conforme à une distribution normale, les conclusions ont été

en aveugle et ouverte des conclusions a été de 0,93 (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,89 – 0,96).

Analyse statistique

Nous avons estimé, pour chaque essai, le rapport de cotes (RC) d'un critère défavorable (comme, par exemple, la mortalité). L'ES du logarithme du rapport de cote a été calculé comme une mesure d'incertitude.¹⁵ Nous avons calculé un score z (log RC/ES sur log RC) comme mesure d'efficacité du traitement.¹⁵ Ce score z combine l'ampleur de l'effet traitement (log RC) et le degré de précision (ES). Nous avons fait appel au test de Kruskal-Wallis afin de vérifier l'hypothèse nulle globale de l'absence de relation entre le financement et les conclusions, en utilisant une échelle continue. Une valeur seuil entre 5 et 6 points a été retenue pour répartir les effets selon que les conclusions recommandaient le médicament à l'essai comme traitement de choix ou non. Une régression logistique a permis d'évaluer la relation entre le financement et les conclusions, tout en ajustant les données à l'efficacité du traitement, aux effets secondaires, et à d'autres variables confondantes éventuelles de l'essai (qualité méthodologique, taille de l'échantillon, estimation préalable ou non de la taille de l'échantillon et vérification si elle avait été atteinte, méta-analyse, année de publication et impact de la revue). Le modèle de régression logistique était conçu pour utiliser les conclusions comme la variable dépendante et inclure les variables de l'essai dans une procédure pas à pas ascendante. La méta-analyse était conservée dans le modèle sans tenir compte de la significativité statistique aux fins d'ajustement au domaine pathologique, au type de médicament et d'intervention dans le groupe contrôle. Toutes les autres variables étaient exclues si p dépassait 0,05. L'adéquation des modèles de régression logistique était confirmée par le test de Hosmer-Lemeshow.¹⁶ Toutes les valeurs de p étaient bilatérales, le niveau de significativité étant défini comme inférieur à 0,05. Les analyses ont été réalisées avec la version 11.0 de SPSS pour Windows (SPSS Inc, Chicago, Ill).

RÉSULTATS

Identification des essais admissibles

A partir de l'échantillon aléatoire de 167 revues Cochrane, nous en avons écarté 126 soit incluant moins de 5 essais randomisés publiés intégralement dans la méta-analyse ($n = 105$), soit incluant seulement des essais avec masquage adéquat de l'allocation ($n = 6$) ou inadéquat ($n = 13$) soit dont le critère de jugement n'était pas binaire ($n = 2$). Les 42 revues récentes contenaient des méta-analyses regroupant 523 essais qui remplissaient nos critères d'inclusion. Seize de ces revues, incluant 153 essais, évaluaient des

interventions non pharmacologiques. Les analyses initiales ont révélé que 4 seulement (4 %) de ces essais étaient financés par des organisations non lucratives. Nous avons donc limité notre étude aux 370 essais médicamenteux (les références sont disponibles sur demande auprès des auteurs), issus de 25 revues.¹⁷⁻⁴¹

Description des essais inclus

Dans la plupart des essais, les conclusions étaient favorables au médicament étudié (score médian [étendue interquartile], 5 [4 – 6]). Dans 36 % des essais ($n = 135$), le médicament étudié était recommandé comme traitement de choix (6 points).

Dix-huit pour cent des essais ($n = 67$) étaient financés par des organisations non lucratives; dans 29 % ($n = 106$), le mode de financement n'était pas précisé. Quatorze pour cent des essais ($n = 51$) avaient un financement mixte, par des organisations lucratives et non lucratives, et enfin 39 % ($n = 146$) étaient financés uniquement par des organisations lucratives. L'efficacité du traitement, évaluée à l'aide du score moyen z (DS) était de $-1,39$ (1,90) (étendue, $-10,99$ à $5,45$). Dans 50 % des essais ($n = 185$), la survenue d'effets indésirables n'était pas significativement différente entre les groupes d'intervention, et dans 5 % des cas ($n = 20$) leur incidence était plus élevée dans le groupe contrôle que dans le groupe expérimental. Dans 16 % des essais ($n = 60$), leur survenue était significativement plus fréquente dans le groupe expérimental. Enfin dans 28 % des cas ($n = 105$), les effets secondaires n'étaient pas rapportés.

Dans 28 % des essais ($n = 105$), la génération de la séquence aléatoire de traitement était adéquate. Dans 22 % des cas ($n = 82$), le masquage de l'allocation aléatoire était correct et 63 % ($n = 234$) étaient en double insu. Pour 76 % des essais ($n = 283$), il n'y avait, pour le groupe contrôle, aucune intervention ou un traitement par placebo. La médiane du nombre de patients randomisés était de 98 (étendue, 10 – 82892). Une évaluation préalable de la taille de l'échantillon avec atteinte de l'objectif a été effectuée dans 21 % des essais ($n = 76$). Les domaines pathologiques étaient les suivants: soins intensifs ($n = 85$), arrêt du tabac ($n = 78$), affections respiratoires ($n = 54$), gynécologie/obstétrique ($n = 48$), gastro-entérologie ($n = 33$), neurologie ($n = 26$), psychiatrie ($n = 13$), maladies infectieuses ($n = 12$), rhumatologie ($n = 9$), néphrologie ($n = 6$) et dermatologie ($n = 6$). Les critères de jugement principaux étaient: la suppression du tabac ($n = 78$), la mortalité ($n = 64$), les transfusions sanguines ($n = 61$), les abandons ($n = 33$), la dysphagie ($n = 23$), l'endométrite ($n = 20$), la parasitémie ($n = 17$), la dépression ($n = 13$), l'hospitalisation ($n = 11$), la bronchiolite ($n = 8$), le déficit

neurologique ($n = 8$), la césarienne ($n = 7$), les verrues ($n = 6$), l'infection à cytomégalo virus ($n = 6$), la grossesse ($n = 5$), la vaginite bactérienne ($n = 5$) et l'asthme ($n = 5$). L'année de publication (DS) était comprise entre 1971 et 2000 avec une moyenne à 1990 (5,6 années). Dix-huit pour cent des essais ont été publiés dans des revues à haut impact.

Caractéristiques des essais stratifiés selon le financement

Les conclusions des essais, stratifiés selon le mode de financement apparaissent dans le Tableau 1. Elles étaient significativement plus favorables aux médicaments évalués lorsque le financement était assuré par des organisations lucratives que lorsqu'il provenait d'autres sources ($p < 0,001$, test de Kruskal-Wallis). La proportion d'essais recommandant le médicament évalué comme traitement de choix (6 points) était significativement plus élevée pour les essais financés par des organisations lucratives que pour les autres ($p < 0,001$, test chi-2).

Le Tableau 2 montre la distribution des variables confondantes éventuelles stratifiée selon le mode de financement. Le financement par des organisations lucratives seules ou par une origine mixte était associé à un signallement plus complet des effets secondaires, à une incidence plus élevée d'effets secondaires dans le groupe expérimental, à une dissimulation adéquate de l'allocation et un double insu plus souvent rapporté et enfin au recours plus fréquent, dans le groupe contrôle, au placebo ou à l'absence de traitement. Le financement mixte était aussi associé à une taille d'échantillon plus grande et à la publication plus fréquente dans des revues à haut impact. Il n'a été observé aucune différence significative entre les groupes au sujet de l'efficacité du traitement, de la génération adéquate de la séquence d'allocation et enfin de l'estimation et de l'obtention préalable de la taille de l'échantillon.

Financement et conclusions, ajustés aux facteurs confondants.

Les analyses de régression logistique ont démontré que le financement, l'efficacité du traitement, et le double insu étaient associés de façon significative aux conclusions (Tableau 3). Ce n'était le cas pour aucune des variables restantes. Après ajustement à l'efficacité du traitement et au double insu, il apparaissait une tendance significative pour que les conclusions recommandent le médicament à l'essai comme traitement de choix dans les essais financés exclusivement par des organisations lucratives, et ceci par rapport aux essais financés par des organisations non lucratives (rapport de cotes, 5,3; IC à 95 %, 2,0 – 14,4). Les conclusions des essais financés par des organisations non lucratives ne différaient pas de celles

RELATIONS ENTRE LE FINANCEMENT ET LES CONCLUSIONS AU COURS DES ESSAIS MÉDICAMENTEUX RANDOMISÉS

rapportées par les essais à mode de financement mixte. La probabilité de recommander le traitement expérimental comme traitement de choix diminuait en même temps que son efficacité (rapport de cotes, 0,6; IC à 95 %, 0,5 – 0,7) et augmentait en cas de double insu adéquat (rapport de cotes, 2,9; IC à 95 %, 1,4 – 6,0) (Tableau 3).

COMMENTAIRES

Nous avons constaté, en étudiant des essais médicamenteux randomisés provenant d'un échantillon aléatoire de revues publiées dans la bibliothèque Cochrane,¹³ que les conclusions de ces essais avaient tendance, de façon significative, à recommander le médicament expérimenté lorsque les essais étaient financés par des organisations lucratives. Ceci recoupe les résultats d'études antérieures.^{1,7} Notre travail en apporte une preuve supplémentaire, révélant que cette relation n'est pas le reflet de résultats quantitatifs; en effet, ni l'efficacité du traitement, ni la survenue d'effets secondaires n'est susceptible de l'expliquer.

Les analyses provenaient d'un échantillon aléatoire de revues Cochrane, car cet Institut est une organisation non lucrative qui cherche à réduire l'influence des intérêts intercurrents, en particulier financiers. De plus, la qualité des revues Cochrane semble meilleure, moins faussée par des biais, que celle des revues publiées dans les journaux médicaux traditionnels.⁴²⁻⁴⁴ Nous avons écarté une proportion élevée (75 %), mais attendue, des revues choisies au hasard, car elles ne contenaient pas de méta-analyse conforme à nos critères d'inclusion. En outre, 3 % seulement des essais non pharmacologiques de notre échantillon originel étaient financés par des organisations lucratives. Compte tenu de cette faible proportion, ces essais n'auraient sans doute pas contribué utilement à l'information, mais auraient plutôt introduit un parasite dans les analyses,⁴⁵ raison pour laquelle ils ont aussi été exclus. Notre travail se fonde sur un faible échantillon des 360 000 et plus essais cliniques randomisés publiés.⁴⁶ Ceci pourrait en atténuer la portée.

Néanmoins, notre échantillon a été obtenu, de façon aléatoire, à partir de la bibliothèque Cochrane qui couvre tous les domaines de la médecine.¹³ Les essais pris en compte couvraient une grande variété de domaines pathologiques, de médicaments, d'années de publication et de revues médicales. Cette diversité renforce la valeur de nos résultats.

Au sein de chaque méta-analyse, les essais cherchaient à répondre à la même question clinique, comparaient les mêmes traitements et fournissaient des données sur le même critère de jugement. Nous avons donc pu, de ce fait, ajuster nos analyses à la fois au domaine pathologique et au type de traitement, expérimental ou contrôle. Ainsi la valeur clinique du traitement correspond-elle à l'importance de l'effet observé. L'estimation ponctuelle (rapport de cotes) et le niveau d'incertitude (erreur-type) fournissent des informations sur l'efficacité du traitement. Nous avons utilisé un score *z* qui permettait de capturer ces deux aspects en une variable. Les résultats étaient semblables lorsque l'on incluait le rapport de cotes et l'erreur-type concernant l'efficacité du traitement de façon séparée dans le modèle de régression logistique (données non présentées). L'amplitude de l'efficacité thérapeutique ne permettait pas d'expliquer la relation entre le financement et les conclusions.

Afin d'estimer l'efficacité du traitement, nous avons choisi le critère de jugement principal qui était spécifié dans la méta-analyse d'où l'essai était tiré. Nous avons procédé ainsi pour obtenir des données homogènes et cliniquement importantes. Nombre de rapports concernant des essais randomisés ne précisent pas les critères de

Tableau 1. Relations entre la source de financement et les conclusions dans 370 essais médicamenteux randomisés*.

Financement	Nb d'essais	Score médian (EIQ)†	Nb (%) d'essais atteignant un score de 6 points‡
Organisations non lucratives	67	4 (3-5)	11 (16,4)
Non rapportée	106	5 (3-6)	32 (30,1)
Organisations non lucratives et lucratives	51	5 (4-6)	18 (35,2)
Organisations lucratives	146	6 (5-6)	74 (50,6)
Total	370	5 (4-6)	135 (36,4)

Abréviation: EIQ, étendue interquartile.

* Les conclusions des essais sont évaluées une échelle de 1 à 6 points. La valeur de 6 correspond à des conclusions qui recommandent le médicament à l'essai comme traitement de choix sans contestation, sinon, il s'agit des niveaux 1 à 5.

† $p < 0,001$ à l'aide du test de Kruskal-Wallis (médianes) ou du test chi-2 (proportions).

Tableau 2. Caractéristiques des essais en fonction du financement.

Caractéristique	Non lucrative (n = 67)	Non rapportée (n = 106)	Non lucrative et lucrative (n = 51)	Lucrative (n = 146)
Efficacité du traitement Score <i>z</i> , moyenne (DS)	-1,20 (2,56)	-1,20 (1,51)	-1,77 (1,86)	-1,48 (1,80)
Survenue d'effets indésirables, Nb (%)*				
Pas de différence significative	21 (31,3)	54 (50,9)	17 (33,3)	93 (63,6)
Plus dans le groupe contrôle	8 (11,9)	5 (4,7)	5 (9,8)	2 (1,3)
Plus dans le groupe expérimental	3 (4,5)	10 (9,4)	14 (27,4)	33 (22,6)
Non rapportée	35 (52,3)	37 (34,9)	15 (29,4)	18 (12,3)
Qualité méthodologique adéquate, Nb (%)				
Génération de la séquence d'allocation	20 (29,8)	23 (21,6)	19 (37,3)	43 (29,4)
Masquage de l'allocation†	13 (19,4)	14 (13,3)	17 (33,3)	38 (26,0)
Double insu*	32 (47,7)	52 (49,8)	42 (82,4)	108 (73,4)
Placebo ou pas d'intervention dans le groupe contrôle‡	32 (47,7)	52 (49,8)	42 (82,4)	108 (73,4)
Taille de l'échantillon				
Médiane (étendue)*	120 (10-14 046)	55 (12-497)	178 (13-82 892)	110 (11-3 575)
Taille prévue atteinte, Nb (%)	10 (14,9)	16 (15,0)	13 (25,5)	37 (25,3)
Année de publication, moyenne (DS)	1 989 (6)	1 990 (5)	1 990 (6)	1 991 (5)
Facteur impact de la revue ≥ 6 Nb (%)†	12 (17,9)	11 (10,4)	16 (31,3)	26 (17,9)

* $p < 0,001$ à l'aide du test de Kruskal-Wallis (médianes) ou du test chi-2 (proportions).

† $p = 0,02$, test chi-2.

‡ $p = 0,001$, test chi-2.

RELATIONS ENTRE LE FINANCEMENT ET LES CONCLUSIONS AU COURS DES ESSAIS MÉDICAMENTEUX RANDOMISÉS

jugement principaux,⁴⁷ utilise des critères de substitution⁴⁸⁻⁵¹ ou des critères primaires multiples.⁵² Les revues Cochrane sont fondées sur des protocoles pré-spécifiés, vérifiés et publiés dans lesquels sont choisis les critères de jugement les plus pertinents cliniquement pour les patients.⁵³ C'est pourquoi le choix des critères de jugements principaux dans les revues Cochrane tend à éviter les biais et l'influence des données.⁵²

Le bénéfice accordé aux médicaments expérimentaux dans les essais financés par des organisations lucratives ne reflétait apparemment pas la survenue d'effets indésirables. Par comparaison avec les essais financés par des organisations non lucratives, ce type d'essai rapportait un nombre significativement plus élevé d'effets secondaires dans le bras expérimental. Ceci pourrait être dû à un meilleur recueil des données. Il est possible également que les laboratoires soient davantage à l'affût d'effets secondaires parce qu'ils se conforment aux recommandations de bonne pratique clinique.⁵⁴

Nous avons analysé le rôle éventuel de plusieurs variables confondantes. Elles ont été choisies d'après des résultats antérieurs et des considérations théoriques. Plusieurs d'entre elles se chevauchaient en partie (par exemple, l'efficacité du traitement et l'utilisation d'un traitement inactif dans le groupe contrôle, le double insu et l'utilisation d'un placebo dans le groupe contrôle). Cependant, ce chevauchement n'a fait qu'accroître les erreurs-types du modèle de régression logistique sans l'invalider. Nos résultats indiquaient que la qualité méthodologique, le type d'intervention dans le groupe contrôle, la taille de l'échantillon, l'existence d'une estimation préalable de celle-ci et son obtention effective, l'année de publication ou la publication dans des journaux à impact élevé n'expliquaient pas la relation entre le financement et les conclusions.

La qualité méthodologique des essais financés par des organisations lucratives était meilleure que celle des essais financés par des organisations non lucratives, en particulier en ce qui concerne le masquage de l'allocation et le double insu. Ceci recoupe les études antérieures.^{5,7,55} Nous n'ignorons pas qu'il peut y avoir des discordances entre le rapport d'un essai et la façon dont il a été conduit.⁵⁶ Le groupe Cochrane recommande aux critiques de contacter les investigateurs principaux des essais et des sociétés afin de leur faire préciser les aspects méthodologiques fondamentaux.⁵³ Notre évaluation qualitative était fondée à la fois sur les rapports des essais et toute information complémentaire fournie par les revues Cochrane.¹⁷⁻⁴¹ Nous avons évalué les conclusions des rapports à l'aide d'une échelle développée par Gilbert et coll.⁴ On peut en critiquer le manque de validation.²⁰ Cependant elle a été utilisée dans trois études^{3,5,57} et nous a semblé d'une excellente validité et fiabilité. Une étude a analysé les conclusions rapportées

Tableau 3. Estimation de l'effet sur les conclusions du mode de financement, de l'efficacité du traitement et du double insu.

Caractéristique	Rapports de cotes (intervalle de confiance à 95 %)	Valeur de p
Financement		0,005
Organisations non lucratives	1,0	
Non rapportée	2,4 (0,9-6,8)	0,10
Organisations non lucratives et lucratives	2,6 (0,9-7,9)	0,09
Organisations lucratives	5,3 (2,0-14,4)	0,001
Efficacité du traitement (score z)*	0,6 (0,5-0,7)	< 0,001
Double insu	2,9 (1,4-6)	0,004

* La probabilité de recommander le médicament à l'essai comme traitement de choix diminue lorsque le score z augmente (plus il est élevé, plus faible est le bénéfice du médicament étudié).

sur une échelle continue.³ D'autres ont divisé les conclusions en "positives" ou "négatives".^{1,2,4,5} Dans notre travail, 20 % seulement des essais avaient un score de 1 à 3 points. Cette distribution dissymétrique des données a conduit à l'adoption d'une valeur seuil entre 5 et 6 points. Ceci permettait de vérifier si les conclusions tendaient plutôt à recommander le médicament expérimental comme traitement de choix sans contestation. De telles conclusions ont un impact considérable en terme de décision clinique. Les analyses de sensibilité ont révélé qu'en choisissant un autre seuil (par exemple entre 4 et 5 points), on obtenait les mêmes résultats. Ceci renforce la robustesse de la preuve et conforte l'existence d'une relation entre le financement et les conclusions.¹⁻⁷

Un point faible de notre étude pourrait être le fait que l'évaluation des conclusions était faite en ouvert vis-à-vis de la source de financement. Nous avons cependant observé une excellente concordance inter-observateur lors des évaluations ouvertes ou en insu. Ce résultat est conforme à des données plus anciennes^{3,58} et suggère qu'une analyse en insu n'aurait pas modifié nos conclusions de façon significative.

L'investissement et l'influence des sponsors sur la conduite des essais et la façon de les rapporter sont variables. Il est difficile d'apprécier le degré d'influence d'après les publications. Nous avons regroupé des essais financés entièrement par des organisations lucratives avec d'autres dans lesquels seuls les médicaments et le placebo étaient fournis. Les analyses de sensibilité ont montré que la relation significative entre le financement et les conclusions était présente aussi bien dans le groupe des essais où le financement se bornait à fournir les médicaments et le placebo que dans le groupe qui avait des avantages plus substantiels (données non présentées).

Nombre d'essais ne précisaient pas la source de financement. Il est vraisemblable que le financement par des sociétés lucratives est inconstamment mentionné dans les essais mais il est impossible de savoir dans quelles proportions. Nous avons noté que 50 % environ des essais inclus avaient un financement exclusif ou partiel par des

organisations lucratives. Ce résultat est conforme à celui d'une revue récente où la proportion médiane d'essais à financement de ce type était de 39 % (étendue interquartile, 23 % – 64 %).⁷

Les conclusions reflètent un équilibre entre efficacité, sécurité d'emploi et rapport coût/efficacité. Nous n'avons pas évalué l'impact de ce dernier point sur les conclusions. Il est rare que les essais randomisés comportent des analyses économiques.^{59,60} Les nouvelles thérapeutiques coûtent en général plus cher que les traitements conventionnels. Friedberg et coll⁶¹ ont montré que les études en oncologie financées par des organisations lucratives avaient tendance à donner, environ 8 fois moins souvent, des conclusions défavorables vis-à-vis des implications économiques, pour le traitement à l'essai, que celles financées par des organisations non lucratives.

Nous avons fondé nos analyses sur tous les essais publiés intégralement inclus dans les méta-analyses conformes. Nous n'avons pas tenu compte de ceux publiés exclusivement sous forme de résumé ou de lettre. Il est exceptionnel, en effet, qu'ils contiennent des informations sur le financement et/ou la qualité de l'essai. Nous n'avons pas pris en compte les essais que les auteurs des revues Cochrane avaient exclus des méta-analyses. Les raisons de l'exclusion sont précisées dans toutes les revues. La majorité correspondait à des essais non randomisés. Il est possible que l'efficacité du traitement ait été surestimée, car l'absence de randomisation augmente le risque de biais de sélection. Néanmoins, on ignore si le schéma (randomisation ou pas) d'une étude a un effet significatif sur la relation entre financement et conclusion. Notre travail n'était pas conçu pour répondre à cette question.

Il ne peut pas non plus, affirmer quelles sont les causes et les conséquences de cette relation entre le mode de financement et les conclusions favorables au médicament à l'essai. Notre étude était conçue pour évaluer si la relation était le reflet de résultats quantitatifs de l'essai. Nous avons mis en évidence une association significative entre les conclusions et l'efficacité estimée du traitement. La probabilité de recommander le médicament à l'essai comme

RELATIONS ENTRE LE FINANCEMENT ET LES CONCLUSIONS AU COURS DES ESSAIS MÉDICAMENTEUX RANDOMISÉS

traitement de choix augmentait de façon significative avec l'efficacité du traitement (c'est-à-dire, scores z décroissant). Pourtant cela ne permettait pas d'expliquer la relation entre le financement et les conclusions. Nous n'avons pas constaté de différence significative d'efficacité du traitement lorsque les essais étaient stratifiés selon le financement. Ceci rejoint les conclusions d'une étude pilote récente.⁶²

Nos résultats vont à l'encontre de l'idée selon laquelle les conclusions auraient tendance à être favorables en cas de financement par des organisations lucratives, car ces essais seraient plus susceptibles d'obtenir des résultats positifs.⁸

Des explications plausibles de la relation pourraient être la violation du principe d'incertitude, des biais de publication, la mise en exergue de sous-groupes, l'analyse portant sur des critères secondaires ou des biais dans la rédaction des conclusions. La violation du principe d'incertitude pourrait survenir si les organisations lucratives étaient plus susceptibles de subventionner des essais dont elles attendent un résultat favorable au médicament expérimental.⁵ Un des objectifs essentiels de l'industrie pharmaceutique est de gagner de l'argent. Après réalisation d'essais randomisés préalables au cours de la phase 2 du développement d'un médicament, plusieurs essais randomisés en phase 3 sont généralement lancés pour confirmation (démonstration du bien fondé). De tels essais sont susceptibles d'être favorables au médicament étudié. Une autre explication serait des biais de publication.^{1-3,5,7,63} On a émis l'hypothèse selon laquelle les organisations lucratives pourraient interrompre des études en cours si les résultats qui s'accumulent semblent négatifs ou afin d'éviter la publication d'études défavorables.^{1,69,64} Le schéma de notre travail ne nous permet ni d'affirmer, ni de réfuter cette question. Nous n'avons pas noté de différence significative sur l'efficacité estimée de l'intervention vis-à-vis du critère de jugement principal entre les groupes d'essais stratifiés en fonction du financement. Il est possible que, lorsque les conclusions des essais financés par les organisations lucratives sont favorables aux médicaments expérimentaux, cela soit dû à la mise en exergue de critères de substitution,⁴⁹ de critères secondaires ou d'analyses en sous-groupes.⁶⁵⁻⁶⁶ Au total, la relation entre financement et conclusions pourrait refléter l'interprétation biaisée des résultats globaux de l'essai. Ce biais éventuel pourrait relever de conflits d'intérêt financiers.⁶⁷

La moitié environ de tous les essais devrait, en principe, être favorable à l'intervention dans le groupe contrôle.⁵ En fait, nous avons noté que les résultats des essais et leurs conclusions ne favorisent que rarement le groupe contrôle. Ceci recoupe les études antérieures.^{1-4,6,37,62,64,68} Les preuves obtenues ne font que renforcer l'intérêt d'un registre international de tous les

essais randomisés qui sont commencés. L'enregistrement permettrait au public de suivre le développement des médicaments à partir du début des essais en phase 2. De plus, les données issues d'essais randomisés non publiés, quels que soient les sources de financement et les résultats pourraient être consultés par le public dans un registre international.^{69,70} Le compte rendu du *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)*⁷¹ devrait prendre en compte l'importance qu'il y a à mentionner le financement, comme cela a été suggéré dans l'*International Committee of Medical Journal Editors*.⁷² Notre étude suggère que les rédacteurs, les critiques et les lecteurs des rapports d'essais thérapeutiques doivent évaluer avec soin les données afin de s'assurer que les conclusions sont bien étayées par les résultats obtenus.

Contributions des auteurs : *conception et schéma de l'étude :* Als-Nielsen, Gluud, Kjærgaard.

Recueil des données : Als-Nielsen, Chen, Kjærgaard. *Analyse et interprétation des données :* Als-Nielsen, Gluud, Kjærgaard.

Rédaction du manuscrit : Als-Nielsen.

Revue critique du manuscrit : Als-Nielsen, Chen, Gluud, Kjærgaard.

Expertise statistique : Als-Nielsen, Kjærgaard.

Obtention du financement : Als-Nielsen, Gluud.

Aide administrative, technique ou matérielle : Gluud. *Supervision de l'étude :* Gluud.

Financement/soutien : ce travail a été soutenu par le centre danois Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA), le Danish Medical Research Council, et le Copenhagen Hospital Corporation's Medical Research Council.

Remerciements : nous remercions les auteurs qui ont fourni des données supplémentaires sur leurs revues systématiques ou leurs essais, Lene Theil Skovgaard pour ses conseils statistiques et ses précieux commentaires sur la première rédaction du manuscrit, Sarah Frederiksen pour son aide dans le recueil des essais, Dimitrinka Nikolova pour la traduction des essais publiés en polonais et Winnie Lauersen pour la traduction des essais publiés en espagnol.

BIBLIOGRAPHIE

- Davidson RA. Source of funding and outcome of clinical trials. *J Gen Intern Med*. 1986;1:155-158.
- Yaphe J, Edman R, Knishkowsky B, Herman J. The association between funding by commercial interests and study outcome in randomized controlled drug trials. *Fam Pract*. 2001;18:565-568.
- Kjærgaard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in BMJ. *BMJ*. 2002;325:249-252.
- Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med*. 1994;154:157-163.
- Djulgovic B, Lacey M, Cantor A, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet*. 2000;356:635-638.
- Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 2003;289:454-465.
- Lexchin J, Bero LA, Djulgovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326:1167-1170.
- Jacobs A. Association between competing interests and conclusions [letter]. *BMJ*. 2002;325:1420.
- Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995;273:408-412.
- Kjærgaard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodological quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med*. 2001;135:982-989.
- Egger M, Ju'ni P, Bartlett C, Holenstein F, Sterne J. How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews? empirical study. *Health Technol Assess*. 2003;7:1-76.
- Balk EM, Borja P, Moskowitz H, et al. Correlation of quality measures with estimates of treatment effect in meta-analyses of randomized controlled trials. *JAMA*. 2002;287:2973-2982.
- The Cochrane Database of Systematic Reviews. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

14. Gilbert JP, McPeck B, Mosteller F. Statistics and ethics in surgery and anesthesia. *Science*. 1977;198:684-689.

15. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London, England: Chapman & Hall; 1991.

16. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York, NY: Wiley & Sons; 1989.

17. Tinnion ON, Hanlon M. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

18. Olliaro P, Mussano P. Amodiaquine for treating malaria [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

19. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, et al. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

20. French LM, Small FM. Antibiotic regimens for endometritis after delivery [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

21. Roos YBWE, Rinkel GJE, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

22. Suarez-Almazor ME, Spooner CH, Belseck E, Shea B. Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

23. Kellner JD, Ohlsson A, Gadowski AM, Wang EEL. Bronchodilators for bronchiolitis [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

24. Feigin VL, Rinkel GJE, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

25. Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

26. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

27. Couchoud C. Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents for solid organ transplantation [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

28. Lima MS, Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

29. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

30. Candelise L, Ciccone A. Gangliosides for acute ischaemic stroke [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

31. Brocklehurst P, Hannah M, McDonald H. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

32. Gibbs S, Harvey I, Sterling JC, Stark R. Local treatments for cutaneous warts [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

33. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

34. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

35. Wood-Baker R, Walters E, Gibson P. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

36. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for nonulcer dyspepsia [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

37. Garner P, Gülmezoglu AM. Prevention versus treatment for malaria in pregnant women [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

38. Martin-Hirsch PL, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Progestagens for endometrial cancer [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

39. Tan BP, Hannah ME. Prostaglandins versus oxytocin for prelabour rupture of membranes at term [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

40. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

41. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2001; issue 2.

42. Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-634.

43. Jadad AR, Cook DJ, Jones A, et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA*. 1998;280:278-280.

44. Jadad AR, Moher M, Browman GP, et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ*. 2000;320:537-540.

45. Streiner DL, Norman GR. *Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use*. 2nd ed. Oxford, England: Oxford Medical Publications; 1995.

46. The Cochrane Library. Oxford, England: Update Software; 2003; issue 2.

RELATIONS ENTRE LE FINANCEMENT ET LES CONCLUSIONS AU COURS DES ESSAIS MÉDICAMENTEUX RANDOMISÉS

47. Zhang B, Schmidt B. Do we measure the right end points? a systematic review of primary outcomes in recent neonatal randomized clinical trials. *J Pediatr*. 2001;138:76-80.
48. Rossetti L, Marchetti I, Orzalesi N, Scorpiglione N, Liberati A. Is proper methodology associated with the use of a clinically relevant outcome measure? the case of randomized clinical trials on medical treatment of open-angle glaucoma. *Online J Curr Clin Trials* [serial online]. 1993. Doc No. 100.
49. Götzsche PC, Liberati A, Torri V, Rossetti L. Beware of surrogate outcome measures. *Int J Technol Assess Health Care*. 1996;12:238-246.
50. Roberts L, Counsell C. Assessment of clinical outcomes in acute stroke trials. *Stroke*. 1998;29:986-991.
51. Duncan PW, Jorgensen HS, Wase DT. Outcome measures in acute stroke trials: a systematic review and some recommendations to improve practice. *Stroke*. 2000;31:1429-1438.
52. Pocock SJ, Hughes MD, Lee RJ. Statistical problems in the reporting of clinical trials: a survey of three medical journals. *N Engl J Med*. 1987;317:426-432.
53. Clarke M, Oxman A, ed. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.1.6* [updated January 2003]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2003; issue 2.
54. International Conference on Harmonisation Expert Working Group. Code of Federal Regulations & International Conference on Harmonization Guidelines. Philadelphia, Pa: Parexel Barnett; 1997.
55. Kjaergard LL, Nikolova D, Gluud C. Randomized clinical trials in HEPATOLOGY: predictors of quality. *Hepatology*. 1999;30:1134-1138.
56. Huwiler-Müntener K, Juni P, Junker C, Egger M. Quality of reporting of randomized trials as a measure of methodologic quality. *JAMA*. 2002;287:2801-2804.
57. Colditz GA, Miller JN, Mosteller F. How study design affects outcomes in comparisons of therapy, I: medical. *Stat Med*. 1989;8:441-454.
58. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ [authors' electronic response]. Available at: <http://bmj.com/cgi/content/full/325/7358/249>. Accessibility verified July 7, 2003.
59. Adams ME, McCall NT, Gray DT, Orza MJ, Chalmers TC. Economic analysis in randomized control trials. *Med Care*. 1992;30:231-243.
60. Gluud C, Kjaergard LL. Quality of randomized clinical trials in portal hypertension and other fields of hepatology. In: de Franchis R, ed. *Portal Hypertension III: Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology, and Therapeutic Strategies*. Oxford, England: Blackwell Science; 2001:204-218.
61. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA*. 1999;282:1453-1457.
62. Clifford T, Barrowman N, Moher D. Funding source, trial outcome and reporting quality: are they related? results of a pilot study. *BMC Health Serv Res*. 2002;2:18-23.
63. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine—selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003;326:1171-1173.
64. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet*. 1991;337:867-872.
65. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA*. 1991;266:93-98.
66. Freemantle N. Interpreting the results of secondary end points and subgroup analyses in clinical trials: should we lock the crazy aunt in the attic? *BMJ*. 2001;322:989-991.
67. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med*. 1993;329:573-576.
68. Götzsche PC. Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Control Clin Trials*. 1989;10:31-56.
69. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol*. 1986;4:1529-1541.
70. Horton R. Medical editors trial amnesty. *Lancet*. 1997;350:756.
71. Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001;285:1987-1991.
72. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *JAMA*. 2001;286:1232-1234.