



ORIGINALARBEIT

Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen

Teil 1: Qualitative systematische Literaturübersicht zum Einfluss auf Studienergebnisse, -protokoll und -qualität

Gisela Schott, Henry Pacht, Ulrich Limbach, Ursula Gundert-Remy, Wolf-Dieter Ludwig*, Klaus Lieb*

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin:
Dr. med. Schott,
Dipl.-Biol. Pacht,
Prof. Dr. med. Gundert-Remy,
Prof. Dr. med. Ludwig

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch:
Prof. Dr. med. Ludwig

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz:

Cand. med. Limbach,
Prof. Dr. med. Lieb

* Beide Autoren haben zu der Publikation zu gleichen Anteilen beigetragen.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Verschiedene Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass von pharmazeutischen Unternehmen finanzierte klinische Studien zu Arzneimitteln im Vergleich zu unabhängig von den Firmen durchgeführten Untersuchungen häufiger ein Ergebnis haben, das für den Wirkstoff des Pharmaunternehmens günstig ausfällt. Außerdem wurden unterschiedliche Formen der Einflussnahme auf Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen festgestellt. Eine Übersicht über aktuelle systematische Untersuchungen zum Thema soll die derzeitige Datenlage darstellen.

Methode: Literaturstellen einer systematischen Recherche in der Datenbank PubMed (1. 11. 2002 bis 16. 12. 2009) wurden durch zwei Mitarbeiter unabhängig voneinander beurteilt, ausgewählt und durch Publikationen aus den Literaturverzeichnissen ergänzt.

Ergebnisse: 57 Publikationen wurden in die Auswertung eingeschlossen (Teil 1 und 2 der Publikation). Veröffentlichte Arzneimittelstudien, die von pharmazeutischen Unternehmen finanziert werden oder bei deren Autoren ein finanzieller Interessenkonflikt vorliegt, ergeben häufiger ein für die Pharmafirma vorteilhaftes Ergebnis als aus anderen Quellen finanzierte Untersuchungen. Außerdem werden die Resultate öfter zugunsten des Sponsors interpretiert als in unabhängig finanzierten Studien. Es zeigten sich Hinweise, dass pharmazeutische Unternehmen das Studienprotokoll zu ihren Gunsten beeinflussen. Die methodische Qualität in von Pharmafirmen finanzierten Studien stellt sich nicht schlechter dar als die Qualität von anders finanzierten Untersuchungen.

Schlussfolgerungen: Bei der Beurteilung eines Arzneimittels führen Angaben aus publizierten Studien, die von pharmazeutischen Unternehmen finanziert wurden, häufig zu einem verzerrten Bild. Dies wird nicht durch die methodische Qualität der Arzneimittelstudien erklärt.

Von pharmazeutischen Unternehmen finanzierte klinische Studien zu Arzneimitteln haben im Vergleich zu Studien, die unabhängig von Pharmafirmen durchgeführt wurden, häufiger ein günstiges Ergebnis für den Wirkstoff des pharmazeutischen Sponsors. Diesen Zusammenhang haben verschiedene Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt (1–4). Gleichzeitig wurden unterschiedliche Formen der Einflussnahme beschrieben, durch die pharmazeutische Unternehmen auf das Protokoll und die Durchführung sowie die Interpretation und Publikation der Ergebnisse von Arzneimittelstudien einwirken (1, 3, 5, 6).

Zwei wichtige Übersichtsarbeiten zum Thema wurden im Jahr 2003 publiziert (7, 8):

Bekelman et al. analysierten in einer quantitativen Untersuchung anhand von 37 Studien das Ausmaß und die Bedeutung finanzieller Verbindungen zwischen biomedizinischen Unternehmen auf der einen Seite und akademischen Institutionen und Wissenschaftlern auf der anderen Seite (7). In dieser systematischen Übersichtsarbeit zeigte sich, dass Interessenkonflikte in Form finanzieller Verbindungen zwischen Wissenschaftlern, akademischen Institutionen und der Industrie weit verbreitet sind. Ungefähr ein Viertel der akademischen Mitarbeiter und ungefähr zwei Drittel der akademischen Institutionen hatten finanzielle Beziehungen zur Industrie. Aus acht in die Untersuchung eingeschlossenen Übersichtsarbeiten mit insgesamt 1 140 Originalarbeiten (darunter randomisierte, kontrollierte Studien [RCT], ökonomische Analysen und retrospektive Kohortenstudien) ergab sich, dass eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Finanzierung durch biomedizinische Unternehmen und für die Industrie günstigen Schlussfolgerungen besteht (summarische Odds Ratio [OR] 3,6; 95%-Konfidenzintervall [KI] 2,6–4,9). Eine Finanzierung durch die Industrie war darüber hinaus mit Beschränkungen bei den Publikationsrechten und beim Zugriff auf die Studiendaten verbunden.

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(16): 279–85
DOI: 10.3238/arztebl.2010.0279

Lexchin et al. zeigten in ihrer systematischen Übersicht von 30 Arbeiten, dass Arzneimittelstudien, die von pharmazeutischen Unternehmen finanziert worden sind, mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit veröffentlicht werden, im Falle einer Publikation aber häufiger ein für den Sponsor positives Ergebnis aufweisen als Studien, die aus anderen Quellen finanziert wurden. Die methodische Qualität (analysiert in 13 der eingeschlossenen Arbeiten) stellte sich in Arzneimittelstudien, die durch pharmazeutische Unternehmen finanziert wurden, nicht schlechter dar als in Studien mit anderer Finanzierung.

Die Ergebnisse einer klinischen Arzneimittelstudie können von der wissenschaftlichen Fragestellung über die Planung und Durchführung bis hin zur Auswertung und Publikation in vielen Bereichen beeinflusst werden (5).

In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit prüften die Autoren, ob auch die aktuell publizierten Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen der Finanzierung einer Arzneimittelstudie durch pharmazeutische Unternehmen und für pharmazeutische Unternehmen positiven Ergebnissen zeigen. Zudem gingen die Autoren der Frage nach, ob beziehungsweise wie die Art der Finanzierung das Studienprotokoll und die -qualität beeinflusst (Teil 1 der Publikation). Darüber hinaus wurden weitere Bereiche im Ablauf klinischer Arzneimittelstudien identifiziert und dargestellt, auf die sich eine finanzielle Unterstützung durch pharmazeutische Unternehmen auswirken kann (Teil 2 der Publikation).

Methoden

Systematische Literaturrecherche

Die Kriterien für die Auswahl systematischer Untersuchungen zu den Auswirkungen der Art der Finanzierung auf die Ergebnisse orientierten sich an den erwähnten Übersichtsarbeiten (7, 8). Gesucht wurde in der Datenbank PubMed. Die wichtigsten MeSH-Terms und Suchbegriffe, kombiniert mit Booleschen Operatoren, waren: „conflict of interest“, „research support as topic“, „clinical trials as topic“, „commerce“, „drug industry“, „authorship“, „publication bias“, „financial support“.

Es wurden unter anderem folgende begrenzende Kriterien (Limits) eingesetzt: „publication date“, „clinical trial“, „meta-analysis“, „randomized controlled trial“.

Recherchiert wurde am 26. 5. 2008 (Zeitraum 1. 11. 2002 bis 26. 5. 2008), am 4. 12. 2008 (Zeitraum 26. 5. 2008 bis 3. 12. 2008) und am 16. 12. 2009 (Zeitraum 1. 10. 2008 bis 16. 12. 2009).

Die Suche schloss Studien jeglicher Sprache mit ein. Zwei der Autoren (G. Schott, U. Limbach) wählten die geeigneten Arbeiten unabhängig voneinander entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien (siehe unten) aus. Bei divergierender Meinung wurde ein Konsens durch Diskussion auch mit einem weite-

ren Autor (K. Lieb) erreicht. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse aller relevanten Artikel gesichtet (9).

Ein- und Ausschlusskriterien

Alle recherchierten Literaturstellen wurden anhand folgender Einschlusskriterien analysiert:

- die Publikation erfolgte zwischen dem 1. 11. 2002 und dem 16. 12. 2009 (also im Anschluss an die Analyse von Bekelman et al. [7])
- in der Veröffentlichung werden die Methoden der Studie beschrieben
- die Studie liefert empirische Daten zu der Frage, ob beziehungsweise wie sich eine Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen auf den Ablauf einer Arzneimittelstudie auswirkt (zum Beispiel auf den Prüfplan, die Durchführung, die Ergebnisse, die Schlussfolgerungen oder die Publikation).

Publikationen als Kommentar, Editorial oder Abstract wurden nicht berücksichtigt.

Einige Arbeiten hatten sowohl klinische Studien zu Arzneimitteln als auch zum Beispiel zu chirurgischen Interventionen, Medizinprodukten oder präklinische Untersuchungen eingeschlossen. In diesen Fällen wurde die Studie dann miteinbezogen, wenn relevante Ergebnisse separat für klinische Prüfungen von Arzneimitteln dargestellt waren.

Auswertung der Literatur

Von jeder Studie wurden wesentliche Charakteristika, die Fragestellung und wichtige Ergebnisse zusammengefasst (*eTabelle*). Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde nicht systematisch bewertet, weil es für die unterschiedlichen Designs (darunter systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, Fallstudien, Querschnittsstudien) kein gemeinsames validiertes und zuverlässiges Instrument zur Qualitätsbewertung gibt.

Da die verschiedenen Facetten der Einflussnahme möglichst umfassend dargestellt werden sollten, wurde für die Auswertung eine deskriptive Herangehensweise gewählt und es wurden keine Hypothesen aufgestellt oder statistische Analysen durchgeführt. Die Studien wurden thematisch nach ihrem Resultat geordnet.

Ergebnisse

Die Suche in der Datenbank PubMed ergab 1 705 Literaturstellen. Nach Durchsicht von Literaturverzeichnissen wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 57 Publikationen ausgewertet (*Grafik*). Die Ergebnisse dieser Auswertung werden in Teil 1 und 2 dieser Publikation dargestellt.

Eingeschlossen wurden hauptsächlich Publikationen, deren ausdrückliches Ziel es war, klinische Studien, die durch pharmazeutische Unternehmen finanziert worden waren, mit klinischen Studien ohne Finanzierung durch Pharmafirmen zu vergleichen, zum Beispiel hinsichtlich der Ergebnisse oder Schlussfol-

gerungen. Daneben wurden auch einige thematisch verwandte Publikationen, in denen die Auswirkungen der Finanzierung einer Studie durch pharmazeutische Unternehmen untersucht wurden, eingeschlossen. Dazu zählen zum Beispiel Arbeiten, in denen Daten, die der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) vorlagen, mit denen in den zugehörigen Publikationen in medizinischen Fachzeitschriften verglichen wurden, oder Fallstudien zu einzelnen Wirkstoffen.

Zwei systematische Übersichtsarbeiten mit ähnlichem Fokus wie die eigene Untersuchung wurden ausgeschlossen, da deren wesentlichen Primärarbeiten bereits einbezogen waren (10, 11). Die Ergebnisse der Publikationen, die in die vorliegende systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen worden sind, basieren zum großen Teil auf klinischen Arzneimittelstudien, die vornehmlich im anglo-amerikanischen Raum durchgeführt wurden. Einige Arbeiten haben auch Untersuchungen aus Deutschland in die Analyse einbezogen. Die aktuellsten Studien, die in den eingeschlossenen Veröffentlichungen als Datenquelle berücksichtigt worden sind, wurden im November 2008 publiziert. Die einbezogenen Publikationen betreffen verschiedene medizinische Themengebiete, wobei jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass vereinzelt Originaldaten von Arzneimittelstudien mehrfach eingeschlossen wurden. Einige Arbeiten beschäftigten sich mit mehreren Aspekten.

Zusammenhang zwischen Art der Finanzierung und Ergebnissen von Arzneimittelstudien

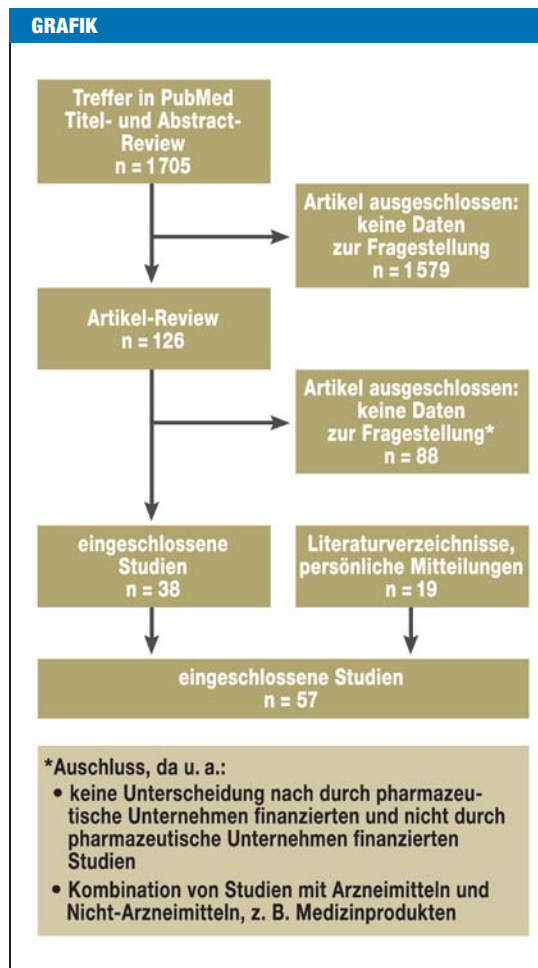
Von den 57 eingeschlossenen Publikationen widmeten sich 26 der Frage, ob die Ergebnisse und/oder Schlussfolgerungen in Arzneimittelstudien von der Art der Finanzierung oder von finanziellen Interessenkonflikten der Autoren abhängen (eTabelle).

Die Untersuchungen betrafen verschiedene medizinische Themen und Fachdisziplinen (unter anderem Onkologie [e1, e2], kardiovaskuläre Erkrankungen [e3], Psychiatrie [e4]) und hatten unterschiedliche Studiendesigns (zum Beispiel systematische Übersichtsarbeit, Metaanalyse, Fallstudie).

Insgesamt kamen 23 der 26 Studien zu dem Resultat, dass eine positive Korrelation zwischen der Finanzierung einer Studie durch pharmazeutische Unternehmen und/oder Interessenkonflikten der Autoren und einem für den Sponsor günstigen Ergebnis beziehungsweise positiven Schlussfolgerungen besteht. Bei 22 Studien wurde die statistische Signifikanz für diese Aussage geprüft und bei 20 bestätigt.

In vier Untersuchungen fiel auf, dass die Ergebnisse der durch pharmazeutische Unternehmen finanzierten Studien in den Schlussfolgerungen zugunsten des Sponsors interpretiert wurden, unabhängig vom Resultat der Studie (e5–e8).

In drei Untersuchungen zeigte sich keine eindeutige Assoziation zwischen der Finanzierung einer Stu-



Ablaufdiagramm der Literaturrecherche

die durch pharmazeutische Unternehmen und einem für den Sponsor günstigen Ergebnis (e9–e11). In einer Untersuchung aus der Urologie (e11) wurden nur sehr wenige Studien analysiert (n = 24). Zudem gibt der Autor als Interessenkonflikt eine Tätigkeit für das „Speakers Bureau – Pfizer“ an. Eine andere Untersuchung prüfte den Zusammenhang zwischen der Aussage von Ergebnissen und der Finanzierungsquelle in klinischen Studien, die in fünf einflussreichen medizinischen Zeitschriften veröffentlicht worden waren, über einen Zeitraum von 20 Jahren (e10). Auch in dieser Arbeit, in der sich über den gesamten Zeitraum bei den meisten Publikationen unabhängig von der Finanzierungsquelle positive Ergebnisse für das getestete Medikament ergaben, ließ sich bei industriell finanzierten Untersuchungen im Unterschied zu Studien, die durch gemeinnützige Organisationen unterstützt wurden, über die Zeit ein Trend zu einer Zunahme positiver Ergebnisse feststellen (e10). In einer weiteren Untersuchung wurden Ergebnisse (nicht aber Interpretationen oder Schlussfolgerungen) aus klinischen Studien zu Arzneimitteln in der Schmerzbehandlung verglichen, die zum Teil seit langem als Generika vorliegen (e9).

TABELLE 1

Untersuchungen zum Einfluss auf das Studienprotokoll von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen

Autor	Fragestellung	Ergebnis
Hill et al. 2008 (e14)	Beschreibung des „seeding trial“ „assessment of differences between Vioxx and Naproxen to ascertain gastrointestinal tolerability and effectiveness (ADVANTAGE)“ durch Analyse von Dokumenten von Merck & Co. aus den Jahren 1998 bis 2006	Prüfprotokoll der Studie in der Marketing-Abteilung von Merck & Co. entworfen, die auch alle Daten bearbeitete. Zweck der Studie (Verkaufsförderung) wurde vor teilnehmenden Patienten, Ärzten und Mitgliedern des „Institutional Review Board“ geheimgehalten.
Katz et al. 2006 (e12)	Berechnung der Prävalenz von Placebo-kontrollierten Studien bei RCT zur Psoriasis, publiziert von 2001 bis 2005, und Identifikation von Faktoren, die mit dem Gebrauch von Placebos assoziiert sind	In 85 Studien (61 %) mit 8 171 Patienten wurden aktive Kontrollen verwendet, in 52 Studien (38,5 %) mit 11 406 Patienten Placebos. Bei Finanzierung durch die pharmazeutischen Unternehmen signifikant häufiger Verwendung von Placebos (OR 2,61; 95%-KI 1,19–5,73; p = 0,02; adjustiert für den Ort der Studie und die Finanzierungsquelle).
Nieto et al. 2007 (e19)	Evaluation der Unterschiede von 275 durch einen pharmazeutischen Hersteller und 229 nicht durch einen pharmazeutischen Hersteller finanzierten Studien zu inhalierten Kortikosteroiden hinsichtlich der Ergebnisse zu UAW und deren Interpretation; Studien publiziert zwischen 1993 und 2002	In von pharmazeutischen Unternehmen finanzierten Studien wurden im Vergleich zu nicht von pharmazeutischen Unternehmen finanzierten Studien u. a. signifikant häufiger ein paralleles Design und niedrigere Dosierungen verwendet. Dadurch waren statistisch signifikante Unterschiede für UAW in durch einen pharmazeutischen Hersteller finanzierten Studien statistisch signifikant seltener als in nicht durch einen pharmazeutischen Hersteller finanzierten Studien (34,5 % vs. 65,1 %; Prävalenzratio 0,53; 95%-KI 0,44–0,64).
Procyshyn et al. 2004 (e15)	Verblindung, Gebrauch von Placebos, Vergleichsmedikation und Stichprobengröße bei 372 Studien mit Clozapin, Risperidon und Olanzapin; publiziert zwischen 1990 und 2001	In Studien von zwei pharmazeutischen Unternehmen häufiger Verblindung, Placebo-Kontrolle und Verwendung eines anderen atypischen Antipsychotikums als Vergleichsgruppe als in Studien, die nicht durch pharmazeutische Unternehmen finanziert wurden bzw. Studien von einem dritten pharmazeutischen Unternehmen.
Waldinger et al. 2008 (e13)	Vergleich von durch pharmazeutische Unternehmen gesponserten Studien zu Dapoxetin und Studien mit herkömmlichen SSRI bei Männern mit vorzeitiger Ejakulation	Bei Studien mit Dapoxetin Fokus auf subjektive Empfindungen der Patienten, Vernachlässigung des objektiven Parameters „Intravaginal ejaculation latency time (IELT)“, Darstellung als arithmetisches, nichtgeometrisches Mittel (nicht adäquat), keine korrekte Erhebung der UAW.

RCT, randomisierte kontrollierte Studien; UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkung; OR, Odds Ratio; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; SSRI, selektive Rückaufnahme-Inhibitoren

Gestaltung des Studienprotokolls

In fünf der insgesamt 57 eingeschlossenen Studien wurde untersucht, ob sich eine Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen auf die Gestaltung des Studienprotokolls auswirkt (Tabelle 1). Es zeigte sich, dass in durch Pharmaunternehmen finanzierten RCT zur Psoriasis signifikant häufiger Placebos verwendet wurden als in durch andere Quellen finanzierten Studien (e12). Ferner erwies sich, dass in mehreren von einem pharmazeutischen Unternehmen gesponserten Studien zur Behandlung der vorzeitigen Ejakulation der relevante objektive Endpunkt vernachlässigt wurde (e13). In einer Untersuchung zu inhalativen Kortikosteroiden traten signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei den Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe nur halb so häufig auf, wenn die Studie von den Herstellern finanziert worden war (siehe auch Teil 2 der Publika-

tion). Die Unterschiede ließen sich allein auf das Design der Studie zurückführen. So wurden in Untersuchungen, die von pharmazeutischen Unternehmen finanziert worden waren, zum Beispiel niedrigere Dosierungen verwendet.

Eine weitere Arbeit ergab, dass es sich bei einer RCT mit Rofecoxib um einen „seeding trial“ handelte, also um eine klinische Studie, die vorgibt der Beantwortung einer wissenschaftlichen Fragestellung zu dienen, jedoch in Wirklichkeit das Ziel hat, das Arzneimittel bei den verschreibenden Ärzten bekannt zu machen und den Verkauf zu fördern (e14). Die Auswertung interner, vertraulicher Dokumente des pharmazeutischen Unternehmens, die im Rahmen von Gerichtsprozessen an die Öffentlichkeit gelangten, ergab, dass die Studie von der Marketingabteilung des Unternehmens entworfen und durchgeführt wurde. Daneben gab es aber auch Hinweise auf andere Unregelmäßigkeiten. Zunächst wurde die

TABELLE 2

Untersuchungen zum Einfluss der Finanzierungsart auf die methodische Qualität von Arzneimittelstudien

Autor	Instrument zur Bewertung der Qualität	Ergebnis
Jorgensen et al. 2006 (e6)	Validiertes Bewertungsschema (Oxman und Gyatt-Index)	Cochrane Reviews hatten eine bessere methodische Qualität als von pharmazeutischen Unternehmen finanzierte (Untersuchung von acht Paaren zum gleichen Arzneimittel, $p < 0,01$), als solche mit nicht deklarerter Finanzierung und als Reviews ohne Unterstützung oder mit Finanzierung durch nichtkommerzielle Interessen verfolgende Organisationen.
Montgomery et al. 2004 (e18)	Validiertes Bewertungsschema (Jadad-Score)	Bei durch pharmazeutische Unternehmen finanzierten Studien nichtsignifikanter Trend zu durchschnittlich niedrigeren Jadad-Scores ($p = 0,07$).
Perlis et al. 2005 (e17)	Validiertes Bewertungsschema (Jadad-Score)	Bei Studien mit finanzieller Unterstützung durch pharmazeutische Unternehmen durchschnittlicher Jadad-Score höher als bei Studien ohne (3,65 vs. 2,68; $p = 0,0001$).
Yuen et al. 2008 (e16)	5-Punkte-Skala basierend auf CONSORT-Statement	Bei der Bewertung der Aussagekraft von RCT aus den Jahren 1975 bis 2007 in der Behandlung von Systemischem Lupus erythematodes ohne Nierenbeteiligung hatten Studien, die von pharmazeutischen Unternehmen finanziert wurden, eine statistisch höhere Anzahl von Teilnehmern ($p < 0,001$) und tendenziell eine bessere Studienqualität.

RCT, randomisierte kontrollierte Studien

Zielgruppe der verschreibenden Ärzte bestimmt (Hausärzte) und erst danach ein passendes Prüfprotokoll formuliert. Über das wahre Studienziel – das Marketing des Arzneimittels – wurden weder Ethikkommissionen noch Teilnehmer informiert. Um die Werbung möglichst erfolgreich umzusetzen und das Arzneimittel bei vielen Ärzten anzupreisen, wurde die Studie in 600 Studienzentren durchgeführt. Die hohe Zahl von Studienzentren wäre zur Beantwortung der offiziellen Fragestellung (Vergleich der gastrointestinalen Verträglichkeit von Rofecoxib versus Naproxen) nicht notwendig gewesen. Hinweisen auf eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität unter Rofecoxib wurde nicht nachgegangen. Die Publikation der Untersuchung wurde von Mitarbeitern des pharmazeutischen Herstellers verfasst, erschien jedoch unter dem Namen eines anderen Arztes. Es handelt sich somit um eine Gastautorschaft (siehe Teil 2 der Publikation). Das verantwortliche pharmazeutische Unternehmen hat den Marketingeffekt der Studie untersucht. Tatsächlich verschrieben Ärzte, die an der Untersuchung teilgenommen hatten, in den ersten sechs Monaten nach Markteinführung Rofecoxib signifikant häufiger.

Unterschiede im Studienprotokoll von Untersuchungen zu atypischen Antipsychotika waren demgegenüber nicht auf die Art der Finanzierung zurückzuführen (e15). Verglichen wurden Studienprotokolle von drei pharmazeutischen Unternehmen und von Studien, die nicht durch Pharmafirmen unterstützt worden waren. In den Prüfplänen von zwei pharmazeutischen Unternehmen fanden sich häufiger eine Verblin-

dung, eine Placebo-Kontrolle und ein atypisches Antipsychotikum als Vergleichssubstanz als in den Prüfplänen einer anderen Pharmafirma oder in Studien, die nicht industriell unterstützt worden waren.

Zusammenhang zwischen Art der Finanzierung und methodischer Qualität der Studien

Insgesamt vier Arbeiten beschäftigten sich mit der methodischen Qualität von Arzneimittelstudien in Abhängigkeit von der finanziellen Unterstützung (Tabelle 2). Zur Bewertung der Qualität wurden verschiedene Instrumente verwendet: für RCT die Jadad-Skala (12) und eine Skala basierend auf dem CONSORT-Statement (e16), in denen unter anderem Fragen nach der Verblindung und Randomisierung gestellt werden, sowie für systematische Übersichtsarbeiten der Oxman und Gyatt-Index, in dem zum Beispiel nach Suchstrategien und Vermeidung eines Selektionsbias gefragt wird (13).

Die methodische Qualität der klinischen Studien, die mit finanzieller Unterstützung durch pharmazeutische Unternehmen durchgeführt wurden, war in zwei Untersuchungen vergleichbar oder sogar besser als bei Finanzierung durch einen Sponsor ohne kommerzielle Interessen (e16, e17) und wurde nur in einer Studie als tendenziell schlechter beurteilt (e18). Bei einem Vergleich von industriell finanzierten Metaanalysen und Cochrane Reviews zeigten Cochrane Reviews eine bessere methodische Qualität (e6). So wurden zum Beispiel häufiger die Suchstrategien und Methoden zur Randomisierung beschrieben und es wurde umfassender nach Literatur gesucht.

Diskussion

Klinische Arzneimittelstudien, die von pharmazeutischen Unternehmen finanziert werden oder bei denen Autoren einen finanziellen Interessenkonflikt haben, ergeben weitaus häufiger ein für das pharmazeutische Unternehmen günstiges Ergebnis als aus anderen Quellen finanzierte Studien. Darüber hinaus werden Daten in den Schlussfolgerungen in industriell finanzierten Studien häufiger zugunsten des Sponsors interpretiert. Dies ergab die vorliegende systematische Literaturrecherche und Analyse der zwischen dem 1. 11. 2002 und dem 16. 12. 2009 publizierten Untersuchungen zu verschiedenen Krankheiten, Studienarten (zum Beispiel RCT, Beobachtungsstudien) und Arzneimitteln. Das Ergebnis bestätigt damit Schlussfolgerungen zweier systematischer Übersichtsarbeiten aus dem Jahr 2003 mit vergleichbarer Fragestellung (7, 8). Das Prinzip der Equipoise, das heißt, der Unsicherheit darüber, welche Therapiealternative für den Patienten von größerem Nutzen ist, bildet die ethische Basis für klinische Forschung, in der Probanden verschiedenen Behandlungen zugeordnet werden (14). Dieses Prinzip scheint in durch pharmazeutische Unternehmen finanzierten Studien vielfach verletzt zu werden.

Die Ursachen dafür, dass von Pharmafirmen finanzierte Studien häufiger positive Ergebnisse erbringen, sind vielfältig. So ergaben vier Untersuchungen Hinweise darauf, dass pharmazeutische Unternehmen das Studienprotokoll zu ihren Gunsten beeinflussen (e12–e14, e19), zum Beispiel dadurch, dass häufiger Placebos in der Kontrollgruppe verwendet werden als in unabhängig finanzierten Studien (e12). Die Ergebnisse Placebo-kontrollierter Studien werden zwar teilweise für die Zulassung von den zuständigen Behörden verlangt, diese fordern jedoch auch zur Verwendung von aktiven Kontrollen auf (15). Weitere Faktoren, die das für den Sponsor häufig günstige Ergebnis in Studien, die durch pharmazeutische Unternehmen finanziert werden, bedingen, werden im Teil 2 dieser Übersichtsarbeit dargestellt.

Es fand sich kein Hinweis für eine schlechtere Studienqualität in von Pharmafirmen finanzierten Untersuchungen. Vielmehr zeigte sich in zwei Studien sogar eine Überlegenheit der methodischen Qualität (e16, e17). Allerdings muss man berücksichtigen, dass wichtige Parameter durch die zur Bewertung der Qualität verwendeten Instrumente nicht erhoben wurden, unter anderem die klinische Relevanz von Zielgrößen. In der Onkologie beispielsweise bestehen derzeit erhebliche Defizite bei der Gestaltung des Prüfplans klinischer Studien, die industriell gesponsert werden. Zum Beispiel gibt es Mängel bei der Definition patientenrelevanter Endpunkte und der Auswahl geeigneter Vergleichssubstanzen im Kontrollarm von RCT (16–19). Auch werden klinische Studien nach Zwischenanalysen häufig abgebrochen (20). Dadurch sind kurz nach der Zulassung eines Arzneimittels die Beurteilung des Zusatznutzens sowie der Sicherheit neuer Wirkstoffe in der Onkologie und somit auch eine Nutzen-Risiko-Bewertung häufig nicht möglich (21).

Die Arbeit wurde aus Mitteln der Förderinitiative Versorgungsforschung der Bundesärztekammer unterstützt. Der 110. Deutsche Ärztetag hatte die Bundesärztekammer damit beauftragt, im Rahmen der Förderinitiative Versorgungsforschung die Einflüsse der Auftraggeber auf die wissenschaftlichen Ergebnisse von Arzneimittelstudien zu untersuchen.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 29. 5. 2009, revidierte Fassung angenommen: 23. 2. 2010

LITERATUR

- Djulgovic B, Lacey M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, et al.: The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000; 356: 635–8.
- 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: 1453–7.
- Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, Fortin PR, Felson DT, Miner KL, et al.: A study of manufacturer-supported trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 157–63.
- 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: 565–8.
- Bero LA, Rennie D: Influences on the quality of published drug studies. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12: 209–37.
- Flanagin A, Carey LA, Fontanarosa PB, Phillips SG, Pace BP, Lundberg GD, et al.: Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. *JAMA* 1998; 280: 222–4.
- Bekelman JE, Li Y, Gross CP: Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 454–65.
- Lexchin J, Bero LA, Djulgovic B, Clark O: Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167–70.
- Ressing M, Blettner M, Klug SJ: Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications [Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen: Teil 6 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen]. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 456–63.
- Sismondo S: Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. *Contemp Clin Trials* 2008; 29: 109–13.
- Golder S, Loke YK: Is there evidence for biased reporting of published adverse effects data in pharmaceutical industry-funded studies? *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 767–73.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al.: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
- Oxman AD, Guyatt GH: Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1271–8.
- Freedman B: Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987; 317: 141–5.
- EMA, CHMP: Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CPMP/EWP/205/95 Rev. 3) on haematological malignancies: www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/52008808en.pdf. London, 20. November 2008; Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/520088/2008. Zuletzt geprüft: 8. Februar 2010.
- Apolone G, Joppi R, Bertele V, Garattini S: Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *Br J Cancer* 2005; 93: 504–9.

17. Bertele' V, Banzi R, Capasso F, Tafuri G, Trotta F, Apolone G, et al.: Haematological anticancer drugs in Europe: any added value at the time of approval? *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 713–9.
18. Johnson JR, Williams G, Pazdur R: End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1404–11.
19. van Luijn JC, Gribnau FW, Leufkens HG: Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 159–62.
20. Trotta F, Apolone G, Garattini S, Tafuri G: Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry? *Ann Oncol* 2008; 19: 1347–53.
21. Ludwig W-D, Fetscher S, Schildmann J: Teure Innovationen in der Onkologie – für alle? *Der Onkologe* 2009; 15: 1004–14.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Gisela Schott
 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
 Herbert-Lewin-Platz 1
 10623 Berlin
 E-Mail: gisela.schott@akdae.de

SUMMARY

The Financing of Drug Trials by Pharmaceutical Companies and Its Consequences: Part 1. A Qualitative, Systematic Review of the Literature on Possible Influences on the Findings, Protocols, and Quality of Drug Trials

Background: In recent years, a number of studies have shown that clinical drug trials financed by pharmaceutical companies yield favorable results for company products more often than independent trials do. Moreover, pharmaceutical companies have been found to influence drug trials in various ways. This paper provides an overview of the findings of current, systematic studies on this topic.

Methods: Publications retrieved from a systematic Medline search on this topic from 1 November 2002 to 16 December 2009 were independently evaluated and selected by two of the authors. These publications were supplemented by further ones found in their references sections.

Results: 57 publications were included for evaluation in Parts 1 and 2 of this article. Published drug trials that were financed by pharmaceutical companies, or whose authors declared a financial conflict of interest, were found to yield favorable results for the drug manufacturer more frequently than independently financed trials whose authors had no such conflicts. The results were also interpreted favorably more often than in independently financed trials. Furthermore, there was evidence that pharmaceutical companies influenced study protocols in a way that was favorable to themselves. The methodological quality of trials financed by pharmaceutical companies was not found to be any worse than that of trials financed in other ways.

Conclusion: Published drug trials that are financed by pharmaceutical companies may present a distorted picture. This cannot be explained by any difference in methodological quality between such trials and trials financed in other ways.

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(16): 279–85
DOI: 10.3238/arztebl.2010.0279



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit1610

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

eTabelle unter:
www.aerzteblatt.de/artikel10m0279

ORIGINALARBEIT

Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen

Teil 1: Qualitative systematische Literaturübersicht zum Einfluss auf Studienergebnisse, -protokoll und -qualität

Gisela Schott, Henry Pacht, Ulrich Limbach, Ursula Gundert-Remy, Wolf-Dieter Ludwig*, Klaus Lieb*

eLITERATUR

- e1. Peppercorn J, Blood E, Winer E, Partridge A: Association between pharmaceutical involvement and outcomes in breast cancer clinical trials. *Cancer* 2007; 109: 1239–46.
- e2. Booth CM, Cescon DW, Wang L, Tannock IF, Krzyzanowska MK: Evolution of the randomized controlled trial in oncology over three decades. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5458–64.
- e3. Ridker PM, Torres J: Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000–2005. *JAMA* 2006; 295: 2270–4.
- e4. Tungaraza T, Poole R: Influence of drug company authorship and sponsorship on drug trial outcomes. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 82–3.
- e5. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL: Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003; 290: 921–8.
- e6. Jorgensen AW, Hilden J, Gotzsche PC: Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ* 2006; 333: 782–5.
- e7. Yank V, Rennie D, Bero LA: Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ* 2007; 335: 1202–5.
- e8. Gilstad JR, Finucane TE: Results, rhetoric, and randomized trials: the case of donepezil. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1556–62.
- e9. 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: 207–18.
- e10. Buchkowsky SS, Jewesson PJ: Industry sponsorship and authorship of clinical trials over 20 years. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 579–85.
- e11. Tulikangas PK, Ayers A, O'Sullivan DM: A meta-analysis comparing trials of antimuscarinic medications funded by industry or not. *BJU Int* 2006; 98: 377–80.
- e12. Katz KA, Karlawish JH, Chiang DS, Bogner RA, Probert KJ, Margolis DJ: Prevalence and factors associated with use of placebo control groups in randomized controlled trials in psoriasis: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 814–22.
- e13. Waldinger MD, Schweitzer DH: Premature ejaculation and pharmaceutical company-based medicine: the dapoxetine case. *J Sex Med* 2008; 5: 966–97.
- e14. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM: The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intern Med* 2008; 149: 251–8.
- e15. Procyshyn RM, Chau A, Fortin P, Jenkins W: Prevalence and outcomes of pharmaceutical industry-sponsored clinical trials involving clozapine, risperidone, or olanzapine. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 601–6.
- e16. Yuen SY, Pope JE: Learning from past mistakes: assessing trial quality, power and eligibility in non-renal systemic lupus erythematosus randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1367–72.
- e17. Perlis CS, Harwood M, Perlis RH: Extent and impact of industry sponsorship conflicts of interest in dermatology research. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 967–71.
- e18. Montgomery JH, Byerly M, Carmody T, Li B, Miller DR, Varghese F et al.: An analysis of the effect of funding source in randomized clinical trials of second generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Control Clin Trials* 2004; 25: 598–612.
- e19. Nieto A, Mazon A, Pamies R, Linana JJ, Lanuza A, Jimenez FO, et al.: Adverse effects of inhaled corticosteroids in funded and non-funded studies. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2047–53.
- e20. Baker CB, Johnsrud MT, Crismon ML, Rosenheck RA, Woods SW: Quantitative analysis of sponsorship bias in economic studies of antidepressants. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 498–506.
- e21. 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 Med* 2007; 4: e184.
- e22. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schunemann H, Sprague S, et al.: Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ* 2004; 170: 477–80.
- e23. Etter JF, Burri M, Stapleton J: The impact of pharmaceutical company funding on results of randomized trials of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a meta-analysis. *Addiction* 2007; 102: 815–22.
- e24. Finucane TE, Boulton CE: Association of funding and findings of pharmaceutical research at a meeting of a medical professional society. *Am J Med* 2004; 117: 842–45.
- e25. Fries JF, Krishnan E: Equipoise, design bias, and randomized controlled trials: the elusive ethics of new drug development. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R250-5.
- e26. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S: Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 185–94.

- e27. Kelly RE, Jr., Cohen LJ, Semple RJ, Bialer P, Lau A, Bodenheimer A, et al.: Relationship between drug company funding and outcomes of clinical psychiatric research. *Psychol Med* 2006; 36: 1647–56.
- e28. Liss H: Publication bias in the pulmonary/allergy literature: effect of pharmaceutical company sponsorship. *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 451–4.
- e29. Moncrieff J: Clozapine v. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 161–6.
- e30. Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, Hwang C, Joseph M, Nierenberg AA: Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1957–60.
- e31. Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT: Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2267–77.

eTABELLE

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Art der Finanzierung und Ergebnissen von Arzneimittelstudien

Autor	Fragestellung	Ergebnis
Als-Nielsen et al. 2003 (e5)	Zusammenhang zwischen Art der Finanzierung und Ergebnissen aufgrund von Behandlungseffekten oder UAW bei 370 RCT, verwendet in Cochrane Reviews; recherchiert in Cochrane Library 2001	Bei durch pharmazeutische Unternehmen finanzierten Studien signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für Empfehlungen für die Versuchsmedikation (OR = 5,3; 95-%-KI 2,0–14,4) als bei Studien, finanziert durch nichtkommerzielle Unternehmen.
Baker et al. 2003 (e20)	Assoziation zwischen Finanzierungsquelle und quantitativen Ergebnissen in pharmakökonomischen Studien von Antidepressiva bei allen identifizierbaren Publikationen mit quantitativen Ergebnissen; publiziert zwischen 1987 und 2001	Signifikante Assoziation zwischen Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen und für den pharmazeutischen Sponsor günstigen Ergebnissen.
Barden et al. 2006 (e9)	Zusammenhang zwischen Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen und für den Sponsor positiven Ergebnissen bei 176 Metaanalysen zu akutem Schmerz und Migräne aus fünf existierenden Reviews	Untersuchung nicht wie geplant durchführbar, da nur 2/176 Studien durch nichtkommerzielle Interessen verfolgende Organisationen finanziert wurden (ohne Angaben: n = 31). Daraufhin Vergleich der Ergebnisse für ein Arzneimittel, je nach Verwendung als Test- oder Vergleichssubstanz. Mit einer Ausnahme keine Unterschiede.
Bero et al. 2007 (e21)	Zusammenhang zwischen Art der Finanzierung, Charakteristika des Studiendesigns u. a. Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen bei 192 RCT, die Statine untereinander vergleichen; publiziert zwischen 1999 und 2005	Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen ist signifikant mit positiven Ergebnissen (OR = 20,16; 95-%-KI 4,37–92,98; p < 0,001) und Schlussfolgerungen (OR = 34,55; 95-%-KI 7,09–168,4; p < 0,001) assoziiert. Bei Studien mit adäquater Verblindung sind statistisch signifikante Resultate weniger wahrscheinlich.
Bhandari et al. 2004 (e22)	Zusammenhang zwischen Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen und statistisch signifikanten Ergebnissen bei 158 RCT; publiziert in fünf wichtigen Zeitschriften zwischen 1999 und 2001	Signifikante Assoziation zwischen Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen und für das Unternehmen günstigen Ergebnissen (OR = 1,6; 95-%-KI 1,1–2,8).
Booth et al. 2008 (e2)	Veränderungen im Studiendesign, in der Finanzierung und in den Ergebnissen bei 321 RCT in der Onkologie über drei Jahrzehnte (1975 bis 2004)	Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen und signifikante Studienergebnisse waren unabhängig voneinander mit Empfehlung für die experimentelle Therapie assoziiert (OR = 3,5; 95-%-KI 1,6–7,5 bzw. OR 19,6; 95-%-KI 8,9–43,1). Über die Zeit deutliche Zunahme von Studien, die ganz oder teilweise von pharmazeutischen Unternehmen finanziert wurden (von 4 auf 57 %). Wirkstärken über die Jahre unverändert, aber Zunahme der Empfehlungen für die experimentelle Therapie.
Buchkowsky et al. 2004 (e10)	Charakterisierung von 500 zufällig ausgewählten klinischen Studien: Finanzierung, Berichterstattung, Quellen; Untersuchung der Verbindungen zwischen Autor und pharmazeutischen Unternehmen; Beschreibung der Ergebnistrends über 20 Jahre (1981–2000)	Unabhängig von der Finanzierungsquelle Mehrheit der Studien für Studienmedikament positiv: 74 % der Studien mit nicht angegebener Finanzierungsquelle, 67 % der Studien finanziert durch nicht kommerzielle Interessen verfolgende Organisationen, 73 % der durch pharmazeutische Unternehmen finanzierten Studien und 81 % der durch mehrere Sponsoren finanzierten Studien (p = 0,159). Anstieg von für pharmazeutische Unternehmen positiven Ergebnissen über die Zeit.
Elter et al. 2007 (e23)	Einfluss der Finanzierung auf die Ergebnisse von 105 Studien zur Nikotinersatztherapie	Durch pharmazeutische Unternehmen finanzierte Studien haben häufiger ein statistisch signifikantes Ergebnis (OR = 3,70; 95-%-KI 1,46–9,35).
Finucane et al. 2004 (e24)	Korrelation zwischen Finanzierung und Ergebnissen bei 48 Abstracts zu Arzneimittelstudien einer Jahrestagung	Signifikante Assoziation zwischen Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen und für die Unternehmen positiven Ergebnissen (p = 0,0007).
Fries et al. 2004 (e25)	Häufigkeit, mit der das Unsicherheitsprinzip (Equipose) eingehalten wird, bei 45 Abstracts zu durch pharmazeutische Unternehmen finanzierten RCT; präsentiert auf einer rheumatologischen Jahrestagung 2001	Alle Studienergebnisse waren für den pharmazeutischen Sponsor positiv, sodass das Ergebnis bei Kenntnis lediglich des Sponsors hätte vorausgesagt werden können (p < 0,0001).
Gilstad et al. 2008 (e8)	Vergleich der Ausdrucksweise an fünf Textstellen in Publikationen zu allen 18 RCT mit Donepezil bei Patienten mit Morbus Alzheimer; publiziert bis November 2007 in von pharmazeutischen Unternehmen finanzierten vs. nicht von pharmazeutischen Unternehmen finanzierten Studien	Starke Favorisierung des Wirkstoffs durch die Ausdrucksweise in 13 von pharmazeutischen Unternehmen finanzierten Studien (15 Publikationen), in nicht von pharmazeutischen Unternehmen finanzierten Studien wird Effekt von Donepezil als klein oder fehlend beschrieben. Ergebnisse der RCT weitgehend identisch, Unterschiede erklären die unterschiedlichen Formulierungen nicht.
Heres et al. 2006 (e26)	Assoziation zwischen Art der Finanzierung und Ergebnis bei 30 „head-to-head“- Studien in der Psychiatrie; publiziert zwischen 1966 und 2003	Bei 90 % der Studien findet sich ein für das Produkt des Sponsors positives Ergebnis (p < 0,001). Je nach Sponsor der Studie für einzelne Wirkstoffe widersprüchliche Ergebnisse.
Jorgensen et al. 2006 (e6)	Vergleich von Qualität und Schlussfolgerungen von Cochrane Reviews (publiziert 2003) mit durch pharmazeutische Unternehmen finanzierten Metaanalysen (24 Paare)	Durch pharmazeutische Unternehmen finanzierte Metaanalysen empfehlen im Unterschied zu Cochrane Reviews das Studienmedikament in den Schlussfolgerungen ohne Einschränkung (p = 0,02).

Autor	Fragestellung	Ergebnis
Kelly et al. 2006 (e27)	Korrelation zwischen Finanzierung und Ergebnissen bei 542 Studien in der Psychiatrie; publiziert 1992 und 2002	Signifikante Assoziation zwischen Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen und für die Unternehmen positiven Ergebnissen. Anteil positiver Ergebnisse 1992 und 2002 ähnlich.
Liss et al. 2006 (e28)	Einfluss der Finanzierung auf die Ergebnisse von 100 Studien zu Arzneimitteln der Pulmologie bzw. Allergologie; publiziert zwischen Oktober 2002 und September 2003	Für das pharmazeutische Unternehmen günstiges Ergebnis signifikant häufiger bei Finanzierung der Studie durch pharmazeutische Unternehmen (62 von 63 [98 %] vs. 12 von 37 [32 %]; $p < 0,05$).
Moncrieff et al. 2003 (e29)	Neubewertung der Evidenz zu Clozapin (10 Studien); Identifikation der Ursachen für Heterogenität; publiziert zwischen 1998 und 2003	Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen signifikant assoziiert mit positivem Ergebnis für Clozapin. Bei aktuellen großen Studien, die ohne Unterstützung von pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt wurden, kein klinisch relevanter Vorteil für Clozapin.
Montgomery et al. 2004 (e18)	Einfluss der Finanzierungsquelle auf Ergebnisse von 86 RCT in der Psychiatrie; Literatursuche durchgeführt 2002 ohne zeitliche Begrenzung	Ergebnisse von Studien, die von pharmazeutischen Unternehmen finanziert werden, favorisieren signifikant Antipsychotika der zweiten vor denen der ersten Generation.
Peppercorn et al. 2007 (e1)	Korrelation zwischen Finanzierungsquelle, Studiendesign und Ergebnissen bei 140 klinischen Studien zum Brustkrebs; publiziert 2003, 1998, 1993	Bei Analyse aller Studien aus den Jahren 1993, 1998 und 2003 gemeinsam kein signifikanter Unterschied im Anteil positiver Studien bei von pharmazeutischen Unternehmen finanzierten Studien vs. nicht durch pharmazeutische Unternehmen finanzierten Studien ($p = 0,14$). Bei Studien aus dem Jahre 2003: bei Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen Ergebnisse häufiger positiv (84 % vs. 54 %; $p = 0,02$).
Perlis C et al. 2005 (e17)	Bestimmung von Ausmaß und Auswirkung finanzieller Interessenkonflikte bei 179 klinischen Studien aus der Dermatologie; publiziert zwischen 2000 und 2003	Signifikante Assoziation zwischen Finanzierung einer Studie durch pharmazeutische Unternehmen und für pharmazeutische Unternehmen positiven Ergebnissen (adjustierte Odds Ratio 4,5; 95%-KI 1,2–17,1).
Perlis R et al. 2005 (e30)	Bestimmung von Ausmaß und Auswirkung von Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen und finanziellen Interessenkonflikten bei 162 RCT in der Psychiatrie; publiziert zwischen 2001 und 2003	Bei finanziellem Interessenkonflikt des Autors 4,9-mal höhere Wahrscheinlichkeit, positive Ergebnisse zu berichten. Statistisch signifikant nur bei Studien, die durch pharmazeutische Unternehmen finanziert wurden.
Procyshyn et al. 2004 (e15)	Prävalenz und Ergebnisse von durch pharmazeutische Unternehmen finanzierten Studien bei 372 Studien mit Clozapin, Risperidon und Olanzapin; publiziert zwischen 1990 und 2001	Keine negativen Ergebnisse in durch pharmazeutische Unternehmen finanzierten Studien.
Ridker et al. 2006 (e3)	Assoziation zwischen Finanzierungsquelle und Studienergebnissen bei 205 RCT zu kardiovaskulären Fragestellungen; publiziert zwischen 2000 und 2005	Anteil von Studien, die neue Behandlung favorisieren, bei durch pharmazeutischen Unternehmen finanzierten Studien signifikant höher ($p = 0,002$).
Tullkangas et al. 2006 (e11)	Abhängigkeit der Ergebnisse von der Art der Finanzierung bei 24 Studien in der Urologie; publiziert zwischen 1966 und 2003	Keine Korrelation.
Tungaraza et al. 2007 (e4)	Einfluss der Finanzierung durch pharmazeutische Unternehmen auf die Ergebnisse von 190 Arzneimittelstudien in der Psychiatrie; publiziert zwischen 2000 und 2004	Bei unabhängig finanzierten Studien höhere Wahrscheinlichkeit, negative Ergebnisse zu berichten, als bei durch pharmazeutische Unternehmen finanzierten Studien (16/44 [36 %] vs. 22/146 [15 %]; $p = 0,004$). Korrelation besonders deutlich, wenn ein Angestellter des pharmazeutischen Unternehmens unter den Autoren ist.
Vlad et al. 2007 (e31)	Identifizierung von Faktoren, welche die Heterogenität der Ergebnisse bei 15 Studien mit Glucosaminen erklären; publiziert zwischen 1966 und 2006	Effektgrößen in Studien ohne Beteiligung pharmazeutischer Unternehmen geringer als in Studien mit Beteiligung pharmazeutischer Unternehmen (0,05–0,16 vs. 0,47–0,55).
Yank et al. 2007 (e7)	Assoziation zwischen finanziellen Verbindungen zu einem pharmazeutischen Unternehmen und positiven Ergebnissen oder Schlussfolgerungen bei 124 Metaanalysen antihypertensiver Arzneimittel; publiziert bis 2004	Finanzielle Verbindungen zu einem pharmazeutischen Unternehmen sind nicht mit positiven Ergebnissen, aber signifikant mit positiven Schlussfolgerungen assoziiert (OR = 4,09; 95%-KI 1,30–12,83).

RCT, randomisierte kontrollierte Studien; UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkung; OR, Odds Ratio; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; SSRI, selektive Rückaufnahme-Inhibitoren