

Convention Nazionale

Sperimentazioni Cliniche
Nuove sfide per i Comitati Etici

Bologna, 7 novembre 2014



Occultare e distorcere i
dati della ricerca
“scomoda”:
i silenziosi effetti dei
conflitti di interesse

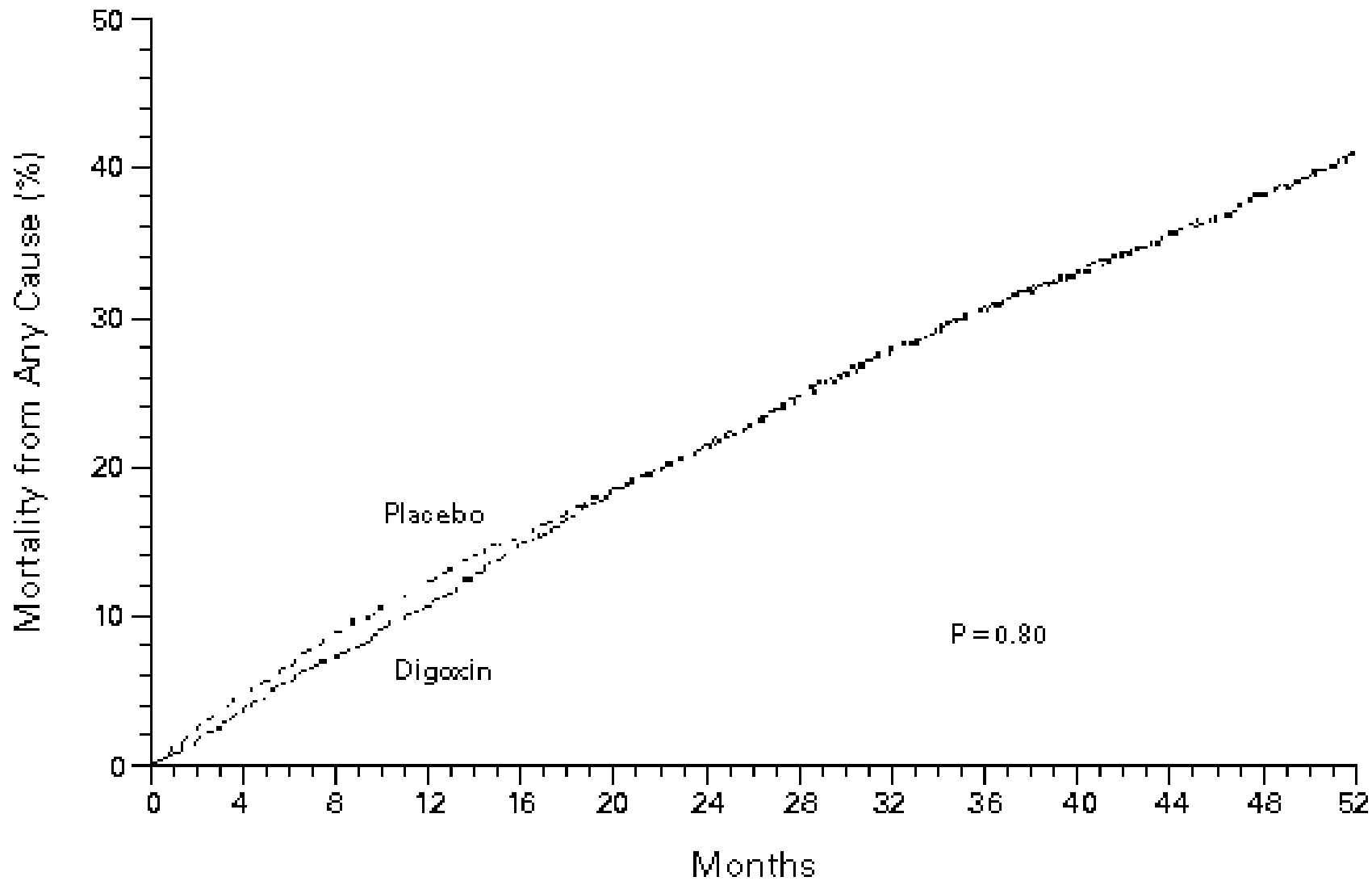
Marco Bobbio

A che livello agiscono i conflitti di interesse

- ❑ Come l'informazione è prodotta
- ❑ Come l'informazione è validata
- ❑ Come l'informazione è diffusa
- ❑ Come l'informazione promossa

A che livello agiscono i conflitti di interesse

- ❑ Come l'informazione è prodotta
 - non studiare un farmaco
 - infettare il protocollo
 - interrompere una ricerca
- ❑ Come l'informazione è validata
- ❑ Come l'informazione è diffusa
- ❑ Come l'informazione promossa



Mortality in the Digoxin and Placebo Groups

	Range > 40 mg	Dose media > 30 mg	Efficacia
Fluoxetina vs triciclici (60 ricerche)	36 (60%)	26 (43%)	43 (71%)
Nuovi SSRI vs fluoxetina (43 ricerche)	12 (27%)	5 (12%)	25 (58%)

Barbui C, Eur J Clin Pharmacol 2002;58:379

1994 - Avvio di una ricerca per mettere a confronto verapamil, beta-bloccante, diuretico nel prevenire eventi cardiovascolari in pazienti ipertesi nell'arco di 5 anni.

1996-1998 - 16.000 pazienti arruolati in 661 centri.

1999 - interruzione della ricerca "per motivi commerciali"

Risultati: 364 eventi nei pazienti con verapamil e 365 con farmaci di controllo.

Psaty BM, Rennie D. (JAMA 2003;289:2128) "La proiezione dei risultati preliminari avrebbe dimostrato che il diuretico riduce gli eventi più del verapamil, che a sua volta si sarebbe dimostrato più efficace del beta-bloccante"

Managing Conflicts of Interest in the Conduct of Clinical Trials

Karine Morin, LLM

Herbert Rakatansky, MD

JAMA. 2002;287:78-84

A che livello agiscono i conflitti di interesse

- ❑ Come l'informazione è prodotta
- ❑ Come l'informazione è validata
- linee guida
- ❑ Come l'informazione è diffusa
- ❑ Come l'informazione promossa

ORIGINAL ARTICLE

Dronedarone for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter

Bramah N. Singh, M.D., D.Sc., Stuart J. Connolly, M.D.,
Harry J.G.M. Crijns, M.D., Denis Roy, M.D., Peter R. Kowey, M.D.,
Alessandro Capucci, M.D., Ph.D., David Radzik, M.D., Etienne M. Aliot, M.D.,
and Stefan H. Hohnloser, M.D., for the EURIDIS and ADONIS Investigators*

CONCLUSIONS

Dronedarone was significantly more effective than placebo in maintaining sinus rhythm and in reducing the ventricular rate during recurrence of arrhythmia.

N Engl J Med 2007;357:987-99.



European Heart Journal

doi:10.1093/eurheartj/ehq278

ESC GUIDELINES

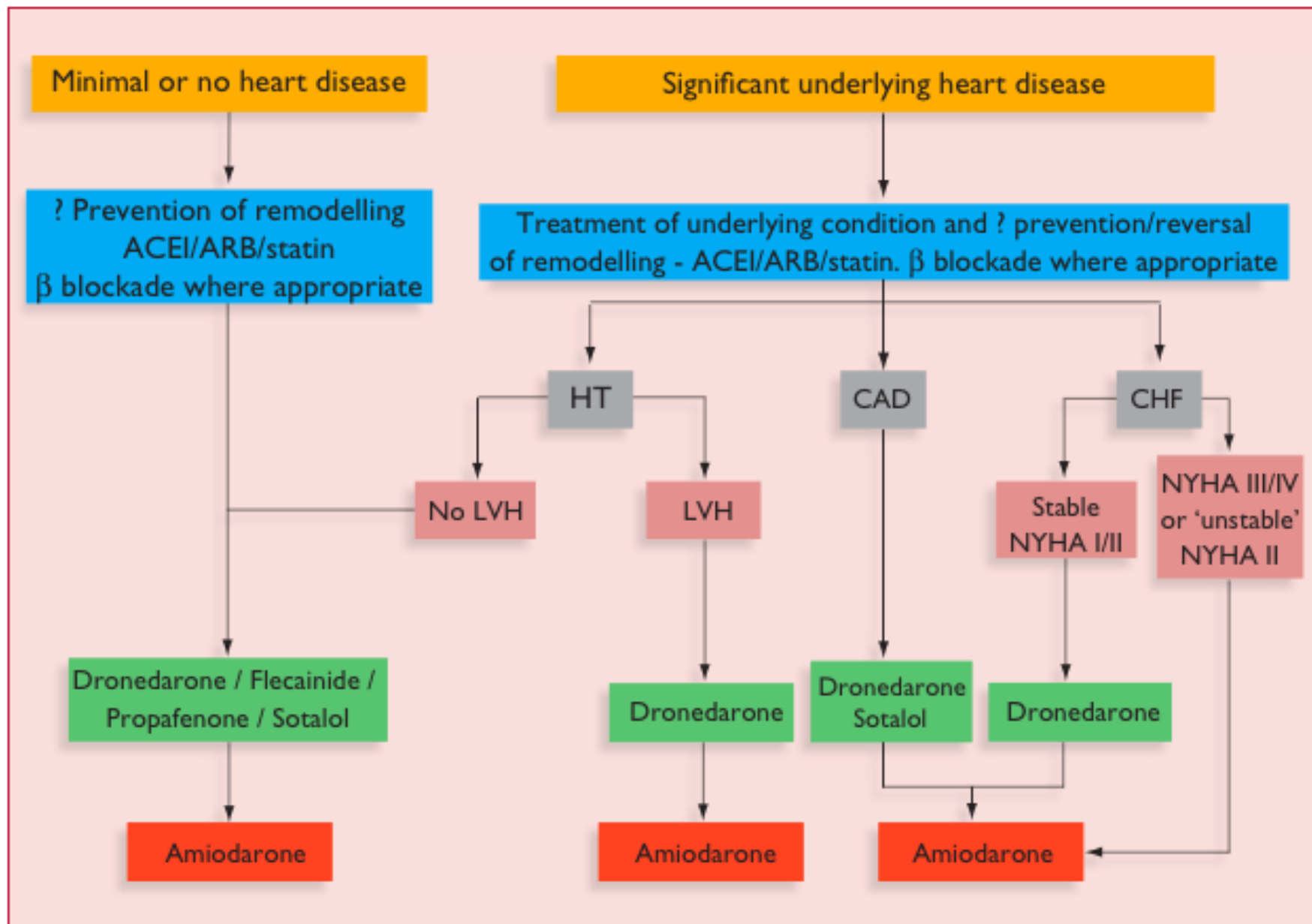
Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)[†]

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*, Paulus Kirchhof



How information is validated

Guidelines

Special Communication

Dronedaronone for Atrial Fibrillation

The Limited Reliability of Clinical Practice Guidelines

Primiano Iannone, MD; Enrico Haupt, MD; Gaddo Flego, MD; Paola Truglio, MD; Monica Minardi, MD;
Simon Clarke, MD; Nicola Magrini, MD

adverse events requiring drug suspension per 1000 patients treated). Despite the limits of the evidence, all 3 guidelines recommended dronedaronone for prevention of recurrences of atrial fibrillation; 2 of the guidelines recommended it as a rate control agent. Our findings raise questions about the reliability of these clinical practice guidelines, as well as the financial associations between many of the panel members and the manufacturer of dronedaronone.

JAMA Intern Med. 2014;174(4):625-629. doi:10.1001/jamainternmed.2013.14485

Relationships Between Authors of Clinical Practice Guidelines and the Pharmaceutical Industry

Niteesh K. Choudhry, MD, FRCPC

Henry Thomas Stelfox, MD, FRCPC

Allan S. Detsky, MD, PhD, FRCPC

Table 1. Type of Relationship With Pharmaceutical Manufacturers and No. of Companies With Which Authors Had Relationships

Relationship	% of Authors (95% Confidence Interval) (n = 100)	Mean No. of Companies (Range) (n = 87)
Any relationship	87 (80-94)	10.5 (1-37)
Travel funding/honorarium	53 (43-63)	5.4 (1-16)
Speaker honorarium	64 (54-74)	7.3 (1-20)
Educational program support	51 (41-61)	4.7 (1-36)
Research support	58 (48-68)	6.7 (1-26)
Employee/consultant	38 (28-48)	5.7 (1-21)
Equity	6 (1-11)	1.8 (1-4)

Conclusions Although the response rate for this survey was low, there appears to be considerable interaction between CPG authors and the pharmaceutical industry. Our study highlights the need for appropriate disclosure of financial conflicts of interest for authors of CPGs and a formal process for discussing these conflicts prior to CPG development.

Professional Medical Associations

Ethical and Practical Guidelines

Edmund D. Pellegrino, MD

Arnold S. Relman, MD

A che livello agiscono i conflitti di interesse

- ❑ Come l'informazione è prodotta
- ❑ Come l'informazione è validata

- ❑ Come l'informazione è diffusa
 - non pubblicare i risultati
 - rimandarne la pubblicazione
 - riduzione relativa vs assoluta
 - opinion leaders
 - giornalisti
 - ghost writers

- ❑ Come l'informazione promossa

Ricerca bloccata

1978 - La Boots commissiona alla dottoressa Betty Dong (UCSF) ricerca di bioequivalenza tra levotiroxina (Synthroid®) e alcuni generici

1990 - Dimostrazione di bioequivalenza

1990 - La Boots chiede a UCSF di svolgere indagini sulla correttezza delle ricerche della Dong

25 gennaio 1995 - Dopo la valutazione di 5 revisori l'articolo è pronto per essere pubblicato su JAMA

La Dr. Dong chiede la sospensione della pubblicazione

Battaglia legale

Pubblicazione dell'articolo JAMA 1997;277:1205

Condanna della Knoll a risarcire i pazienti con \$83 milioni

PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children

An internal document advised staff at GlaxoSmithKline (GSK) to withhold clinical trial findings in 1998 that indicated the antidepressant paroxetine had no beneficial effect in treating adolescents.

Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children

- ❑ Study 329, conducted in the US from 1993–96, was the largest trial to date on using an SSRI in a pediatric population. The results indicated paroxetine was no more effective than placebo.
- ❑ Study 377, carried out in Europe, South America and elsewhere, demonstrated that placebo was actually more effective than the antidepressant. (e.g., suicidal ideation/ gestures).

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

MAY 31, 2001

NUMBER 22

EFFECT OF CARVEDILOL ON SURVIVAL IN SEVERE CHRONIC HEART FAILURE

End of recruitment: Mar 20, 2000 – 15 months for publication

A TRIAL OF THE BETA-BLOCKER BUCINDOLOL IN PATIENTS WITH ADVANCED CHRONIC HEART FAILURE

A TRIAL OF THE BETA-BLOCKER BUCINDOLOL IN PATIENTS WITH ADVANCED
CHRONIC HEART FAILURE

End of recruitment: Dec 31, 1998 – 30 months for publication

Gemfibrozil vs Placebo 2051 vs 2030

Cardiac events

56 (2,73%) 84 (4,14%)

Relative risk reduction

$(4,14-2,73)/4,14 = 34\%$

Absolute risk reduction

$4,14-2,73 = 1,41$

Number needed to treat

$1/(4,14-2,73) \times 100 = 71$

HHS. N Engl J Med 1987;317:1237.

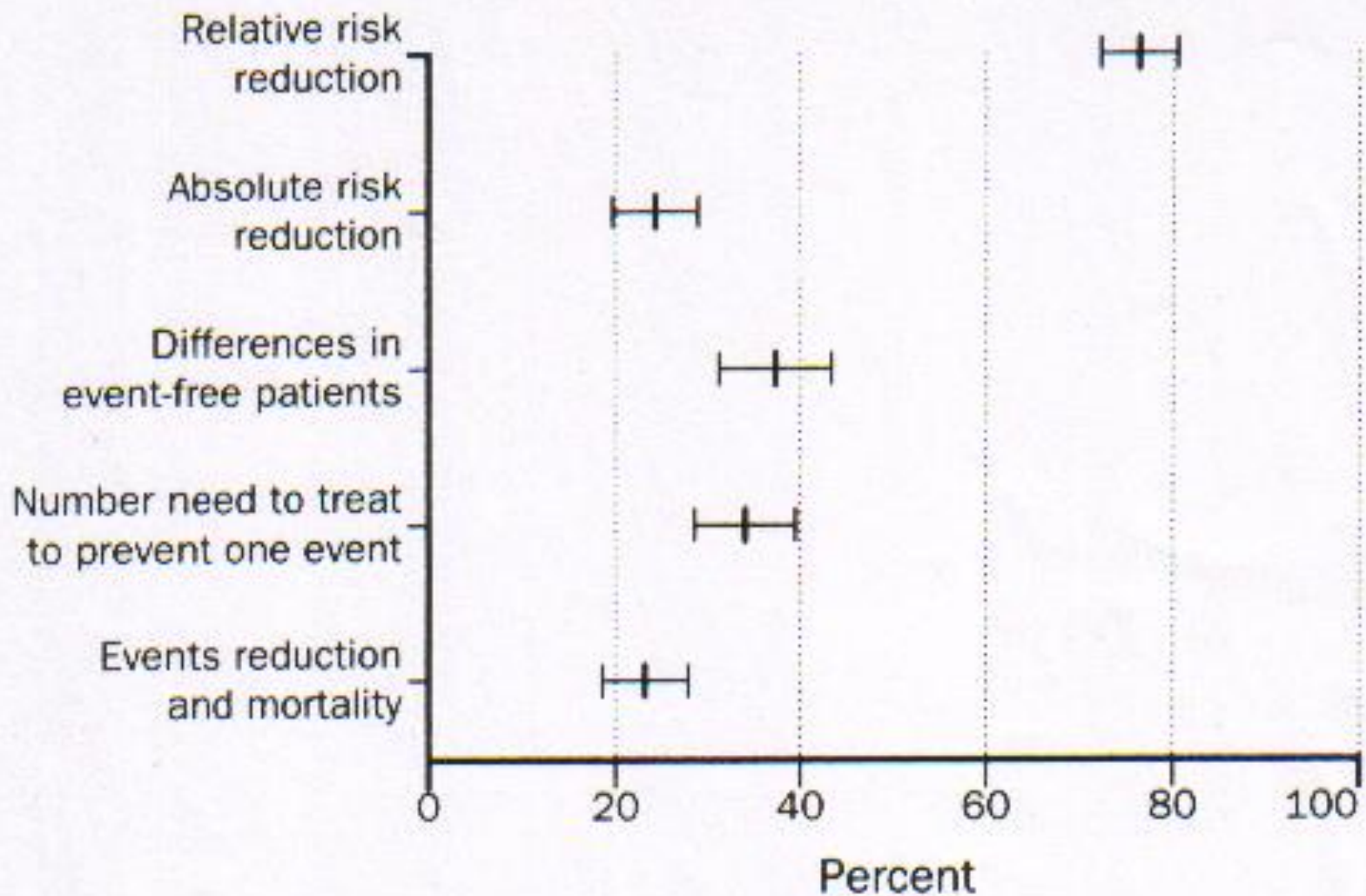


Figure: **Physicians' agreement to prescribe the drug when data are reported in different terms**

Means and 95 percent confidence intervals.

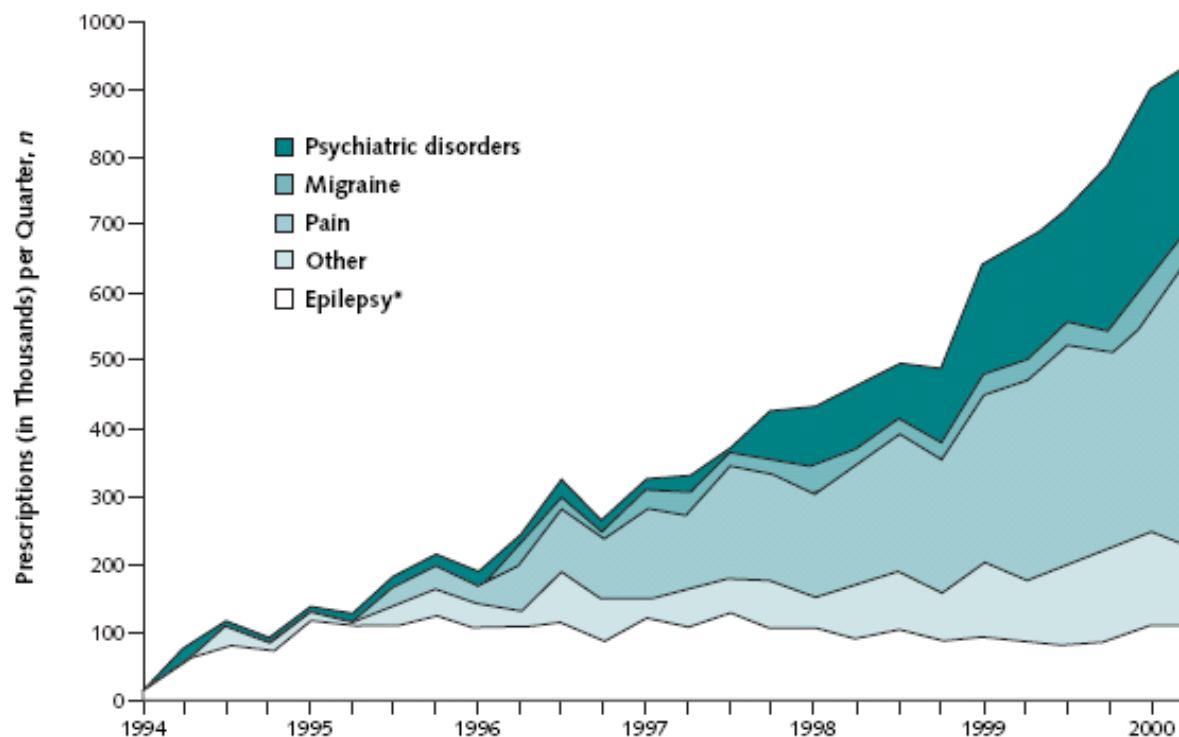
Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents

Michael A. Steinman, MD; Lisa A. Bero, PhD; Mary-Margaret Chren, MD; and C. Seth Landefeld, MD

Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents

Michael A. Steinman, MD; Lisa A. Bero, PhD; Mary-Margaret Chren, MD; and C. Seth Landefeld, MD

Figure 1. Prescriptions for gabapentin, by diagnostic category.



NE USANO
PILLOLA

Paese	%
Italia	19,1
Francia	23,5
Germania	25,3
Paesi Bassi	33,3
Gran Bretagna	29,1
Spagna	24,4
Portogallo	23,7
Stati Uniti	23,1
Canada	22,7
Giappone	21,5
Australia	19,1
Argentina	18,5
Brasile	16,4
India	16,4
Indonesia	13,8
Corea del Sud	11,7
Giamaica	11,2
Perù	10,9
Paraguay	9,5
Chile	9,5

19,1 %
2,3 milioni

Contraccettivi, arriva in Italia la pillola che non fa ingrassare



DAL NOSTRO INVIATO
SANTO DOMINGO — L'ultima nata, nella grande famiglia dei contraccettivi orali, è una nuova pillola estroprogestinica, efficace come le altre, ma con qualche vantaggio in più: non ingrassa e controlla meglio il ciclo. Dopo Germania, Austria e Stati Uniti, è ora in arrivo anche in Italia.

«La paura dell'aumento di peso è uno dei motivi che spinge la donna a rinunciare alla pillola — ha ricordato Franca Fruzzetti dell'Università di Pisa in occasione della presentazione del contraccettivo a Santo Domingo —. Oggi la ricerca è riuscita a mettere a punto un'associazione di ormoni che contiene un nuovo progestinico, il drospirenone, molto simile al progesterone naturale e capace di contrastare gli effetti degli estrogeni sulla ritenzione idrica, favorendo l'eliminazione di acqua e di sodio. Ecco perché non interferisce con il peso corporeo».

E' già disponibile negli Stati Uniti, in Germania e in Austria. Siamo agli ultimi posti nell'uso di anticoncezionali

ca Fruzzetti — non incide sul rischio di tromboosi venosa. Quest'ultimo, per quanto basso, compare quando gli estrogeni sono in quantità superiori».

Dalle prime pillole degli anni Cinquanta, sperimentate proprio nell'area dei Caraibi, a oggi, lo sforzo della ricerca è stato quello di mantenere l'efficacia contraccettiva, eliminando gli effetti collaterali. «I più pesanti, come il rischio di tu-

more al seno o di incidenti cardiovascolari — commenta Paolo Quartararo dell'Università di Palermo — sono legati alle alte dosi di ormoni: ecco perché sono state via via ridotte e, da questo punto di vista, le pillole di ultima generazione sono sicure».

Rimanevano i disturbi minori, ma importanti nella vita quotidiana della donna, come nausea, mal di testa, aumento di peso, ora superati pro-

prio grazie all'utilizzo di progestinici più naturali. La nuova pillola, proprio perché contiene un composto simile al progesterone naturale (l'ormone che aumenta in gravidanza e dà alla donna una sensazione di benessere), avrebbe anche un effetto positivo sul sistema nervoso centrale: riduce l'ansia, l'irritabilità e l'avidità nei confronti del cibo, sintomi che sono particolarmente accentuati nelle donne con sindrome premenstruale.

Tutte le pillole, infatti, al di là della loro attività anticoncezionale, sono a volte prescritte per controllare altri disturbi, quali appunto la sindrome premenstruale, le mestruazioni particolarmente abbondanti che possono provocare anemie da mancanza di ferro, e quelle molto dolorose: quest'ultima condizione interessa il 50 per cento delle donne e addirittura l'80 per cento delle adolescenti ed è una delle cause principali di assenza dal lavoro e da scuola.

E' probabile che la migliore tollerabilità delle pillole di ultima generazione abbia indotto an-

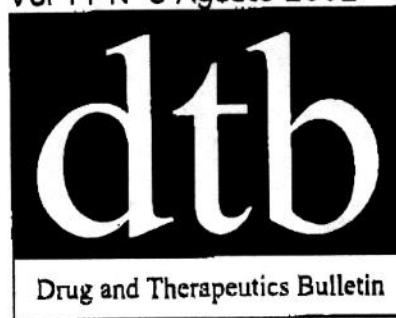
la campagna

Test contro il cancro alla prostata

Una test del sangue una volta all'anno per prevenire il tumore alla prostata. E quanto chiedono gli urologi italiani che si sono mobilitati nella campagna di prevenzione di questa forma di carcinoma. L'iniziativa sarà promossa sia media tra il 19 e il 24 maggio prossimo. A sostenerla sarà la Società italiana di urologia (Siu) che ieri ha avviato

In Europa

Paese	%
Olanda	53,1
Francia	42,4
Germania	34,5



28 OTT. 2002

40
MAGGIO DI INFORMAZIONI INDIPENDENTI

▼ <i>Yasmin</i> è una pillola "realmente diversa"?	57
Gli antistaminici orali nel trattamento dei disturbi allergici	59
▼ <i>Seretide</i> e ▼ <i>Symbicort</i> nel trattamento dell'asma	62

La rivista indipendente della Consumers' Association

▼ *Yasmin* è una pillola "realmente diversa"?

E' ora disponibile in Inghilterra un'associazione estroprogestinica orale (CO) contenente come progestinico il drospirenone e come estrogeno l'etinilestradiolo (▼ *Yasmin* - Schering). Secondo le affermazioni promozionali della ditta produttrice, *Yasmin* è una pillola "realmente diversa", affidabile e sicura come gli altri CO, che assicura una condizione di "benessere" senza causare "aumento di peso" e con "un effetto positivo dimostrabile sui sintomi premestruali e sui problemi dermatologici". Queste affermazioni, riprese anche dai mass-media¹, sono giustificate?

Il quadro di riferimento

Se assunti in modo corretto, i CO possiedono una efficacia molto elevata. Nelle donne che li assumono "correttamente e continuamente", l'incidenza di gravidanze indesiderate è circa 0.1 per 100 donne/anno, mentre in caso di assunzione non regolare, come spesso si riscontra in pratica, è di 6-8 gravidanze per 100 donne/anno². Gli effetti indesiderati che si manifestano con maggiore frequenza con l'impiego di CO comprendono sanguinamenti intermestruali (sanguinamenti mestruali al di fuori dei giorni di sospensione della pillola), nausea, cambiamenti di peso, ritenzione idrica, dolorabilità mammaria, acne, depressione e cambiamenti della libido. Questi effetti spesso portano ad abbandonare il tratta-

progestinici). Si ritiene che la ritenzione idrica causata dall'etinilestradiolo sia dovuta all'interazione con il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il drospirenone potrebbe, in teoria, neutralizzare questo effetto stimolando la diuresi, contribuendo così a prevenire la ritenzione idrica, l'aumento ponderale e l'aumento della pressione arteriosa.

Gli studi clinici

Sono pubblicati due studi europei in aperto, randomizzati, controllati che hanno arruolato complessivamente 2.998 donne di età compresa fra i 18 e i 35 anni. I due studi hanno confrontato *Yasmin* e *Marvelon* (desogestrel 150 µg + etinilestradiolo 30

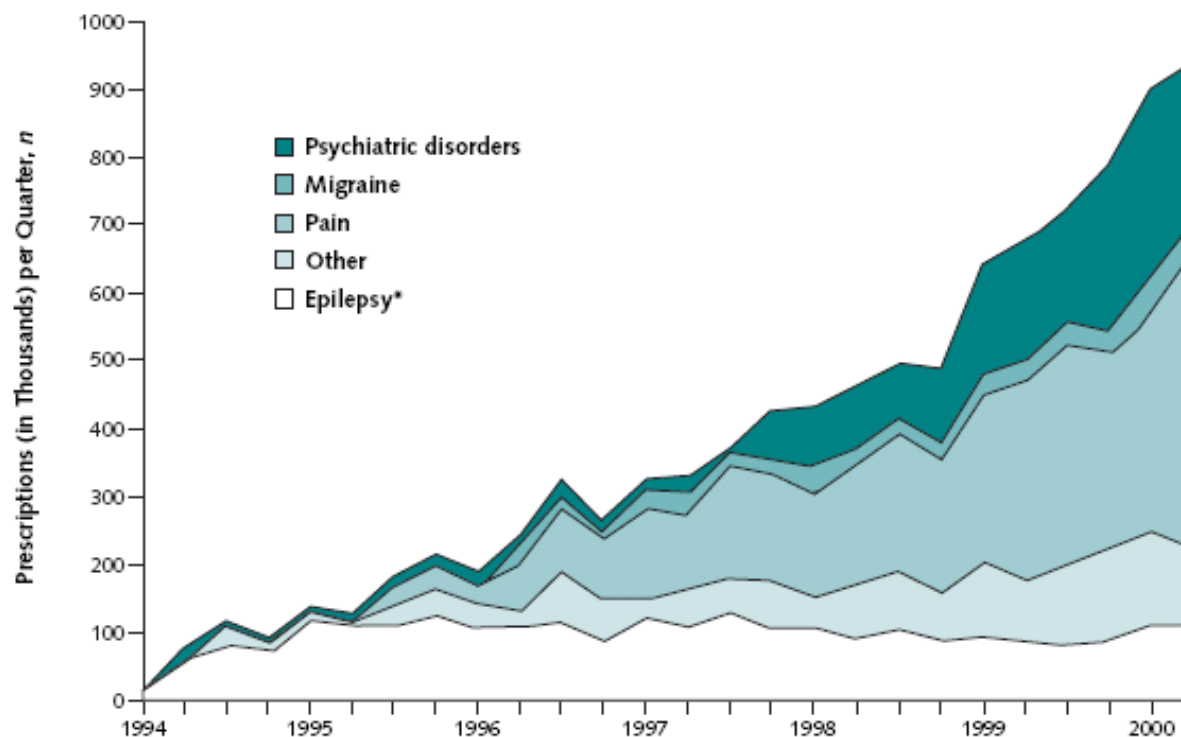
Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents

Michael A. Steinman, MD; Lisa A. Bero, PhD; Mary-Margaret Chren, MD; and C. Seth Landefeld, MD

Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents

Michael A. Steinman, MD; Lisa A. Bero, PhD; Mary-Margaret Chren, MD; and C. Seth Landefeld, MD

Figure 1. Prescriptions for gabapentin, by diagnostic category.



New York Times

August 5, 2009

Medical Papers by Ghostwriters Pushed Therapy

By NATASHA SINGER

Newly unveiled court documents show that ghostwriters paid by a pharmaceutical company played a major role in producing 26 scientific papers backing the use of hormone replacement therapy in women, suggesting that the level of hidden industry influence on medical literature is broader than previously known.

A che livello agiscono i conflitti di interesse

- ❑ Come l'informazione è prodotta
- ❑ Come l'informazione è validata
- ❑ Come l'informazione è diffusa

- ❑ Come l'informazione promossa
 - Riviste
 - Congressi

Essay

Medical Journals Are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceutical Companies

Richard Smith



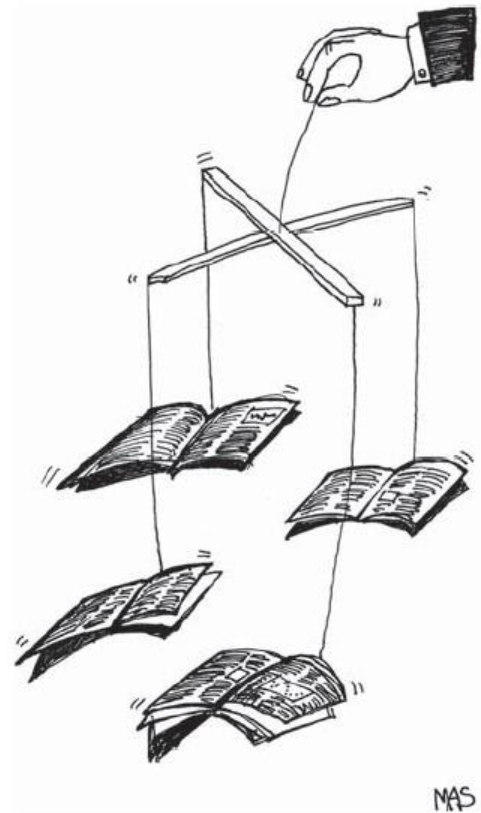
PLoS Medicine | www.plosmedicine.org

May 2005 | Volume 2 | Issue 5 | e138

Essay

Medical Journals Are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceutical Companies

Richard Smith



Industry Strongly Supports Continuing Medical Education

Alan F. Holmer, JD

Separating Continuing Medical Education From Pharmaceutical Marketing

Arnold S. Relman, MD

Conflicts of Interest (CI)

Definition (Dennis Thompson)

- A set of conditions in which professional judgment concerning a primary interest (such as a patient's welfare or the validity of research) tends to be unduly influenced by a secondary interest (such as financial gain).

Classic Corruption and Conflicts of interest (CI)

- Classic Corruption (Kickbacks, bribes, fraud) is generally illegal and considered abnormal.
- But CIs are often tolerated and considered normal.
- Legal systems first target classic corruption and later address CI.

Conflicts of Interest are:

- A Public Health Problem
- A Patient Safety Issue
- A Consumer Protection Problem
- A Challenge for Public and Private Management



NEWS

Researcher is arrested for falsifying his results

Owen Dyer



HEAD TO HEAD

Should research fraud be a crime?

Zulfiqar A Bhutta says that criminal sanctions are necessary to deter growing deliberate research misconduct, which can ultimately harm patients. **Julian Crane** disagrees: he doubts that sanctions will have any deterrent effect and worries that criminalisation would undermine trust

Zulfiqar A Bhutta *Robert Harding chair in global child health and policy*¹, Julian Crane *director*²





"We'd like to run some tests to help pay for our expensive new testing machine."

EDITORIALS

Corruption: medicine's dirty open secret

Doctors must fight back against kickbacks

Anita Jain *India editor*¹, Samiran Nundy *dean*², Kamran Abbasi *international editor*¹