

GIMBE
EVIDENCE FOR HEALTH

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



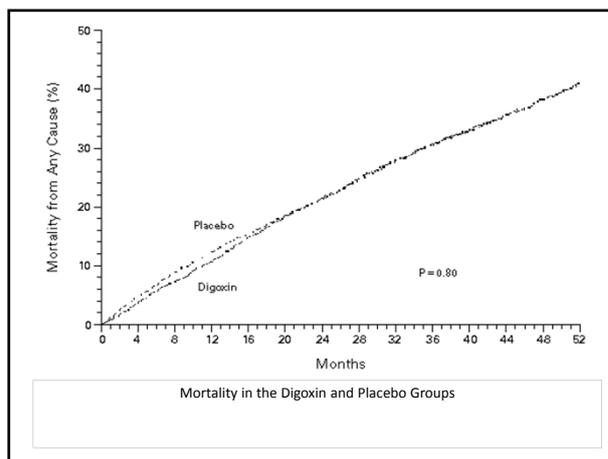
Marco Bobbio

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



	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"

SPECIAL COMMUNICATION

Managing Conflicts of Interest in the Conduct of Clinical Trials

Karine Morin, LL.M.
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 è promossa

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dronedaronone 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
Dronedaronone 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.

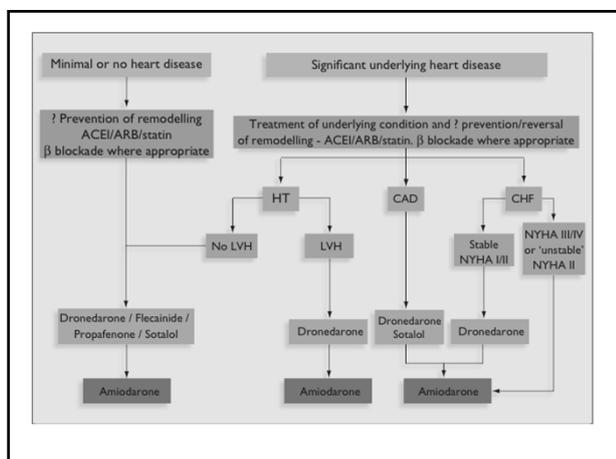
ESC GUIDELINES

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehq278

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

Nitesh K. Choudhry, MD, FRCPC
Henry Thomas Stelfox, MD, FRCPC
Allan S. Detsky, MD, PhD, FRCPC

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE AUTHORS AND PHARMACEUTICAL FIRMS

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.

JAMA. 2002;287:612-617

www.jama.com

COMMENTARY

Professional Medical Associations Ethical and Practical Guidelines

Edmund D. Pellegrino, MD
Arnold S. Relman, MD

984 JAMA, September 8, 1999—Vol 282, No. 10

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.

CMAJ • MAR. 2, 2004; 170 (5)

PHARMACEUTICAL INDUSTRY
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).

CMAJ • MAR. 2, 2004; 170 (5)

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

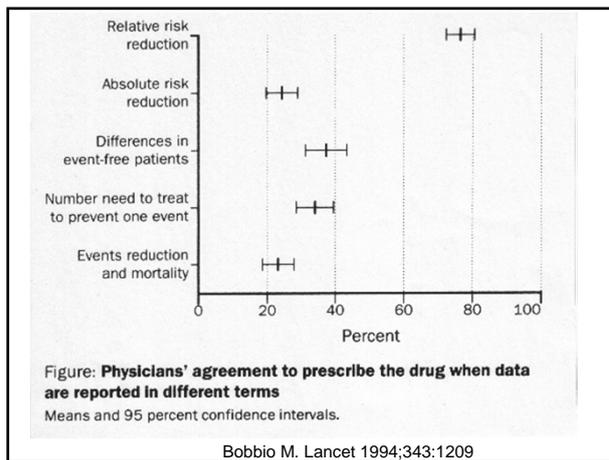
Gemfibrozil vs Placebo
 2051 vs 2030

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.

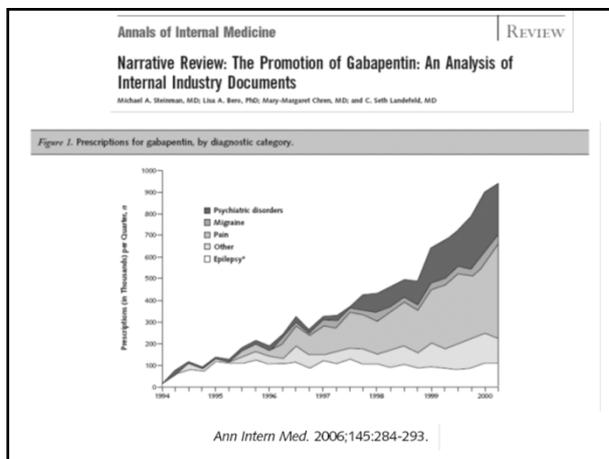


Annals of Internal Medicine | REVIEW

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

Ann Intern Med. 2006;145:284-293.



Contraccettivi, arriva in Italia la pillola che non fa ingrassare

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

Test contro il cancro alla prostata

Un test del sangue serve talora all'impiego per prevenire il tumore alla prostata. È quanto emerge da una campagna di prevenzione di oltre 10 mila uomini di età compresa tra i 45 e i 54 anni, promossa da medici della IV e il 24 maggio, promossa da medici della IV e il 24 maggio, promossa da medici della IV e il 24 maggio.

la campagna

Un test del sangue serve talora all'impiego per prevenire il tumore alla prostata. È quanto emerge da una campagna di prevenzione di oltre 10 mila uomini di età compresa tra i 45 e i 54 anni, promossa da medici della IV e il 24 maggio, promossa da medici della IV e il 24 maggio.

Vol 11 N° 8 Agosto 2002

28 OTT. 2002

dtb

Drug and Therapeutics Bulletin

▼ **Yasmin è una pillola "realmente diversa"?**
Gli antistaminici orali nel trattamento dei disturbi allergici 57
▼ **Sarsted e ▼ Symbicort nel trattamento dell'asma** 62

La rivista indipendente della Consumers' Association

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

È ora disponibile in Inghilterra un'associazione estrogenica/orale (CO) contenente come progestinico il drospirenone e come estrogeno l'etilmetisterone (▼ 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 premenstruali e sui problemi dermatologici". Queste affermazioni, riprese anche dai mass-media, sono giustificate?

Il quadro di riferimento

Se assunti in modo corretto, i CO possiedono una efficacia molto elevata. Nelle donne che li assumono "regolarmente e continuativamente" l'incidenza di gravidanza indesiderata è pari al 1 per 100 donne/anno, mentre in caso di assunzione non regolare, come spesso si ricorre in pratica, è di 6-8 gravidanze per 100 donne/anno. Gli effetti indesiderati che si manifestano con maggiore frequenza con l'impiego di CO comprendono sanguinamenti intermenstruali (sanguinamenti mestruali al di fuori dei giorni di sospensione della pillola), nausea, cambiamenti di peso, ritenzione idrica, debolezza muscolare, acne, depressione e cambiamenti della

progenitali). Si ritiene che la ritenzione idrica causata dall'etilmetisterone sia dovuta all'interazione con il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il dislipidismo potrebbe, in alcuni, neutralizzare questo effetto. Inoltre, la ritenzione idrica e l'aumento ponderale e il aumento della pressione arteriosa.

Gli studi clinici

Sono pubblicati due studi europei in aperto, randomizzati, controllati che hanno analizzato complessivamente 2.998 donne di età compresa fra i 18 e i 35 anni. I due studi hanno confrontato

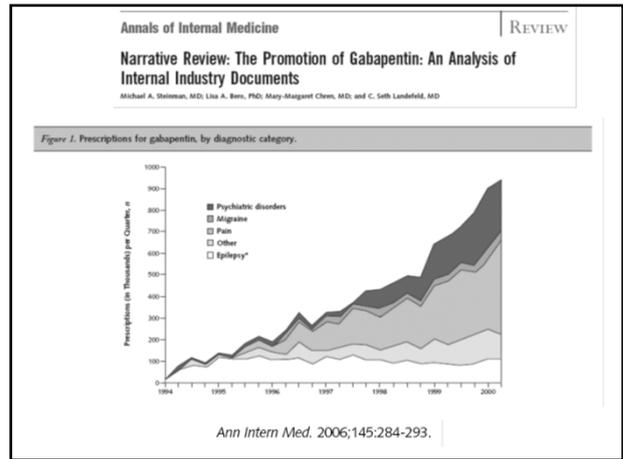
Annals of Internal Medicine

REVIEW

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

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

Ann Intern Med. 2006;145:284-293.



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

Open access, freely available online

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

Open access, freely available online

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

Industry Strongly Supports Continuing Medical Education

Alan F. Holmer, JD

2012 JAMA, April 18, 2001—Vol 285, No. 15

Separating Continuing Medical Education From Pharmaceutical Marketing

Arnold S. Relman, MD

JAMA, April 18, 2001—Vol 285, No. 15 2009

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

BMJ



BMJ 2014;348:g4249 doi: 10.1136/bmj.g4249 (Published 25 June 2014)

Page 1 of 1

NEWS

Researcher is arrested for falsifying his results

Owen Dyer

BMJ 2014;348:g4532 doi: 10.1136/bmj.g4532 (Published 15 July 2014)

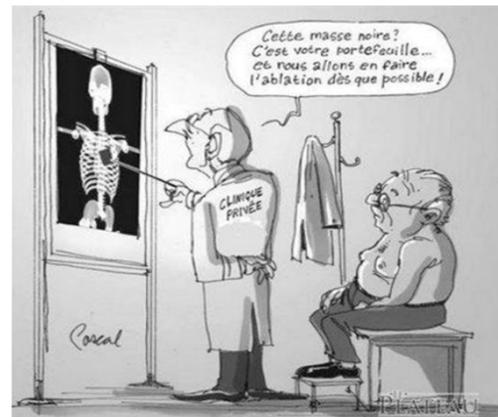
Page 1 of 3

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."

BMJ



BMJ 2014;348:g4184 doi: 10.1136/bmj.g4184 (Published 25 June 2014)

Page 1 of 2

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*³