

3^a Conferenza Nazionale GIMBE®

Bologna, 8 febbraio 2008

La Manipolazione delle Evidenze Scientifiche tra Miti e Realtà

Nino Cartabellotta

GIMBE® - Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze

Copyright © - GIMBE®

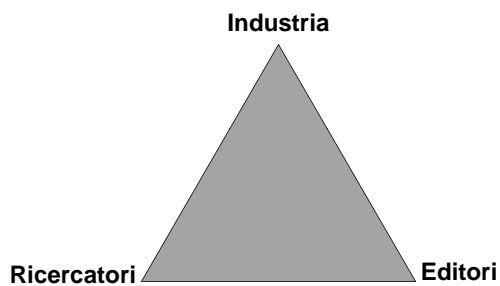
Evidence-based Medicine



Haynes RB, et al. BMJ 2002

Copyright © - GIMBE®

Evidence-B(i)ased Medicine



Copyright © - GIMBE®

Evidence-B(i)ased Medicine

1. Bias di commissione
2. Bias di pubblicazione
3. Etica della ricerca
4. Conflitti d'interesse
5. Frodi scientifiche

Copyright © - GIMBE®

Naylor CD

Gray zones of clinical practice

Some limits to evidence-based medicine

Lancet 1995

Copyright © - GIMBE®

Garattini S, Liberati A

The risk of bias from omitted research

Evidence must be independently sought and free of economic interests

BMJ 2000;321:845-6

Copyright © - GIMBE®

1. Bias di commissionamento

QUALI STRUMENTI ?



Copyright © - GIMBE®

Remuzzi R, Schieppati A, Boissel GP, Garattini S, Horton R

Independent clinical research in Europe

Lancet 2004;364:1723-26

Copyright © - GIMBE®

- A new **European funding agency**, with no commercial interests, should be established for independent clinical research...

Remuzzi R, et al. Lancet 2004

Copyright © - GIMBE®



Copyright © - GIMBE®

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI IN ITALIA

6° Rapporto Nazionale

Sperimentazioni per anno e Promotore profit / no profit
Sperimentazioni totali: 4.252 (esclusa Fase I)

Anno	Profit		No profit		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
2000	460	82,6	97	17,4	557	100,0
2001	468	77,4	137	22,6	605	100,0
2002	403	72,2	155	27,8	558	100,0
2003	401	70,6	167	29,4	568	100,0
2004	434	70,9	178	29,1	612	100,0
2005	430	67,3	209	32,7	639	100,0
2006	461	64,7	252	35,3	713	100,0
Totale	3.057	71,9	1.195	28,1	4.252	100,0

Copyright © - GIMBE®

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI IN ITALIA

6° Rapporto Nazionale

Sperimentazioni per tipologia di Promotore no profit
Sperimentazioni: 1.195 (esclusa Fase I)

Tipologia	SC	%	Promotori
ASL o Azienda ospedaliera	437	36,6	73
IRCCS pubblico o privato	373	31,2	24
Associazione scientifica	168	14,1	49
Università	138	11,5	21
Altro *	79	6,6	27
Totale	1.195	100,0	194

* Enti di ricerca, Fondazioni, Enti governativi

Copyright © - GIMBE®

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI IN ITALIA

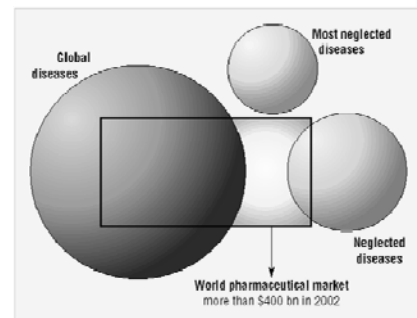
6° Rapporto Nazionale

Sperimentazioni per classificazione terapeutica e Promotore profit / no profit
Sperimentazioni totali: 4.252 di cui 4.237 (99,6%) con ATC del farmaco specificato (esclusa Fase I)

ATC (1° livello)	Profit		No profit	
	SG	%	SG	%
L Antineoplastici e immunomodulatori	777	25,4	656	60,3
N Sistema nervoso	390	12,0	100	6,5
J Antimicrobici generali per uso sistemico	205	11,0	76	5,4
A App. gastrointestinale e metabolismo	308	10,7	42	3,6
C Sistema cardiovascolare	249	8,2	75	6,9
B Sangue e organi emopoietici	225	7,4	63	5,9
M Sistema muscolo-scheletrico	161	6,9	61	4,9
V Vari	130	4,9	37	3,1
G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	145	4,7	12	1,0
R Sistema respiratorio	133	4,4	16	1,4
H Prep. ormonali steroidei, orsi, ormoni sessuali	67	2,2	38	3,0
S Organi di senso	71	2,9	5	0,4
D Dermatologici	60	2,0	2	0,2
P Antiparassitari, insetticidi e repellenti	4	0,1	3	0,3
Totale	3.055	100,0	1.182	100,0

Copyright © - GIMBE®

Three type of diseases



Copyright © - GIMBE®

Yamey G. *BMJ*, 2002

Evidence-B(i)ased Medicine

1. Bias di commissionamento
2. **Bias di pubblicazione**
3. Etica della ricerca
4. Conflitti d'interesse
5. Frodi scientifiche

Copyright © - GIMBE®

Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR.

Publication bias in clinical research

Lancet 1991;337:867-72.

Copyright © - GIMBE®

2. Bias di pubblicazione

- I trials con risultati negativi hanno minori probabilità di essere pubblicati rispetto a quelli con risultati positivi.
- Il publication bias determina una distorsione in senso "ottimistico" dei risultati dei trials che si manifesta nelle meta-analisi con sovrastima dell'effetto terapeutico o, meno frequentemente, con risultati falsamente positivi.

Copyright © - GIMBE®

2. Bias di pubblicazione

Dimensioni del fenomeno nelle meta-analisi pubblicate

- Possibile sino al 50%
- Molto probabile nel 20%
- Verosimile modifica dei risultati nel 10%

Sutton AJ, et al. BMJ 2000

Copyright © - GIMBE®

Chalmers I

Underreporting research is scientific misconduct

JAMA 1990;263:1405-1408

Copyright © - GIMBE®

2. Bias di pubblicazione

QUALI STRUMENTI ?



Copyright © - GIMBE®

Horton R, Smith R

Time to register randomised trials

The case for registering all clinical trials is now unanswerable

BMJ 1999;319:865-6
Lancet 1999;354:1138-9

Copyright © - GIMBE®

Clinical Trial Registration A statement from the International Committee of Medical Journal Editors

September 9, 2004

Copyright © - GIMBE®

Signed by Editors of:

- JAMA
- New England Journal of Medicine
- New Zealand Medical Journal
- Norwegian Medical Journal
- CMAJ
- The Lancet
- MEDLINE
- Annals of Internal Medicine
- Croatian Medical Journal
- Dutch Journal of Medicine
- Journal of the Danish Medical Association
- Medical Journal of Australia

Copyright © - GIMBE®

Il metaregistro delle Sperimentazioni Cliniche Controllate ed il Numero Standard Internazionale dei Trial Controllati e Randomizzati

Introduzione

La registrazione di tutte le sperimentazioni cliniche non può più essere ancora in discussione (The Lancet, ottobre 1999).

A chi può servire il metaregistro?

- Assistere nella pianificazione di nuovi trial
- Prevenire il raddoppio degli esperimenti della stessa natura
- Facilitare la collaborazione fra ricercatori
- Ottimizzare la distribuzione dei fondi per la ricerca
- Facilitare la raccolta di informazioni e la creazione di dati riciclabili per la partecipazione alle sperimentazioni cliniche
- Migliorare le opportunità per la ricerca metodologica
- Indicare ai disoccupati del settore di origine dove sia i requisiti pubblici successivamente
- Migliorare la qualità di pubblicazione

A chi può essere utile il metaregistro?

- Il sito Internet contiene Trial e informazioni che sono stati pubblicati nel 1999 in risposta alla richiesta mondiale di maggiore trasparenza sulle sperimentazioni cliniche, e che vengono di continuo (non profit) sulla a disposizione di tutti i medici di origine dove sia i requisiti pubblici successivamente
- Pacchetti e moduli possono essere di informazione dettagliata ed accurate sui trattamenti, così da informare meglio le proprie decisioni

Clinical Trial Registration — Looking Back and Moving Ahead

4 June 2007

Copyright © - GIMBE®

The research community has embraced trial registration. Before the ICMJE policy, ClinicalTrials.gov, the largest trial registry at the time, contained 13,153 trials; this number climbed to 22,714 1 month after the policy went into effect.³ In April 2007, the registry contained over 40,000 trials, with more than 200 new trial registrations occurring weekly (Zarin D: personal communication).

N Engl J Med, 2007

Copyright © - GIMBE®

Evidence-B(i)ased Medicine

1. Bias di commissionamento
2. Bias di pubblicazione
- 3. Etica della ricerca**
4. Conflitti d'interesse
5. Frodi scientifiche

Copyright © - GIMBE®

Placebo-controlled trials are caught in a battle between two orthodoxies

1. Placebo ortodoxy

Placebo should be used as a control unless there is an increased risk of death or irreversible morbidity associated with its use.

2. Active-control ortodoxy

If an effective therapy exists, the use of a placebo should be prohibited.

Emanuel EK, et al. N Engl J Med, 2001

Copyright © - GIMBE®

3. Etica della ricerca

- Dimostrare la superiorità di nuovi farmaci rispetto ai vecchi (interesse legittimo dal punto di vista dell'industria, ma non necessariamente coincidente con quello della salute pubblica) può essere facilitato dal pianificare trials dove il nuovo farmaco viene confrontato con:
 - placebo
 - farmaci meno efficaci
 - farmaci a dosaggio minore (gioco delle dosi)
 - farmaci con maggiori effetti avverso

Barbui C. BIF 2002

Copyright © - GIMBE®

3. Etica della ricerca

QUALI STRUMENTI ?



Copyright © - GIMBE®

World Medical Association

Declaration of Helsinki

Ethical principles for medical research involving human subjects

October, 2004

Copyright © - GIMBE®

Emanuel EJ, Wendler D, Grady C

What makes clinical research ethical?

JAMA 2000;283:2701-11

Copyright © - GIMBE®

Seven Requirements for Determining Whether a Research Trial Is Ethical

Emanuel EJ, et al. JAMA 2000

Copyright © - GIMBE®

1. Social or scientific value
2. Scientific validity
3. Fair subject selection
4. Favorable risk-benefit ratio
5. Independent review
6. Informed consent
7. Respect for potential and enrolled subjects

Emanuel EJ, et al. JAMA 2000

Copyright © - GIMBE®



Copyright © - GIMBE®

Reporting Statement

- | | |
|-----------|--|
| • CONSORT | Randomized controlled trials |
| • STARD | Diagnostic accuracy studies |
| • STROBE | Observational studies |
| • QUOROM | Revisioni sistematiche di RCTs |
| • MOOSE | Revisioni sistematiche di studi osservazionali |

Copyright © - GIMBE®

Evidence-B(i)ased Medicine

1. Bias di commissionamento
2. Bias di pubblicazione
3. Etica della ricerca
4. **Conflitti d'interesse**
5. Frodi scientifiche

Copyright © - GIMBE®

Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS.

Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists

N Engl J Med 1998; 338: 101-6

Copyright © - GIMBE®

TABLE 3. AUTHORS WITH FINANCIAL RELATIONSHIPS WITH PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS.

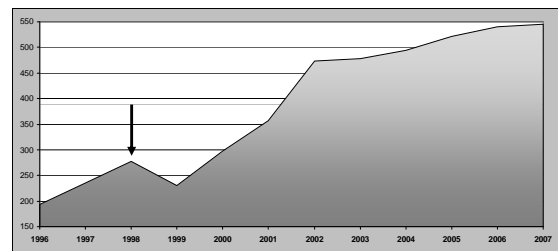
MANUFACTURER	SUPPORTIVE AUTHORS (N=24)	NEUTRAL AUTHORS (N=15)	CRITICAL AUTHORS (N=30)	CHI-SQUARE FOR LINEAR TREND	P VALUE FOR TREND
	no. of authors (%)				
Manufacturer of calcium-channel antagonist	23 (96)	9 (60)	11 (37)	22.02	<0.001
Manufacturer of competing product	21 (88)	8 (53)	11 (37)	14.84	<0.001
Any manufacturer	24 (100)	10 (67)	13 (43)	22.68	<0.001

Stelfox HT, et al. N Engl J Med 1998

Copyright © - GIMBE®

MEDLINE

conflict* [ti] AND interest* [ti] OR conflict of interest [mh]



Copyright © - GIMBE®

Angell M

Is academic medicine for sale?

New Engl J Med 2000;342:1515-1518

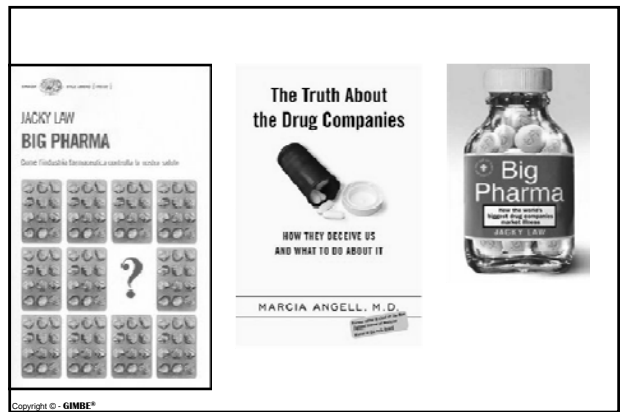
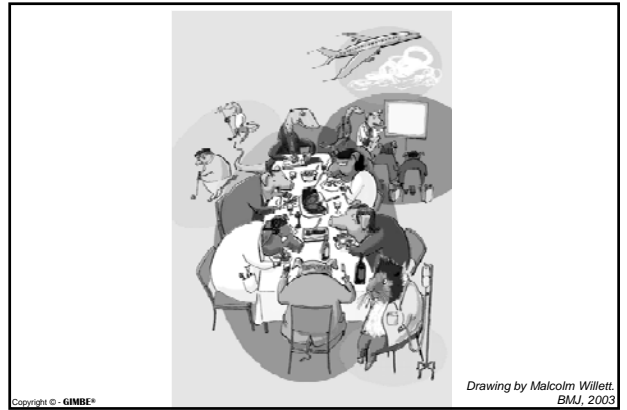
Copyright © - GIMBE®

Bodenheimer T

Uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry

New Engl J Med 2000;342:1539-1544

Copyright © - GIMBE®



ORIGINAL INVESTIGATION

Adverse Effects of Inhaled Corticosteroids in Funded and Nonfunded Studies

Antonio Nieto, MD, PhD; Angel Marín, MD, PhD; Rafael Pimentel, MD; Juan J. Linares, MD; Amparo Linares, MD, PhD; Fernando Oliver Jirónce, MD; Alejandra Molina-Hernández, MD; F. Javier Nieto, MD, PhD

OPEN ACCESS freely available online PLOS ONE

Perspectives

Does Industry Sponsorship Undermine the Integrity of Nutrition Research?

Martijn B. Katan

Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study

Veronica Yank, clinical instructor,¹ Drummond Rennie, professor,² Lisa A Bero, professor³

Copyright © - GIMBE®

SPECIAL ARTICLE

Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy

Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews, M.D., Efrhia Linardatos, B.S., Robert A. Teal, L.C.S.W., and Robert Rosenthal, Ph.D.

N ENGL J MED 358:3 www.nejm.org JANUARY 17, 2008

A Studies (N=70) FDA Decision

Published, agrees with FDA decision	37	(53%)
Published, conflicts with FDA decision	6	(9%)
Not published	27	(38%)

B Patients in Studies (N=12,516) FDA Decision

Positive (N=721)	207	(29%)
Controlled (N=2,071)	1,113	(54%)
Negative (N=1,124)	320	(29%)

Copyright © - GIMBE®



4. Conflitti d'interesse

QUALI STRUMENTI ?

Copyright © - GIMBE®

Sponsorship, Authorship, and Accountability

September 2001

Copyright © - GIMBE®

Sponsorship, Authorship, and Accountability

Signed by Editors of:

1. Annals of Internal Medicine
2. Journal of the American Medical Association
3. New England Journal of Medicine
4. Canadian Medical Association Journal
5. Journal of the Danish Medical Association
6. Lancet
7. MEDLINE/Index Medicus
8. New Zealand Medical Journal
9. Journal of the Norwegian Medical Association
10. Dutch Journal of Medicine
11. Annals of Internal Medicine
12. Medical Journal of Australia
13. Western Journal of Medicine

Copyright © - GIMBE®

bollettino
*bollettino
d'informazione
sui farmaci*

Sponsorizzazioni, Autori, Responsabilità

(Titolo originale: Sponsorship, Authorship, and Accountability. Davidoff F et al. N Engl J Med 2001;345:825-7)

Copyright © - GIMBE®

- In qualità di editori, noi ci opponiamo fermamente ad accordi contrattuali che negano ai ricercatori il diritto di esaminare i dati in modo indipendente o di presentare articoli da pubblicare senza prima avere ottenuto il consenso dello sponsor...

Copyright © - GIMBE®

ISS - 3 novembre 2003

**Società scientifiche
e Aziende sanitarie
alle prese con i conflitti di interesse**

Marco Bobbio
Divisione Universitaria di Cardiologia
Torino

Copyright

CIRB

Coordinamento per l'integrità
della Ricerca Biomedica

Questionario inviato a 149 Direttori Generali di
Aziende Ospedaliere aderenti alla FIASO.
99 (66%) ha risposto

Domande su:

- comitati etici
- ricerca indipendente
- conflitto di interessi

Copyright

CIRB

Coordinamento per l'integrità
della Ricerca Biomedica

**Siete a conoscenza dei vincoli imposti
dalle ditte sponsor nei contratti?**

- 33% no
- 65% si, ma la maggior parte ritiene che sia tratti di un problema decisionale del CE

Copyright

OPEN ACCESS freely available online

PLOS MEDICINE

Essay

**Regulation of Clinical Research Sponsored
by Pharmaceutical Companies: A Proposal**

Julio Sotelo



DOI: 10.1371/journal.pmed.0030094.g001

A third party—the CRC—should be placed between drug companies and clinical researchers.
(Illustration: Rusty Hovrich, 10/2004/04/09/01)

Copyright © - GIMBE®

Why I declined an invitation to a drug company seminar

PERSONAL VIEW Murad Moosa Khan



Copyright © - GIMBE®

Khan MM. BMJ, 2007

Fava G.

Conflict of Interest and Special Interest Groups

The making of a counter culture

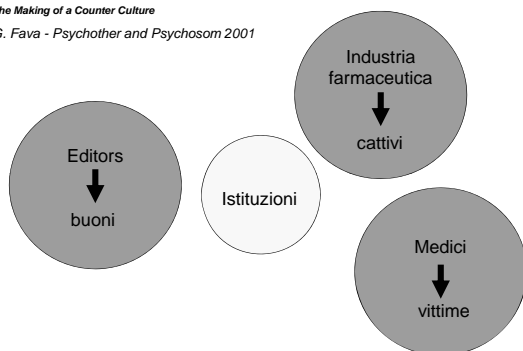
Psychother and Psychosom 2001

Copyright © - GIMBE®

Conflict of Interest and Special Interest Groups

The Making of a Counter Culture

G. Fava - Psychother and Psychosom 2001



Copyright © - GIMBE®

Evidence-B(i)ased Medicine

1. Bias di commissionamento
2. Bias di pubblicazione
3. Etica della ricerca
4. Conflitti d'interesse
5. Frodi scientifiche

Copyright © - GIMBE®

5. Frodi scientifiche: esempi

- Pubblicazione di dati "fabbricati"
- Pubblicazione di dati "gonfiati"
- Pubblicazione di review apparentemente imparziali, orientate a promuovere un farmaco (scrive un "ghost writer" dell'industria e firma un esperto indipendente)
- Pubblicazione ripetuta dei dati di un singolo RCT, in articoli firmati da Autori diversi
- Publication bias
- Plagio: pubblicazione di dati altrui

Copyright © - GIMBE®

POLICING PLAGIARISM

The internet has made both copying other people's work and detecting plagiarism much easier.



Copyright © - GIMBE®

Cross M. BMJ, 2007

5. Frodi scientifiche: conseguenze

- Sperimentazioni cliniche "fabbricate" o "gonfiate"
- Rassegne elaborate dall'industria e firmate da esperti
- Pubblicazione ripetuta, non dichiarata, di RCTs con risultati positivi
- Mancata pubblicazione di RCTs negativi (publication bias)



Sovrastima dell'efficacia terapeutica

Copyright © - GIMBE®

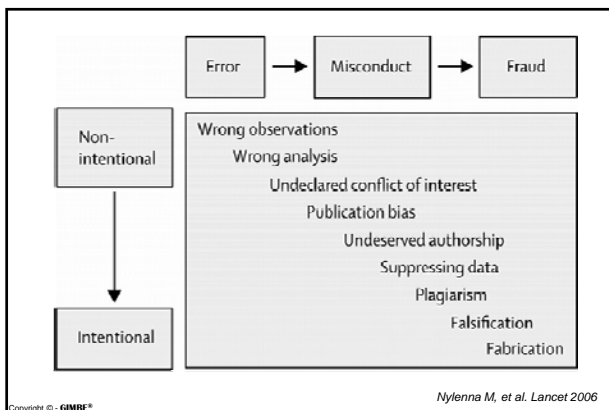
5. Frodi scientifiche: conseguenze

- Pubblicazione di dati copiati da lavori pubblicati da altri
- Falsificazione
- Invenzione-falsificazione di dati sperimentali



Promozione di carriere professionali, in particolare accademiche

Copyright © - GIMBE®



Copyright © - GIMBE®

Nylenna M, et al. Lancet 2006

5. Frodi Scientifiche

QUALI STRUMENTI ?



Copyright © - GIMBE®

Prevenzione delle frodi scientifiche

- 1. Nella fase del disegno della sperimentazione**
 - Comitati Etici
 - Osservatorio Nazionale delle sperimentazioni cliniche
 - Registri di trials
- 2. Durante il corso della sperimentazione**
 - Organismi di monitoraggio e controllo: elegibilità dei soggetti, applicazione dei trattamenti, end points, etc
- 3. Dopo la pubblicazione**
 - "Retraction", pubblicata dalla stessa rivista

Copyright © - GIMBE®

Organismi di monitoraggio e controllo

- 1. Ad hoc organizations**
 - USA: Office of Research Integrity (ORI)
 - UK: Committee on Publication Ethics (COPE)
 - National Committees on Scientific Dishonesty in the Nordic Countries
- 2. Organismi interni delle Istituzioni di ricerca**
 - Comitati etici, clinical trial units
- 3. Industria Farmaceutica**
 - Organismi per il monitoraggio dei propri RCTs

Copyright © - GIMBE®

Retraction of publication

- Dichiarazione di "misconduct" e pertanto di non validità di studi già pubblicati

Retraction: Interferon alfa-2b. . . in Behçet's disease

Lancet 2000;356:1292

Copyright © - GIMBE®

von Elm E

Research integrity Collaboration and research needed

Lancet 2007;370:1403-1404

Copyright © - GIMBE®

Korn D, Ehringhaus S

Principles for strengthening the integrity of clinical research

PLoS Clin Trials 2006;1:e1

Copyright © - GIMBE®



**CSE's White Paper
on Promoting Integrity
in Scientific Journal
Publications**

*Editorial Policy Committee (2005-2006),
Council of Science Editors*

www.CouncilScienceEditors.org

Copyright © - GIMBE®

Key Messages

- There is growing public skepticism about the accuracy and completeness of reporting of clinical trial results.
- Academic medical institutions and their faculty often play leading roles in performing and reporting clinical trials.
- Clinical research in humans can only be justified ethically when it leads to generalizable knowledge, which means results should be disclosed.
- AAMC has developed principles for conducting and reporting clinical research that ensure to investigators full right of independent access to and analysis of the underlying data.
- The principles aim to ensure that the conduct and reporting of clinical research conform to the highest standards of scientific and ethical integrity.

Copyright © - GIMBE®

Evidence-B(i)ased Medicine



**ATTENZIONE:
MANIPOLARE
CON PRUDENZA**

Copyright © - GIMBE®

