

3^a Conferenza Nazionale GIMBE®

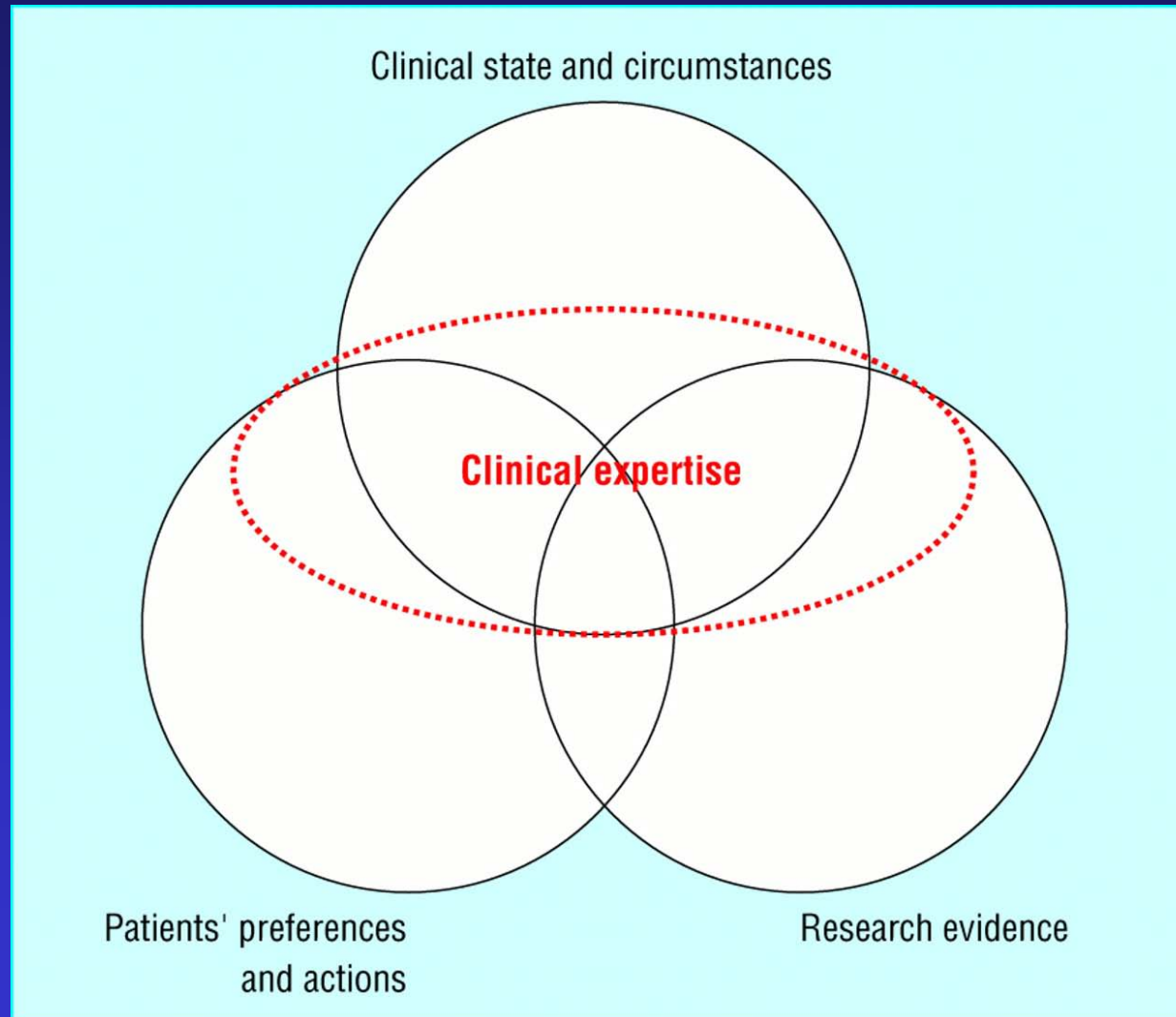
Bologna, 8 febbraio 2008

La Manipolazione delle Evidenze Scientifiche tra Miti e Realtà

Nino Cartabellotta

GIMBE® - Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze

Evidence-based Medicine



Haynes RB, et al. BMJ 2002

Evidence-B(i)ased Medicine

Industria

Ricercatori

Editori



Evidence-B(i)ased Medicine

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

Naylor CD

Gray zones of clinical practice

Some limits to evidence-based medicine

Lancet 1995

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

1. Bias di commissionamento

QUALI STRUMENTI ?

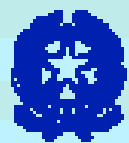


Remuzzi R, Schieppati A, Boissel GP, Garattini S, Horton R

Independent clinical research in Europe

Lancet 2004;364:1723-26

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



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Independent
research on drugs
**funded by
the Italian
Medicines
Agency**

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

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

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI IN ITALIA

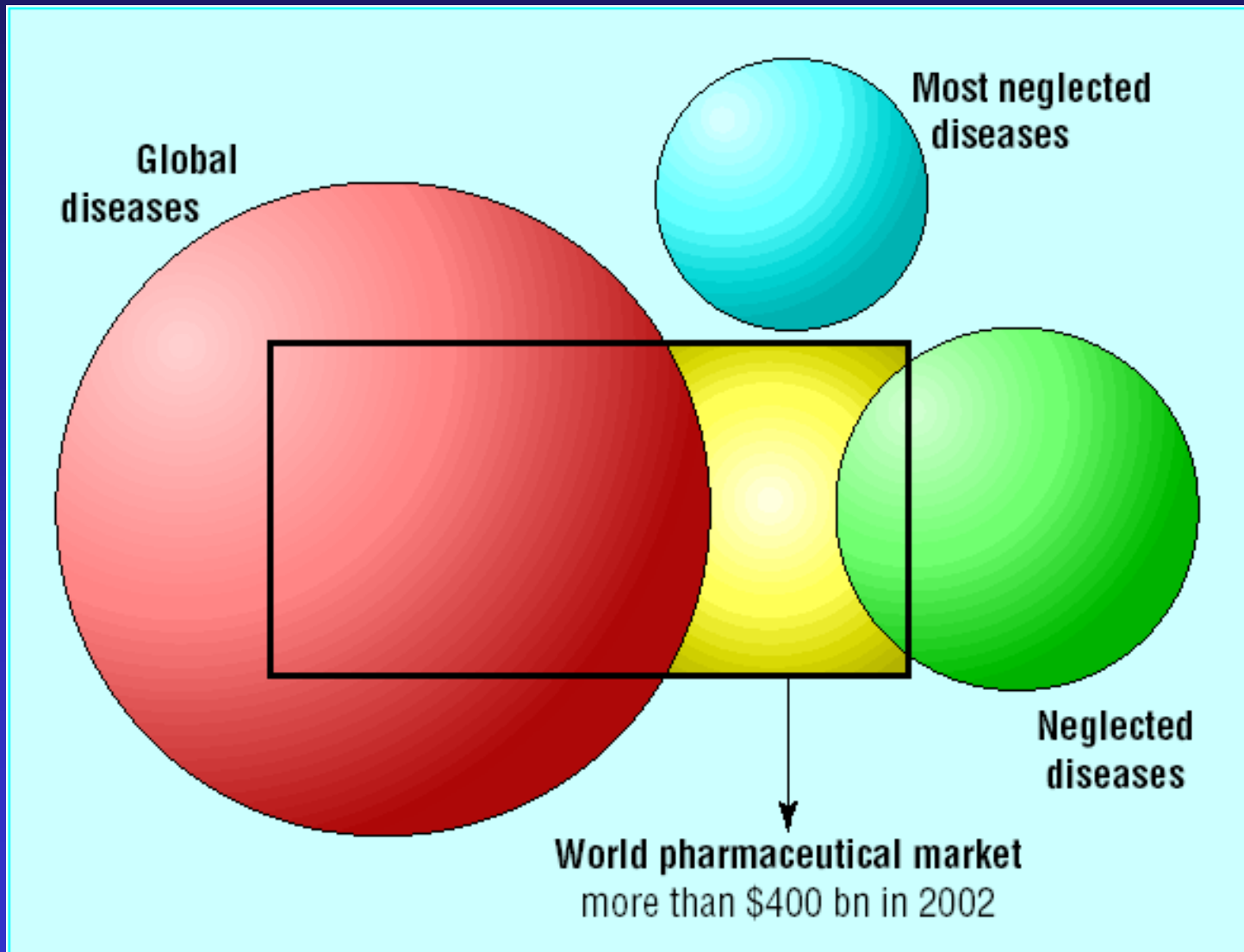
6° Rapporto Nazionale

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	
		SC	%	SC	%
L	Antineoplastici e immunomodulatori	777	25,4	665	56,3
N	Sistema nervoso	390	12,8	100	8,5
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	335	11,0	76	6,4
A	App. gastrointestinale e metabolismo	308	10,1	42	3,6
C	Sistema cardiovascolare	249	8,2	75	6,3
B	Sangue e organi emopoietici	225	7,4	63	5,3
M	Sistema muscolo-scheletrico	161	5,3	51	4,3
V	Vari	130	4,3	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 sistemici, escl. ormoni sessuali	67	2,2	35	3,0
S	Organi di senso	71	2,3	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

Three type of diseases



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

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

Publication bias in clinical research

Lancet 1991;337:867-72.

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.

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

Chalmers I

**Underreporting research
is scientific misconduct**

JAMA 1990;263:1405-1408

2. Bias di pubblicazione

QUALI STRUMENTI ?



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

Clinical Trial Registration

A statement from the International
Committee of Medical Journal Editors

September 9, 2004

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*

- Current Controlled Trials
- Trial registration
 - Unique identification scheme
 - International databases



Impact Factor 3.50
Submit your manuscript now >>>

[home](#) | [my details](#) | [ISRCTN Register](#) | [mRCT](#) | [UKCTG](#) | [links](#) | [information](#) | [news](#)

Introduction

Find trials

- active registers >
- UKCTG >
- mental health register >
- archived registers >
- all registers >
- tips on searching >

Registration

- submit trials >

Information

- about mRCT >
- mRCT FAQs >

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 messa in discussione" (*BMJ e The Lancet*, ottobre 1999).

A cosa può servire il metaRegistro?

- ◆ Assistere nella pianificazione di nuovi trial
- ◆ Evitare l'inutile duplicazione della ricerca
- ◆ Favorire la collaborazione tra ricercatori
- ◆ Ottimizzare la distribuzione dei fondi per la ricerca
- ◆ Facilitare ai pazienti l'accesso all'informazione e favorire il loro reclutamento per la partecipazione alle sperimentazioni cliniche
- ◆ Migliorare le opportunità per la ricerca metodologica
- ◆ Ridurre le discrepanze tra i protocolli originali dei trial ed i risultati pubblicati successivamente
- ◆ Ridimensionare il bias di pubblicazione

A chi può essere utile il metaRegistro?

Il sito Current Controlled Trials (<http://controlled-trials.com>) viene realizzato nell'ottobre del 1998 in risposta alla crescente domanda di maggiore trasparenza sulle sperimentazioni cliniche. Il metaRegistro of Controlled Trials (mRCT) aiuta a promuovere la disponibilità e lo scambio d'informazioni sui trial condotti in tutte le aree assistenziali affinché:

- ◆ Pazienti e medici possano disporre di un'informazione dettagliata ed accurata sui trattamenti, così da informare meglio le proprie decisioni

News

- 28 Sept 2007: 2007 Update of NHS Trusts Clinical Trials Register now available online
- Aug 2007: Searches on ISRCTN register can now be bookmarked
- Jul 2007: Patient information material field added to the ISRCTN Register
- May 2007: WHO launches the International Clinical Trials Registry Search Portal
- 3 Apr 2007: Q&As regarding trial registration in the UK
- 4 Dec 2006: Trials taking place in the UK collated in 'Gateway'

>>> [More CCT news](#)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Clinical Trial Registration — Looking Back and Moving Ahead

4 June 2007

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

Evidence-B(i)ased Medicine

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

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

1. Placebo orthodoxy

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 orthodoxy

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

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

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

3. Etica della ricerca

QUALI STRUMENTI ?



World Medical Association

Declaration of Helsinki
Ethical principles for medical
research involving human subjects

October, 2004

Emanuel EJ, Wendler D, Grady C

What makes clinical research ethical?

JAMA 2000;283:2701-11

Seven Requirements for Determining Whether a Research Trial Is Ethical

Emanuel EJ, et al. JAMA 2000

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

[Login](#)Search: [Go](#)

Enhancing the QUALITY and Transparency Of health Research

[Home](#)[About
EQUATOR](#)[Resource
Centre](#)[Training
Courses](#)[Research
Projects](#)[Links](#)[Contact](#)[News and
Events](#)

Welcome to the EQUATOR Network website – the resource centre for good research reporting



Too often, good research evidence is undermined by poor quality reporting.

The EQUATOR Network is a new initiative that seeks to improve the quality of scientific publications by promoting transparent and accurate reporting of health research.

[Find out how, or get involved.](#)

Highlights

Resource centre

Find [up-to-date information](#) about the reporting of health research.

[Latest news](#) [more news](#)

STROBE published

Guidelines for reporting observational studies published.

Reporting guidelines



[Go straight to the reporting guidelines](#)

Authors



[Information for authors of research reports](#)

Editors



[Resources for journal editors and peer reviewers](#)

Developers

Reporting Statement

- **CONSORT**

Randomized controlled trials

- **STARD**

Diagnostic accuracy studies

- **STROBE**

Observational studies

- **QUOROM**

Revisioni sistematiche di RCTs

- **MOOSE**

Revisioni sistematiche di studi
osservazionali

Evidence-B(i)ased Medicine

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

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

Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists

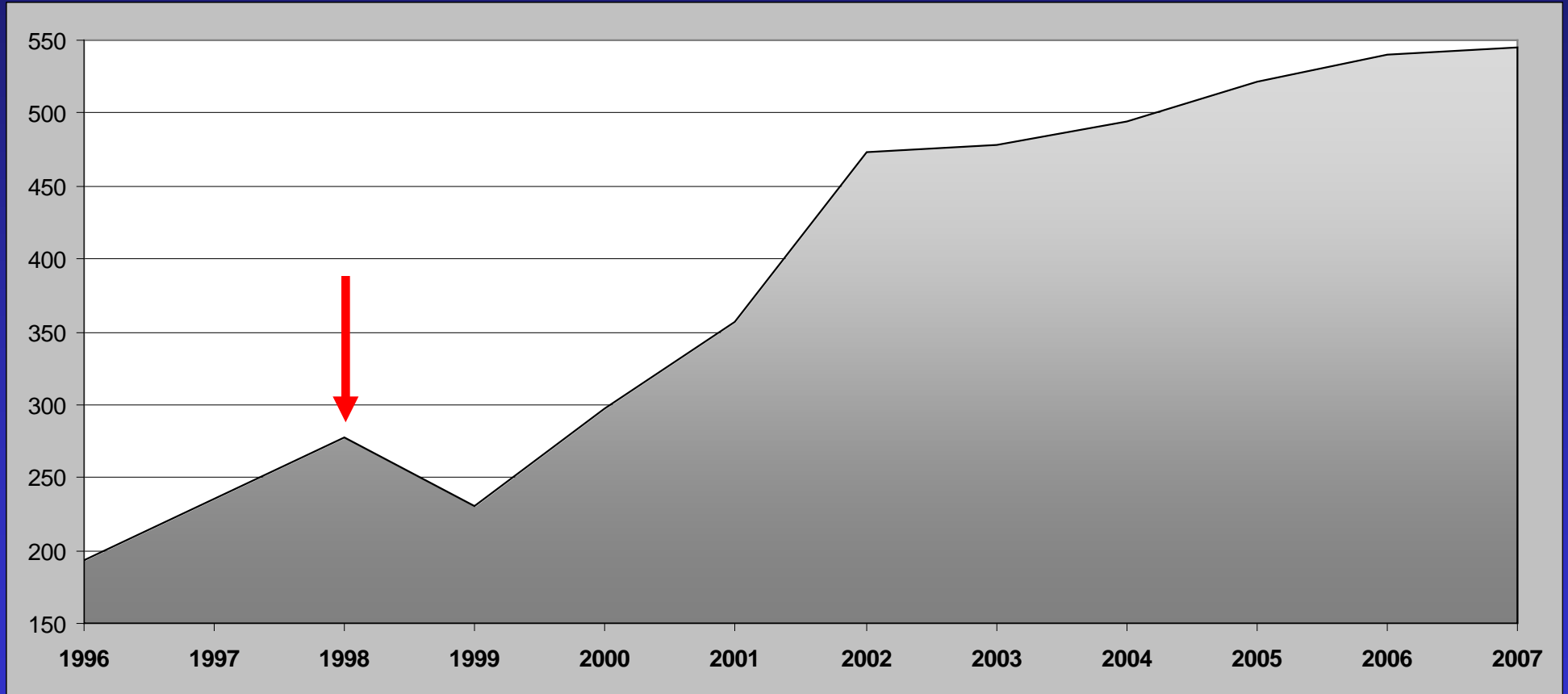
N Engl J Med 1998; 338: 101-6

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

MEDLINE

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



Angell M

Is academic medicine for sale?

New Engl J Med 2000;342:1515-1518

Bodenheimer T

**Uneasy alliance.
Clinical investigators and
the pharmaceutical industry**

New Engl J Med 2000;342:1539-1544





*Drawing by Malcolm Willett.
BMJ, 2003*

Marco Bobbio
**Giuro di esercitare la medicina
in libertà e indipendenza**

Medici e industria



GLI STRUZZI





JACKY LAW

BIG PHARMA

Come l'industria farmaceutica controlla la nostra salute



The Truth About the Drug Companies



HOW THEY DECEIVE US
AND WHAT TO DO ABOUT IT

MARCIA ANGELL, M.D.

Former editor in chief of The New
England Journal of Medicine
Winner of the Polk Award







THIS MIGHT HURT A LITTLE.

A FILM BY
MICHAEL MOORE
SICKO

The explosive new film from the Academy Award® winning director of *Bowling for Columbine* and *Fahrenheit 9/11*

THE WILHELM COMPANY PRESENTS AN ORION PICTURES PRODUCTION A FILM BY MICHAEL MOORE "SICKO" WILLIAM BULLSON
NICKY LARIN ANDREYA YOUNG AND KENNETH LARSON WITH DAN SHELTON GEOFFREY HUGHAN CHRISTOPHER SEWING AND MICHAEL MOORE
GET WELL SOON. MICHAEL MOORE AND DAN SHELTON WRITERS AND DIRECTORS

SICKO-THEMOVIE.COM

LIONEL

Adverse Effects of Inhaled Corticosteroids in Funded and Nonfunded Studies

Antonio Nieto, MD, PhD; Angel Mazon, MD, PhD; Rafael Pamies, MD; Juan J. Linana, MD; Amparo Lanuza, MD, PhD; Fernando Oliver Jiménez, MD; Alejandra Medina-Hernandez, MD; F. Javier Nieto, MD, PhD

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

Perspectives

Does Industry Sponsorship Undermine the Integrity of Nutrition Research?

Martijn B. Katan

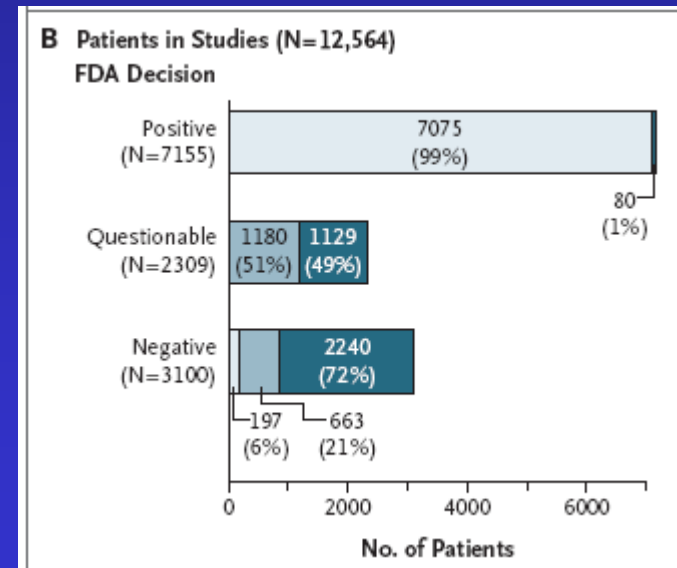
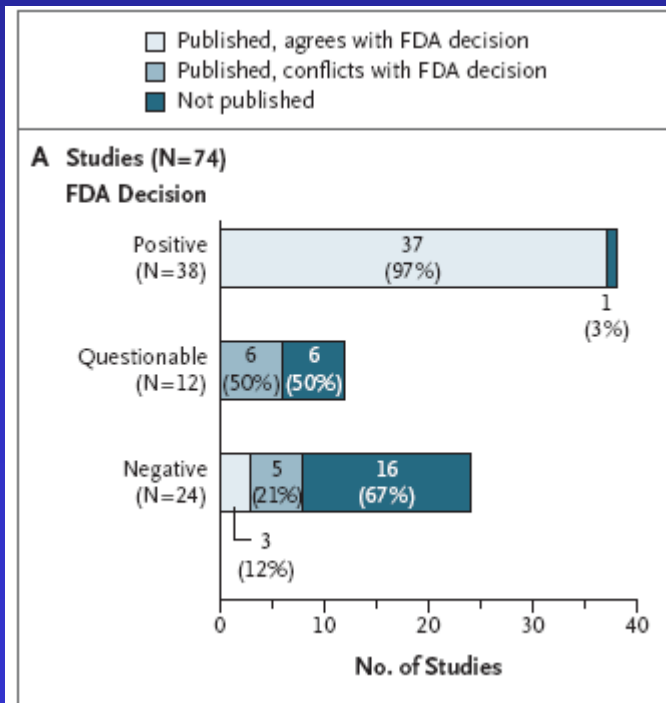
Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study

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

Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy

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

N ENGL J MED 358;3 WWW.NEJM.ORG JANUARY 17, 2008



COUNTERTHINK



Copyright © 2006 by Truth Publishing International, Ltd. All rights reserved.

ART: DAN BERGER
CONCEPT BY: MIKE ADAMS

www.NewsTarget.com

4. Conflitti d'interesse

QUALI STRUMENTI ?



Sponsorship, Authorship, and Accountability

September 2001

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

SPED. IN ABB. POST. ART. 1, COMMA 20/C,
LEGG. 66/196 - FILIALE DI ROMA

bollettino

*bollettino
d'informazione
sui farmaci*

d'informazione sui farmaci

ANNO VIII - N. 4-5 LUGLIO-OTTOBRE 2001

Sponsorizzazioni, Autori, Responsabilità

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

- 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...

ISS – 3 novembre 2003

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

Marco Bobbio

Divisione Universitaria di Cardiologia

Torino

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

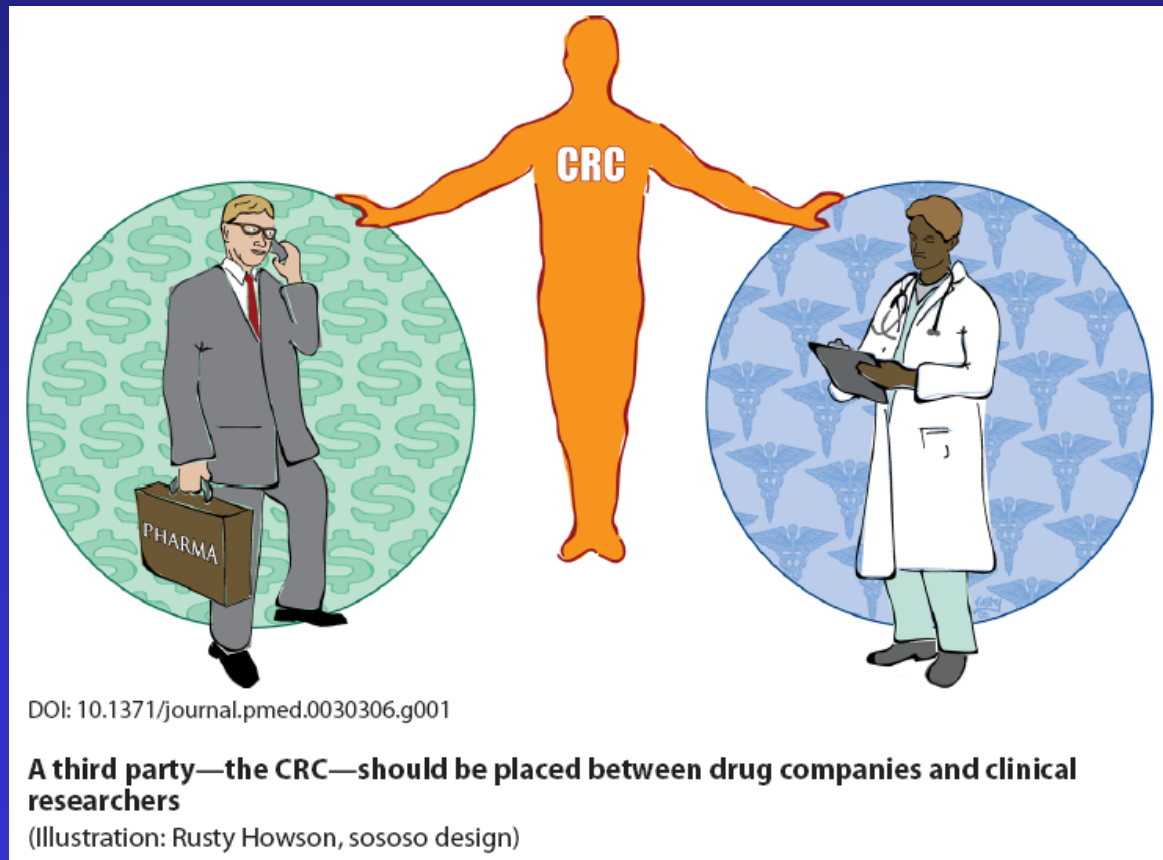
Siete a conoscenza dei vincoli imposti dalle ditte sponsor nei contratti?

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

Essay

Regulation of Clinical Research Sponsored by Pharmaceutical Companies: A Proposal

Julio Sotelo



Why I declined an invitation to a drug company seminar

PERSONAL VIEW Murad Moosa Khan



Fava G.

Conflict of Interest and Special Interest Groups

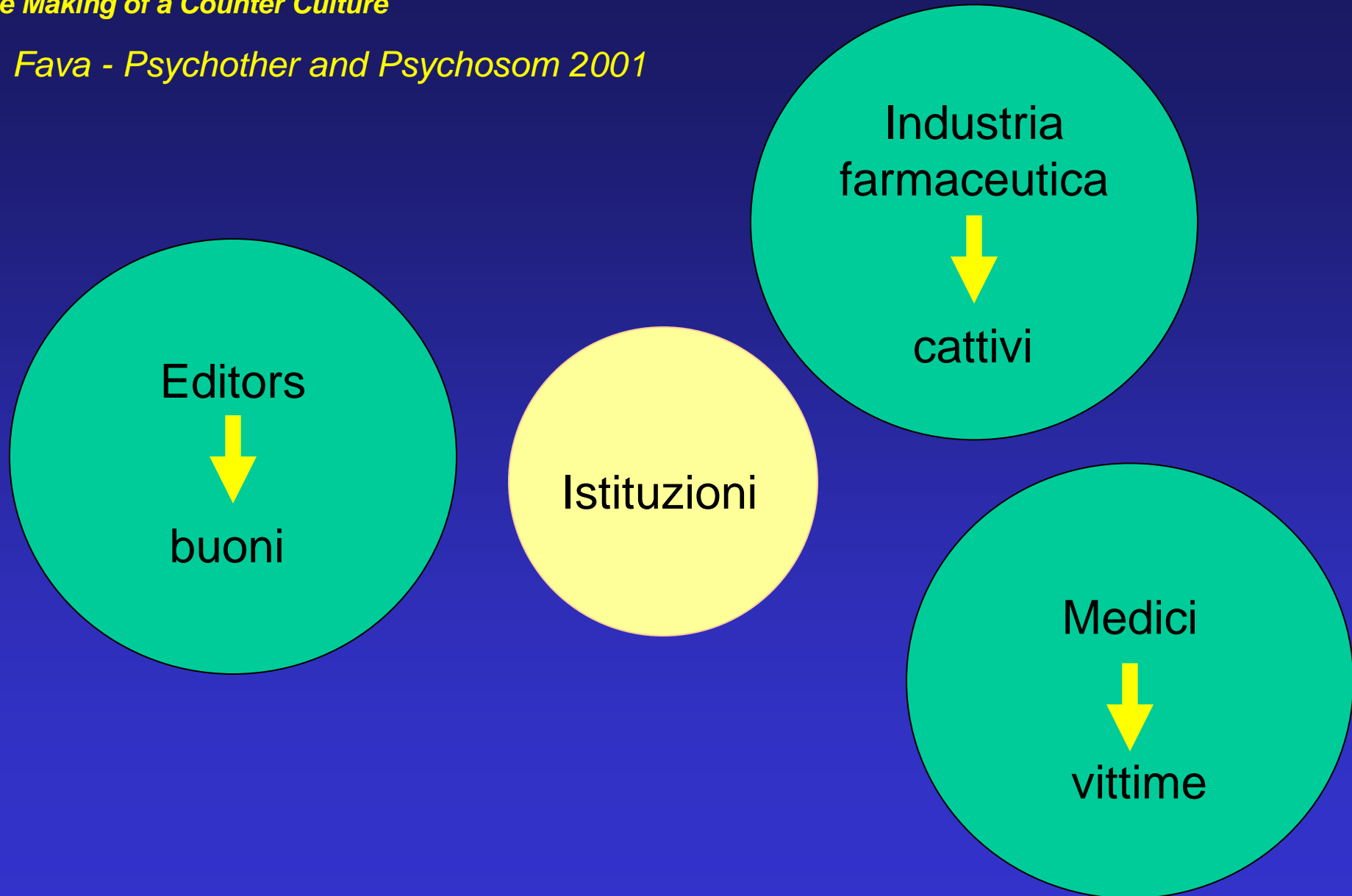
The making of a counter culture

Psychother and Psychosom 2001

Conflict of Interest and Special Interest Groups

The Making of a Counter Culture

G. Fava - Psychother and Psychosom 2001



Evidence-B(i)ased Medicine

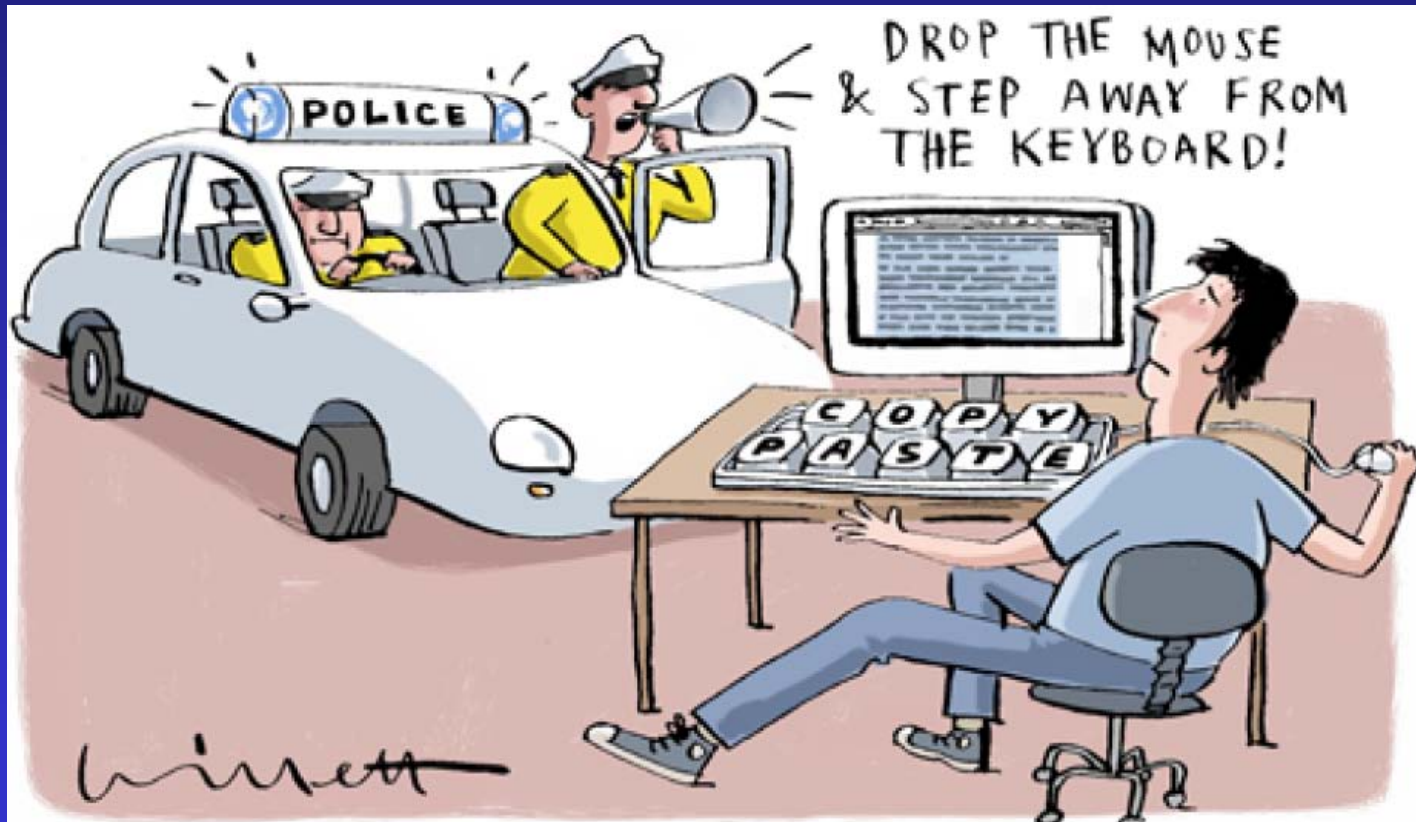
1. Bias di commissionamento
2. Bias di pubblicazione
3. Etica della ricerca
4. Conflitti d'interesse
- 5. Frodi scientifiche**

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

POLICING PLAGIARISM

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



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)



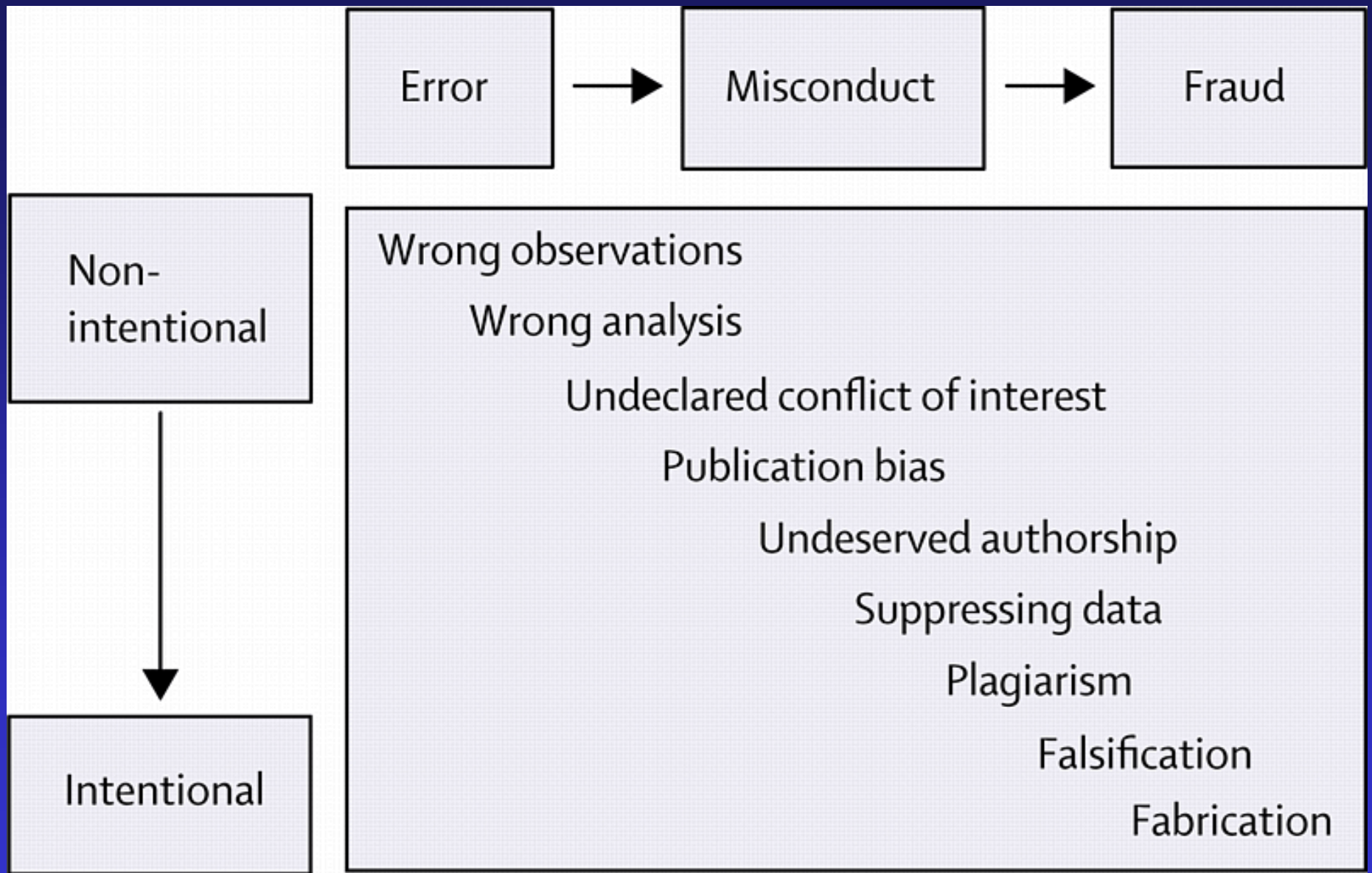
Sovrastima dell’efficacia terapeutica

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**



5. Frodi Scientifiche

QUALI STRUMENTI ?



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

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

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

von Elm E

Research integrity
Collaboration and research needed

Lancet 2007;370:1403-1404

Korn D, Ehringhaus S

Principles for strengthening the integrity of clinical research

PLoS Clin Trials 2006;1:e1



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

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

www.CouncilScienceEditors.org

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.

Evidence-B(i)ased Medicine



**ATTENZIONE:
MANIPOLARE
CON PRUDENZA**

COUNTERTHINK

IF BIG PHARMA TOOK OVER THE CHURCH



CONCEPT-MIKE ADAMS ART-DAN BERGER WWW.NEWSTARGET.COM

© 2006 by Truth Publishing International, Ltd.

COUNTERTHINK



ART: DAN BERGER
CONCEPT BY: MIKE ADAMS

www.NewsTarget.com

Copyright © 2006 by Truth Publishing International, Ltd. All rights reserved.



COUNTERTHINK



COUNTERTHINK



FACT: THE MASS DRUGGING OF HUMANS WITH SYNTHETIC CHEMICALS WAS MASTERMINDED IN NAZI GERMANY.



Committee on Publication Ethics Flowchart

www.publicationethics.org.uk



What to do if you suspect fabricated data

(b) Suspected fabricated data in a published article

