

Epidemiologia&Prevenzione e i diversi conflitti di interesse

Epidemiologia&Prevenzione and different kinds of conflicts of interest

Direzione scientifica di Epidemiologia&Prevenzione

Corrispondenza: epiprev@inferenze.it

E&P ha deciso di aggiornare la propria politica sul tema dei conflitti di interesse (CdI), un tema affrontato più volte dalla rivista anche recentemente.¹⁻³ In presenza di CdI il rischio di distorsioni aumenta e la qualità dei contributi risulta inferiore a quella che la rivista auspica.

I potenziali CdI possono riguardare tutti gli attori del mondo scientifico, anche in momenti diversi: si può non essere in CdI per uno studio che è stato finanziato da un bando pubblico, ma si può esserlo perché coinvolti nella stesura di una linea guida, o nel fare i revisori di un articolo perché amici o colleghi degli autori, o perché partecipanti in una commissione che deve giudicare la distribuzione di fondi di ricerca. Si tratta quindi, da un lato, di rivedere la politica editoriale per una rivista che del tema dell'indipendenza ha fatto un paradigma, considerando il nuovo contesto, così che i lettori siano informati dei reali e/o possibili CdI, dall'altro evitare che l'incapacità di discriminare il peso del CdI ne snaturi il senso – *se tutti sono in conflitto allora nessuno è in conflitto*.

Occuparsi di CdI non mira a distinguere gli onesti dai disonesti. Non pensiamo che i CdI comportino un giudizio etico sulle persone, per la semplice constatazione che potenziali CdI possono riguardare chiunque, anche le persone più integre che cercano di condurre onestamente il proprio lavoro.

In questo testo avanziamo una proposta che verrà presto tradotta in una nuova formulazione della dichiarazione di CdI per chi contribuisce alla rivista, includendo nuove e specifiche condizioni che qui sono discusse. Nel contempo assumiamo che la dichiarazione verrà progressivamente migliorata acquisendo informazioni sulle diversificate forme nelle quali sono oggi formalizzati i rapporti di lavoro. Si intende anche promuovere una discussione nella comunità degli epidemiologi italiani sui modi per ridurre il rischio di distorsioni associate ai CdI. A questo fine pensiamo che serva consapevolezza nel riconoscere i CdI, condivisione di obiettivi per adottare, quando possibile, interventi di prevenzione, e capacità di gestione dei conflitti di interesse quando non fosse possibile prevenirli.

UNA DEFINIZIONE E UNA PROPOSTA DI INQUADRAMENTO

Esistono molte definizioni di CdI e in tutte è presente un elemento comune: ci si trova in potenziale conflitto di interesse se il giudizio professionale relativo a un interesse primario – il bene dei pazienti, la validità di una ricerca, l'imparzialità di una valutazione eccetera – può essere influenzato da un interesse secondario, di tipo finanziario o di altra diversificata natura. Per esempio, secondo le Linee Guida per l'adozione dei Codici di comportamento negli enti del SSN, il conflitto di interesse va inteso come «ogni situazione nella quale un interesse del soggetto tenuto al rispetto del Codice interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei suoi doveri pubblici».⁴

Di seguito si discuterà del tema descrivendo situazioni di CdI, assumendo il comportamento corretto dei soggetti coinvolti. La richiesta di dichiarazione di assenza di CdI è finalizzata quindi a dare informazione ai lettori su possibili conflitti di interesse che un ricercatore in buona fede si trova a vivere.

Per esemplificare l'ambito di osservazione, un epidemiologo può trovarsi in CdI in diverse situazioni: dalla decisione se indagare o meno un problema con potenziale impatto sulla salute, alla definizione del disegno di uno studio; dall'individuazione delle modalità di analisi e interpretazione dei dati, alle scelte di pubblicazione; dalle modalità di revisione delle evidenze scientifiche disponibili per la produzione di una linea guida, alla definizione di standard di accettabilità; dall'attività di revisione di un articolo, alla partecipazione in una commissione per la valutazione di progetti.

La principale fonte di CdI sulla quale storicamente si è posta attenzione è quella derivante dai finanziamenti privati. È la principale, in quanto nella gran parte dei finanziamenti privati delle attività di ricerca (o di produzione di linee guida e raccomandazioni) vi è un interesse del committente in uno dei possibili risultati. Se, per esempio, un'azienda farmaceutica sponsorizza un confronto fra un suo farmaco e quello di un'altra azienda, è naturale che vi sia una preferenza per risultati favorevoli al proprio farmaco. È questa attesa

preferenziale che crea una (inevitabile) condizione di CdI. Se invece lo stesso studio è sostenuto da una ricerca pubblica, in particolare attraverso finanziamenti di bandi competitivi e/o risorse istituzionali, ci si deve attendere, a priori, che non vi sia un risultato preferito.

Si deve tuttavia riconoscere che anche nel settore pubblico può accadere che un soggetto possa trovarsi in conflitto fra ruolo istituzionale e pressioni – innanzitutto, di tipo gerarchico o politico – che possono interferire indebitamente sull'esito dell'attività svolta.^{2,3} Per esempio, se dopo avere assunto un provvedimento con un potenziale impatto ambientale, un decisore pubblico commissiona uno studio di epidemiologia ambientale, ci si può attendere una preferenza affinché l'indagine non evidenzi problemi di rischio per la popolazione.

Con questo, non si intende sostenere che i finanziamenti pubblici e privati comportino lo stesso rischio di CdI. Ciò che nei finanziamenti privati rischia di essere sostanzialmente inevitabile, nel pubblico è piuttosto un effetto distorsivo di una condizione, in quanto un dipendente pubblico dovrebbe operare nell'interesse della collettività, «al servizio esclusivo della Nazione» (art. 98 della Costituzione italiana). Si comprende però l'utilità di fornire al lettore, all'interno di un articolo che riporta i risultati di uno studio, gli elementi di contesto che consentano di capire come si è arrivati alla decisione di avviare lo studio. È importante per esempio che vengano correttamente enunciate le affiliazioni degli Autori (e il loro ruolo nello studio) così che sia possibile distinguere tra condizioni di "interesse" allo studio da possibili "conflitti di interesse".

Nella definizione di CdI, è necessario introdurre due elementi. **Il primo:** i CdI non pesano tutti allo stesso modo; si dovrebbe tenere conto della loro entità evitando di correre il rischio di elencare una così lunga serie di condizioni da annacquare quelle veramente di rilievo. Così, se è vero che partecipare a un evento formativo sostenuto da una azienda del settore sanitario può influenzare un comportamento, è atteso che essere componente di un Advisory Board di quella azienda abbia un peso decisamente maggiore nell'influenzare quel comportamento.

Il secondo: conta il contesto nel quale vengono valutati i CdI, nel senso delle ricadute negative delle possibili distorsioni. Ad esempio, lo stesso conflitto di interesse può essere considerato accettabile nel contesto di un dipartimento

universitario dove si conduce uno studio, ma non accettabile in quello di un'agenzia regolatoria che deve prendere decisioni sulla base dei risultati dello studio stesso.

PER UNA POLITICA SUI CDI

I CdI devono essere prevenuti, per quanto possibile, e gestiti se non possono essere prevenuti. Sono esempi di prevenzione l'esclusione di alcuni tipi di finanziamenti per soggetti del mondo scientifico internazionale: per esempio, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha una *policy* che impone di non accettare finanziamenti da aziende del tabacco⁵ e la Cochrane Collaboration ha una *policy* che non consente il finanziamento delle revisioni firmate Cochrane da parte dell'industria farmaceutica.⁶ Sono anche esempi di prevenzione i regolamenti adottati da diverse istituzioni di ricerca che prevedono di non accettare finanziamenti da aziende che operano nel loro stesso settore di attività.

Nel nostro Paese, un richiamo esplicito in favore dell'adozione di politiche di prevenzione da CdI è presente nelle linee guida per gli enti del SSN stilate dall'Autorità anticorruzione (l'ANAC) insieme al Ministero della salute e all'Agenas.⁴ Tali linee guida raccomandano come principio generale (art. 6), che i Codici di comportamento degli enti stabiliscano l'obbligo di prevenire ogni situazione che possa creare un CdI. Si pensi alle norme tese a evitare il fenomeno del *pantouflage*, ovvero il passaggio di dipendenti pubblici a ditte private nei

confronti delle quali il dipendente stesso abbia esercitato poteri autoritativi o negoziali. Come richiama un parere dell'ANAC, la norma «mira a ridurre il rischio di situazioni di corruzione connesse all'impiego del dipendente successivamente alla cessazione del rapporto di lavoro». Si intende, dunque, evitare che, durante il periodo di servizio, il dipendente stesso possa precostituirsi delle situazioni lavorative vantaggiose sfruttando la sua posizione e il suo potere all'interno dell'amministrazione per ottenere un impiego o consulenze presso il soggetto privato con cui entra in contatto.⁷

Certo, in alcuni casi non è possibile eliminare i CdI. Si pensi ai CdI che derivano dal disegno stesso delle norme: ad esempio, per arrivare alla registrazione di un farmaco, un'azienda farmaceutica deve condurre una serie di studi clinici – dalla fase I alla fase III – coordinati da ricercatori che operano in strutture pubbliche o no profit.

Si è in potenziale conflitto di interesse se il giudizio professionale relativo a un interesse primario – il bene dei pazienti, la validità di una ricerca, l'imparzialità di una valutazione eccetera – può essere influenzato da un interesse secondario, di tipo finanziario o di altra diversificata natura

Le strategie per limitare gli effetti dei CdI non prevenibili si fondano su due pilastri:

1. trasparenza delle dichiarazioni;
2. interventi di riduzione (mitigazione) del rischio di distorsione.

Un esempio del primo tipo di interventi è fornito dalle dichiarazioni riportate al fondo degli articoli scientifici o che sono rese pubbliche da coloro che fanno parte di commissioni di agenzie regolatorie.

A proposito invece degli interventi di mitigazione, quasi tutte le agenzie regolatorie adottano interventi restrittivi, di esclusione dalle attività, che sono funzione del grado di CdI dichiarato dal singolo: maggiore l'entità dei CdI, minore il numero di attività nelle quali si può essere coinvolti.

QUALCHE IMPLICAZIONE PER E&P

E&P ha interesse a pubblicare ogni contributo di carattere epidemiologico che presenti un basso rischio di distorsioni nel disegno, nell'analisi e nell'interpretazione dei risultati, indipendentemente dalla presenza o meno di CdI. Prima della pubblicazione, la valutazione del merito scientifico è affidata alla direzione della rivista, con il sostegno di revisori indipendenti coordinati da Section Editor esperti nelle diverse aree coperte dalla rivista. Dopo la pubblicazione il compito di valutare la qualità del lavoro passa alla comunità dei lettori.

In coerenza con l'analisi effettuata in precedenza, E&P intende contribuire a contenere gli effetti dei CdI, da un lato favorendo la trasparenza delle dichiarazioni e dall'altro mirando a ridurre gli eventuali CdI nella fase di revisione degli articoli sottoposti alla rivista.

Autori

Se la principale forma di CdI è legata ai finanziamenti, il primo elemento di trasparenza richiesto agli autori è quello di dichiarare:

1. chi ha finanziato ad hoc lo studio (pubblico o privato che sia) e se il committente possa avere ricadute dai (o un interesse preferenziale nei) risultati dello studio. Tali interessi preferenziali del finanziatore possono essere anche indiretti, si pensi per esempio a uno studio finanziato da produttori di energie alternative per valutare gli effetti dannosi di forme energetiche convenzionali (es. biomasse o carbone);

2. quale ruolo ha avuto il finanziatore nella definizione del protocollo, e/o nella conduzione, e/o nell'analisi dei dati e interpretazione dei risultati, e/o nella scrittura del testo, e/o nella presenza o meno di un'approvazione preventiva per la pubblicazione. La presenza dell'approvazione preventiva nelle clausole contrattuali è obsoleta ma, purtroppo, ancora presente in alcuni contratti di finanziamento.

3. se abbiano ricevuto, in un periodo di tempo predefinito nel passato, finanziamenti da aziende/soggetti che possono avere interesse nei risultati dello studio: in molti casi, tenuto conto della difficoltà di rispondere alla domanda, può essere preferibile esplicitare tutte le forme di finanziamenti ricevuti (e in senso lato eventuali possibili interessi finanziari/economici legati ai risultati dello studio: investimenti in azioni, parenti di primo grado coinvolti eccetera).

Vi possono essere conflitti di interessi non finanziari:

4. se l'attività svolta è parte della normale attività istituzionale e se l'istituzione ha potenzialmente un interesse da un determinato esito dello studio (si pensi a uno studio di valutazione della efficacia delle prestazioni assistenziali condotto da una agenzia sanitaria) si tratta di esplicitare con precisione l'affiliazione, il ruolo dell'autore nella istituzione in cui si è affiliato, e gli orientamenti regolatori della istituzione stessa;

5. se si fa parte di un gruppo di sostegno, o di *advocacy* a favore di una determinata

posizione in campo ambientale e sanitario;

6. se si è stati coinvolti come consulenti di parte in processi giudiziari di natura civile o penale *sullo specifico* tema in ambito ambientale e sanitario.

Revisori

Nel caso dei revisori, ci potrebbe essere un ruolo non trascurabile di CdI finanziari e non finanziari, esattamente come per gli autori, e inoltre:

1. forti convinzioni personali su una determinata tematica;
 2. rivalità di carriera (entro una istituzione), o rivalità fra istituzioni;
 3. familiarità o inimicizia;
 4. comune partecipazione a identici progetti;
- inoltre, è probabile che i revisori conoscano gli autori di uno studio, anche se i loro nomi fossero omessi dal testo in revisione. Per ridurre i possibili CdI tra i revisori e gli

Anche nel settore pubblico ci si può trovare in conflitto fra ruolo istituzionale e pressioni – innanzitutto, di tipo gerarchico o politico – che possono interferire sull'esito dell'attività svolta. Con questo, non si intende sostenere che i finanziamenti pubblici e privati comportino lo stesso rischio di CdI

autori, *E&P* ha recentemente deciso di passare dall'attuale *blind peer review* (gli autori non conoscono i nomi dei revisori, mentre questi ultimi possono conoscere i nomi degli autori) alla cosiddetta *double-blind peer review* (i nomi degli autori sono celati ai revisori e viceversa).⁸ Tuttavia, in un contesto più generale, si sta valutando una politica di *open peer review* (i nomi degli autori e dei revisori sono sistematicamente esplicitati). Una revisione sistematica sull'efficacia della *open peer review* sembrerebbe dimostrare una migliore qualità della revisione, un tempo di revisione non maggiore e un tasso di rifiuto dei contributi più basso.⁹ Si tratta di una scelta che verrà considerata da *E&P* in un prossimo futuro, allorché la rivista si aprirà maggiormente a contributi in lingua inglese, allargando così decisamente la platea di autori e revisori.

Gli elenchi di possibili conflitti personali sopraenunciati racchiudono CdI sia finanziari sia non finanziari. Ci sono quindi buone ragioni perché le due tipologie di conflitto vengano entrambe ben esplicitate. La loro esplicitazione dipende però dal peso teorico che esse assumono al fine di rendere una informazione utile al lettore. La scelta dell'esplicitazione del CdI non può **che essere nelle mani degli Autori: è a loro e alla loro scienza e coscienza che il tema alla fine è demandato.**

E&P è intenzionata a introdurre e promuovere una politica di maggior attenzione alla condizione di CdI perché ai lettori venga offerta sempre di più una chiave di lettura critica dei contributi accolti dalla rivista.

Conflitti d'interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Vineis P. Non rimettiamo in discussione il principio di precauzione. *Epidemiol Prev* 2017;41(1):6-7.
2. Crocetti E. Perché il conflitto di interesse legato a un rapporto professionale con un ente pubblico non viene dichiarato? *Epidemiol Prev* 2018;42(2):104-05.
3. Traversa G, Venegoni M. Conflitti di interesse ed ente pubblico: la distorsione e la regola. *Epidemiol Prev* 2018;42(2):105.
4. Linee Guida per l'adozione dei Codici di comportamento negli enti del SSN. Disponibile all'indirizzo: <https://www.anticorruzione.it/portal/rest/jcr/repository/collaboration/Digital%20Assets/anadocs/Attivita/ConsultazioniOnline/20161031/LG-CodiciComportamentoSSN.31.10.16.pdf>
5. <http://www.who.int/news-room/detail/28-09-2017-who-statement-on-philip-morris-funded-foundation-for-a-smoke-free-world>
6. <https://community.cochrane.org/editorial-and-publishing-policy-resource/ethical-considerations/conflicts-interest-and-cochrane-reviews>
7. ANAC. Avvocatura Generale dello Stato. 18/02/2015. AG/08/2015/AC. Disponibile all'indirizzo: https://www.anticorruzione.it/portal/public/classic/AttivitaAutorita/AttiDellAutorita/_Atto?ca=6086
8. *Epidemiol Prev* 2018;42(2):127 versione cartacea. Disponibile all'indirizzo: www.epiprev.it/submission
9. Bruce R, Chauvin A, Trinquart L, Ravaud P, Boutron I. Impact of interventions to improve the quality of peer review of biomedical journals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016;14(1):85