



RAPPORTI ISTISAN 16|2

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Conflitto d'interesse nelle linee guida cliniche basate su prove scientifiche o sul consenso

F. Rosmini, F. D'Angelo



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Conflitto d'interesse nelle linee guida cliniche
basate su prove scientifiche o sul consenso**

Francesco Rosmini, Franca D'Angelo

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

16/2

Istituto Superiore di Sanità

Conflitto d'interesse nelle linee guida cliniche basate su prove scientifiche o sul consenso.

Francesco Rosmini, Franca D'Angelo

2016, 32 p. Rapporti ISTISAN 16/2

Il conflitto d'interesse (CDI) si origina nei rapporti, principalmente finanziari, tra impresa scientifica e interessi personali o istituzionali in molte attività tra cui la produzione di linee guida cliniche. Apparentemente ovvio il significato del CDI deriva invece da un'elaborazione culturale che nella sua attuale definizione merita una sottile interpretazione, particolarmente nella realizzazione di linee guida, in cui il CDI finanziario si meschia al CDI culturale. Una gestione efficace del conflitto d'interesse, anche in un settore specifico come quello delle linee guida, deve basarsi sulla conoscenza globale di questo fenomeno. In questo rapporto si segnala il rischio non trascurabile di una gestione impropria del CDI e sono indicate le principali soluzioni messe in atto per garantire l'affidabilità di linee guida al fine di un convinto recepimento da parte di medici e malati. Al riguardo sono descritte le principali esperienze di altri Paesi.

Parole chiave: Conflitto d'interesse; Linee guida cliniche; Condotta responsabile della ricerca

Istituto Superiore di Sanità

Conflict of interest clinical guidelines based on evidence or consensus.

Francesco Rosmini, Franca D'Angelo

2016, 32 p. Rapporti ISTISAN 16/2 (in Italian)

The conflict of interest (COI) arises in relationships, mainly financial, between scientific activity and several personal or institutional interests, including the production of clinical guidelines. The meaning of COI seems obvious, but it is the product of a cultural process and its current definition deserves to be carefully interpreted. This is important particularly in the production of guidelines where financial COI is mixed with cultural COI. An effective management of the COI, even in a specific area, such as the guidelines, should be based on the comprehensive knowledge of this phenomenon. In this report we pointed out the not negligible risk of improperly manage the COI and indicated the main solutions used to guarantee guidelines reliability, so that physicians and patients can adopt them convinced. In this regard we described the main experiences of other countries.

Key words: Conflict of interest; Clinical guidelines; Responsible conduct of research

Si ringrazia la dott.ssa Antonella Lattanzi del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute per la ricerca delle fonti.

Per informazioni su questo documento scrivere a: franca.dangelo@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Rosmini F, D'Angelo F. *Conflitto d'interesse nelle linee guida cliniche basate su prove scientifiche o sul consenso*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/2).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE

| | |
|---|----|
| Linee guida per la pratica clinica: problemi di valutazione del conflitto di interesse | 1 |
| Prospettive | 4 |
| Quadro generale sul conflitto d’interesse | 5 |
| Conflitto di interesse nella ricerca sanitaria | 5 |
| Denominazione e definizione | 6 |
| Conflitto d’interesse culturale | 8 |
| Conflitto d’interesse da schieramento culturale | 9 |
| Conflitto d’interesse finanziario | 10 |
| Conflitto d’interesse del ricercatore..... | 10 |
| Conflitto d’interesse degli esperti | 10 |
| Conflitto d’interesse di istituzioni pubbliche | 11 |
| Conflitto d’interesse di organizzazioni | 13 |
| Politiche di controllo del conflitto d’interesse | 14 |
| Approccio basato sulla rivelazione | 14 |
| Approccio basato sulla rivelazione e la valutazione di pari | 15 |
| Approccio basato su rivelazione, valutazione di pari e soluzione..... | 15 |
| Argomenti a confronto sul conflitto d’interesse | 17 |
| Risvolti morali del conflitto d’interesse | 19 |
| <i>Responsible conduct of research</i> | 19 |
| Dichiarazione di Helsinki | 19 |
| Alternativa alla strategia del conflitto d’interesse | 20 |
| “Sunshine provisions” dell’Obamacare | 20 |
| Riforma del finanziamento dell’industria alle istituzioni e organizzazioni culturali | 20 |
| Conflitto d’interesse in Italia | 22 |
| Focus sul conflitto d’interesse nelle linee guida a carattere clinico | 24 |
| Valutazione della qualità delle linee guida | 25 |
| Proposte dello IOM per la gestione del conflitto d’interesse negli Stati Uniti..... | 26 |
| Regolamento del NICE inglese per la gestione del conflitto d’interesse | 27 |
| Conclusioni generali | 29 |
| Bibliografia | 30 |

LINEE GUIDA PER LA PRATICA CLINICA: PROBLEMI DI VALUTAZIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE

Le linee guida per la pratica clinica sono documenti elaborati mediante revisione sistematica della letteratura scientifica, nel rispetto di una metodologia complessa e rigorosa e, come tutti i documenti *evidence-based*, hanno lo scopo di fornire raccomandazioni che garantiscano la massima efficacia e appropriatezza nella gestione delle scelte cliniche e che riducano al minimo compatibile con il principio della libertà terapeutica, la variabilità di comportamento clinico.

Il “Gruppo di lavoro multidisciplinare”, abbreviato nell’uso corrente alla denominazione inglese *panel*, che partecipa a tutte le fasi di elaborazione di una linea guida è costituito, nella pratica del Sistema nazionale delle linee guida italiano, da esperti indipendenti e rappresentanti di società scientifiche.

Grazie alla multidisciplinarietà, mediante la quale sono presenti esperti di tutte le discipline attinenti all’argomento della linea guida, è garantita una visione globale del problema da tutti i punti di vista.

I membri del *panel* sono invitati a condividere la metodologia e le attività relative al processo di elaborazione della linea guida. Devono visionare le prove reperite e, nella fase finale, concordare le conclusioni e formulare raccomandazioni in comune accordo.

Sia gli esperti indipendenti che i rappresentanti delle società scientifiche possono avere incarichi, rapporti di lavoro stabili o temporanei, altri tipi di collaborazioni remunerate in Conflitto Di Interesse (CDI) con l’argomento della linea guida. Sono pertanto generalmente tenuti a sottoscrivere o compilare un modulo.

Tale dichiarazione standardizzata sul CDI può apparire il modo più semplice ed efficace per garantire la trasparenza nella realizzazione delle linee guida. I moduli possono essere di differenti tipologie. Che dire del modulo in Figura 1 utilizzato anni fa?

(Nome e Cognome)

Dichiaro che i miei incarichi o rapporti finanziari con qualsiasi organizzazione o ente o industria che abbia potenziale conflitto di interessi con il tema della presente linea guida, sono i seguenti (*selezionare la voce che interessa*):

- Partecipazione al capitale societario**
- Incarico dipendente temporaneo o continuativo**
- Consulenza**
- Grant o borse di studio**
- Incarico all'interno della struttura societaria**
- Compensi di collaborazione**
- Altro** (*esplicitare*)

Dichiaro di non avere alcun interesse finanziario e/o professionale dipendente dall’esito di questa linea guida.

Data

Firma

Figura 1. Modulo per la dichiarazione sul conflitto d’interesse di membri di un *panel* per la stesura linee guida di argomento clinico

In questo modulo oltre al nome e cognome, firma e data, è richiesta, in modo graficamente poco evidente, la sottoscrizione di una di due dichiarazioni. Mediante la prima, vengono dichiarati rapporti finanziari quando esistono condizioni di CDI.

In questo esempio, però, si attribuisce impropriamente il CDI all'eventuale industria con la quale intercorre uno dei rapporti indicati.

Il CDI da appurare, in realtà, è quello dei membri del *panel* e non dell'industria, in quanto si ammette che l'industria non abbia CDI, essendo il suo interesse primario il profitto.

Nella seconda dichiarazione presente nello stesso modulo si incorre in una *gaffe*, insistendo nell'evitare cortesemente di associare gli esperti al CDI, poiché è richiesta una dichiarazione di assenza di interessi sia economici che professionali connessi con l'esito delle linee guida. È però molto probabile che i membri del *panel* operino in campo sanitario ed è pertanto inevitabile e deontologicamente approvabile che siano professionalmente interessati all'esito delle linee guida. Non è, inoltre, indicato quali siano le modalità per specificare quale delle due dichiarazioni sia quella vera.

Sicuramente con questo modulo si intende trattare la questione del CDI con discrezione, adottando inevitabilmente un approccio superficiale alla questione.

La conferenza di consenso è una procedura che viene utilizzata per fornire indicazioni su questioni sanitarie controverse, in merito alle quali gli studi scientifici disponibili sono scarsi o eterogenei. Nella prima fase il comitato promotore insieme al comitato tecnico-scientifico affida ad un gruppo di esperti (autori) il compito di redigere delle relazioni in risposta a ciascun quesito proposto alla conferenza di consenso. Nella seconda fase queste relazioni sono presentate al *panel*-giuria in occasione della celebrazione della conferenza di consenso. Il *panel*-giuria è costituito da esperti di tutte le discipline correlate all'argomento della conferenza.

Relativamente a questo documento gli esperti che possono essere in CDI sono i membri del comitato tecnico-scientifico, gli autori e i membri del *panel*-giuria. Sono pertanto tenuti a compilare e sottoscrivere un modulo in cui vengano dichiarati tutti i possibili conflitti di interesse.

In Figura 2 è riportato un esempio realmente usato.

DICHIARAZIONE DI POTENZIALE CONFLITTO DI INTERESSI

Il sottoscritto

conferma di aver letto il documento sulla dichiarazione di potenziale conflitto di interessi
per la Conferenza di consenso e dichiara di (*barrare la casella ed eventualmente specificare*):

non avere un potenziale conflitto di interessi, come sopra descritto

avere le seguenti condizioni che comportano un potenziale conflitto di interessi:

.....

.....

.....

Data

Firma

Da inviare entro e non oltre il 7 settembre 2007 al Centro di coordinamento

Figura 2. Modulo per la dichiarazione sul conflitto d'interesse di esperti impegnati in una conferenza di consenso

Questo modulo è formalmente più convincente del precedente. Qui il CDI riguarda giustamente i professionisti e non l'industria e la richiesta di scegliere tra le due dichiarazioni alternative è propriamente evidenziata nel documento. Non sono elencate le condizioni che generano il CDI, ma al modulo è allegato un documento esplicativo, necessario per la compilazione del modulo stesso. In questo documento si chiede ai membri del comitato tecnico-scientifico, agli autori e ai membri della *panel*-giuria di autocertificare condizioni di potenziale conflitto di interesse ricordando che ciascun *esperto* è stato identificato come esperto indipendente e non come rappresentante di una istituzione. Ciascun esperto è inoltre invitato ad astenersi dalla partecipazione a quegli aspetti della Conferenza nella quale si può configurare eventuale conflitto di interessi. Vengono successivamente elencate le condizioni in cui può sussistere conflitto di interesse.

Un conflitto di interessi può esistere se un esperto:

1. ha rapporti stabili di lavoro (es. dipendenza, consulenza) con industrie farmaceutiche o biomedicali le cui attività riguardino le problematiche oggetto della Conferenza di Consenso;
2. ha interessi finanziari, diretti o indiretti, in comune con industrie farmaceutiche o biomedicali le cui attività riguardino le problematiche oggetto della Conferenza di Consenso;
3. partecipa ad attività di ricerca/valutazione nelle aree attinenti alle problematiche che saranno oggetto della Conferenza di Consenso;
4. svolge attività di divulgazione e informazione per conto di industrie farmaceutiche o biomedicali le cui attività riguardino le problematiche che saranno oggetto della Conferenza di Consenso;
5. appartiene ad associazioni professionali o gruppi (associazioni, ecc.) che ricevono finanziamenti da industrie farmaceutiche o biomedicali le cui attività riguardino le problematiche che saranno oggetto della Conferenza di Consenso.”

Solamente la condizione al punto 1 è ritenuta incompatibile con la partecipazione alle attività della conferenza di consenso, mentre le altre condizioni devono essere esplicitate dettagliatamente in un'autocertificazione per essere rese pubbliche assieme agli atti della conferenza di consenso.

Viene infine ribadito che se esistono condizioni di incompatibilità non assoluta, l'esperto ha facoltà – nel corso dei lavori – di dichiarare specifici potenziali conflitti di interessi e di astenersi da valutazioni nelle relative documentazioni.

È interessante notare che questo secondo modulo, anche se più circostanziato del primo, non fornisce indicazioni realmente operative. Non vengono, infatti, specificate le caratteristiche dell'eventuale interesse finanziario che lega o ha legato l'esperto all'industria. È noto che il rischio di valutazione distorta dovuta ad un CDI finanziario aumenta all'aumentare dell'entità del guadagno ottenuto, della durata del rapporto con l'industria, del tempo trascorso dall'ultimo lavoro svolto per l'industria ed è inoltre legato ai guadagni collaterali percepiti da parenti o persone vicine.

Chiedere agli esperti di decidere se siano in una situazione di CDI e di limitare la loro partecipazione ai lavori se lo ritengano opportuno, potrebbe determinare, nella maggior parte di loro, una situazione di dubbio che li indurrebbe a tacere per evitare di sollevare il problema.

Compilare un modulo per l'accertamento del CDI presenta implicazioni complesse ed è necessario avere una visione globale del fenomeno per averne consapevolezza.

Prospettive

Che interessi personali possano contrapporsi a interessi generali di ordine superiore è stata in passato un'evenienza saltuariamente notata nel mondo della ricerca scientifica, ma è solo in seguito all'entrata in campo dell'impresa privata, soprattutto farmaceutica, con i suoi potenti mezzi finanziari, che tale relazione è stata definita e controllata.

Qualsiasi nuovo impegno nell'analisi gestionale del CDI non può ridursi alla sottoscrizione di un modulo sia pure circostanziato e non può ignorare la storia complessiva del CDI.

Le politiche di controllo del CDI, più che repressive, intendono essere strumenti di garanzia e di correttezza nella conduzione di attività professionali (1, 2).

È probabile che questa loro attitudine normalizzatrice, almeno dove le relazioni tra ricerca istituzionale e industria siano nella consuetudine, abbia consentito di rilevare la presenza del CDI senza eccessive resistenze delle parti interessate, in molti settori e attività della pratica sanitaria e della scienza medica.

Ricostruire le sue fasi sempre più complesse può contribuire alla riflessione sulla questione della circolazione del denaro nell'ambito della scienza medica e della salute (3) e delle conseguenze che ne sono derivate, tra cui linee guida condizionate da interessi secondari, in particolare finanziari.

QUADRO GENERALE SUL CONFLITTO D'INTERESSE

Il conflitto di interesse di un professionista si verifica quando in lui sussistono due interessi, uno primario (l'obiettivo previsto nello svolgimento della sua funzione) e uno secondario (un interesse personale) e l'interesse secondario può in qualche modo influenzare quello primario.

Il conflitto di interesse può essere culturale o finanziario.

Il conflitto di interesse culturale può essere individuale o da schieramento culturale.

Il conflitto di interesse finanziario può essere del ricercatore, degli esperti, di istituzioni politiche o di organizzazioni.

Conflitto di interesse nella ricerca sanitaria

Conflitto d'interesse è una denominazione ormai familiare per chi si occupa di ricerca scientifica, ma il suo significato, apparentemente ovvio, ad un'analisi approfondita, presenta complessità insospettite.

Non è un crimine, né la maggior parte dei commentatori lo ritiene *fraud* o *scientific misconduct* (4) o un dilemma etico (1).

Più difficile capire cosa sia. È stato ritenuto un'influenza indebita (5) o il verificarsi di condizioni apparentemente contrastanti (1); giudicato una circostanza quasi universale (6) o uno *screening test for bias* (2).

Le condizioni che lo verificano possono essere così particolari che è stato scovato in situazioni impensate (7), o così evidenti da essere individuabile perfino prima della sua definizione.

Già alla fine degli anni Cinquanta, Ronald A. Fisher, uno dei fondatori della biologia moderna, aveva messo in dubbio il significato causale dell'associazione, da poco verificata, tra il fumo di tabacco e il cancro al polmone. Le sue obiezioni erano metodologicamente ammissibili, ma ritenute fuori luogo dai suoi oppositori convinti dell'applicabilità della scoperta per politiche di prevenzione in sanità pubblica.

Col tempo si dimostrò come le sue obiezioni fossero inconsistenti. Secondo alcuni commentatori Fisher era stato impropriamente condizionato dal suo ruolo di consulente dell'industria del tabacco mentre, secondo altri, dall'insofferenza a conclusioni di sapore puritano (era un fumatore contento) (8).

È presumibile che quello di Fisher, non fosse un episodio isolato, ma solo negli anni ottanta si intraprese negli Stati Uniti una più attenta descrizione del fenomeno (1) che da allora acquisì il nome di "Conflitto d'interesse". La ragione era l'entrata in campo nel mondo della ricerca clinica dell'industria farmaceutica e l'applicazione commerciale delle scoperte scientifiche favorita dalla stessa politica federale (9).

Arnold Relman, *editor in chief* del *New England Journal of Medicine* (NEJM), in uno dei suoi editoriali, descrisse come tipica del CDI la condizione di un ricercatore in possesso di un pacchetto azionario che aumenterebbe di valore qualora i risultati della sua ricerca fossero sfruttabili commercialmente (10).

Anche se tale esempio può essere giudicato negativamente implicando il rischio di un condizionamento della ricerca a causa degli interessi finanziari del ricercatore, peraltro può essere associato a un'antica storia che lusinga molti scienziati.

Quando scienza e filosofia non erano ancora distinte, il filosofo greco Talete, deriso dai suoi concittadini per essere povero nonostante la sua sapienza, dimostrò loro che volendo poteva

arricchirsi con i risultati delle proprie osservazioni. Affittò, quindi, per tempo a buon prezzo, tutti i frantoi, avendo previsto (giustamente) un raccolto di olive eccezionale. L'olio prodotto in abbondanza gli procurò grandi guadagni.

L'esempio di Arnold Relman poneva il CDI nel solco di un episodio (quello di Talete) che qualsiasi ricercatore si augurerebbe di esperire e che sarebbe giudicato ammirevole dalla società.

Non meraviglia quindi il regolamento proposto dal NEJM secondo cui gli autori di uno studio, volontariamente segnalerebbero di essere in condizioni di CDI finanziario (10), essendo garantita la genuinità dei risultati pubblicati attraverso il tradizionale sistema della *peer review*.

È possibile quindi che questa interpretazione "amichevole" sia stata alla base del successo del CDI finanziario chiamato ad affrontare le questioni emergenti a causa dei rilevanti ed estesi finanziamenti dell'industria al mondo della ricerca.

La politica di controllo del NEJM, serviva a tutelare la ricerca riguardo a questioni scientifiche a carattere interpretativo e di metodo, senza considerare che i finanziamenti industriali ad attività di ricerca con implicazioni commerciali possono avere effetti negativi anche su altri aspetti legati alla condotta della ricerca (*Responsible conduct of research*) (4), che possono portare anche a conseguenze drammatiche (11) e le politiche di controllo del CDI non possono basarsi sulla *peer review*.

I finanziamenti industriali più problematici, comunque, sono quelli non riguardanti le attività di ricerca, ma le iniziative direttamente o indirettamente connesse alla scienza sanitaria, collegabili alle strategie di mercato dell'industria, ad esempio la realizzazione di linee guida a carattere clinico.

In questo caso gli effetti negativi del CDI possono portare a conclusioni o applicazioni errate dei risultati scientifici. C in questa situazione il controllo del CDI finanziario è stato giudicato una forma di censura, prevedendo limitazioni nella possibilità di esprimere o far valere il giudizio degli esperti (6).

Denominazione e definizione

Nel settore delle scienze connesse alla salute umana sono documentati già dall'Ottocento esempi significativi di interessi economici sovrapposti a quelli professionali (8, 12), ma negli anni Ottanta del Novecento, l'entrata in campo nel mondo della ricerca clinica dell'industria farmaceutica, favorita negli USA dalla stessa politica federale (9), ha reso necessario rivedere un fenomeno fino allora ritenuto episodico (1).

Alla questione brutalmente definibile "troppi soldi in arrivo ai professionisti della ricerca sanitaria" era impensabile trovare una soluzione limitativa. È stata data una risposta "culturale" denominata "Conflitto d'interesse" (CDI), che nel bene e nel male continua ad essere oggetto di un notevole dibattito.

La denominazione internazionalmente adottata *conflict of interest* comporta problemi di traduzione, almeno per noi italiani, e soprattutto può creare delle ambiguità nella stesura di regolamenti.

Negli USA si parla di *conflict of interest*, in Italia si dice indifferentemente conflitto d'interesse o conflitto di interessi, seguendo in quest'ultimo caso la tradizione legale italiana.

Conflict of interest è la denominazione internazionale e ha prevalso su altre denominazioni proposte (9) anche se risulta parzialmente in contraddizione rispetto ai regolamenti di controllo attualmente adottati, che non intendono accertare un conflitto, ma il rischio della sua presenza.

In questo rapporto abbiamo scelto la traduzione letterale (al singolare) in uso negli Stati Uniti, per non confondere il "conflitto d'interesse" nella ricerca scientifica, dal più chiacchierato, almeno in ambito politico "conflitto di interessi".

In Italia comunque ci sono autori che utilizzano la denominazione della tradizione italiana che in effetti sembra più intuitiva; altri non distinguono e le usano indifferentemente anche nello stesso documento.

Oltreché problemi di traduzione, esistono ambiguità che nascono dal termine “conflitto” che può ingannevolmente essere associato al verificarsi di una scorrettezza deontologica, da cui derivano impropri atteggiamenti difensivi dei professionisti più sprovveduti che temono di essere in CDI. Per evitare che il riconoscimento del CDI a carico di un ricercatore o di un esperto porti questi ultimi a reazioni difensive, in parte della letteratura e solitamente nei documenti regolatori si preferisce specificare che il CDI è potenziale, confondendo così, un fenomeno che, qualora si verificasse, porrebbe solo un rischio di danno.

Molto meglio sarebbe stato adottare la denominazione “Interessi concomitanti” (*competing interests*) usata dal *British Medical Journal* (BMJ).

Nel 1991 è stata introdotta nel sistema di parole chiave MeSH della base dati *Medline* la denominazione “conflict of interest” nelle scienze mediche. Se prima del 1991, utilizzando il MeSH attuale “conflict of interest” solo 319 articoli sono rintracciabili, nel periodo successivo gli articoli indicizzati arrivano a 9.073 (dal 31/12/1991 al 3/3/2016). Anche ammettendo che prima del 1991 parte degli articoli connessi al CDI fossero indicizzati sotto il termine generale “Ethics”, resta indubbio quanto l’argomento sia esploso negli ultimi 25 anni.

Gli USA hanno la più lunga storia di controllo del conflitto d’interesse finanziario per attività connesse alla pratica e alla ricerca sanitaria. Tale primato si origina circa 40 anni fa, quando al NEJM osservarono che la nuova alleanza tra ricerca scientifica e business, favorita dallo stesso governo federale, produceva studi i cui risultati avevano implicazioni commerciali tali da rendere la loro pubblicazione causa diretta di significative fluttuazioni dei prezzi azionari.

Si chiede perciò agli autori di rivelare volontariamente il loro grado di coinvolgimento finanziario in relazione ai risultati oggetto di pubblicazioni (10).

Nel 1993, sul NEJM appare la definizione più accettata di CDI, formulata da Dennis F. Thomson. Secondo lo studioso, il CDI consiste in una serie di condizioni per cui il giudizio professionale riguardante un interesse primario tende ad essere eccessivamente influenzato da uno o più interessi secondari.

È interessante notare che non esiste dilemma: il dovere professionale impone che prevalga l’interesse primario su quello secondario. Forse il termine “tende” è troppo generico, ma in seguito vedremo come deve essere interpretato.

Gli interessi professionali nel settore delle scienze mediche dovrebbero essere riconducibili a: la salute dei pazienti, l’integrità della ricerca e l’istruzione degli studenti (1). Gli interessi personali sono innumerevoli (13) ed è stato proposto di raggrupparli in: personali in senso stretto, politici, accademici, e finanziari (14).

Pur ammettendo l’importanza di qualsiasi condizione che implichi un interesse secondario, si ritengono preminenti quelle connesse a interessi finanziari, perché direttamente documentabili ed efficacemente regolabili (1).

Un professionista è in condizioni di CDI o CDI potenziale quando in lui sussistono due interessi, uno primario e uno secondario. Qualora prevalga l’interesse secondario su quello primario allora tale situazione potrebbe comportare un reato (Figura 3). Questo non rappresenta in sé un comportamento scorretto, ma si può solo presumere che esista un rischio di influenza eccessiva.

Da qui si può comprendere il significato di “tendere” utilizzato nella definizione di CDI, che è quindi connesso al rischio di influenza eccessiva dell’interesse secondario.

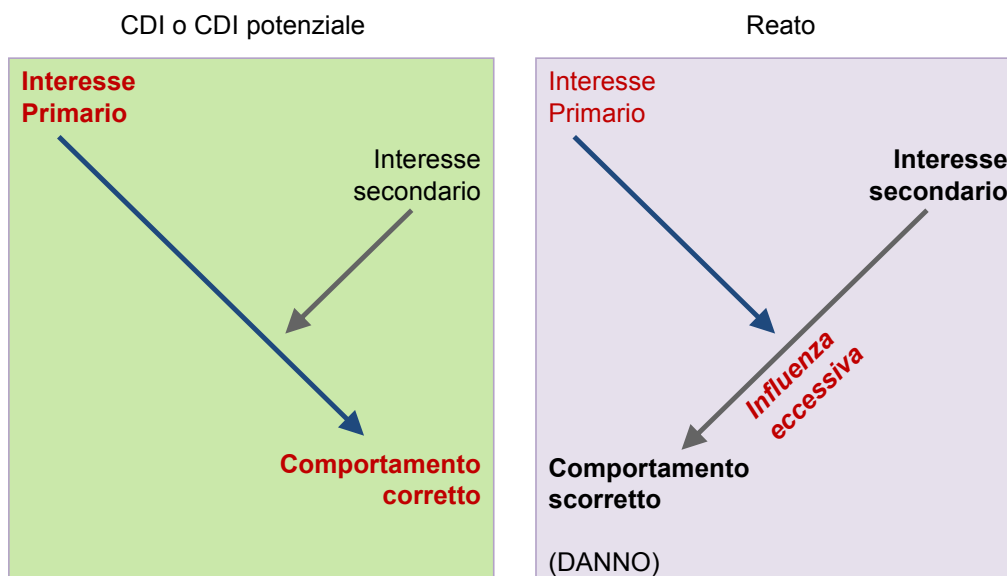


Figura 3. Modalità di comportamento nel caso di conflitto di interesse e nel caso di reato

Il CDI nasce per normalizzare agli occhi del pubblico le relazioni finanziarie tra istituzioni scientifiche e industria e probabilmente per tale motivo diviene un fenomeno culturale di successo.

Il CDI esiste quando si presume che per l'opinione pubblica esista un rischio. Non è importante che il CDI sia reale, basta che sia percepito come tale. Lo scopo dei regolamenti sul CDI è di preservare il buon nome della medicina e della scienza medica.

Nato per la pubblica opinione, diventa un argomento popolare che dà adito alla pubblicazione di numerose vignette facilmente reperibili su Internet.

Si va dalla satira sulla *Food and Drug Administration* (FDA), di cui si evidenzia la cecità riguardo al CDI, agli scongiuri degli esperti di una commissione quando asseriscono di non essere in condizione di CDI.

Ma in rete se ne possono trovare molte altre. Ad esempio c'è una vignetta in cui si vuole evidenziare il CDI degli universitari: ad un presumibile cattedratico pieno di sé viene somministrato un medicinale sotto forma di banconota. In un'altra invece viene ridicolizzata la situazione del medico in CDI che, porgendo la ricetta al paziente, dice: "In obbligo alle leggi sull'informativa, ho il dovere di dirle che possiedo azioni dell'azienda che produce la medicina che le ho prescritto".

Conflitto d'interesse culturale

I detrattori del CDI hanno notato che esso permea il nostro modo di pensare, decidere, e agire, non solo a causa del tornaconto economico, ma anche a causa di eventuali pregiudizi personali, politici, accademici o religiosi, ciò che globalmente potremmo definire CDI culturale.

Quello che qui definiamo CDI culturale può essere sostenuto dall'industria attraverso elargizioni "generose" che inducono ricercatori ed esperti a sviluppare un atteggiamento genericamente favorevole verso i suoi interessi.

L'autorevole caporedattrice del NEJM, Marcia Angell, nel 2000 scriveva che i legami tra ricercatori clinici e l'industria includono non solo sostegni finanziari (ad attività culturali e di ricerca), ma anche una serie di altri accordi economici (9).

Il concetto è esplicitato in forma quasi poetica (almeno nella versione originale) da Abbassi e Smith che nel 2003 scrivevano sul BMJ:

“Free pens and pizza lunches. Sponsored conferences and compromised medical education. Courtesy golf and unaffordable holidays. Thought leaders and ghost writers. These are the trappings of doctors and drug companies being entwined in an embrace of avarice and excess, an embrace that distorts medical information and patient care” (3).

Conflitto d'interesse da schieramento culturale

Il CDI da schieramento culturale consiste in interessi secondari che portano a posizioni culturali irrinunciabili, ossia a pregiudizi anche di fronte a prove scientifiche contrarie.

Un esempio di CDI culturale è rappresentato dalla natura epicurea di Fisher che gli impediva di apprezzare misure di prevenzione sanitaria che limitassero quelli che riteneva i piaceri della vita.

Riguardo alla produzione di linee guide il CDI di tipo culturale pone dei problemi nella selezione “culturale” degli esperti del *panel*.

Alcuni esperti potrebbero avere difficoltà ad allontanarsi da determinate posizioni consolidate anche di fronte a prove scientifiche che le sconfessano. Questo potrebbe determinare posizioni discordanti tra i membri di un *panel*, soprattutto al momento della formulazione delle raccomandazioni. Anche prevalendo la posizione della maggioranza, si potrebbe verificare che gli esperti che non condividono alcune raccomandazioni rifiutino di sottoscrivere il documento.

CONFLITTO D'INTERESSE FINANZIARIO

Conflitto d'interesse del ricercatore

Ma allora perché siamo tanto interessati al CDI finanziario?

La risposta è che gli interessi secondari del CDI culturale sono difficili da stabilire e documentare, mentre quelli del CDI finanziario sono volontari, documentabili, quantificabili e, qualora appaiano eccessivi, sono percepiti negativamente dall'opinione pubblica (15). Queste caratteristiche rendono il CDI finanziario particolarmente regolamentabile.

Si è parlato di conflitto d'interesse quando è stato notato che ai tradizionali guadagni, non direttamente collegati alle attività di ricerca, dovuti per consulenze, i ricercatori potevano aggiungere altri guadagni dallo sfruttamento commerciale delle proprie ricerche.

Paradigmatico l'esempio proposto nel NEJM, secondo cui i ricercatori, disponendo di informazioni preliminari sui risultati di ricerche in corso, avrebbero potuto vantaggiosamente acquistare azioni dell'industria detentrica del diritto di sfruttamento della scoperta (10).

L'istaurarsi di questa mentalità commerciale era favorita negli Stati Uniti dal *Bayh-Dole Act* una legislazione federale, approvata nel 1980, che da allora ha consentito lo sfruttamento economico da parte di privati dei risultati delle ricerche scientifiche, anche se finanziate dallo Stato, e ha favorito il formarsi di legami tra industria e mondo della ricerca (10).

Il CDI finanziario riguardante le attività di ricerca è accertato in due occasioni: al momento della pubblicazione dello studio e al momento della richiesta dei finanziamenti.

Un elenco dei motivi alla base delle relazioni finanziarie dirette tra medici e ricercatori e l'industria del farmaco e dei dispositivi medici, è stato pubblicato dal BMJ nel 1998:

- finanziamento per partecipare a simposi,
- onorario per parlare a simposi,
- supporto per programmi di formazione,
- fondi di ricerca,
- impiego o consulenza.

A queste relazioni si può aggiungere il possesso di azioni, che può essere considerato un rapporto indiretto.

Il problema deontologico rilevato, pur ammettendo dubbi etici sugli effetti di un arricchimento eccessivo (16), riguardava l'attentato all'obiettività della ricerca.

Conflitto d'interesse degli esperti

Nel 2003 in una revisione sistematica della letteratura si stimava che approssimativamente un terzo dei ricercatori presso istituzioni accademiche del Nord America avesse avuto legami finanziari, con sponsor industriali (17).

Tali legami erano dovuti prevalentemente al loro reclutamento come esperti, per attività direttamente o indirettamente connesse agli interessi industriali. Il CDI in questo caso si è profilato quando esperti pagati dall'industria sono stati chiamati a fornire il proprio parere per questioni di interesse istituzionale, o connesse al bene pubblico.

È stato notato che il CDI dei ricercatori, quando esercitano il ruolo di esperti, pone maggiori problemi in quanto le elaborazioni di un esperto necessariamente presentano un certo grado di

soggettività che non consente di valutarne pienamente la validità attraverso le tradizionali procedure di *peer review* della ricerca scientifica (9).

Il CDI finanziario degli esperti di una commissione (*panel* nel caso di linee guida) è quello più difficile da risolvere in quanto si chiede all'esperto una valutazione soggettiva. Questa valutazione può includere una quota di dubbio che, comprensibilmente, può essere risolta dall'esperto, anche inconsciamente, sulla base dei suoi interessi secondari. Non è peraltro possibile la garanzia della valutazione di altri esperti, ossia procedure di *peer review*.

Se si ammette che l'industria e le istituzioni culturali tendono a reclutare come esperti gli studiosi più prestigiosi (16, 18), ne consegue che maggiore è l'importanza della prestazione culturale richiesta e più è probabile che l'esperto abbia relazioni finanziarie con l'industria. Per questo il CDI risulta un problema rilevante tra gli editorialisti delle riviste scientifiche (9), nel settore della formazione continua (2), e nelle commissioni di studio, come quelle incaricate di redigere linee guida. In particolare esistono descrizioni quantitative di tale fenomeno a carico dei membri di comitati etici (19), nei componenti delle commissioni per la stesura delle linee guida cliniche (20, 21), nei valutatori selezionati dalle agenzie che finanziano la ricerca (22), e negli interventi degli esperti attraverso la carta stampata (23).

Il CDI non è connesso alla sola industria del farmaco, ma anche a altre industrie collegabili alla salute pubblica. Si contano casi in cui le valutazioni di esperti collegati al settore del tabacco (24, 25), degli alimenti (26), di *energy drinks* (27) erano a favore degli interessi dell'industria al di là di quanto ci si potesse attendere in assenza di CDI.

L'industria può anche fornire finanziamenti o materiale scientifico a titolo di regalia a beneficio non solo delle attività di ricerca, ma degli stessi ricercatori (19); in quest'ultimo caso possono formalmente essere ricompensati per consulenze generiche o mai prestate (9).

Analogamente quando attività di ricerca, comunicazione e formazione si sovrappongono, la generosità dell'industria può sostanzarsi in pagamenti di iscrizioni a congresso, pranzi di lavoro e turismo scientifico. Ricerche a carattere sociale hanno dimostrato che chi riceve regalie, anche di valore modesto, mette a rischio la propria obiettività sentendo inconsciamente il dovere di contraccambiare (28).

Conflitto d'interesse di istituzioni pubbliche

Riguardo al CDI istituzionale ci piace citare il grande biologo molecolare François Jacob che sosteneva che il sogno di un batterio è di diventare due batteri. Questa affermazione ha qualche analogia coll'aspirazione più profonda di un'istituzione che forse non è di riprodursi, ma sicuramente di crescere.

Per far ciò le istituzioni hanno bisogno di finanziamenti che non sempre possono essere ottenuti senza compromessi. Così può accadere che accettino contratti che lasciano all'industria ampia facoltà di utilizzo dei dati scientifici raccolti.

Quando i risultati della ricerca non si adattano a favorire la politica commerciale dell'industria possono essere elegantemente manipolati o ignorati, o può essere ritardata la loro pubblicazione (*bias* di pubblicazione). Pertanto le revisioni sistematiche della letteratura potrebbero arrivare a conclusioni distorte basandosi prevalentemente su risultati favorevoli all'industria. Questo ha senz'altro un peso rilevante nelle linee guida che basano le loro conclusioni sulla revisione sistematica della letteratura scientifica.

Negli anni Novanta, negli USA e in Canada, circa due terzi delle istituzioni accademiche possedeva pacchetti azionari di imprese (*start-ups*) che finanziavano ricerche eseguite nelle stesse istituzioni (13).

Si presentavano quindi le condizioni per sospettare che il raggiungimento del profitto commerciale potesse prevalere sulla “missione primaria” di natura scientifica.

È stato notato che il verificarsi del CDI di istituzioni sia particolarmente pericoloso a causa della sua trasmissibilità ai dipendenti nel momento in cui questi ultimi si sentano in dovere di non deludere le aspettative commerciali, subordinando la validità scientifica della ricerca (29).

Sebbene si ritenga che non si realizzino le condizioni del CDI finanziario quando l'istituzione riceve un finanziamento dall'industria il cui ammontare non dipende dai risultati ottenuti, il legittimo interesse delle istituzioni a sviluppare le proprie attività e il conseguente impegno a trovare tutte le possibili sorgenti di entrate stabilisce un CDI meno evidente, ma per questo diffuso (29).

Già negli anni Novanta nelle cinquanta università statunitensi che maggiormente avevano ottenuto i fondi pubblici dai *National Institutes of Health* (NIH), circa un quarto dei ricercatori, comunque, svolgeva ricerche con l'intervento finanziario dell'industria (30).

Se da un lato l'alleanza tra istituzioni accademiche e industria ha innegabilmente favorito l'ottenimento di importanti risultati scientifici (12), la superiorità economica può consentire all'industria di imporre le proprie condizioni e limitare la possibilità delle istituzioni scientifiche di operare liberamente.

Sono stati denunciati episodi in cui il partner industriale avrebbe limitato la condivisione e l'utilizzo dei dati raccolti (31). Inoltre la pubblicazione, parziale o in ritardo, o al contrario ripetuta (32, 33), di una ricerca origina un *bias* nella comprensione del fenomeno studiato e invalida gli studi di conferma basati su revisione sistematica della letteratura scientifica. Tale *bias* di pubblicazione può essere attribuito alla convenienza dell'industria di pubblicare solo risultati che abbiano una ricaduta commerciale (31), anche se è stato ammesso che altri interessi finanziari, culturali e personali possono entrare in gioco (34).

Nonostante il rischio di CDI istituzionale, influenti personalità del mondo accademico hanno sostenuto che:

“benefit of academic-industrial collaboration is an increased level of understanding between these two “cultures” that, despite (or because of) their differences, can often learn from each other profitably” (12).

Quindi non solo progetti di ricerca per la scoperta di nuovi farmaci, ma anche altre attività accademiche possono essere finanziate dall'industria, tra queste principalmente: riunioni scientifiche, programmi di formazione e borse di studio di perfezionamento (12).

A differenza del CDI finanziario individuale che, a certe condizioni, potrebbe essere percepito negativamente dal pubblico (15), il CDI finanziario delle istituzioni, se connesso allo sviluppo delle loro attività, non comporterebbe altrettante reazioni di sfiducia (29). Peraltro è stato osservato come sia impensabile spezzare il legame economico tra istituzioni e industria; bisognerebbe rivedere sostanzialmente “le leggi federali e il sistema economico che supporta lo sviluppo dei prodotti biomedici” (29).

Con altre parole Marcia Angell sottolineava il problema notando che:

“the fact that money changes hands is considered merely the way of the world Under the circumstances, it is not surprising that institutions feel justified in accepting help from any source”

e concludeva ponendo l'accento sull'effetto più pericoloso di questo tipo di conflitto d'interesse:

“Academic medical institutions are themselves growing increasingly beholden to industry. How can they justify rigorous conflict-of-interest policies for individual researchers when their own ties are so extensive?” (9).

Conflitto d'interesse di organizzazioni

L'industria, interessata al prestigio che le può derivare dall'essere in rapporto col mondo della ricerca accademica e istituzionale, percepito dalla maggioranza come competente e imparziale, non solo lo finanzia generosamente, ma diffonde i risultati delle ricerche che favoriscono i suoi prodotti secondo logiche di mercato (35). Perciò finanzia società scientifiche (36), *charities* (37), e organizzazioni di pazienti per attività promozionali o di *lobbying* (38).

Le indicazioni fornite da questi gruppi, al riparo della presunta oggettività della metodologia scientifica (35), possono essere strumentalizzate a fini commerciali quando si mischiano conclusioni basate su risultati scientifici e conclusioni basate sulla gestione del dubbio orientate a favorire gli interessi dell'industria (39).

Inoltre tali conclusioni sono concordate riunendo commissioni di esperti e parti interessate. Tale strategia se da un lato serve ad arricchire il dibattito, più facilmente può lasciare spazio alla deresponsabilizzazioni dei suoi componenti. Al riguardo è stato riportato come società scientifiche che avevano pubblicato linee guida cliniche risultate errate, si trovassero in condizioni di CDI (40).

Anche le riviste scientifiche si trovano in condizioni di CDI, quando aspirano a ottenere fondi dell'industria per servizi come la fornitura di rilevanti quantità di copie di articoli di valore promozionale o la pubblicazione di supplementi con contenuti derivati da iniziative dell'industria, quando lo scopo, più che di informazione scientifica, è di promozione commerciale (41, 42).

POLITICHE DI CONTROLLO DEL CONFLITTO D'INTERESSE

Negli Stati Uniti le grandi Agenzie federali hanno stabilito un sistema regolatorio gerarchico mediante una serie di linee guida gradualmente più specifiche (43).

In particolare la FDA e gli NIH hanno dettato le regole generali che ciascuna istituzione che si occupa di pratica clinica e di ricerca medica, interessata ad avere con loro rapporti, deve interpretare nei propri regolamenti applicativi.

Inizialmente gli NIH hanno proposto linee guida sul CDI basate sul modello proibizionistico: si proibiva ai ricercatori di detenere partecipazioni azionarie in aziende la cui attività dipendesse dai risultati della loro ricerca e di comunicare ogni interesse finanziario. Queste linee guida furono in seguito ritirate perché ritenute troppo severe (43).

Il controllo di indebiti condizionamenti legati al CDI si basa su due regole variamente sovrapponibili:

- la condizione di CDI è comunicata ed eventualmente pubblicata dalla persona implicata che non viene sanzionata;
- la condizione di CDI stabilisce il grado di idoneità alla partecipazione o alla competenza decisionale della persona implicata.

Le strategie di gestione del conflitto d'interesse devono tener conto dei diversi tipi di prestazione finanziata dall'industria tra cui ricerca, consulenza, docenza, divulgazione e il campo d'interesse, tra cui assistenza medica, farmaci, alimenti, ambiente, stile di vita.

A differenza del CDI degli autori di pubblicazioni scientifiche, che può essere al massimo rivelato pubblicamente, il CDI degli esperti membri di commissione deve essere risolto, ossia gestito.

Approccio basato sulla rivelazione

Nel 1984, in un editoriale del NEJM (10) si sosteneva che la ricerca sanitaria stesse rischiando la sua credibilità a causa della sua crescente dipendenza finanziaria dall'industria del farmaco e delle oscure occasioni di profitto che ne derivavano per i ricercatori.

Si stabiliva quindi che gli autori, nel sottoporre il proprio manoscritto alla rivista, dovessero essere sollecitati a rivelare volontariamente tutte le condizioni personali di CDI finanziario connesse con lo studio.

Si concludeva che negli articoli pubblicati sarebbero state menzionate tutte le fonti di finanziamento dello studio e l'appartenenza istituzionale degli autori e, qualora fosse ritenuto opportuno, d'accordo con gli interessati, le loro condizioni di CDI personale.

Questa politica del NEJM, intesa a rendere consapevoli i propri lettori di condizioni di CDI istituzionale e individuale, concedeva però che la pubblicazione del manoscritto dipendesse unicamente dalla valutazione favorevole della sua pertinenza e qualità in termini di valore e validità scientifica, secondo tradizione (10).

I primi anni del 2000 hanno visto un rinnovato impegno riguardo al controllo del CDI che ha investito ogni settore della ricerca bio-medica. La politica di trasparenza finanziaria inaugurata dal NEJM venne ripresa dai membri dell'*International Committee of Medical Journal of Editors* (41), alle cui linee guida si ispirano la maggioranza delle riviste mediche a carattere internazionale.

Attualmente ciò che si intende per rilevanti condizioni di CDI è definito in una scheda che tutti gli autori, a prescindere dal tipo dei propri interessi finanziari, dovrebbero compilare. In tale scheda si chiede di notificare il finanziamento diretto o indiretto, pubblico o privato, ricevuto per lo studio al di là di quello fornito dall'istituzione di appartenenza dell'autore, ciascuna relazione finanziaria, escluso grant da istituzioni pubbliche, occorsa nei precedenti 36 mesi con aziende che hanno un interesse commerciale, non soltanto riguardo all'ipotesi dello studio, ma all'argomento generale dello stesso: il possesso di "planned, pending or issued patents or copyrights relevant to the work". Inoltre si chiede di specificare altre condizioni, presumibilmente non finanziarie, che potrebbero considerarsi CDI.

A differenza di altre linee guida o regolamenti, non vengono posti limiti all'ammontare delle relazioni finanziarie da notificare, mentre si chiede di specificare a giudizio del ricercatore se ciascuna delle relazioni finanziarie riportate costituisca condizione di rischio di CDI (42).

È importante sottolineare che la notifica da parte degli autori è volontaria e che sono loro stessi a decidere se si trovano o meno in CDI.

L'accertamento delle riviste scientifiche è quello più amichevole, perché l'interesse primario al momento della pubblicazione dello studio è costituito dall'obiettività della ricerca, che è sufficientemente garantita dalla tradizionale valutazione della qualità dello studio (*peer review*).

Approccio basato sulla rivelazione e la valutazione di pari

Se nel caso delle pubblicazioni scientifiche si ritengono sufficienti *policy* basate sulla rivelazione, spesso denominata col termine inglese *disclosure*, altri modelli sono stati adottati per regolamentare il CDI all'interno delle istituzioni. Il successivo regolamento, attuato nel 1995 dal *Public Health Service* (di cui gli NIH fanno parte) e dalla *National Science Foundation* degli USA, era basato su un modello di *disclosure* and *peer review* (valutazione di pari) (44).

I ricercatori con "significant financial interests" corrispondenti a importi o *equities* (titoli finanziari) superiori a diecimila dollari, ottenuti da enti privati di natura commerciale, dovevano segnalare la propria condizione all'istituzione di appartenenza che avrebbe valutato, tramite una commissione di "pari", la presenza di CDI e avvertito l'agenzia finanziatrice prima che i fondi fossero usati.

Il modello della rivelazione e *peer review* è una procedura di accertamento più severa della precedente, in quanto non è l'interessato a valutare la condizione di CDI; ciò comporta la necessità di rivelare qualsiasi rapporto finanziario con l'industria, non solo quelli riconducibili al CDI.

Negli USA la procedura di accertamento al momento della richiesta di finanziamento pubblico sta diventando sempre più severa, perché episodi passati fanno ritenere che questo tipo di CDI non riguardi solo gli aspetti scientifici dello studio, ma anche la sua conduzione che può comportare drammatiche violazioni etiche.

Approccio basato su rivelazione, valutazione di pari e soluzione

È stato osservato che insistere sulla *disclosure* delle condizioni di CDI finanziario potrebbe essere controproducente ai fini del suo controllo (9). La richiesta di *disclosure* delle condizioni di CDI sarebbe un modo per rinunciare a controlli più efficaci e per scaricare la valutazione dei

rischi connessi su chi potrebbe non essere in grado o non interessato a valutarli (45). Di fatto è stato osservato che partecipanti con malattie gravi a trial terapeutici non modificavano l'opinione sui loro medici a seguito della rivelazioni di condizioni di CDI (15).

Se nel caso delle pubblicazioni di studi scientifici si ritengono sufficienti *policy* basate sulla *disclosure*, altri modelli sono stati adottati per regolamentare il CDI degli esperti.

Nel 1990, il NEJM inaugurò una *policy* intesa a distinguere gli autori di articoli di ricerca basati su dati, dagli autori di editoriali, selezionati tra gli esperti sull'argomento, richiedendo per questi ultimi anche l'assenza di rilevanti legami finanziari con le aziende interessate all'argomento dell'editoriale. Si riteneva che, per quanto scientificamente difendibile, la loro elaborazione comportasse una quota soggettiva, che poteva essere influenzata da eventuali interessi finanziari (9).

Nel caso precedente la soluzione del CDI consisteva nell'esclusione dal rapporto di collaborazione tra l'esperto e la rivista; analogamente all'interno delle istituzioni sono state adottate simili soluzioni.

In altre occasioni, ad esempio nel caso dei membri di commissione di linee guida cliniche, la soluzione del CDI può essere più graduale, prevedendo altre soluzioni oltreché l'esclusione dai lavori della commissione dell'esperto in CDI.

È quindi necessario un modello di accertamento che oltre alla rivelazione del CDI preveda la sua soluzione.

ARGOMENTI A CONFRONTO SUL CONFLITTO D'INTERESSE

Negli anni Novanta ci si interroga se il CDI finanziario sia un problema reale. Kenneth Rothman, uno dei fondatori dell'epidemiologia moderna, è il brillante paladino di coloro che ritengono il CDI una questione trascurabile.

Sostiene che sia inutilmente intrusivo richiedere ai ricercatori la rivelazione dei loro interessi finanziari, essendo questi ultimi rischi trascurabili per la scientificità della ricerca, garantita dal giudizio esperto e indipendente dei colleghi (*peer review*).

Rothman considera il tradizionale processo di valutazione dei risultati di una ricerca l'unico in grado di valutarne valore e validità, mentre la rivelazione del CDI aggiungerebbe solo *argomenti ad hominem* (6). Ritiene inoltre che:

- il CDI produce raramente danni;
- il CDI si basa su un malizioso “processo alle intenzioni”;
- il CDI comporta limitazioni alla libertà di pensiero.

Pensa inoltre che sia inutilmente restrittivo richiedere l'assenza di interessi finanziari agli esperti chiamati a fornire la propria opinione.

Secondo Rothman tale regolamento è illogico, in quanto un esperto deve necessariamente essere “interessato”; inoltre assumendo l'impossibilità di una condizione mentale completamente obiettiva, ammette tranquillamente che l'esperto, come ogni persona, sia condizionato, anche inconsciamente, da svariati fattori esterni, non solo finanziari.

In conclusione ritiene che non pubblicare l'opinione di esperti con CDI come richiesto dal NEJM abbia carattere di censura (6).

A contrastare la posizione di Kenneth Rothman arrivano i risultati di uno dei primi studi epidemiologici sulla rilevanza del CDI nella ricerca.

Lo studio consiste in un'indagine sugli autori che avevano pubblicato editoriali sull'uso di calcio antagonisti per il trattamento di problemi cardiovascolari. Si chiede loro se abbiano avuto rapporti finanziari con le aziende produttrici di tali farmaci (46). Come mostra la Tabella 1 gli esperti a favore dei calcio-antagonisti erano per il 96% pagati dall'industria produttrice, mentre tra quelli neutrali o contrari la proporzione di quelli finanziati si riduceva rispettivamente al 60% e al 37%. È quindi dimostrata statisticamente la distorsione del giudizio degli esperti dovuta al CDI.

Tabella 1. Giudizio sull'efficacia di farmaci calcio-antagonisti da parte di esperti con relazioni finanziarie con aziende farmaceutiche

| Azienda | Autori sostenitori (n. 24) | | Autori neutrali (n. 15) | | Autori critici (n. 30) | | Chi-Square per trend lineare | P per il trend |
|--|----------------------------|-----|-------------------------|----|------------------------|----|------------------------------|----------------|
| | n. | % | n. | % | n. | % | | |
| Aziende produttrici di calcio-antagonisti | 23 | 96 | 9 | 60 | 11 | 37 | 22,02 | <0,001 |
| Aziende produttrici di prodotti concorrenziali | 21 | 88 | 8 | 53 | 11 | 37 | 14,84 | <0,001 |
| Altre aziende | 24 | 100 | 10 | 67 | 13 | 43 | 22,68 | <0,001 |

Se a livello dei singoli individui ha ragione Rothman a vedere molti limiti nella cultura del CDI, a livello di popolazione si riesce a dimostrare l'effetto condizionante del conflitto d'interesse attraverso l'indagine sui rapporti finanziari tra industria del farmaco e autori di articoli scientifici.

Alle fondate obiezioni sollevate da Rothman, basate sull'impossibilità di stabilire il CDI a livello individuale, si può quindi contrapporre la dimostrazione statistica di un eccessivo orientamento del gruppo con CDI, favorevole allo sponsor industriale.

Lo studio ha comunque limiti di validità; non può dimostrare in modo convincente il nesso causale dell'associazione. Ad esempio, si potrebbe opporre che l'industria abbia finanziato gli esperti che fossero a favore dei calcio antagonisti. Ma tanto basta, in quanto le politiche di controllo del CDI riguardano il CDI che potrebbe essere percepito come tale dall'opinione pubblica e non il CDI dimostrabile come reale (1).

Se fino alla fine degli anni Novanta, il CDI può essere ritenuto una soluzione perbenistica, successivamente un grave avvenimento, la morte di un giovane partecipante ad uno studio, riporta drammaticamente all'attenzione nazionale il problema degli interessi commerciali nella ricerca.

RISVOLTI MORALI DEL CONFLITTO D'INTERESSE

Responsible conduct of research

Nel 1999 negli USA muore il diciottenne Jesse Gelsinger a causa di un trattamento sperimentale nell'ambito di "gene-transfer trial".

Lo studio è affetto da un sostanziale CDI finanziario, ma non solo, sono messe in luce dalle autorità di controllo storture nelle procedure di protezione dei soggetti di ricerca, che potevano essere collegate ad una eccessiva condiscendenza agli interessi industriali.

Il CDI, fino allora ritenuto una questione inerente alla professionalità dei ricercatori, acquisisce un ulteriore significato che coinvolge la moralità della ricerca.

Anche a causa dell'indignazione popolare, le autorità del *Department of Health and Human Services* stabiliscono che in futuro la protezione dei soggetti di ricerca, oltretutto sul rafforzamento e la piena attuazione delle procedure previste riguardo a:

- consenso informato,
- *good clinical practice*,
- *Institutional Review Boards* (in Europa, Comitati etici),

debba anche basarsi sul riconoscimento che la natura delle sperimentazioni cliniche stia cambiando e sempre più "potential conflicts of interest and ethical dilemmas arise, as academic researchers serve as both investigators and sponsors or patent holders of products" (11).

Come risultato di questo impegno nel 2002 un documento d'indirizzo dell'*Institute of Medicine* (IOM)¹ riconosce la rilevanza del CDI nella "policy to protecting research participants" (47). Nella stessa occasione si stabilisce di richiedere ai ricercatori che ricevono finanziamenti federali, un training sulla *Responsible Conduct of Research*.

Si tratta di una disciplina i cui contorni erano stati delineati nel 1989 (48), che prevede cinque aree generali:

- conflitto d'interesse,
- *authorship* responsabile,
- politiche di controllo della *misconduct*,
- politiche riguardanti l'uso di soggetti umani e animali,
- gestione dei dati.

Dichiarazione di Helsinki

I possibili effetti del CDI sulla protezione dei soggetti di ricerca fu riconosciuta nella revisione del 2000 della Dichiarazione di Helsinki, documento internazionale su cui si basa la "medical research involving human subjects", che stabilisce come condizione di rilevanza etica la dichiarazione scritta di CDI:

- nel protocollo di ricerca approvato dal comitato etico,
- nell'informativa per il consenso del soggetto di ricerca,
- nel documento di pubblicazione dello studio (48).

Tali prescrizioni sono state confermate nell'ultima revisione del 2013 (49).

¹ In Italia corrisponderebbe ad una accademia nazionale

ALTERNATIVA ALLA STRATEGIA DEL CONFLITTO D'INTERESSE

“Sunshine provisions” dell’Obamacare

Alcuni risultati dell’indagine (46) presentata in Tabella 1 mostrano come gli esperti a favore dei calcio-antagonisti abbiano per il 100% rapporti finanziari con qualsiasi azienda farmaceutica del settore, non specificamente produttrice di calcio antagonisti, mentre tra quelli neutrali o contrari la proporzione si riduca rispettivamente al 67% e al 43%.

Tali risultati fanno presumere che il parere degli autori favorevole ai calcio antagonisti sia orientato anche da rapporti finanziari con industrie non interessate a questo tipo di farmaco (46).

Si ribadisce che questa conclusione deve essere accettata con cautela poiché si potrebbe sostenere che l’industria premi con un finanziamento gli esperti noti per giudicare con favore i nuovi ritrovati.

Peraltro, a prescindere da elucubrazioni causali, i risultati mostrati nella Tabella 1 potrebbero comunque impensierire l’opinione pubblica, in quanto indicherebbero l’esistenza di schieramenti sostenuti dai finanziamenti dell’industria riferibili.

Di fatto, negli Stati Uniti le politiche di controllo più recenti stabiliscono che oltre alla trasparenza, di condizioni di CDI in particolari settori della pratica e della ricerca sanitaria, sia pubblicato qualsiasi finanziamento dell’industria nell’ambito della professione medica.

La riforma sanitaria degli Stati Uniti del 2013, voluta da Obama, include una nuova legge sul controllo dei rapporti finanziari tra industria e sanità: le “Sunshine provisions” del *Patient Protection and Affordable Care Act* (altrimenti *Obamacare*). Con esse si richiede che le industrie connesse a programmi federali, che producono farmaci, dispositivi medici e farmaci biologici debbano riportare ad una agenzia federale le relazioni finanziarie con medici e *teaching hospitals*, attraverso la pubblicazione, a partire da settembre 2014, di “transparency reports on a public website”.

I dati riportati debbono essere “searchable,” “clear and understandable” e “able to be easily aggregated and downloaded” (50). Il database così costituito può, secondo il modello di *disclosure and peer review*, fornire informazione di base per stabilire le condizioni di CDI.

Essendo comunque consultabile e utilizzabile non solo da informatici, ma da qualsiasi cittadino, sembrerebbe costituire uno strumento più generico rispetto a quello definito col CDI, ma comunque utile al controllo dell’integrità della professione medica attraverso il “watching” della pubblica opinione.

Riforma del finanziamento dell’industria alle istituzioni e organizzazioni culturali

La qualità della formazione medica è uno degli scopi primari stabilito nella definizione di CDI (1).

Un aspetto peculiare in tale settore, in cui sono impegnate oltre alle università, organizzazioni di accreditamento per la “continuing medical education”, società scientifiche per la promozione di eventi culturali e linee guida di pratica clinica, è costituito dalla prevedibile

presenza di CDI istituzionale, in quanto per questo tipo di attività, oltre agli aspetti scientifici e formativi, di cui sono responsabili gli esperti, si aggiungono rilevanti aspetti organizzativi.

Per tale ragione, le politiche proposte recentemente dallo IOM, oltre al controllo delle condizioni di CDI, prevedono l'abolizione o almeno la limitazione, o ristrutturazione dei finanziamenti attraverso l'eliminazione di rapporti diretti tra industria e istituzioni culturali (51).

CONFLITTO D'INTERESSE IN ITALIA

Nel primo capitolo di questo rapporto abbiamo giudicato un po' distratto l'accertamento del CDI finanziario in Italia.

Selezionati a caso, secondo una procedura di convenienza (i primi disponibili), è possibile che i due moduli di notifica del CDI presentati fossero del tutto peculiari, ma è anche possibile che fossero strumenti rappresentativi di una attenzione diversa data in Italia al CDI scientifico che è innegabilmente il frutto di un dibattito culturale avvenuto negli Stati Uniti.

Nel 2000 Jeffrey M. Drazen scriveva sul NEJM in merito ai rapporti finanziari con l'industria "Se vogliamo che i migliori e più brillanti tra i nostri medici universitari partecipino alla ricerca clinica, dobbiamo essere sicuri che le loro attività siano giustamente compensate" (18).

Questo argomento sottintende che essere in CDI per un professionista possa essere valutato come un segno di eccellenza. È nostra opinione che nell'ambiente culturale italiano ammettere il proprio CDI finanziario non comporterebbe di per sé una valutazione di eccellenza da parte dell'opinione pubblica.

In un'ampia indagine, uno dei contributi italiani più importanti per la progettazione di linee guida a carattere clinico, veniva valutata la qualità di alcune linee guida mediante i seguenti criteri di qualità scientifica:

- composizione del *panel*;
- completezza della ricerca della letteratura;
- esplicita definizione delle prove scientifiche.

L'articolo è del 2000; nonostante che già da un decennio la questione del CDI finanziario degli "esperti" fosse stata sollevata, il CDI non è incluso tra i criteri di valutazione delle linee guida (52).

È però interessante notare che tale studio considera la composizione del *panel* tra i criteri di qualità; viene cioè utilizzato un criterio operativo che attiene a quello che in un precedente paragrafo abbiamo definito CDI culturale. Una selezione impropria dei membri del *panel* può comportare decisioni viziate dagli effetti del CDI culturale.

In Italia sembra che le questioni relative al conflitto culturale ricevano maggiore interesse rispetto alla regolamentazione del conflitto finanziario. Nel settore della sanità pubblica sono stati discussi episodi sul conflitto culturale nei quali è stato prevalentemente sottolineato il ruolo ambiguo degli esperti nel loro doppio operato in ambito di sanità pubblica e in ambito industriale (53, 54).

Il dibattito sul CDI e le sue politiche di controllo dovrebbe tenere in conto che la nostra cultura è interessata alle implicazioni generali o legali, meno portata ad aggiustamenti procedurali attraverso linee guida. Esiste inoltre una contrapposizione più marcata tra ricerca pubblica e ricerca privata.

Un esempio di queste peculiarità riguarda un recente episodio di CDI rilevato in Francia (definito argutamente *liaisons dangereuses*) e fonte di un acceso dibattito in Italia (55).

Il motivo era originato dalla candidatura di un ricercatore italiano al vertice di un istituto di sanità pubblica francese, pur avendo in precedenza tale ricercatore sostenuto scientificamente il punto di vista industriale sugli effetti della contaminazione chimica.

Negli Stati Uniti il passaggio da un ruolo nell'industria ad un ruolo pubblico non costituirebbe necessariamente CDI, mentre da molti epidemiologi italiani è ritenuto palesemente tale.

La ragione per cui il fenomeno della *sliding door* non è sempre accettabile secondo un eminente epidemiologo italiano è riassumibile in un punto saliente del suo ragionamento: “una persona che si sposta da un posto all’altro non è un contenitore passivo di conoscenze e competenze, ma porta con sé le proprie convinzioni” (56).

È interessante notare come in Italia sia stato particolarmente dibattuto il CDI culturale del ricercatore, ma è anche interessante la conclusione dell’episodio: il ritiro della candidatura quando l’istituzione pubblica francese ha chiesto al ricercatore di porre fine a condizioni di CDI finanziario (55).

FOCUS SUL CONFLITTO D'INTERESSE NELLE LINEE GUIDA A CARATTERE CLINICO

In Italia, come in molti altri Paesi, la regolamentazione del CDI scientifico è compito delle singole istituzioni pubbliche e private.

Il nuovo statuto dell'Istituto Superiore di Sanità prevede un proprio regolamento per prevenire, individuare e risolvere eventuali CDI.

È auspicabile che tale regolamento serva ad orientare specifiche procedure di gestione del CDI, senza imporre condizioni minutamente vincolanti.

Abbiamo visto che il CDI non è un dato di fatto e nemmeno una parola d'ordine. Serve a rendere palesi o giustificare finanziamenti o remunerazioni e prevenire eventuali effetti dannosi o le critiche della pubblica opinione.

L'assenza di norme precise di *good practice*, se da un lato può creare confusione, dall'altro evita la burocratizzazione di disposizioni che peraltro potrebbero risultare non sempre direttamente applicabili, vista l'eterogeneità delle attività e dei settori nei quali si annida il CDI.

Nei capitoli precedenti è risultato che i finanziamenti industriali più problematici, comunque, sono quelli non riguardanti le attività di ricerca, ma le iniziative direttamente o indirettamente connesse alla scienza sanitaria, collegabili alle strategie di mercato dell'industria, ad esempio la realizzazione di linee guida a carattere clinico.

A tale proposito le critiche espresse nel primo capitolo alle procedure per la notifica del CDI, soprattutto riguardanti il primo modulo, nascevano non tanto dalla struttura carente del documento, ma dal fatto che lasciava presagire (anche se non abbiamo altri elementi su cui basarci) un atteggiamento minimalista riguardo alla questione del CDI.

La credibilità delle linee guida purtroppo non può dipendere da slogan come "assenza di CDI finanziario da parte dei membri del *panel*", o "assenza di finanziamenti da parte dell'industria".

Esistono in effetti rare istituzioni come il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) inglese che producono sotto la propria responsabilità linee guida a carattere clinico, interamente finanziate con fondi pubblici (8).

Più comune è il caso di linee guida che trattano questioni poste dalle autorità sanitarie, ma realizzate da istituti privati, o al contrario linee guida sotto l'egida di società scientifiche che affidano la ricerca delle prove, mediante revisione sistematica della letteratura, a istituzioni pubbliche. Sono anche possibili linee guida realizzate da società scientifiche o fondazioni.

Autori statunitensi hanno stimato che nel loro paese il costo di una linea guida basata su prove scientifiche riguardo a un argomento clinico di centrale importanza è di circa 200.000 dollari. Imprese così costose hanno comprensibilmente bisogno di generosi finanziatori.

Riteniamo opportuno prima di rinunciare a finanziamenti da parte di un'industria, non tanto preoccuparsi di quale vantaggio economico ne avrà l'industria, ma che vantaggio avrà la sanità pubblica dalla stesura di linee guida aggiornate, di buona qualità.

Peraltro accettare finanziamenti da privati comporta notevoli rischi, e infatti sono stati segnalate linee guida a carattere clinico le cui indicazioni favorivano principalmente gli interessi economici dell'industria farmaceutica.

Comunque è nostra opinione che nelle linee guida la scelta del modello di gestione del CDI più o meno severo dipenda da quale valore gli deve essere attribuito in base all'argomento trattato dalle linee guida.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati editoriali dove è evidente il disincanto dei medici al riguardo delle linee guida a carattere clinico. Di seguito è riportata, tradotta, una parte significativa di un editoriale pubblicato sul BMJ:

“Doctors who are sceptical about the scientific basis of clinical guidelines have two choices: they can follow guidelines even though they suspect doing so will cause harm, or they can ignore them and do what they believe is right for their patients, thereby risking professional censure and possibly jeopardising their careers. This is no mere theoretical dilemma; there is evidence that even when doctors believe a guideline is likely to be harmful and compromised by bias, a substantial number follow it” (36).

Valutazione della qualità delle linee guida

È passato ormai un numero sufficiente di anni per consentire ai critici di affermare che in passato le raccomandazioni di alcune linee guida erano sbagliate e dannose.

Sembrirebbe quindi che l'aurea di affidabilità delle linee guida si sia offuscata. Poiché ci si è resi conto che era necessario dare una risposta a queste critiche, sono stati identificati i criteri che offrono migliori garanzie circa la qualità metodologica e procedurale delle linee guida.

AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Evaluation and Research*) è un aggiornamento del primo documento, AGREE, pubblicato nel 2003 dall'AGREE *Collaboration*, gruppo internazionale di ricercatori e produttori di linee guida con lo scopo di realizzare uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida, definita dagli stessi autori come: “la ragionevole probabilità che le potenziali distorsioni nella produzione di linee guida siano state adeguatamente gestite e che le raccomandazioni prodotte siano valide e applicabili in pratica” (57).

La valutazione della qualità include il giudizio sui metodi utilizzati per lo sviluppo della linea guida, le componenti delle raccomandazioni cliniche definitive e i fattori collegati alla loro applicazione pratica.

In particolare l'obiettivo di AGREE II è quello di costituire un riferimento internazionale per:

- valutare la qualità delle linee guida;
- fornire una strategia metodologica per la produzione di linee guida;
- specificare quali informazioni e in quale modo dovrebbero essere riportate nelle linee guida.

AGREE II è il metodo più seguito in Europa ed è stato tradotto in diverse lingue, tra cui una versione italiana curata dalla Fondazione GIMBE (Gruppo Italiano per La Medicina Basata sulle Evidenze) (58).

È strutturato in 23 item chiave, organizzati all'interno di 6 dimensioni, seguite da 2 item per la valutazione complessiva (“Overall Assessment”).

Le sei dimensioni sono:

1. obiettivi e ambiti di applicazione;
2. coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse (stakeholder);
3. rigore metodologico;
4. chiarezza espositiva;
5. applicabilità;
6. indipendenza editoriale.

La valutazione del CDI è inserita nell'ultima dimensione “indipendenza editoriale”, che è suddivisa nel ventiduesimo e ventitreesimo item, di cui di seguito è riportata la versione italiana:

- Item 22. I contenuti della linea guida non sono stati influenzati da eventuali finanziatori individuali o commerciali.
- Item 23. Gli eventuali conflitti di interesse del gruppo che ha elaborato la linea guida sono stati esplicitati e adeguatamente governati.

Per quanto riguarda l'item 23 (CDI) i criteri di valutazione per l'assegnazione del punteggio sono i seguenti:

- descrizione delle tipologie di CDI considerate;
- metodi con i quali sono stati ricercati i CDI;
- descrizione dei CDI;
- descrizione delle modalità con cui i CDI hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni.

In merito all'ultimo criterio si chiede di considerare quali misure sono state adottate per limitare i CDI nel processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni.

Proposte dello IOM per la gestione del conflitto d'interesse negli Stati Uniti

Ricordiamo che il CDI finanziario degli esperti di una commissione (*panel* nel caso di linee guida) è quello più difficile da risolvere in quanto si chiede all'esperto una valutazione soggettiva.

Tale valutazione spesso si basa su una quota di dubbio che, comprensibilmente, può essere risolta dall'esperto, anche inconsciamente, sulla base dei suoi interessi secondari. Non sono peraltro possibili garanzie ottenibili mediante la valutazione di altri esperti ossia procedure di *peer review*.

Come già notato l'industria e le istituzioni culturali tendono ad assumere in qualità di esperti i professionisti più autorevoli (9, 16), col risultato che più importante è l'impegno intellettuale e più è facile che si verifichino condizioni di CDI.

In un articolo del BMJ del 2011 sono riportati i risultati di un'indagine relativa al CDI dei membri del *panel* che producono linee guida in USA e Canada. È emerso che la maggior parte di questi esperti (52%) ha un CDI che per lo più è dichiarato (138/150). In questa indagine il CDI non è stato individuato sulla base di un questionario inviato agli interessati, ma tramite "rivelazioni" riportate sulle loro pubblicazioni (59).

Lo IOM si è fatto carico di questo problema e nel 2009 ha pubblicato un documento d'indirizzo dove sono indicati i principi utili a risolvere la gestione del CDI nell'ambito delle linee guida.

Tali principi sono riportati nell'elenco che segue:

- documentare pubblicamente la buona fede nell'impegno a trovare esperti senza conflitti di interesse mediante bando pubblico e altri sistemi di assunzioni;
- nominare un presidente senza CDI;
- limitare i membri con CDI a una distinta minoranza del *panel*;
- escludere persone che abbiano un rapporto troppo stretto con una ditta che produce un prodotto che possa riguardare le linee guida;
- evitare che membri del *panel* con CDI deliberino, scrivano, o votino su specifiche raccomandazioni;
- rivelare pubblicamente CDI rilevanti dei membri di *panel* (60).

Regolamento del NICE inglese per la gestione del conflitto d'interesse

Il NICE è una delle principali agenzie nel mondo produttrice di linee guida. I suoi prodotti e servizi sono destinati per lo più al territorio inglese, anche se esistono accordi che ne estendono l'utilizzo anche al Galles, alla Scozia e all'Irlanda del nord.

È un'agenzia governativa e i suoi documenti sono commissionati dal Dipartimento della salute, dal sistema sanitario nazionale inglese, o da qualche altro dipartimento governativo.

Tutti i membri della Commissione che partecipano alle attività di produzione di una linea guida devono rispettare una serie di norme predisposte dal NICE sul CDI, che hanno lo scopo di fornire indicazioni sui tipi di interesse che dovrebbero essere dichiarati e sul momento in cui dovrebbero essere dichiarati.

Gli interessi vengono distinti in specifici e non-specifici, economici e non-economici. Quelli economici possono essere personali e non-personali.

Un interesse è specifico se è direttamente associato all'argomento in discussione; in caso contrario si parla di interesse non-specifico.

L'argomento della linea guida è stabilito prima della costituzione della commissione (*panel*) e il NICE si adopera affinché tale informazione sia resa pubblica.

Per *interesse personale economico* si intende il caso in cui c'è o sembra esserci l'opportunità di guadagno economico personale o per i propri familiari durante il periodo in cui si riunisce la Commissione o nei 12 mesi precedenti. Un interesse economico include qualunque valore monetario, che si riferisca al pagamento di servizi, partecipazione a capitali, incluse azioni, diritti di opzioni o altri interessi di proprietà, e diritti intellettuali di proprietà (patenti, copyright *royalties*).

Esempi sono:

- qualunque consulenza, direzione o altra posizione, o occupazione nel settore commerciale che ha portato pagamenti regolari o occasionali o altri benefici come l'ospitalità;
- se un medico riceve pagamenti da parte del settore commerciale per eseguire una certa procedura e contemporaneamente fornisce consulenza al NICE su quella procedura;
- qualunque lavoro commissionato dal settore commerciale per il quale il soggetto abbia ricevuto pagamento o altro tipo di beneficio;
- un interesse economico nel prodotto di un'azienda che è, o può diventare un concorrente per quel prodotto.

Per *interesse economico non personale* si intende un pagamento o altro beneficio ricevuto dal dipartimento o organizzazione dove il soggetto lavora nel periodo in cui si riunisce la Commissione o nei 12 mesi precedenti.

Esempi sono:

- sovvenzione da parte di un'azienda all'unità o dipartimento dove è impiegato il soggetto;
- una sovvenzione, una borsa di studio o altro pagamento servito a sponsorizzare un posto o un membro dello staff dell'unità in cui è impiegato il soggetto;
- incarico di ricerca, consulenza o altro ricevuto dallo staff dell'unità in cui è impiegato il soggetto;
- contratti o sovvenzioni ricevuti dal NICE.

Un *interesse personale non economico* sull'argomento in discussione è legato ad una pubblicazione in cui sia espressa la propria opinione su quell'argomento nel periodo in cui si riunisce la Commissione o nei 12 mesi precedenti.

Esempi sono:

- un’opinione precisa, conseguita in base alle conclusioni raggiunte al termine di un progetto di ricerca, sull’efficacia clinica ed economica dell’intervento in esame;
- una dichiarazione pubblica in cui il soggetto ha espresso una precisa opinione sull’argomento trattato, che potrebbe essere considerato come un pregiudizio che ostacola l’interpretazione obiettiva delle evidenze;
- una carica in un’organizzazione professionale, di beneficenza o in un gruppo di difesa con un interesse diretto all’argomento in questione.

In Tabella 2 è presentato uno schema del regolamento.

Tabella 2. Provvedimenti richiesti al tavolo della Commissione prevista dal NICE a seconda del tipo di interesse

| Tipi di interesse | | Provvedimenti |
|--------------------------------|---------------|--|
| Economico personale | Specifico | Dichiarare e lasciare la riunione In casi particolari il chair può decidere che possano partecipare per rispondere a domande specifiche |
| | Non-specifico | Dichiarare e partecipare a meno che, eccezionalmente, il chair non decida altrimenti, sentito il parere del NICE |
| Personale non-economico | Specifico | Dichiarare: il provvedimento è a discrezione del chair, sentito il parere del NICE, se necessario |
| | Non-specifico | Dichiarare e partecipare a meno che il chair, eccezionalmente, non decida altrimenti, sentito il parere del NICE |
| Economico non-personale | Specifico | Dichiarare e partecipare a meno che il chair, eccezionalmente, non decida altrimenti, sentito il parere del NICE |
| | Non-specifico | Dichiarare e partecipare a meno che il chair, eccezionalmente, non decida altrimenti, sentito il parere del NICE |

Tutte le figure che costituiscono il gruppo di lavoro sono sottoposte ad attenta selezione. Innanzitutto viene pubblicato un bando per ciascun ruolo sul sito del NICE e contemporaneamente gli stakeholder sono messi al corrente della pubblicazione del bando. I candidati devono inviare il curriculum, un modulo di dichiarazione di eventuali interessi e una dichiarazione in cui illustrano in che modo le loro caratteristiche rispecchino quelle della figura richiesta. Saranno inoltre invitati ad un colloquio davanti ad un’apposita commissione (61).

CONCLUSIONI GENERALI

Il COI dagli anni Ottanta ad oggi si è andato evolvendo, articolandosi non soltanto secondo i diversi interessi, ma anche secondo le condizioni che lo verificano. Uno degli scopi di questo rapporto è stato di rendere conto delle articolazioni di tale fenomeno e delle strategie di controllo in relazione al rischio dei suoi effetti negativi.

Data la vastità del tema, il presente rapporto non si può ritenere esaustivo. Di fatto sono stati considerati solo quegli aspetti che, secondo il (pre)giudizio degli autori erano di particolare rilievo tenendo in conto i prossimi impegni dell'Istituto Superiore di Sanità, in particolare riguardo alla eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure.

Le politiche di controllo del CDI dal *gentlemens' agreement*, tuttora in vigore nel caso del CDI di pubblicazioni, è divenuto sempre più severo e intrusivo in altri ambiti.

Negli ultimi anni, negli Stati Uniti, questo tipo di controllo, nato per normalizzare il problema dei finanziamenti all'impresa scientifica dell'industria, presenta dei limiti secondo alcuni autori (2, 59), e di fatto le ultime policies, come le *Sunshine provisions*, si focalizzano sul fatto che "the money changes hands", per dirla con Marcia Angell (9).

Negli Stati Uniti il fenomeno è stato ampiamente dibattuto arrivando ad una conoscenza approfondita dei suoi aspetti e alla consapevolezza dei suoi effetti. Questa esperienza ampiamente riportata dalla letteratura scientifica può essere utilizzata nella stesura di regolamenti per il controllo del CDI in altri contesti, senza però trascurare che il conflitto d'interesse è un fenomeno connesso a specificità culturali nazionali.

Negli USA il successo finanziario di un professionista è ritenuto una giusta ricompensa della sua capacità e competenza (9) e un eventuale CDI finanziario non metterebbe in questione la sua correttezza, e non comporterebbe una condizione moralmente deprecabile (2), ma un rischio percepito come inevitabile e quindi socialmente accettabile, anche se da controllare nei casi più appariscenti.

A differenza degli Stati Uniti, dove il livello di eccellenza e competenza scientifica di persone e istituzioni implicate è un aspetto che tende a influenzare le disposizioni delle prescrizioni sul CDI, in Italia potrebbe essere importante il loro "ruolo sociale" magistralmente analizzato da Rodolfo Saracci in un articolo pubblicato recentemente su *Epidemiologia & Prevenzione* (56).

Questo paradigma è realmente l'unico possibile? Non è forse l'ora di ritornare al quesito morale di base (16): è lecito arricchirsi illimitatamente con la scienza sanitaria?

Valgono, per questi esperti, gli onori/onorari consentiti dalla società moderna per altre professioni?

Gli antichi Greci raccontavano una storia. Il giovane Ercole di fronte a due strade deve scegliere: la prima brulla è in salita; la seconda facile, ma percorre un territorio ricco di amenità dove ci si può perdere.

Indicano i percorsi due donne che nei secoli sono state identificate come rappresentazioni della virtù o del vizio, della santità o del peccato, o nell'interpretazione più legata alla nostra cultura, a due diversi stili di vita (62).

C'è ancora quel bivio? Forse no. O forse l'Ercole attuale semplicemente non riconosce il bivio. Non è scopo di questo contributo indicare una direzione, ma rendere conto della complessità e dei limiti dell'applicazione del CDI in un contesto che inevitabilmente è anche etico.

BIBLIOGRAFIA

1. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993;329:573-6.
2. Lo B, Ott C. What is the enemy in CME, conflicts of interest or bias. *JAMA* 2013;310:1019-20.
3. Abbasi K, Smith R. No more free lunches. *BMJ* 2003;326: 1155-6.
4. National Research Council (US) Committee on the Responsible Conduct of Research. *The responsible conduct of research in the health sciences*. Washington, DC: National Academies Press; 1989.
5. Beauchamp TL, Cook RR, Fayerweather WE, Raabe GK, Thar WE, Cowles SR, Spivey GH. Ethical guidelines for epidemiologists. *J Clin Epidemiol* 1991;44(SI):151S-169S.
6. Rothman KJ. Conflict of interest – The new McCarthysm in science. *JAMA* 1993;269:2782-4.
7. Shaw DM. Beyond conflicts of interests – Disclosing medical biases. *JAMA* 2014;312:697-8.
8. Yates F, Mather K. Ronald Aylmer Fisher: 1890-1962. *Biogr Mem Fellows R Soc* 1963;9: 91-129.
9. Angell M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med* 2000;342:1516-8.
10. Relman AS. Dealing with conflict of interest. *N Engl J Med* 1984;310:1182-3.
11. Shalala D. Protecting research subjects – what must be done. *N Engl J Med* 2000;343:808-10.
12. Martin JB, Kasper DL. In whose best interest? Breaching the academic-industrial wall. *N Engl J Med* 2000;342:1646-9.
13. Levinsky NG. Nonfinancial conflicts of interest in research. *N Engl J Med* 2002;7:759-61.
14. Smith R. Conflict of interest and the BMJ - Time to take it more seriously. *BMJ* 1994;308:4-5.
15. Nabel EG. Conflict of interest-or conflict of priorities? *N Engl J Med* 2006;355:2365-7.
16. Relman AS. Economic incentives in clinical investigation. *N Engl J Med* 1989;320:933-4.
17. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research – a systematic review. *JAMA* 2003;289:454-65.
18. Drazen JM, Koski G. To protect those who serve. *N Engl J Med* 2000;343:1643-4.
19. Campbell EG, Weissman JS, Vogeli C, Clarridge BR, Abraham M, Marder JE, Koski G. Financial relationships between institutional review board members and industry. *N Engl J Med* 2006;355:2321-9.
20. Neuman J, Korenstein D, Ross JS, Salomeh K. Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study. *BMJ* 2011;343:d5621.doi: 10.1136/bmj.d5621.
21. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002;7:612-61.
22. De Angelis CD. Conflict of interest and the Public Trust. *JAMA* 2000;284:2237-8.
23. Mandeville KL, O'Neill S, Brighthouse A, Walker A, Yarrow K, Chan K. Academics and competing interests in H1N1 influenza media reporting. *J Epidemiol Community Health* 2014;68:197-203.
24. Tong EK, Stanton AG. Tobacco Industry Efforts Undermining Evidence Linking Second hand Smoke with Cardiovascular Disease. *Circulation* 2007;116:1845-54.
25. Barnes DE, Bero LA. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA* 1998;279:1566-70.

26. Nestle M. Conflicts of interest in the regulation of food safety - A threat to scientific integrity. *JAMA Intern Med.* 2013;173:2036-8.
27. Miller P. Energy drinks and alcohol: research supported by industry may be downplaying harms. *BMJ* 2013;347:doi: 10.1136/bmj.f5345.
28. Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, Blumenthal D, Chimonas SC, Cohen JJ, Goldman J, Kassirer JP, Kimball H, Naughton, Smelser N. Health industry practices that create conflicts of interest – A policy proposal for academic medical centers. *JAMA* 2006;295:429-33.
29. Emanuel EJ, Steiner D. Institutional conflict of interest. *N Engl J Med* 1995;327:1135-40.
30. Blumenthal D, Campbell EG, Causino N, Louis KS. Participation of life-science faculty in research relationships with industry. *N Engl J Med* 1996;335:1734-9.
31. Garattini S, Bertelé V, Bertolini G. A failed attempt at collaboration. *BMJ* 2013;347:f5354.
32. Campbell EG, Louis KS, Blumenthal D. Looking a gift horse in the mouth – Corporate gifts supporting life sciences research. *JAMA* 1998;279:995-9.
33. Blumenthal D, Campbell EG, Anderson M, Causino N, Louis KS. Withholding of research results in academic life science: evidence from a National survey of faculty. *JAMA* 1997;277:1224-8.
34. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial publication after registration in clinicaltrials.gov: a cross-sectional analysis. *PLoS Med* 2009;(9):e1000144. doi:10.1371/journal.pmed.1000144
35. Committee on Science, Engineering, and Public Policy. *On being a scientist – a guide to responsible research.* 3rd ed. Washington, DC: The National Academy Press; 2009.
36. Lenzer J. Why we can't trust clinical guidelines. *BMJ* 2013;346.
37. Gornall J. Alcohol charities may be influenced by funding from industry, research shows. *BMJ* 2014;348:g4042.
38. Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organizations. *BMJ* 2003;326:1208-10.
39. Winne B. When doubt becomes a weapon. *Nature* 2010;466:441-2.
40. Lenzer J. Alteplase for stroke: money and optimistic claims the 'brain attack campaign. *BMJ* 2002;324:723-9.
41. Davidoff F, De Angelis C, Drazen JM, Hoey J, Hoigaard L, Horton R, Kotzin S, Nicholls MG, Nylenna M, et. al. Sponsorship, authorship, and accountability. *N Engl J Med* 2001;345:825-7.
42. International Committee of Medical Journal Editors. ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. ICMJE; 2016. Disponibile all'indirizzo: <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>; ultima consultazione 8/3/2016.
43. McCrary SV, Anderson CB, Jakovljevic J, Khan T, McCullough LB, Wray NP, Brody BA. A national survey of policies on disclosure of conflicts of interest in biomedical research. *N Engl J Med* 2000;343:1621-6.
44. Krinsky S, Rothenberg LA. Financial interest and its disclosure in scientific publications. *JAMA* 1998;280:225-6.
45. Rodwin MA. Physicians' conflicts of interest: the limitations of disclosure. *N Engl J Med* 1989;321:1405-8.
46. 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.
47. National Research Council. *Responsible research: a systems approach to protecting research participants.* Washington, DC: The National Academy Press; 2002.

48. Forster HP, Emanuel E, Grady C. The 2000 revision of the Declaration of Helsinki: a step forward or more confusion? *Lancet* 2001;358:1449-53.
49. World Medical Association. *WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects*. Ferney-Voltaire: WMA; 2013. Disponibile all'indirizzo: www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/; ultima consultazione 23/2/2016.
50. Steinbrook R, Ross JS. "Transparency reports" on industry payments to physicians and teaching hospitals. *JAMA* 2012;7:1029-30.
51. Institute of Medicine. *Conflict of interest in medical research, education and practice*. Washington, DC: Institute of Medicine; 2009.
52. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000; 355(9198):103-6.
53. Cislighi C. Conflitti di interesse politico-istituzionali. *Epidemiol Prev* 2000;24:157-8.
54. Vineis P. Cosa si nasconde dietro la doppia verità? *Epidemiol Prev* 2004;28:137.
55. Conflict of interest: the CESP-Boffetta case is over, the debate is open. *Epidemiol Prev* 2014;38:132.
56. Saracci R. Epidemiology, "liasons dangereuses", and public health. *Epidemiol Prev* 2014;38:133-7.
57. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Hanna S, Makarski J on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J* 2010;182:E839-842; doi: 10.1503/cmaj.090449.
58. AGREE Next Step Consortium. *AGREE II. Checklist per valutare la qualità delle linee guida*. Bologna: Fondazione GIMBE; 2011.
59. Gale EAM. Conflicts of interests in guideline panel members – A change in the culture of medicine is needed; legislation is not enough. *BMJ* 2011;343:754-5.
60. Institute of Medicine. *Conflict of interest in medical research, education and practice*. Washington, DC: National Academy Press; 2009.
61. National Institute for Health and Care Excellence. *Policy on conflicts of interest*. London: NICE; 2014. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/Media/Default/About/Who-we-are/Policies-and-procedures/code-of-practice-for-declaring-and-managing-conflicts-of-interest.pdf>; ultimo consultazione 23/2/2016.
62. Anofsky E. *Ercole al bivio e altri materiali iconografici dell'antichità tornati in vita nell'età moderna*. Macerata: Quodlibet; 2010.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di febbraio 2016*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, febbraio 2016