

Conflitto di interessi in medicina

“Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows (mondo accademico ed industria: amanti sempre più a disagio)” è il titolo di un *Commentary* apparso su *Lancet* del 6 maggio 2000 (1), che iniziava in questo modo singolare: *“gli eventi di questo inizio d’anno indicano che le crescenti pressioni sull’università di andare a letto con l’industria non sempre si traducono in una notte di qualità per i due partner. È questa percezione semplicemente un riflesso di una iniziale, transitoria, inesperienza coniugale oppure essa ha conseguenze a lungo termine più serie per le scienze biomediche?”*

Il *Commentary* faceva riferimento a due episodi accaduti poco tempo prima, sintomatici di un fenomeno particolarmente inquietante, in grado di inquinare il mondo della ricerca. Nel febbraio 2000, da parte del *New England Journal of Medicine* era stata fatta pubblica ammissione di aver pubblicato una ventina di articoli di farmacoterapia, circa il 50% di quelli pubblicati su questo tema dal 1997, in cui gli autori si trovavano per qualche motivo in una posizione di conflitto di interessi (2). Riprendendo questa pubblica auto-denuncia, l’editore di un’altra eminente rivista di medicina sosteneva che ormai era impossibile trovare editorialisti ben documentati ed esperti in determinate aree della medicina che non avessero ricevuto compensi dall’industria farmaceutica (3).

Quasi contemporaneamente alla pubblicazione dell’articolo di ammenda del *New England Journal of Medicine*, la *Harvard Medical School* raccomandava ai ricercatori di ammorbidire le proprie linee di comportamento sul conflitto di interessi, in modo da rendere più flessibile il loro rapporto con le aziende farmaceutiche, aumentando così le opportunità di trarne profitto economico (4).

Sul conflitto di interessi in medicina si è aperto, specialmente in questi ultimi tempi, un ampio dibattito. A questo tema è stata dedicata, nell’ottobre 2000, la Quinta Riunione Annuale del Centro Cochrane Italiano; in tale occasione, Rennie Drummond, editor del *Journal of American Medical Association*, ha presentato una serie impressionante di casi di “distorsione” della pubblicazione dei risultati della ricerca. L’esistenza (per il ricercatore) di interessi economici diretti nell’industria farmaceutica, la remunerazione

diretta (al ricercatore) per il reclutamento dei pazienti negli studi clinici, i discutibili criteri con cui vengono inseriti o eliminati i nomi di autori di editoriali e revisioni, i simposi sponsorizzati e gli atti che ne derivano, la trasparenza nel modo di riportare i risultati e la successiva condivisione dei dati, la frequente mancanza di trasparenza nella valutazione economica dei farmaci e delle tecnologie, la pubblicazione selettiva dei risultati degli studi positivi e l’influenza ed intimidazione verso autori di studi i cui risultati non sono graditi agli sponsor: queste sono tutte facce possibili di conflitto di interesse nel processo di pubblicazione dei risultati. Si tratta di fenomeni, ha concluso Drummond, ampiamente documentati e denunciati sia nelle stesse riviste scientifiche – “L’Accademia è in vendita?” – titolava un editoriale del *New England Journal of Medicine* (5) dedicato al proliferare dei conflitti di interesse nel mondo accademico americano – sia, sempre più di frequente, sulla stampa laica.

Il conflitto di interessi in medicina, oltre alla pubblicazione di centinaia e centinaia di articoli ed editoriali, ha determinato scelte drastiche da parte delle riviste più prestigiose in campo medico. Il 23 agosto 2001, *Nature* ha pubblicato un documento intitolato “*Declaration of financial interests*”, secondo il quale i ricercatori che intendono sottoporre i risultati delle loro ricerche (non esclusivamente in campo medico) dovranno dichiarare di avere o non avere interessi finanziari in qualche azienda che potrebbe trarre profitto dagli studi. Quanto *Nature* richiede non è un vincolo assoluto, in quanto i ricercatori che non accettano questa clausola potranno egualmente vedere pubblicati i risultati delle loro ricerche, ma con una annotazione: i lettori ne saranno informati.

Ma è forse la forte presa di posizione di tredici editori di riviste mediche, contemporaneamente apparsa nel mese di settembre dell’anno in corso, la spia più manifesta di una crisi di credibilità che ha investito la comunità scientifica internazionale ed ha evidenziato la gravità del problema. Gli editori hanno infatti annunciato che per il futuro pubblicheranno articoli di studi clinici sponsorizzati da aziende farmaceutiche a condizione che gli autori attestino che “*hanno avuto pieno accesso a tutti i dati dello studio e [...] si assumono l’intera responsabilità dell’integrità dei risultati e*

della accuratezza dell'analisi dei dati". Oltre a ciò, gli editori rivendicano il diritto di verificare il protocollo di studio, come pure i contratti di sponsorizzazione della ricerca prima di accettare l'articolo da pubblicare.

Per l'importanza di questo documento, pubblicato nelle maggiori riviste mediche, il Comitato di Redazione del BIF ritiene opportuno presentarlo ai lettori nella sua interezza.

Bibliografia

1. Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;**355**:1574.
2. Angell M et al. Disclosure of authors' conflicts of interest: a follow-up. *N Engl J Med* 2000;**342**:586-7.
3. Holden C. Conflict of interest. NEJM admits breaking its own tough rules. *Science* 2000;**287**:1573.
4. Nadis S. Med school to relax rules on business links? *Nature* 2000;**403**:818.
5. Angell M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med* 2000;**342**:1516-8.

Sponsorizzazioni, Autori, Responsabilità

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

In qualità di direttori di giornali medici riconosciamo che la pubblicazione dei risultati di ricerche cliniche in riviste autorevoli, sottoposte a revisione da parte di esperti, costituisce la piattaforma principale per la maggior parte delle decisioni dei trattamenti in medicina. Il dibattito pubblico sulle prove di efficacia e sicurezza date alla stampa si fonda sulla pregiudiziale che i dati delle sperimentazioni cliniche siano stati raccolti e pubblicati in modo oggettivo e disinteressato. Per una pratica scientifica della medicina questo discorso è vitale, perché condiziona le decisioni degli interventi clinici e guida la politica sanitaria pubblica e privata. Noi temiamo che l'attuale contesto intellettuale in cui determinate ricerche cliniche sono concepite, i ricercatori arruolati, i dati analizzati e pubblicati (o non pubblicati), possano minacciare questa preziosa obiettività.

Gli studi clinici sono strumenti potenti e, proprio per questo, devono essere utilizzati con particolare cura. Essi consentono ai ricercatori di testare ipotesi biologiche su pazienti vivi ed hanno la potenzialità di modificare gli standard di cura. Il riflesso economico conseguente a tali cambiamenti può essere sostanziale. Studi ben condotti, divulgati tramite riviste di alto profilo, possono essere utilizzati per lanciare sul mercato farmaci e dispositivi medici, con conseguenti guadagni finanziari notevoli per i produttori.

Gli strumenti potenti devono però essere usati con molta cautela. I pazienti che partecipano a sperimentazioni cliniche lo fanno soprattutto per ragioni altruistiche, cioè per far progredire gli standard di cura. Alla luce di questa verità, utilizzare le sperimentazioni cliniche essenzialmente per finalità di mercato significa, secondo il nostro punto di vista, farsi beffa della ricerca clinica ed utilizzare malamente uno strumento potente.

Fino a poco tempo fa, i ricercatori clinici delle università, nella loro indipendenza, avevano un ruolo chiave nella progettazione degli studi clinici, nell'arruolamento dei pazienti e nella interpretazione dei dati. La sede intellettuale ed operativa di questi ricercatori, il centro medico accademico, è stato il fulcro di questa attività, e molte istituzioni hanno sviluppato complesse

infrastrutture dedicate alla progettazione e alla conduzione degli studi clinici (1,2). Il lavoro del mondo accademico è stato essenziale nel processo che ha condotto all'introduzione di molti nuovi trattamenti nella pratica della medicina ed ha contribuito alla qualità, al rigore intellettuale e all'effetto di questi studi clinici. Tuttavia, con l'accrescersi delle pressioni economiche, ciò potrebbe essere un ricordo del passato.

Molti studi clinici sono condotti per facilitare l'approvazione, da parte di un'autorità regolatoria, di un farmaco o di un presidio medico-chirurgico piuttosto che per testare una particolare nuova ipotesi scientifica. E siccome gli studi diventano più complessi e il margine delle patologie orfane più difficile da raggiungere, aumentano anche le dimensioni delle sperimentazioni e, di conseguenza, i costi per sviluppare nuovi farmaci. Si calcola che il costo medio necessario per introdurre un nuovo farmaco sul mercato negli Stati Uniti sia di circa 500 milioni di dollari (3). L'industria farmaceutica ha avvertito la necessità di porre sotto controllo i costi e ha scoperto che gruppi privati di ricerca non accademici, le cosiddette organizzazioni di ricerca a contratto o CRO*, possono eseguire lo stesso lavoro a costi più contenuti e con meno controversie rispetto ai ricercatori universitari. Negli ultimi anni, le CRO hanno fatto la parte del leone nell'accaparrarsi i fondi destinati alle sperimentazioni cliniche. Tanto per esemplificare, nel 2000, esse hanno intascato, negli USA, il 60% dei fondi per la ricerca delle industrie farmaceutiche, contro il 40% versato ai ricercatori universitari (1).

Ora, siccome le CRO e i centri medici delle università sono tra loro in forte competizione per aggiudicarsi la conduzione degli studi clinici, gli sponsor societari hanno acquisito maggior potere per dettare i termini di partecipazione, termini che non sempre rappresentano gli interessi più vantaggiosi per i ricercatori universitari, per i partecipanti allo studio o, più in generale, per il progresso della scienza (4).

Ai ricercatori può essere concessa poca o nessuna voce in capitolo nel disegno dello studio, nessun accesso ai dati grezzi e solo una limitata partecipazione all'a-

* Una società di ricerca su contratto (contract research organization o CRO) è un'organizzazione privata specializzata di outsourcing, a cui sono trasferite funzioni di ricerca in precedenza svolte dalle imprese in collaborazione diretta con l'università o con altri istituti od organi di ricerca.

nalisi dei dati. Questi termini sono draconiani per scienziati che hanno rispetto di se stessi, ma molti di essi sono stati costretti ad accettarli sapendo che, diversamente, lo sponsor avrebbe trovato qualcun altro più compiacente. Oltre a ciò, va purtroppo segnalato che anche quando un ricercatore ha avuto un ruolo importante nel definire il disegno dello studio e nell'analisi dei dati, i risultati conclusivi della sperimentazione possono essere nascosti, anziché pubblicati, se sfavorevoli al prodotto dello sponsor. Tali situazioni non sono teoriche. Sono disponibili in merito alcuni esempi recenti di dominio pubblico e, sospettiamo, che vi siano anche molti altri casi rimasti ignoti (5,6).

In qualità di editori, noi ci opponiamo fermamente ad accordi contrattuali che negano ai ricercatori il diritto di esaminare i dati in modo indipendente o di presentare articoli da pubblicare senza prima avere ottenuto il consenso dello sponsor. Tali accordi non solo minano l'impostazione dell'indagine intellettuale che ha enormemente favorito la ricerca clinica di qualità molto elevata, ma rendono anche le riviste mediche complici di possibili falsificazioni, in quanto gli articoli pubblicati possono non evidenziare il grado di responsabilità degli autori nel controllo della conduzione dello studio sul quale hanno posto i loro nomi. Proprio per questo timore, abbiamo recentemente rivisto e rafforzato la sezione sull'etica della pubblicazione nel testo dal titolo *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*, un documento redatto dall'*International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) e ampiamente impiegato dalle singole riviste come base per le proprie politiche editoriali. La sezione revisionata è di seguito pubblicata. (Il documento completo *Uniform Requirements* è attualmente oggetto di revisione; la versione aggiornata dovrebbe essere disponibile a breve).

Fa parte di questi requisiti, la nostra richiesta, che formuleremo come norma per gli autori, di dichiarare in dettaglio il ruolo che essi e lo sponsor hanno avuto nello studio. Molti di noi chiederanno agli autori di firmare una dichiarazione scritta in cui, in modo esplicito, affermino di aver condotto lo studio sotto la loro piena responsabilità, di aver avuto accesso ai dati e di aver deciso autonomamente cosa pubblicare.

Noi riteniamo che uno sponsor dovrebbe avere il diritto di revisionare un articolo per un determinato periodo prima della pubblicazione (ad esempio, 30 o 60 giorni), in modo da avere l'eventuale tempo necessario per depositare un nuovo brevetto. Quando lo sponsor si serve di qualcuno degli autori, il loro contributo e il loro punto di vista dovrebbero essere espressi alla fine dell'articolo, così come quelli di tutti gli altri autori; lo sponsor non deve invece imporre nessun ostacolo, diretto o indiretto, alla pubblicazione dei risultati completi dello studio, compresi quelli ritenuti negativi per il prodotto. Sebbene sia prassi comune pensare alle aziende farmaceutiche in riferimento a questi comportamenti, va sottolineato che anche le ricerche sponsorizzate da agenzie governative o di altro genere possono essere vittime di questo tipo di censura, soprattutto se i risultati di tali studi sembrano contraddire la politica corrente.

Essere autori significa avere responsabilità ed indipendenza. Un articolo inviato per la pubblicazione è proprie-

tà intellettuale dei suoi autori, non di chi ha finanziato lo studio. Noi non prenderemo in esame né pubblicheremo articoli derivanti da studi condotti in condizioni tali da consentire allo sponsor di essere l'unico ad avere il controllo dei dati o di proibire la pubblicazione. Noi incoraggiamo gli autori ad utilizzare i requisiti aggiornati dell'ICMJE sull'etica della pubblicazione al fine di guidare le trattative per la stipula dei contratti di ricerca. Questi contratti dovrebbero permettere ai ricercatori di avere un ruolo sostanziale nella progettazione degli studi, di accedere ai dati grezzi, di avere la responsabilità dell'analisi e dell'interpretazione dei dati, nonché il diritto di pubblicare: sono questi tutti segni distintivi dell'indipendenza degli studiosi e, in ultima analisi, della libertà del mondo accademico. Rinforzando l'adesione a questi requisiti aggiornati, in qualità di editori possiamo assicurare ai nostri lettori che gli autori di un articolo hanno avuto un ruolo primario e realmente indipendente nello studio che porta i loro nomi. Gli autori potranno quindi rispondere dei risultati pubblicati, e noi con loro.

Frank Davidoff

Editor Emeritus, *Annals of Internal Medicine*

Catherine D. DeAngelis

Editor, *Journal of the American Medical Association*

Jeffrey M. Drazen

Editor-in-Chief, *New England Journal of Medicine*

John Hoey

Editor, *Canadian Medical Association Journal*

Liselotte Højgaard

Editor-in-Chief, *Ugeskrift for Læger (Journal of the Danish Medical Association)*

Richard Horton

Editor, *The Lancet*

Sheldon Kotzin

Executive Editor, MEDLINE/Index Medicus

Magne Nylenna

Editor-in-Chief, *Tidsskrift for Den norske lægeforening (Journal of the Norwegian Medical Association)*

Nicholls M. Gary

The New Zealand Medical Journal

A. John P. M. Overbeek

Executive Editor, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Dutch Journal of Medicine)*

Harold C. Sox

Editor, *Annals of Internal Medicine*

Martin B. Van Der Weyden

Editor, *The Medical Journal of Australia*

Michael S. Wilkes

Editor, *Western Journal of Medicine*.

Bibliografia

1. Henderson L. More AMCs finding growth from reform. *Center Watch* 2000;1:10-3.
2. Kowalczyk L. Harvard, other medical schools aim to give drug firms faster pace for trials. *Boston Globe*, July 28, 2000:C4.
3. Mathieu MP. Parexel's pharmaceuticals R&D statistical sourcebook, 1998. Waltham, Mass.:Parexel International Corporation, 1999.
4. Rennie D. Thyroid storm. *JAMA* 1997;277:1238-43.
5. Kahn JO et al. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549x10⁶/L CD4 cell counts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2193-202.
6. Blumenthal D et al. Withholding research results in academic life science evidence from a national survey of faculty. *JAMA* 1997;277:1224-8.

Di seguito è riportata la sezione sull'etica della pubblicazione tratto da "Uniform Requirement for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE)".

Conflitto d'interesse

La fiducia dell'opinione pubblica nel processo di revisione da parte di esperti e la credibilità degli articoli pubblicati dipendono, in parte, dal modo in cui è gestito il conflitto d'interesse durante le fasi di scrittura, revisione e formulazione della decisione editoriale. Si configura un conflitto d'interesse quando un autore (o l'istituzione a cui appartiene), un revisore dell'articolo o l'editore hanno rapporti finanziari o personali con altre persone o organizzazioni tali da influenzare in modo non confacente le loro azioni. Il potenziale di tali rapporti di dare origine a condizionamenti varia da valori trascurabili a valori di grande entità; pertanto, l'esistenza di tali rapporti non necessariamente rappresenta un vero conflitto d'interesse. (Rapporti in grado di non influenzare una decisione sono talora noti come doppi incarichi, interessi concorrenti o lealtà in contrasto). Un potenziale conflitto d'interesse può esistere sia che l'individuo abbia o non abbia la consapevolezza che tale rapporto condizioni il suo giudizio scientifico. I rapporti di tipo finanziario (quali l'assunzione, le consulenze, il possesso di azioni, gli onorari, le perizie retribuite in qualità di esperti, le licenze) costituiscono i conflitti d'interesse più facilmente identificabili e che con maggiore probabilità minano la credibilità delle riviste, degli autori e della scienza stessa. Possono esistere tuttavia conflitti anche per altri motivi, ad esempio in caso di rapporti familiari o personali, di competizione accademica, di passione intellettuale.

Tutti coloro che prendono parte al processo di valutazione e selezione degli articoli e alla loro pubblicazione devono dichiarare qualsiasi rap-

porto che potrebbe essere considerato come causa di conflitto d'interesse. Dichiarare questi rapporti è particolarmente importante nel caso di editoriali e di articoli sottoposti a revisione, in quanto è più difficile scoprire condizionamenti in questo tipo di pubblicazioni che nella presentazione di studi originali. Gli editori possono utilizzare le informazioni dichiarate su conflitto di interesse e situazioni di interessi finanziari quali presupposti per le decisioni editoriali. Gli editori dovrebbero pubblicare tali informazioni se le ritenessero utili alla valutazione dell'articolo da parte del lettore.

Potenziati conflitti d'interesse legati alla responsabilità dei singoli autori

Quando gli autori propongono un manoscritto, sia che si tratti di un articolo o di una lettera, si assumono la responsabilità di dichiarare ogni tipo di rapporto finanziario e personale che intercorre tra loro stessi ed altri, rapporti che potrebbero in qualche maniera aver condizionato il loro lavoro. Al fine di evitare ambiguità, gli autori devono affermare esplicitamente se esistono, oppure no, potenziali conflitti d'interesse. Gli autori dovrebbero far ciò notificando la loro posizione in una postilla dell'articolo, fornendo, qualora lo ritenessero necessario, informazioni aggiuntive nella lettera di accompagnamento.

I ricercatori dovrebbero dichiarare gli eventuali conflitti a coloro che partecipano allo studio e nell'articolo dovrebbe apparire se è stata data attuazione a tale adempimento.

Bisogna inoltre che gli editori decidano quando pubblicare le informazioni fornite dagli autori su

potenziali conflitti d'interesse. In caso di dubbio, è preferibile pubblicare tali informazioni.

Potenziati conflitti d'interesse connessi alle sovvenzioni ricevute dal progetto

Sempre più di frequente gli studi biomedici ricevono sovvenzioni da parte di aziende commerciali o di fondazioni private o statali. Le condizioni previste da queste sovvenzioni sono potenzialmente in grado di influenzare la ricerca e, per certi versi, di screditarla.

I ricercatori hanno l'obbligo morale di presentare per la pubblicazione risultati attendibili di una ricerca. In qualità di persone direttamente responsabili del loro lavoro, pertanto, non dovrebbero stipulare accordi che interferiscano col loro accesso ai dati o con la loro capacità di analizzare i dati in modo indipendente, di preparare i manoscritti e pubblicarli. Gli autori dovrebbero illustrare il ruolo di chi ha commissionato lo studio, se lo ha avuto, nella formulazione del disegno sperimentale, nella raccolta, analisi e interpretazione dei dati, nella redazione della relazione finale e nella decisione di richiederne la pubblicazione. Se lo sponsor non ha avuto tale coinvolgimento, gli autori dovrebbero dichiararlo. L'introduzione di potenziali *bias* derivanti dalla partecipazione diretta degli sponsor alla ricerca è analoga ai *bias* metodologici di altro genere; di conseguenza, alcune riviste scelgono di includere, nella sezione dell'articolo dedicata ai metodi, le informazioni concernenti il coinvolgimento dello sponsor.

Qualora uno studio sia finanziato da un organismo con interessi finanziari o brevettuali sui risultati, l'edi-

tore può chiedere agli autori di firmare una dichiarazione di questo tipo: "Ho avuto il pieno accesso ai dati di questo studio e mi assumo la completa responsabilità in merito alla loro integrità e all'accuratezza della loro analisi". Gli editori dovrebbero essere incoraggiati a visionare copie del protocollo e/o i contratti relativi agli studi prima di accettarli per la pubblicazione. Gli editori possono decidere di non prendere in considerazione un articolo se lo sponsor ha dichiarato il suo controllo sul diritto degli autori a pubblicare.

Conflitti di interesse legati alla responsabilità degli editori, delle redazioni e dei revisori

Gli editori devono evitare di scegliere esperti esterni di revisione in chiara posizione di potenziale conflitto di interessi, come ad esempio, coloro che lavorano nello stesso dipartimento o istituzione di uno degli autori. Gli autori spesso forniscono agli editori i nomi di coloro che ritengono non dovrebbero rice-

vere l'incarico di valutare un articolo a causa di potenziali conflitti d'interesse, in genere di natura professionale. Quando possibile, agli autori dovrebbe essere chiesto di spiegarne o giustificarne i motivi; questa informazione è importante per gli editori nel decidere se aderire o meno a tali richieste.

I revisori dovrebbero dichiarare agli editori eventuali conflitti di interesse che potrebbero condizionare le loro opinioni su un articolo e dovrebbero rifiutarsi di valutare determinati articoli qualora lo ritengano opportuno. Come nel caso degli autori, il silenzio da parte dei revisori su potenziali conflitti può significare o che tali conflitti esistono, ed essi hanno mancato di dichiararli, o che non esistono. Pertanto bisogna richiedere ai revisori degli articoli di dichiarare esplicitamente se esistono o meno conflitti d'interesse. Essi inoltre non devono utilizzare la conoscenza del lavoro, prima della sua pubblicazione, per favorire il loro personale interesse.

Gli editori, a cui spetta la decisione finale sugli articoli, non devono avere alcuna partecipazione per-

sonale, professionale o finanziaria in questioni su cui devono dare un giudizio. Altri componenti dello staff editoriale, se sono coinvolti in decisioni editoriali, devono fornire agli editori una descrizione aggiornata dei propri interessi finanziari (poiché potrebbero riguardare decisioni editoriali) e dovrebbero astenersi dal partecipare a decisioni in cui sussista un conflitto di interesse. Il personale di redazione non deve utilizzare le informazioni acquisite dagli articoli nell'esercizio del proprio lavoro per vantaggi privati.

Gli editori dovrebbero evitare di sottoporre alla propria rivista relazioni di ricerche originali a cui essi hanno contribuito come autori. Se lo fanno, dovrebbero astenersi dalle attività editoriali delegando le decisioni sui loro articoli ad altri membri dello staff editoriale.

Gli editori dovrebbero pubblicare con regolarità dichiarazioni su potenziali conflitti d'interesse connessi alle responsabilità rivestite all'interno dello staff del giornale. ▲