

## Codice di condotta<sup>1</sup>

Francesco Baroni Adesi, Manuela Casula, Domenica Matranga

### 1. INTRODUZIONE

Il Centro interuniversitario HEALTHCARE RESEARCH & PHARMACOEPIDEMOLOGY (nel seguito denominato Centro HRP) è organismo scientifico di riferimento per istituzioni, operatori e ricercatori che a vario titolo, e a vari livelli di responsabilità istituzionale, hanno interesse ad approfondire i temi dell'utilizzo, dell'appropriatezza, dell'efficacia, dell'efficienza e dell'equità degli interventi preventivi, curativi e riabilitativi e delle azioni e delle cure mediche nel mondo reale della pratica clinica corrente attraverso lo studio, la messa a punto e la diffusione di metodi scientificamente validi e la generazione di evidenze nei settori di sua competenza.

Il Codice di Condotta, nel seguito denominato “Codice”, è stato sviluppato da un gruppo di lavoro appositamente istituito dal Consiglio Direttivo Centro. Il Codice si propone di promuovere e sostenere l'indipendenza scientifica e la trasparenza della ricerca sui temi di sua competenza. Scopo del Codice è garantire l'integrità e il valore della ricerca nell'interesse della popolazione, della comunità scientifica e dei portatori di interesse.

Il Codice non solo definisce i principi chiave dell'indipendenza scientifica e della trasparenza, ma ne delinea i criteri operativi per la loro implementazione. Esso è stato redatto allo scopo di perseguire una ricerca scientifica libera, laddove si ritiene che il finanziatore dello studio sia portatore di interessi commerciali, finanziari e istituzionali che possono compromettere l'indipendenza scientifica. Inoltre, il Codice propone strategie per contrastare potenziali interessi personali dei ricercatori.

### 2. AMBITI DI APPLICAZIONE

Il Codice definisce un insieme di regole e principi applicabili alla healthcare research e alla farmacoepidemiologia. In particolare, il Codice riguarda gli studi di sorveglianza attiva e farmacovigilanza, quelli sulla valutazione dei percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali,

---

<sup>1</sup> Il presente documento si ispira al “The ENCePP Code of Conduct” disponibile sul sito [http://www.encepp.eu/code\\_of\\_conduct/](http://www.encepp.eu/code_of_conduct/)

l'implementazione di registri, e qualunque altro tipo di studio osservazionale basato su dati primari (raccolti ad hoc per le finalità dello studio) o secondari (raccolti per finalità diverse da quelle specifiche dello studio).

Tutti i ricercatori che operano nei suddetti ambiti sono incoraggiati ad aderire ai principi del Codice. La sua adozione produrrà l'effetto di accrescere la fiducia dei portatori di interesse, che disporranno di informazioni complete per la valutazione dei risultati dello studio. Gli afferenti al Centro HRP si impegnano ad aderire al Codice nel caso in cui conducano ricerca sotto l'egida del Centro stesso.

Il Codice si applica alla ricerca finanziata in tutto o in parte da Enti esterni siano essi privati (ad es. mediante contratti per fornitura di servizi con aziende farmaceutiche), pubblici o no-profit (ad es. mediante *research grants* ottenuti dalla partecipazione a bandi competitivi e non), o direttamente finanziati dall'organizzazione di appartenenza del ricercatore (ad es., progetti di ricerca di Ateneo).

Per gli studi finanziati dalle aziende farmaceutiche e richiesti da un ente normativo (ad es. un'agenzia regolatoria), tutte le parti coinvolte nello sviluppo del Protocollo sono responsabili nell'assicurare l'osservanza dei requisiti normativi previsti dall'autorità competente. In questo caso l'autorità potrebbe essere coinvolta nello sviluppo del Protocollo in base alle pratiche regolatorie vigenti.

Il Codice non offre linee di indirizzo sulla metodologia o sugli standard scientifici applicabili a specifici studi o tipi di studio. Per questo, occorre rifarsi alla letteratura scientifica di riferimento, come ad esempio la *ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology*.<sup>2</sup> Il Centro HRP, comunque si impegna a promuovere l'applicazione di buone pratiche della ricerca osservazionale, soprattutto con dati secondari, attraverso l'elaborazione e la diffusione di specifici standard.

Le regole che il Centro HRP considera necessario applicare a tutti gli studi, senza eccezione, sono identificabili attraverso la forma imperativa "deve", mentre le regole che il Centro considera raccomandabili e applicabili laddove possibile sono contraddistinte dall'uso della forma condizionale "dovrebbe".

---

<sup>2</sup> [http://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidances/documents/ENCePPGuideofMethStandardsinPE\\_Rev5.pdf](http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCePPGuideofMethStandardsinPE_Rev5.pdf)

### 3. PRINCIPI DI BASE

#### 3.1. Indipendenza scientifica

L'indipendenza scientifica è necessaria al fine di assicurare la miglior pratica nelle relazioni tra ricercatori, finanziatori dello studio, *Contract Research Organization* (CRO) ed enti di coordinamento della ricerca in tutte le fasi, dalla stesura del Protocollo alla pubblicazione dei risultati.

Per indipendenza scientifica si intende che:

- lo scopo primario della ricerca deve essere la messa a punto di metodologie, o più spesso la generazione di evidenze che abbiano rilevanza in termini di conoscenza scientifica e/o di salute pubblica, mai la promozione di un medicinale o dispositivo;
- nessun interesse finanziario, commerciale, istituzionale o personale da parte dei ricercatori e dell'organizzazione nella quale si svolge la ricerca o che la finanzia deve influenzare le decisioni relative agli aspetti scientifici dello studio, incluso la raccolta dei dati, la loro analisi, l'interpretazione dei risultati e la loro divulgazione.

#### 3.2. Trasparenza

La trasparenza si basa sulla comunicazione e condivisione di tutte le informazioni relative allo studio, nel rispetto della protezione dei dati personali e dei dati commerciali riservati. Una ricerca può essere considerata trasparente se (i) tutti i suoi aspetti rilevanti sono disponibili pubblicamente (ii) è garantito il libero accesso alle informazioni relative all'intero processo di ricerca, alle fonti dei dati e ai metodi utilizzati, (iii) questi ultimi sono descritti con dettaglio tale da rendere la ricerca replicabile, così da agevolare la valutazione oggettiva della qualità e dell'indipendenza della ricerca, nonché della validità dei risultati.

Il Codice richiede che venga sempre assicurato il più alto livello possibile di trasparenza sulle informazioni più rilevanti dello studio. Questo implica che il Protocollo di studio e le sue eventuali revisioni, nonché i risultati della ricerca, devono essere resi pubblici. Per questo motivo, gli studi condotti sotto l'egida del Centro HRP devono essere registrati prima dell'inizio della loro conduzione sul sito web del Centro (cfr. par. 4.5), cosicché tutte le informazioni rilevanti siano pubblicamente disponibili.

## 4. DISPOSIZIONI DEL CODICE

### 4.1. Diritti e obblighi del ricercatore e del finanziatore

Il *Principal Investigator* (PI) è sempre il responsabile finale della stesura del Protocollo, della conduzione dello studio, dell'analisi dei dati e dell'interpretazione e pubblicazione dei risultati dello studio.

Nel caso di studi finanziati da Enti privati, il PI è tenuto ad informare il finanziatore sullo stato di avanzamento dello studio e su eventuali modifiche al Protocollo, ma non deve comunicare i risultati, se non al termine dello studio. Dovute eccezioni riguardano eventuali analisi *ad interim* già pianificate o l'evidenza di eventi clinici rilevanti che è necessario comunicare alle autorità regolatorie competenti, oltre che all'ente finanziatore.

### 4.2. Dichiarazione di interessi

I membri del gruppo di ricerca coinvolti nella conduzione dello studio devono dichiarare eventuali interessi diretti e indiretti, esistenti e potenziali, di natura commerciale, finanziaria, istituzionale o personale, che potrebbero compromettere la loro imparzialità in relazione ai futuri risultati dello studio. Tali membri includono il PI, qualsiasi ricercatore coinvolto (ad es., epidemiologi, responsabili dei dati, lo statistico di riferimento), rappresentanti dei pazienti, e tutti i futuri autori di eventuali pubblicazioni derivanti dalla ricerca. A tal fine, questi soggetti devono compilare un apposito modulo per la Dichiarazione di interessi che deve essere reso pubblicamente disponibile sul sito web del Centro (cfr. par. 4.5).

### 4.3. Contratto di ricerca

Nel caso di studi finanziati da Enti privati, prima dell'inizio dello studio, PI e finanziatore devono stipulare un Contratto di Ricerca, che definisca chiaramente il progetto e descriva in dettaglio le aree critiche di interazione, come l'eventuale compenso, la valutazione di fattibilità, la stesura del Protocollo, la sottomissione dello studio alle autorità regolatorie, ai comitati etici o ad altri organi (secondo quanto previsto dalla normativa vigente), l'analisi dei dati e la pubblicazione dei risultati.

L'eventuale compenso è previsto solo nei termini e nelle modalità specificati nel Contratto.

Il Contratto dovrà riferirsi esplicitamente al corrente Codice di condotta e includere la dichiarazione "Le parti del presente accordo e le persone fisiche che agiscono per loro conto si impegnano a rispettare il Codice di condotta nella sua interezza". Laddove non sia possibile

inserire tale dichiarazione nel Contratto, può essere siglato un accordo separato con il finanziatore, purché faccia chiaramente riferimento allo studio, includa la dichiarazione di cui sopra sul rispetto del Codice e affermi che tale adesione al Codice è un requisito aggiuntivo a quelli previsti nel Contratto.

Per gli studi interamente finanziati da enti pubblici, sarà sufficiente includere un riferimento al Codice nella domanda di finanziamento o in un documento equivalente (cioè qualsiasi documento che includa una descrizione dello studio da finanziare e che sia stato approvato o sia riconosciuto dall'organismo di finanziamento).

Se più studi sono finanziati attraverso un singolo progetto, il riferimento al Codice deve essere incluso nella domanda generale di finanziamento o in un documento equivalente e le disposizioni del Codice si applicano a ogni singolo studio.

Il Contratto dovrebbe includere informazioni sufficienti sui seguenti aspetti della ricerca:

- gli obiettivi principali e una breve descrizione dei metodi previsti per la ricerca oggetto del Contratto;
- l'identificativo dello studio e una chiara assegnazione dei compiti e delle responsabilità dei componenti del gruppo di ricerca coinvolti nella progettazione e nello svolgimento dello studio;
- le modalità per il raggiungimento del consenso nella stesura del Protocollo dello studio ed il ruolo del finanziatore e dell'eventuale autorità competente nella stesura del Protocollo;
- l'ammontare del finanziamento e le modalità di pagamento;
- diritti di proprietà intellettuale dei risultati dello studio e dei dati utilizzati. Si applicano in questo contesto le disposizioni sulla proprietà intellettuale e l'accesso ai dati illustrati nel Par. 4.8 (Proprietà e condivisione dei dati);
- la strategia di comunicazione degli eventuali risultati intermedi programmati e di quelli finali.

Il Contratto deve elencare i diritti e gli obblighi descritti nei par. 4.1. (Diritti e doveri del ricercatore e del finanziatore dello studio) e 4.7.2. (Descrizione dei risultati degli studi).

## 4.4. Protocollo dello studio

### 4.4.1. Indicazioni generali

Il Protocollo deve essere redatto prima dell'inizio dello studio da parte di soggetti con documentata competenza ed esperienza scientifica nel settore. Il Protocollo deve includere alcune informazioni, tra cui il piano delle analisi che si vogliono effettuare e una *time-table* inclusiva di *milestones* per valutare lo stato di avanzamento e completamento dello studio. I risultati di eventuali verifiche di fattibilità effettuate prima della conduzione dello studio dovrebbero essere sinteticamente riportate nel Protocollo o nei suoi eventuali aggiornamenti. Eventuali modifiche del Protocollo dovute ai risultati degli studi di fattibilità devono avere solide basi scientifiche e non mirare a influenzare i risultati dello studio. Tutte le revisioni del Protocollo devono essere documentate e giustificate sulla base di motivazioni scientifiche, includendo le date delle modifiche. Le revisioni del Protocollo devono essere pubblicate sul sito web del Centro (cfr. par. 4.5) e riportate nelle pubblicazioni scientifiche relative ai risultati dello studio.

### 4.4.2. Consenso e responsabilità

Per gli studi almeno in parte finanziati da fonti esterne, il Contratto di ricerca deve definire la procedura che verrà utilizzata per raggiungere il consenso sulla stesura del Protocollo dello studio. Indipendentemente da chi ha curato la prima stesura del Protocollo, il PI avrà la responsabilità finale del suo contenuto, comprese le eventuali revisioni. Per gli studi richiesti dall'autorità competente, il Protocollo finale, comprese le eventuali revisioni, deve essere concordato tra PI, finanziatore e autorità competente per soddisfare i requisiti normativi.

Qualsiasi coinvolgimento del finanziatore nella stesura del Protocollo deve essere specificato sia nel Contratto che nel Protocollo. Informazioni sulle parti coinvolte nella stesura e nell'adozione del Protocollo, inclusa una breve descrizione del loro contributo, dovranno essere rese pubblicamente disponibili contestualmente alla presentazione dei risultati sul sito web del Centro (cfr. par. 4.5) e nelle pubblicazioni scientifiche.

### 4.4.3. Disponibilità del Protocollo

La versione originale del Protocollo e le sue eventuali revisioni devono essere rese disponibili sul sito web del Centro (cfr. par. 4.5).

#### 4.5. Registrazione e aggiornamenti dello studio

Gli studi condotti sotto l'egida del Centro HRP devono essere registrati prima della loro conduzione sul sito web del Centro ([www.chrp.it](http://www.chrp.it)) che dedicherà una specifica finestra a tali studi e al loro aggiornamento. Qualora lo studio riguardi totalmente o in parte un farmaco o una o più classi farmacologiche (uso, sicurezza, effectiveness, spesa o altri aspetti indagati tramite metodologie proprie della farmacoepidemiologia), sarà cura della segreteria scientifica del sito trasmettere la relativa documentazione al Registro EU PAS (*The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies*).<sup>3</sup>

In tale registrazione dovranno essere inclusi il Protocollo dello studio e le sue eventuali revisioni, la lista dei ricercatori coinvolti con le relative affiliazioni e le loro dichiarazioni di conflitti di interesse, le informazioni sul finanziatore e, alla fine dello studio, il report dei risultati. Il report dovrà essere aggiornato con i risultati di eventuali nuove analisi dei dati, incluse quelle condotte da parti terze. Dovrà inoltre essere disponibile una lista di tutte le pubblicazioni derivanti dallo studio. La responsabilità della registrazione è a carico del PI. Tuttavia, essa può essere anche gestita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco, in accordo con il PI, per ottemperare agli obblighi di legge.

#### 4.6. Conduzione dello studio

##### 4.6.1. Regole generali

Tutti gli aspetti della ricerca devono essere conformi alle procedure specificate nel Protocollo. Il PI è responsabile di tutte le fasi di conduzione dello studio, inclusi la raccolta e l'analisi dei dati e l'interpretazione e la comunicazione dei risultati. Una volta che il Protocollo è stato finalizzato, nessuna persona con interessi commerciali, finanziari o istituzionali nella ricerca deve prendere parte in alcuna attività che possa influenzare i risultati o la loro interpretazione. Nel caso in cui nel gruppo di lavoro manchino competenze tecniche fondamentali per la conduzione dello studio, queste possono essere ricercate esternamente, compreso presso il finanziatore dello studio, tramite un processo trasparente che assicuri che i risultati non siano influenzati in alcuna direzione.

---

<sup>3</sup> [http://www.encepp.eu/encepp\\_studies/indexRegister.shtml](http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml)

#### 4.6.2. Analisi dei dati

Il piano delle analisi statistiche deve essere incluso nel Protocollo dello studio. Qualunque deviazione dal piano di analisi dopo la finalizzazione del Protocollo deve essere chiaramente documentata e giustificata. Risultati derivanti da cambiamenti del piano di analisi successivi all'inizio dello studio (ad es. analisi per sottogruppi basate sui primi risultati dello studio) non possono essere usate per rigettare o accettare l'ipotesi di ricerca. Possono essere però usati per generare nuove ipotesi, o per descrivere in maniera più completa l'associazione osservata. Occorre inoltre ricordare che importanti segnali relativi alla sicurezza, anche se basati su analisi di sottogruppi, devono essere valutati appropriatamente e riportati alle autorità competenti.

#### 4.6.3. Steering Committee

Se il progetto prevede uno *steering committee* (SC), i suoi componenti devono dichiarare l'assenza di conflitti di interessi diretti e indiretti di natura commerciale, finanziaria, istituzionale e personale. Soggetti con conflitti di interesse possono partecipare alle riunioni dello SC come invitati, possono partecipare alla discussione, ma non possono essere coinvolti in nessuna decisione. La composizione dello SC, inclusi gli specialisti invitati, deve essere resa disponibile sul sito web del Centro (cfr. par. 4.5).

### 4.7. Risultati

#### 4.7.1. Verifica dei risultati

La valutazione dei risultati dello studio e della loro interpretazione da parte di esperti indipendenti è consigliata. Le valutazioni dei revisori dovrebbero sempre essere documentate. Nel caso in cui i revisori suggeriscano modifiche del report, il PI dovrebbe effettuarle o spiegare perché ritiene che non sia opportuno farlo. Le informazioni riguardo i cambiamenti suggeriti e la loro eventuale implementazione dovrebbero essere disponibili in caso di richiesta da parte di terze parti.



#### 4.7.2. Comunicazione dei risultati

I risultati di uno studio devono sempre essere presentati in modo oggettivo e veritiero, accompagnati da una loro accurata descrizione. Per quanto riguarda il modo di riportare i risultati, si raccomanda di seguire Linee Guida come quelle indicate nella iniziativa *STROBE* (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology)<sup>4</sup> e nella sua estensione *RECORD* (REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data)<sup>5</sup> o le *Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices* (GPP) della *International Society of Pharmacoepidemiology* (ISPE)<sup>6</sup>.

Una specifica strategia di comunicazione dei risultati dovrebbe essere stabilita prima dell'inizio dello studio. Per quanto riguarda gli studi che sono (almeno parzialmente) finanziati da fonti esterne, questa strategia dovrebbe essere descritta nel Contratto di ricerca e ogni deviazione da quanto previsto dovrebbe essere documentata e giustificata. Limitarsi a presentare i risultati solo in occasione di congressi non è considerata strategia di comunicazione accettabile.

Una sintesi dei risultati principali dello studio sotto forma di *abstract* (anche nel caso in cui lo studio venga terminato prematuramente) deve sempre essere pubblicamente disponibile sul sito web del Centro (cfr. par. 4.5), secondo le modalità specificate nel Contratto di ricerca e/o nel Protocollo, e comunque entro un lasso di tempo ragionevole (ad es., 3 mesi dalla fine dello studio). Se necessario, l'*abstract* può essere in seguito modificato in accordo con i suggerimenti ricevuti durante la *peer-review* dello studio in fase di pubblicazione.

#### 4.7.3. Pubblicazioni

Il PI deve sempre mantenere il diritto di pubblicare i risultati dello studio, indipendentemente dal fatto che sia o meno proprietario dei dati. Il finanziatore deve avere la possibilità di vedere e commentare i risultati e la loro interpretazione prima della loro sottomissione per pubblicazione, entro un ragionevole limite di tempo, stabilito nel Contratto di ricerca. Richieste di modifiche dei risultati e della loro interpretazione dovrebbero sempre essere basate su solide motivazioni scientifiche. Il PI è comunque libero di non prendere in considerazione queste richieste. L'unica modifica che lo sponsor può esigere è la cancellazione di eventuali informazioni confidenziali (precedentemente concordate nel Contratto di ricerca). Ogni commento dello sponsor e la risposta del PI dovrebbero essere resi pubblici (ad esempio, sul sito web del Centro (cfr. par. 4.5).

<sup>4</sup> <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>

<sup>5</sup> <http://www.record-statement.org/>

<sup>6</sup> <https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/>

In linea con quanto riportato nelle *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*,<sup>7</sup> dovrebbero essere indicati come autori della pubblicazione solo le persone che hanno dato un sostanziale contributo alla ricerca. Devono essere riportate informazioni sull'effettivo ruolo di tutti gli autori, così come la loro affiliazione e gli eventuali conflitti di interesse. Il PI è da considerarsi responsabile per l'intero contenuto delle pubblicazioni, per l'accuratezza e l'integrità dei dati presentati e per l'interpretazione dei risultati. La sezione "conflitto di interessi" della pubblicazione deve riportare che lo studio è stato condotto aderendo ai principi del presente Codice.

Al PI può essere eventualmente richiesto di fornire traccia delle sottomissioni alle riviste per dimostrare l'aderenza al Codice riguardo l'obbligo di pubblicare sempre i risultati dello studio.

#### **4.8. Proprietà e condivisione dei dati**

Per gli studi anche solo parzialmente finanziati da fonti esterne, il Contratto di ricerca deve esplicitamente specificare la proprietà dei dati e dei risultati. Sia il Protocollo che il Contratto di ricerca dovrebbero specificare le regole per l'eventuale accesso ai dati originali, al dataset analitico e ai risultati dello studio, anche da terze parti. Ogni dato che permetta l'identificazione degli individui deve sempre essere protetto in accordo alla legislazione vigente.

#### **4.9. Confidenzialità**

Il più alto livello di trasparenza deve essere fornito nel Protocollo e nelle pubblicazioni su tutti gli aspetti della ricerca. Le informazioni da considerarsi confidenziali devono essere definite prima dell'inizio dello studio e, nel caso in cui lo studio sia almeno parzialmente finanziato da fonti esterne, specificate nel Contratto di ricerca. Dati e risultati di uno studio devono essere considerati confidenziali solo in riferimento alla legislazione sulla protezione dei dati.

---

<sup>7</sup> <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>