

Il medico di medicina generale e le sperimentazioni cliniche

Pierclaudio Brasesco¹

Abstract

There is a growing awareness that research in primary care is needed to provide excellent clinical and population-based care, to develop effective health systems and policies, and to educate future primary care professionals and researchers. The relevance of research undertaken in primary care is unquestionable: the results of researches conducted in other settings has limited relevance because primary care encounters health problems rarely managed in other sectors of health care (i.e. low probability of major acute disease and high prevalence of comorbidity). From legislative aspects to limits and difficulties of application, the article underlines the importance of research in primary care in the Italian context, where this kind of activity is almost absent. An example, concerning the Genova ASL 3, is reported to suggest strategies to promote and improve research as an integral component of family doctors skills.

Keywords: research, family doctors, primary care, clinical trials
Family doctors and clinical trials
CMI 2008; 2(3): 113-119

¹ Medico di Medicina Generale, Genova.
Presidente Regionale SIMG Liguria

L'ATTIVITÀ SPERIMENTALE DEI MMG: I CARDINI NORMATIVI

Se nel 1998 un medico di medicina generale (MMG) avesse voluto partecipare alla sperimentazione clinica di un farmaco di fase III o IV non gli sarebbe stato consentito: non esisteva in Italia una legge che regolamentasse questa attività, che era consentita solamente ai medici ospedalieri e/o universitari.

Scrivendo allora il collega Ovidio Brignoli: «Un recente sondaggio svolto in 46 Paesi ha evidenziato che solo in Corea, Grecia, Panama e Italia i camici bianchi non effettuano sperimentazioni cliniche dei farmaci. Nonostante alcuni gruppi di medici italiani parlino di ricerca da diversi anni, la produzione di lavori in questo settore della medicina generale è piuttosto scarsa anche se in costante aumento. In Spagna, dal 1992 al 1994, sono stati pubblicati dalla rivista *Atencion Primaria* 220 studi e il sito web del

British Medical Journal contiene oltre 4.000 pubblicazioni. L'analisi dei lavori italiani pubblicati evidenzia una assoluta prevalenza di studi osservazionali quasi sempre incentrati su aspetti organizzativi della professione e un piccolissimo numero di studi clinici sperimentali. Non esiste quindi nel nostro Paese una sviluppata e autonoma produzione di studi sperimentali in medicina generale che siano in grado di rispondere a problemi clinici, professionali o gestionali dei medici di famiglia» [1].

Con il decreto ministeriale (DM) del 10 maggio 2001 e le successive normative [2-7] emanate tra il 2001 e il 2004 (Figura 1) l'Italia si è allineata a molti Paesi europei ed extraeuropei, consentendo ai MMG e PLS (pediatri di libera scelta) di effettuare, nel proprio ambulatorio, sperimentazioni cliniche controllate (di fase III e di fase IV) con particolare riferimento a quelle che possono migliorare la pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria.

Corresponding author
Dott. Pierclaudio Brasesco
brasesco@fastwebnet.it

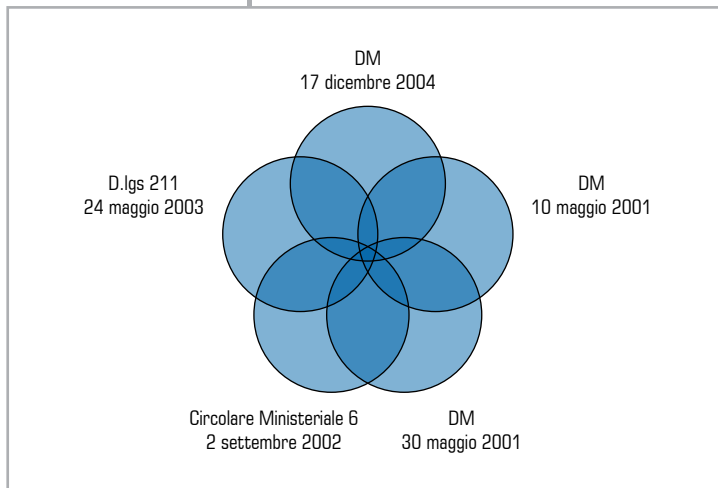


Figura 1
L'attività sperimentale dei MMG: i cardini normativi [2]

Infatti, il DM del 10 maggio 2001, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale (G.U.) n. 139 del 18 giugno 2001, a titolo "Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta", autorizza i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta a condurre presso i loro ambulatori professionali sperimentazioni cliniche controllate di fase III e IV.

La promulgazione di questo DM non solo allinea l'Italia alle altre Nazioni della Comunità Europea ma, consentendo che la ricerca clinica di tipo sperimentale sia effettuata negli studi dei MMG e PLS, garantisce coerenza ai piani sanitari nazionale e regionali che tendono sempre più allo spostamento dell'asse assistenziale dall'ospedale al territorio e all'implementazione della rete dell'assistenza territoriale.

La successiva circolare del Ministero della Salute n. 6 del 2 settembre 2002, pubblicata

sulla G.U. n. 214 del 12 settembre 2002 a titolo "Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998" viene invece a chiarire i processi di valutazione dei protocolli di ricerca clinica (sperimentale od osservazionale) da parte dei Comitati Etici istituiti ai sensi del DM 18 marzo 1998 (G.U. n. 122 del 28 maggio 1998).

In ultimo, il decreto legislativo (D. lgs) n. 211 del 24 giugno 2003 a titolo "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico" (G.U. n. 184 del 9 agosto 2003) riconduce definitivamente la ricerca sperimentale italiana a quella europea. Questo decreto affida quindi ai MMG e ai pediatri del territorio il compito e la responsabilità di sperimentare direttamente sugli assistiti alcuni farmaci in fase post-marketing, per valutarne l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza (farmacovigilanza).

Il territorio, con i suoi operatori (medici) e le sue strutture (aziende sanitarie), recupera così centralità oltre che nella gestione clinica anche nella ricerca, quando questa è rivolta al miglioramento della salute delle persone attraverso interventi che vengono effettuati a domicilio e negli ambulatori.

La possibilità di svolgere sperimentazioni cliniche nel territorio offre numerosi vantaggi:

- possibilità di avere a disposizione pazienti "reali", con il carico della loro complessità gestionale e delle loro "comorbilità";
- maggiore rapidità e "potenza" nella conduzione delle sperimentazioni per l'elevato numero di pazienti arruolabili a livello

Tabella I
Le fasi della sperimentazione clinica

Fase I	Serve ad accertare la composizione e l'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione, per il passaggio dalla valutazione pre-clinica a quella clinica
Fase II	Serve a valutare l'attività e la sicurezza a breve termine di un principio attivo in pazienti affetti da una determinata malattia (studi terapeutici pilota): gli studi coinvolgono un numero limitato di soggetti e spesso, in uno stadio più avanzato, secondo uno schema comparativo (es. controllo con placebo). Questa fase ha anche lo scopo di determinare dosi e/o schemi terapeutici per pianificare studi più estesi
Fase III	Gli studi coinvolgono un maggior numero di pazienti e servono a determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine delle formulazioni del principio attivo e a valutarne il valore terapeutico. Vengono indagate le reazioni avverse più frequenti e le caratteristiche specifiche del prodotto (es. interazioni clinicamente rilevanti tra farmaci, fattori che condizionano la risposta, quali l'età, ecc.). Il programma sperimentale dovrebbe essere preferibilmente randomizzato in doppio cieco e le condizioni degli studi il più possibile vicine alle normali condizioni d'uso
Fase IV	Si tratta di studi condotti successivamente alla commercializzazione dei medicinali in base alle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio (farmacovigilanza/valutazione del valore terapeutico)

ambulatoriale, in un tempo relativamente breve;

- maggiore possibilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) di verificare per il farmaco testato il reale rapporto costo-beneficio.

Si è trattato dunque di un riconoscimento professionale lusinghiero per la medicina del territorio che vede finalmente **pratica clinica e ricerca** diventare aspetti inscindibili della *primary care*.

Il medico, ora clinico e ricercatore, cessa di essere semplicemente “prescrittore del farmaco” e diventa una importante risorsa terapeutica.

Inoltre molte patologie rilevanti appartengono esclusivamente all’ambito dell’assistenza extra ospedaliera e, in questi casi, la valutazione dell’efficacia, della sicurezza e della tollerabilità di un farmaco deve avvenire solo nella realtà assistenziale del territorio: ecco quindi la necessità di avvalersi dei MMG e dei PLS per le sperimentazioni di fase III e IV (Tabella I).

Le sperimentazioni cliniche (tutte, anche quelle ospedaliere) sono sottoposte a una rigida regolamentazione che è nota sotto il nome di *Good Clinical Practice* (GCP) [8].

La buona pratica clinica è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono gli esseri umani.

L’aderenza a questi standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi della dichiarazione di Helsinki, ma anche l’attendibilità dei dati relativi allo studio clinico.

DIVENTARE SPERIMENTATORE

Diventare sperimentatore significa molte cose; innanzitutto occorre essere in possesso di alcuni requisiti essenziali:

- standard di studio compatibili con la sperimentazione (peraltro già previsti dall’Accordo Collettivo Nazionale per la disciplina dei rapporti con i Medici di Medicina Generale 2005 [9]):
 - cartella clinica informatizzata;
 - attività spazio tempo dedicata;
- altri requisiti consigliabili:
 - svolgere attività ambulatoriale per appuntamento;

Attività	Tempo (ore)
Primo incontro con il monitor (start di attivazione)	1-1,5
Verifica eleggibilità pazienti: 10 min x 3 pazienti	5
Visita dei pazienti: 30 minuti per 6 pazienti x 14 volte	42
Compilazione CRF (Case Report Form): 30 minuti x 6 pazienti x 14 volte	42
Visite successive del monitor	24-36
Riunioni collegiali degli sperimentatori	5-6
Totale	119-132,5

- utilizzare personale di studio (collaboratrice di studio e/o infermiere professionale);
- partecipare a una forma associativa (medicina di gruppo).

Vi sono poi alcuni requisiti di struttura:

- stanza per le visite;
- luogo di deposito farmaci (con chiusura);
- luogo di archivio;
- attrezzature e strumenti (personal computer, frigorifero, fotocopiatrice).

Da sottolineare infine la necessità di disporre di tempo da dedicare alla sperimentazione (Tabella II) [10].

Un cenno merita poi il ruolo del monitor: il monitor (individuato dalla CRO) è un “amico” dello sperimentatore; infatti ha il compito di assicurare che lo studio sia condotto e documentato correttamente nel pieno rispetto del protocollo, delle norme di GCP e delle procedure dello sponsor.

Durante la visita di avvio della sperimentazione il monitor ha i seguenti compiti, utilissimi allo sperimentatore:

- riepiloga il protocollo;
- verifica che siano seguite le regole di GCP;
- indica come gestire la CRF (*Case Report Form*);

• espleta con il ricercatore le pratiche burocratiche.

È quindi evidente che occorre da parte dello sperimentatore osservare alcuni doveri verso il monitor:

- disponibilità alle visite del monitor (non sono una perdita di tempo);
- disponibilità a fornire al monitor il materiale richiesto;
- riservare tempo adeguato all’eventuale discussione di problemi e procedure.

Tabella II

Impegno orario per una ipotetica sperimentazione della durata di un anno di un farmaco anti-ipertensivo [9]. Ipotizzando una sperimentazione della durata di un anno di un nuovo anti-ipertensivo si è potuto calcolare che sono necessarie 119-132,5 ore alle quali vanno aggiunti tempi non quantificabili (gestione eventi avversi, auditing, ispezioni enti regolatori)

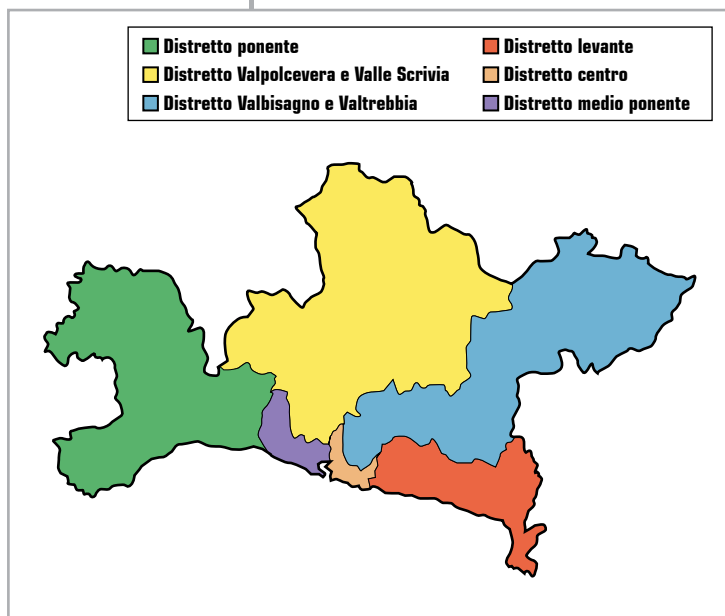


Figura 2
ASL 3 genovese:
760.000 abitanti
residenti in sei distretti
[2]

IL CASO DI GENOVA

A 7 anni di distanza dal DM 10.05.2001 che cosa è successo?

Sicuramente molti MMG sul territorio nazionale si sono attivati, ma sono state soprattutto le ASL a dover compiere il primo passo, cioè la costituzione degli albi dei ricercatori; e qui si è verificato un primo

- 1 dirigente medico dell'UO Distrettuale
- 1 dirigente farmacista dell'UO Farmaceutica Territoriale
- 1 rappresentante dei MMG
- 1 rappresentante dei PLS
- 1 rappresentante dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della provincia di Genova
- 1 personale del quadro amministrativo dell'UO Affari Legali con funzioni di segreteria

Tabella III
Composizione della
commissione per la
sperimentazione clinica
controllata dei MMG
e PLS della ASL 3
genovese [2]

problema: non tutte le ASL si sono attivate e quelle che si sono attivate lo hanno fatto dandosi regole e norme spesso disomogenee, creando così difficoltà notevoli alla partecipazione dei MMG e alla gestione degli studi stessi, che hanno spesso dimensione nazionale se non europea e debbono quindi confrontarsi a livello normativo con realtà assai differenti, anche da ASL ad ASL di una stessa Regione.

In positivo comunque illustrerò l'esperienza dei MMG nella ASL 3 genovese (Figura 2).

La ASL 3 genovese, azienda che rappresenta per estensione territoriale e per popolazione assistita circa la metà di tutto il

territorio ligure, è convenzionata con 660 MMG di assistenza primaria e 90 PLS che operano nei sei distretti territoriali [2].

Per coordinare e sviluppare l'attività sperimentale sul territorio, la ASL 3 genovese si avvale di una Commissione multidisciplinare composta da rappresentanti dei MMG, dei PLS, dell'Ordine provinciale dei Medici e Chirurghi di Genova e di tre Unità Operative aziendali (Assistenza Distrettuale, Assistenza Farmaceutica Convenzionata, Affari Generali) (Tabella III).

L'attività della Commissione si riassume essenzialmente nella valutazione dei trial proposti dallo sponsor prima di sottoporli al giudizio del Comitato Etico e nella formazione di base dei MMG e PLS sperimentatori che sono stati precedentemente selezionati sulla base di determinati requisiti: nel 2002 sono stati formati 44 MMG e 9 PLS; nel 2007 è stato fatto un corso di *retraining* a questi sperimentatori e un nuovo corso base per altri 60 MMG e 4 PLS. Attualmente, quindi, i MMG sperimentatori accreditati sono 104 su 660 MMG operanti in ASL 3.

Rispetto all'attivazione delle sperimentazioni nel periodo 2002-2007 sono state valutate 14 proposte, di cui tre respinte, e sono stati avviati e conclusi 4 trial di fase III e 6 studi osservazionali.

In merito al trend di partecipazione dei MMG alle sperimentazioni, i dati relativi al periodo 2003-2006 dicono che (Tabella IV):

- 36 MMG su 44 (81%) hanno partecipato ad almeno una fra 3 sperimentazioni cliniche controllate di fase III (cui si aggiunge 1 PLS) e 6 studi non interventistici osservazionali (tutti per i MMG);
- in questi primi cinque anni di attività l'80% dei medici sperimentatori ha partecipato a più di dieci sperimentazioni cliniche e osservazionali [11].

Sono risultati significativi, se pensiamo al fatto che si tratta di una fase di rodaggio e di un compito tradizionalmente alieno alla pratica dei MMG e PLS, che richiede comunque tempo e fatica a fronte di un ritorno, in termini di valorizzazione reale dell'attività, per ora modesto.

Quello che è stato più volte esplicitato nella giornata di *retraining*, tenutasi il 23 giugno 2007, è che, al di là del compenso economico, l'opportunità di poter sperimentare è per i MMG e per i pediatri una indubbia possibilità di crescita professionale, e che, come tale, deve ricevere un'adeguata valorizzazione curriculare.

Compliance alle sperimentazioni	MMG	PLS
Non hanno mai espresso disponibilità a partecipare alle sperimentazioni proposte	8/44 (18%)	-
Hanno partecipato ad almeno una sperimentazione	36/44 (82%)	9/9 (100%)
Hanno partecipato a trial clinici e a studi osservazionali	26/36 (72%)	
Hanno partecipato a soli trial clinici	2/36 (6%)	9/9 (100%)
Hanno partecipato a soli studi osservazionali	8/36 (22%)	
Hanno ritirato almeno una volta la propria adesione ai trial clinici dopo il meeting investigator o a trial già avviato	6/36 (17%)	2/9 (33%)
Hanno reclutato un numero di assistiti = 0	6/36 (17%)	2/9 (33%)

Tutti si sono mostrati consapevoli del fatto che la sperimentazione farmacologica sull'uomo impone un grande senso di responsabilità, di cautela e di rispetto di principi di precauzione.

È la sperimentazione in età pediatrica ad essere gravata dalle maggiori preoccupazioni di tipo etico: occorre guardare in primo luogo al bambino, aggiungendo alle normali "precauzioni etiche" (parere del Comitato Etico, consenso informato) ulteriori garanzie a tutela del bambino e della sua integrità psicofisica (divieto di sperimentazioni se non è dimostrato che ne può derivare un immediato vantaggio; assenso del bambino stesso accanto al consenso dei genitori).

Sono state poi evidenziate le difficoltà rilevate nella conduzione degli studi proposti sia per un'oggettiva mancanza di tempo, sia per la complessità dei protocolli, sia per la diffidenza, o meglio la non abitudine degli assistiti "tipici ambulatori" ad aderire a proposte di ricerca, cosa che si traduce in una "resistenza al consenso informato" massima soprattutto negli studi che coinvolgono i bambini.

È stato anche puntualizzato come la maggior parte dei protocolli sperimentali siano ancora disegnati pensando a una "casistica" di tipo universitario, per cui spesso gli studi non sono di agevole attuabilità e si è auspicata, per il futuro, una "taratura" dei protocolli allineata con la realtà dell'assistenza extra-ospedaliera.

CONCLUSIONI

L'attività di ricerca e sperimentazione clinica da parte del MMG, anche alla luce dell'esperienza appena illustrata, si è rivelata senza dubbio portatrice di valori aggiunti alla professionalità del MMG; i MMG e la SIMG (Società Italiana di Medicina Generale), in particolare, considerano la sperimentazione sui farmaci come uno strumento

per mettere a punto ipotesi di ricerche originali e autonome della medicina generale, obiettivo che negli ultimi anni si è andato sempre più concretizzando con la realizzazione di ricerche ideate da SIMG (studi DECOR, VARIO, ITACA, LesScore, ecc). Inoltre la SIMG ha creato da anni *Health Search*, l'istituto di ricerca della medicina generale italiana che offre agli iscritti la palestra in cui esercitarsi per realizzare ricerche di qualità che abbiano rilevanza scientifica e siano condotte con rigore metodologico [12].

Nello specifico dell'esperienza genovese si rileva come il tasso di adesione dei MMG al registro degli sperimentatori sia piuttosto alto (15,7%), tenendo presente che per diventare sperimentatori sono richiesti alcuni requisiti di struttura e di gestione che vanno oltre quelli richiesti "da convenzione" allo stato attuale e che comunque si è partiti da zero con medici che da trent'anni non partecipano ad attività del genere; la pronta attivazione da parte della ASL 3 genovese rispetto alla legge del 2001 ha consentito parallelamente una buona risposta dei MMG. In molte Province italiane, al contrario, non risulta alcuna attività della ASL in questa direzione.

Sicuramente il passo successivo potrebbe essere quello di riconoscere l'attività di sperimentazione come parte integrante, ancorché opzionale, dei compiti del MMG e quindi di attribuire a essa un peso specifico nell'ambito delle attività convenzionali del MMG. In questa direzione va la proposta della rifondazione della medicina generale elaborata dalla FIMMG e presentata al governo nella scorsa legislatura (9 giugno 2007) [13]. Secondo questo documento l'attività del MMG si deve poter svolgere secondo diverse modalità e sistemi di retribuzione, all'interno di una nuova forma organizzativa definita Unità di Medicina Generale (UMG). Si tratta di un'unità produttiva che sviluppa sistemi di assistenza, ricerca

Tabella IV
Il trend di partecipazione dei MMG alle sperimentazioni [11]

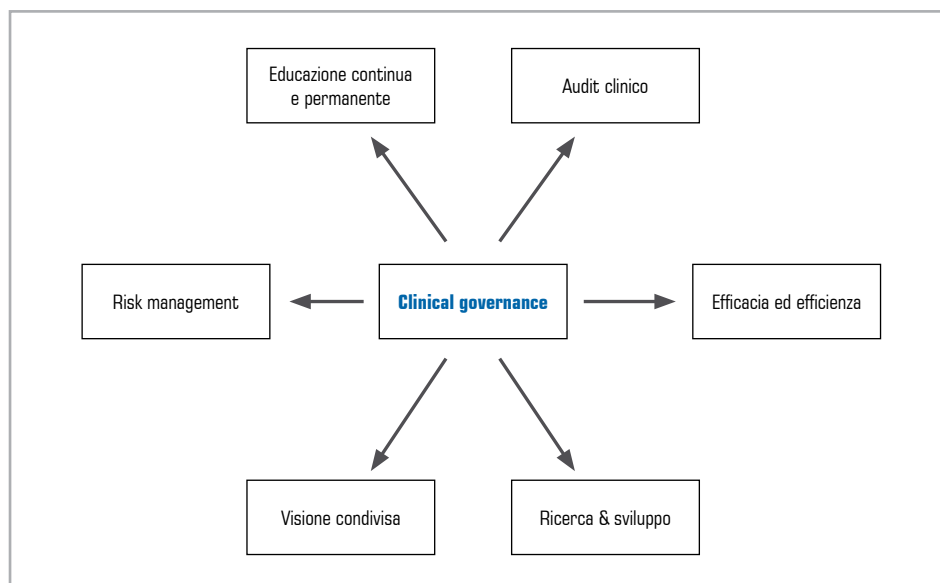


Figura 3
Il modello della clinical governance in medicina generale [13]

e sviluppo secondo il modello della *clinical governance* (Figura 3). Le attività del MMG all'interno dell'UMG comprendono:

- attività di tipo fiduciario (quota capitaria);
- attività di tipo non fiduciario (oraria o per obiettivo).

Tra queste ultime troviamo:

- attività di continuità assistenziale notturna, diurna, feriale e festiva, domiciliare e ambulatoriale;
- attività di assistenza domiciliare programmata, integrata e residenziale, attività assistenziali programmate, quali progetti prevenzione, ambulatori dedicati a malattie croniche, prelievi o prestazioni di particolare impegno professionale (ECG, eco, TAO);

- attività relative alla gestione del sistema informativo (analisi epidemiologiche, ecc.);

- attività di formazione, docenza e audit (dentro e fuori l'UMG);

- attività organizzative e gestionali dentro l'UMG (coordinatore UMG) e fuori dall'UMG (attività dirigenziale);

- *tutoring* e attività seminariale universitaria e di formazione specifica, attività valutativa per l'esame di stato;

- **attività di ricerca.**

Infine un ulteriore valore aggiunto dell'esperienza consiste in un impulso alla pratica della farmacovigilanza, ancora molto deficitaria nel nostro Paese, sia a livello territoriale che ospedaliero.

BIBLIOGRAFIA

1. Brignoli O, Recchia G. Attualità. La medicina generale: protagonisti nella ricerca. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* 1998; 2. Disponibile su: <http://www.simg.it>
2. Valle I. La sperimentazione clinica controllata nello studio dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta: il progetto organizzativo dell'azienda sanitaria 3 genovese. Tesi di specialità in Igiene e Medicina preventiva, 2003
3. DM 10 maggio 2001 in tema di "Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta". *Gazzetta Ufficiale* n. 139 del 18 giugno 2001
4. Circolare del Ministero della Salute n. 6 del 2 settembre 2002 in tema di "Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998". *Gazzetta Ufficiale* n. 214 del 12 settembre 2002
5. DM 18 marzo 1998 in tema di "Istituzione dei comitati etici". *Gazzetta Ufficiale* n. 122 del 28 maggio 1998
6. Direttiva 2001/20/CE

7. Dlgs n. 211 del 24 giugno 2003 in tema di "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico". *Gazzetta Ufficiale* n. 184 del 9 agosto 2003
8. Linee Guida per la Buona Pratica Clinica (CPMP/ICH/135/95), allegato al DM del 15 luglio 1997 in tema di "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali". *Gazzetta Ufficiale* n. 191 del 18 agosto 1997, Supplemento Ordinario n. 162
9. Accordo Collettivo Nazionale per la disciplina dei rapporti con i medici di medicina generale ai sensi dell'art. 8 del D. lgs n. 502 del 1992 e successive modificazioni e integrazioni. Disponibile su: <http://www.fimmg.org/>
10. Tomino C. Manuale tecnico-pratico sulla sperimentazione clinica dei medicinali. Roma: Critical Medicine Publishing, 2004
11. Valle I. Comunicazione al corso "Il MMG e il PLS nel processo di sviluppo territoriale delle sperimentazioni cliniche controllate di fase III e IV e non interventistiche osservazionali". Genova: 23 giugno 2007
12. Parretti D, Rossi A, Filippi A, Peruzzi E. Sperimentazione clinica in medicina generale: l'esempio dello studio LesScore. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* 2008; 2. Disponibile su: <http://www.simg.it>
13. La Ri-Fondazione della Medicina Generale Documento approvato all'unanimità dal Consiglio Nazionale FIMMG. Roma: 9 giugno 2007. Disponibile su: <http://www.fimmg.org/>