

Attualità

La medicina generale: "Protagonisti nella ricerca"

Ovidio Brignoli, MMG Brescia

Giuseppe Recchia, Direttore Medico Glaxo Wellcome, Verona

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 (**tab. 1**).

In Spagna, dal 92 al 94 sono stati pubblicati dalla rivista *Atencion Primaria* 220 studi e il sito Web del *British Medical Journal* contiene oltre 4000 pubblicazioni. L'analisi dei lavori italiani pubblicati evidenzia una assoluta prevalenza di studi osservazionali quasi sempre incentrati su aspetti organizzativi della professione ed un piccolissimo numero di studi clinici sperimentali.

Non esiste quindi nel nostro Paese una sviluppata ed autonoma produzione di studi sperimentali in Medicina generale che siano in grado di rispondere a problemi clinici, professionali o gestionali dei medici di famiglia. La scarsa presenza della Medicina Generale nell'ambito della ricerca rivela un ritardo culturale della categoria e una sottovalutazione del ruolo e del valore della medicina generale come disciplina autonoma. Tutto ciò determina una difficoltà a pensare ed elaborare ricerche originali nei contenuti a differenza di quanto accade in altri Paesi nei quali la medicina di famiglia ha la stessa dignità di quella ospedaliera ed universitaria.

Un secondo problema è la scarsa conoscenza del "metodo della ricerca" che non fa parte del bagaglio di formazione di base del medico di famiglia e che non viene appreso se non si partecipa concretamente a qualche studio. Lo sforzo della Simg di costituire il primo Istituto autonomo di ricerca della medicina generale italiana -HEALTH SEARCH- è finalizzato anche alla diffusione tra i medici della formazione al metodo della ricerca, all'approccio agli strumenti d'uso (epidemiologia, statistica ecc).

Metodo osservazionale e metodo sperimentale. Sperimentazione ed osservazione sono due metodi propri della ricerca analitica, ovvero della ricerca che tenta di stabilire rapporti di causa ed effetto tra diverse variabili, come ad esempio un intervento sanitario ed una misura di salute. Nella ricerca osservazionale il ricercatore guarda senza influenzare i fenomeni e cerca di verificare l'esistenza di una correlazione tra di loro attraverso l'analisi statistica. In uno studio farmacologico osservazionale prospettico, ad esempio, la terapia viene assegnata ai pazienti sulla base del comune giudizio clinico

con cui viene trattato il paziente nelle correnti condizioni assistenziali. Nella sperimentazione clinica (randomized clinical trial), al contrario, il ricercatore modifica intenzionalmente la pratica assistenziale, assegnando il trattamento farmacologico non sulla base del proprio abituale giudizio clinico ma in modo casuale (random) per evitare che pregiudizi o altri errori sistematici possano influire sui risultati della ricerca. La ricerca osservazionale può generare ipotesi sulla associazione tra un farmaco ed una condizione di salute, ma solo occasionalmente può provarle.

La medicina delle prove di efficacia (Evidence Based Medicine) deriva le proprie conclusioni da revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati e controllati e non da studi osservazionali. Risulta pertanto paradossale che in Italia, nel momento in cui la medicina delle prove di efficacia viene accettata da gran parte della medicina come metodo di orientamento e di supporto alle scelte diagnostiche e terapeutiche, la medicina generale non possa in alcun modo produrre o contribuire agli studi che orienteranno le proprie decisioni cliniche. Sperimentazione clinica del farmaco in Italia. La sperimentazione clinica dei farmaci è nella maggior parte dei paesi europei uno degli ambiti di ricerca della medicina generale che contribuisce allo sviluppo dei farmaci e delle terapie. Quattro sono convenzionalmente le fasi della sperimentazione clinica. Nella tabella 2 sono riassunti alcuni obiettivi e le procedure che la regolamentano. **(Tab. 2)**

Fino ad oggi in Italia la medicina generale è di fatto esclusa dalla fase IV e per legge dalla fase 3. La **tabella 3** riassume tutte le disposizioni legislative che normano la sperimentazione clinica dei farmaci nel nostro paese. Un recente sondaggio effettuato mediante questionario riporta che, nei 46 paesi che hanno risposto, solo Corea, Grecia, Panama e l'Italia non possono effettuare sperimentazioni cliniche dei farmaci con i medici di medicina generale. In tutti gli altri il generalista è il soggetto primario della sperimentazione. In questi paesi inoltre non sono richieste speciali autorizzazioni ma solo l'osservanza delle norme di buona pratica clinica (GCP) e i medici di famiglia sono equiparati ai medici ospedalieri.

Secondo queste norme lo sperimentatore viene definito come una persona responsabile della conduzione dello studio clinico presso un centro di sperimentazione, mentre il centro di sperimentazione è il luogo dove vengono effettivamente condotte le attività collegate allo studio. I requisiti dello sperimentatore, sempre secondo le GCP, sono la formazione adeguata, l'esperienza necessaria per condurre la ricerca e possedere le risorse necessarie.

Secondo le norme di buona pratica clinica l'idoneità dello sperimentatore dipende dalla appropriatezza dell'ambito assistenziale. In molte patologie il medico di medicina generale diventa di fatto l'unico sanitario in grado di reclutare malati e provare i farmaci rispettando le norme di buona pratica clinica. In Italia succede spesso che le autorità regolatorie accettino sperimentazioni cliniche realizzate da colleghi generalisti di altri Paesi per autorizzare l'immissione in commercio della molecola. Recenti normative sulla sperimentazione clinica dei farmaci di fase 3. Una lettura attenta delle disposizioni di legge degli ultimi anni sembrano aprire nuove prospettive alla medicina generale per realizzare sperimentazioni cliniche di fase tre.

- La circolare n. 8 del 10.07.1997 del Ministero della Sanità precisa i criteri per il riconoscimento

dell'idoneità a condurre la sperimentazione di medicinali dei centri non universitari o ospedalieri e prevede che la sperimentazione clinica possa essere effettuata in Università, in Ospedale o in altre strutture ritenute idonee dal Ministero della Sanità.

- Il DM 19.03.1998 stabilisce che le istituzioni sanitarie private di cui all'articolo 8 comma 5 D. Leg.502/92, se accreditate ed in possesso del riconoscimento di idoneità rilasciato dall'ASL competente per territorio, previa approvazione del Comitato Etico dell'Azienda Sanitaria Locale, possano effettuare sperimentazioni cliniche di fase 2 e 3 di natura multicentrica e con la partecipazione di almeno una struttura pubblica.

- Il DM del 13 maggio 1999, prevede che le sperimentazioni cliniche di fase 2 e 3 possano essere condotte presso le strutture non ospedaliere delle aziende sanitarie locali purchè le predette strutture delle ASL siano ritenute idonee alla sperimentazione dalla direzione sanitaria dell'azienda stessa e siano in possesso dei requisiti minimi per l'esercizio delle attività sanitarie e ne sia stata data comunicazione al Ministero della Sanità da parte del direttore generale della ASL.

L'attuale impossibilità a condurre sperimentazione clinica di fase 3 negli studi dei medici di famiglia non deriva da norme di legge ma da decreti e circolari ministeriali. E' opportuno precisare che in nessun caso si fa divieto al medico di cure primarie di condurre sperimentazioni cliniche di fase 3; tali decreti infatti intervengono sull'ambito di assistenza e non sulle figure professionali.

Per quanto riguarda la fase 4, non viene esclusa la possibilità di condurre studi clinici con disegno sperimentale da parte di medici di MG, ma questi possono essere condotti solo su richiesta del ministero della Sanità, in rapporto a specifici motivi sanitari. Perchè condurre sperimentazioni cliniche dei farmaci in Medicina generale. In realtà le motivazioni a condurre sperimentazioni cliniche dei farmaci in Medicina Generale possono essere di diversa natura ed appartenere ai diversi soggetti coinvolti quali la Sanità, i pazienti, i cittadini, la medicina generale e l'industria del farmaco. Noi analizziamo soprattutto le motivazioni che interessano i medici delle cure primarie premettendo alcune valutazioni di contesto che non possono essere ignorate e che forniscono una solida validità a questa ricerca. La peculiarità di alcuni farmaci che sono indirizzati a malattie che si trovano quasi esclusivamente sul territorio, gli orientamenti del piano sanitario tesi a privilegiare le cure domiciliari e territoriali a scapito di quelle ospedaliere aumentano di fatto le opportunità offerte alla medicina generale di sperimentare per prima alcuni farmaci e da ultimo l'aumento della prevalenza delle malattie croniche che offrono alle cure primarie una grande quantità di persone su cui verificare e provare l'efficacia di alcuni farmaci.

Il medico generale può recuperare il ruolo di ricercatore che può aumentare la sua conoscenza e competenza specifica nel campo farmacologico, egli può apprendere un metodo da applicare alla propria pratica clinica, può migliorare e affinare il suo spirito critico nel settore della sorveglianza e della prevenzione. L'accesso a servizi di letteratura e a nuove procedure diagnostiche e terapeutiche fornisce al medico nuove conoscenze che possono migliorare la pratica clinica. La sperimentazione clinica obbliga il medico a colloquiare con il paziente fornendo spiegazioni sulle procedure cui verrà

sottoposto e quindi rinforzando la propria credibilità e il rapporto fiduciario. Da ultimo, la sperimentazione deve riconoscere al medico un compenso economico commisurato al lavoro svolto e un compenso non economico (formazione, crediti). Proposte operative. In pratica il modello ospedaliero ed universitario potrebbe essere copiato nella gestione della sperimentazione clinica dei farmaci in medicina generale.

1. Lo sponsor identifica i potenziali sperimentatori tra i medici delle cure primarie anche avvalendosi delle società professionali
2. Lo sponsor si accorda con gli sperimentatori sul protocollo di studio
3. Lo sponsor richiede alla ASL competente l'autorizzazione alla sperimentazione clinica mentre lo sperimentatore sottopone il protocollo al comitato etico della azienda sanitaria
4. Inizia lo studio e lo sperimentatore viene sottoposto alle visite di Quality Assurance ed eventualmente alle ispezioni delle autorità sanitarie
5. Al termine dello studio lo sperimentatore viene compensato dalla ASL.

Una possibile variante può essere legata ad un coordinamento dello studio da parte di un centro universitario

Problemi aperti. Le sperimentazioni cliniche dei farmaci in medicina generale devono essere necessariamente e sempre di buona qualità.

La medicina generale deve quindi cominciare ad esprimere una riflessione autonoma e critica sugli obiettivi delle sperimentazioni cliniche dei farmaci. Un gruppo di esperti riunito ad Erice ha provato a formulare una serie di spunti di riflessione per una sperimentazione di qualità. Nel documento sono anche citati alcuni problemi strutturali della medicina generale che fino ad ora hanno rappresentato ostacoli alla realizzazione di ricerche e possono rappresentare anche limiti obiettivi per le sperimentazioni cliniche dei farmaci. Il più importante di questi è l'isolamento del medico di famiglia italiano che in una sparuta minoranza e da poco tempo ha cominciato ad associarsi con altri colleghi. In relazione alla sperimentazione clinica invece devono essere motivo di riflessione i seguenti punti che fanno parte della dichiarazione di Erice:

- 1- Informazione e controllo
- 2- Organismi intermedi
- 3- Criteri del compenso

4- Livello di partecipazione

5- Garanzia etiche

6- Finanziamenti

Conclusioni. C'è ormai un consenso diffuso sulla necessità di aprire la sperimentazione clinica dei farmaci di fase 3 e 4 alla Medicina Generale Italiana. L'anno 2000 dovrebbe rappresentare per la Simg il momento in cui si passa dalle parole ai fatti provando a realizzare sperimentazioni cliniche di qualità di fase 3 e 4. Questo obiettivo però non deve essere il più importante per la società e per i suoi iscritti. Noi consideriamo la sperimentazione sui farmaci come uno strumento per mettere a punto ipotesi di ricerche originali ed autonome della medicina generale. Health Search è l'istituto di ricerca della medicina generale italiana che offre agli iscritti la palestra su cui esercitarsi per realizzare ricerche di qualità che abbiano rilevanza scientifica e siano realizzate con rigore metodologico.

Tabella 1: numero di studi condotti in medicina generale pubblicati da riviste italiane (*the Practitioner, ed italiana, Simg, Ricerca & Pratica, Medicinae Doctor*) tra il 1983 e il 1998

Anni	1983-1986	1987-1988	1989-1990	1991-1992	1993-1994	1995-1996	1997-1998
n. lavori	8	20	15	29	12	63	91

Tabella 2: Memorandum per chi deve sperimentare i farmaci

Le fasi. Gli obiettivi

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; 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 a doppio ceco randomizzato e le condizioni degli studi il più possibile vicino alle normali condizioni d'uso.

Fase IV Si tratta di studi condotti successivamente alla commercializzazione dei medicinali condotti in base alle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio (farmacovigilanza/valutazione del valore terapeutico).

Le procedure

- Gli accertamenti previsti nella fase I sono demandati all'Istituto superiore di sanità e determinano il rilascio dell'autorizzazione da parte del ministero della Sanità a effettuare la sperimentazione clinica sull'uomo
- Le tre fasi riguardanti l'estensione sull'uomo si svolgono sotto il controllo dell'Iss dietro specifica autorizzazione ministeriale, concessa dopo l'esame da parte della Cuf
- La fase IV può essere effettuata esclusivamente presso ospedali e istituti pubblici e non può essere svolta se il ministero, che deve esserne informato almeno 30 giorni prima, ha espresso motivato dissenso. Sperimentazioni al di fuori delle sedi indicate sono autorizzate solo per esigenze di salute pubblica
- Se il medicinale non è di nuova istituzione, il ministero esprime una "delibazione di notorietà sul farmaco" e la sperimentazione può essere effettuata senza gli accertamenti dell'Iss.

Tabella 3:Tutte le norme in vigore

Decreto ministeriale 28 luglio 1977 , Gazzetta Ufficiale n. 216 del 9 agosto 1977: Regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo

Decreto ministeriale 25 agosto 1977 , Gazzetta Ufficiale n. 238 del 1 settembre 1977: Rettifiche al decreto ministeriale 28 luglio 1977 concernente il regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo

Decreto ministeriale 4 dicembre 1990 - Gazzetta Ufficiale n. 297 del 21 dicembre 1990: Modificazioni al decreto ministeriale 23 giugno 1981 recante disciplina dell'attività di informazione scientifica sui farmaci

Decreto ministeriale 27 aprile 1992 (e relativi allegati), supplemento ordinario n. 86 alla Gazzetta Ufficiale n. 139 del 15 giugno 1992: Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, anche in attuazione della direttiva n. 91/507/Cee

Circolare n. 8 del 10 luglio 1997.Ð Gazzetta Ufficiale n. 168 del 21 luglio 1997: Sperimentazione clinica dei medicinali

Decreto ministeriale 15 luglio 1997 Ð Supplemento ordinario n. 162 alla Gazzetta Ufficiale n. 191 del 18 agosto 1997: Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. (Gli allegati al presente decreto sostituiscono in toto gli allegati al decreto ministeriale 27 aprile 1992)

Decreto ministeriale 21 novembre 1997 Ð Gazzetta Ufficiale n. 57 del 10 marzo 1998: Definizione delle procedure per l'inoltro delle richieste di approvazione di programmi di ricerca clinica comportanti l'esposizione di persone a radiazioni ionizzanti

Decreto ministeriale 18 marzo 1998 Ð Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998: Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici

Decreto ministeriale 18 marzo 1998 Ð Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998: Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche

Decreto ministeriale 19 marzo 1998 . Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998: Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali

Decreto ministeriale 15 settembre 1998 Ð Gazzetta Ufficiale n. 222 del 23 settembre 1998: Integrazione al decreto ministeriale 18 marzo 1998, recante "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche".

Decreto ministeriale 7 ottobre 1998 , Gazzetta Ufficiale n. 274 del 23 novembre 1998: Integrazioni all'allegato al decreto 19 marzo 1998, recante "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali"

Decreto ministeriale 20 gennaio 1999, Gazzetta Ufficiale n. 31 dell'8 febbraio 1999: Misure relative all'immissione in commercio e alla sperimentazione clinica di medicinali contenenti materiali di origine bovina

Circolare n. 6 dell'8 aprile 1999, Gazzetta Ufficiale n. 90 del 19 aprile 1999: Chiarimenti sui decreti ministeriali 18 marzo 1998 e 19 marzo 1998 pubblicati nella Gazzetta Ufficiale n. 123 del 28 maggio 1998

Decreto ministeriale 13 maggio 1999 , Gazzetta Ufficiale n. 174 del 27 luglio 1999: Integrazioni al decreto ministeriale 18 marzo 1998 recante: "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche" e al decreto ministeriale 19 marzo 1998 recante: "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali"

Decreto legislativo n. 229 del 19 giugno 1999, Supplemento ordinario n. 132/L alla Gazzetta Ufficiale n. 165 del 16 luglio 1999: Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'art. 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419 (art. 11; art. 13, nuovo art. 15-quinquies del decreto legislativo n. 502 del 30 dicembre 1992).

