

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA IN MEDICINA TERRITORIALE

Atti del convegno

Verona, 19 maggio 2001

a cura di

JOPPI R. E BASTAROLO D.

Servizio Farmaceutico Territoriale, ULSS 20 - Verona

Malgrado le difficoltà legate alla trasposizione in testo scritto di un discorso orale, i curatori hanno cercato di riportare il più fedelmente possibile il senso dei diversi interventi. Il contenuto degli interventi è stato comunque rivisto e approvato dai singoli relatori.

*Per la realizzazione del presente volume,
si ringraziano Battistin S., Ferri M. e Pinato S.*

Relatori

dott. MAURIZIO AGOSTINI
Farmindustria Roma

dott. FAUSTO BODINI
Medico di Medicina Generale - Azienda ULSS 20 Verona

dott. MICHELE GANGEMI
Pediatria di Libera Scelta - Azienda ULSS 20 Verona

dott.ssa ROBERTA JOPPI
Servizio Farmaceutico Territoriale - Azienda ULSS 20 Verona

dott. NELLO MARTINI
Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza
Ministero della Salute Roma

prof. LUIGI PAGLIARO
Istituto di Medicina Generale e Pneumologia - Università degli studi di Palermo

dott. GIANNI TOGNONI
Laboratorio di Farmacologia Clinica
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano

dott. MASSIMO TOMBESI
Medico di Medicina Generale Macerata - CSerMEG

dott. CARLO TOMINO
Dipartimento per la Valutazione e la Farmacovigilanza
Ministero della Salute Roma

prof. LUCIANO VETTORE
Società di Pedagogia Medica - Università degli Studi di Verona

Indice

Presentazione <i>Luciano Flor, Direttore Sanitario</i>	VII
INTRODUZIONE <i>Valerio Alberti, Direttore generale dell'ULSS 20</i>	11
INTERVENTI	
Specificità della sperimentazione clinica in Medicina Territoriale <i>L. Pagliaro, Università degli Studi di Palermo</i>	15
Presentazione del nuovo decreto <i>R. Joppi, ULSS 20 Verona</i>	20
Commento operativo del nuovo decreto <i>G. Tognoni, Istituto "Mario Negri" di Milano</i>	23
Aspettative e proposte della Medicina Territoriale <i>M. Tombesi, CSeRMEG</i> <i>F. Bodini, MMG di Verona</i>	28
Aspettative e proposte della Pediatria <i>M. Gangemi, ACP di Verona</i>	33
Sperimentazione e formazione in Medicina Territoriale <i>L. Vettore, Società di Pedagogia Medica</i>	36
Sperimentazione e politiche generali del farmaco <i>M. Agostini, Farindustria</i> <i>C. Tomino, Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza</i>	41
Conclusioni <i>N. Martini, Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza</i>	47
APPENDICE	
Decreto Ministeriale 10 maggio 2001	XI

Presentazione

“La Medicina Generale (MG) e la Pediatria di Libera Scelta (PLS) entrano nella ricerca o la ricerca entra nella MG e nella PLS?”

dott. L. Flor

La provocazione induce a riflettere sulla portata della novità introdotta dal D.M. del 10 maggio 2001 che disciplina la sperimentazione in medicina territoriale.

Il Servizio Sanitario Nazionale viene chiamato a confrontarsi e a far proprio il tema della ricerca in un contesto da sempre e da tutti considerato strategico per il sistema sanitario e che tuttavia proprio nell'ambito della ricerca e della sperimentazione ha visto l'impegno di professionisti e società scientifiche al di fuori di un programma di ricerca, che oggi l'attuazione del nuovo decreto consente di prefigurare. Un programma tutto da scrivere ma che lascia intravedere una grande opportunità scientifica, culturale e organizzativa.

Infatti, se non sfugge, e non può sfuggire, l'impatto che potrà avere il confronto dell'operato quotidiano con le regole e il sapere che contraddistinguono la ricerca (in primo luogo come occasione di autovalutazione), senz'altro è ben presente l'impatto determinato dall'essere attore, anzi primo attore, nella produzione di conoscenza, cogliendo quest'opportunità per approfondire e “portare fuori” esperienze e risultati ed entrando in tal modo da protagonisti nel dibattito scientifico e culturale. Dunque la ricerca nella medicina territoriale come occasione per mettere “in rete” un patrimonio di conoscenze che origina dalla realtà, cioè dal contesto di popolazione e territorio in cui quotidianamente la MG e la PLS si confrontano con i bisogni di salute.

La nuova normativa interpella direttamente anche il sistema sanitario pubblico, impegnandone le capacità di organizzare e gestire la sperimentazione, di far coincidere gli obiettivi delle U.L.S.S. con quelli della ricerca, di migliorare il servizio al cittadino e di garantire l'autonomia dei professionisti.

Credo quindi che il nuovo decreto possa essere visto come opportunità per diffondere nel contesto territoriale il metodo proprio della ricerca: introdurre nuove variabili, valutarne risultati e ricadute e da questi ripartire. Già, ripartire, perché lo scopo dalla ricerca è produrre conoscenza, conoscenza da valutare, convalidare, diffondere e, a fronte di evidenza, trasferire nella pratica clinica.

Dunque auguro ‘buon lavoro’, affinché la MG e la PLS entrino nella ricerca clinica, occasione ma anche banco di prova per tutti gli attori.

INTRODUZIONE

Il nuovo decreto offre anche ai Medici di Medicina Generale (MMG) e ai Pediatri di Libera Scelta (PLS) la possibilità di entrare nella ricerca clinica. Il primo significato generale di tale novità va colto nel **rapporto ospedale-territorio**. L'opportunità cui ci troviamo di fronte consente di gettare un ulteriore ponte nella direzione della continuità assistenziale, una delle principali strategie di sviluppo dei nostri servizi.

dott. V. Alberti

La seconda specificità, insita nella sperimentazione clinica territoriale, è rappresentata dalla sua naturale vicinanza alla popolazione reale dei pazienti. Pertanto le conoscenze derivate da questa tipologia di studi risulteranno direttamente trasferibili ai soggetti che i MMG e PLS incontrano nella loro pratica quotidiana, ampliando così quelle che provengono dagli studi condotti su pazienti arruolati nei contesti ospedaliero o universitario.

Il terzo elemento di novità è rappresentato dai pazienti che potranno assumere un ruolo diverso rispetto a quello che fino ad oggi hanno avuto nella sperimentazione ospedaliera: con un maggiore coinvolgimento nelle decisioni, nella valutazione degli esiti e nelle strategie di *follow-up*.

La sperimentazione clinica in medicina territoriale costituisce inoltre una straordinaria occasione di formazione per il MMG e il PLS in quanto alimenta quel circolo virtuoso tra sviluppo culturale e pratica clinica che costituisce il motore per ogni professionista, indipendentemente dal contesto in cui egli si trovi ad operare. In questo senso ci si augura che la sperimentazione clinica divenga un patrimonio diffuso tra i medici territoriali e che non rimanga un'esperienza elitaria, in quanto, se così fosse, non sarebbe possibile creare una massa critica sufficiente per farne uno strumento di emancipazione (viste le peculiari caratteristiche che la contraddistinguono) in mano al medico territoriale.

Infine, questo nuovo decreto rappresenta una sfida anche per le Aziende Sanitarie nel loro complesso, dal momento che vengono, in un certo modo, obbligate a darsi un'opportuna organizzazione e ad investire risorse adeguate alla sperimentazione, affinché non rimanga patrimonio di pochi.

INTERVENTI

Specificità della sperimentazione clinica in Medicina Territoriale

Premessa

L'attività di ricerca nell'ambito della medicina territoriale non deve limitarsi alle sperimentazioni cliniche, per quanto importanti esse siano. Il medico territoriale, una volta stimolato ad entrare nell'area della ricerca, deve cercare di non trascurare anche quegli spazi (epidemiologia, storia naturale, caso-controllo) che possono essere di grande importanza per le conoscenze della medicina e sono meno esposti ai problemi legati alla sponsorizzazione.

Il decreto sulla sperimentazione in medicina territoriale non nasce come qualcosa di singolare, di occasionale o particolare, ma è il frutto di una lunga elaborazione "politica" all'interno della Commissione Uniac del Farmaco (CUF) e del Dipartimento dei Medicinali e della Farmacovigilanza in tutti questi anni, per opera soprattutto del dott. Martini.

Nell'ambito della sperimentazione il decreto del '98 ha aperto la valutazione dei protocolli alla periferia e ha riattivato la sperimentazione clinica italiana nel mondo. Il decreto di cui oggi parliamo è stata una maturazione di questo filo logico.

In questi ultimi anni, la CUF ed il Dipartimento non hanno mai sganciato la propria attività progettuale dai contenuti culturali. Questo è un altro merito da attribuire al dott. Martini ed al suo gruppo. Ne sono esempio i corsi per i componenti dei Comitati Etici, un'assoluta novità nella storia del Ministero della Salute, e l'"invenzione" del Bollettino di Informazione sui Farmaci (BIF) che da una doppia pagina che nessuno leggeva, è divenuto un qualcosa che non solo viene letto con gradimento dalla grande maggioranza dei MMG, ma anche dai medici ospedalieri e universitari.

1. La Medicina Generale (MG) in un sistema sanitario

Secondo una definizione della Starfield comparsa su Lancet nel 1994 per "Primary care" s'intende un sistema di cura di primo contatto, continuo, comprensivo privo cioè di selettività di patologia, coordinato tra ospedale e territorio offerto a popolazioni non differenziate per sesso, patologia o organo (figura 1).

Dalla Primary care emerge, in caso di necessità, la Secondary care, cioè gli ospedali generali, ed infine la Tertiary care, cioè gli ospedali di particolare competenza. Oltre il 90% dei problemi di salute della popolazione vengono risolti a livello di Primary care.

prof. L. Pagliaro

La MG è un elemento forte in tutti i sistemi sanitari. Esiste una perfetta correlazione tra la qualità del sistema sanitario e il ruolo svolto dalla Primary care al suo interno e si può affermare che i sistemi sanitari incentrati sulla MG sono associati ad un livello più elevato degli indici di salute, ad una minore spesa sanitaria, ad un minor consumo di farmaci pro capite e ad un maggior gradimento della popolazione.

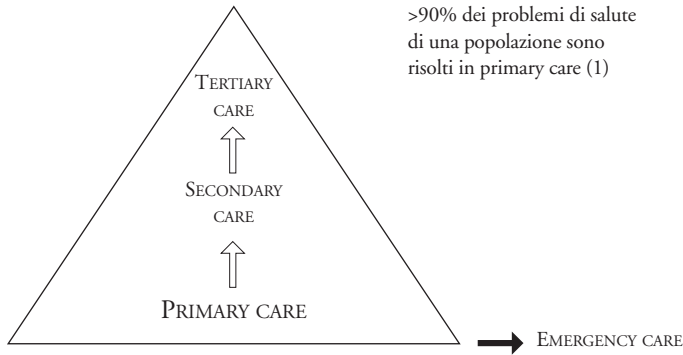


Figura 1: *Primary care in health systems (Wilson S & al, BMJ 2000; 320 24).*

2. Sperimentazioni randomizzate (RCTs) in ospedale: applicabilità in MG

Quello che oggi accade in Italia, e in pochi altri Paesi, è che dalle sperimentazioni condotte in Secondary e Tertiary care derivano i trattamenti che poi vengono adottati a livello di Primary care (figura 2). Tale struttura non è impeccabile dal punto di vista logico e andrebbe sicuramente rivista. Le sperimentazioni attualmente vengono usualmente condotte su popolazioni selezionate, su pazienti che hanno poche comorbidità e che soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione previsti dal protocollo di ricerca. Di conseguenza, i risultati di tali trial potrebbero non essere applicabili in setting diversi e su pazienti con altre caratteristiche.

Ad avvalorare ciò viene di seguito riportata una tabellina pubblicata su *The Lancet del 1998* (tabella 1), che riguarda il trattamento dell'insufficienza cardiaca. Sono indicati i dati relativi al setting, all'età, alla diagnosi, al trattamento e alla compliance sia nei pazienti arruolati nei trial che nella popolazione generale.

Per quanto riguarda il setting, i dati delle sperimentazioni cliniche provengono dal contesto ospedaliero, mentre nella realtà i trattamenti si applicano in MG. Analogamente per quanto riguarda l'età, questa risulta generalmente circoscritta nei protocolli sperimentali, mentre non lo è nella popolazione generale. La diagnosi è unica nel trial clinico, insufficienza cardiaca (CHF), mentre nella popolazione generale, per lo più anziana, ci si confronta il più delle volte con situazioni di comorbidità. Per quanto riguarda il trattamento, il protocollo sperimentale propone un unico trattamento, mentre nella pratica quotidiana i pazienti si presentano comunemente con una multiterapia. Infine la compliance, che risulta ottima per quanto riguarda i trial, è assolutamente variabile nella MG.

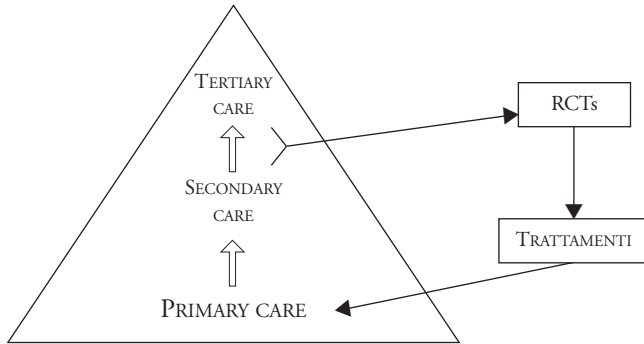


Figura 2: RCTs in ospedale dei trattamenti impiegati in MG.

Tabella 1: Clinical trials and community patients. *Lancet* 1998; 352 (s. 1): S13-7; mod

	CLINICAL TRIAL PTS	COMMUNITY PTS
Setting	Secondary or tertiary care	Primary care
Age	50-70 years	<or> 70 years
Diagnosis	CHF primary	Comorbidity
Treatment	CHF	Concomitant treatments
Compliance	Optimum	Variable

Ci sono numerosissimi esempi di farmaci che sono stati testati in ospedale e che poi vengono prevalentemente impiegati in MG:

- statine nella prevenzione secondaria nella cardiopatia ischemica (*S4, Lancet* 1994; 344:1383);
- warfarin nella fibrillazione atriale (*Ezekowitz MD & al. NEJM* 1992; 327:1406);
- eradicazione di Hp nella dispepsia (*Blum AL & al. NEJM* 1998; 339: 1875).

Nella sperimentazione condotta in ambito ospedaliero ci sono due livelli di selezione dei pazienti. Il primo si ha nel passaggio dalla MG all'ospedale. Infatti soltanto il 10% circa dei pazienti del territorio raggiunge l'ospedale, per severità della patologia, per problemi legati alla diagnostica o all'applicazione della terapia. Esiste poi un secondo passaggio, una seconda selezione della popolazione, dovuta all'arruolamento dei soggetti che devono rispettare i criteri di inclusione ed esclusione previsti dal protocollo sperimentale. Infine, in malattie croniche, la durata della sperimentazione è solitamente insufficiente a valutare *end point* clinicamente rilevanti.

3. Come dovrebbero essere condotte le sperimentazioni cliniche in MG?

Quali sono i modelli e quali i problemi?

I trial condotti in MG dovrebbero adeguarsi preferibilmente ai cosiddetti modelli di “*pragmatic trials*”. Qual è la finalità di un “*pragmatic trial*”? Una sperimentazione di questo tipo è disegnata per valutare l’“*effectiveness*” di un trattamento, ossia la sua efficacia nelle condizioni ordinarie, al di fuori cioè di un ambito prettamente sperimentale, in altre parole l’“*effectiveness*” come l’efficacia tradotta nella realtà quotidiana.

La domanda cui un “*pragmatic trial*” dovrebbe dare risposta è dunque la seguente: “È più raccomandabile il trattamento A o il trattamento B?”

Per rispondere è necessario ricorrere a sperimentazioni condotte in un ampio campione di pazienti e su popolazioni che risultino largamente rappresentative dei soggetti affetti dalla patologia oggetto d’indagine. Solo così il risultato è effettivamente generalizzabile. Inoltre, poiché i risultati della comparazione tra il trattamento A e quello B si traducono nella raccomandazione dell’uno piuttosto che dell’altro, i dati debbono essere analizzati rispetto al trattamento assegnato durante la randomizzazione e non rispetto a quello effettivamente ricevuto. In generale, è raccomandabile operare con entrambe le tipologie di analisi dei dati, anche se ciò che conta è quella condotta rispetto al trattamento assegnato.

Nei “*pragmatic trials*”:

1. la patologia indagata deve essere frequente e rilevante;
2. i campioni di pazienti debbono risultare rappresentativi della popolazione dei soggetti affetti dalla malattia e i criteri di inclusione/esclusione debbono essere il meno restrittivi possibile;
3. il confronto deve avvenire tra trattamenti attivi e non versus placebo;
4. gli *end points* devono essere clinicamente significativi;
5. l’analisi deve essere di tipo *intention to treat* (ITT);

Esempi di trial pubblicati con le caratteristiche sopra illustrate sono:

- **Il trial terapeutico:** Hatleback JG & al: Heartburn treatment in primary care. *BMJ* 1999; 319: 550
- **Il trial profilattico:** PPP Collaborative Group. Low-dose aspirin and Vit E in people at cardiovascular risk. *Lancet*, 2001: 357: 89
- **Il trial di “management”:** Delaney BC & al. Initial endoscopy or usual management for dyspepsia in pts > 50 yrs. *Lancet* 2000: 356: 1965.

In generale gli articoli di interesse per la MG, compresa la pubblicazione di trial o altre ricerche significative per i medici territoriali sono riportati in diverse riviste internazionali (*British J of General Practice, J of Family Practice, Family Practice, Scand J of Primary Health Care, European J of General Practice, J of General Internal Medicine...*). In Italia, come detto inizialmente, viene pubblicato il *Bollettino di Informazione sui Farmaci (BIF)* del Ministero della Salute che non riporta lavori originali, bensì review.

Per concludere, quali sono i problemi che potrebbero emergere nella conduzione di sperimentazioni cliniche a livello territoriale?

In primo luogo i MMG e i PLS non hanno esperienza e possono non avere la competenza necessaria per partecipare attivamente ad un trial clinico. Tale obiezione può essere sol-

levata da persone che si considerano in possesso della scienza e dubitano che altri possano arrivare alla scienza (vedi l'esperienza dello studio GISSI), ma la partecipazione ai trial può avere di per sé un effetto educativo e modificare le attitudini e la pratica dei medici stessi.

Secondariamente molti MMG e PLS possono non essere interessati a partecipare a sperimentazioni cliniche oppure partecipano ma di fatto non reclutano i pazienti eligibili o li reclutano non consecutivamente (vedi articolo di Gianni Tognoni che illustra le ragioni del fallimento di uno studio in medicina generale 1991). Questi problemi possono essere ridotti o eliminati, innanzitutto stimolando l'interesse nei confronti della ricerca, in secondo luogo attraverso l'incentivazione con crediti formativi, strumento banale ma che almeno inizialmente può attrarre i medici alla ricerca.

Infine, i medici territoriali, essendo spesso isolati, possono incontrare difficoltà di ordine logistico e pratico nella conduzione di sperimentazioni cliniche. Ciò in realtà può divenire uno stimolo alla costituzione di gruppi collaborativi con risorse comuni (segreteria, supporti informatici, altro).

Dunque, gli effettivi vantaggi che la sperimentazione in medicina territoriale può portare sono:

1. una migliore applicabilità dei trattamenti sperimentati direttamente nella MG e nella PLS;
2. lo studio, attraverso i "*pragmatic trial*", di patologie rilevanti nel loro ambiente, su campioni di pazienti rappresentativi della popolazione con la malattia e utilizzando *end-point* clinicamente significativi;
3. un valore educativo legato alla stessa partecipazione ad un trial clinico.

Presentazione del nuovo decreto

dott.ssa R. Joppi

“A health service that is led by primary care must be able to inquire into the practice of primary care, let research in primary care blossom”.

P. Thomas BMJ 2000; 321:2-3

Il Decreto Ministeriale che consente ai medici territoriali la conduzione di sperimentazioni cliniche controllate, rappresenta un'assoluta novità che, da un lato permette all'Italia di riallinearsi rispetto al contesto internazionale (infatti il nostro risultava tra i pochissimi Paesi in cui non era possibile sperimentare al di fuori dell'ambito ospedaliero) e dall'altro ci pone in una posizione quasi di “avanguardia” essendo tra le poche nazioni a possedere una normativa *ad hoc* sulla sperimentazione clinica in MG e PLS.

Analizziamo di seguito i punti salienti del decreto rimandando i lettori al testo integrale della norma.

Quali sperimentazioni è possibile condurre in medicina territoriale?

Nel decreto si fa riferimento a sperimentazioni cliniche di fase III, relative a patologie che non necessitano di ricovero ospedaliero e che sono largamente diffuse sul territorio. È pure prevista la possibilità di condurre ricerche che coinvolgano sia il *setting* ospedaliero che quello territoriale. Sono inoltre possibili particolari sperimentazioni cliniche di fase IV che risultino interessanti per la rilevanza della patologia, dell'intervento terapeutico e della dimensione del campione.

Gli sperimentatori

Sono autorizzati a condurre sperimentazioni cliniche i MMG e i PLS iscritti in un apposito Registro, istituito e aggiornato ogni sei mesi da ciascuna Azienda Sanitaria Locale (ASL).

Gli sperimentatori possono operare singolarmente o in associazione e comunque dopo essersi dotati delle caratteristiche minime, in termini logistici e di strumentazione, necessarie alla conduzione degli studi nel rispetto delle *Good Clinical Practice (GCP)*¹. Sulla

¹ Linee guida internazionali di etica e qualità scientifica utilizzate per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani, recepite dall'Unione europea con una Direttiva del 1995 e successivamente dallo Stato italiano con Decreto del Ministero della Sanità nel 1997.

base dei risultati e dei riscontri effettuati in un periodo transitorio della durata di due anni, verranno fissati, con apposito decreto, i criteri e i requisiti per l'inserimento dei MMG e dei PLS nel registro degli sperimentatori.

Il paziente

La valutazione scientifica ed etica del protocollo si pone a garanzia non solo della qualità scientifica delle ricerche approvate, ma anche e soprattutto a tutela dei pazienti arruolati nei trial.

In questo senso sarà inoltre fondamentale la *lettura* da parte dei medici sperimentatori del "Consenso informato" destinato ai soggetti reclutati: semplice adempimento formale di un atto burocratico/amministrativo o traduzione in *informazione* per i propri pazienti?

Lo sponsor

Le *GCP*¹ definiscono lo sponsor come un individuo, una società, un'istituzione, oppure un'organizzazione che, sotto propria responsabilità, dà inizio, gestisce e/o finanzia uno studio clinico. In altre parole lo sponsor è colui che ha un'idea e la traduce in un protocollo di ricerca e/o finanzia la conduzione della sperimentazione.

Il nuovo decreto attribuisce allo sponsor i seguenti compiti:

1. la presentazione della richiesta di sperimentazione, a livello centrale (CUF) per i primi due anni e successivamente alle singole ASL;
2. la comunicazione dello sperimentatore che coordina la ricerca;
3. l'indicazione nella domanda di sperimentazione dell'elenco delle regioni e delle ASL in cui si svolgerà la ricerca;
4. l'attivazione di corsi specifici per i partecipanti alle singole sperimentazioni;
5. la pubblicizzazione dei risultati delle ricerche.

Nel caso lo sponsor sia l'industria farmaceutica, i risultati dei trial potranno essere utilizzati ai fini dell'inoltro delle domande di rilascio o di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del farmaco sperimentato.

La valutazione dei protocolli sperimentali

Viene effettuata dalla CUF presso il Ministero della Salute nel periodo di transizione (primi due anni) e successivamente dai Comitati Etici delle ASL di appartenenza dei medici sperimentatori.

L'autorizzazione alla sperimentazione clinica

L'ASL autorizza l'avvio del trial dopo aver valutato l'esistenza delle condizioni operative necessarie alla conduzione dello studio stesso nel rispetto del protocollo e delle *GCP*¹.

La convenzione

È stipulata dall'ASL con lo sponsor entro 45 giorni dalla domanda e regola gli aspetti finanziari, assicurativi e quelli remunerativi per gli sperimentatori. La remunerazione dello sperimentatore sarà definita nell'ambito dei programmi di assistenza decisi dall'ASL e

consisterà preferibilmente nel potenziamento di strutture, servizi, apparecchiature e personale. La normativa sottolinea che *non sono possibili rapporti economici diretti tra medico sperimentatore e sponsor*.

Il monitoraggio degli studi clinici

È compito dell'ASL, attraverso un'apposita struttura, assicurarsi che l'attività di sperimentazione sia coerente e non interferisca con le priorità da essa decise in termini di assistenza, formazione e ricerca.

È inoltre sua responsabilità verificare che la conduzione della sperimentazione non pregiudichi l'assistenza terapeutica ai pazienti non inclusi nel trial. A tale scopo l'ASL è tenuta a comunicare, almeno semestralmente, alla Regione competente per territorio la lista degli studi approvati e l'elenco dei MMG e dei PLS coinvolti. Infine, in accordo con il proprio Ufficio Farmaceutico, l'ASL stabilisce le condizioni necessarie a rispettare le *GCP*¹ per quanto riguarda l'approvvigionamento, la distribuzione, la conservazione, la contabilità e la restituzione dei farmaci oggetto della sperimentazione.

La formazione alla/attraverso la sperimentazione clinica

Il nuovo decreto dedica una particolare attenzione agli aspetti formativi connessi alla ricerca clinica, fornendo due linee di indirizzo: da un lato definisce la partecipazione all'attività di ricerca come "qualificante per l'attività professionale", di per se stessa formativa e quindi riconosciuta ai fini dei crediti formativi, dall'altro indica nello stesso Ministero della Salute, nelle ASL e negli sponsor, *limitatamente* ai protocolli proposti, i soggetti deputati all'organizzazione di corsi specifici al fine di "migliorare le competenze nella ricerca clinica dei MMG e dei PLS" e uniformare le procedure di conduzione delle ricerche ai requisiti richiesti dalle *GCP*¹.

La normativa sulla sperimentazione clinica in medicina territoriale è operante dal **1 dicembre 2001**. Ci auguriamo che tale data sia l'inizio di una svolta per la MG e la PLS, affinché venga sfruttata pienamente l'opportunità di produrre conoscenze proprie rispondenti a problemi e contesti reali.

Commento operativo al nuovo decreto

Per definizione la sperimentazione comincia laddove non ci sono ancora risposte, cioè laddove inizia il "non-noto". Queste aree raramente nella pratica coincidono con una sperimentazione di tipo strettamente farmacologico. Infatti quest'ultima rappresenta un piccolo settore delle domande aperte in medicina.

Partendo dalla definizione di "Primary care" con cui il Prof. Pagliaro ha aperto il convegno, cioè *"la medicina primaria intesa come un sistema di cura di primo contatto, continuo, comprensivo, ossia privo di selettività di patologia, coordinato e offerto a popolazioni non differenziate per sesso, malattia o organo"*, si comprende che il punto di riferimento è la MG e non la sperimentazione. La MG esiste prima e al di là del decreto sulla sperimentazione clinica in medicina territoriale. Il problema diviene allora definire la specificità di questo decreto.

A livello ministeriale è stato fatto un notevole sforzo per ricondurre un'ipotesi importante a un qualcosa di praticabile in termini legislativi. È rilevante ricordare che, anche nella sperimentazione territoriale così come in quella ospedaliera, si è resa necessaria un'operazione di mediazione, che si è cercato di non pagare con la rinuncia alle prospettive di lungo periodo.

Come può essere letto questo decreto sulla sperimentazione per entrare il più possibile nel percorso culturale di continuità oltre che di ospedale-territorio, anche di continuità rispetto ad obiettivi più generali? È importante ricordare che questo decreto è in qualche modo un ritorno alla "normalità", dopo un periodo caratterizzato da una corruzione dichiarata che aveva reso il contesto italiano un'eccezione. Infatti sperimentare in medicina territoriale è la cosa più ovvia e normale. Era anormale il non poterlo fare. Per lungo tempo la sperimentazione è stata sequestrata in modo anomalo dagli universitari. Quando ci si è resi conto che questo non era più compatibile con le esigenze della ricerca stessa, pian piano si sono fatte delle concessioni. In primo luogo agli ospedalieri, ai quali non era concessa la possibilità di sperimentare, data la difficoltà di riconoscere l'esistenza di un ruolo propositivo di produzione di conoscenza laddove la medicina veniva praticata e non solo laddove veniva pensata; in secondo luogo alla MG. È chiaro che questo "ritorno alla normalità" è di fatto una fortissima innovazione. Infatti

dott. G. Tognoni

il problema del decreto si traduce in un problema culturale, in quanto ritornare a pensare alla MG come luogo di produzione di conoscenza, sembra essere oggi un evento raro, non solo in Italia ma più in generale a livello internazionale.

Analizzando la storia di quanto è stato prodotto in MG in termini di nuove conoscenze, si incrocia un evento, la ricerca sui contraccettivi, che di fatto ha mutato più la storia della popolazione che quella della medicina. La contraccezione, infatti, è stata il prodotto di un tempo culturale in cui, a fronte di un cambiamento nella società del concetto di riproduzione, l'unico modo per fare sperimentazione era quello di riconoscere, in un'Inghilterra del Sistema Sanitario Nazionale degli anni '60, la necessità di condurre un'enorme sperimentazione in MG. Gli specialisti praticamente non esistevano e, sebbene i ginecologi e gli ostetrici fossero una delle lobby inglesi più forti, il *Royal College* lanciò questa grande azione condotta con un semplice supporto di tipo epidemiologico. Il follow-up che ne è seguito ha prodotto, utilizzando dei criteri assolutamente banali, una cultura impensabile sotto tutti i punti di vista. Tra parentesi, questo trial oggi sarebbe bocciato senz'appello per il modo in cui le donne arruolate venivano valutate, diagnosticate e seguite!

Dunque la MG può tornare ad essere, o cominciare ad essere, un luogo di produzione di conoscenza, sapendo che, chi non produce conoscenza non potrà mai applicarla in maniera intelligente e che la sperimentazione deve essere espressione di un modo di porsi di fronte ai bisogni e alle domande della sanità.

Deve essere quindi assolutamente chiaro che, mentre in tutta la sperimentazione classica viene selezionato un singolo problema, nell'ambito della MG non è praticamente possibile separare pazienti portatori di singoli bisogni o di singole domande. Questo ha delle implicazioni rilevanti. Infatti, se il problema è rappresentato dalle domande della sanità, la metodologia deve essere al servizio di tali domande e non di risposte più o meno ipotetiche.

Una sperimentazione al servizio delle risposte, infatti, è una sperimentazione che nasce in presenza di un nuovo farmaco potenzialmente utilizzabile per un dato problema. La metodologia in questo caso, tenendo conto delle caratteristiche del farmaco, definisce un protocollo sperimentale (*end-point*, criteri di inclusione/esclusione, controlli statistici, ecc.), che consente di identificare una differenza statisticamente significativa tra due farmaci o trattamenti. In un'ottica di questo tipo risulta difficile inserire la storia di pazienti nel lungo periodo, in quanto ci si collocherebbe nel contesto peggiore per mettere in evidenza un'eventuale differenza specifica e ristretta tra due farmaci. Infatti le variabili di confondimento rischierebbero di essere dominanti rispetto ad *end-point* misurabili con diverse tipologie di scale.

La novità cui ci troviamo di fronte implica anche una riflessione sull'applicazione delle *GCP* da parte dei Comitati Etici nella valutazione di nuovi disegni sperimentali, necessari per rispondere a bisogni propri della medicina territoriale. Nascono quindi alcune domande:

1. sono disponibili criteri e competenze con cui valutare i nuovi disegni e l'operatività delle *GCP*?
2. come si conduce il monitoraggio nella medicina territoriale?

3. come lavorano le *CRO* (*Contract Research Organisation*) nella medicina territoriale?
4. quali sono le dotazioni di base per il medico territoriale?
5. come gestire il problema dell'inclusione diagnostica?

Sperimentazione come metodologia da innovare, quindi, con una medicina territoriale di fronte alla sfida posta da questi interrogativi.

Sarebbe molto interessante che il BIF, avendo pubblicato una serie di contributi di tipo metodologico, divenisse un osservatorio di contributi di innovazione metodologica, accompagnando in tal modo una crescita della metodologia sperimentale in MG.

Sul fronte dell'innovazione dei disegni sperimentali, si potrebbe pensare di passare da *end-point* discreti (beneficio/rischio) a valutazioni di *outcome* (efficacia e rischio) che richiedono necessariamente anche un altro modo di pensare la statistica. Ciò potrebbe essere uno dei modi per far rientrare nella sperimentazione clinica la grande variabilità prevista nella medicina territoriale, a partire da un decreto che adesso, non soltanto rende possibile ma in qualche modo fa presente che non è più lecito condurre sperimentazioni relative a problemi che si incontrano in MG, al di fuori di quel contesto. Ne consegue che, una proposta di sperimentazione relativa ad un trattamento cronico nell'asma a partire dall'ospedale, dovrebbe essere respinta dal Comitato Etico esaminatore perché metodologicamente inaccettabile.

Siamo di fronte ad un cambiamento di scenario che, divenendo più realistico e flessibile, mette veramente al centro i bisogni.

Si dice che normalmente l'Italia arriva in ritardo. Tuttavia in quest'occasione l'Italia finisce per essere l'unico Paese, o comunque uno dei pochi, a possedere una legge *ad hoc* per la medicina territoriale. Sarebbe, quindi, interessante un contributo da parte del Ministero della Salute che illustrasse i "vantaggi di arrivare tardi", come cioè, in Italia si siano identificati, a partire dai bisogni della sanità, dei luoghi di sperimentazione tipici della medicina territoriale e, una volta dichiarati formalmente, siano posti in competizione rispetto a coloro che tradizionalmente sono i custodi della sperimentazione. Un contributo in tal senso sarebbe utile anche rispetto a tutti i colleghi della Primary care a livello internazionale che hanno "tanta Primary care" ma pochissima sperimentazione. Da una valutazione fatta a suo tempo con Tombesi e Caimi sui trial che realmente hanno pesato in MG, era emerso che, da un lato erano molto pochi e dall'altro che generalmente erano coordinati da dipartimenti universitari che con la MG avevano molto poco a che fare. È evidente che i medici territoriali si giocano la loro identità. Per esempio, se si dovesse fare una ricerca sull'Alzheimer in MG, come si penserebbe di condurla? "Affittando" tanti neuropsicologi che vanno a casa dei pazienti, per sapere se effettivamente la differenza di quattro punti su una scala di MMSE evidenzia una diversa efficacia tra due farmaci? Oppure per vedere se tale differenza influenza la durata di una malattia della quale non si conosce neppure la prognosi? Da una valutazione reale è emerso che non si può predire quanto possa sopravvivere un paziente affetto da Alzheimer. A questo punto sorge la domanda: qual è la resa di un beneficio che, si viene dichiarato in sei mesi rispetto ad una sopravvivenza di tre anni è una cosa e rispetto a dieci è tutt'altra?

Tutto ciò è importante perché, se la sperimentazione in medicina territoriale parte dalla

MG stessa, non può essere una sperimentazione in attesa di proposte di progetto, ma deve corrispondere ad una propria progettualità che identifica tante sperimentazioni quante sono le domande.

Il decreto, molto saggiamente, prevede due anni di transizione durante i quali le sperimentazioni cliniche verranno valutate *anche* a livello centrale (CUF). È importante sottolineare che l'esame da parte della CUF non esclude assolutamente un ruolo, fin da subito, da parte dei Comitati Etici locali. Il problema che si pone è interessante perché a livello locale il rischio più grosso è quello di inventare dei Comitati senza competenze, che comunque debbono cercare di fare qualcosa. Si ripropongono, quindi, i quesiti visti in precedenza e ancora: le valutazioni di sperimentazioni non farmacologiche debbono tenere conto delle *GCP*? Se sì, fino a che punto, visto che tali norme si riferiscono sostanzialmente all'ambito farmacologico e legislativo? Ricordiamo che la sperimentazione in medicina territoriale non è consentita semplicemente per aumentare le capacità di registrazione. Questo è un obiettivo importante ma non è l'unico, anzi molti degli obiettivi non hanno nulla a che fare con questo. Come valuteranno allora i Comitati Etici quei protocolli che presentano metodologie *border line*?

Potrebbe essere interessante avviare una sorta di sperimentazione sull'interazione tra il livello centrale e quello periferico rispetto a degli obiettivi estremamente pragmatici. In questo senso, il primo aspetto e sicuramente il più importante è il paziente. C'è stata una tradizione e una storia di possibilità di abuso in ambito ospedaliero, cerchiamo di garantire una prospettiva diversa a livello territoriale!

Ad esempio, il rapporto tra il centro coordinatore e il centro satellite nelle sperimentazioni multicentriche. Attualmente, nella valutazione di una sperimentazione clinica, il Comitato Etico di un centro satellite è chiamato a valutare unicamente la fattibilità del protocollo nel proprio contesto. In realtà esso è responsabile in prima linea dei propri pazienti e ha quindi non soltanto il diritto, ma anche il dovere di entrare nel merito del singolo studio. Il problema diviene allora sapere se c'è qualcuno in grado di distinguere tra domande di tipo puramente ragionieristico/amministrativo e domande di fondo sul diritto piuttosto che sul senso di certi protocolli. È noto che, la sperimentazione in ospedale, salvo alcune eccezioni in campo oncologico, è una sperimentazione sponsorizzata dall'industria. Cioè è l'industria che è proprietaria dell'idea, dei dati, dei database, ecc.. Se la sperimentazione in medicina territoriale deve essere soltanto una ricerca sponsorizzata in questi termini, è difficile pensare che sarà in grado di produrre qualcosa di interessante.

Esiste però anche il problema di come faranno i Comitati Etici a gestire sperimentazioni poco pagate o non pagate affatto. È pensabile allora che siano le ASL a consociarsi e ad inserire tra le priorità aziendali di formazione permanente o di investimento (ex. Art. 12) le sperimentazioni che hanno realmente a che fare con le domande importanti per il SSN? In questo caso lo sponsor sarebbe la stessa ASL oppure gruppi/reti di medici. Si tratta di un campo assolutamente nuovo, per altro previsto dalle *GCP* che definiscono in modo assolutamente generico lo sponsor come chi ha l'idea che diviene poi sperimentazione.

Da più parti si afferma che il consenso informato non è lecito dal punto di vista legale,

che non serve a nulla, mentre ciò che conta è la comunicazione. In medicina territoriale questo rappresenta l'ovvio, visto che il medico ha una storia di conoscenza dei propri pazienti. In questo caso, dunque, l'aspetto interessante del percorso formativo è rappresentato dall'opportunità di esercitarsi a tradurre il consenso informato in informazione. Analogamente interessante sarà vedere se, e quanto, i medici accreditati e l'ASL ritengono opportuno comunicare alla popolazione quante sperimentazioni sono previste, evitando così implicitamente la "troppa sperimentazione", come accade attualmente in certi reparti ospedalieri.

È infine possibile, sempre come parte dell'informazione ai pazienti, dichiarare alla popolazione l'esistenza di alcune aree di incertezza (dalle cure palliative al mal di testa) e l'intenzione da parte dell'ASL di fare rientrare chi ne è affetto in una sperimentazione? L'industria si sta già muovendo in questo senso, avendo allestito dei portali in internet per il reclutamento dei pazienti sia a livello nazionale che internazionale. Il paziente fornisce le proprie caratteristiche, entra in una lista di inclusione e accetta di essere contattato a casa per una successiva verifica circa il possesso o meno dei criteri di reclutamento previsti dal protocollo.

Tutto ciò diviene un compito molto interessante e provocatorio, nel senso più positivo, per i Comitati Etici locali che sono chiamati a ricercare una modalità per garantire la continuità tra l'etica individuale e quella collettiva e per far sì che la sperimentazione divenga effettivamente un passo in avanti per migliorare l'assistenza.

Aspettative e proposte della Medicina Territoriale

dott. M. Tombesi

Il decreto di cui oggi discutiamo, si riferisce alla sperimentazione di fase III e di fase IV. In realtà si possono individuare diversi ruoli e soprattutto diversi rapporti della MG nei confronti della sperimentazione. Una prima possibilità-rischio (che non è eliminabile del tutto e che forse non è neppure giusto che venga eliminata del tutto) è quella di far diventare il MMG e la MG un'area che si colloca nel ciclo produttivo delle "evidenze" di carattere sperimentale. Quindi, la sperimentazione clinica, se vista come una catena di montaggio in cui vengono prodotte nuove conoscenze, ad un certo livello necessita di un tipo particolare di manodopera, il MMG (operaio) e di un particolare laboratorio, che potrebbe essere la MG. La cosa più importante è invece considerare, o per lo meno tenere presente, la possibilità opposta, cioè che non sia tanto la MG che dà un contributo alla sperimentazione, intendendo per sperimentazione qualcosa che è comunque esterno ed estraneo, ma che vada invece riportata all'interno e diventi uno strumento o setting, anche assistenziale, appropriato ad affrontare questioni aperte.

Per quel che riguarda la fase III, sicuramente ci sarà la possibilità di condurre studi sperimentali su farmaci già introdotti in commercio per verificare eventuali possibilità di allargamento delle loro indicazioni terapeutiche. Tuttavia, buona parte della sperimentazione di fase III riguarderà nuove molecole e sarà proposta dall'industria farmaceutica. Questa parte della sperimentazione è sicuramente interessante, se si colloca all'interno dei punti di domanda già presenti nella MG. È quindi importante non giudicare come superficiale l'accettazione di proposte di questo genere. Personalmente, se un rappresentante dell'industria farmaceutica mi offrisse di sperimentare un farmaco sul raffreddore, sarei estremamente interessato.

Sarà necessario selezionare i progetti interessanti e pertinenti alla MG, riconducibili a domande reali, qualificate e già formalizzabili. Sapere in che quadro si descrivono e si collocano i problemi può essere certamente più utile che avere delle competenze tecniche nella scrittura del protocollo di un trial o nell'analisi statistica dei risultati. La qualità della ricerca non è la qualità del metodo (protocollo), ma la qualità della domanda a cui si può rispondere in modo metodologicamente corretto. Prima di fare un trial clinico bisogna

chiedersi se il trial può fornire una “risposta domandabile” (cioè il trial clinico è una metodologia di produzione di conoscenza che può essere realizzato benissimo nella medicina territoriale perché la domanda alla quale può rispondere è ben identificabile) e si deve auspicare che questa nozione di qualità possa essere condivisa tra i MMG e i partners promotori della sperimentazione.

Per esempio, lo studio PPP ha prodotto una conoscenza sull’efficacia dell’aspirina in prevenzione primaria, ma ha fornito anche conoscenze di carattere più complessivo, ossia di tipo epidemiologico sul rischio cardiovascolare in persone al di sopra dei 50 anni e in un contesto assolutamente pragmatico quale quello della MG che è un’area molto diversa rispetto ai centri ospedalieri di II e III livello per quanto riguarda l’identificazione, la selezione e l’inclusione dei pazienti negli studi clinici. I pazienti vedendo un cartello affisso nello studio, mi chiedevano se potevano essere inseriti nella sperimentazione. In base alla presenza o meno delle caratteristiche previste dai criteri di inclusione del protocollo, fornivo il consenso alla partecipazione allo studio.

La ricerca in MG non si limita alla sperimentazione clinica. La conoscenza non è fornita unicamente da trials clinici, che sono già di per sé ricchi di conoscenza quando vengono proposti. In MG hanno ancora molta importanza le indagini di carattere descrittivo sull’approccio a problemi non ben delineati e non descrivibili in soli termini diagnostici. Serve molto meno la *Evidence-Based Medicine* (EBM) piuttosto che una *Medicine-Based Evidence*. Inoltre, la fase IV (suddivisione usata in maniera strumentale e che andrebbe superata visto l’esempio del PPP che per certi aspetti è uno studio di fase III) non è solo la fase della farmacovigilanza, ma è possibile, e forse anche necessario, inserire gli studi di fase IV nell’ambito di ricerche più ampie, non focalizzate solo sull’aspetto farmacologico ma che prestino

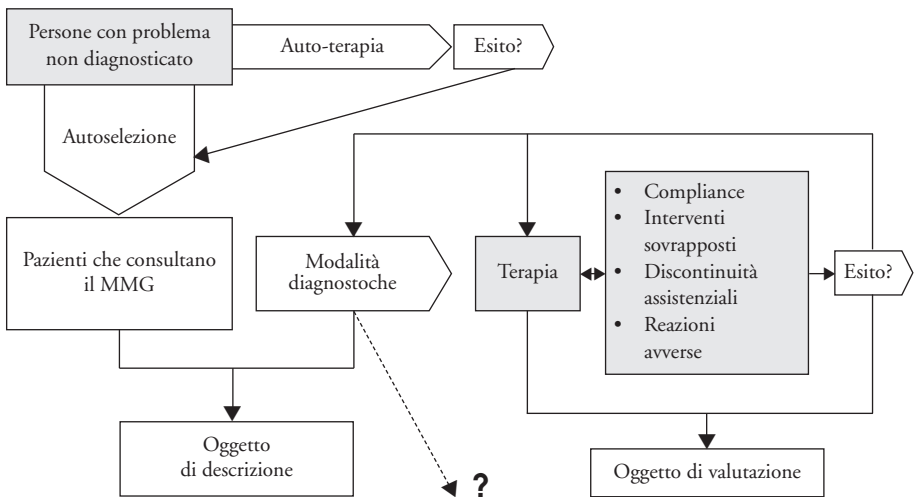


Figura 1: Storia “naturale” dei problemi e contesto di collocazione della ricerca.

attenzione al problema più complessivo in cui si colloca l'uso del farmaco.

Dunque, nell'insieme, questo approccio può riportare nella MG uno stile di ricerca pertinente ai suoi bisogni, alla sua cultura, senza artificiose separazioni tra ricerca e pratica, maggiormente applicabile, evitando la trasformazione della MG in un'area disponibile per la produzione di servizi a domanda (figura 1): quindi la ricerca al servizio della MG e non la MG al servizio della ricerca.

Vorrei concludere con una lista di possibili patologie che potrebbero essere prese in considerazione per gli studi clinici in medicina territoriale (*shopping list*):

- **Depressione maggiore o minore.**
Problemi: epidemiologia in MG, diagnosi!?, chi cura che cosa?, quali gli interventi terapeutici del MMG. **Sperimentazioni possibili:**
- Depressione minore e SSRI / triciclici / altro? Nei pazienti che rimangono in carico al MMG, confronto terapie / decorso / esiti vs psichiatria / esiti a lungo termine?
- **Disturbi cognitivo comportamentali dell'anziano.**
Problema: epidemiologia, sintomi, diagnosi, impatto familiare. **Sperimentazioni possibili:**
- Insonnia, agitazione notturna, nuovi farmaci, provvedimenti non farmacologici?
- **L'anziano politrattato.**
Problemi: epidemiologia degli anziani che assumono più farmaci (4-5-6?), descrizione della frammentazione assistenziale, monitoraggio compliance. **Sperimentazioni possibili:**
- Sospensione di farmaci privi di efficacia provata / di "conforto" / non indicati...
- **Osteoporosi.**
Problema: prevenzione delle fratture. Quali strategie possibili: prevenzione cadute, farmaci...)
- **Studi sul trattamento di sintomi quali il dolore, l'ansia...**
- **Infezioni delle vie aeree:**
- Influenza, prevenzione di complicanze / ospedalizzazione nei soggetti a rischio;
- Sperimentazione di strategie "astensioniste" di intervento delle URTI;
- Terapie delle polmoniti comunitarie.
- **La fibrillazione atriale:** epidemiologia (incidenza / prevalenza), stratificazione del rischio embolico, terapia anticoagulante, terapia antiaggregante?
- **Scompenso cardiaco nell'anziano:** epidemiologia, diagnosi, terapia
- **L'ipertensione diastolica isolata;**
- **Efficacia delle statine in prevenzione primaria nell'anziano >70 anni;**
- **Olio di pesce il prevenzione primaria (studio PPP-like);**
- **Costruzione tavole prospettiche del rischio CVS assoluto;**
- **Survey stabili di incidenza e prevalenza in MG (database);**
- **Percorsi dei pazienti nelle patologie a rischio di frammentazione assistenziale;**
- **Sperimentazione di linee-guida (richiesta di indagini strumentali, trattamento di condizioni ad alta prevalenza).**

Aspettative e proposte della Medicina Territoriale

dott. F. Bodini

La relazione tra medico e paziente è l'essenza della professione medica. La sperimentazione clinica in MG è la novità che sta entrando con forza nella pratica quotidiana del medico.

L'obiettivo che mi propongo è di cercare di evidenziare quali possano essere gli elementi di disturbo o di armonia all'essenza della professione medica, portati da questa novità e di avanzare alcune proposte pratiche.

Le modalità di rappresentazione del rapporto medico-paziente cambiano in rapporto ai mutamenti dell'etica in medicina.

Spinsanti, un autorevole bioetico, ha suddiviso le varie epoche dell'etica alle quali è collegato e collegabile, e dalle quali deriva la relazione medico-paziente.

Nella prima epoca, pre-moderna, il rapporto medico-paziente è regolato unicamente dall'etica del medico; il paziente è un soggetto passivo.

Nell'epoca moderna l'etica si allarga anche al paziente, che acquista autonomia, e alla società; nasce quindi il termine bioetica che comprende una pluralità di etiche.

Si prefigura un'epoca post-moderna, nella quale il rapporto medico-paziente è regolato da un'etica che si articola in tre momenti: l'etica del medico, la bioetica e l'etica legata all'equa distribuzione delle risorse.

Questi modelli di rapporto medico-pazienti, correlati alle diverse concezioni dell'etica, hanno implicazioni pratiche importanti.

La prima, quella pre-moderna, forse quella ancora più vissuta nella comunità medica, definisce un rapporto medico-paziente di tipo paternalistico: il paziente è un paziente ubbidiente e fa ciò che dice il medico. Il medico prescrive secondo scienza e coscienza.

Nell'epoca moderna si stabiliscono rapporti di *partnership*: il medico diventa un professionista e il paziente diventa utente: la novità è che gli viene riconosciuto il principio di autonomia e la possibilità di partecipare alle scelte terapeutiche. Attraverso il consenso informato paziente e medico prendono insieme la decisione.

L'epoca post-moderna ha i confini solo abbozzati: il medico diventa fornitore di servizi sanitari e il paziente-utente diventa cliente, che deve essere "soddisfatto". Alla novità della soddisfazione del cliente si aggiunge l'equa distribuzione delle risorse.

A questo punto sembra rilevante chiedersi in quale modo possano essere valutate le logiche della sperimentazione clinica controllata dal medico sperimentatore, che osserva la sua realtà attraverso la lente del rapporto medico-paziente.

In sostanza il medico può porsi l'interrogativo se partecipare ad un trial, con le sue regole rigide, possa essere negativo nei suoi rapporti con il paziente.

Ad esempio, nei trial clinici una delle procedure più importanti è la randomizzazione dei singoli pazienti. E' noto che tale procedura può comportare dei problemi nel contesto della medicina generale: allora come possibile soluzione si potrebbe ipotizzare che l'unità di randomizzazione non sia il singolo paziente, ma il medico, o un gruppo di medici o una intera ASL.

Inoltre anche gli studi osservazionali, condotti con rigore, possono essere rilevanti sia dal punto di vista culturale che pratico. A questo riguardo, si possono portare come esempio gli studi osservazionali di *outcome*, condotti dai Cardiologi Ospedalieri Italiani sullo scompenso cardiaco, i cui risultati sono stati molto apprezzati dalla comunità medica e il cui disegno di studio ben si adatta anche alla MG.

In definitiva, se la finalità comune è quella di offrire la migliore assistenza possibile ai pazienti, e se la logica della sperimentazione è utile al medico perché lo aiuta in questo compito, il successo della sperimentazione in medicina generale passa anche attraverso il riconoscimento delle logiche della MG.

Utilizzare disegni di studio che, senza perdere di scientificità, facilitino la condotta della ricerca sembra un momento importante: l'uso della "*cluster randomization*" e di studi osservazionali di *outcome* potrebbero aiutare il processo della ricerca in MG.

Aspettative e proposte della Pediatria

dott. M. Gangemi

Recentemente, presso l'Istituto "Mario Negri" si è tenuto un convegno su bambini e farmaci, durante il quale sono stati presentati i risultati di due indagini condotte nel contesto ospedaliero e in quello territoriale sul fenomeno dell'*off-label*, cioè sull'impiego in ambito pediatrico di farmaci al di fuori delle indicazioni autorizzate. Il fenomeno è risultato estremamente diffuso e le problematiche etiche connesse hanno condotto alla stesura di una carta dei diritti, in cui è stato evidenziato che, paradossalmente, per proteggere il bambino da esposizioni a ricerche inutili lo si espone all'uso di farmaci che non vengono sperimentati in ambito pediatrico.

È importante ricordare che per stimolare la ricerca in area pediatrica, la stessa Agenzia europea per la valutazione dei farmaci (EMEA) ha prodotto delle Linee Guida sulla sperimentazione in pediatria. Nell'introduzione, che si apre con un paragrafo dedicato alle considerazioni etiche, si legge: *"Ai bambini non dovrebbero essere somministrati farmaci che non risultino adeguatamente valutati nell'ambito della fascia d'età pediatrica. È responsabilità degli utilizzatori e delle autorità competenti, garantire a questi pazienti un accesso tempestivo a farmaci sicuri ed efficaci che possiedano informazioni accurate e solide dal punto di vista scientifico"*.

Più oltre, nel paragrafo dedicato agli aspetti scientifici, è riportato: *"Un'adeguata valutazione dei farmaci destinati ai pazienti pediatrici non può essere ottenuta mediante sperimentazioni nell'adulto, poiché esistono importanti differenze tra quest'ultimo ed il bambino (differenze farmacocinetiche; alterata risposta farmacodinamica per insufficiente maturazione di alcune funzioni recettoriali o di meccanismi omeostatici; intensi processi di crescita e sviluppo). Inoltre il paziente pediatrico soffre di patologie diverse o presenta una differente storia naturale della malattia rispetto all'adulto"*.

Nel capitolo dedicato alla tipologia di farmaci in cui si rende necessaria la sperimentazione in area pediatrica, le Linee Guida distinguono quattro categorie:

1. farmaci che interessano esclusivamente la popolazione pediatrica;
2. farmaci utilizzati nel trattamento di malattie che riguardano principalmente i bambini, che risultano di particolare gravità in questi pazienti o che hanno una storia naturale diversa rispetto all'adulto;
3. farmaci destinati al trattamento di patologie che affliggono

adulti e bambini e per le quali attualmente non è disponibile una terapia farmacologica;

4. farmaci per il trattamento di malattie in adulti e bambini, per le quali è già disponibile una terapia farmacologica.

Per quanto riguarda l'opportunità di testare direttamente un farmaco nel bambino oppure a seguito di sperimentazioni nell'adulto, le Linee Guida distinguono due situazioni. Nel caso di un prodotto destinato al trattamento di una specifica patologia pediatrica, lo sviluppo clinico può cominciare direttamente nei bambini. In caso contrario sono necessari dati consistenti circa la sicurezza e l'efficacia di un suo precedente impiego nell'adulto, prima di procedere con studi pediatrici.

Infine, come per l'adulto, anche nel caso di sperimentazioni pediatriche, si afferma che il tipo di studio in grado di fornire le evidenze sperimentali più attendibili è il trial randomizzato e controllato (RCT). Tuttavia in alcune circostanze particolari (per es. nelle malattie rare) può essere giustificato condurre sperimentazioni non controllate.

Tutto ciò per sottolineare l'importanza e la necessità della sperimentazione clinica sui farmaci destinati alla popolazione pediatrica. Tuttavia, è fondamentale ricordare che, in generale, la ricerca non si limita all'area farmacologica.

A tale proposito vale la pena ricordare che i pediatri territoriali hanno svolto negli ultimi 15 anni una costante attività di ricerca soprattutto di tipo osservazionale, mossi dalla curiosità di indagare il decorso naturale di alcune patologie, di valutare la propria attività prescrittiva e quindi l'utilizzo dei farmaci, di ipotizzare percorsi diagnostico-assistenziali che rispondessero in maniera più appropriata alle esigenze dei pazienti. Inoltre, in anni più recenti si è diffusa anche tra i pediatri di famiglia la consapevolezza della necessità di operare "in rete". Ciò ha portato alla creazione della "Rete SPES" nata per la sorveglianza delle malattie vaccino-prevenibili e promossa dall'Associazione Culturale Pediatri, dalla Società Italiana Pediatri, dalla Federazione Italiana Medici Pediatri e coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, che nell'anno 2000 ha riunito circa 500 pediatri, rappresentativi di tutte le regioni italiane, con una popolazione di circa 400.000 bambini fino ai 14 anni di età.

Tali iniziative hanno sempre avuto un ritorno formativo importante per i medici partecipanti, che si è tradotto in un miglioramento della qualità delle cure erogate ai bambini seguiti.

Ora, il nuovo decreto sulla sperimentazione in medicina territoriale apre ulteriori prospettive per la qualificazione professionale dei pediatri di famiglia. La novità cui ci troviamo di fronte, se da un lato offre indubbe opportunità, dall'altra nasconde non poche insidie. In primo luogo si pone il quesito della gestione della formazione del pediatra sperimentatore. È fondamentale che i medici ricercatori sviluppino un'identità culturale forte e indipendente, che consenta loro, ad un lato, di scegliere con competenza metodologica le sperimentazioni cui aderire e dall'altro di proporre essi stessi ricerche indipendenti rispondenti ai reali bisogni diagnostico/terapeutici della pediatria territoriale. È quindi necessario che fin da subito i pediatri di famiglia insieme alle ASL e possibilmente ai colleghi di MG, rivestano un ruolo di coordinamento e orientamento di tutte le iniziative di formazione destinate ai ricercatori.

Un altro aspetto cruciale, legato all'avvento della sperimentazione clinica nella medicina delle cure primarie, è rappresentato dal rapporto pediatra-genitore-bambino rispetto ai vantaggi, ai rischi e al significato complessivo della partecipazione ad un protocollo di ricerca. Siamo posti dinnanzi ad una sfida importante: utilizzare il "Modulo del consenso informato" destinato al paziente in una logica burocratico/formale, oppure farne un'occasione per attuare una reale informazione/formazione dei cittadini alla ricerca?

Infine, quale componente di Comitato Etico, vorrei sottolineare l'importanza di tale organismo, ribadito anche da quest'ultimo decreto. È infatti necessario incentivare la presenza dei pediatri di famiglia al suo interno, sia come momento di crescita professionale personale, che come stimolo per un confronto sempre più proficuo tra tutti coloro che sono coinvolti, a diverso titolo, nella gestione della salute pubblica ed in particolare in quella del bambino.

Sperimentazione e formazione in Medicina Territoriale

prof. L. Vettore

La ricerca scientifica è un catalizzatore di crescita anche in MG, come in ogni altro ambito della medicina e nelle attività umane in genere, perché solo attraverso la ricerca possono aumentare sensibilmente le conoscenze e le competenze individuali e di gruppo: in altri termini si può dire che la ricerca è di per sé un formidabile veicolo di apprendimento, tanto che si potrebbe coniare lo slogan: “cercando s’impara”.

La ricerca scientifica è anche un potente strumento di disciplina mentale: per questo anche coloro che non faranno mai i ricercatori di professione, dovrebbero all’inizio della loro carriera praticare un’esperienza di ricerca scientifica, perché questa insegna a ragionare ed è una palestra di rigore metodologico.

La ricerca è principalmente finalizzata alla scoperta di nuove conoscenze, ma in medicina essa deve anche portare alla produzione di risultati utili alla salute. Sul piano formativo la ricerca è inoltre una scuola di umiltà e di flessibilità, proprio perché fisiologicamente è costellata di errori: si tratta quasi sempre di errori involontari e quindi incolpevoli, legati ai limiti dell’intelligenza umana e quindi compagni di qualsiasi attività intellettuale; anche se può sembrare paradossale, si può affermare che molti errori scientifici a posteriori risultano addirittura utili, perché dalla loro analisi è possibile apprendere nozioni prima sconosciute che fanno progredire la scienza.

Inoltre bisogna sottolineare che nella ricerca scientifica nessuna conoscenza è definitiva e imm modificabile; questa consapevolezza dovrebbe mettere in guardia nei confronti di alcuni atteggiamenti “fondamentalisti” che colpiscono qualche volta anche gli uomini di scienza; se è indiscutibile che gli studi clinici controllati sono quanto di meglio la ricerca moderna può produrre – purché siano metodologicamente corretti - tuttavia questa verità che fonda la medicina basata sulle evidenze non può essere dogmatizzata: purtroppo non vengono prodotte evidenze scientifiche adeguate in tutti gli ambiti della medicina, ma solo in quelli che trovano finanziamenti adeguati (generalmente costosi); la carenza di studi controllati ha finora penalizzato soprattutto la MG, sia per la mancanza di strumenti e di finanziamenti adeguati, sia per la difficoltà oggettiva di impostare studi rigorosamente quantitativi in ambiti della medicina non facilmente oggettivabili e quindi misurabili: le così dette “aree grigie”.

D'altra parte non è costantemente apprezzabile nemmeno la ricerca scientifica prodotta in ambienti con maggiore consuetudine questa, quali sono gli ambienti clinici (non solo italiani): per esempio, in quante ricerche cliniche non vengono posti in anticipo in modo chiaro ed esplicito le finalità e i risultati attesi dalla sperimentazione, così da poter poi presentare i risultati reali – qualunque sia la loro valenza – come gli esiti effettivamente perseguiti dal progetto?

Insomma, la ricerca scientifica non s'improvvisa e tutti debbono faticare per imparare a farla in modo corretto e rigoroso.

I presupposti essenziali di ogni tipo di ricerca seria ed efficace possono riassumersi nei seguenti:

- stabilire obiettivi chiari e definiti;
- valutare realisticamente la possibilità di perseguirli e di raggiungerli;
- scegliere le metodologie appropriate agli obiettivi, *ma anche al contesto*;
- definire *setting* adatti e produttivi.

Di tali presupposti bisognerà non dimenticarsi nel momento in cui si aprono feconde prospettive di ricerca anche per la MG: infatti l'entusiasmo dei neofiti potrebbe far sottovalutare le difficoltà, proponendo obiettivi troppo distanti o ambiziosi, o scegliendo metodologie inadatte agli obiettivi e non tenendo conto del contesto specifico in cui la MG opera.

L'obiettivo essenziale del MMG resta quello di fare bene il proprio lavoro, tenendo conto dell'applicazione individuale delle conoscenze generali nella cura del paziente, e operando la propria scelta sempre con gli scopi di allungare la sopravvivenza e di migliorare la qualità della vita, che restano primari rispetto a quello della produzione di nuove conoscenze. Tuttavia i due tipi di scopi non sono naturalmente in conflitto tra loro.

Al contrario, la ricerca in MG ha diverse opportunità in quanto guarda alle aree del malessere, delle malattie acute banali, ma anche delle multipatologie croniche, in quanto opera in condizioni reali, in contesti complessi e si pone obiettivi relativamente semplici ma in popolazioni notevolmente ampie. Tutte queste sono certamente opportunità, che nello stesso tempo presentano criticità perché è oggettivamente difficile lavorare – e ancor più fare ricerca - in queste "aree grigie".

Le difficoltà metodologiche possono essere rilevanti, se non altro per ragioni organizzative: nella realtà più diffusa i MMG sono professionisti isolati e la comunicazione tra gli addetti è uno dei fondamenti della metodologia della ricerca; i risultati sono incerti se i punti d'arrivo non vengono definiti con chiarezza e realismo; inoltre, non ci si può nascondere il problema dei finanziamenti: questi derivano in gran parte dall'industria farmaceutica e sarebbe ingenuo pensare che questa li elargisca senza programmare accuratamente un proprio tornaconto dall'utilizzazione dei risultati attesi.

La considerazione realistica di queste difficoltà a fortiori deve condizionare le scelte degli ambiti di ricerca in MG, privilegiando la concretezza delle cose utilmente fattibili rispetto a principi validi ma adatti ad altri contesti; è certamente interesse del SSN che la salute dei cittadini venga tutelata da medici che sono in grado di aumentare la loro professionalità anche facendo attività di ricerca, purché ciò avvenga a livelli realisticamente sostenibili, cioè senza velleitarismi che distraggano la MG dalla sua missione fondamentale. In

un'ottica così flessibile e pur senza venir meno al rigore del metodo, nel setting della MG vengono meno le preferenze aprioristiche per gli studi clinici controllati rispetto agli studi osservazionali: la decisione sul tipo di studio da intraprendere deve tener conto innanzi tutto del tipo di obiettivi che ci si pone e di ciò che è possibile fare nella realtà. Inoltre bisognerebbe considerare che la MG può fare utilmente ricerca scientifica non solo a contenuto farmaco-terapeutico, ma anche epidemiologico, diagnostico, sul management e - perché no - sulla formazione.

A proposito di formazione, è possibile un matrimonio d'amore tra la ricerca e la formazione in MG? Io credo che sia possibile, purché siano rispettate le seguenti premesse fondamentali:

- da soli non s'impara, né si fa ricerca; da soli si possono acquisire informazioni (per es., attraverso Internet e i giornali, ma imparare non vuol dire solo acquisire le conoscenze, le nozioni per realizzare qualcosa; vuol dire anche saper fare cultura utilizzabile e applicabile; oramai non esiste più il ricercatore solitario e questa è una premessa perché ricerca e formazione in MG si realizzino grazie alle sinergie che si sviluppano in un gruppo o in piccoli gruppi;
- un ruolo formativo molto importante dev'essere svolto anche dal Sistema Sanitario Nazionale, che deve attrezzarsi per agire da *learning organisation* per far sì che i propri addetti imparino e continuino ad imparare;
- ogni sforzo sia di chi deve fare ricerca, sia di chi deve fare formazione è comunque giustificato solo se produce salute; non possiamo accettare che in MG si faccia ricerca solo per pubblicare, come succede spesso in altri ambiti della medicina; per questo gli obiettivi della ricerca in MG devono essere coerenti con quelli del Sistema Sanitario Nazionale;
- di fatto questi obiettivi debbono essere individuati consensualmente dall'*Authority* sanitaria e dagli operatori che ne sono coinvolti: non può esservi, in altri termini una frattura tra coloro che progettano le ricerche e i MMG usati solo come realizzatori (per lo più docili raccoglitori di dati); in realtà si farà contemporaneamente formazione e ricerca se chi raccoglie i dati lo fa in un clima di partecipazione creativa - ma rigorosa nel metodo - anche perché la creatività non va contro il rigore metodologico.

Tuttavia, stabilite queste premesse, è necessario anche affermare che gli obiettivi della ricerca in MG - come in ogni tipo di ricerca - devono essere supportati da competenze effettive sia nei contenuti sia nei metodi.

E allora, per favorire la crescita di queste competenze, quali sono gli obiettivi possibili dell'incontro tra MG e Università? Si può pensare - a mio avviso - a una sorta di *joint venture* senza monopoli espansionistici, ma anche senza difese vittimistiche, nella quale utilizzare esperienze formative e di ricerca, che - nonostante i molti limiti - sono cresciute anche nelle nostre Università negli ultimi lustri, condividere contenuti culturali validi (gran parte di chi lavora oggi nell'Università ha girato il mondo e ha imparato molte cose in altri Paesi) e soprattutto fruire di esperienze riguardanti gli indirizzi metodologici.

Proviamo a disegnare alcune indicazioni per la realizzazione di ricerche serie con valenza formativa efficace, nelle quali possa utilmente svilupparsi la collaborazione tra MG e Università:

- innanzitutto apprendere dall'esperienza sia i contenuti che il metodo (*learning by doing*);
 - in secondo, luogo essere stimolati ad apprendere e a ricercare (entrambi usano le stesse metodologie) partendo dalla necessità di risolvere i problemi (*problems solving*);
 - la terza fase può consistere nel definire percorsi (linee guida o *guidelines*) che aiutino nell'assunzione motivata di decisioni (*decision making*);
 - infine mettere in comune le esperienze personali nel confronto tra pari (*tutorial learning*), cioè cercare un confronto all'interno del gruppo per trovare insieme la soluzione dei problemi, mettendo contemporaneamente in gioco anche le esperienze individuali.
- Insomma, nella ricerca come nella formazione, il ciclo virtuoso parte dal problema e, con l'aiuto di qualcuno che fa da *maieuta* (non da trasmettitore di conoscenze), arriva al gruppo. In tutto ciò c'è poco spazio per la didattica tradizionale, fatta di lezioni *ex cathedra* che trasmettono nozioni scelte da altri, da memorizzare passivamente e in modo scarsamente critico nozioni teoriche con il grosso rischio dell'astrazione (sarebbe veramente paradossale se si pretendesse, per esempio, di istruire alla ricerca obbligando i futuri ricercatori a presenziale alle lezioni di illustri ricercatori in corsi intensivi di addestramento alla ricerca scientifica.).

Un altro punto di confluenza sinergica tra ricerca e formazione può essere rappresentato dall'educazione continua in medicina. Va come prima cosa apprezzato il fatto che nei progetti nazionali di formazione permanente si sia usata la parola "educazione": infatti, non si tratta solo di addestrare, cioè di insegnare a qualcuno a fare qualcosa; né solamente di istruire, cioè di trasferire informazioni; e non è neppure solo formare, cioè cambiare i comportamenti delle persone condizionandole ad agire adeguatamente per ottenere risultati migliori. La parola "educare" indica un processo di partecipazione attiva e responsabile dei soggetti interessati, nella quale ci si sforza di far emergere da ciascuno quanto di meglio già possiede; è un processo con una valenza culturale e intellettuale che ha relazioni non marginali con l'attività di ricerca. Deve essere infatti finalizzata al miglioramento continuo delle competenze professionali mediante – ma non solo - l'acquisizione di conoscenze scientificamente fondate e ha il dovere di cambiare in modo permanente e virtuoso i comportamenti personali non adeguati.

A questo proposito vale la pena menzionare un esempio di educazione continua in medicina, che si è concretizzato a Verona attraverso l'esperienza del progetto PSAT, consistente nella costruzione condivisa da parte di gruppi di MMG di Linee Guida diagnostiche e terapeutiche, seguita dalla loro applicazione sperimentale e collaborativa. Il progetto PSAT ha incarnato, sia pure con i limiti di qualsiasi esperienza sul campo, principi innovativi nella formazione medica continua.

Sono stati individuati cinque problemi sanitari rilevanti (diabete, ipertensione, scompenso cardiaco, malattia peptica, polmoniti); si è deciso di definire, mediante la discussione *inter pares*, le componenti di ciascun problema che richiedono l'acquisizione di nuove conoscenze; sono state svolte ricerche bibliografiche finalizzate alla soluzione del problema (secondo il metodo dell'EBM); è stato valutato criticamente e collegialmente il rapporto

tra benefici, rischi e costi delle soluzioni possibili; le soluzioni sono state adattate alla situazione locale e alle sue condizioni concrete; infine, è stata proposta congiuntamente, previa negoziazione, una Linea Guida non generica e astratta, e proprio per questo applicabile localmente.

La caratteristica originale del progetto sta nel fatto che l'ASL si è fatta *learning organization*, cioè ha partecipato attivamente dal punto di vista politico, finanziario e organizzativo; comunque la responsabilità scientifica e operativa totale è stata dei MMG coinvolti; dall'esterno (nella fattispecie con la collaborazione di un docente universitario) c'è stata solo un apporto metodologico di indirizzo e moderazione.

Esperienze di questo genere aprono una finestra su un futuro nel quale molte cose stanno già cambiando, anche se per ora non ce ne possiamo rendere pienamente conto. Per lo sviluppo della ricerca medica nelle "aree di bisogno" della salute servono medici capaci di leggere e di modificare la realtà e che sappiano assumerne in prima persona la responsabilità soprattutto dove ciò è più importante e rilevante, cioè non solo nell'ospedale ma anche sul territorio.

Bisogna che i professionisti delle scienze della salute tengano conto con tempestività della evoluzione delle conoscenze scientifiche: in poco più di 50 anni si è passati dalla medicina individuale, principalmente basata sull'esperienza del medico, alla medicina delle popolazioni che misura i fenomeni nel loro esprimersi collettivo e traccia su basi quantitative le piste delle decisioni cliniche; per sostenere questa evoluzione si deve saper usare con pari maestria le conoscenze della fisiopatologia e le regole dell'epidemiologia, coniugando i progressi scientifici con i valori della medicina della persona; lo sviluppo recente e progressivo della "genomica" rappresenta una delle strade che consentiranno in un futuro abbastanza prossimo di applicare a livello personale in modo mirato le scelte terapeutiche: in altri termini nel momento in cui conosceremo meglio l'individualità genetica e fisiopatologica di ogni soggetto, cambierà anche il modo di affrontare i problemi terapeutici. Per tutto ciò servono medici in grado di tradurre correttamente e rapidamente le scoperte scientifiche in decisioni cliniche.

Un altro passo importante è dato dall'evoluzione dei sistemi sanitari: l'organizzazione della cura delle malattie dovrà essere potenziata da uno sforzo che il servizio sanitario dovrà produrre anche nell'educazione dei cittadini alla tutela responsabile della loro salute, mediante il cambiamento virtuoso degli stili di vita. Servono dunque medici esperti anche in educazione dei cittadini alla salute, educazione che non può limitarsi a una migliore informazione del paziente sulla sua malattia. Per ultimo, ma non e per importanza, questo tipo di responsabilizzazione avrà probabilmente una ricaduta positiva anche nel ridurre la spesa sanitaria senza diminuire la qualità delle cure.

In questa evoluzione positiva avrà un ruolo dominante la competenza che la MG dovrà imparare a esercitare armonicamente sia nella ricerca scientifica, sia nell'impegno formativo; questa competenza dovrà maturare in condizioni organizzative appropriate, tra le quali si propongono ragionevolmente i dipartimenti di MG, da costruire inducendo iniziative sinergiche capaci di coinvolgere positivamente sia l'Università che le organizzazioni culturali dei medici di famiglia.

Sperimentazione e politiche generali del farmaco

I decreti che sono stati emanati nel maggio '98 hanno modificato radicalmente l'assetto normativo italiano sulla sperimentazione clinica. Questo positivo cambiamento è avvenuto anche grazie alla consultazione e alla collaborazione maturata tra il Ministero della Salute e gli operatori del settore.

dott. M. Agostini

Noi ci complimentiamo con il Ministero della Salute e con il dott. Martini per il lavoro realizzato che ha visto anche il positivo contributo di Farindustria. Quest'ultima già da molto tempo aveva segnalato una insostenibile situazione riguardante i ritardi autorizzativi che negli ultimi anni hanno particolarmente penalizzato non solo le aziende ma anche i ricercatori italiani, praticamente esclusi dai grandi trials internazionali. Questa affermazione è confortata dai dati che lo stesso Ministero della Salute ha pubblicato nel rapporto inerente l'attività della CUF e del Dipartimento Farmaceutico dal 1998 al 2000, dal quale si può rilevare che nel '97 erano giacenti più di 1700 domande di sperimentazione e che il tempo di attesa oscillava da alcuni mesi fino ad oltre un anno. È quindi chiaro che con questa situazione era praticamente impossibile effettuare sperimentazioni nel nostro Paese e quindi partecipare allo sviluppo della ricerca clinica.

Questo quadro si è sostanzialmente modificato negli ultimi due anni e oggi è possibile riscontrare un incremento delle sperimentazioni effettuate nel nostro Paese con il conseguente recupero della credibilità nazionale sia da parte delle aziende che da parte delle Autorità competenti.

E' giusto ed opportuno chiedersi quale sia stata la causa di questo ritardo, di questa esclusione nel recente passato, dell'Italia dalla sperimentazione clinica internazionale. La domanda trova facile spiegazione osservando la normativa vigente nel nostro Paese prima del '98. Disposizioni vecchie, ferme al '78, che più volte si è cercato di modificare invano; una normativa farragginosa che addirittura per i nuovi prodotti prevedeva 5 passaggi autorizzativi: il primo di competenza dell'Istituto Superiore di Sanità che effettuava la propria valutazione ai fini dell'"innocuità"; il secondo di competenza della sottocommissione CUF e della Commissione medesima, per arrivare poi ai Comitati regionali ai Comitati Etici locali e alla definitiva autorizzazione da parte delle ASL. Finalmente il decentra-

mento autorizzativo, introdotto dai nuovi decreti del maggio '98 ha modificato sostanzialmente il quadro normativo riducendo i tempi di autorizzazione. Entrando più nel dettaglio, possiamo enfatizzare 3 importanti indicatori frutto della nuova normativa: le autorizzazioni alle sperimentazioni sono passate da 50 ad oltre 500; i tempi di attesa si sono ridotti dai precedenti 9-12 mesi ad un mese; i Comitati Etici da 20 sono diventati 240. Tuttavia, se i Comitati Etici hanno dato una risposta certamente positiva, in termini di efficienza, altrettanto non è avvenuto per le ASL. Infatti, di fronte ad una grande operatività da parte dei Comitati Etici, le ASL scontano ancora molti ritardi (anche di qualche mese) e questo mette a rischio l'intero processo autorizzativo. Quindi, se vogliamo che la situazione sbloccata nel '98 possa raggiungere gli auspici obiettivi, sarà necessario sensibilizzare concretamente le ASL.

Per quanto i decreti del '98 abbiano riequilibrato la situazione normativa italiana rispetto a quella di altri Paesi, era evidente una carenza o meglio una incompletezza riguardante l'impossibilità di effettuare la ricerca clinica con i MMG ed i PLS.

Questa carenza era stata da noi segnalata già da 2-3 anni, unitamente ai MMG. La mancanza di una precisa normativa al riguardo ci relegava insieme a pochi altri Paesi (Panama, Grecia e Corea del Sud) tra coloro che non avevano alcuna possibilità di sperimentare i farmaci nella medicina territoriale. Evidentemente queste considerazioni sono arrivate a maturazione e il Ministero della Salute, nel gennaio del 2000, ha avviato una prima consultazione con tutte le parti interessate: industria, medici di medicina generale, pediatri di libera scelta ed altre istituzioni.

Successivamente la CUF ha avviato un lavoro, durato quasi un anno, che si è concluso con la stesura di un documento che è stato nuovamente sottoposto alle parti per accogliere eventuali suggerimenti. Al di là del risultato, si è trattato di un processo di consultazione certamente positivo.

Vorrei ora accennare alcuni dei vantaggi della nuova normativa sulla sperimentazione clinica in MG e in PLS: la possibilità di valutare l'efficacia e la tollerabilità di un farmaco nelle reali condizioni d'uso, il miglioramento dell'aspetto assistenziale, la possibilità di effettuare sperimentazioni cliniche in un maggior numero di pazienti, l'opportunità, da parte delle aziende, di programmare investimenti in ricerca, con conseguenti riflessi positivi sul piano occupazionale.

Abbiamo avuto l'opportunità di trasferire alla CUF le nostre proposte su alcuni particolari punti. Il primo riguarda il campo di applicazione della norma: abbiamo auspicato che le disposizioni fossero applicate in prima istanza agli studi di fase III e in un momento successivo a quelli di fase IV. Ci risulta che il Ministero della Salute abbia ritenuto opportuno includere entrambe le tipologie di studi (fase III e fase IV). Ciò nonostante avremmo il desiderio che la fase III avesse particolare attecchimento in questo primo periodo nella MG e nella PLS poiché riteniamo che questa fase rappresenti quella di maggiore significato nello sviluppo del farmaco.

Il secondo aspetto riguarda le patologie sulle quali effettuare la ricerca. L'industria farmaceutica ha suggerito di non redigere un elenco di patologie, in quanto ciò avrebbe comportato, in ogni caso, una limitazione. Sarebbe stato più utile un riferimento, di tipo ge-

nerale, alle patologie che per frequenza e tipologia hanno la maggiore probabilità di essere osservate dai MMG e dai PLS in situazioni extra ospedaliere.

Il terzo punto riguarda la formazione. Conoscendo i problemi e gli orientamenti che erano stati espressi dalla Commissione permanente per la Formazione Continua, abbiamo accettato di non rientrare tra i promotori di iniziative formative pur ribadendo il ruolo fondamentale dell'industria su questo argomento e pertanto l'indicazione di non essere esclusi da questo circuito in quanto riteniamo di avere conoscenze e *know how*. Abbiamo inoltre segnalato la necessità di dover intervenire nell'effettuazione di corsi specifici sulle singole sperimentazioni in quanto ciascuna ricerca presenta le proprie specifiche connotazioni.

Per quanto concerne gli aspetti economici abbiamo affermato che, secondo il nostro parere, quella di dare un contributo anche in termini economici è una possibilità lecita che conferma e garantisce la trasparenza del rapporto professionale che si instaura tra chi esegue la sperimentazione e chi la propone; ciò anche per evitare distinzioni e discriminazioni tra sperimentazioni effettuate in ambito ospedaliero e quelle realizzate con la medicina ambulatoriale.

Che cosa dire dunque di questa nuova situazione che si prospetta? Farindustria giudica molto positivamente l'emanazione di questo decreto, che sappiamo essere stato firmato e che dovrebbe essere di prossima pubblicazione.

Vorremmo però dare alcuni suggerimenti che potrebbero aiutare l'attuazione pratica del provvedimento. La nuova norma prevede quattro passaggi autorizzativi: il primo è demandato alla CUF che per i primi due anni darà il giudizio di notorietà; il secondo è a carico del Comitato Etico del centro coordinatore, il terzo è quello che spetta al Comitato Etico locale, l'ultimo riguarda l'ASL. Non vorremmo che questa procedura riproponesse gli stessi problemi che abbiamo già vissuto con la normativa antecedente il 1998. Pertanto crediamo sia necessario lavorare insieme per far sì che queste fasi autorizzative avvengano in tempi brevi. Se dovessimo aspettare due o tre mesi per le autorizzazioni, ci troveremmo nuovamente ad essere esclusi dai circuiti internazionali della sperimentazione.

Pertanto, poiché questa è la giusta sede per fare qualche proposta, sottolineo l'opportunità che vengano attivate procedure parallele di valutazione che riguardino l'operato della CUF, quello dei Comitati Etici dei centri coordinatori, dei Comitati Etici locali e delle ASL. Questa procedura potrebbe comportare in alcuni casi del lavoro in più ma credo che la posta in palio sia talmente elevata che ne valga certamente la pena. D'altronde la Direttiva Europea sulla sperimentazione clinica, emanata all'inizio del mese di maggio u.s., e che dovrà essere recepita nel nostro Paese, precisa all'art. 9, comma 15 quanto segue: "lo sponsor può iniziare una sperimentazione clinica solo dopo aver ottenuto parere favorevole dal Comitato Etico e delle competenti autorità dello Stato... Le procedure per l'emanazione di tali pareri possono svolgersi in parallelo o meno a seconda delle preferenze dello sponsor".

La maggior parte dei Paesi membri che riceveranno tale direttiva e che sono all'avanguardia nel campo della sperimentazione clinica sono certamente preoccupati del fatto che eventuali impedimenti burocratici possano condizionare pesantemente la competizione sul piano internazionale. Ciò è vero anche per l'Italia dove è necessario lavorare assieme

per predisporre un modello operativo che tenga conto delle esigenze di tutte le parti. Chiedo infine se la CUF, già nei prossimi 6 mesi (periodo di latenza in attesa dell'entrata in vigore del decreto) non possa cominciare a valutare le domande di sperimentazioni cliniche degli sponsor, guadagnando in tal modo tempo prezioso. Termino ringraziando il Ministero della Salute per il lavoro svolto in questi ultimi anni e auspicando che veda presto l'uscita il decreto di modifica della normativa sulla sperimentazione di fase I e II di cui abbiamo recentemente discusso con il dott. Martini.

Sperimentazione e politiche generali del farmaco

Fino a qualche giorno fa, in Italia, come tuttora in pochi altri Paesi (Austria, Slovenia, Portogallo, Turchia, Grecia, Corea e Panama) non potevano essere condotte sperimentazioni cliniche in medicina territoriale. Con il DM del 10 maggio 2001 anche i MMG e i PLS potranno fare sperimentazione clinica. In particolare, l'attuazione di questo decreto permette di svolgere trials clinici di fase III e particolari sperimentazioni di fase IV (in funzione della rilevanza patologica, dell'intervento terapeutico, delle dimensioni del campione) per quelle affezioni che non richiedono ricovero ospedaliero e che sono largamente diffuse sul territorio. L'attività informativa e formativa sarà curata dal Ministero della Salute attraverso la realizzazione di un manuale tecnico-scientifico-normativo e attraverso l'attivazione di specifici corsi di formazione (allo scopo di responsabilizzare e formare personale in grado di valutare gli studi pre-clinici e clinici, la metodologia, la normativa, il Giudizio di Notorietà (GdN), gli aspetti etici e gli eventi avversi ed altri specifici aspetti legati alla sperimentazione dei farmaci).

dott. C. Tomino

La partecipazione alla sperimentazione clinica, inclusi i corsi specifici, sarà riconosciuta ai fini dei crediti formativi ed i criteri e le modalità applicative saranno definite, sentita la Commissione Nazionale per la Formazione Continua, con specifico decreto del Ministero della Salute.

Per i primi due anni, l'autorizzazione preliminare alla sperimentazione clinica sarà data dalla CUF, fermo restando la necessità di ottenere successivamente l'autorizzazione da parte dei Comitati Etici locali; dopo i primi 2 anni, che si possono definire "pilota" l'autorizzazione verrà emessa direttamente dai Comitati locali analogamente a quanto avviene per la sperimentazione clinica in ambito ospedaliero (*in accordo con i DD.MM.15 luglio 1997 e 18 marzo 1998*).

Per quanto riguarda i rapporti economici, come per la trials clinici in ambito ospedaliero, agli sperimentatori non è consentito intrattenere rapporti economici diretti con lo Sponsor che, dunque, dovranno essere regolati dall'ASL, la quale provvederà alla stipula della convenzione. La remunerazione dello sperimentatore potrà consistere preferibilmente in un potenziamento di strutture, servizi, apparecchiature e personale (ciò potrà essere definito in sede di stipula di convenzione).

I MMG e PLS che desiderano condurre una sperimentazione clinica dovranno essere iscritti in un apposito Registro, tenuto presso le ASL, che verrà aggiornato ogni sei mesi. Il Ministero della Salute, d'intesa con la conferenza Stato-Regioni, fisserà i criteri e stabilirà i requisiti (sulla base di riscontri effettuati nel periodo transitorio e quindi dopo i primi 2 anni dall'entrata in vigore del decreto) per l'iscrizione a tale Registro. Unicamente i MMG e i PLS inclusi nel Registro degli sperimentatori saranno autorizzati dal Direttore Generale della ASL, previo parere del Comitato Etico, a condurre la sperimentazione clinica (ove ciò non sia in contrasto con le priorità assistenziali dell'azienda stessa).

Per le ASL sono previsti ruoli e compiti ben precisi, tra cui: la compilazione e l'aggiornamento semestrale dell'elenco dei medici iscritti nel Registro, la verifica delle caratteristiche minime necessarie alla conduzione delle ricerche da parte dei medici territoriali, l'attivazione di corsi di formazione, la realizzazione di specifici corsi per la singola sperimentazione clinica, l'accertamento che la ricerca clinica non interferisca con le priorità di assistenza, formazione, e ricerca della ASL.

Per avviare una sperimentazione clinica si dovranno seguire specifiche procedure operative: lo Sponsor dovrà indicare nella domanda il nominativo dello sperimentatore coordinatore in Italia, allegando la lettera di accettazione, l'elenco delle Regioni e delle ASL in cui si intende eseguire la sperimentazione clinica; i Direttori Generali delle ASL saranno tenuti a trasmettere sia alle Regioni che al Ministero della Salute l'elenco dei medici autorizzati a condurre la singola sperimentazione clinica.

I primi due anni, durante i quali spetterà alla CUF autorizzare le ricerche, sono da considerarsi un periodo sperimentale che darà modo al Ministero di programmare eventuali futuri provvedimenti.

Analogamente alle sperimentazioni cliniche condotte presso le strutture pubbliche, anche quelle condotte in MG e PLS dovranno confluire nell'Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni Cliniche che avrà il compito di curare gli aggiornamenti periodici in materia e stilare un rapporto annuale sulle ricerche svolte (www.oss-sper-clin.sanita.it).

L'emanazione di questo decreto è di particolare importanza in quanto permetterà al medico e pediatra di base di inserirsi nel circuito della ricerca clinica nazionale, consentendo di studiare (evitando *bias* di pre-trattamento) l'efficacia e la sicurezza dei farmaci che vengono utilizzati nelle "patologie territoriali", con particolare riferimento alle situazioni di cronicità.

Conclusioni

A conclusione di questa mattinata che ha visto la presentazione e il commento di questo importante decreto da parte di chi maggiormente si è adoperato per la sua realizzazione, vorrei proporre due riflessioni.

Innanzitutto l'inscindibilità dei concetti di "Etica" e "Scienza". Nella normativa sulla sperimentazione clinica più recente e nella prassi ormai consolidata dei Comitati Etici locali, ha avuto modo di concretizzarsi un dibattito di eccezionale valore culturale, riconducibile a due snodi fondamentali: in primo luogo la sperimentazione clinica non è un semplice insieme di regole che una volta applicate costituiscono immancabilmente una garanzia di scientificità e tanto meno di eticità, di ciò che si sperimenta; secondariamente, se il rigore metodologico è requisito imprescindibile di "scientificità", non è indice implicito di "eticità" di una ricerca.

La seconda riflessione che volevo proporre riguarda la distanza di linguaggio/cultura tra "chi scrive decreti" e "chi produce ricerca". Il decreto sulla sperimentazione in medicina territoriale è stato affrontato e realizzato con un notevole impegno per tentare di superare la distanza e quindi coniugare gli aspetti legislativo/amministrativi e quelli scientifici della ricerca clinica.

Come già sottolineato da altri relatori, vorrei ribadire l'opportunità per i MMG e i PLS di condurre studi clinici e quindi di contribuire al processo di produzione di conoscenza e, di conseguenza, di sviluppo dell'autonomia culturale dell'intera categoria.

Deve essere tuttavia evitato il rischio che i MMG e i PLS vengano "reclutati" dall'industria e che si inseriscano passivamente nel processo registrativo di nuovi farmaci, anziché contribuire allo sviluppo di progetti di reale interesse per la medicina territoriale.

dott. N. Marini

APPENDICE

Decreto Ministeriale
10 maggio 2001

G.U. n. 139 del 18/06/2001

G.U. n° 139 del 18/06/2001
MINISTERO DELLA SANITÀ
DECRETO 10 MAGGIO 2001

Sperimentazione clinica controllata in medicina generale
ed in pediatria di libera scelta

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visti i decreti del Ministro della sanità 28 luglio e 25 agosto 1977, pubblicati rispettivamente nella Gazzetta Ufficiale n. 216 del 9 agosto 1977 e n. 238 del 1o settembre 1977; Visto l'art. 2 del decreto 4 dicembre 1990 del Ministro della sanità, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 297 del 21 dicembre 1990;

Visto l'art. 8, comma 11, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 139 del 19 giugno 1991;

Visto il decreto del Ministro della sanità 27 aprile 1992, pubblicato nel supplemento alla Gazzetta Ufficiale n. 139 del 15 giugno 1992;

Visto l'art. 1, comma c), del decreto del Presidente della Repubblica del 21 settembre 1994, n. 754, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 15 del 19 gennaio 1995;

Visto il decreto del Ministro della sanità 15 luglio 1997, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 191 del 18 agosto 1997, con il quale sono state recepite le linee guida dell'Unione europea in materia di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali;

Visto l'art. 115 del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 92 del 21 aprile 1998;

Visto il decreto del Ministro della sanità 18 marzo 1998, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998, recante le linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici;

Visto il decreto del Ministro della sanità 18 marzo 1998, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998, recante le modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche;

Visto il decreto del Ministro della sanità 19 marzo 1998, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998, riguardante il riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali;

Visto il comma 10 dell'art. 12-bis e il comma 2 dell'art. 16-bis del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, in cui si sancisce che la partecipazione a studi clinici controllati costituisce per i medici parte integrante della formazione continua;

Visto il decreto del Ministro della sanità 23 novembre 1999, pubblicato nella Gazzetta

Ufficiale n. 21 del 27 gennaio 2000, riguardante la composizione del Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali;
Visto il decreto del Ministro della sanità 3 gennaio 2000, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 53 del 4 marzo 2000, riguardante gli accertamenti ispettivi sulla osservanza delle norme di buona pratica clinica;
Vista la circolare ministeriale 5 ottobre 2000, n. 15, pubblicata nel supplemento alla Gazzetta Ufficiale n. 262 del 9 novembre 2000;
Considerato che il contesto di diagnosi e cura di molte patologie rilevanti in termini di salute pubblica appartiene all'ambito dell'assistenza extra ospedaliera;
Considerato che la valutazione controllata dei profili di efficacia e di sicurezza dei medicinali deve essere condotta nelle condizioni e secondo le modalità delle realtà assistenziali;
Considerata pertanto la necessità di condurre, per determinati farmaci, la sperimentazione sul territorio e di avvalersi a tal fine dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta;
Considerato che l'avvio di tali sperimentazioni richiede garanzie particolari, una specifica formazione e l'opportunità di una fase transitoria;
Sentita la Commissione unica del farmaco nella seduta del 3 e 4 aprile 2001;
Acquisito il parere nella Conferenza Stato – Regioni nella seduta del 24 aprile 2001;

DECRETA:

Art. 1

1. Le sperimentazioni cliniche dei medicinali di fase III e particolari sperimentazioni cliniche di fase IV (di specifico interesse per la rilevanza della patologia, dell'intervento terapeutico e delle dimensioni del campione) possono essere effettuate da medici di medicina generale (MMG) e da pediatri di libera scelta (PLS), secondo le modalità riportate nell'allegato I che costituisce parte integrante del presente decreto.
2. I MMG e PLS autorizzati a condurre le sperimentazioni cliniche di cui al comma 1, debbono essere iscritti in apposito registro, istituito e aggiornato ogni sei mesi da ciascuna azienda sanitaria locale (ASL). Con decreto del Ministro della sanità, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome sono fissati i criteri e definiti i requisiti per l'iscrizione dei MMG e PLS nel sopra citato registro, sulla base dei risultati e dei riscontri effettuati nel periodo transitorio di cui al successivo comma 1 dell'art. 2.
3. Il Ministero della sanità svolge attività di formazione finalizzate a migliorare le competenze nella ricerca clinica dei MMG e PLS, ad uniformare le procedure di conduzione ai requisiti richiesti dalle norme di buona pratica clinica, e agli accertamenti ispettivi del Ministero della sanità.
4. La partecipazione alla sperimentazione, inclusi i corsi specifici di cui ai punti 3.1.4 e 3.1.5 dell'allegato, sarà riconosciuta ai fini dei crediti formativi previsti dall'art. 16-bis del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229. I criteri e le modalità applicative saranno de-

finite con specifico decreto del Ministro della sanità, sentita la Commissione nazionale per la formazione continua.

Art. 2

1. Per i primi due anni dall'entrata in vigore del presente decreto, le esenzioni dagli accertamenti sui medicinali da utilizzare nelle sperimentazioni cliniche che prevedono la partecipazione dei MMG e PLS, di cui al decreto ministeriale 18 marzo 1998 richiamato in premessa, sono rilasciati dal Ministero della sanità, previo parere favorevole della Commissione unica del farmaco (CUF). Il Ministero della sanità autorizza l'inoltro del protocollo al Comitato etico competente previo parere favorevole della stessa Commissione.
2. Nulla è mutato nel merito delle procedure adottate dai responsabili della ASL in cui operano i MMG e PLS per autorizzare l'effettuazione delle sperimentazioni cliniche.
3. Trascorso il periodo transitorio di cui al comma 1, si applicano le procedure di cui ai decreti ministeriali 15 luglio 1997 e 18 marzo 1998 richiamati in premessa.

Art. 3

Non è consentito agli sperimentatori intrattenere rapporti economici diretti con lo sponsor; ogni eventuale rapporto di natura economica relativa agli sperimentatori deve essere intrattenuto dalla ASL che deve provvedere alla stipula della convenzione.

Art. 4

1. Per quanto non espressamente disciplinato dal presente decreto, si applicano alle sperimentazioni cliniche dei medicinali di fase III e IV effettuate dai MMG e PLS le disposizioni ministeriali vigenti.

Art. 5

Il presente decreto sarà trasmesso agli organi di controllo per la registrazione ed entra in vigore il primo giorno del sesto mese successivo a quello di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale.

Roma 10 maggio 2001
Il Ministro: Veronesi

Registrato alla Corte dei Conti il 7 Giugno 2001
Ufficio di Controllo Preventivo sui Ministeri dei Servizi alla Persona
e dei Beni Culturali, Registro n. 2, Foglio n. 312

ALLEGATO I

1. Ambito di applicazione

1.1. Le sperimentazioni di cui al presente decreto si riferiscono alle affezioni non richiedenti ricovero ospedaliero largamente diffuse sul territorio nei riguardi delle quali si ritengano opportune sperimentazioni controllate da condurre completamente o parzialmente in sede extra ospedaliera con il coinvolgimento dei MMG e dei PLS.

1.2. I MMG e i PLS, inclusi negli appositi registri delle ASL, sono autorizzati dal direttore generale della stessa azienda ASL, previo parere del proprio Comitato etico o di quello di riferimento individuato dalla regione, a condurre le sperimentazioni di cui al punto 1.1. Il direttore generale autorizza la sperimentazione ove non sia in contrasto o di ostacolo alle priorità assistenziali e programmatiche della propria azienda.

1.3. I risultati delle sperimentazioni dovranno comunque essere resi noti e potranno essere utilizzati ai fini dell'inoltro delle domande di rilascio o di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del medicinale.

1.4. Le attività di sperimentazione possono essere condotte presso gli ambulatori dei medici singoli e/o associati dotati delle caratteristiche (logistica, strumentazione, ecc.) minime necessarie alla conduzione della sperimentazione nel rispetto del protocollo di studio, dei principi di Buona pratica clinica (ICH-GCP).

2. Rapporti tra paziente, sperimentatore e proponente la ricerca

2.1. I MMG e i PLS esprimono volontariamente la propria disponibilità a condurre sperimentazioni, chiedendo di iscriversi ad apposito registro di cui al punto 1.2. La richiesta di iscrizione presentata alla ASL sarà corredata di ogni opportuna documentazione atta a comprovare la loro capacità a condurre sperimentazioni cliniche.

2.2. Le attività di sperimentazione devono essere considerate come una componente qualificante della attività assistenziale. La partecipazione a sperimentazioni dei MMG e PLS non produce effetti sui massimali di scelta e sul diritto a percepire indennità di piena disponibilità. Restano comunque valide le disposizioni di cui agli accordi collettivi nazionali e accordi decentrati.

2.3. Nessun rapporto economico può essere istituito direttamente tra lo sperimentatore e lo sponsor della ricerca. La remunerazione dello sperimentatore sarà definita dall'ASL di appartenenza nell'ambito dei propri programmi di assistenza e potrà consistere preferibilmente in un potenziamento di strutture, servizi, apparecchiature, personale. Tale potenziamento sarà definito in sede di stipula di convenzione di cui all'art. 3.

2.4. Lo sperimentatore che agisce senza le dovute autorizzazioni risponde di ogni eventuale illecito e danno. In tal caso, i dati di quello sperimentatore non avranno validità nell'ambito della sperimentazione stessa.

3. Ruolo e compiti delle ASL nella sperimentazione in MG e PLS

- 3.1. Sarà compito di ogni ASL attraverso una sua struttura all'uopo individuata: 3.1.1. Autorizzare i MMG e i PLS ad effettuare la sperimentazione, compilare e rendere noto un elenco dei medici che, avendone fatto domanda di iscrizione al registro di cui al punto 2.1, sono riconosciuti idonei ad effettuare sperimentazione clinica su farmaci.
- 3.1.2. Aggiornare almeno semestralmente l'elenco dei medici iscritti.
- 3.1.3. Verificare la sussistenza delle caratteristiche di cui al punto 1.4.
- 3.1.4. Attivare nell'ambito della convenzione, specifici corsi al fine di assicurare l'adeguata formazione dei MMG e PLS partecipanti alle sperimentazioni cliniche.
- 3.1.5. Prevedere che nell'ambito della convenzione economica sia prevista l'attivazione di specifico corso per la sperimentazione clinica approvata finanziato dallo sponsor e coordinato dalla ASL.
- 3.1.6. Sorvegliare che le attività di sperimentazione clinica controllata, come singoli progetti e nel loro complesso, siano coerenti e non interferiscano con le priorità di assistenza, formazione, ricerca della ASL e verificare che quanto richiesto dalla sperimentazione garantisca comunque l'assistenza terapeutica ai pazienti non inclusi nella sperimentazione e non rechi pregiudizio ai compiti previsti dagli accordi convenzionali ivi compresi quelli decentrati; a tal fine la ASL comunica almeno semestralmente alla regione competente per territorio la lista delle sperimentazioni approvate e i MMG e PLS coinvolti.
- 3.1.7. Predisporre e sottoscrivere la convenzione che regola gli aspetti finanziari e assicurativi con lo sponsor entro quarantacinque giorni dalla domanda, nonché l'eventuale remunerazione ai singoli sperimentatori.
- 3.1.8. Valutare le condizioni operative da adottare per le sperimentazioni proposte.
- 3.1.9. In accordo con il competente ufficio farmaceutico della ASL, analogamente a quanto avviene a livello ospedaliero, stabilire le condizioni necessarie a rispettare le regole di GCP-ICH per quanto riguarda l'approvvigionamento, la distribuzione, la conservazione, la contabilità e la restituzione dei farmaci oggetto della sperimentazione.

4. Procedure operative per avviare la sperimentazione in MG e PLS

- 4.1. Lo sponsor, nel presentare la domanda, indicherà lo sperimentatore coordinatore sul territorio nazionale ed allegherà la relativa lettera di accettazione.
- 4.2. Nella domanda presentata (a livello centrale per i primi due anni) lo sponsor indicherà l'elenco delle regioni e ASL su cui intende articolare la sperimentazione.
- 4.3. I direttori generali delle ASL provvederanno a trasmettere alle regioni e al Ministero della sanità l'elenco dei medici autorizzati a condurre la singola sperimentazione clinica.

STAMPATO NEL GENNAIO 2002
DA CIERRE GRAFICA
VIA CIRO FERRARI 5, CASELLE DI SOMMACAMPAGNA - VERONA
tel. 045 8580900 - faxx 045 8580907
e-mail: grafica@cierrenet.it
www.cierrenet.it